

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2014

Thèse N°084/14

**LE NEPHROBLASTOME :**  
**ASPECTS CLINICO-RADIOLOGIQUES HISTOLOGIQUES**  
**THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS**  
**(A PROPOS DE 34 CAS)**

THESE  
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/06/2014

PAR  
Mlle. HAJAR CHAACHOUÉ  
Née le 30/08/1986 à Fès

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

**MOTS-CLES :**

Néphroblastome – Masse Abdominale – Wilms – Cancer – Rein – Enfant

**JURY**

M. HIDA MOUSTAPHA.....PRESIDENT et RAPPORTEUR  
Professeur de la Pédiatrie

M. YOUSSEF BOUABDELLAH.....  
Professeur de la chirurgie pédiatrique

Mme. SANAE CHAOUKI .....  
Professeur de la Pédiatrie

Mme. LAILA CHBANI.....  
Professeur d' Anatomie Pathologie

Mme. SARRA BENMILOUD ..... Membre associé  
Professeur Assistant de la Pédiatrie

} JUGES

---

# PLAN

---

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCTION .....  | 8  |
| DONNEES GENERALES SUR LE REIN ET LE NEPHROBLASTOME.....                         | 10 |
| I.EMBRYOLOGIE DU REIN .....   | 11 |
| II.HISTOLOGIE NORMALE DU REIN .....   | 14 |
| III.ANATOMIE DU REIN [82,83] .....  | 18 |
| PATIENTS ET METHODES .....  | 25 |
| I.CADRE ET PERIODE DE L'ETUDE: .....  | 26 |
| II. CRITERES D'INCLUSION: .....   | 26 |
| III. CRITERES D'EXCLUSION:.....   | 26 |
| IV.VARIABLES ETUDIEES: .....  | 26 |
| V.ANALYSE STATISTIQUE : .....   | 28 |
| VI.FICHE D'EXPLOITATION: .....  | 28 |
| RESULTATS.....  | 37 |
| I.CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES : .....                                     | 38 |
| II.CARACTERISTIQUES CLINIQUES: .....  | 43 |
| III.BILAN RADIOLOGIQUE:.....  | 46 |
| IV.BILAN BIOLOGIQUE : .....   | 56 |
| V.Prise en charge thérapeutique : .....   | 58 |
| VI.Evolution et complications :.....  | 62 |
| VII.PRINCIPAUX RESULTATS :.....   | 64 |
| DISCUSSION .....  | 67 |
| I.DIFFICULTES ET LIMITES DE L'ETUDE: .....                                      | 68 |
| II.PARTICULARITEES EPIDEMIOLOGIQUES DES NEPHROBLASTOMES .....                   | 68 |
| III.FACTEURS PREDISPOSANTS AU NEPHROBLASTOME .....                              | 70 |
| IV.MANIFESTATIONS CLINIQUES DES NEPHROBLASTOMES .....                           | 76 |
| V.APPORT DE L'IMAGERIE DANS LE DIAGNOSTIC DE NEPHROBLASTOME .....               | 78 |
| VI.APPORT DE L'ANATOMO-PATHOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DU<br>NEPHROBLASTOME ..... | 87 |

|  |     |
|--|-----|
| VII.APPORT DE LA BIOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DE NEPHROBLASTOME ..... | 104 |
| VIII.PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....                             | 105 |
| Conclusion .....   | 149 |
| RESUMES .....  | 151 |
| BIBLIOGRAPHIE.....   | 158 |

## ABREVEATIONS

|              |  |
|--------------|--|
| <b>ADP</b>   | : Adénopathie                                    |
| <b>ASP</b>   | : Abdomen sans préparation                       |
| <b>ATCD</b>  | : Antécédents                                    |
| <b>AEG</b>   | : Altération de l'état générale                  |
| <b>AMG</b>   | : Amaigrissement                                 |
| <b>CVC</b>   | : Circulation Veineuse Collatérale               |
| <b>CHU</b>   | : Centre hospitalier universitaire               |
| <b>CRP</b>   | : C-Reactive Protein                             |
| <b>ECBU</b>  | : Examen cyto bactériologique des urines         |
| <b>HTA</b>   | : Hypertension artérielle                        |
| <b>HMG</b>   | : Hépatomégalie                                  |
| <b>IRM</b>   | : Imagerie par Résonance Magnétique              |
| <b>LDH</b>   | : Lactico déshydrogénase                         |
| <b>PPP</b>   | : péritoine pariétale postérieur                 |
| <b>NBL</b>   | : Neuroblastome                                  |
| <b>NFS</b>   | : Numération formule sanguine                    |
| <b>NPH</b>   | : Néphroblastome.                                |
| <b>NSE</b>   | : Neuron specific enolase                        |
| <b>NWTSG</b> | : National Wilms tumor study group               |
| <b>SIOP</b>  | : Société internationale d'oncologie pédiatrique |
| <b>SRCC</b>  | : Sarcome rénal à cellules claires               |
| <b>SMG</b>   | : Splénomégalie                                  |
| <b>TAP</b>   | : Thoraco-abdomino-pelvienne                     |
| <b>TDM</b>   | : Tomodensitométrie                              |
| <b>VCI</b>   | : Veine cave inférieure                          |

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Embryologie de l'appareil uro-génital
- Figure 2** : Coupe longitudinale passant par le hile montrant l'anatomie du rein
- Figure 3** : Rapports du rein avec les organes retro péritonéaux
- Figure 4** : Fréquence annuelle des néphroblastomes de l'enfant
- Figure 5** : répartition des malades en fonction de sexe
- Figure 6** : répartition des malades en fonction du niveau Socio-économique
- Figure 7** : répartition des patients selon la couverture médicale
- Figure 8** : Répartition des malades en fonction du milieu l'origine géographique
- Figure 9** : Répartition des malades en fonction de la ville d'origine
- Figure 10** : répartition des malades en fonction des résultats de l'examen physique.
- Figure 11** : Radiographie thoracique de face montrant des nodules pulmonaires
- Figure 12** : *Radiographie thoracique de profil montrant des nodules pulmonaires*
- Figure 13** : échographie rénale montrant une masse du rein gauche en rapport avec un néphroblastome
- Figure 14** : image scannographique montrant un néphroblastome rénal gauche
- Figure 15** : image scannographique montrant un néphroblastome bilatéral
- Figure 16** : Image scannographique en coupe sagittale montrant des métastases pulmonaires
- Figure 17** : Image scannographique en coupe axiale montrant des métastases pulmonaires
- Figure 18** : Image scannographique montrant des métastases osseuses
- Figure 19** : Image scannographique montrant des métastases osseuses
- Figure 20** : pourcentage des néphroblastomes métastatiques et localisés

- Figure 21** : répartition des malades en fonction des localisations des métastases
- Figure 22** : répartition des malades en fonction du stade anatomopathologique
- Figure 23** : répartition des patients selon le traitement administré
- Figure 24** : répartition des malades en fonction de l'évolution.
- Figure 25** : Syndromes de prédisposition au Néphroblastome
- Figure 26** : photo montrant une masse de l'hypochondre gauche en rapport avec un néphroblastome
- Figure27** : Histoire naturelle des reliquats néphrogéniques
- Figure 28** : Options tactiques lorsqu'une tumeur envahit la VCI
- Figure 29** : Différents types d'exérèses partielles

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : répartition des malades en fonction de la tranche d'âge

**Tableau 2** : répartition des malades en fonction de délai de consultation

**Tableau 3** : répartition des malades en fonction des signes cliniques révélateurs

**Tableau 4** : délai entre la dernière cure de chimio et la chirurgie

**Tableau 5** : délai entre la chirurgie et résultats Anatomopathologique

**Tableau 6** : répartition des patients en fonction du résultat anatomopathologique

**Tableau 7** : Classification SIOP 2001 des tumeurs rénales de l'enfant

**Tableau 8** : Toxicité de la radiothérapie

---

---

# INTRODUCTION

---

---

Le néphroblastome ou tumeur de Wilms est une tumeur maligne du rein développée aux dépens du tissu rénal embryonnaire. C'est la tumeur rénale la plus fréquente de l'enfant (90%) et représente 5 à 10% des cancers en pédiatrie. Elle peut être uni ou bilatérale; avec un âge de prédilection de 1 à 5 ans et un pic de fréquence entre la 2ème et 3ème année de vie. Le diagnostic repose sur des arguments radio-cliniques. L'apport de l'imagerie (échographie et/ou tomodensitomètre (TDM) est primordial pour la confirmation du diagnostic. Le pronostic dépend du contexte clinique, de la chirurgie, et du résultat de l'examen anatomo-pathologique.

Du fait de sa croissance rapide, le néphroblastome exige une prise en charge précoce. C'est une tumeur curable dans 85% des cas. Son traitement reste l'un des meilleurs exemples du traitement multidisciplinaire moderne, associant la chimiothérapie initiale; la chirurgie +/- la radiothérapie.

Nous rapportons dans ce travail les différents aspects de la prise en charge diagnostique, thérapeutique et évolutive des néphroblastomes par rapport à notre expérience au sein de l'unité d'oncologie du service de pédiatrie de CHU Hassan II sur une période de trois ans et trois mois. Les objectifs de notre travail sont :

- Déterminer la prévalence des néphroblastomes au sein de l'unité d'oncologie du service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès.
- Etudier les aspects clinico-radiologiques et histologiques des néphroblastomes.
- Evaluer les résultats thérapeutiques et évolutifs ainsi que le pronostic.
- Identifier les difficultés de la prise en charge des néphroblastomes dans notre contexte.

---

**DONNEES GENERALES SUR  
LE REIN  
ET LE NEPHROBLASTOME**

---

## **I. EMBRYOLOGIE DU REIN** [82 ,83]

Au cours de la troisième semaine de la vie embryonnaire, le mésoblaste se divise en trois portions :

- Le mésoblaste para-axial ou somitique
- Le mésoblaste intermédiaire
- Le mésoblaste latéral

Les ébauches urogénitales dérivent du mésoblaste intermédiaire ou cordon néphrogène et se développent dans le sens cranio-caudal en donnant successivement 3 organes : le pronephros, le mésonéphros et le métanéphros.

1. Le pronephros situé dans la région cervicale, apparaît et disparaît au cours de la 4<sup>ème</sup> semaine de la vie embryonnaire.
2. Le mésonéphros apparaît à la fin de la 4<sup>ème</sup> semaine dans la région thoraco-abdominale. Les tubules mésonéphriques étagés s'ouvrent souvent dans le conduit mésonéphrique, qui s'abouche dans le cloaque. Seuls quelques tubules et le conduit mésonéphrique persistent pour former chez l'homme les conduits génitaux, et chez la femme les reliquats vestigiaux.
3. Le métanéphros apparaît dans la région caudale vers la 5<sup>ème</sup> semaine.

Il se développe à partir de deux structures d'origines différentes : le diverticule métanéphrique et le blastème métanéphrogénique.

- Le diverticule métanéphrique naît de la partie distale du conduit mésonéphrique et s'accroît dans le sens dorso-crânial. Il donne naissance à l'uretère, au pelvis rénal, aux calices et aux conduits collecteurs.
- Le blastème métanéphrogénique dérive du mésoblaste. Il se fragmente en « coiffes métanéphrogéniques » qui recouvrent les extrémités des conduits collecteurs. Chaque « coiffe » métanéphrogénique se différencie en vésicules métanéphrogéniques, puis en tubules métanéphrogéniques.

L'extrémité distale de chaque tubule s'élargit et s'invagine pour former la capsule glomérulaire. Le blastème métanéphrogénique donne ainsi le néphron et la capsule rénale.

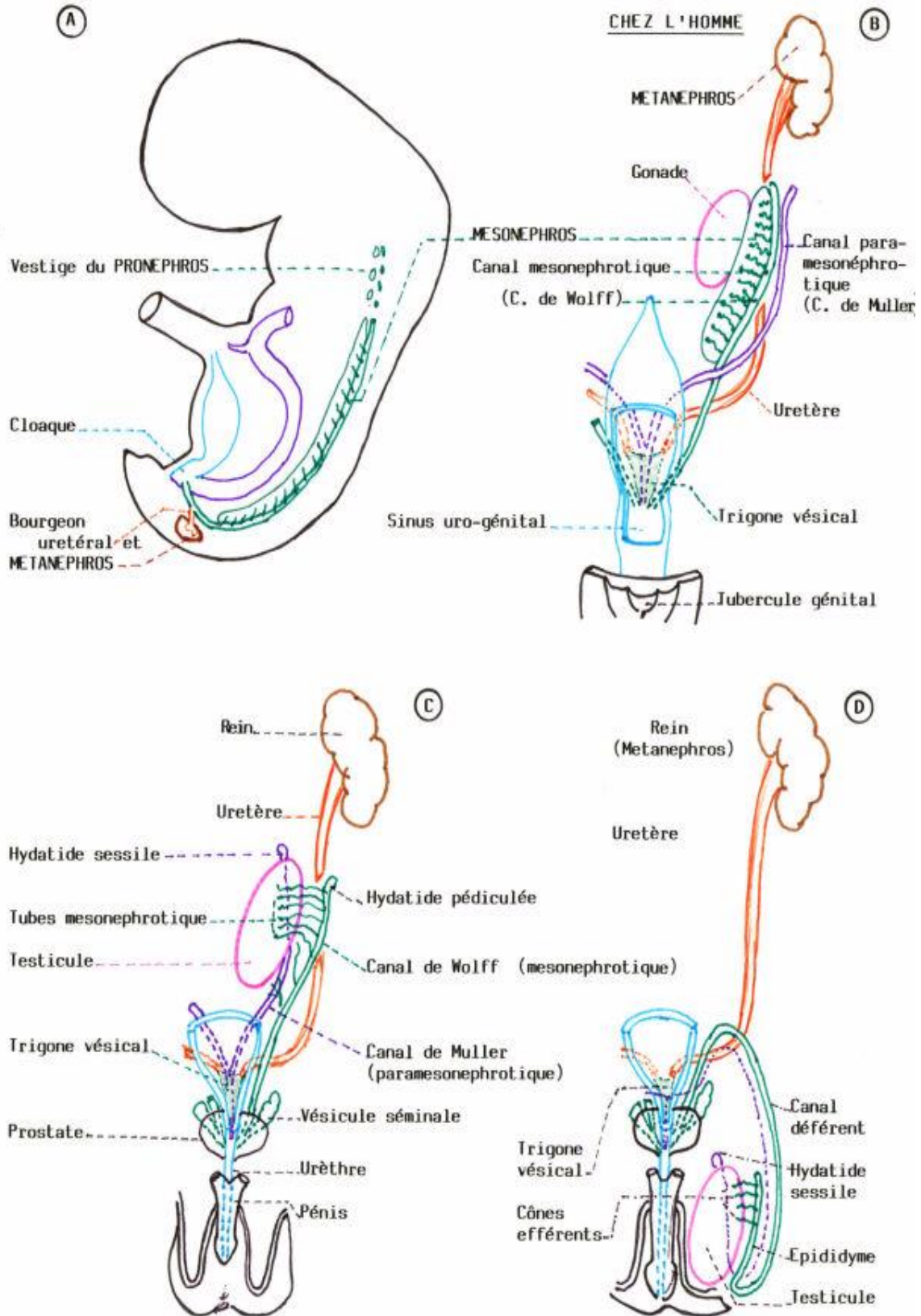


Figure 1 : Embryologie de l'appareil uro-génital

## II. HISTOLOGIE NORMALE DU REIN [82 ,84]

L'appareil urinaire comprend 2 portions qui diffèrent sur les plans embryologique, morphologique et physiologique :

- Il y a une portion glandulaire qui correspond aux néphrons et leur système vasculaire.
- Il y a une portion excrétrice qui correspond aux voies excrétrices de l'urine. Ces voies sont intra et extra rénales.

### A. ANATOMIE MICROSCOPIQUE

Le rein est constitué de deux régions :

- Une région interne plus claire : c'est la médullaire qui coiffe le hile du rein.
- Une région périphérique : c'est la corticale de couleur rose foncé.

#### 1. La médullaire

Elle est constituée par 4 ou 5 territoires triangulaires à base externe : les pyramides de Malpighi. Leur sommet fait hernie dans le hile et se termine au niveau de la papille dans une espèce d'entonnoir qui débouche dans le calice. Tous les calices débouchent dans le bassinet qui se continue par l'uretère.

Les pyramides de Malpighi présentent une striation longitudinale faite de l'alternance de traits clairs (tubes urinaires) et de traits sombres (vaisseaux droits) qui convergent vers la papille. Les pyramides de Malpighi sont séparées les uns des autres par des prolongements de la corticale : les colonnes de Bertin.

#### 2. La corticale

On y observe des formations triangulaires implantées par leur base sur les pyramides de Malpighi, ce sont les pyramides de Ferrein (4 à 500 par pyramide de Malpighi). Entre les pyramides de Ferrein, il y a les labyrinthes dans lesquels il y a de

petites formations arrondies : les capsules de Malpighi qui existent également au niveau des colonnes de Bertin.

### 3. Notion de lobe et de lobule

Il y a deux notions qui se dégagent de ce schéma :

#### ▪ Le lobe rénal

Portion du parenchyme centrée par une pyramide de Malpighi et limitée sur les côtés par des plans qui passent dans l'axe des colonnes de Bertin adjacentes.

#### ▪ Le lobule rénal

Portion de parenchyme centrée par une pyramide de Ferrein et limitée sur les côtes par des plans qui passent dans l'axe des labyrinthes adjacents.

## B. STRUCTURE HISTOLOGIQUE TOPOGRAPHIQUE

### 1. Le tube urinaire

Le rein est constitué par un grand nombre de tubes urinaires comprenant les néphrons et les tubes collecteurs.

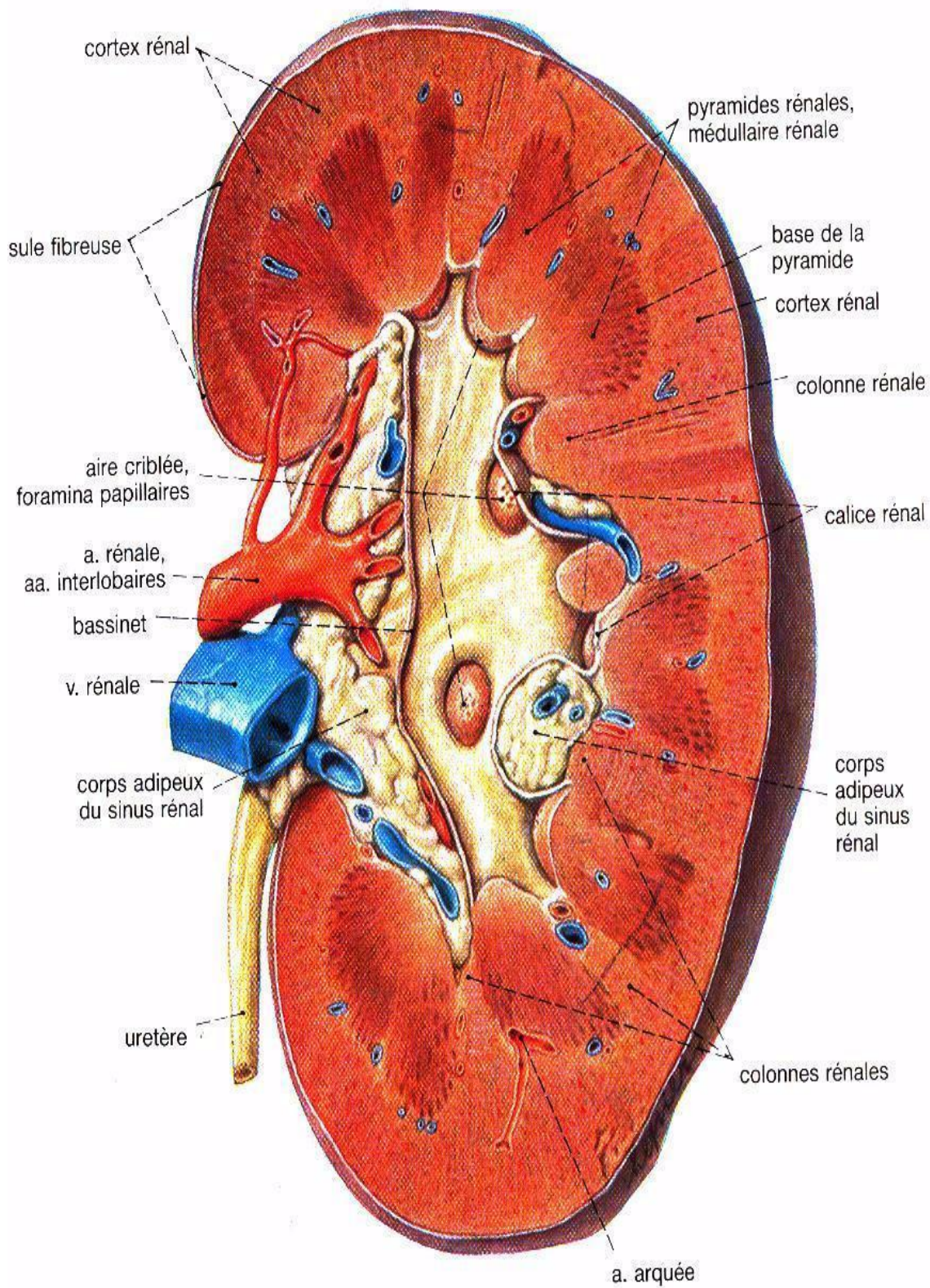
- Le néphron est une formation tubulaire constituée des éléments suivants :
- Le corpuscule de Malpighi, format arrondie comprenant un pôle vasculaire, lieu d'arrivée et de départ des artérioles afférentes et efférentes, et un pôle urinaire en continuité.
- Le tube proximal, dont le trajet se fait de façon très contournée au voisinage et autour du corpuscule de Malpighi.
- L'anse de Henlé, tube en épingle à cheveux fait de deux branches grêles, descendante et ascendante.
- Le tube distal, il comprend d'une part un segment rectiligne qui correspond à la fonction ascendante large de l'anse de Henlé, et d'autre part un segment contourné qui se met en contact intime avec le pôle vasculaire du corpuscule de Malpighi.

- Le tube contourné distal se jette à angle aigu dans le canal d'union. Les canaux d'union se jettent dans les tubes collecteurs qui se jettent à leur tour dans les tubes de Bellini. Ces derniers se continuent au niveau de la papille par les canaux papillaires qui débouchent dans les petits calices à travers la lamina Cribrosa.
- Il existe deux variétés de néphrons :
  - Les néphrons courts (85%) : Ils sont caractérisés par un glomérule de petit volume, situé dans la région corticale superficielle (glomérule cortical), une anse grêle courte ne possédant pratiquement pas de branche grêle ascendante.
  - Les néphrons longs (15%) : le glomérule plus volumineux situé près de la base de la pyramide de Malpighi (glomérule juxta-médullaire). L'anse grêle est longue. Ce sont des néphrons gardeurs de sel.

## **2. La circulation rénale**

L'artère rénale aborde le rein au niveau du hile où elle donne des branches de subdivision. Celles-ci donnent à leur tour des branches qui parcourent les colonnes de Bertin : ce sont les artères interlobaires qui abandonnent quelques artéριοles afférentes aux corpuscules de Malpighi. Les artères interlobaires se terminent presque à angle droit en artères arciformes. De ces dernières naissent les artères interlobulaires qui donnent les artéριοles afférentes aux corpuscules de Malpighi. De ces dernières partent des artéριοles efférentes très courtes qui se résolvent en réseaux capillaires pérıtubulaires qui vont rejoindre ensuite les veines interlobulaires.

En ce qui concerne le retour veineux, les veines interlobulaires se jettent dans les veines arciformes et ces dernières rejoignent les veines interlobaires, puis les veines rénales.



**Figure 2** : Coupe longitudinale passant par le hile montrant l'anatomie du rein

### **III. ANATOMIE DU REIN [82,83]**

#### **A. GENERALITES**

Les reins, organes sécrétant l'urine, sont au nombre de deux. 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, en arrière du péritoine, l'un à droite, l'autre à gauche de la colonne vertébrale, Chaque rein est orienté obliquement en bas et latéralement. Le rein présente une échancrure au niveau du hile où pénètre l'artère rénale et naît la veine rénale et le bassinet. Sa couleur est rouge brun, avec une consistance ferme mais très différente chez le sujet vivant par rapport au cadavre. En effet la tension interne liée à la richesse vasculaire et à l'urine donne une consistance plus tendue et moins friable à l'organe.

#### **B. MOYEN DE FIXITE**

Si le péritoine pariétal postérieur et le pédicule vasculaire participent à la fixation du rein, le principal moyen de suspension est réalisé par le fascia péri-rénal qui est solidement uni au diaphragme et aux éléments vasculo-nerveux pré-vertébraux ; et par la capsule adipeuse péri-rénale qui relie le rein au fascia péri-rénal par des travées conjonctives.

#### **C. RAPPORTS CHIRURGICAUX**

Les reins sont situés dans la fosse lombaire, constituée par le diaphragme, la colonne vertébrale et les éléments musculaires postérieurs et latéraux de la paroi abdominale. Dans la fosse lombaire, au sein d'une atmosphère cellulo-graisseuse décrite en 1895 par GEROTA, les reins sont situés dans la loge rénale fermée en haut et en dehors, ouverte en dedans vers les gros vaisseaux et en bas vers les fosses iliaques. Cette loge est délimitée par le fascia péri-rénal, lui-même constitué

par deux feuillets (antérieur et postérieur). Ces derniers fixés en haut sur le diaphragme, se rejoignent en dehors et se confondent en dedans avec l'adventice des éléments vasculaires du pédicule. C'est par l'intermédiaire des parois de cette loge que se font les rapports du rein.

### 1. Rapports antérieurs

⇒ **Rein droit** ; Il 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 mésocolon transverse
- Avec l'angle colique droit à sa partie inférieure
- Enfin, plus en dedans, en avant du duodénum avec la partie droite du côlon transverse et de son méso.

⇒ **Rein gauche** ; Il 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 gastrosplénique, et de la partie gauche du ligament gastro-colique.
- La partie inférieure du rein répond en avant à l'angle colique gauche accolé par le fascia de Told et au mésocolon gauche.

### 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 11<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> côte, 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 petits obliques 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.

### **3. Rapports internes**

Ils sont représentés essentiellement par les gros vaisseaux et le psoas, veine cave inférieure à droite et 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.

### **4. Rapports supérieurs**

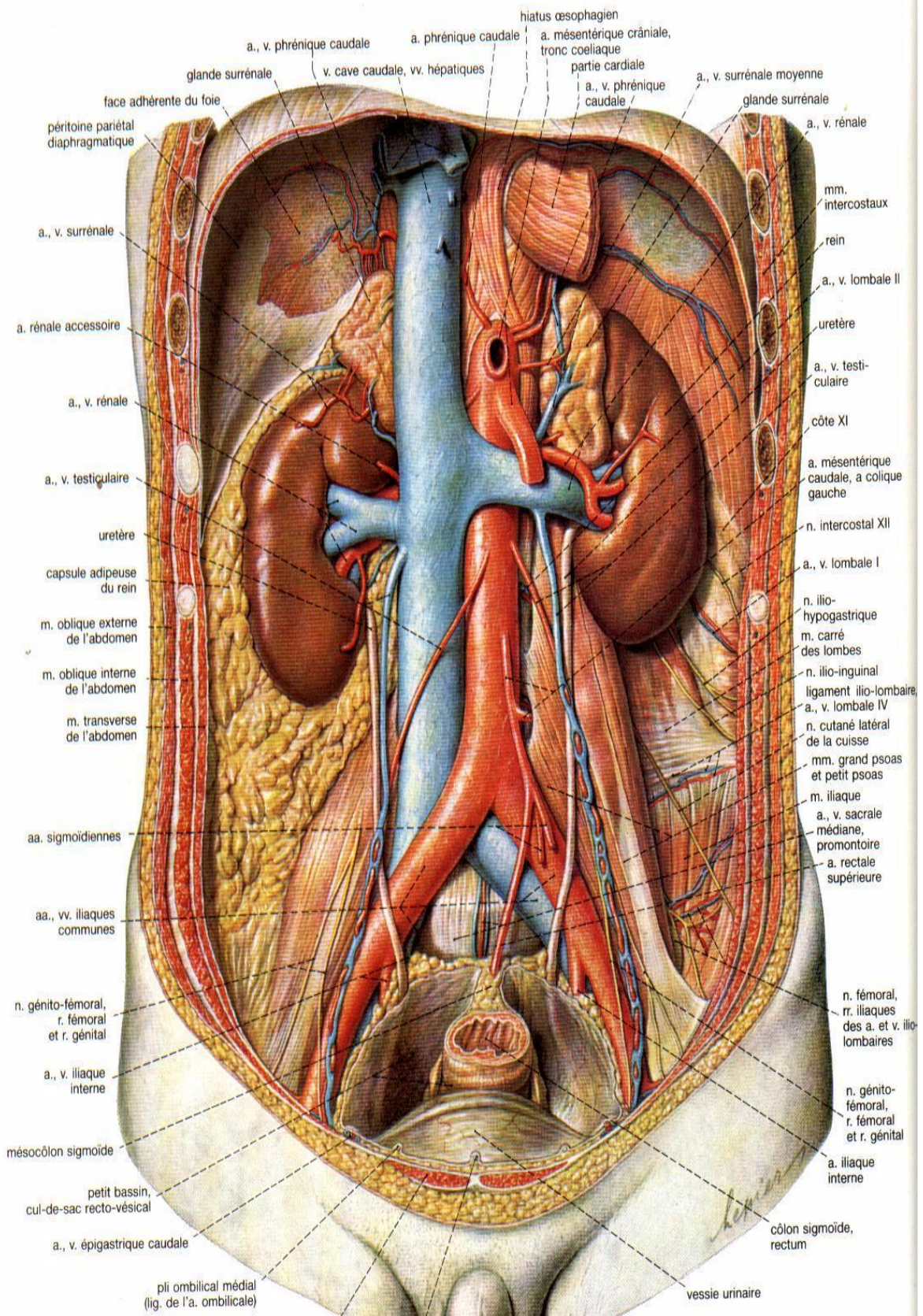
A droite comme à gauche, la glande surrénale coiffe le rein dont elle reste distante, séparée du rein par le ligament inter-surréno-rénal.

### **5. Rapports inférieurs**

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

### **6. Rapports externes**

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



**Figure 3 : Rapports du rein avec les organes retro péritonéaux**

## D. VASCULARISATION RENALE

### 1. Vascularisation artérielle

Les artères rénales sont au nombre de deux, une par organe. Elles naissent du bord latéral de l'aorte au niveau de la deuxième vertèbre lombaire. A droite, l'artère rénale est plus longue et chemine en arrière de la veine cave pour arriver au hile rénal. Les artères se divisent alors en branches pré-pyélique et rétro-pyélique. Les anomalies sont fréquentes, essentiellement représentées par les artères qui naissent directement de l'aorte, polaire inférieure plus souvent que supérieures.

La vascularisation intra-rénale est représentée par des branches terminales qui pénètrent dans le parenchyme au voisinage des papilles. Ces branches péri-pyramidales ou artères lobaires se divisent en branches interlobulaires au niveau de la base de la papille.

Des anastomoses existent entre le système artériel terminal rénal et des artères voisines, en particulier au bord externe du rein où un arc exo-rénal reçoit des ramifications d'artères surrénaliennes, spermatiques ou ovariennes, urétériques, et diaphragmatiques. Ces anastomoses peuvent partiellement suppléer une interruption du flux artériel principal si elles sont particulièrement développées.

Des caractères particuliers de cette vascularisation ont été notés :

- La vascularisation rénale est de distribution **radiaire et terminale**, elle est responsable en cas de lésion vasculaire de l'ischémie du territoire intéressé
- L'absence de symétrie absolue entre les cotés droit et gauche
- La grande variabilité des vaisseaux et l'absence de segmentation fixe. Le plus souvent ils existent trois segments : antérieur, postérieur et inférieur ou deux segments, antérieur et postérieur séparés par le **plan avasculaire de Hyrtl**, situé un peu en arrière du bord externe du rein.

- L'absence de corrélations entre les distributions artérielle, veineuse et calicielle.

## **2. Vascularisation veineuse**

Les veines rénales naissent à la surface du rein, au niveau de formations veinulaires, les étoiles de VERHEYEN. A la base de la pyramide, elles constituent une voûte veineuse sus pyramidale, qui donne des veines péri-pyramidales ou lobaires. Leur réunion dans le sinus donne les veines rénales. Elles émergent à ce niveau puis se jettent dans la veine cave inférieure à peu près au même niveau que la naissance des artères rénales. La veine rénale gauche plus longue chemine sur la face antérieure de l'aorte, dans la pince effectuée par l'artère mésentérique supérieure de l'aorte. Le système veineux rénal est riche en collatérales :

- Les veinules de la capsule adipeuse du rein, formant une arcade exo-rénale, et anastomosée avec les veines intra-rénales et avec le réseau sous cutané.
- Les veines du bassin et de l'uretère
- La veine rénale gauche reçoit en outre, la veine surrénale principale formant souvent un tronc commun avec les veines diaphragmatiques inférieures gauches, la veine surrénale inférieure, la veine spermatique ou utéro-ovarienne et la 2ème ou 3ème veine lombaire gauche.

La veine rénale gauche réalise ainsi une **double anastomose** :

1. Une anastomose porto-cave par la surrénale principale et la diaphragmatique inférieure qui draine en partie la face postérieure du cardia et de la grosse tubérosité de l'estomac.
2. Une anastomose cavo-cave par la racine interne de l'hémi-azygos inférieure qui naît de la veine rénale ou d'une anastomose entre la veine rénale et une veine lombaire sous-jacente.

Cet ensemble veineux forme l'**are réno-lombaire de Lejars**.

### **3. Les vaisseaux lymphatiques du rein**

Ils se distinguent, dans le pédicule rénal, en antérieurs, moyens et postérieurs, selon qu'ils sont placés en avant ou en arrière des vaisseaux rénaux, ou bien entre l'artère et la veine. Ils se rendent aux ganglions du pédicule rénal et aux ganglions latéro aortiques compris entre l'origine des artères rénales et celle de la mésentérique inférieure.

### **4. Les nerfs du rein**

Proviennent des nerfs petits splanchniques, du plexus coéliquaie, du ganglion aorto-rénal et des ganglions mésentériques.

## **E. LES ESPACES RETROPERITONEAUX**

Depuis les descriptions classiques des anatomistes, l'apparition de la tomodynamométrie a permis de définir de façon différente les différents constituants de l'espace rétro-péritonéal. Les cinq compartiments sont :

- Espace para-rénal antérieur, compris entre le feuillet péritonéal pariétal postérieur et le feuillet antérieur de la loge rénale.
- Espace para-rénal postérieur compris entre le feuillet postérieur de la loge rénale et le fascia transversalis.
- Espace péri-rénal, compris entre les deux feuillets de la loge rénale.

Ces trois espaces communiquent à la partie inférieure de la région lombaire, expliquant la diffusion possible de tout épanchement.

- Espace sous-capsulaire, compris entre la capsule et le parenchyme.
- Espace rétro-péritonéal central, péri vasculaire.

---

# **PATIENTS ET METHODES**

---

## **I. CADRE ET PERIODE DE L'ETUDE:**

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur tous les cas de néphroblastomes diagnostiqués sur une période de 3 ans et 3 mois, allant du premier janvier 2011 au 31 mars 2014, au sein de l'unité d'oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.

## **II. CRITERES D'INCLUSION:**

Sont inclus, dans notre étude, tous les patients suivis au sein de l'unité d'oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, âgés moins de 16 ans et ayant un néphroblastome quelque soit le stade.

## **III. CRITERES D'EXCLUSION:**

Ils sont exclus toutes les néphroblastomes diagnostiqués et traités au sein d'un autre service et qui n'ont séjourné chez nous que pour l'administration d'un médicament ou un bilan radiologique d'une manière transitoire.

## **IV. VARIABLES ETUDIEES:**

Les renseignements recueillis pour la réalisation de cette étude ont été collectés à partir des registres des entrants du service de pédiatrie du CHU Hassan II, et également des dossiers médicaux des malades hospitalisés pour masse abdominale et les comptes rendus opératoires des patients opérés pour une tumeur rénale qui comportent:

### **1. Données socio-démographiques :**

- L'âge.
- Le sexe.
- Le niveau socio-économique
- L'origine géographique.

## **2. Données cliniques et paracliniques :**

- Renseignements cliniques: motif de consultation, signes fonctionnels, signes physiques, durée d'évolution...
- Renseignements radiologiques: données de l'imagerie, bilan d'extension....
- Renseignements biologiques: marqueurs tumoraux, bilan de retentissement...

## **3. Diagnostic étiologique:**

- Méthodes utilisées pour la confirmation du diagnostic

## **4. Prise en charge thérapeutique :**

Protocole de chimiothérapie, compte rendu opératoire

## **5. Type histologique :**

Compte rendu d'anatomo-pathologie

## **6. Evolution et complication.**

Ainsi on a considéré que le patient est en :

- Guérison : cinq ans après la fin du traitement.
- Rémission complète : si disparition complète des signes locaux de la maladie et pas de tumeur décelable à l'examen clinique ou à l'imagerie.
- Rémission complète continue : si la rémission a persisté après l'arrêt du traitement.
- Rémission partielle : si disparition incomplète des signes locaux de la maladie.
- Résistance : si augmentation ou non régression du volume de la tumeur malgré la chimiothérapie;
- Rechute : si bonne régression de la tumeur sous chimiothérapie puis flambée au cours ou après arrêt du traitement ;

- Abandon : si un patient n'a pas terminé son traitement et qui arrête le protocole avant sa fin.

## **V. ANALYSE STATISTIQUE :**

Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme de papiers et la forme informatisée, les cahiers de liaison et les fiches de prescriptions. Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation ci-dessous et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel 'Excel'

## **VI. FICHE D'EXPLOITATION:**

Pour une exploitation uniforme et codifiée, nous avons établi une fiche d'étude contenant un nombre de paramètres que nous avons jugé nécessaires pour mener à terme notre enquête:

**FICHE D'EXPLOITATION DU NEPHROBELASTOME CHEZ L'ENFANT.**

**IDENTITE**

Identité :

Date :

Nom et prénom : ..... IP .....

Age : ..... Sexe : (1)  M / (2)  F

Origine : ..... Ville :

Milieu : (0) urbain  (1) rural

Niveaux socioéconomique : (0) bas  (1) moyen  (2) élevé

Assurance medical : (0) RAMED  (1) CNOPS  (2) CNSS   
(3) FAR  (4) AUTRES

Date de diagnostic .....

**ATCD Pathologiques**

ATCD personnels :

(0) RAS  (1) présents

EDICAUX : .....

CHIRURGICAUX : .....

ATCD familiaux :

RAS  (0)

Consanguinité: (1) Oui  (0) Non

Cas similaires dans la famille : (1) Oui  (0) Non  .....

## Données cliniques

**Circonstances de découverte :** (0) fortuite  (1) signes fonctionnels

**Date de début :** .....

**Durée d'évolution des symptômes :** .....

### **Symptômes :**

RAS  (0)

Masse  (1) : siège : ....., diamètre ombilical... , diamètre de la masse .....

Douleur  (2) : aigue  chronique

Siège : fosse lombaire droite  : fosse lombaire gauche  bilatérale

Troubles mictionnels  (4) hématurie  dysurie  énurésie  anurie

Troubles de transit  (5) constipation  diarrhées

Fièvre  (6) AEG  (7) AMG  (8)

Autres  (9) : .....

### **Signes généraux :**

Altération état général : (1) Oui  (0) Non

Fièvre : (1) Oui  (0) Non

Anorexie : (1) Oui  (0) Non

Amaigrissement : (1) Oui  (0) Non

### **Examen physique :**

#### **Examen général:**

TA : ...../..... élevé  normale

T°=..... FC :..... FR :.....

Poids :.....Kg (DS) Taille :..... cm (DS)

Conjonctives : (0) Normo colorées  (1) décolorées

Sd dysmorphique : oui  ..... Non

Examen abdominal :

Distension abdominale : (1) oui  (0) non

CVC : (1) oui  (0) non

Masse abdominale (1) oui  (0) non  siège :.....

dimensions :.....

Hépatomégalie : (1) oui  (0) non

Contact lombaire : (1) oui  (0) non

Sensibilité abdominale : (1) oui  (0) non

Globe vésical : (1) oui  (0) non

Orifices herniaires : (0) libres  (1) hernie  siège :.....

Examen pleuro pulmonaire :

Déformation thoracique : (1) oui  (0) non

Masse : (1) oui  (0) non  siège:..... dimensions :.....

Détresse respiratoire : (1) oui  (0) non

Syndrome d'épanchement liquidien : (1) oui  (0) non

Syndrome d'épanchement aérien : (1) oui  (0) non

Examen cardiovasculaire :

Pouls : (0) réguliers  (1) irréguliers

Souffle cardiaque : (1) oui  (0) non

Turgescence spontanée des veines jugulaires : (1) oui  (0) non

OMI : (1) oui  (0) non

Examen neurologique :

Déficit moteur : (1) oui  (0) non  .....

Déficit sensitif : (1) oui  (0) non  .....

Troubles sphinctériens : (1) oui  (0) non  .....

ROT : (0) présents normaux  (1) vifs  (2) abolis

Paires crâniennes : (0) intacts  (1) atteinte d'un nerf crânien  .....

Examen des OGE :

Normal

Ambigüité sexuelle  .....

Aires ganglionnaires :

Libres  (0) ADP  (1) siège : .....

Les malformations :

(0) Non  (1) Oui  .....

Reste de l'examen clinique :

.....  
.....

**Imagerie**

➤ **ASP** : (0) Non faite  (1) faite

Normale

Calcifications  refoulement de clartés digestives

➤ **Rx thorax** : (0) Non faite  (1) faite

Normale

Métastases  ..... siège .....

➤ **Echographie abdominale** : (1) Oui  (0) Non

Métastases hépatiques : (1) Oui  (0) Non

Description du Néphroblastome :

+siège : unilatéral

Bilatéral

➤ Rein droit

➤ Rein gauche

❖ Pole sup

❖ Pole inf.

❖ Pole medio rénale

+ Taille

+ Nécrose : (1) Oui  (0) Non

+Envahissement de la veine cave inf. (1) Oui  (0) Non

+Envahissement des veines rénales (1) Oui  (0) Non

.....

.....

**TDM** : (1) Oui  (0) Non

**TAP** : (1) Oui

(0)Non

Siège de la tumeur : .....Taille :.....

Extension locale :..... Nécrose.....

+Envahissement de la veine cave inf. (1) Oui  (0) Non

+Envahissement des veines rénales (1) Oui  (0) Non

.....

Localisations secondaire :

Métastases hépatiques : (1) Oui  :

❖ Siege :

❖ Nombre :

❖ Taille :

(0)Non

Métastase pulmonaire : (1) Oui  :

❖ Siege :

❖ Nombre :

❖ Taille :

(0) Non

Autres : .....

.....

|                   |
|-------------------|
| <b>BIOLOGIE :</b> |
|-------------------|

- NFS : Hb :                      PLQ :                      GB :                      PNN
- Ionogramme sanguin : Na+ :                      K+ :                      Urée :                      Créatinine :
- Calcémie :                      Glycémie :                      Protidémie :                      Albuminémie :
- acide urique : ALAT                      ASAT                      bilT :                      bilc :
- PAL :                      GGT :
- TP :                      TCA :
- catécholamines urinaires : VMA :                      HVA :                      dopamine :
- VMA/HVA :
- BHCG : .....                      AFP : .....
- LDH :
- ECBU
- COMPTE D'ADDIS

# TRAITEMENT

## Chimiothérapie :

Protocole : .....

Date du début du traitement : .....

❖ Chimiothérapie pré op : faite  non faite

❖ Evaluation pré opératoire par :

Echographie

TDM

○ Pourcentage de réduction

○ Métastases pulmonaires :

✓ Absente

✓ Présente  : ..... nombre:.....

## Chirurgie :

• Voie d'abord : .....

• Exploration chirurgicale : .....

• Geste réalisé : .....

• Stade chirurgical.....

Anapath de la pièce opératoire : .....

Protocole de chimiothérapie post opératoire:.....

Stadification post opératoire:.....

**Radiothérapie :** (1) faite  (0) non faite

Doses :.....

Champ:.....

Durée:.....

## EVOLUTION

(0)Guérison : oui  non

(1)Rémission : complète  partielle

(2)Rechute : précoce  tardive  siège :.....

(3)Complications  .....

(4)Reprise chirurgicale  .....

(5)Décès

(6) perdu de vu : oui  non

.....

(7) abandon thérapeutique : oui  non

.....

(8) date de fin de TTT : .....

(9) délai entre la consultation ou hospitalisation chez nous et debut du traitement :.....

(10) délai entre la fin de la dernière cure pré opératoire et la chirurgie :.....

(11) délai entre la chirurgie et résultat Anapath :.....

(12) Recul.....

---

---

# RESULTATS

---

---

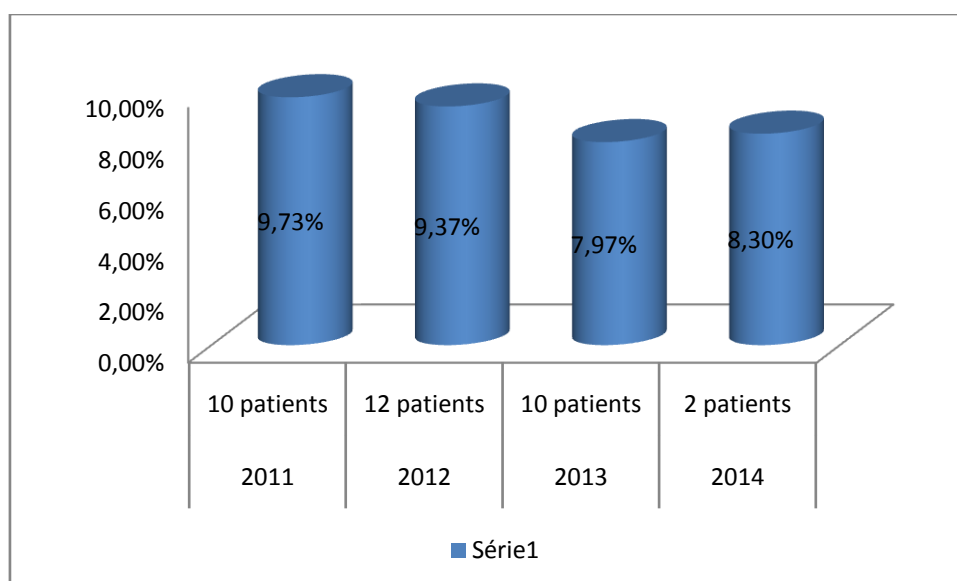
Durant 3 ans et 3 mois, allant du 1er Janvier 2011 au 31 Mars 2014, nous avons colligé 34 cas de néphroblastomes répondant aux critères d'inclusion de notre étude. L'analyse des données a abouti à des résultats qui seront présentés ci-dessous :

## I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :

### 1. Fréquence :

Au cours de la période étudiée, sur 381 nouveaux cas d'enfants atteints de cancers, 34 cas de néphroblastomes ont été colligés au sein de l'unité d'oncologie pédiatrique du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, soit 8.92% des nouveaux cas ce qui correspond à un cas de néphroblastome pour 11 malades.

La fréquence annuelle des néphroblastomes chez les enfants colligés au sein de notre unité est restée presque stable durant les trois années considérées. 9,73% des cas des néphroblastomes ont été diagnostiqués en 2011 (10 cas), 9,37% des cas diagnostiqués au cours de l'année 2012 (12 cas). 7,97% au cours de l'année 2013 (10 cas) et 8,3% des cas dans les trois premiers mois de 2014 (figure 4).



**Figure 4 :** Fréquence annuelle des néphroblastomes de l'enfant

## 2. Données socio-démographiques:

### 2.1. L'âge :

L'âge de nos patients varie entre 3 mois et 8 ans, avec une moyenne d'âge de 3 ans et 2 mois. La tranche d'âge la plus touchée est de 2 à 5 ans ; elle représente 73.5% des cas. Chez les nourrissons âgés moins de 2 ans, nous avons enregistré 4 cas (11,7%).

Tableau 1: Répartition des malades en fonction de la tranche d'âge

| Age            | Nombre      | Fréquence |
|----------------|-------------|-----------|
| Moins de 2 ans | 4 patients  | 11 ,7 %   |
| 2 à 5 ans      | 25 patients | 73 ,5%    |
| 5 à 10 ans     | 5 patients  | 14,8%     |

### 2.2. Le sexe :

Au cours de notre étude, nous avons colligé 19 filles soit 56 % des cas et 15 garçons soit 44 % des cas ayant un néphroblastome. Le sexe ratio G/F est de 0,8.

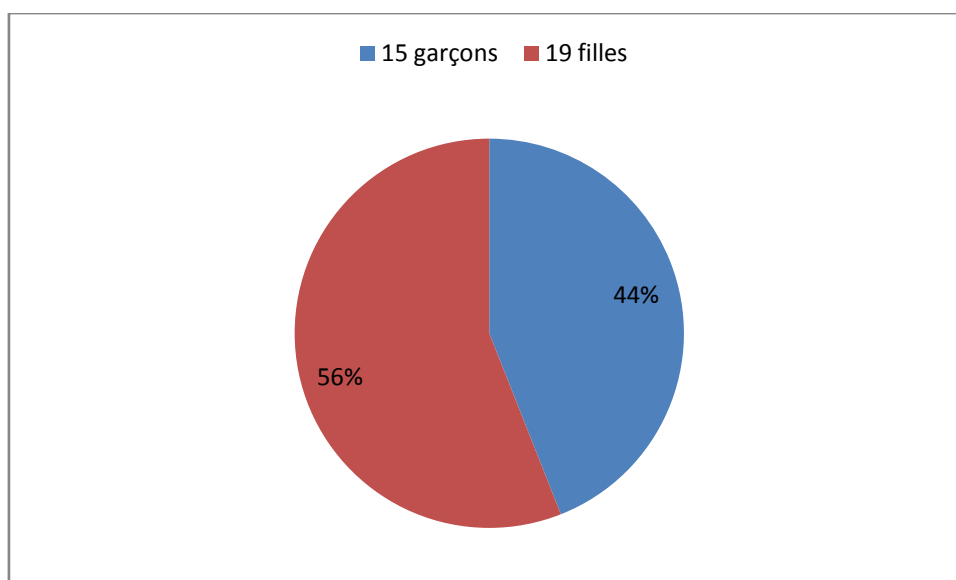
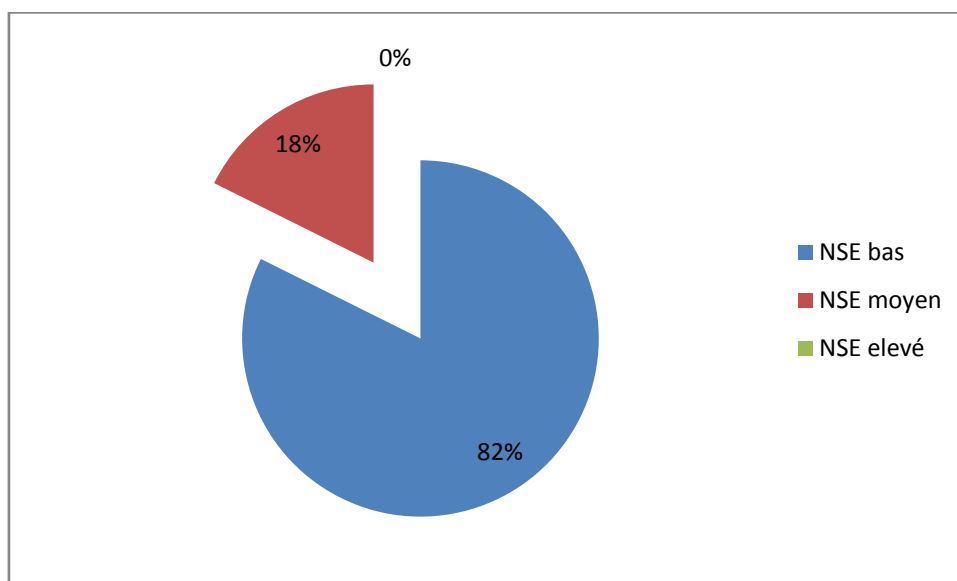


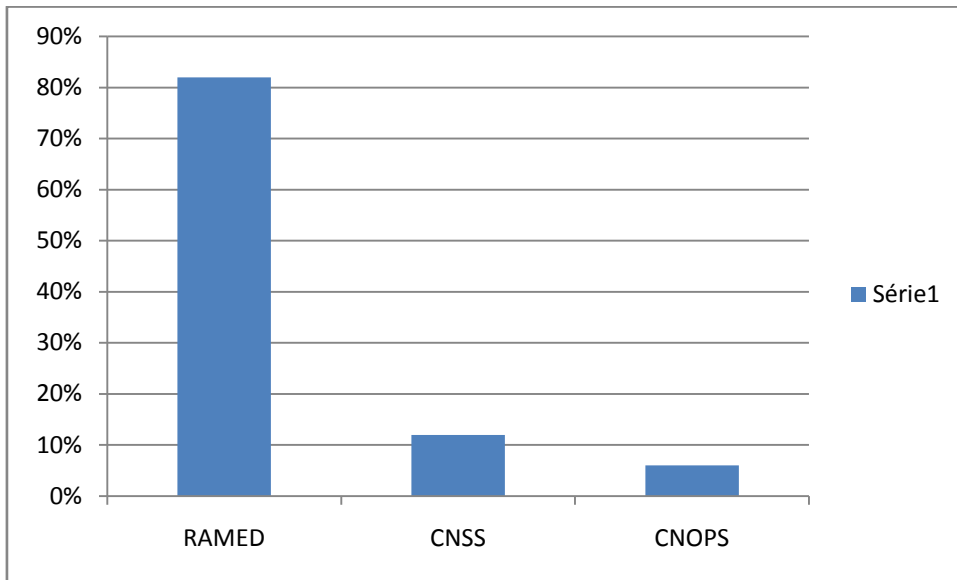
Figure 5 : répartition des malades en fonction de sexe

### 2.3. Le niveau socio-économique

Pour des considérations d'ordre épidémiologique, le milieu social représente un facteur important à analyser. Dans notre étude, on note une nette prédominance des enfants issus des familles de bas niveau socio-économique avec un pourcentage de 82,35% contre 17,64% des malades issus des familles de moyen niveau socio-économique. Le pourcentage des patients bénéficiaires du RAMED est 82 % des cas, 4 patients ont une assurance médicale type CNSS soit 11,76% et les 2 autres ayant la CNOPS (5,88%).



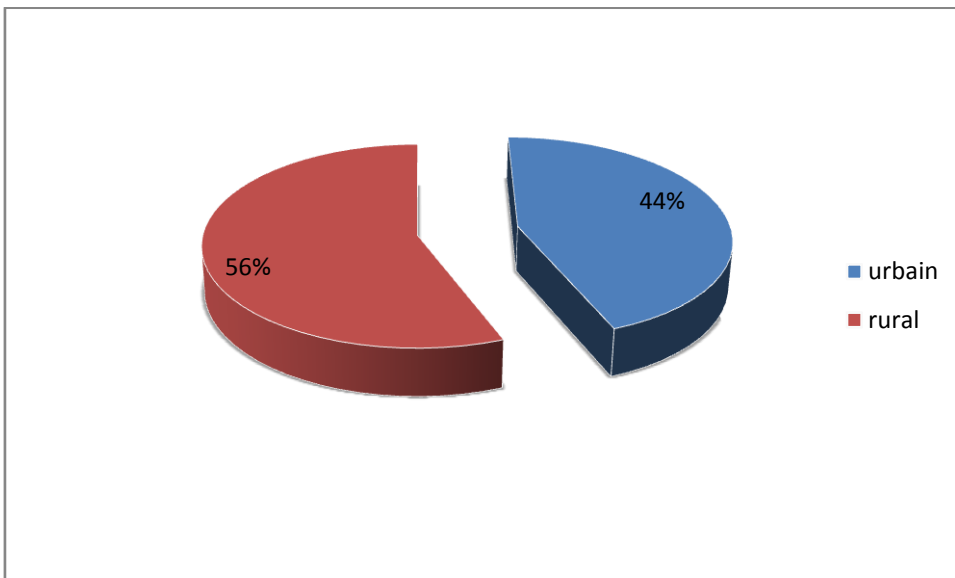
**Figure 6 :** répartition des malades en fonction du niveau Socio-économique



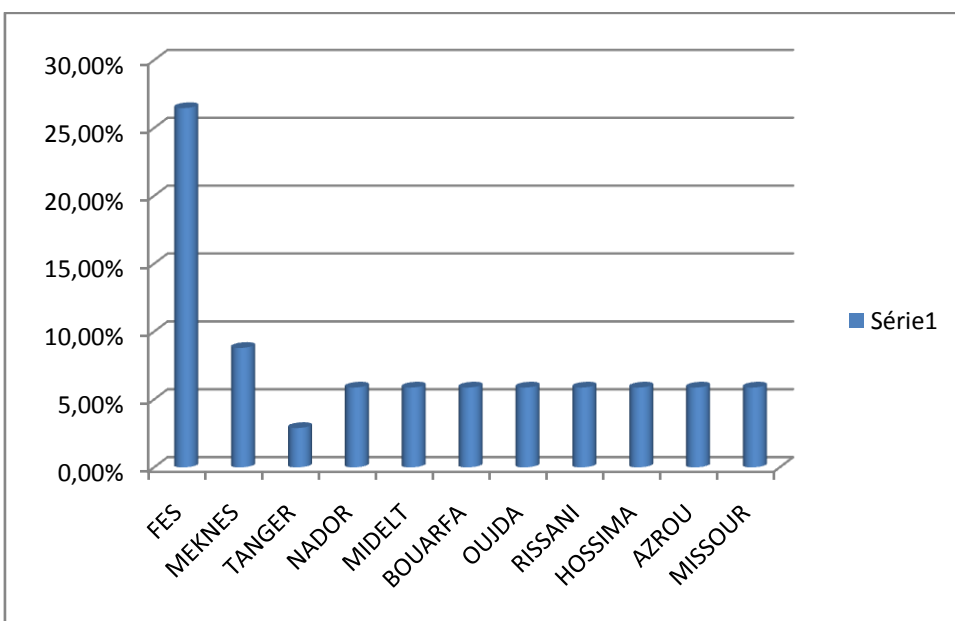
**Figure 7 :** répartition des patients selon la couverture médicale

#### **2.4. L'origine géographique:**

Dans notre série, il y a une prédominance des néphroblastomes chez les enfants issus du milieu rural avec un pourcentage de 55,89% des cas contre 44,11% des cas issus du milieu urbain. Les patients issus de la région de Fès sont majoritaires et ils représentent 26,47% des cas, ceux qui proviennent de la ville de Meknès représentent 8,8% des cas, les villes de Nador, Midelt, Bouarfa, Oujda, Rissani, Hossima, Azrou et Missour représentent 5,88% pour chacune, et Tanger représente 2,9% des cas.



**Figure 8:** Répartition des malades en fonction du milieu l'origine géographique



**Figure 9 :** Répartition des malades en fonction de la ville d'origine

## II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES:

### 1. Durée d'évolution des symptômes :

Dans notre étude, le délai entre l'apparition des manifestations cliniques et la première consultation a varié entre 7 jours et un an avec un délai moyen de 50 jours. Les patients qui ont consulté au cours des deux premiers mois représentent les deux tiers environ (73%).

**Tableau 2 :** Répartition des malades en fonction de délai de consultation

| Délai de consultation | Nombre des malades | Pourcentage |
|-----------------------|--------------------|-------------|
| Moins de 1 mois       | 14 patients        | 41%         |
| De 1 à 2 mois         | 11 patients        | 32%         |
| De 2 à 3 mois         | 1 patient          | 3%          |
| De 3 à 4 mois         | 3 patients         | 9%          |
| De 4 à 5 mois         | 2 patients         | 6%          |
| De 5 à 6 mois         | 0 patients         | 0%          |
| 6mois à un an         | 3 patients         | 9%          |

### 2. Manifestations cliniques :

Le tableau clinique est typique, ainsi l'augmentation de volume abdominale constitue le motif de consultation le plus fréquent dans notre série, elle est retrouvée chez la majorité des patients (90% des cas). La fièvre est notée chez 7 patients soit 20% des cas ainsi que l'amaigrissement et l'AEG sont retrouvés chez 20% des malades. L'AEG est retrouvée chez 7 patients soit 20% des cas, les signes urinaires comme l'hématurie s'est observé chez 2 patients soit 6% des cas. Les douleurs abdominales sont retrouvées chez 23,5% des cas et on a noté l'HTA

chez 12 patients soit 35% des cas.les troubles digestifs (nausées, vomissements) sont notés dans 11,7% des cas.

**Tableau 3:** Répartition des malades en fonction des signes cliniques révélateurs

|                      | Nombre      | Pourcentage |
|----------------------|-------------|-------------|
| Masse abdominale     | 30 patients | 90%         |
| Hématurie            | 2 patients  | 6%          |
| Troubles digestifs   | 4 patients  | 11,7%       |
| Amaigrissement       | 7 patients  | 20%         |
| AEG                  | 7 patients  | 20%         |
| Fièvre               | 7 patients  | 20%         |
| Douleurs abdominales | 8 patients  | 23,5%       |
| HTA                  | 12 patients | 35,5%       |

### 3. Signes physiques:

#### 3.1. Examen général :

Dans notre série, l'examen général a trouvé un état général altéré chez 7 patients (20,57%), et un assez bon état général dans le reste des cas (79,5%).La pâleur cutanéomuqueuse est retrouvée chez 3 patients (9%). Aucun syndrome dysmorphique n'a été noté, ni d'hémi-hypertrophie corporelle ni d'aniridie.

#### 3.2. Examen abdominal

Il a objectivé une énorme masse abdominale avec distension abdominale chez les 34 patients (100%), sans hépatomégalie ni splénomégalie ni globe vésical. le contact lombaire est retrouvé dans 30 patients soit 88% des cas. L'examen a objectivé également une sensibilité abdominale chez 8 patients soit 24,5% des cas.

### **3.3. Examen cardio vasculaire**

L'examen cardio-vasculaire était normal chez 22 patients (64,7%), alors que l'hypertension artérielle était retrouvée chez 12 cas, soit 35,3% des cas avec une maxima qui variait entre 90 et 160 mm Hg et une minima entre 50 et 90 mm Hg.

### **3.4. Examen pleuro-pulmonaire:**

L'examen pleuro-pulmonaire est revenu normal chez tous les patients

### **3.5. Examen neurologique**

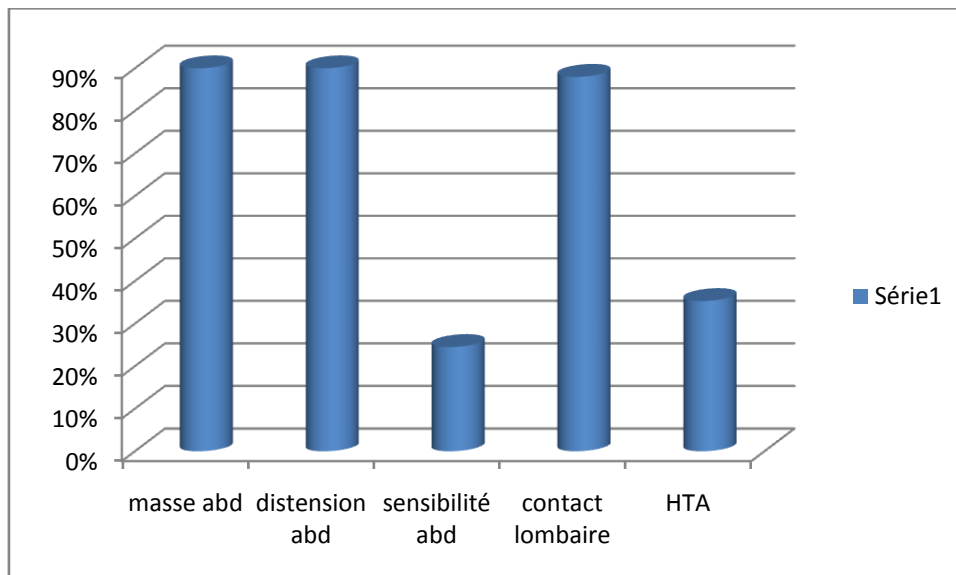
L'examen neurologique est revenu normal chez tous les patients

### **3.6. Examen des aires ganglionnaires**

L'examen a révélé des adénopathies chez 15 patients soit 44,1% des cas. Il avait objectivé des ADP inguinales lenticulaires bilatérales chez 10 patients soit 29,4% des cas et des ADP axillaires lenticulaires chez 5 patients soit 14,7%.

### **3.7. Examen des organes génitaux externes**

L'examen des organes génitaux externes n'a noté aucune anomalies chez les patients notamment pas d'ambigüité sexuelle.

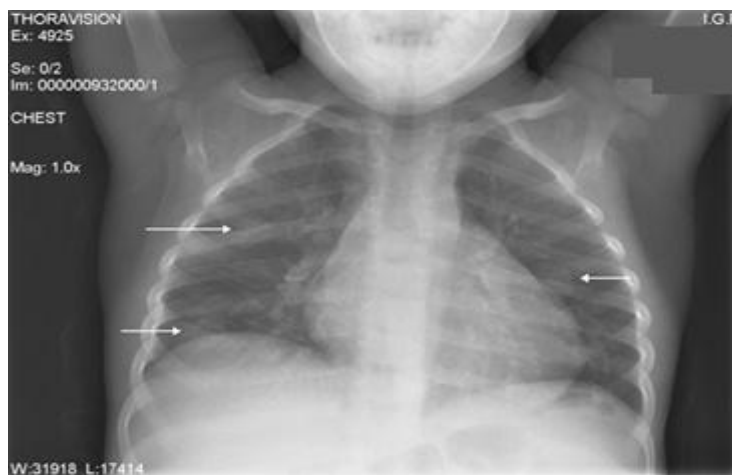


**Figure 10:** Répartition des malades en fonction des résultats de l'examen physique.

### III. BILAN RADIOLOGIQUE:

#### 1. La radiographie pulmonaire :

Dans notre série, elle a été demandée chez tous nos malades. Elle permet de détecter des métastases pulmonaires. La radiographie pulmonaire de face est revenue normale chez la majorité des patients soit 94% des cas et on a objectivé des nodules pulmonaires bilatéraux en faveur de métastases pulmonaires chez 2 patients soit 6 % des cas.



**Figure 11 :** Radiographie thoracique de face montrant des nodules pulmonaires (flèches blanches).



**Figure 12 :** Radiographie thoracique de profil montrant des nodules pulmonaires (flèches blanches).

## **2. La radiographie de l'abdomen sans préparation : ASP**

Elle a été demandée chez tous les patients Elle a objectivé un refoulement des clartés digestives chez 12 patients soit 35% des cas et elle a montré des calcifications grossières se projetant en regard de l'arbre rénale chez 2 malades soit 6% des cas.

## **3. l'échographie abdominale**

L'échographie abdominale reste l'examen radiologique de base et la première investigation en matière de masse abdominale. Dans notre série, elle a été demandée chez tous nos malades. Elle a objectivé un néphroblastome unilatérale chez 30 patients (88% des cas) et bilatéral chez 4 patients (12%des cas). Elle a objectivé un envahissement de la VCI et des veines rénales chez 2 patients soit 6% des cas, elle a mis en évidence des métastases hépatiques chez 3 patients soit 9% par l'apparition des lésions hypodenses au niveau des segments hépatiques mesurant pour la plus grande 22mm. Elle a révélé des ADP retro et intra péritonéales infra centimétrique chez 4 malades soit 12 % et centimétriques chez 4 cas soit 12% des cas.



**Figure 13:** échographie rénale montrant une masse du rein gauche en rapport avec un néphroblastome

#### 4. La tomодensitométrie

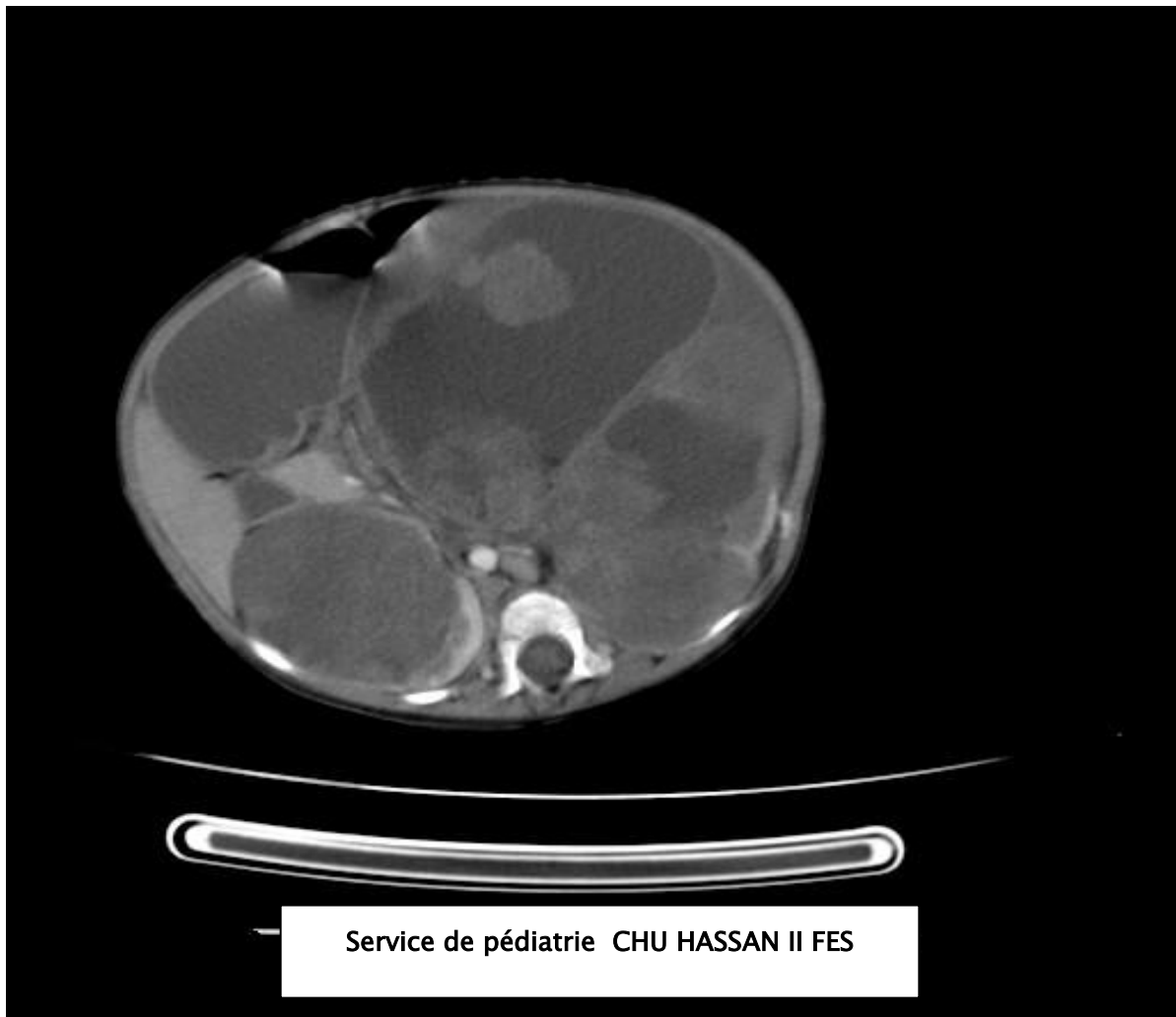
##### ➤ TDM abdominale :

Elle a été demandée chez tous les patients, permettant ainsi de confirmer le diagnostic de néphroblastome, de préciser son siège, sa taille et ses rapports. La TDM a mis en évidence un néphroblastome droit chez 15 malades soit 44 % des cas et à gauche 44% des cas, le néphroblastome était bilatérale chez 4 patients soit 12% des cas. Elle avait objectivé une extension locorégionale chez 3 patients soit 9% avec envahissement de la VCI et les veines rénales chez 4 cas soit 12% des cas. Elle a mis en évidence des métastases hépatiques dans 9% des cas et des localisations secondaires au niveau du rachis dorso lombaire chez un seul patient soit 3% des cas sous forme de multiples lésions ostéolytiques vertébrales allant de D5 à D9.

Elle a objectivé un épanchement intra-péritonéal de faible à moyenne abondance chez 5 patients soit 15 % avec la présence d'adénopathies profondes chez 12% des cas. Elle a mis en évidence un néphroblastome siégeant au niveau du pole supérieur chez 15 patients (44% des cas) et au niveau medio-rénal dans 10 cas (30% des cas) et au niveau du pole inf. chez 9 cas (26% des cas).



**Figure 14 :** image scannographique montrant un néphroblastome rénal gauche



**Figure 15 :** Image scannographique montrant un néphroblastome bilatéral

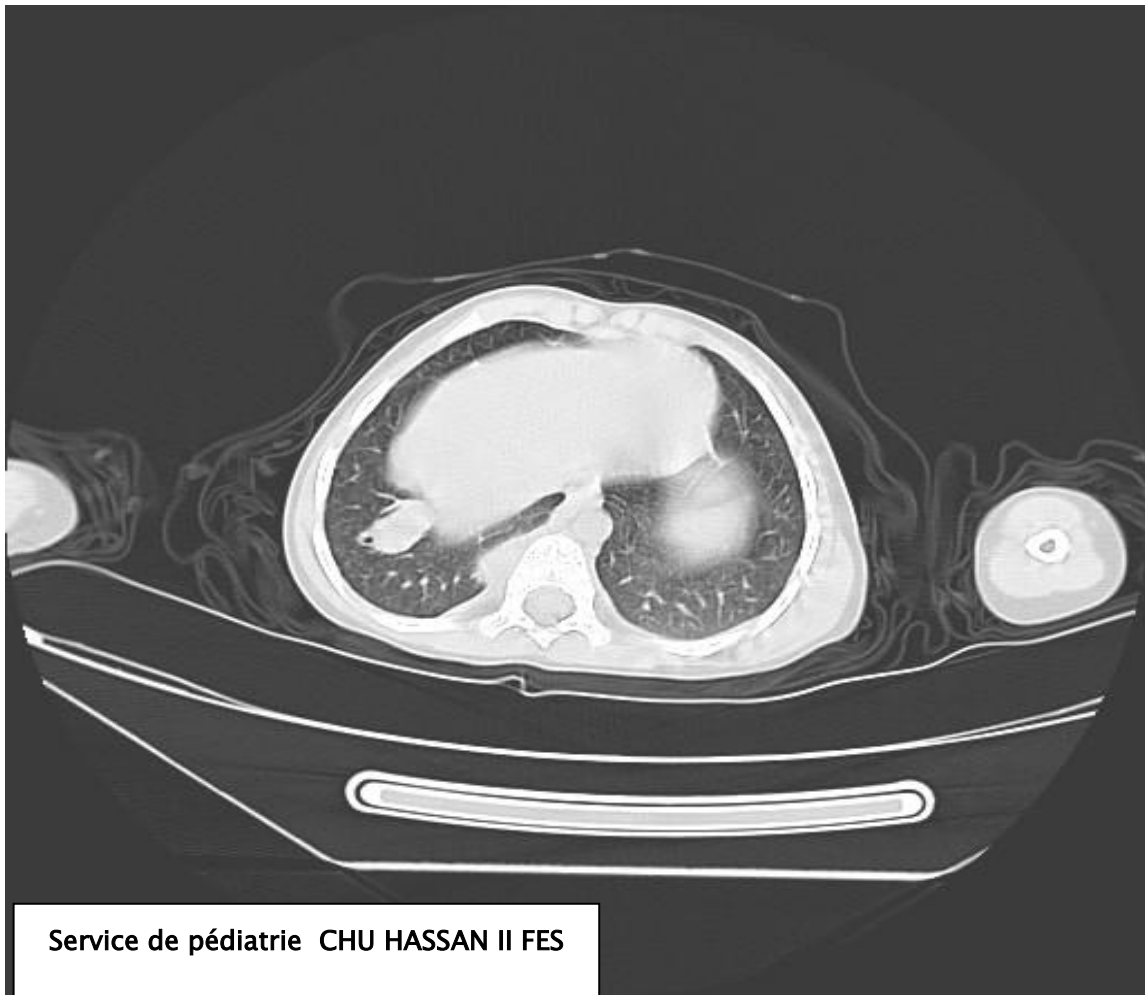
➤ **TDM thoracique**

Elle a été réalisée chez tous les patients soit 100% des cas. Permettant ainsi de confirmer la présence d'une métastase, de préciser son siège, sa taille et ses rapports. Dans notre série, les métastases pulmonaires étaient notées dans 18 % des cas (6 malades). La TDM thoracique a mis en évidence des micronodules pulmonaires chez 2 patients (6% des cas) siégeant au niveau des 2 champs pulmonaires, au niveau du lobe supérieur et le lobe inférieur mesurant entre 2 et 8 mm. Elle a objectivé aussi des macro-nodules siégeant au niveau sous pleural et lobaire moyen mesurant pour le plus grand 20 mm chez un seul patient et une

lésion ostéolytique de la 8ème cote droite chez un patient . Nous n'avons eu aucun cas d'adénopathies médiastinales .



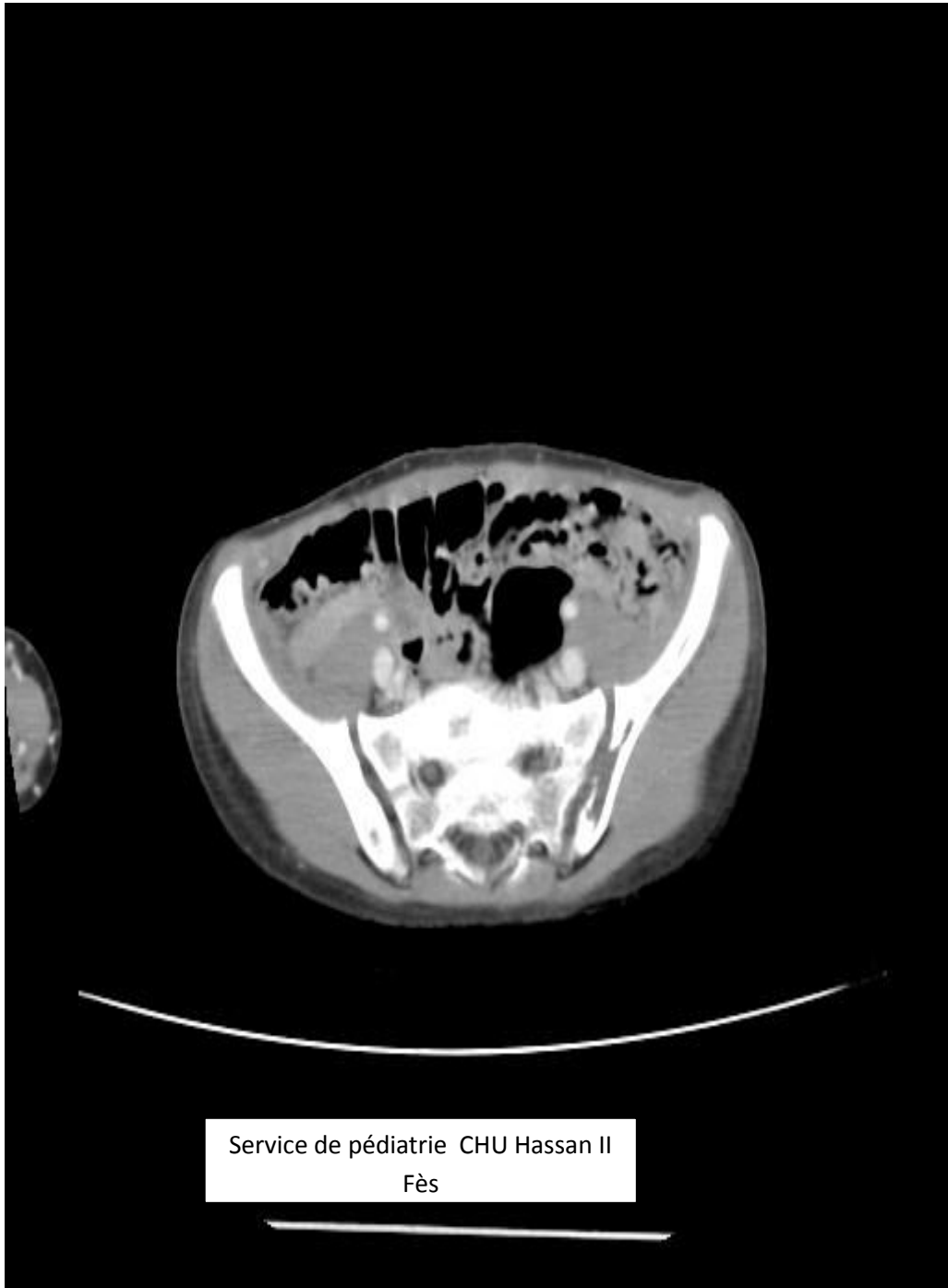
**Figure 16 :** Image scénographique en coupe sagittale montrant des métastases pulmonaires



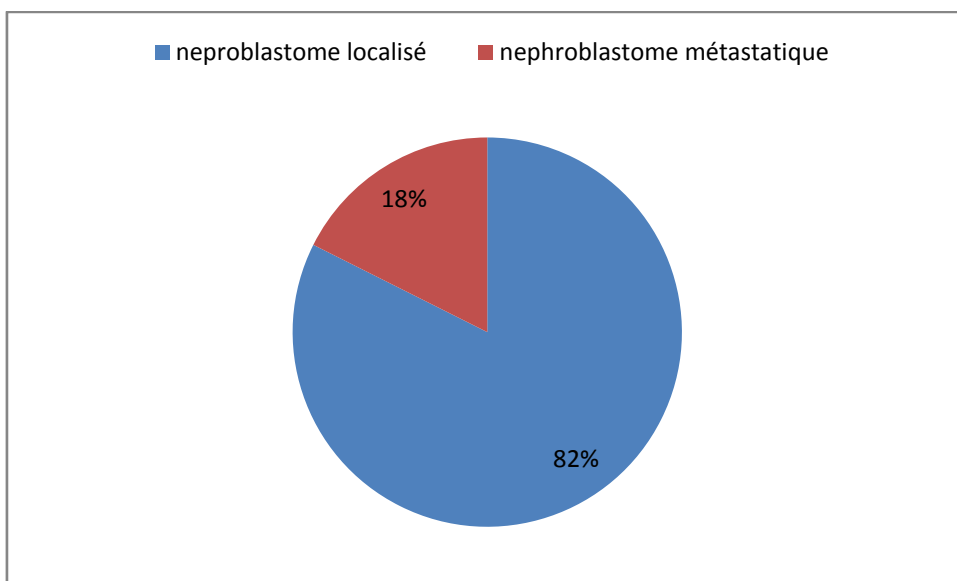
**Figure 17 :** Image scannographique en coupe axiale montrant des métastases pulmonaires



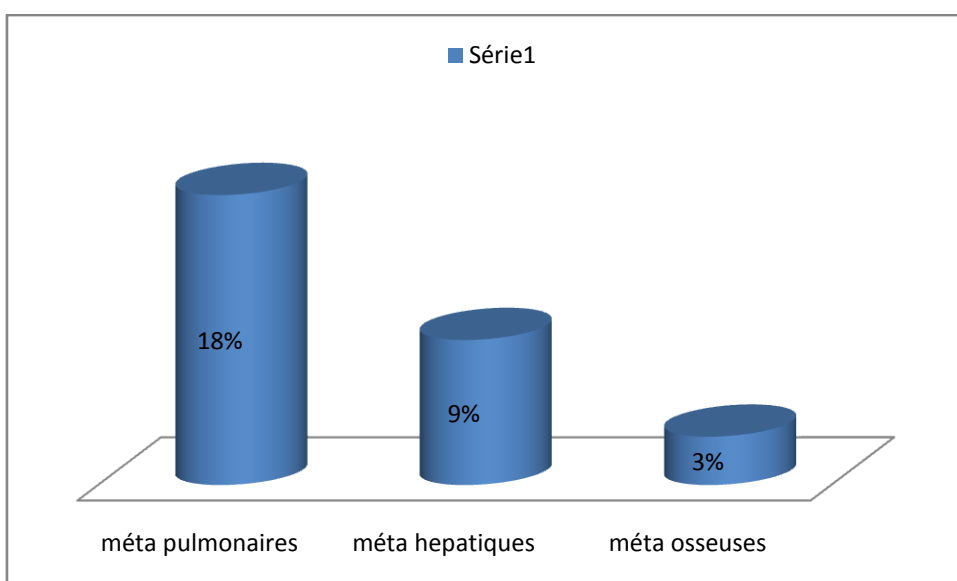
**Figure 18** : Image scannographique montrant des métastases osseuses



**Figure 19 :** Image scannographique montrant des métastases osseuses



**Figure 20 :** pourcentage des néphroblastomes métastatiques et localisés



**Figure 21 :** répartition des malades en fonction des localisations des métastases

## **5. IRM abdominale :**

Elle n'a été demandée chez aucun de nos malades, vu que l'échographie et la TDM abdominale étaient suffisantes pour décrire la tumeur.

## **IV. BILAN BIOLOGIQUE :**

### **1. Hémogramme :**

Il a été réalisé systématiquement chez tous les patients dans le cadre du bilan de retentissement à la recherche d'une anémie en rapport avec l'hématurie ou un saignement intra-tumoral. Elle a objectivé une anémie chez 50 % des patients soit 17 malades, il s'agit de :

- Anémie hypochrome microcytaire: chez 5 malades (14,8% des cas) avec une hémoglobine variant entre 5 et 10,7 g/dl.
- Anémie normochrome normocytaire chez 12 malades (35,2% des cas) avec une hémoglobine variant entre 5,3 et 10 g/dl.
- Hyperleucocytose variant entre 10 200 et 27000 éléments/mm<sup>3</sup> chez 21 malades (61,6% des cas); à prédominance de polynucléaires neutrophiles.
- Lymphopénie chez un seul patient (3%).
- Normale : chez 17 malades (50% des cas).

### **2. C. Réactive protéine**

Il a été réalisé systématiquement chez tous les patients. Elle a été normale chez 25 patients soit 73,5% des cas et élevé chez 9 patients dans le cadre d'une infection urinaire et variait entre 20 et 66 mg /l.

### **3. Fonction rénale :**

Elle a été demandée chez tous les patients. Elle était normale chez tous les cas

#### **4. ECBU et compte d'addis**

Il a été demandé chez tous les patients, l'ECBU a été normal chez 25 patients soit 73,5%, il était positif chez 9 patients soit 26,5% des cas et le germe responsable de l'infection était E. coli dans tous les cas. Le compte d'addis a été demandé chez tous les patients, il a objectivé une hématurie macroscopique chez 2 malades (6% des cas) et une hématurie microscopique chez 9 patients (27% des cas).

#### **5. Lactico-déshydrogénase (LDH)**

Elle a été demandée chez tous les malades suivis pour pathologie tumorale maligne, soit 34 cas. Elle était élevée dans 20,3% des cas et normale dans 79,7% des cas. Son taux a varié entre 200 UI/l et 1500 UI/l

#### **6. Acide urique**

Il a été demandé chez tous les patients, il était normal chez la majorité des patients soit 94% des cas et on a noté une légère élévation chez 2 patients avec une valeur entre 65 et 73 mg/l.

#### **7. Sérologies virales**

Les sérologies de l'hépatite virale B, C et de HIV ont été demandées systématiquement chez les 34 patients candidat à une chimiothérapie. Elles étaient toutes négatives.

#### **8. Marqueurs tumoraux :**

Le dosage des catécholamines a été réalisé chez tous les patients pour éliminer un neuroblastome envahissant le rein, ils étaient négatifs dans tous les cas.

## **V. Prise en charge thérapeutique :**

### **1. Le délai entre l'hospitalisation et le diagnostic:**

Au cours de notre travail, le délai entre l'hospitalisation et le diagnostic était de 2 jours en moyenne le temps nécessaire pour avoir une échographie abdominale puisque le diagnostic de néphroblastome est radiologique.

### **2. Le délai entre le diagnostic et le traitement :**

Le délai entre le diagnostic et le début du traitement a varié entre 0 et 25 jours, le temps nécessaire pour avoir un bilan d'extension avec une moyenne de 10 jours.

### **3. Les moyens thérapeutiques**

#### **➤ La chimiothérapie pré-opératoire :**

Elle a été administrée chez 31 patients soit 91% des cas selon le protocole GFA nephro 2005. La réponse clinique et radiologique étaient bonne lors de l'évaluation qui a été faite juste avant la chirurgie par une TDM TAP chez 28 malades et une échographie abdominale chez 3 patients.

Pour les 3 autres malades, deux patients ont été opérés en urgence vu la rupture tumorale, alors que le troisième patient est décédé avant de commencer la chimiothérapie pré opératoire.

#### **➤ Le délai entre la dernière cure de chimiothérapie et la chirurgie**

Le délai entre la chirurgie et la dernière cure de chimiothérapie a varié entre 06 jours et 30 jours avec une moyenne de 12 jours :

**Tableau 4:** délai entre la dernière cure de chimio et la chirurgie

| Délai entre la chirurgie et la dernière cure | Nombre des patients |
|--|---------------------|
| A 8 jours                                    | 2 patients          |
| Entre 8 et 15 jours                          | 16 patients         |
| Entre 16 et 21 jours                         | 6 patients          |
| Entre 22 et 30 jours                         | 5 patients          |

➤ **La chirurgie :**

La chirurgie doit être faite en principe chez tous les malades ayant reçu une chimiothérapie pré opératoire, dans notre série 29 malades ont été opérés et 2 cas sont toujours sous une chimio pré-opératoire, un patient décédé avant la chirurgie et 2 patients sont perdus de vue. Tous les patients opérés ont bénéficié d'une néphrectomie totale élargie avec un curage ganglionnaire dans 8 cas.

➤ **Le délai entre le résultat anatomopathologique et la chirurgie**

Le délai entre la chirurgie et le résultat anatomopathologique a varié entre 15 jours et 30 jours avec une moyenne de 21 jours.

**Tableau 5:** délai entre la chirurgie et résultats Anatomopathologique

| Délai entre la chirurgie et résultat anapath | Nombre de patients |
|--|--------------------|
| 15 jours                                     | 6 patients         |
| Entre 16 et 21 jours                         | 14 patients        |
| Entre 22 et 30 jours                         | 9 patients         |

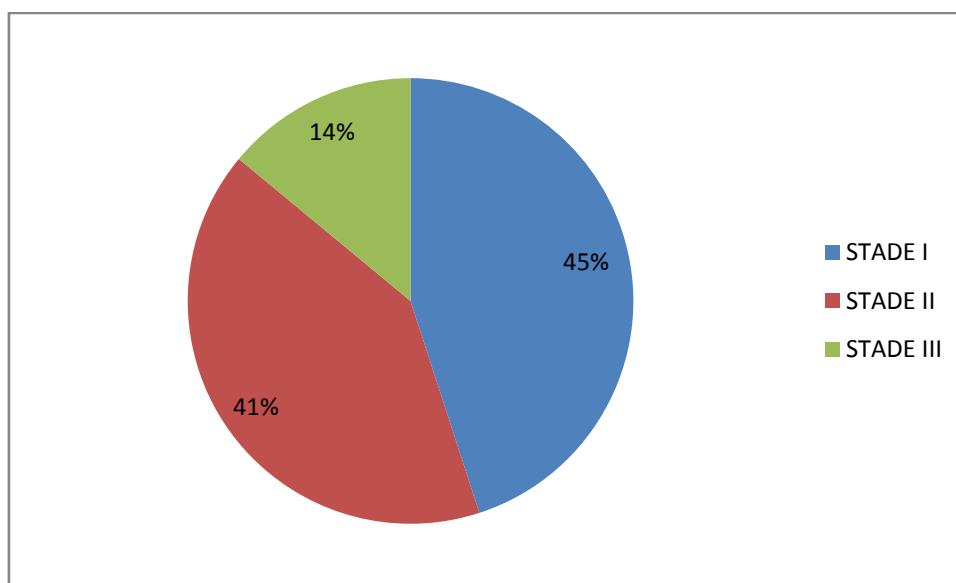
➤ **Le résultat anatomopathologique**

Dans notre série, et chez les malades opérés, l'étude anatomopathologique était en faveur d'un néphroblastome avec un stade I intermédiaire dans 10 cas et stade I bas risque chez 3 cas, le stade II intermédiaire était noté chez 11 patients et

le stade II haut risque chez un patient .Pour le stade III, il était de risque intermédiaire chez un seul patient et de risque élevé chez 3 patients.

**Tableau 6:** répartition des patients en fonction du résultat anatomopathologique

| Risque<br>Stade | BAS        | intermédiaire | élevé      | Total       |
|-----------------|------------|---------------|------------|-------------|
| Stade I         | 3 patients | 10 patients   | 0 patients | 13 patients |
| Stade II        | 0 patients | 11 patients   | 1 patient  | 12 patients |
| Stade III       | 0 patients | 1 patient     | 3 patients | 04 patients |
| Total           | 3 patients | 22 patients   | 4 patients | 29 patients |



**Figure 22 :** Répartition des malades en fonction du stade anatomopathologique

➤ **La chimiothérapie post opératoire**

A été administré chez tous les malades opérés ,25 patients ont reçu une chimiothérapie post-opératoire selon le protocole GFA nephro 2005 et 4 patients selon le protocole SIOP 2001 car ils ont gardés des métastases lors de l'évaluation

en post-opératoire. Tous les patients étaient traités selon le stade défini à l'étude anatomopathologique sauf :

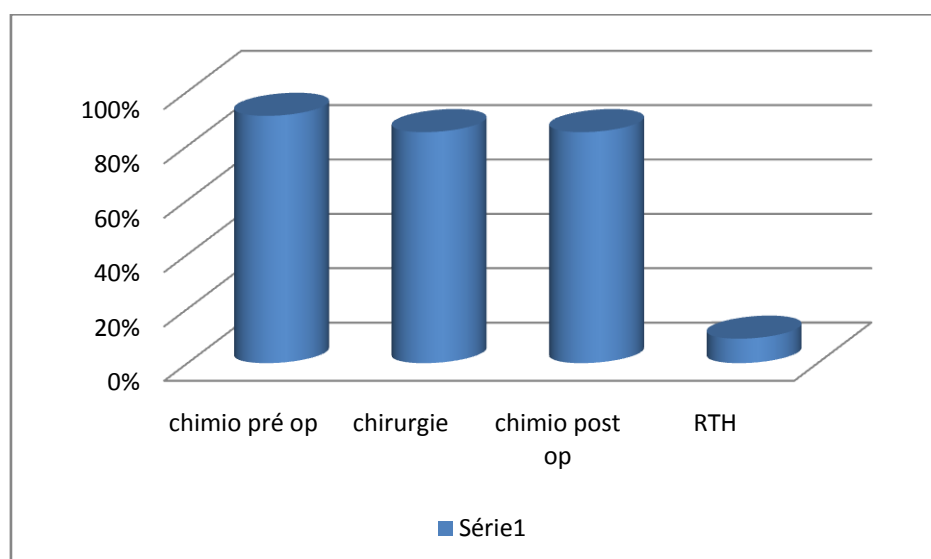
1. patients sont traité comme stade III vu la rupture de la capsule tumorale constaté par le chirurgien.
2. patients sont traités comme stade IV selon le protocole SIOF 2001 car ils ont gardés des métastases après la chimiothérapie pré-opératoire.
3. patients définis comme stade I intermédiaire à l'examen anatomopathologique et stade II chirurgicale ont été surstadifié au stade II intermédiaire.

#### ➤ La radiothérapie

Trois patients ont bénéficié d'une radiothérapie car ils avaient un stade III qui est retenu selon les critères suivants :

- 1 patient ayant un envahissement ganglionnaire.
- 2 patients ayant une rupture de la capsule tumorale.

Au total la chimiothérapie pré-opératoire a été administré chez 91% des cas, 85% des malades ont bénéficié d'une chirurgie, la chimiothérapie post opératoire était administrée chez 85%, la radiothérapie était indiquée chez 9% des patients.



**Figure 23 :** répartition des patients selon le traitement administré

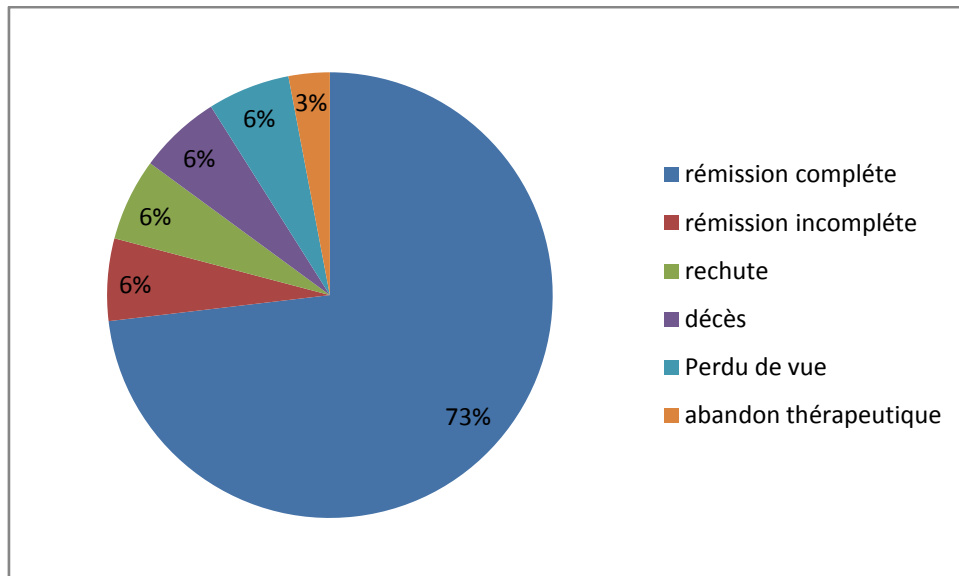
## **VI. Evolution et complications :**

Dans notre série, 20 patients n'ont pas présenté de complications particulières soit 58,8% des cas. Avant le début du traitement, un seul cas a été perdu de vue. Deux malades ont été opérés en urgence pour un tableau de rupture tumorale. Après l'instauration du traitement, la neutropénie fébrile a été notée chez 10 malades (29,4% des cas) traité par une antibiothérapie avec bonne évolution.

L'évolution actuelle de nos patients a été marquée par :

- 25 patients sont en rémission complète soit 73,5% des cas : 18 patients ont terminé leur traitement et 7 patients sont toujours sous traitement.
- 2 patients sont en rémission incomplète, toujours sous traitement pré-opératoire soit 6% des cas.
- 2 patients sont perdus de vue : un avant le début du traitement et le deuxième après la chirurgie.
- 2 rechutes :
  - la première rechute était 8 mois après la fin de traitement au niveau pulmonaire, il a bénéficié une radiothérapie puis tumorectomie de métastase pulmonaire puis actuellement il est sous chimiothérapie selon le protocole SIOP 2001
  - la deuxième rechute au niveau locale était 7 semaines après la chirurgie puis le patient a été décédé.
- 2 décès :
  - le premier décès a présenté un néphroblastome localisé ayant reçu une chimiothérapie pré-opératoire puis opéré dont le résultat anatomopathologique était en faveur d'un néphroblastome stade III haut risque puis il a récidivé localement après 7 semaines de l'acte opératoire puis le patient a été décédé

- le deuxième décès a reçu 3 cures de chimiothérapie pré-opératoire puis il a présenté une rupture tumorale pour laquelle il fut opéré en urgence. Cependant, il est décédé en post-opératoire suite à un état de choc hémorragique.
- 1 patient a abandonné son traitement après la chirurgie.



**Figure 24 :** répartition des malades en fonction de l'évolution

## VII. PRINCIPAUX RESULTATS :

A la fin de notre étude, nous avons les principaux résultats suivants :

- Sur le plan épidémiologique, le néphroblastome représente 6% des cancers de l'enfant pris en charge au sein de notre unité d'oncologie pédiatrique (5 à 4% littérature). il touche les deux sexes avec un sexe ratio de 0,8. L'âge de prédilection est entre 2 et 5 ans avec une moyenne d'âge de 3 ans et 2 mois.
- Sur le plan clinique, la masse abdominale constitue le signe essentiel révélateur de la maladie (90%), associés à d'autres signes : hématurie (6% des cas), HTA (35,3% des cas), douleur abdominales (24% des cas).
- Le néphroblastome était localisé dans 82% des cas , et métastatique dans 18% des cas( 18% au niveau pulmonaire,9% au niveau hépatique et 3% au niveau osseux).
- Le néphroblastome siégeant au niveau du rein gauche dans 44% des cas, et au niveau du rein droit dans 44% des cas, il était bilatéral dans 12% des cas.
- Il était polaire supérieur dans 44 % des cas , polaire inférieure dans 26% des cas, et médian dans 30% des cas.
- Sur le plan thérapeutique : 91% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie pré-opératoire et 6% ont été opéré d'emblée vu le risque de la rupture tumorale ,85% des cas ont bénéficié d'une néphrectomie élargie puis une chimiothérapie .9% ont bénéficié d'une radiothérapie.
- La Stadification des patients selon les comptes rendus histologiques a montré :
  - stade I dans 45% des cas.
  - stade II dans 41% des cas.
  - stade III dans 14% des cas.

On a surstadié plusieurs patients selon plusieurs critères :

- 2 patients sont traités comme stade III vu la rupture de la capsule tumorale constatée par le chirurgien.
- 4 patients sont traités comme stade IV selon le protocole SIOP 2001 car ils ont gardés des métastases après la chimiothérapie pré-opératoire.
- 2 patients définis comme stade I intermédiaire à l'examen anatomopathologique et stade II chirurgicale ont été surstadiés au stade II intermédiaire.
- Le traitement post-opératoire repose sur la chimiothérapie associée ou non à la radiothérapie en fonction du risque et du stade histologique qui a été préconisée dans 9%.
- L'évolution actuelle de nos patients a été marquée par :
  - 25 patients sont en rémission complète soit 73,5% des cas : 18 patients ont terminé leur traitement et 7 patients sont toujours sous traitement.
  - 2 patients sont en rémission incomplète, toujours sous traitement pré-opératoire soit 6% des cas.
  - 2 patients sont perdus de vue
  - 2 rechutes :
- la première rechute était 8 mois après la fin de traitement au niveau pulmonaire, il a bénéficié d'une radiothérapie puis d'une tumorectomie de métastase pulmonaire puis actuellement il est sous chimiothérapie selon le protocole SIOP 2001
- la deuxième rechute au niveau locale était 7 semaines après la chirurgie puis le patient a été décédé.
  - 2 décès :

- le premier décès a présenté un néphroblastome localisé ayant reçu une chimiothérapie pré-opératoire puis opéré dont le résultat anatomopathologique était en faveur d'un néphroblastome stade III haut risque puis il a récidivé localement après 7 semaines de l'acte opératoire puis le patient a été décédé.
- le deuxième décès a reçu 3 cures de chimiothérapie pré-opératoire puis il a présenté une rupture tumorale pour laquelle il fut opéré en urgence. Cependant, il est décédé en post-opératoire suite à un état de choc hémorragique.
  - 1 patient a abandonné leur traitement après la chirurgie.

---

# DISCUSSION

---

## **I. DIFFICULTES ET LIMITES DE L'ETUDE:**

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploration des dossiers. Nous étions confrontés à plusieurs obstacles et tout particulièrement le manque de certaines données tels que les détails sur le premier signe clinique qui a motivé la famille à consulter pour la première fois, certains paramètres biologiques et radiologiques, le délai exacte de la réponse après le début du traitement, les raisons du retard de la consultation.....

## **II. PARTICULARITES EPIDEMIOLOGIQUES DES NEPHROBLASTOMES**

Le néphroblastome ou tumeur de Wilms est une tumeur maligne du rein développée aux dépens du tissu rénal embryonnaire et quasi spécifique de l'enfant [1]. Il s'agit de la tumeur maligne du rein la plus fréquente chez l'enfant (plus de 90% des tumeurs du rein chez l'enfant et environ 5 à 14% des cancers de l'enfant) [1]. Bien que cette tumeur embryonnaire porte le nom de Wilms qui en a fait une description clinique en 1899, c'est Rance qui le premier, le documente en 1814 [2]. Le néphroblastome occupe le 4ème rang des affections malignes rencontrées chez l'enfant après les leucémies, les lymphomes et les tumeurs cérébrales [3]. Il touche principalement les enfants de 1 à 5 ans avec un pic entre 2 et 3 ans. Les formes bilatérales d'emblée ou secondairement comptent pour 5% des cas, le rein gauche est aussi fréquemment atteint que le rein droit. Dans la majorité des cas le néphroblastome survient chez l'enfant en bonne santé sans histoire familiale particulière [4]. Les formes congénitales de découverte néonatale sont exceptionnelles, de même que les formes chez le grand enfant. A ce jour, il n'y a pas de cause ni même de facteur favorisant du néphroblastome clairement identifié, même si dans 10% des cas, cette tumeur est souvent associée à des malformations

multiples [1]. Selon les données fournies par les registres disponibles en Europe et en Amérique du Nord, l'incidence du néphroblastome ne s'est pas modifiée au cours des dernières décennies. Il est même relativement stable à travers les différentes régions géographiques du globe (5 à 10 cas par million d'enfants de moins de 15 ans et par an) [4].

Le diagnostic clinique du néphroblastome est le plus souvent facile. Son évolution sans traitement est rapide et sévère. Son pronostic est bon grâce aux progrès considérables réalisés dans sa prise en charge.

Le nombre de nouveaux cas par an en Europe, Australie et Amérique du Nord est estimé à environ 7 cas / million d'enfants, âgés de 0 à 15 ans [4] . Il touche donc un enfant pour 10 000 naissances. Ces chiffres ne semblent pas avoir variés au cours des quarante dernières années. Le nombre de nouveaux cas de néphroblastome est plus faible dans les populations d'Asie comme le Japon, l'Inde ou Singapour, mais aussi chez les migrants de même origine ethnique. En revanche il est augmenté en Scandinavie et chez tous les enfants originaires d'Afrique noire, d'Amérique du Nord et du Brésil [1]. Au Maroc, les seuls chiffres rapportés sont 380 cas en 17 ans (1983–2000) pour le CHU de Rabat et 180 cas en 22 ans (1978–2000) dans le seul service de chirurgie pédiatrique du CHU de Casablanca. Au sein de notre unité d'oncologie pédiatrique, nous avons colligé 34 cas de néphroblastome soit 8,9% des cas de cancers de l'enfant colligés durant 3 ans et 3 mois, ce qui correspond à un cas pour 11 malades. L'âge moyen des patients était de 3 ans et 2 mois avec une prédominance de la tranche d'âge de 2 à 5 ans et un sexe ratio à 0,8. Les formes bilatérales dans notre étude sont retrouvées chez 12% des cas avec une atteinte des reins droits et gauches dans 44% des cas chacun.

### **III. FACTEURS PREDISPOSANTS AU NEPHROBLASTOME**

Comme dans toute tumeur, il existe des lésions des chromosomes des cellules tumorales. Mais ces désordres ne concernent que celles-ci. Il n'y a pas de risque de transmission [6,4].

#### **1. Les formes familiales**

Elles sont très rares (1 %), ont un âge de survenue à peine plus précoce que les formes sporadiques et ne comportent pas plus de formes bilatérales ni plus d'associations à des malformations congénitales. Reflétant son hétérogénéité génétique, la prédisposition familiale au néphroblastome est liée à au moins deux gènes de localisation différente : FWT1 en 17q12 et FWT2 en 19q13. Les gènes identifiés ne semblent pas être de type « suppresseur » de tumeur conformément au modèle de « double frappe » de Knudson, contrairement au rétinoblastome (perte successive des 2 allèles d'un gène suppresseur de tumeur).

#### **2. Les malformations associées au néphroblastome [11,12]**

Elles Sont fréquemment associées au développement d'un néphroblastome :

- **Les malformations génito-urinaires** qui sont vues dans 5 % des néphroblastomes. Il peut s'agir de cryptorchidie, d'hypospadias, de duplication rénale, de rein en fer à cheval ou d'ambiguïté sexuelle de degré variable.
- **L'aniridie** qui est présente dans 1% des néphroblastomes. Environ 33% des enfants aniridiques développent un néphroblastome
- **L'hémi-hypertrophie** d'un segment corporel ou d'un hémi-corps entier qui est observée dans 2% des cas de néphroblastome.
- **D'autres anomalies plus rares** qui ont aussi été notées comme la microcéphalie, le retard mental, le cartilage mou et mal ourlé de l'oreille, la

cataracte congénitale, les nævi pigmentaires ou vasculaires et des anomalies septales cardiaques [28].

#### **a. Les syndromes de prédisposition au néphroblastome**

Le néphroblastome est associé à un syndrome malformatif dans 2,1% des cas. Ce dernier est considéré comme prédisposant au néphroblastome. Les deux premiers syndromes sans syndrome d'hyper-croissance sont liés à des anomalies de la région 11p13. Les deux derniers comprenant un syndrome d'hyper-croissance, sont liés à des anomalies de la région 11p15.5

##### **▪ Le syndrome WAGR**

L'acronyme **WAGR** désigne un syndrome polymalformatif associant dans sa forme complète une tumeur de **Wilms** dans 30 % à 40 % des cas, une **Aniridie**, des malformations **Génito-urinaires** et un **Retard mental**. Il est dû à une délétion constitutionnelle, de taille variable, de la région 11p13, source d'un syndrome dit à gènes contigus : Il implique les gènes Pax 6 (aniridie) et WT1. La délétion hétérozygote de WT1 est à l'origine de malformations génito-urinaires conditionnant la prédisposition au néphroblastome après un deuxième événement somatique lors du développement rénal (théorie de Knudson). Il peut s'agir alors d'une autre délétion ou d'une mutation du gène WT1.

##### **▪ Le syndrome de Denys-Drash (DD) [14].**

Il associe des troubles de la différenciation sexuelle (pseudo-hermaphrodisme mâle), la survenue d'un néphroblastome et une sclérose mésangiale d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale. Ce syndrome est dû à des mutations constitutionnelles d'un seul allèle du gène WT1 et sont dites à effet « dominant négatif », avec donc une expression plus sévère que les délétions complètes du gène WT1 (11p13) du syndrome de WAGR, mais plus retardée, de 10 à 15 ans.

- **Le syndrome de Wiedemann–Beckwith (SWB) [11,12].**

Il associe une hyper-croissance ou une héli-hypertrophie, une macroglossie, des anomalies de fermeture de la paroi abdominale (omphalocèle), une viscéromégalie (foie reins, surrénales, rate) et un hyperinsulinisme avec un risque d'hypoglycémie néonatale. La susceptibilité de développer une tumeur maligne est de 8% des cas, quel que soit l'aspect complet ou non du syndrome : en premier lieu le néphroblastome mais aussi l'hépatoblastome, le corticosurrénaome et le rhabdomyosarcome. En cas d'hélihypertrophie corporelle, le risque de néphroblastome atteindrait 40%. Le syndrome Wiedemann–Beckwith est habituellement sporadique mais 15% des cas sont familiaux avec un excès des jumeaux.

Les analyses de caryotype d'enfants porteurs d'un SWB ont montré la présence d'une duplication constitutionnelle de la région 11p15, toujours d'origine paternelle. Dans d'autres cas, le caryotype est normal mais on peut trouver un doublement des allèles d'origine paternelle et une disparition des allèles d'origine maternelle. Cette situation est appelée unidisomie uniparentale paternelle.

- **Le syndrome de Perlman [11].**

Il associe des anomalies du faciès avec une macrocéphalie, un petit nez court avec ensellure, des oreilles basses, une macrosomie, une ascite fœtale, une hyperplasie des îlots de Langerhans, une néphroblastomatose et une prédisposition élevée au néphroblastome, souvent précoce et bilatérale. La transmission est autosomique récessive. Le gène responsable est situé en 11p15.5.

- **D'autres syndromes d'hypercroissance**

Le syndrome de Sotos est un gigantisme cérébral, caractérisé par une macrocéphalie, une avance de l'âge osseux et une prédisposition aux tumeurs dont celle de Wilms.

D'autres syndromes d'hypercroissance, plus rares, comme le Simpson–Gobali–Behmel, le Klippel–Trenaunay–Weber et la neurofibromatose type 1, peuvent être associés au développement d'une tumeur de Wilms

**b. Les néphroblastomes « totalement » sporadiques [15,9].**

Ils ne sont ni familiaux, ni survenant dans un contexte de malformation ou de syndrome de prédisposition. Ils représentent plus de 90% des cas de néphroblastomes. Des études cytogénétiques et des recherches systématiques de pertes d'allèles (cartographie de délétion) ont cependant permis d'identifier plusieurs régions impliquées dans la genèse du néphroblastome sporadique: 11p13 (WT1) ; 11p15.5 (WT2) ; 16q ; 1p ; 1q et 17p.

- **Dans la région 11p13**, des mutations du gène WT1 sont retrouvées dans 4 à 6 % des néphroblastomes sporadiques.
- **La région 11p15.5** constitue une deuxième région délétée, elle est appelée pour cette raison WT2 dans les cartographies des néphroblastomes sporadiques : plusieurs gènes candidats y ont été définis. Les pertes d'allèles touchent systématiquement l'allèle d'origine maternelle.
- **Le bras long du chromosome 16(16q) entre 16q22 et 16q23** est le siège de perte d'allèles dans 14 à 20 % des néphroblastomes. L'allèle perdu est indifféremment d'origine maternelle ou paternelle. Ces pertes d'allèles seraient associées sur une série de 232 cas de néphroblastomes à une moins bonne survie sans rechute à 2 ans, indépendamment des autres facteurs pronostiques comme le stade ou la présence d'une anaplasie.
- **Les pertes d'allèles des régions 1p** ( bras court du chromosome 1) n'atteignent pas, contrairement au neuroblastome, la limite de significativité statistique pour un pronostic défavorable. (11 % des cas)

- **Le gain de 1q** dès le diagnostic, serait significativement plus fréquent parmi 58 rechutes de néphroblastomes d'histologie favorable.
- **Les mutations du gène p53**, situées en 17p13 sont retrouvées dans 4% des néphroblastomes, pratiquement tous porteurs d'anaplasie et de pronostic très défavorable. Les mutations du gène p53 sont donc un des facteurs de survenue d'anaplasie dans un néphroblastome [15].

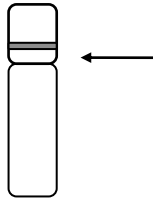
D'autres anomalies suggèrent que d'autres gènes puissent jouer un rôle accessoire dans la tumorigénèse du néphroblastome. Mais en dehors des régions 11p, 16q, 1p et 1q, les études d'allélotypage sur l'ensemble du génome n'ont pas montré de fréquence supérieure à 5%, ce qui montre que le génome des néphroblastomes est globalement stable à la différence de la plupart des carcinomes.

#### **En conclusion :**

L'enfant porteur d'un néphroblastome est le plus souvent un cas unique dans une famille et ne présente aucune malformation congénitale particulière. Le risque d'avoir un autre enfant atteint est proche de zéro. Dans le cas de syndrome malformatif, une étude génétique familiale peut être entreprise afin d'évaluer le risque qu'un autre enfant soit atteint. Il n'est pas encore possible d'apporter une réponse à toutes les situations. Une meilleure compréhension des processus génétiques permettra de progresser dans le diagnostic, peut-être dans le traitement des quelques formes graves, et essentiellement dans le conseil génétique.

## Le syndrome WAGR

Région du gène WT1



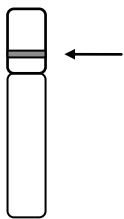
Chromosome 11 normal

absence du gène WT1



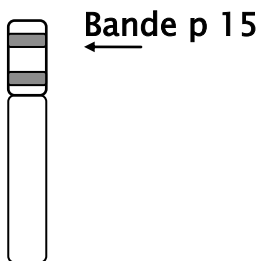
chromosome 11 dans le syndrome WAGR

## Le syndrome de Denys-Drash



mutation dans le gène WT1

## Le syndrome de Beckwith-Wiedemann



Chromosome 11

**Figure 24** : Syndromes de prédisposition au Néphroblastome

## IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES DES NEPHROBLASTOMES [16,17].

### 1. Signes d'appel

La symptomatologie se réduit presque toujours à une masse abdominale isolée, découverte souvent par les parents lors du bain ou des jeux, parfois lors d'un examen systématique, chez un enfant à l'état général conservé. Les troubles digestifs, l'anorexie et la fièvre sont des symptômes d'appels possibles amenant à consulter. C'est une masse du flanc droit ou gauche, volumineuse au moment de diagnostic, à développement antérieur, ferme, lisse, peu mobile et indolore. Il ne faut pas la confondre avec une hépatomégalie (HMG) ou splénomégalie (SMG). Fait essentiel, elle augmente rapidement de volume en quelques jours. Le mode de révélation peut être aigu avec des douleurs abdominales et des vomissements évoquant un tableau chirurgical et ceci n'est pas nécessairement synonyme de rupture tumorale. Cette symptomatologie témoigne d'une distension locale importante ou d'une lésion hémorragique intra-tumorale. L'anémie profonde qui s'aggrave ou qui résiste aux transfusions doit faire craindre une hémorragie intra-tumorale ou une rupture, et indiquer un avis chirurgical urgent. Une hématurie microscopique ou macroscopique n'est rapportée que dans 20% des cas. Une HTA peut être observée avec une incidence très variable. Elle serait due plus à la libération par la tumeur d'une substance rénine-like qu'à la compression du pédicule rénale par une volumineuse tumeur.

Dans notre série, la distension abdominale représente le motif de consultation le plus fréquent dans 90% des cas. La fièvre, l'AMG et l'AEG ont été le motif de consultation dans 20% des cas, et l'hématurie dans 6% des cas.

L'extension tumorale dans la veine rénale et dans la veine cave inférieure (VCI) peut occasionner des signes cliniques atypiques : varicocèle surtout gauche, HMG par

obstruction des veines sus-hépatiques, ascite , voire même des signes d'insuffisance cardiaque par extension tumorale dans les cavités cardiaques.

Le dépistage et la découverte du néphroblastome au cours de la surveillance des malades à risque présentant une malformation associé reste possible mais très rare.



**Figure 26:** photo montrant une masse de l'hypochondre gauche en rapport avec un néphroblastome

## **2.Examen physique**

A l'examen clinique la tumeur est volumineuse, à développement antérieur, ferme, lisse, peu mobile, indolore .elle augmente rapidement de volume de façon évidente à quelque jours d'intervalle. Le reste de l'examen clinique est généralement totalement négatif en dehors de l'existence d'une possible hypertension artérielle et des rares cas de malformations qu'il faut savoir rechercher pour les plus discrètes

comme l'hémihypertrophie corporelle, l'aniridie et de légères anomalies génito-urinaires

Dans notre série, la masse abdominale représente 90% des cas. ainsi que le contact lombaire est retrouvé dans 88%, l'examen a objectivé également une sensibilité abdominale chez 8 patients soit 24,5% des cas et une HTA dans 35,5% des cas.

## **V. L'APPORT DE L'IMAGERIE DANS LE DIAGNOSTIC DE NEPHROBLASTOME** [11, 12,18-20].

L'imagerie occupe une place prépondérante dans le diagnostic positif du néphroblastome. Elle permet également de réaliser le bilan lésionnel, le bilan pré-thérapeutique et le bilan d'extension, le suivi ainsi que le dépistage des enfants à risque et leur surveillance.

Il est donc indispensable d'obtenir une imagerie de qualité afin d'établir avec certitude ce diagnostic. Cependant, il faut connaître les limites de l'imagerie et ne jamais l'interpréter de manière isolée. Il faut toujours une confrontation radio-clinique et histologique.

### **A. MOYENS D'INVESTIGATION**

Les explorations dont on dispose pour étudier l'abdomen d'un enfant par ordre de complexité et de caractère invasif croissant sont les suivant :

- La radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP)
- L'échographie abdominale
- L'échographie doppler couleur
- Le scanner
- L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM)
- L'urographie intraveineuse (UIV)
- L'angiographie

Tous ces examens n'ont pas le même impact sur le diagnostic. Il faut privilégier les examens les moins invasifs, qui peuvent être obtenus facilement et rapidement, tout en apportant le maximum d'informations sur le siège et la nature de la tumeur.

## **B. DIAGNOSTIC POSITIF [11,12]**

### **⇒ 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.
- Elle n'apporte pas d'informations supplémentaires et n'est plus pratiquée.
- Dans notre série, elle a objectivé un refoulement des clartés digestives chez 12 patients soit 35% des cas et elle a montré des calcifications grossières se projetant en regard de l'arbre rénale chez 2 malades soit 6% des cas

### **⇒ L'échographie abdominale**

- Elle assure le plus souvent à elle seule le diagnostic de la tumeur rénale.
- Elle est particulièrement bien adaptée au petit enfant (absence de graisse, organes peu profonds), ce qui rend possible l'utilisation de sondes de haute fréquence pour obtenir une meilleure analyse anatomique.
- Elle montre la tumeur, précise son siège rétro péritonéal intra- rénal, montre ses limites et rapports avec les organes de voisinage. Il existe une pseudo-capsule déterminant habituellement avec netteté les contours de la masse.
- Elle précise son échogénicité, solide, kystique ou le plus souvent mixte.

- Elle renseigne sur l'existence d'hémorragie, de nécrose et ou de calcifications intra-tumorales.
- Elle précise la taille de la tumeur dans les trois dimensions, et par conséquent le volume.
- Grâce au doppler, l'échographie peut nous renseigner sur la vascularisation du rein, peut montrer l'artère rénale et la veine cave inférieure jusqu'au niveau de l'oreillette droite.
- Elle précise l'état du rein controlatéral, du foie, et les ganglions rétro-péritonéaux.
- Dans notre série, elle a objectivé un néphroblastome unilatérale chez 30 patients (88% des cas) 44% des cas à droite et 44%des cas à gauche et bilatéral chez 4 patients (12%).Elle a objectivé un envahissement de la VCI et des veines rénales chez 2 patients soit (6% des cas).Elle a objectivé également des métastases hépatiques chez 3 patients soit (9% des cas).Elle a révélé des ADP retro et intra péritonéales infra centimétrique chez 4 malades soit 12 % et centimétriques chez 4 cas soit (12% des cas ).

⇒ **Le scanner abdominal :**

- Il est indispensable avant de débiter le traitement pour assurer un degré de confiance plus élevé au diagnostic dans les cas litigieux.
- Permet d'identifier un parenchyme rénal cerclant partiellement la tumeur, cette masse apparaît bien limitée, arrondie parfois polylobée, le plus souvent hétérogène avec des plages centrales hypodenses après injection du produit de contraste, des plages kystiques et des cloisons épaisses.
- Permet d'éliminer une autre cause de masse rénale non tumorale : dysplasie rénale, pyélo-urétérale, rein en fer à cheval, pyélonéphrite xantogranulomateuse ou abcès rénal pseudo-tumoral.

- Permet de mesurer la tumeur dans ses 3 dimensions,
- Complète l'échographie dans l'exploration des extensions intra-vasculaires (thrombose de la VCI ou de la veine rénale).
- Permet l'étude de l'état du rein controlatéral, du parenchyme hépatique.
- Plus sensible pour la détection des restes nephrogéniques synchrones sur le rein controlatéral.
- Si le tableau clinique est douloureux, il faut systématiquement songer à une hémorragie intra-tumorale ou à une rupture tumorale, 3 stades de rupture peuvent se voir :
  - La fissuration : image péri-tumorale en croissant, spontanément hyperdense.
  - La rupture rétro-péritonéale : plage spontanément hyper dense péri-rénal.
  - La rupture intra-péritonéal : épanchement liquidien péri-hépatique, inter-hépto-rénal et dans le cul de sac de douglas.
- Enfin d'examen, il est utile d'effectuer une radiographie de l'abdomen permettant d'avoir tout l'arbre urinaire opacifié par l'injection effectuée lors du scanner (uro-scanner). Cela est utile pour mieux préciser la morphologie des voies excrétrices, et pour repérer la loge rénale en prévision d'une éventuelle irradiation.
- Dans notre série, la TDM a mis en évidence un néphroblastome droit chez 15 malades ( 44 % des cas) et à gauche dans 44%, et bilatérale chez 4 patients soit 12% des cas ,elle a objectivé une extension locorégionale chez 3 patients (9% des cas) avec un envahissement de la VCI et des veines rénales chez 4 patients soit 12% des cas ,elle a mis en évidence des métastases hépatiques dans 9% des cas et des localisations secondaires au niveau du rachis dorso lombaire chez un seul patient soit 3% des cas .

On a noté l'épanchement intra-péritonéal de faible à moyenne abondance chez 5 patients soit 15 % avec la présence d'ADP profonde chez 12% des cas. Elle a mis en évidence d'un néphroblastome siégeant au niveau du pôle supérieur chez 15 patients 44% des cas et au niveau medio-rénal dans 10 cas soit 30% des cas et au niveau du pôle inférieur. patients (26% des cas).

⇒ **Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

- A des indications exceptionnelles, lorsque l'échographie et le scanner abdominaux n'ont pas pu faire la preuve de l'appartenance rénale de la tumeur et dans la néphroblastomatose.
- Son avantage est de ne pas exposer aux radiations ionisantes,
- Son inconvénient est qu'elle est plus coûteuse et plus difficile à réaliser chez des enfants de moins de 4 ans qui nécessitent une immobilité prolongée.
- Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié d'IRM pour confirmer le diagnostic de néphroblastome.

⇒ **L'Urographie intraveineuse : U.I.V**

- L'UIV ne permet pas une bonne étude du parenchyme rénal et par conséquent ne montre pas la tumeur elle-même mais les conséquences sur les cavités rénales et les contours du rein. Actuellement l'UIV est très souvent supplantée par l'échographie et le scanner abdominal. En effet elle n'apporte pas d'informations supplémentaires par rapport à ces examens et n'est plus pratiquée depuis une vingtaine d'années. Dans notre série, aucun malade a bénéficié l'UIV.

## C. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Dans la majorité des cas, le diagnostic de néphroblastome ne pose pas de problème lorsque la symptomatologie clinique et l'imagerie sont concordantes. Les problèmes diagnostiques surviennent dans 2 types de circonstances =

- Présentation clinique atypique : l'âge, la fièvre, l'encéphalopathie hypertensive.
- Imagerie atypique : Tumeur entièrement kystique, collection liquidienne rétro péritonéale, tumeur sur rein ectopique (rein en fer à cheval), adénopathies rétro péritonéales volumineuses.

Devant ces présentations atypiques, il faut savoir éliminer :

### ➤ Une pathologie infectieuse

- Infection compliquant un reflux vésico-urétéral ou une lithiase
- Pyonéphrose ou pyélonéphrite xanthogranulomateuse [1] compliquant une lithiase.

### ➤ Une pathologie tumorale

- Le **neuroblastome** apparaît comme lésion infiltrative engainant les vaisseaux rétro-péritonéaux, avec extension vers la ligne médiane et les trous de conjugaison, il présente des calcifications dans 50 % des cas. Le diagnostic différentiel peut être difficile en cas de neuroblastome étendu et envahissant le rein. Dans notre étude l'échographie abdominale a suspecté le diagnostic de neuroblastome dans deux cas ce diagnostic a été rectifié par le scanner abdominal en montrant une image en faveur de néphroblastome.
- **Adénocarcinome à cellules claires [21]** qui se caractérise par la fréquence des calcifications intra-tumorale et par les adénopathies lombo-aortiques. Il se voit surtout chez l'adulte exceptionnellement chez l'enfant.

- Une dysplasie multi-kystique : occupant tout ou une partie du rein de découverte anténatale sur l'échographie.
- Hydronéphrose sur malformation de la jonction pyelo-urétérale, pyélon surnuméraire obstructif
- Une pathologie traumatique : avec rupture à l'occasion d'un traumatisme minime.

#### **D. BILAN D'EXTENSION**

- Local : il est fait par l'échographie et la TDM abdominales permettant de :
  - Rechercher les adénopathies rétro-péritonéales
  - Vérifier la liberté de la lumière de la veine rénale et de la VCI, s'il existe un thrombus cave, il faut préciser la position de son extrémité supérieure par rapport au confluent sus hépatique et à l'oreillette droite,
  - Préciser l'état du rein controlatéral.

- A distance

- ❖ Le poumon

La radiographie du thorax de face et de profil est systématiquement faite à la recherche des métastases pulmonaires. Seules les images retrouvées à cet examen définissent les métastases. En cas de métastases visibles à la radiographie standard, un scanner est nécessaire pour localiser et mesurer les lésions, si on a des métastases invisibles sur une radiographie standard de bonne qualité et sont découvertes au scanner, elles ne sont pas prises en compte dans la chimiothérapie pré-opératoire. C'est le contrôle scannographique au décours de la chimiothérapie initiale en pré-opératoire qui déterminera l'attitude ultérieure. Dans notre série, la radiographie thoracique de face est revenue normale chez la majorité des cas soit 94% et on a objectivé des nodules pulmonaires bilatéraux en faveur de métastases pulmonaires chez 2 patients soit 6 % des cas.

Le scanner thoracique n'est pas systématique, il est pratiqué si :

- La radiographie pulmonaire est anormale afin de mieux localiser les nodules et les suivre sous traitement.
- Ou si la radiographie pulmonaire est douteuse et ne permet pas de différencier des images nodulaires d'une pathologie infectieuse.

Dans notre série, les métastases pulmonaires sont présentes dans 18 % soit chez 6 malades. Elle a mis en évidence des micronodules pulmonaires chez 2 patients soit 6% des cas. Elle a objectivé aussi des macro-nodules siégeant au niveau sous pleural et lobaire moyen mesurant pour la plus grande 20 mm chez 4 patients soit 12% des cas.

#### ❖ Le foie

L'échographie hépatique et le scanner font le bilan des métastases hépatiques qui sont respectivement hypo-échogène et hypo-dense sur ces examens. Dans notre série, on a noté 3 patients ayant des métastases hépatiques

#### ❖ L'os

- Les métastases osseuses sont très rares dans le néphroblastome (inférieur à 1%).
- En revanche, elles sont fréquentes dans les tumeurs rénales d'histologie défavorable (Sarcomes à cellules claires, tumeur rhabdoïde. Elles peuvent être mises en évidence sur :
  - les radiographies standards,
  - la scintigraphie osseuse au pyrophosphate de Technétium99
  - l'IRM sur les os suspects si scintigraphie normale.

Dans notre série, la TDM TAP a objectivé des métastases osseuses chez un seul patient soit 3% des cas avec présence de multiples lésions ostéolytiques vertébrales allant de D5 à D9 avec atteinte de la 8ème cote droite en rapport avec

des localisations secondaires d'où le complément par une scintigraphie osseuse qui a révélé des localisations osseuses multiples.

#### ❖ Le cerveau

Les métastases cérébrales sont recherchées lors du diagnostic en cas de tumeur rénale d'histologie défavorable, l'IRM est plus sensible que le Scanner. Dans notre série, aucun malade n'a présenté des métastases cérébrales.

### **E. SUIVI SOUS TRAITEMENT**

Il revient à l'échographie de montrer la régression de la taille de la tumeur rénale sous traitement. L'absence de diminution peut être due soit à la composition kystique prédominante de la tumeur ou si la tumeur est solide, à une histologie défavorable. En cas de métastases pulmonaires, un scanner thoracique est effectué après chimiothérapie avant de juger de leur disparition et d'envisager une vérification chirurgicale s'il existe des nodules résiduels.

### **F. NEPHROBLASTOMES BILATERAUX**

La recherche d'une atteinte bilatérale est faite systématiquement lors du bilan diagnostic d'une tumeur rénale par l'étude du rein controlatéral à la fois en échographie et sur le scanner. Ce dernier est plus sensible dans la détection des petits nodules corticaux qui peuvent passer inaperçus à l'échographie.

Au stade préparatoire, une échographie complétée par une TDM abdominales sont utiles pour que le chirurgien soit averti de la situation des nodules après traitement. De même, si une décision de néphrectomie partielle est envisagée, une cartographie vasculaire des 2 reins est indispensable. Celle-ci est autrefois faite par l'artériographie rénale qui est supportée actuellement par l'angiographie numérique. Dans l'avenir on pourra envisager avoir recours à des techniques d'angio IRM qui n'ont pas encore complètement démontré leur capacité chez l'enfant à donner des

images vasculaires aussi précises que par les méthodes conventionnelles. Dans notre étude, on a noté 4 patients ayant une néphroblastome bilatérale

### **G. NEPHROBLASTOMATOSE** [8,20]

L'échographie permet la découverte anté ou néo-natale d'une infiltration épaississant la surface du cortex rénal ou de nodules corticaux ou sous corticaux caractérisant des résidus embryonnaires perilobaires et intra lobaires qui rentrent dans le cadre nosologique du néphroblastomatose. Elle permet aussi une surveillance de ces images. Un scanner s'avère nécessaire devant la croissance rapide ou l'hétérogénéité d'un ou de plusieurs nodules afin de rechercher les caractères de dégénérescence. Si le doute persiste, l'IRM peut être plus sensible dans la détection des hétérogénéités au sein des nodules tumoraux.

## **VI. APPORT DE L'ANATOMO-PATHOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DU NEPHROBLASTOME**

### **A. MACROSCOPIE** [22-24]

Dans les néphroblastomes unilatéraux, la tumeur naît dans le parenchyme rénal souvent à un pôle mais elle peut être multicentrique ou encore exo-rénale. Elle se développe en désorganisant et refoulant les cavités calicielles et l'uretère. A la coupe, son aspect est hétérogène avec des zones charnues, des zones nécrotiques parfois importantes et des zones kystiques.

La tumeur induit la formation d'une pseudo-capsule plus ou moins épaisse qui la sépare du parenchyme sain en entourant la tumeur. Elle est parfois franchie par des cellules tumorales notamment dans la graisse péri-rénale ou du hile rénal ou à travers le sinus du rein ou vers la surrénale, le foie adjacent voire le mésocolon. La capsule peut se fissurer ou se rompre, parfois après un traumatisme minime, et

les cellules tumorales peuvent se disséminer dans la loge rénale en rétro-péritonéal ou en pleine cavité péritonéale réalisant alors un ensemencement tumoral majeur.

Si les ganglions locaux sont souvent volumineux leur envahissement, souvent local hilair ou de proximité est rare et constitue environ 15% des cas. L'envahissement par voie hématogène est plus souvent la règle. Localement il est fréquent de trouver une thrombose de la veine rénale contenant ou non des cellules néoplasiques et pouvant se poursuivre dans la veine cave inférieure et même jusqu'à l'oreillette droite. Les métastases hématogènes présentes au diagnostic dans 10 à 15% des cas sont essentiellement pulmonaires (plus de 80% des cas) ou plus rarement hépatiques (15%) ou abdominales (5%), très exceptionnellement ailleurs (squelette, cerveau).

**Certaines règles fondamentales** s'imposent à la fois au chirurgien et au pathologiste pour faciliter la détermination du stade après réalisation de la néphrectomie qui doit toujours être « totale, élargie » dans le néphroblastome unilatéral :

- La pièce totale de néphrectomie non fixée, non ouverte, doit être transmise immédiatement à l'anatomo-pathologiste avec un ou plusieurs fils d'orientation et toutes précisions d'éventuelles zones particulières à étudier,
- La pièce intacte est photographiée, pesée, mesurée puis encrée. L'encrage de toute la surface de la pièce et du sinus rénal est essentiel pour une bonne détermination du stade.
- Une coupe passant par le plan hilair est pratiquée par l'anatomo-pathologiste au grand couteau, permettant de mesurer les plus grands diamètres de la tumeur sur cette tranche, d'en faire une photographie, de voir les rapports de la tumeur avec le rein, la capsule et le sinus rénal. Elle

permet aussi de prélever du matériel frais d'aspect non nécrotique au centre de la lésion pour les études cytogénétiques conventionnelles (milieu de culture) et de biologie moléculaire (congélation immédiate dans l'azote liquide). Il est important d'apprécier le pourcentage de nécrose tumorale et d'étudier les tranches de coupes effectuées tous les 1 cm.

- La fixation de la pièce est ensuite réalisée dans son ensemble dans le formol tamponné à 4%, après plusieurs tranches d'un centimètre d'épaisseur pour assurer une meilleure fixation en profondeur. Elle varie de 24 à 48 heures .
- De nombreux prélèvements sont ensuite pratiqués sur la pièce fixée selon les recommandations du protocole de la SIOP, portant sur la tumeur, le rein sain restant, sa capsule, la graisse péri-rénale, le hile du rein, les vaisseaux rénaux, les sinus rénaux, les voies excrétrices et d'éventuels ganglions hypertrophiés et ceux du picking systématiquement pratiqué par le chirurgien sur les ganglions les plus hauts ou pris au hasard.
- Il est fortement recommandé de rédiger le compte rendu histologique en fonction du compte-rendu opératoire.

## **B. MICROSCOPIE [22-24]**

Tumeur embryonnaire, le néphroblastome reproduit l'aspect du métanéphrome de l'embryon. Il contient dans les *formes « triphasiques »* trois composantes principales :

- le **blastème** ou nappe de petites cellules indifférenciées monomorphes, basophiles.
- le **tissu à différenciation épithéliale** plus ou moins poussée pouvant donner des tubes, des ébauches de glomérules ou des zones papillaires et pouvant générer des zones kystiques plus ou moins volumineuse ;

- enfin le **stroma**, un tissu conjonctif mésenchymateux malin à différenciation surtout fibroblastique, musculaire (rhabdomyomateux) ou plus rarement cartilagineux, osseux, voire neuroïde.

Ces différents types cellulaires sont associés en proportions variables. Il existe des formes dites blastémateuses ou épithéliales ou stromales « prédominantes » dès lors qu'au moins 2/3 d'une de ces composantes prédomine.

Des embolies tumorales sont souvent constatées dans la tumeur ou dans le rein sain voisin qui doivent être soigneusement examinées à la recherche soit d'îlots tumoraux indépendants, soit de restes néphrogéniques associés, du parenchyme rénal comme une sclérose mésangiale ou une dysplasie rénale.

L'examen d'une tumeur après chimiothérapie pré-opératoire peut s'avérer difficile en montrant de larges zones tumorales voire toute la tumeur en involution nécrotique avec présence de cellules xanthomateuses ou spumeuses dans un stroma amorphe [25]. Il faut rechercher attentivement sur de nombreux prélèvements, la présence de quelques formations kystiques, de tubules ou de petites plages de cellules blastémateuses ou de zones conjonctives souvent mieux conservées pour faire le diagnostic. L'expérience montre que la chimiothérapie pré-opératoire n'empêche pas de reconnaître dans la majorité des cas l'extension tumorale en dehors des limites du rein, de la pseudo-capsule, dans le sinus ou dans les ganglions ; ni souvent la variété de tumeur rénale en cause. Des modifications importantes sont néanmoins observées, après chimiothérapie pré-opératoire. Ce fait a une grande importance car ce sont à la fois le stade et l'histologie de la lésion qui conditionnent le traitement post-opératoire [25].

### **C. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE** [22,26–30]

Durant les vingt dernières années les grands groupes coopérateurs SIOP et NWTS ont amélioré leurs connaissances concernant les sous-types histologiques. La

classification de Stockholm révisée en 1994 est utilisée dans l'étude SIOP 93-01, son évolution dans l'étude SIOP 2001 est décrite dans le tableau 1. Cette classification distingue trois groupes en fonction de leurs risques évolutifs et tient compte des aspects morphologiques observés après chimiothérapie.

## **1. Classification Histologique de Stockholm 1994 des tumeurs rénales de l'enfant [27,29]**

### **a. Tumeurs de faible risque (Favorable)**

- Néphroblastome différencié Partiellement kystique
- Néphroblastome avec structures fibroadénomateuses-like
- Néphroblastome hautement différencié de type épithélial
- Néphroblastome complètement nécrotique (après chimiothérapie pré opératoire)
- Néphrome mésoblastique

### **b. Tumeurs de risque intermédiaire (Standard)**

- Néphroblastome non-anaplasique avec ses variantes
- Néphroblastome nécrotique mais disparition de certains aspects (<10%)

### **c. Tumeurs de haut risque (défavorable)**

- Néphroblastome avec anaplasie
- Sarcome rénal à cellules claires
- Tumeur rhabdoïde du rein

#### **d. Autres tumeurs ou lésions**

- Néphrome kystique
- Adénocarcinome (touts variants)
- Carcinome transitionnel
- Tumeurs neuro-épithéliales
  - Neuroblastome renal
  - PNET rénal
  - Carcinoïde rénal
- Sarcomes divers
- Lymphome rénal
- Angiomyolipome
- Adénome
- Autres tumeurs et lésions
- Métastases rénales secondaires

#### **Addenda :**

La présence ou l'absence des restes néphrogeniques doit être clairement précisée

#### **a. Les formes d'histologie de faible risque comprennent :**

- **Le néphroblastome kystique partiellement différencié** (Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma = CPDN), survenant en général avant l'âge de 2 ans. Il s'agit classiquement d'une lésion unilatérale encapsulée dont les cloisons kystiques contiennent un mélange de blastème, d'éléments épithéliaux et/ou mésenchymateux avec un degré de différenciation variable. Il importe de ne pas confondre cette forme avec le néphrome kystique indistinguable macroscopiquement mais où les septa contiennent en microscopie du stroma mature mais pas de cellules blastémateuses.
- **Le néphroblastome totalement (=100 %) nécrotique [31]** sous l'effet de la chimiothérapie pré-opératoire des protocoles SIOP, toutes les cellules tumorales ont été tuées par la chimiothérapie.
- **Le néphrome mésoblastique congénital (CMN) [22,32-34]** ou tumeur de Bolande, considérée comme « bénigne ». C'est une tumeur survenant avant l'âge de 1 an dans 90 % des cas et le plus souvent avant l'âge de 4 mois

(60% des cas). Sa nature pleine, homogène à l'échographie et au scanner permet souvent d'en soupçonner le diagnostic. Il s'agit d'une tumeur très monomorphe constituée de cellules fusiformes avec des faisceaux de fibroblastes et de myofibroblastes entrelacés. Cette tumeur est volontiers considérée comme « bénigne » et traitée par chirurgie seule ; néanmoins 4 % de rechutes sont observées parmi l'ensemble des CMN dans l'expérience du NWTs, survenant à peu près toutes avant 12 mois après la néphrectomie. De même que des métastases ont été rapportées dans de rares cas [34].

**b. Les formes d'histologie dite de risque intermédiaire (ou standard) comprennent :**

- **Les formes triphasiques ou « mixte » [22,35,36] :** quand aucun contingent ne prédomine à hauteur de 60% de la tumeur, et qu'il existe un mélange variable des trois types, épithélial, blastématique et stromal coexistant avec nécrose, kystisations et hémorragie. Ce sont les plus fréquentes, environ 30% des cas, qu'il y ait eu ou non-chimiothérapie pré-opératoire. La prédominance de l'un ou l'autre des composantes n'est pas le fait du hasard ni sans conséquences pronostiques. Ainsi, les formes épithéliales prédominantes sont des stades bas (>80% de stades I), sont moins chimio-sensibles mais de bon pronostic. Inversement, les formes blastématiques sont plus agressives, de stades plus élevés (76% de stades III et IV), sont plus chimiosensibles. Les formes blastématiques résistantes à la chimiothérapie pré-opératoire (un tiers environ) sont particulièrement graves.
- **Les formes épithéliales prédominantes (~ 5%) présentent :**

- soit des aspects de cellules épithéliales avec formations de nombreux tubes et par endroit plusieurs couches de cellules cylindriques aux noyaux hyperchromatiques et des mitoses nombreuses.
- soit des formations tubulo-papillaires avec des cellules aux noyaux ronds, peu d'hétérochromatine et de très rares mitoses, le tout rappelant plus un adénome qu'une tumeur de Wilms («Wilms' tumor with fibroadenomatous structures »).
- **Les formes stromales prédominantes**, sont beaucoup plus fréquentes après chimiothérapie pré-opératoire, pouvant se différencier dans tout le large éventail mésenchymateux c'est à dire ostéoïde, cartilagineux, graisseux ou musculaire lisse ou strié ; cette dernière forme dite « rhabdomyomateuse fœtale » [37] fréquente, régressant peu sous chimiothérapie partage comme les autres un bon pronostic, classique dit « intermédiaire ».
- **Les formes de tumeurs dites régressives** avec moins de 10% de structures résiduelles reconnaissables (« some features left »), à l'exclusion de la nécrose totale considérée comme de bas risque, ont aussi un bon pronostic dit intermédiaire.
- **Le néphroblastome avec anaplasie focale [38]** : il se définit par la présence en un endroit d'aspects anaplasique et l'absence dans la majorité du reste de la tumeur. Il s'agit donc d'une définition plus géographique que quantitative à savoir n'excédant pas 10% de la tumeur ; cette anaplasie focale n'a pas la même signification pronostique défavorable de l'anaplasie diffuse et s'approche plutôt de celle des risques intermédiaires, comme eux, ils seront donc traités selon la même stratégie dans l'étude SIOP 2001.

c. Les formes d'histologie de haut risque[38,39] comprennent :

▪ **Les néphroblastomes avec Anaplasie diffuse [38]**

Ils représentent 5 à 7% de l'ensemble des néphroblastomes vrais mais sont responsables de 37% des décès en raison d'une grande résistance à la chimiothérapie, leur survie tous stades confondus n'excède pas 50% des cas. Cette différence totale de pronostic avec le néphroblastome typique implique un traitement plus agressif, sauf pour les stades I, traités dans l'étude SIOP 93-01 comme les stades I d'histologie intermédiaire avec une survie comparable. Il est donc essentiel de ne pas passer à côté de l'anaplasie en recherchant les critères retenus par Beckwith pour définir l'anaplasie et qui sont :

- Noyaux mesurant plus de trois fois le diamètre des noyaux voisins de même type cellulaire (blastémateux),
  - Hyperchromatisme de ces noyaux volumineux,
  - Mitoses multipolaires.
- **Le sous type blastémateux prédominant**, en revanche de fréquence quasi égale à la forme triphasique avant toute chimiothérapie pré-opératoire, sont généralement très chimiosensibles. Elles posent le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs à petites cellules rondes pouvant envahir le rein tel que le lymphome de haut grade [40] , le neuroblastome, le sarcome d'Ewing/ PNET et le rhabdomyosarcome.
- **Les sarcomes à cellules claires du rein [41-44]** ne sont plus considérés comme faisant partie des tumeurs de Wilms. Ils se distinguent par leur propension à métastasier outre les sites classiques du néphroblastomes, dans le squelette d'où le nom de tumeur rénale de l'enfant métastasant aux os qui a été proposé par Marsden en 1978 et parfois cette métastase osseuse est tardive [44]. Autrefois classés dans le groupe des histologies

défavorables, ils sont encore traités selon la thérapeutique renforcée des néphroblastomes de haut risque quel que soit le stade. La définition du sarcome à cellules claires est histologique. Il s'agit d'une prolifération en nappe de cellules à cytoplasme et /ou noyaux clairs, avec un tout petit nucléole ; un stroma vasculaire grêle, lobulant plus ou moins la tumeur et lui conférant un aspect alvéolaire régulier.

- **Les tumeurs rhabdoïdes du rein**, rares, sont l'apanage du nourrisson avant deux ans, d'origine embryologique encore incertaine, neuroectodermique ou mésenchymateuse. Elles sont fréquemment métastatiques dès le diagnostic, avec souvent de volumineuses adénopathies abdominales. Elles doivent faire rechercher des lésions tumorales intracrâniennes, de la fosse cérébrale postérieure ou de la moelle. Elles s'accompagnent parfois d'hypercalcémie. Leur taux de mortalité est très élevé en raison d'une particulière chimio et radio-résistance [43].

## 2. Classification histologique de néphroblastome SIOP 2001 (45,46)

**Tableau 7** : Classification SIOP 2001 des tumeurs rénales de l'enfant

| Pour les cas pré-traités  | Pour les cas de néphrectomie primaire  |
|---|--|
| <p><b>I. Tumeurs de faible risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphrome mésoblastique</li> <li>-Néphroblastome différencié partiellement kystique</li> <li>-Néphroblastome complètement nécrotique</li> </ul> <p><b>II. Tumeurs risque intermédiaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Néphroblastome type épithélial</li> <li>- Néphroblastome type stromal</li> <li>- Néphroblastome type mixe</li> <li>-Néphroblastome type régressive</li> <li>- Néphroblastome avec anaplasie focale</li> </ul> <p><b>III. Tumeurs de haut risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Néphroblastome type blastemateux</li> <li>- Néphroblastome avec anaplasie diffuse</li> <li>- <i>Sarcome rénal à cellules claires</i></li> <li>- <i>Tumeur rhabdoïde du rein</i></li> </ul> | <p><b>I. Tumeurs de faible risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphrome mésoblastique</li> <li>-Néphroblastome différencié partiellement kystique</li> </ul> <p><b>II. Tumeurs de risque intermédiaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphroblastome non-anaplasique avec ses variantes</li> <li>-Néphroblastome avec anaplasie focale</li> </ul> <p><b>III. Tumeurs de haut risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphroblastome avec anaplasie diffuse.</li> <li>- <i>Sarcome rénal à cellules claires</i></li> <li>- <i>Tumeur rhabdoïde du rein</i></li> </ul> |

## **D. CLASSIFICATION PAR STADE [47–50]**

Elle est déterminée après l'intervention chirurgicale en fonction du compte-rendu opératoire et anatomo-pathologique. 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 NWTs.

### **1. Staging du protocole SIOP 93 [47,51]**

- **Stade I : tumeur non rompue limitée au rein et complètement enlevée.**

Ceci suppose qu'il n'y a eu ni rupture, ni biopsie. (une ponction biopsie avec une aiguille de diamètre inférieur ou égal à 18 G est tolérée).

- La capsule ou la pseudo-capsule est intacte.
- L'invasion par protrusion dans les cavités urinaires (calice, bassinet, et même l'uretère) reste un stade I à condition que l'exérèse ait été complète.

- **Stade II : tumeur s'étendant en dehors du rein mais enlevée en totalité.**

**Stade 2a** : Invasion de la graisse péri-rénale et /ou du sinus du rein.

Adhérence de la tumeur, histologiquement confirmé, complètement réséqué.

**Stade 2b** : Invasion des ganglions du hile et/ou des ganglions aortiques locaux. Remaniements nécrotiques et/ou xanthomateux dans les ganglions considérés comme envahissement stérilisé par la chimiothérapie pré-opératoire.

**Stade 2c** : Invasion et/ou thrombose des vaisseaux extra-rénaux et thrombose d'apparence non tumorale, examinés systématiquement à la recherche de cellules tumorales. Résection complète du thrombus non adhérent.

**Stade 2d** : Invasion de la paroi urétérale totalement réséquée.

- **Stade III : exérèse incomplète, sans métastase hématogène.**

**Stade 3a** : biopsie tumorale chirurgicale.

**Stade 3b** : rupture tumorale pré ou pér-opératoire.

**Stade 3c :** métastase péritonéale (à différencier des simples adhérences excisées du stade II).

**Stade 3d :** invasion des ganglions au-delà des relais locaux

**Stade 3e :** excision incomplète.

- **Stade IV :** **Métastase (s) hémotogène (s)** dans les poumons, le foie, l'os..., quel que soit le stade local qui est déterminé à part.
- **Stade V :** **Tumeur bilatérale.** Chacune des 2 tumeurs prise isolément doit être stadée localement en stade I, II ou III.

## 2. Staging selon la SIOP 2001 [45,46]

- **Stade I :**

a. La tumeur est limitée au rein ou entourée par 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 ne la dépasse pas et est complètement réséquée (limites d'exérèse indemnes).

b. La tumeur peut faire protrusion dans les cavités pyélocalicielles le bassinet et « plonger » dans l'uretère (mais n'infiltré pas les parois).

c. Les vaisseaux des sinus rénaux sont indemnes.

d. Les vaisseaux intrarénaux peuvent être atteints.

**NB :** l'aspiration à l'aiguille fine ou la biopsie percutanée type « tru-cut » ne « surstade » pas la tumeur mais la taille en gauge de l'aiguille doit être mentionnée au pathologiste.

La présence de nécrose tumorale ou de signe induit par la chimiothérapie dans le sinus rénal et /ou en dehors du rein n'est pas une raison pour « surstader » une tumeur.

- **Stade II :**

- 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 indemnes).
- b. La tumeur infiltre le sinus rénal et / ou envahi les vaisseaux sanguins ou lymphatiques en dehors du parenchyme rénal mais est complètement réséquée.
- c. La tumeur infiltre les organes adjacents ou la veine cave mais est complètement réséquée.

- **Stade III :**

- a. Excision incomplète de la tumeur qui s'étend au delà des marges de résection (tumeur macroscopique ou histologique résiduelle post-opératoire).
- b. Tout ganglion lymphatique abdominal tumoral.
- c. Rupture tumorale avant ou en pér-opératoire (sans tenir compte des autres critères du staging).
- d. La tumeur a pénétré la surface péritonéale.
- e. Les implants tumoraux sont retrouvés sur la surface du péritoine.
- f. Thrombi tumoraux présents au niveau de la marge de résection des vaisseaux ou de l'uretère, réséqués ou retirés par petits fragments ("piece meal") par le chirurgien.
- g. La tumeur a été biopsiée chirurgicalement (wedge biopsy) avant chimiothérapie pré-opératoire ou chirurgie.

**NB:** la présence de tumeur nécrotique ou d'aspects histologiques induit par la chimiothérapie dans un ganglion ou aux marges de résection doivent être considérés comme un stade III.

- **Stade IV:**

Métastases hématogènes (poumon, foie, os, cerveau etc. ...) ou métastases ganglionnaires en dehors de la région abdomino-pelvienne.

- **Stade V**

Tumeur rénale bilatérale au diagnostic. Chaque côté doit être stadifier selon les critères sus mentionnés.

## **E. LA NEPHROBLASTOMATOSE [52,57]**

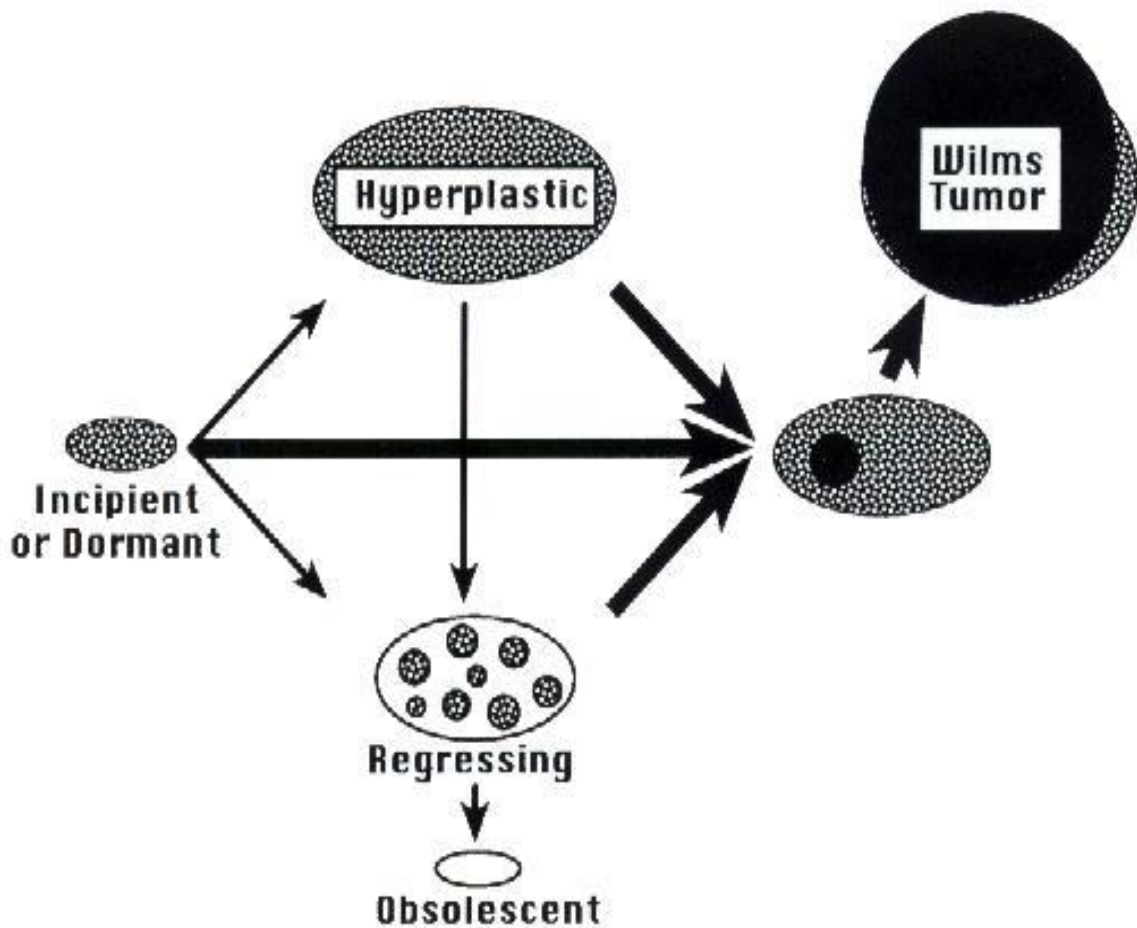
### **1. Définition**

La néphroblastomatose a été pendant longtemps définie par la persistance de tissu embryonnaire métanéphrotique au-delà de la 36ème semaine de vie intra utérine. Pathologistes et cliniciens s'accordent actuellement pour substituer à cette définition le concept de reliquats néphrogéniques multiples (nephrogenic rests). Ces termes désignent tous les précurseurs du néphroblastome et rendent mieux compte des potentialités évolutives de l'affection. La néphroblastomatose peut n'intéresser qu'une petite portion ou un seul lobe rénal, mais la présence de reliquats néphrogéniques multiples dans un rein implique l'existence d'une atteinte controlatérale, même si elle n'est pas apparente. La seule exception à cette règle concerne la dysplasie rénale, où les restes néphrogéniques participent au processus dysplasique et où le rein controlatéral est sain.

### **2. Classification**

Beckwith et collaborateurs classent la néphroblastomatose en fonction de la position des reliquats néphrogéniques dans le lobe rénal. Ils distinguent ainsi la néphroblastomatose périlobaire, la néphroblastomatose intralobaire, la néphroblastomatose combinée, péri- et intralobaire, et la néphroblastomatose universelle ou panlobaire. Ils proposent également une classification dynamique des reliquats néphrogéniques :

- naissants (chez le nouveau-né) ou dormants (chez l'enfant plus grand), de taille microscopique, composés de cellules blastémateuses ou embryonnaires;
- régressifs ou sclérosants, comportant peu ou pas de cellule blastémateuse, ayant subi une maturation avec différenciation épithéliale ou conjonctive, hyalinisation du stroma et calcification fréquente (reliquats obsolescents) ;
- hyperplasiques, macroscopiquement visibles (hyperplasie uniforme ou multifocale nodulaire), d'histologie parfois identique à celle du néphroblastome;
- néoplasiques, extensifs, compressifs, entourés d'une capsule, adénomateux lorsqu'ils contiennent des cellules bien différenciées et pas de mitose, ou néphroblastémateux, comportant des cellules embryonnaires avec mitoses nombreuses.
- La plupart de ces reliquats évoluent vers la régression (nodules obsolescents), mais sous l'influence de facteurs génétiques encore imparfaitement élucidés, ils peuvent se transformer en néphroblastome.



**Figure27:** Histoire naturelle des reliquats néphrogéniques

Dans notre série, et chez les malades opérés, l'étude anatomopathologique était en faveur d'un néphroblastome avec un stade I intermédiaire dans 10 cas et stade I bas risque chez 3 cas, le stade II intermédiaire était noté chez 11 patients et le stade II haut risque chez un patient. Pour le stade III, il était de risque intermédiaire chez un seul patient et de risque élevé chez 3 patients.

## VII. APPORT DE LA BIOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DE NEPHROBLASTOME

Il n'existe pas de marqueurs biologiques spécifiques, même si certains néphroblastomes sécrètent de la NSE (neuron specific enolase), de l'acide hyaluronique, de la rénine ou de l'érythropoïétine, disparaissant sous l'effet du traitement. La fonction rénale des patients est quasi-constamment normale, y compris dans les volumineuses tumeurs bilatérales, sauf en cas de syndrome néphrotique associé. Un recueil d'urines pour dosage des catécholamines urinaires est systématiquement effectué pour éliminer le diagnostic de neuroblastome infiltrant le rein. 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.

## VIII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La progression remarquable des taux de guérison dans les 40 dernières années (de 20% à plus de 90%) est liée aux progrès de la chimiothérapie et à son association avec la radiothérapie et la chirurgie. Le néphroblastome est un exemple de l'intérêt d'une prise en charge thérapeutique multidisciplinaire et des études multicentriques.

Depuis 1969, les deux principaux groupes coopérateurs que sont la SIOF en Europe et le NWTN en Amérique du Nord ont contribué, chacun à sa manière, au traitement pré-opératoire pour la SIOF [104], chirurgie d'emblée pour le NWTN – à l'amélioration des résultats et ont permis l'échange d'expériences et des données utiles.

### A. Moyens thérapeutiques

#### 1. CHIMIOTHERAPIE [50,63–65]

« Le néphroblastome est une tumeur très chimiosensible ».

L'époque actuelle se caractérise par la définition de protocole de plus en plus affinés et adaptés au risque particulier de chaque enfant: paramètres cliniques (âge, métastases), histologiques, chirurgicaux, réponse obtenue par les dernières séquences de chimiothérapie. Une chimiothérapie première est habituelle dans la SIOF dans le but de réduire le volume tumoral, facilitant ainsi l'exérèse chirurgicale et réduisant le risque de rupture tumorale per -opératoire.

Les médicaments actifs sont maintenant au nombre de sept

- L'actinomycine D (Cosmegen(R) ou Lyovac(R)) a été la première utilisée avec succès. Elle a été employée actuellement à la dose de 15 microgrammes ( $\mu\text{g}$ ) par kg et par injection, en cures de 3 ou 5 jours ; l'injection unique de  $45\mu\text{g}/\text{Kg}$  du protocole dit « pulse intensive » objet de la randomisation de

l'essai NWTS 4 s'est révélée équivalent au protocole sur plusieurs jours, sur le plan de l'efficacité sans ajouter de toxicité hépatique [89].

- **La vincristine** (Oncovin (R) est arrivée par la suite). On l'emploie toujours à la dose hebdomadaire de 1,5 mg/m<sup>2</sup> en séries de 2, 4 ou 8 injections selon la phase de protocole. Pour ce médicament, la dose maximale par injection ne doit pas excéder 2 mg.

Il faut rappeler les complications possibles à court terme de l'actinomycine D : d'une part l'effet radio-sensibilisant sur les tissus sains, notamment peau, foie, intestin ; d'autre part l'aggravation de certaines viroses comme la rougeole, chez les non-vaccinés, et la varicelle, maintenant efficacement traitée par l'aciclovir.

L'Oncovin, pour sa part, est responsable de complications à type de constipation, au maximum d'un iléus paralytique, et d'une neuropathie périphérique, surtout sensitive et douloureuse, avec au minimum abolition des réflexes ostéo-tendineux.

- **La doxorubicine** (adriamycine ou Adriblastine(R) ) introduite dans l'essai NWTS-2 (1974-78), a amélioré la survie sans récurrence des stades II à IV. Sa toxicité cependant préoccupante, cardiaque, cumulative et accrue par l'irradiation médiastinale, conduit à réserver son emploi aux formes les plus graves. La dose usuelle est de 50 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 ou 4 semaines.

Un dérivé réputé moins cardiotoxique, l'épirubicine (Farmorubicine(R)) a été utilisé dans les protocoles SIOP 6 et 9 à la même dose de 50 mg/ml mais il s'est avéré non équivalent en efficacité. L'étude SIOP 2001 teste de façon randomisée l'utilité de l'adriamycine ajoutée à la vincristine et à l'actinomycine dans les stades 2 et 3 d'histologie standard.

- **L'ifosfamide** (Holoxan(R)) est un alkylant dérivé du cyclophosphamide, dont la myélotoxicité est inférieure à celle du cyclophosphamide (Endoxan(R)) à

des doses égales. Les doses de 3 g/m<sup>2</sup> d'Holoxan(R), deux jours de suite, ont démontré une activité en phase II sur 21 rechutes supérieure à 50% et mérité ainsi l'incorporation dans le protocole des hauts risques de l'étude SIOP 9 (schéma « DEVI »). Sa toxicité est vésicale avant tout, prévenue efficacement par l'Uromitexan (Mesna(R)) mais aussi tubulaire rénale (tubulopathie), neurologique, et cardiaque en cas d'association aux anthracyclines données en bolus.

- **Le cyclophosphamide** (Endoxan(R)), analogue plus anciennement connu de l'ifosfamide. Sa toxicité gonadique cumulative, au-delà de 5 grammes, est marquée surtout chez le garçon. Quoiqu'il en soit, à dose suffisante et en association avec le VP-16, son activité dans les situations de rechutes s'avère très proche de celle de l'Holoxan.
- **L'Etoposide ou VP16** (Vépéside(R)) ou son analogue hydrosoluble (Etopophos(R)) est administré à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>/jour, 5 jours de suite, au prix d'une toxicité muqueuse et hématologique.
- **Le Carboplatine** (Paraplatine(R)), est un analogue beaucoup moins néphrotoxique et ototoxique que le Cis-platine. L'atteinte tubulaire qu'il entraîne est cependant classique, surtout sur le rein unique restant, plus encore irradié même faiblement. Il ne nécessite pas d'hyperhydratation préalable, mais sa toxicité hématologique en particulier plaquettaire est majeure à haute dose. Son efficacité en monothérapie est claire en néo-adjuvant et moins évidente en situation de rechute. Son action en association à l'étoposide est très impressionnante.

Ces 4 dernières drogues s'adressent plus spécifiquement au traitement des formes avec histologie défavorable ou à celui des métastases. Toutes ces drogues, différemment associées, ont des toxicités immédiates variables, mais dans

l'ensemble tolérable. Les vomissements et l'alopecie sont constants et les neutropénies souvent courtes. Les traitements ambulatoires sont en règle possibles. Les effets fâcheux à moyen terme sont ceux des anthracyclines (cœur), de l'ifosfamide (tubule rénal), du cyclophosphamide (fertilité des garçons), et de l'étoposide (leucémie secondaire), ce qui conduit à limiter l'emploi de ces drogues pourtant très actives dans les cas les plus sévères. Dans les tumeurs de bon pronostic, l'association d'actinomycine et de vincristine a fait la preuve de longue date de son efficacité comme de son innocuité à long terme.

Une réduction de doses de 1/3 à 1/2 est préconisée, pour l'ensemble des drogues, pour les enfants de moins de 1 an ou en cas de poids inférieur à 12 kg, ou en cas de toxicité ou d'irradiation concomitante.

Les études successives du NWTS et de la SIOP ont permis d'optimiser le traitement des néphroblastomes en identifiant les facteurs de risque (extension locale, atteinte ganglionnaire et métastatique, type histologique) et en réalisant des essais randomisés successifs sur des questions touchant la réduction de traitement des formes favorables, sans perdre sur leur survie, et l'amélioration du pronostic des formes graves en intensifiant leur traitement.

## Conclusions des études du groupe coopérateur européen SIOP

| Etude                 | Début   | Patients<br>inclus | Principales Conclusions  |
|-----------------------|---------|--------------------|--|
| SIOP 1<br>[58,59,60]. | 09/1971 | 398                | <p>*l'irradiation préopératoire prévient la rupture tumorale, et induit une distribution favorable des stades.</p> <p>*6 cures d'Actinomycine D n'améliorent pas les résultats</p>   |
| SIOP 2<br>[58,59,60]. | 10/1974 | 246                | <p>*confirmation des avantages de la radiothérapie pré-opératoire</p> <p>*une chimio post-opératoire de 6 mois est aussi efficace pendant 15 mois (6 mois = 15 mois)</p>   |
| SIOP 5<br>[58,59,60]. | 01/1977 | 407                | <p>*Une chimio pré-opératoire faite de 2 drogues, est aussi efficace que la radiothérapie pré-opératoire, pour éviter la rupture tumorale en cours d'intervention et pour améliorer la distribution des stades.</p>  |
| SIOP 6<br>[58,59,60]. | 07/1980 | 918                | <p>La chimio pré-opératoire faite de 2 drogues augmente la proportion des tumeurs stade I (56%).</p> <p>*Stade I = pas de différence entre 17 et 38 semaines de Vincristine + Actinomycine D post-opératoire</p> <p>*Stade II N 0 = l' irradiation n'a pas d'impact sur les survies sans récurrence et globale</p> <p>*Stade II N+ et III : la doxorubicine améliore les survies sans récurrence et globale.</p> |

|                               |                |              |   |
|-------------------------------|----------------|--------------|---|
| <p>SIOP 9<br/>[58,59,60].</p> | <p>12/1987</p> | <p>852</p>   | <p>La chimiothérapie pré-opératoire : 8 semaines versus 4 semaines (Vincristine + Actinomycine D) n'améliorent pas la distribution des stades, par exemple pour les stades 1 = 62% versus 64%. Une chimiothérapie de 4 semaines est donc le « standard » pour les formes non métastatiques ;<br/>Stade 4 : confirmation que l'obtention de la rémission complète des métastases après chimiothérapie pré-opératoire de 6 semaines par 3 drogues permet d'éviter l'irradiation des métastases.</p> |
| <p>SIOP-93-01</p>             | <p>1993</p>    | <p>1 104</p> | <p>Stade I :<br/>- une chimiothérapie post-opératoire ; il est possible de réduire la durée de la chimiothérapie post-opératoire ( Vincristine + Actinomycine D ) de 17 semaines à 4 semaines<br/>- gravité des formes blastémateuses post-chimiothérapiques</p>  |

Les protocoles NWTS : en Amérique, les protocoles du traitement de Néphroblastome sont différents de ceux de la SIOP. Ils sont dénommés NWTS 1, 2, 3, ....

| Etude              | Début | Nombre de patients inclus | Principales Conclusions   |
|--------------------|-------|---------------------------|---|
| NWTS 1<br>[61,62]. | 1969  | 359                       | *Stade I, âge < 2 ans, FH (histologie favorable) : irradiation post opératoire du flanc est inutile.<br>*Stades II et III = Vincristine + Actinomycine D > 1 seul des 2 médicaments   |
| NWTS 2<br>[61,62]. | 1974  | 513                       | *Stade I, FH = 6 mois de Vincristine + Actinomycine équivaut à 15 mois.<br>*Stades II à IV, la survie sans progression est améliorée par l'addition de Doxorubicine   |
| NWTS 3<br>[61,62]. | 1979  | 1489                      | *Stade II, FH, ni la Doxorubicine, ni l'irradiation n'améliorent les résultats de 15 mois de Vincristine + Actinomycine<br>*Stade III, FH, Vincristine + Actinomycine donnent de meilleurs résultats en association avec Doxorubicine ;<br>Radiothérapie ==> 10 Gy = 20Gy<br>*Stade IV, FH, le rajout de l'Endoxan Vincristine + Actinomycine et Doxorubicine ne donne pas d'amélioration<br>*Stades II-IV, UH (histologie défavorable) l'Endoxan améliore les résultats du protocole à 9 drogues ( |

|                    |      |      |   |
|--------------------|------|------|---|
|                    |      |      | Vincristine+Actinomycine et Doxorubicine ) sauf dans l'anaplasie focale.  |
| NWTS 4<br>[61,62]. | 1986 | 1756 | <p>*Schéma "Pulse-intensive" est aussi efficace que le schéma classique.</p> <p>*6 mois de chimio sont aussi actifs que 15 mois dans les stades II-IV.</p> <p>*Impact économique des différentes attitudes thérapeutiques : pulse-intensive versus schéma classique.</p>  |
| NWTS 5<br>[61,62]. | 1994 |      | <p>*Stade I, âge &lt;2 ans ne reçoivent pas de chimiothérapie →excès de rechute→arrêt en 98.</p> <p>*Notion de dissémination mineure locale, non considérée comme stade III→Excès de rechute→arrêt en 98.</p> <p>*Résultats globaux similaires à l'étude 4, excellents résultats des Sarcomes à Cellules Claires.</p> |

## 2. Chirurgie

La Néphrectomie reste le temps essentiel du traitement. Elle ne doit plus jamais être une intervention « héroïque » qui enlève en urgence une tumeur volumineuse au prix de grandes difficultés et de gros risques immédiats et ultérieurs pour le patient. Dans la majorité des cas, l'avantage d'un traitement pré opératoire permettant l'exérèse réglée à froid d'une tumeur de volume très réduit est maintenant bien admis, au moins en Europe ( protocole SIOP ), alors qu'en Amérique du Nord ( protocole NWTs ) le traitement chirurgical est réalisé d'emblée sans chimiothérapie préalable.

La règle du protocole SIOP 93-01 peut être résumée ainsi :

- Tous les enfants de moins de 6 mois sont opérés d'emblée,
- Tous les enfants de plus de 6 mois reçoivent une chimiothérapie pré opératoire dont le type ou la durée dépendent de l'uni ou de la bilatéralité de la tumeur rénale et de l'absence ou de la présence de métastases.
- La chirurgie première peut se discuter cas par cas chez quelques grands enfants pour lesquels le diagnostic de lésion bénigne ou celui d'adénocarcinome est plus probable que celui de néphroblastome.
- Rôle du chirurgien dans le traitement du néphroblastome :

Le rôle du chirurgien ne se limite pas à exécuter le mieux possible l'intervention d'exérèse prévue par le protocole,

D'une part il partage avec le pathologiste la responsabilité de la détermination du stade de la tumeur dont dépendra le traitement post-opératoire.

D'autre part, il peut être amené -rarement- à diagnostiquer la tumeur rénale en situation d'urgence et donc à prendre les meilleures décisions possibles avec un minimum d'information. C'est pourquoi le protocole de la SIOP comporte 3 recommandations aux chirurgiens :

- Avoir lu les suggestions et conseils, et le questionnaire chirurgical avant l'intervention.
- Réaliser une intervention électorale avec une équipe expérimentée,
- Respecter les exigences du protocole même en cas d'intervention en urgence pour tumeur rompue.

## **1. Traitement de la tumeur primitive : la néphrectomie**

La technique de référence dans les formes unilatérales est la néphro-urétérectomie totale élargie.

### **a. Monitoring**

L'anesthésie doit respecter le même degré d'exigence que la chirurgie. Il s'agit dans la majorité de cas de petits enfants porteurs de tumeur 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 et de pouvoir surveiller de manière continue de la pression artérielle et de la pression veineuse centrale. Les anesthésistes doivent avoir le même niveau de qualification que l'opérateur.

### **b. Voie d'abord**

Doit être abdominale trans-péritonéale, et non lombaire, le plus souvent laparotomie transversale sus ombilicale permettant une mobilisation facile et atraumatique du rein atteint, une exposition correcte de l'aorte et / ou de la veine cave inférieure ; l'exploration éventuelle du rein sain 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-

phéno-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.

**c. Exploration le temps d'exploration comporte 2 parties :**

L'examen du rein controlatéral, au mieux en le sortant de sa loge pour explorer ses 2 faces à la recherche d'un petit nodule tumoral ou de néphroblastomatose, l'ouverture de la loge rénale n'étant réalisée qu'en cas de doute sur une lésion à l'écho et / ou au scanner. La zone suspecte sera excisée pour examen histopathologique. L'exploration complète de la cavité abdominale, pour apprécier l'extension intra-abdominale : péritoine, foie, ganglions lombo-aortique, paroi, diaphragme et organes de voisinage (surrénale, rate, pancréas, mésocolon et côlon), toute métastase réséquables sera enlevée.

**d. Néphrectomie**

Le geste chirurgical consiste en une néphro-urétérectomie élargie à la graisse de la loge rénale, la région rétropéritonéale du côté atteint est exposée jusqu'à la ligne médiane par décollement du mésocolon, complété à droite par un décollement duodéno pancréatique, à gauche par le décollement du mésogastre postérieur. Le temps suivant est le repérage vasculaire, suivi d'une ligature première de l'artère rénale ( la gauche au ras de l'aorte, la droite entre l'aorte et la veine cave ) puis de la veine le plus rapidement possible après celle de l'artère pour minimiser le risque de dissémination par voie veineuse.

Le rein tumoral doit être enlevé en bloc avec le tissu péri rénal, et les zones d'adhérences suspectes bien repérées sur la pièce et éventuellement rebiopsiée dans le lit tumoral, et repérées au moyen de clips en titane pur guider une éventuelle irradiation. La surrénale, si elle paraît saine, est laissée en place sauf dans certaines tumeurs du pôle supérieur très proches de la glande. Les ganglions

régionaux doivent être prélevés, en particulier les ganglions péri-aortiques pour examen histologique, ainsi que des prélèvements ganglionnaires extra régionaux, un curage réglé n'est pas nécessaire, réalisant le picleing ganglionnaire

#### **e. Après la Néphrectomie**

La pièce opératoire, correctement orientée doit être confiée en totalité, jamais morcelée, fraîche, sans l'ouvrir ni la fixer au pathologiste. Un schéma et/ou de fil de repérage indiqueront les zones suspectes d'effraction, de franchissement de la capsule ou d'adhérence aux organes de voisinage.

Immédiatement après l'intervention, le chirurgien doit remplir le questionnaire chirurgical et rédiger un compte rendu opératoire, objectif et précis, surtout en cas de rupture ou d'effraction tumorale.

Les zones suspectes sont marquées par des fils et notés dans le compte rendu

## **2. Extension de la tumeur dans la veine rénale ou la veine cave [70–78].**

Une telle extension doit être connue avant l'intervention, ce qui justifie la pratique d'une échographie préopératoire systématique.

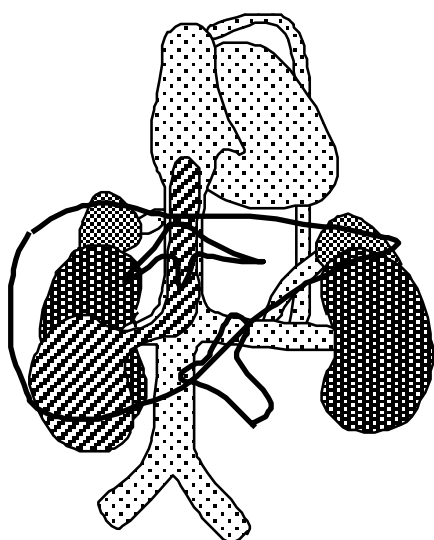
Il importe d'apprécier le niveau du thrombus par rapport à l'abouchement des veines sus hépatiques. Lorsque la veine cave est envahie au-dessus du niveau des veines sus hépatiques au moment du diagnostic, le choix entre une chimiothérapie première ou une chirurgie en urgence doit être discuté. L'échographie cardiaque apporte une aide irremplaçable à cette décision.

L'existence d'une insuffisance cardiaque majeure, d'un risque important d'embolie pulmonaire, ou un syndrome de Budd-Chiari aigu sont les trois indications de la chirurgie en urgence. Si la tumeur envahit le confluent sus-hépatico-cave ou l'oreillette le recours à une équipe de chirurgie cardiaque pour effectuer l'intervention sous circulation extra-corporelle, clampage du pédicule hépatique et exclusion cave totale, s'impose. Lorsque l'extension se fait au-dessous

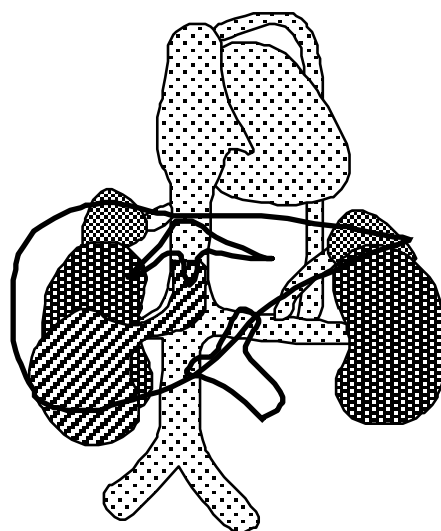
des veines sus hépatiques, l'exérèse sans remplacement de la veine cave inférieure est possible chez le petit enfant, en raison de la bonne qualité de suppléance des réseaux veineux azygos et rachidiens. Le problème est celui de la préservation du retour veineux du rein sain.

**A gauche**, celui-ci est assuré par le réseau-azygo-lombaire et la veine génitale si la veine est liée en aval de la veine capsulaire.

**A droite** il peut être nécessaire de réimplanter une veine rénale isolée dans la veine cave, voire la veine porte.



Thrombus **dépassant** le niveau  
des **veines sus-hépatiques**:  
chirurgie à double équipe avec CEC.



Thrombus **n'atteignant pas** le niveau  
des **veines sus-hépatiques**:  
chirurgie possible sans CEC.

**Figure 28:** Options tactiques lorsqu'une tumeur envahit la VCI

## Tactique chirurgicale

Il est nécessaire de prendre plusieurs voies veineuses de bon calibre au niveau des membres supérieurs. Le champ opératoire doit être large. La voie d'abord doit permettre un contrôle de la veine cave inférieure en amont et en aval du thrombus. On peut utiliser un abord transversal bi-sous-costal en chevron, cette incision offre l'avantage d'être adaptée aux tumeurs droite ou gauche et de pouvoir être agrandie, soit en thoracotomie droite, soit en sternotomie.

➔ Dans le cas d'une tumeur droite, après décollement du côlon droit du duodénum et de la tête du Pancréas, la veine cave sous-hépatique est exposée. L'inspection et la palpation prudente de la veine Cave vont déterminer la position de l'extrémité du thrombus par rapport au foie. Si le thrombus est sus-hépatique, il est assez facile de placer un lacs en aval de lui. Si le thrombus est rétro-hépatique, il faut contrôler la veine cave dans sa portion inter-hépatodiaphragmatique. Chez le jeune enfant, on accède à la portion sus-hépatique de la veine cave après section du ligament falciforme et triangulaire gauche, on refoule alors le foie vers le bas, la veine cave est exposée puis mise sur un lacs. Chez l'enfant plus âgé, cette manœuvre est plus difficile ; il faut inciser le diaphragme en avant de la veine cave et rarement, ce qui permet de contrôler la veine cave. La veine cave est ensuite contrôlée en amont du thrombus : puis la veine rénale controlatérale placée sur un lacs. L'artère rénale est liée.

Après clampage veineux, le malade étant mis en position de Trendelenbourg, le thrombus est extrait une incision sur toute la circonférence de la rénale, cette incision peut être agrandie vers le haut sur la veine cave inférieure en cas de gros thrombus. Le thrombus est extrait prudemment à la pince on peut s'aider d'une sonde de Fogarty ou sonde de Foley. Après inspection et lavage de la

veine cave inférieure, celle-ci est suturée par un surjet : avant de le terminer, on purge l'air en dé la veine rénale controlatérale.

Si le thrombus infiltre la paroi, une résection cave peut être nécessaire. Le plus souvent, une partie de la paroi doit être réséquée puis la veine cave est suturée sans problème de continuité. Dans de rares cas, une cavectomie partielle doit être effectuée, i se pose alors le problème de la ligature de la veine rénale controlatérale ou du rétablissement de h continuité. Le rein gauche tolère en général bien la ligature veineuse, s'il s'agit du rein droit, la veine rénale doit être anastomosée à la veine porte à droite, à la veine splénique à gauche ou à la veine cave d'aval, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un greffon saphène ou péricardique [79].

Quand le thrombus s'étend au niveau du diaphragme, un abord thoracique est nécessaire pour contrôler la veine cave intra-péricardique. Si le thrombus atteint l'oreillette, une circulation extracorporelle est indispensable.

➔ En cas de tumeur gauche, la veine cave inférieure est disséquée comme précédemment, il faut ensuite se porter à gauche pour décoller le côlon et lier l'artère rénale gauche, puis on effectue le temps veineux à droite.

### **3. Tumeurs bilatérales ou sur rein unique**

Il convient d'être le plus conservateur possible tout en respectant les impératifs de la sécurité carcinologique et de la sécurité urologique. La chimiothérapie pré opératoire est poursuivie jusqu'à réduction tumorale maximale. La chirurgie doit préserver une masse néphronique représentant au moins 1/3 de la masse néphronique totale, soit les 2/3 d'un rein normal. Différents types d'exérèse sont possibles : néphrectomie partielle, résection cunéiforme plutôt qu'énucléation. La compétence de l'équipe médicale est encore plus impérative que dans les cas de tumeur unilatérale. Si la perte néphronique conduit à une insuffisance rénale

terminale, une transplantation rénale n'est envisagée qu'après un délai de deux ans sans récurrence, après arrêt de toute chimiothérapie.

#### **4. La chirurgie "EX-VIVO" avec auto transplantation. [80]**

Elle a été proposée 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.

Le rein est perfusé (solution de Belzer) pendant toute la durée du geste et retransplanté le plus souvent en fosse iliaque selon les étapes habituelles de la transplantation rénale classique. L'utilisation de l'ischémie froide sans transplantation a également été proposée toujours dans le but de réduire les pertes et de protéger le parenchyme d'une ischémie prolongée.

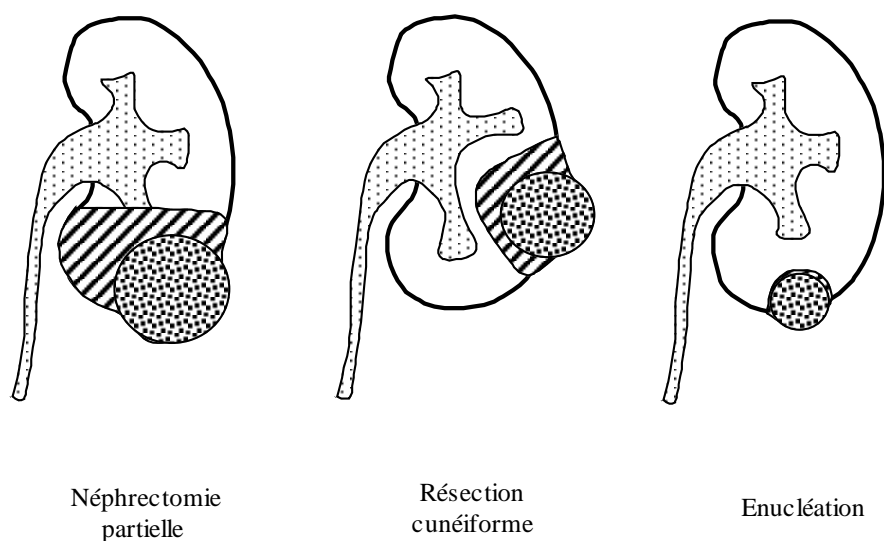
#### **5. La chirurgie partielle**

Elle est essentiellement indiquée en cas de néphroblastome bilatéral, sur rein unique ou chez un sujet à risque ( syndrome de Beckwith Wiedemann, Denys Drash, Perlman, aniridie, hémihypertrophie ...). Elle doit permettre la conservation d'une quantité suffisante du parenchyme fonctionnel sans pour autant alourdir le pronostic carcinologique, il peut s'agir d'une néphrectomie polaire atypique plus ou moins aisée en fonction de la distribution anatomique de la vascularisation et bien différente de la néphrectomie polaire des duplications, ou de tumorectomie unique ou multiple.

Cette attitude conservatrice est maintenant bien admise, et se justifie même de façon itérative en cas de récurrence, pouvant conduire à des néphrectomies partielles répétées quand elles sont techniquement réalisables. Là encore, le

contrôle vasculaire initial doit être réalisé. L'utilisation du cavitron peut faciliter le geste d'exérèse tout en permettant un meilleur contrôle de la zone de section.

Le protocole SIOF 93-01 ne recommande une néphrectomie partielle en cas de tumeur unilatérale, lorsque les conditions anatomiques paraissent favorables (tumeurs polaires et/ou à développement exorénal) que dans des cas très sélectionnés, d'anomalies uro-néphrologiques du rein controlatéral ou de prédisposition génétique.



**Figure 29:** Différents types d'exérèses partielles

## 6. La chirurgie en urgence

On dispose habituellement, dans le cas d'une tumeur révélée par un traumatisme ou un syndrome abdominal aigu, du temps nécessaire à la réalisation d'une échographie et/ou d'un scanner qui montreront l'image de la tumeur et permettront le transfert en milieu spécialisé.

Dans l'hypothèse d'une laparotomie en urgence, la conduite à tenir dépend de l'état de la tumeur :

- Si la tumeur n'est pas rompue, il ne faut surtout pas la biopsier, mieux vaut refermer et confier l'enfant à une équipe spécialisée.

- Si la tumeur est rompue, il importe de prélever l'épanchement péritonéal, d'effectuer une néphrectomie selon les règles du protocole, de repérer par des clips en titane les zones contaminées par du tissu tumoral et de prendre rapidement contact avec une équipe d'oncologie pédiatrique.

## **7. Traitement chirurgical des métastases et des récives**

Les métastases résiduelles après la chimiothérapie préopératoire sont traitées chirurgicalement. Dans la plupart des cas de métastases pulmonaires ou hépatiques des exérèses atypiques ("wedge resection") sont le plus souvent suffisantes, et radicales une segmentectomie ou une lobectomie pulmonaire, ou une exérèse hépatique réglée, sont parfois nécessaires. Une pneumonectomie, ou une mutilation dans le cas d'une métastase osseuse par exemple, ne doivent pas être envisagées à ce stade.

## **8. Complications chirurgicales**

### **a. Complications spécifiques**

La plus fréquente est la rupture tumorale. Les hémorragies massives et les complications vasculaires (dans lesquelles les sacrifices vasculaires programmés en cas d'envahissement veineux ne sont évidemment pas inclus) sont très rares.

### **b. Complications non spécifiques**

La plus fréquente est l'occlusion sur bride, suivie par l'invagination post-opératoire.

Dans notre étude, La néphrectomie totale élérgie avec curage ganglionnaire a été faite dans 85% des cas ; elle a été indiquée d'emblée dans 9% des cas (sans chimiothérapie pré opératoire).

### **3. Radiothérapie [11,12,81]**

Le néphroblastome est une tumeur très radiosensible et radiocurable avec 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, avec le recul d'un nombre croissant d'enfants guéris, les séquelles sérieuses liées à cette irradiation en bas âge ont été découvertes. Ainsi, la radiothérapie moderne s'adresse-t-elle au lit tumoral et aux métastases ganglionnaires après chimiothérapie préopératoire dans la majorité des cas en Europe, plus rarement après chirurgie d'exérèse aux métastases pulmonaires résistantes à la chimiothérapie initiale, ainsi qu'aux récurrences locales ou métastatiques. Il n'y a plus d'indication d'irradiation pré-opératoire, remplacée maintenant par la chimiothérapie.

Au niveau de la loge rénale, le volume irradié en postopératoire est guidé par les données pré-opératoires et les constatations opératoires et pathologiques. Le rachis est systématiquement irradié symétriquement pour limiter le risque de scoliose. L'irradiation se fait par deux champs opposés antérieur et postérieur traités chaque jour l'un et l'autre, cinq fois par semaine. La dose hebdomadaire ne dépasse pas 10 Grays (Gy), 7,5 Gy en cas d'irradiation très étendue ou chez le tout-petit. La dose par séance s'élève à 1,5 ou 2 Gy. Depuis 1989, les doses recommandées par la SIOP ne dépassent pas 15 Gy sur l'ensemble du volume irradié, avec possibilité de faire des surimpressions atteignant un total de 25 à 30 Gy sur des zones suspectes limitées. C'est notamment ce qui est conseillé en cas d'envahissement ganglionnaire, sur la ligne médiane ou en cas de résidu tumoral identifié dans les stades 3. En cas d'histologie défavorable, on conseille aussi une dose de 30 Gy. La radiothérapie de la loge rénale a maintenant des indications limitées. Tout au long des essais multicentriques SIOP et NWTs, les indications et les doses d'irradiation n'ont cessé

de se restreindre car les séquelles (cardiaques, rachidiennes, pariétales et mammaires) de la radiothérapie sont pratiquement inévitables quelle que soit la qualité de la technique employée. Cette façon de faire a bénéficié des progrès de la chimiothérapie et constitue un argument supplémentaire en faveur du traitement pré-opératoire par une chimiothérapie. Celui-ci augmente beaucoup le pourcentage de stades limités qui n'e seront pas irradiés. Ainsi dans l'essai SIOF 9, 21% seulement de la totalité des patients ont été irradiés.

**Tableau 8:** Toxicité de la radiothérapie

| Toxicité               | Type   | Facteurs Favorisants et de risque  | Traitement / Surveillance   |
|------------------------|--|--|---|
| Peau                   | Epidermite sèche   | -Association Actinomycine<br>-Résolutive en 3 semaines                               | Colorant sans alcool  |
| Os - Parties molles    | -Déformations vertébrales,<br>-Retard de croissance            | - Radiothérapie asymétrique rachis dose totale >15 Gy,<br>- Age < 6ans               | -Corset orthopédique<br>Chirurgie   |
| Gastro-intestinale     | -Aiguë: gastrite, diarrhée<br>-Tardive : ulcère, grêle radique | -Dose totale<br>-Dose- Source<br>-Age  | -Symptomatique (anti diarrhéique, anti nauséeux)<br>-Pas d'irradiation large avant 1an<br>-Régime sans lait, ni glucose |
| Hépatique              | -Hépatomégalie<br>-Thrombopénie<br>-Ictère, ascite             | ≥30 Gy 80% du foie<br>-Hépatectomie partielle<br>- Actinomycine/Adriamycine associés | Surveillance  |
| Toxicité hématologique | -Signes précoces<br>-Leucopénie                                | -Si grand volume irradié<br>-Risque d'aggraver une infection associée                | -↓dose chimiothérapie<br>-ne pas interrompre  |

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
|  | -Thrombopénie   |   | la radiothérapie<br>-Facteurs de croissance |
| Toxicité rénale  | -Néphrite tardive   | Si dose >15 Gy sur Rein sain  | Surveillance TA                             |
| Pulmonaire   | Aigue=Pneumopathie<br>Tardive=Fibrose+<br>Atrophie thoracique | -Dose totale<br>-Pas de correction-AIR(cobalt),<br>dose-seance, Surimpression | Traitement des<br>surinfections             |
| <p>➤ Ovaire ————— ↓ fonction hormonale + fertilité &gt; 3-5 Gy</p> <p>➤ Testicule ————— → ↓ Spermatogenèse &gt; 1 Gy + Fonction hormonale &gt; 20 Gy</p> <p>➤ Ebauche mammaire ——— Hypoplasie &gt; 3-5 Gy</p> <p>➤ Cardiaque ————— Cardiomyopathie &gt; 3-5 Gy</p> <p>➤ Secondes tumeurs</p> |   |   |   |

### ❖ Impératifs techniques scientifiques

- La totalité de la vertèbre doit être incluse dans le champ d'irradiation pour limiter le risque de scoliose.
- Ne pas dépasser 15 Gy sur la tête iliaque pour éviter une asymétrie de l'os iliaque.
- Ne jamais irradier la tête fémorale même en cas d'irradiation abdominale totale. De la même façon les épaules doivent être cachées lors de l'irradiation bi-pulmonaire.
- Les doses limites aux organes critiques :
  - **Foie** : 15 Gy en totalité, 20 Gy si au moins un quart du foie est protégé.
  - **Rein** : Après néphrectomie, le rein controlatéral ne doit pas recevoir plus de 12 Gy en cas d'irradiation abdominale totale.

- **Ovaires** : 1 ovaire au moins doit recevoir moins de 2 Gy sauf en cas d'irradiation abdominale totale.
  - **Testicules** : Ils ne sont concernés que par d'irradiation abdominale totale chez le petit enfant.
- ❖ **Bourgeons mammaires** : Ils ne peuvent pas être protégés lors de l'irradiation bi-pulmonaire ; par contre il faut veiller à ne pas les inclure dans les champs de fosse rénale incluant le diaphragme

Dans notre série, trois patients ont bénéficiés une radiothérapie car ils avaient un stade III qui est retenu selon les critères suivants :

1. patient ayant un envahissement ganglionnaire.
2. patients ayant une rupture de la capsule.

## **B. Indications thérapeutiques**

La survie globale de tous les patients confondus approche 90% dans les pays « développés », résultats qui incitent à la désescalade thérapeutique ; cependant, celle-ci n'est pas sans risque. par exemple dans l'étude NWT5-5, les patients de moins de 24 mois opérés d'emblée d'une petite tumeur (< 550 g) de stade I ne recevaient aucun traitement post-opératoire. Cette stratégie a entraîné un taux imprévu de rechutes locales et métastatiques sans incidence sur la survie globale. Tous ces patients sont donc de nouveau traités par chimiothérapie[86]. D'autre part, le pronostic des récidives de néphroblastome reste médiocre : 20 à 25% des patients rechutent et, globalement, moins de 50% d'entre eux guérissent [87,88].

La définition des catégories à risque progresse indiscutablement par le croisement d'informations cliniques, histologiques et évolutives issues de l'expérience des grands groupes coopérateurs, d'une part, et des résultats des études de biologie moléculaire d'un nombre croissant de cas, d'autre part, il est important que tout néphroblastome soit traité dans le cadre d'une équipe

pluridisciplinaire affiliée à une organisation coopérative efficace comme la SIOP en France et en Europe occidentale, le NWTSG en Amérique du Nord, le GFAOP (Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique) en Afrique francophone. Nous envisagerons successivement les différentes phases thérapeutiques dans les différentes présentations par stade.

## **1. Formes localisées unilatérales (stades 1, 2, 3)**

### **➤ Chimiothérapie pré-opératoire :**

Depuis les conclusions de l'étude SIOP-9 [90]: la chimiothérapie pré-opératoire standard par vincristine et actinomycine a une durée de 4 semaines. Actuellement (SIOP 2001), l'actinomycine est donnée en une injection unique à la dose de 45 µg /kg à J1 et J15. Cette chimiothérapie ne s'applique pas aux enfants de moins de 6 mois qui sont opérés d'emblée, les deux tiers présentant un néphrome mésoblastique quasi constamment bénin. Les doses sont réduites d'un tiers en dessous de 12 kg et chez les moins de 1 an. Chez les grands enfants, la dose maximale par injection ne doit pas excéder 2 mg par injection.

Il existe plusieurs arguments en faveur de la chimiothérapie première. Tout comme la radiothérapie, elle diminue de façon importante le risque de ruptures opératoires de la tumeur (2,6% dans SIOP-9), ruptures qui peuvent obliger à des irradiations étendues de l'abdomen. La réduction très importante du volume tumoral rend la chirurgie plus facile pour des tumeurs souvent très grosses lors du diagnostic et diminue l'incidence globale des complications post-opératoire, qui a été de 8% sur 548 patients évalués dans l'essai SIOP-9 [103] contre 19,8% sur une population de 1910 patients enregistrés dans l'étude NWTSG-3 [91]. Enfin la chimiothérapie première modifie aussi les conditions locales définissant le stade. On observe ainsi deux fois plus de stades 1 après chimiothérapie première qu'après chirurgie d'emblée et d'autant moins de stades 2 et surtout 3, qui nécessitent un

traitement post-opératoire plus lourd. Avec le recul des ans, il est maintenant démontré que ces « stades 1 post-chimiothérapie » évoluent aussi bien que les « stades 1 spontanés » après chirurgie première, et que l'abstention de les irradier y est tout aussi pertinente ; dans l'étude SIOF-9, on compte 63% de stades 1 après 4 ou 8 semaines de chimiothérapie préopératoire.

Après chirurgie première, le pourcentage des stades 1 dans une étude britannique (UKCCSG) n'est que de 34% [92]. L'argument essentiel contre la chimiothérapie première est le risque de traiter par chimiothérapie une tumeur dont le diagnostic est seulement radiologique, sans preuve histologique. L'étude SIOF-9 a montré que 5,5% des tumeurs traitées par chimiothérapie préopératoire n'étaient pas des néphroblastomes. Dans moins de 1% des cas, il s'agissait d'une affection rénale bénigne, dans les autres cas il s'agissait d'une tumeur maligne d'un autre type [90]. Les progrès importants de la radiologie (échographie et scanner spiralé) réduisent régulièrement ces risques d'erreur et, en cas de doute, une biopsie à l'aiguille fine ou une chirurgie première sont des éventualités à envisager, notamment aux âges extrêmes de l'enfance, quand la probabilité est élevée d'un néphrome mésoblastique chez le nourrisson ou d'un adénocarcinome chez l'adolescent. La chimiothérapie pré-opératoire ne génère pas de difficultés pour l'identification des sous-types histologiques mais elle en modifie la fréquence par rapport à celle observée chez les patients opérés d'emblée.

Au total, la chimiothérapie première permet de diminuer très notablement la lourdeur du traitement, ce qui améliore la qualité de la survie en réduisant les complications chirurgicales, les indications de la radiothérapie et donc les séquelles. Nous considérons que ses avantages sont largement supérieurs à ses inconvénients.

### ➤ **Traitement post-opératoire**

Il vise à réduire l'incidence des métastases secondaires (chimiothérapie) et des récurrences locales (chimiothérapie et radiothérapie). Il est fonction du stade anatomopathologique et du type histologique de la tumeur .

**Les tumeurs de stades 1** : celles de bas risque (néphroblastome kystique partiellement différencié ou tumeurs complètement nécrotiques) ne nécessitent aucun traitement post-opératoire. Les tumeurs de stade 1 d'histologie standard ou anaplasique reçoivent une chimiothérapie dès le 8 jour post-opératoire. Elle dure 4 semaines (4 cures de vincristine (VCR) hebdomadaires et une cure d'actinomycine (ACT) de 5 jours).

#### **Les stades 2 et 3 :**

D'histologie intermédiaire reçoivent une chimiothérapie post-opératoire de 27 semaines. Cette chimiothérapie comprenait classiquement des cures de vincristine, d'actinomycine alternant avec des cures d'adriamycine. L'étude SIOP en cours explore la possibilité de traiter ces patients sans adriamycine et randomise deux bras de chimiothérapie avec ou sans adriamycine. Les patients sans atteinte ganglionnaire ne sont pas irradiés.

Les tumeurs stades 2 N+ et 3 reçoivent une radiothérapie de 15 Grays, soit de la fosse lombaire et de la ligne médiane pour les stades 2 N+, soit élargie à toute zone d'adhérence, voire à l'hémi-abdomen, pour les stades 3 par rupture rétropéritonéale, soit à tout l'abdomen pour les stades 3 par ensemencement intrapéritonéal, avec d'éventuelles surimpressions sur des zones suspectes limitées, clippées par le chirurgien. . Tous les stades 1, 2 et 3 d'histologie de « haut risque» (à l'exclusion des stades 1 anaplasiques traités comme les stades 1 d'histologie standard) reçoivent une chimiothérapie prolongée. Les stades 1 reçoivent 17 semaines d'une chimiothérapie vincristine + actinomycine+

adriamycine ; les stades 2 et 3 reçoivent une chimiothérapie de 34 semaines alternant toutes les trois semaines des cures de Carboplatine et VP16, et des cures de cyclophosphamide et d'adriamycine associées à une irradiation à la dose de 25 Grays avec d'éventuelles surimpressions.

Les formes avec anaplasie focale sont exclues de ce groupe et traitées dans le groupe des risques intermédiaires. Par contre les formes blastémateuses prédominantes après chimiothérapie pré-opératoire sont traitées comme les formes de haut risque, quel que soit leur stade d'extension.

#### **Détails des chimiothérapies selon les recommandations de la SIOP**

| 1. Chimiothérapie pré-opératoire des tumeurs localisées |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |
|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------|
| ACT   | ↓ |   |   | ↓ |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |
| VCR   | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |
| Semaines  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |
|   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Chirurgie |

| 2. Chimiothérapie pré-opératoire des tumeurs métastatiques |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |           |
|--|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|-----------|
| ACT  | ↓ |   |   | ↓ |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |           |
| VCR  | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |   |  |  |  |  |  |  |  |           |
| Doxo   | ↓ |   |   |   |   | ↓ |   |  |  |  |  |  |  |  |           |
| Semaines   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |  |  |  |  |  |  |  |           |
|  |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  | Chirurgie |

| 3. Chimiothérapie post-opératoire des tumeurs stadées 1 |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| ACT   |   | ↓ |   |   |
| VCR   | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Semaines  | 1 | 2 | 3 | 4 |

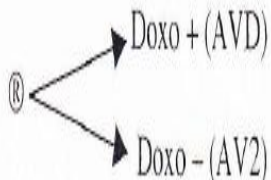
| 4. Chimiothérapie post-opératoire des tumeurs stadées 2 ou 3 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|
| a) Protocole AV  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |
| ACT  |   | ↓ |   |   | ↓ |   |   | ↓ |   |    | ↓  |    |    | ↓  |    |
| VCR  | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |   |    | ↓  | ↓  |    | ↓  | ↓  |
| Semaines   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | 28 |
| b) Protocole AVD   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |
| ACT  |   | ↓ |   |   | ↓ |   |   | ↓ |   |    | ↓  |    |    | ↓  |    |
| VCR  | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |   |    | ↓  | ↓  |    | ↓  | ↓  |
| Doxo   |   | ↓ |   |   |   |   |   | ↓ |   |    |    |    |    | ↓  |    |
| Semaines   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
|  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | 28 |

| 5. Chimiothérapie post-opératoire des tumeurs d'histologie de haut risque : CDCV |     |   |   |     |    |    |    |     |    |    |     |    |     |    |    |
|--|-----|---|---|-----|----|----|----|-----|----|----|-----|----|-----|----|----|
| VP16   |     |   |   | ↓↓↓ |    |    |    |     |    |    | ↓↓↓ |    |     |    |    |
| Carbo  |     |   |   | ↓↓↓ |    |    |    |     |    |    | ↓↓↓ |    |     |    |    |
| Cyclo  | ↓↓↓ |   |   |     |    |    |    | ↓↓↓ |    |    |     |    | ↓↓↓ |    |    |
| Doxo   | ↓   |   |   |     |    |    |    | ↓   |    |    |     |    | ↓   |    |    |
| Semaines   | 1   | 2 | 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 |     |    |     |    |    |

ACT = actinomycine D : 45 µg/kg/IV injection bolus (max = 2 000 µg) ; VCR = vincristine : 1,5 mg/m<sup>2</sup>/IV injection bolus (max = 2 mg) ; Doxo = doxorubicine : 50 mg/m<sup>2</sup>/IV en 4-6 heures ; VP16 = étoposide : 150 mg/m<sup>2</sup>/IV en 1-3 heures ; Carbo = carboplatine : 200 mg/m<sup>2</sup>/IV en 1 heure ; Cyclo = cyclophosphamide : 450 mg/m<sup>2</sup>/IV en 1 heure. Si le poids est inférieur à 12 kg : faire 2/3 de la dose pour chaque drogue.

Indications de la chimiothérapie post-opératoire selon les recommandations de la SIOP en 2007.

|                       |   | <i>Stade 1</i> | <i>Stade 2 et 3</i>   |
|-----------------------|---|----------------|---|
| Tumeurs localisées    | Bas risque  | -              | AV  |
|                       | Risque intermédiaire                                | AV             | Essai randomisé SIOP 2001   |
|                       | Haut risque   | AVD            |  |
| Tumeurs métastatiques | Bas risque et métastases en rémission complète      |                | AVD   |
|                       | Haut risque ou métastases non en rémission complète |                | CDCV  |

## **2. Formes d'emblée métastatiques (stade 4)**

Elles représentent environ 10% des cas au moment du diagnostic. Par comparaison aux tumeurs localisées, ces enfants sont en moyenne plus âgés (âge médian de 4,6 ans dans l'étude SIOP-9 versus 3,5 ans pour les formes localisés) [93]. Exceptionnelles avant 1 an, les métastases sont fréquentes lors du diagnostic chez les enfants de 6 ans ou plus. Le site des métastases est pulmonaire dans 90%, elles sont isolées dans 70% des cas. Les autres localisations métastatiques sont hépatiques (15%), abdominales (5%), squelettiques (3%), ganglionnaires

extrarégionales (2%) et d'autres sites (4%). Les métastases sont multiviscérales dans 15% de ces cas [93].

Contrairement aux néphroblastomes localisés où l'histologie « défavorable » est rare (< 8%), ces histologies sont observées dans 16% des tumeurs avec métastases initiales [93,94]. La chimiothérapie pré-opératoire a une durée totale de 6 semaines. Aux injections de vincristine et d'actinomycine des stades localisés sont rajoutées deux injections, à J1 et J29, de 50 mg/m<sup>2</sup> d'adriamycine.

Le traitement post-opératoire dépend du stade local chirurgical, de l'histologie et de la réponse à la chimiothérapie initiale. Une irradiation abdominale complémentaire est souvent indiquée car le stade local est plus souvent élevé que dans les formes localisées. En revanche, la réponse très rapide et spectaculaire des métastases pulmonaires à la chimiothérapie pré-opératoire permet le plus souvent d'éviter la (ou les) thoracotomie(s) et surtout l'irradiation pulmonaire qui, quoique efficace, est source de séquelles importantes pour ces patients très jeunes (syndrome restrictif de « petits poumons dans une petite cage thoracique ». Depuis l'utilisation de l'adriamycine dans les années 1980 (étude pilote SIOP-6; la grande majorité (23 sur 27) des patients mis en rémission par la seule combinaison des trois drogues en pré-opératoire ont été guéris sans avoir reçu de radiothérapie thoracique [95].

Après la chimiothérapie initiale de 6 semaines et la néphrectomie, si les métastases ont disparu au scanner, la chimiothérapie est poursuivie en fonction de l'histologie de la tumeur. Les tumeurs de bas risque ou de risque intermédiaire sont traitées par les trois médicaments utilisés en pré-opératoire (AVD). Les tumeurs d'histologie défavorable reçoivent la chimiothérapie de type « CDCV », alternant toutes les trois semaines des cures de Carboplatine et VPI6 et des cures de cyclophosphamide et d'adriamycine.

La radiothérapie de l'abdomen est en fonction du stade local et de l'histologie de la tumeur rénale. Si les métastases n'ont pas complètement disparu au décours de la chimiothérapie initiale, elles sont opérées en même temps que la tumeur primitive (des micronodules peuvent persister au premier scanner à condition qu'ils disparaissent dans le mois suivant ; si non ils doivent être enlevés chirurgicalement). Si les métastases n'ont pu être opérées totalement (métastases multiples inopérables), les enfants recevront le traitement par quatre drogues (CDCV) et une irradiation abdominale qui est en fonction du stade local.

La radiothérapie des poumons est réalisée systématiquement pour les histologies défavorables, et pour les métastases d'une tumeur d'histologie standard ou de bas risque mais qui persistent au scanner un mois après la néphrectomie. La dose aux poumons est de 15 Gy.

### 3. NEPHROBLASTOME GFA Néphro 2005

#### ❖ CHIMIOTHERAPIE PREOPERATOIRE

##### Formes localisées

|          |                       |   |       |   |       |   |       |   |           |
|----------|-----------------------|---|-------|---|-------|---|-------|---|-----------|
| ACT D    | 45 $\gamma$ /kg       |   | ↓     |   | ↓     |   |       |   |           |
| VCR      | 1,5 mg/m <sup>2</sup> |   | ↓     | ↓ | ↓     | ↓ |       |   |           |
| Semaines |                       |   | _____ |   | _____ |   | _____ |   | Chirurgie |
|          |                       | 1 |       | 2 |       | 3 |       | 4 |           |

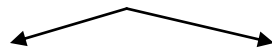
##### Formes métastatiques : Stade IV

|          |                       |   |       |   |       |   |       |   |           |   |  |   |
|----------|-----------------------|---|-------|---|-------|---|-------|---|-----------|---|--|---|
| ACT D    | 45 $\gamma$ /kg       |   | ↓     |   | ↓     |   | ↓     |   |           |   |  |   |
| VCR      | 1,5 mg/m <sup>2</sup> |   | ↓     | ↓ | ↓     | ↓ | ↓     | ↓ |           |   |  |   |
| ADRIA    | 50 mg/m <sup>2</sup>  |   | ↓     |   |       |   | ↓     |   |           |   |  |   |
| Semaines |                       |   | _____ |   | _____ |   | _____ |   | Chirurgie |   |  |   |
|          |                       | 1 |       | 2 |       | 3 |       | 4 |           | 5 |  | 6 |

## NEPHROBLASTOMES BILATERAUX

|         |                     |   |   |   |  |
|---------|---------------------|---|---|---|--|
|         | V                   | V | V | V |  |
|         | A                   |   | A |   | V = Vincristine 1,5 mg/m <sup>2</sup><br>A = Actinomycine D 45 µg/kg<br>DOX = 50 mg/m <sup>2</sup> |
|         | - ----- ----- ----- |   |   |   |  |
| Semaine | 1                   | 2 | 3 | 4 |  |

### 1ère évaluation à la semaine 5 (échographie)



Tumeur stable / Diminution tumorale

Si progression

|         |                     |   |   |   |  |         |                   |   |     |   |
|---------|---------------------|---|---|---|--|---------|-------------------|---|-----|---|
|         | V                   | V | V | V |  |         | V                 | V | V   | V |
|         | A                   |   | A |   |  |         | A                 |   | A   |   |
|         |                     |   |   |   |  |         | DOX               |   | DOX |   |
|         | - ----- ----- ----- |   |   |   |  |         | ----- ----- ----- |   |     |   |
| Semaine | 5                   | 6 | 7 | 8 |  | Semaine | 5                 | 6 | 7   | 8 |

## ❖ DEFINITION DES STADES

### Stade I :

Tumeur **localisée, encapsulée, non rompue et complètement enlevée**. Pas de ganglions anormaux.

La capsule peut être infiltrée par la tumeur mais cette dernière **n'atteint pas la surface extérieure** de la capsule, et est **complètement réséquée**.

La tumeur peut pénétrer dans le bassin et plonger dans l'uretère, mais **n'infiltré jamais leur paroi**.

Les vaisseaux du sinus rénal **ne sont pas atteints**.

Une atteinte des vaisseaux intra rénaux peut être présente.

### Stade II :

Tumeur **s'étendant au delà du rein mais non rompue et complètement enlevée**. Pas de ganglions envahis.

La tumeur s'étend au-delà du rein ou pénètre **à travers la capsule rénale** et/ou la pseudo capsule fibreuse **dans la graisse péri rénale** mais est **complètement réséquée**.

La tumeur **infiltré le sinus rénal** et/ou envahit les vaisseaux lymphatiques ou sanguins en dehors du parenchyme rénal mais est **complètement réséquée**.

La tumeur infiltré les **organes adjacents** ou la **veine cave** mais est **complètement réséquée**.

### Stade III :

**Exérèse incomplète**, thrombose veineuse tumorale, adhérences.

**Ganglions locorégionaux envahis**.

**Rupture tumorale** avant ou pendant l'intervention.

La tumeur atteint la surface du **péritoine**.

**Stade IV :**

**Métastases** (poumon, foie, os, ganglions au delà de la région abdominopelvienne).

**Stade V :**

Atteinte **bilatérale**, découverte au diagnostic ou lors de l'exploration chirurgicale ou de l'évolution.

❖ CHIMIOThERAPIE POST OPERATOIRE

**a. Risques bas et intermédiaires seulement**

**Stade I confirmé**

|                           |   |   |   |   |       |   |   |   |   |   |
|---------------------------|---|---|---|---|-------|---|---|---|---|---|
| ACT D 45 $\gamma$ /kg     |   |   | ↓ |   |       |   |   |   | ↓ |   |
| VCR 1,5 mg/m <sup>2</sup> |   | ↓ | ↓ | ↓ | ↓     |   | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Semaines                  |   |   |   |   | ..... |   |   |   |   |   |
|                           | 1 | 2 | 3 | 4 | 5     | 6 | 7 | 8 | 9 |   |

**Stades II et III**

|                            |   |   |   |   |   |   |   |   |                     |
|----------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------------|
| ACT D 45 $\gamma$ /kg      |   | ↓ |   | ↓ |   | ↓ |   | ↓ |                     |
| VCR 1,5 mg/m <sup>2</sup>  | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |                     |
| ADRIA 50 mg/m <sup>2</sup> |   | ↓ |   |   |   | ↓ |   |   |                     |
|                            |   |   |   |   |   |   |   |   | 3 semaines de repos |

|          |                 |   |   |   |   |   |   |       |       |       |
|----------|-----------------|---|---|---|---|---|---|-------|-------|-------|
| Semaines |                 |   |   |   |   |   |   | ..... | ..... | ..... |
|          | 1               | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8     | 9     | 10    |
|          | ←.....RXT.....→ |   |   |   |   |   |   |       |       |       |

|                            |   |   |  |   |   |
|----------------------------|---|---|--|---|---|
| ACT D 45 $\gamma$ /kg      | ↓ |   |  | ↓ |   |
| VCR 1,5 mg/m <sup>2</sup>  | ↓ | ↓ |  | ↓ | ↓ |
| ADRIA 50 mg/m <sup>2</sup> | ↓ |   |  |   |   |

|          |    |    |    |    |    |
|----------|----|----|----|----|----|
| Semaines |    |    |    |    |    |
|          | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|          | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
|          | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |

## HISTOLOGIES A HAUT RISQUE

Chimiothérapie post-opératoire :

- Stade I : VCR, ACTINO, ADRIA : comme les stade II et III risque

Intermédiaire.

- Stade II, III, IV : VP 16, Carboplatine, Cyclophosphamide, Doxorubicine

### STADES II, III et IV, HAUT RISQUE

|       |                       |     |     |
|-------|-----------------------|-----|-----|
| VP16  | 150 mg/m <sup>2</sup> | ↓↓↓ | ↓↓↓ |
| CARBO | 200 mg/m <sup>2</sup> | ↓↓↓ | ↓↓↓ |
| CYCLO | 450 mg/m <sup>2</sup> | ↓↓↓ | ↓↓↓ |
| ADR   | 50 mg/m <sup>2</sup>  | ↓   | ↓   |

**RT**

|     |     |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|-----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1   | 2   | 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  | = Etoposide        | = 150 mg/m <sup>2</sup> i.v. |
| CARBO | = Carboplatine     | = 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. |
| CYCLO | = Cyclophosphamide | = 450 mg/m <sup>2</sup> i.v. |
| ADR   | = Doxorubicine     | = 50 mg/m <sup>2</sup> i.v.  |

#### **4. Cas particuliers**

##### **➤ Tumeurs néonatales**

La probabilité importante qu'une tumeur rénale diagnostiquée dans les 6 premiers mois de vie soit un néphrome mésoblastique est une indication à une chirurgie première. En effet le néphrome mésoblastique représente 60 à 75% des tumeurs à cet âge. Parfois suspecté devant un hydramnios maternel, il peut s'accompagner d'une hypertension ou d'une hypercalcémie. Son caractère régulier en échographie est en faveur du diagnostic. S'il s'agit d'une tumeur de Wilms et d'un stade 1. Un traitement par vincristine est exceptionnellement indiqué. Pour des stades plus étendus, une chimiothérapie très prudente doit être donnée en réduisant les doses de 50% par rapport aux doses données aux enfants de plus de 1 an.

##### **➤ Formes bilatérales de néphroblastomes**

Elles représentent 6 % des cas. Elles peuvent être synchrones (5%des cas) ou plus rarement métachrones (1%), avec un délai de l'un à l'autre rein très variable (de quelques mois à plusieurs années). Elles surviennent à un âge médian de 12 mois pour la première tumeur d'une forme métachrone et de 24 mois pour une forme synchrone (à comparer à la médiane de 36 mois des formes unilatérales). La coexistence d'anomalies congénitales isolées ou syndromiques y est aussi beaucoup plus fréquente. La découverte de restes néphrogéniques y est quasi constante, alors qu'elle n'est trouvée que dans 30 à 40% des formes unilatérales. La chimiothérapie pré-opératoire prolongée par actinomycine vincristine (AV), jusqu'à réduction maximale, est la règle en utilisant tous les progrès apportés par l'imagerie moderne, notamment la TDM spiralée ou l'IRM. Ces examens permettent de différencier les nodules homogènes, prenant bien le contraste, des restes néphrogéniques et les nodules hétérogènes avec zones de nécrose de nodules de néphroblastome. Le traitement est ensuite conduit au cas par cas. La chirurgie conservatrice est à

privilégier et reste difficile, mais elle est réalisable dans la majorité des cas ; l'histologie et le stade de chaque côté déterminent l'attitude thérapeutique ; il faut noter que l'histologie peut être anaplasique dans l'un ou les deux reins dans 10% des cas, et l'objectif d'une résection complète carcinologique demeure essentiel, ne serait-ce que pour éviter l'irradiation. Plusieurs temps opératoires peuvent être nécessaires.

Dans notre série, la chimiothérapie pré-opératoire a été administrée chez 31 patients soit 91% des cas selon le protocole GFA nephro 2005 avec bonne réponse clinique et radiologique à l'évaluation. En post-opératoire 27 patients ont reçu une chimiothérapie post-opératoire selon le protocole GFA nephro 2005 et 2 patients selon le protocole SIOP 2001.

## VIII .Facteurs pronostic :

Les résultats du protocole SIOP-9 pour les tumeurs localisées montrent que la survie sans récurrence et la survie globale à 5 ans sont respectivement de 100% pour les stades I d'histologie de bas risque, 86 % et 93% pour les stades I d'histologie standard ou anaplasique, 82% et 87% pour les stades II d'histologie standard sans ganglions, 77% et 89% pour les stades II avec atteinte ganglionnaire et les stades III 64% et 79% pour les tumeurs d'histologie défavorable [94].

Le pronostic des formes métastatiques d'emblée de néphroblastomes d'histologie dite « favorable » ou de sarcomes à cellules claires s'est régulièrement amélioré dans les 20 dernières années, au même titre que les formes localisées. Dans l'étude SIOP-9 la survie sans événement est de 66% et la survie globale de 75% [93]. Le pronostic des formes extra-pulmonaires en général et des formes combinées étendues reste globalement plus grave que celui des formes pulmonaires isolées [96]. Surtout, l'importance pronostique péjorative de l'envahissement ganglionnaire à distance, bien que rare, doit être soulignée.

La probabilité de guérison des tumeurs métastatiques d'histologie défavorable est très faible (moins de 25% dans les expériences de la SIOP et du groupe nord-américain). Cela est particulièrement le cas des formes dites anaplasiques diffuses initialement métastatiques dont le pronostic reste catastrophique : 18 décès sur 22 cas dans les études SIOP-1 à 9 et 22 décès sur 23 cas dans les études NWT-3 et 4 [97]. Seules les formes sarcomateuses à cellules claires, au potentiel métastatique retardé et à tropisme squelettique et pulmonaire, ont bénéficié de la diversification des chimiothérapies utilisées ces dernières années contenant les anthracyclines et les alkylants. Leur survie sans récurrence à 2 ans s'est élevée de 31 à 69 % entre les études NWT 1-2 et l'étude NWT-3. Des rechutes très tardives, notamment squelettiques, sont observées dans ces tumeurs [98]. Le pronostic des formes

bilatérales d'histologie non anaplasique est finalement excellent, avec une survie dépassant 70% [99], mais il faut compter sur l'importance de la réduction néphronique qui, au fil du temps, peut conduire par un syndrome d'hyperfiltration, à une insuffisance rénale terminale à l'âge adulte.

Les rechutes de néphroblastomes concernent environ 20% de l'ensemble de la population. Compte tenu des stratégies adaptées au risque initial et des traitements reçus antérieurement par ces patients, les indications thérapeutiques des récurrences varient énormément. Leur pronostic est ainsi très variable et aucune étude globale n'a pu jusqu'à présent voir le jour dans ces situations très diverses, comportant de faibles effectifs. Les rechutes pulmonaires sont les plus fréquentes, plus de 70% dans l'étude NWT5-1 et dans l'étude SIOP-9 [94,100]. Elles sont limitées au poumon dans près des deux tiers des cas. Le pronostic des rechutes pulmonaires isolées est meilleur que celui des 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 [101]. 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 celle du NWT5-3, il faut souligner la signification péjorative d'une rechute survenant en zone antérieurement irradiée avec un pronostic très médiocre de 15% à 3 ans versus 77% si elle survient en zone non antérieurement irradiée [100]. La gravité des rechutes ganglionnaires à distance a déjà été signalée, 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-VPI6 et de carboplatine-VPI6, avec des survies notables à long terme. Les rechutes cérébrales sont l'apanage des formes rhabdoïdes et ne sont actuellement pas curables.

Outre le site de la rechute, d'autres facteurs pronostiques de ces rechutes ont été identifiés : l'histologie, le délai d'apparition de la rechute, la survenue en territoire non irradié ou préalablement irradié, le nombre de médicaments reçus initialement et en particulier le traitement par anthracyclines [100, 102].

Au total, sur le plan pronostic, peuvent être considérées comme de bon pronostic les rechutes de néphroblastomes répondant aux six critères suivants : rechutes d'histologie favorable, d'un stade 1 ou 2 sans envahissement ganglionnaire initial, après traitement par seulement deux drogues (Vincristine, Actinomycine) , rechute pulmonaire isolée et limitée ou rechute locale limitée et en zone non irradiée antérieurement , rechute tardive plus de 12 mois après le diagnostic. Pour ces rechutes, les chimiothérapies conventionnelles non encore reçues sont largement utilisées. La chirurgie doit être discutée dans les formes pauci-métastatiques. La radiothérapie peut être aussi une thérapeutique efficace dans cette situation. Ces critères ont été considérés par le groupe coopérateur français (SFOP) comme une indication à l'utilisation d'une stratégie investigative. Les patients mis en rémission complète ou quasi complète par une chimiothérapie conventionnelle recevaient une chimiothérapie à haute dose de consolidation. La chimiothérapie de consolidation était une combinaison de melphalan, d'étoposide et de carboplatine (MEC) suivie d'autogreffe de cellules souches. La survie sans récurrence et la survie globale des 29 patients traités par cette stratégie ont été respectivement de 50 et 60%. La toxicité du conditionnement a été particulièrement sévère.

En conclusion, la survie des enfants atteints de néphroblastome est actuellement supérieure à 85%, tous stades confondus. La décroissance progressive des traitements permet à plus de 65% des enfants de guérir sans avoir reçu d'anthracyclines ni de radiothérapie, et donc sans aucun risque de complications tardives des traitements. Les formes plus graves de la maladie (métastases initiales

ou rechutes) sont actuellement, malgré leur rareté, de mieux en mieux définies et posent le problème d'un traitement particulier adapté et précoce. L'âge au moment du diagnostic est généralement considéré comme le mieux établi des facteurs de pronostic. La plupart des auteurs sont d'accord sur le meilleur pronostic lié au jeune âge. Parmi les symptômes cliniques, l'existence d'importantes douleurs abdominales et à fortiori d'un syndrome abdominal aigu sont de mauvais pronostic.

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.

Dans notre étude, L'évolution de nos patients a été marquée par :

- 25 patients sont en rémission complète soit 73,5% des cas : 18 patients ont terminé leur traitement et 7 patients sont toujours sous traitement.
- 2 patients sont en rémission incomplète, toujours sous traitement pré-opératoire soit 6% des cas.
- 2 patients sont perdus de vue
- 2 rechutes :
  - la première rechute était 8 mois après la fin de traitement au niveau pulmonaire, il a bénéficié une radiothérapie puis tumorectomie de métastase pulmonaire puis actuellement il est sous chimiothérapie selon le protocole SIOP 2001.
  - la deuxième rechute au niveau locale était 7 semaines après la chirurgie puis le patient a été décédé.

➤ 2 décès :

- IL premier décès a présenté un néphroblastome localisé ayant reçu une chimiothérapie pré-opératoire puis opéré dont le résultat anatomopathologique était en faveur d'un néphroblastome stade III haut risque puis il a récidivé localement après 7 semaines de l'acte opératoire puis le patient a été décédé.
- Le deuxième décès a reçu 3 cures de chimiothérapie pré-opératoire puis il a présenté une rupture tumorale pour laquelle il fut opéré en urgence. Cependant, il est décédé en post-opératoire suite à un état de choc hémorragique.

➤ 1 patient a abandonné leur traitement après la chirurgie.

---

# Conclusion

---

Le néphroblastome est la plus fréquente des tumeurs rénales malignes chez l'enfant .il affecte surtout le jeune enfant, entre 1 à 5 ans. Il est très rapidement évolutive, avec dissémination régionale dans l'espace rétro-péritonéal, les ganglions, les vaisseaux et dans la cavité péritonéale en cas d'effraction tumorale, et a un fort potentiel métastatique aux poumons et au foie.

Le diagnostic repose sur l'imagerie, en particulier sur l'échographie qui peut être compléter par un scanner ou une IRM.

La prise en charge est pluridisciplinaire et associe chimiothérapie, chirurgie avec ou sans radiothérapie. La chimiothérapie permet de réduire la taille tumorale en préopératoire, et d'éradiquer les métastases. La chirurgie doit être complète sans aucune effraction tumorale, ce qui nécessite habituellement une néphrectomie totale. L'examen au microscope permet de confirmer le néphroblastome et de préciser le stade de la tumeur dans le rein, ce qui déterminera le choix de la chimiothérapie post opératoire. La radiothérapie est réservée à des formes plus étendues ou d'histologie plus défavorable.

Dans la majorité des cas, le pronostic est favorable : la survie est supérieure à 90 % faisant du néphroblastome un modèle de réussite thérapeutique et de la multidisciplinarité.

---

# RESUMES

---

Le néphroblastome ou tumeur de Wilms est la tumeur du rein la plus fréquente chez l'enfant. Il se développe localement et rapidement et peut donner des métastases, principalement pulmonaires et hépatiques. Son traitement est un modèle de collaboration médico-chirurgicale avec d'importants progrès thérapeutiques (90% de guérison en moyenne). Notre objectif est d'analyser les aspects épidémiologiques, clinico-radiologiques, thérapeutiques et évolutifs des néphroblastomes.

C'est une étude rétrospective portant sur tous les cas de néphroblastomes pris en charge en unité d'oncologie du service de pédiatrie CHU Hassan II de Fès, sur une période de 3 ans et 3 mois (de Janvier 2011 au Mars 2014).

Nous avons colligé durant cette période 34 cas de néphroblastomes. L'âge des patients varie de 3 mois à 8 ans avec une moyenne de 3 ans et 2 mois. Le sexe ratio G/F est de 0,8. Le néphroblastome était de découverte fortuite dans 12% des cas, suite à une distension abdominale dans 90% des cas, associée à des douleurs abdominales dans 23% des cas, une fièvre et altération de l'état général dans 20% des cas, ainsi que des troubles de transit dans 11% des cas. La durée d'évolution des symptômes a varié entre 7 jours et 1 an avec une moyenne de 50 jours. 35% des patients avaient une hypertension artérielle. La distension abdominale est notée chez 90% des patients avec un périmètre ombilical entre 44 et 58 cm. L'échographie abdominale a permis de poser le diagnostic de néphroblastome dans 95% des cas, de le localiser au niveau rénale gauche dans 44% des cas, rénale droit dans 44% des cas et bilatéral dans 12% des cas et d'objectiver les métastases hépatiques dans 9% des cas. La radiographie thoracique a objectivé des nodules pulmonaires chez 6% des cas. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien a objectivé la présence de métastases chez 6 patients : 6 cas de métastases pulmonaires, 3 cas de métastases hépatiques et un cas de métastases vertébrales. Le bilan biologique a révélé une

anémie chez 50% des patients et un syndrome de lyse tumoral chez 2 patients. 91% des patients ont reçu une chimiothérapie pré-opératoire selon le protocole GFA Nephro 2005 et 6% des patients étaient opérés d'emblé. La stratification des patients après chirurgie a objectivé : 22% des cas de stade I intermédiaire, 37% des cas de stade II intermédiaire, 6% des cas de stade III intermédiaire, 9% des cas de stade II haut risque et 15% des cas de stade III haut risque. Tous les patients opérés ont bénéficié d'une chimiothérapie post-opératoire et 9% ont reçu une radiothérapie. L'évolution était favorable chez 80% de nos patients, 6% ont rechuté avec bonne évolution sous protocole SIOP2001, deux décès dont un suite à une rupture tumorale, un suite à une rechute, un abandon thérapeutique et deux perdus de vue.

Le néphroblastome reste une tumeur facile à diagnostiquer et à confirmer par l'imagerie. Les thérapeutiques actuelles en font une tumeur curable et d'excellent pronostic, à condition de respecter les protocoles thérapeutiques. Ceci est possible seulement entre les mains d'une équipe pluridisciplinaire qualifiée.

## ABSTRACT

Nephroblastoma or Wilms tumor is the most common tumor of the children's kidney. It grows locally and quickly, can metastasize, mainly in lung and liver. The treatment is a model of medico-surgical collaboration with major therapeutic advances (90% cure rate in average). Our goal is to analyze the epidemiological, clinical and radiological, therapeutic and evolutionary aspects of nephroblastomas.

This is a retrospective study of all cases of Wilms supported in the pediatric oncology unit of CHU Hassan II of Fez, over a period of 3 years and 3 months (January 2011 to March 2014).

We collected during this period 34 cases of nephroblastoma. The patient's age ranged from 3 months to 8 years with an average of 3 years and 2 months. The sex ratio G / F is 0.8. Nephroblastoma was discovered incidentally in 12% of cases following abdominal distension in 90% of cases associated with abdominal pain in 23% of cases, fever and poor general condition in 20% of cases, and transit disorders in 11% of cases. Disease duration of symptoms varied between 7 days and 1 year with an average of 50 days. 35% of patients had hypertension. Abdominal distension was noted in 90% of patients with an umbilical between 44 and 58 cm perimeter. Abdominal ultrasound has allowed the diagnosis of Wilms tumor in 95% of cases, to locate the left renal level in 44% of cases, right kidney in 44% of cases and bilateral in 12% of cases and objectify liver metastases in 9% of cases. CXR objectified lung nodules in 6% of cases. The thoraco-abdominal-pelvic CT scan objectified metastases in 6 patients: 6 cases of lung metastases, 3 cases of liver metastases and one case of vertebral metastases. Laboratory tests revealed anemia in 50% of patients and tumor lysis syndrome in 2 patients. 91% of patients received preoperative chemotherapy according to the protocol GFA Nephro 2005 and 6% of

patients were operated on emblematic. Stratification of patients after surgery objectified: 22% of stage I intermediate, 37% of stage II intermediate, 6% of cases of stage III intermediate, 9% of high-risk stage II and 15% of cases stage III high risk. All surgical patients received postoperative chemotherapy and 9% received radiotherapy. The outcome was favorable in 80% of our patients, 6% relapsed with good evolution in SIOP2001 protocol, including two deaths one after a tumor rupture, and one following a relapse, therapeutic abandonment and two lost of sight.

Wilms tumor is a very easy to diagnose and confirm by imaging. Current treatments make it a curable tumor with a good prognosis, provided they comply with treatment protocols. This is only possible in the hands of a skilled multidisciplinary team.

## ملخص

يعتبر سرطان ويلمز من بين الاورام الأكثر شيوعا في الكلى عند الأطفال حيث أنها تنمو بسرعة محليا ويمكن أن تنتشر، وذلك أساسا في الرئة والكبد و يتطلب علاج هذا النوع من السرطان تعاون كافة الأطقم الطبية من أخصائيي أمراض السرطان عند الأطفال والجراحين و أطباء الأشعة وعلم التشريح ( 90% من نسبة العلاج في المتوسط)

هذا البحث هو عبارة عن دراسة استيعادية عن سرطان ويلمز التي تم تشخيصها بمصلحة طب الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، خلال مدة سنتين وثلاثة أشهر (من فاتح يناير 2011 إلى 31 مارس 2014). الهدف منها هو تحليل الخصائص الوبائية السريرية والشبه سريرية مع تحديد مختلف أسبابها

جمعنا خلال هذه الفترة 34 حالة من ورم أرومي كلوي . سن المرضى تراوحت بين 3 أشهر إلى 8 سنوات بمتوسط قدره 3 سنوات و 2 أشهر.

نسبة الجنس تشكل 0,8 %

تم اكتشاف ورم ويلمز بالمناسبة في 12 % من الحالات التالية انتفاخ البطن في 90 % من الحالات المرتبطة آلام في البطن في 23 % من الحالات ، والحمى والحالة العامة الفقيرة في 20 % من الحالات، و أن اضطرابات العبور في 11 % من الحالات. مدة المرض من أعراض تتراوح بين 7 أيام و 1 سنة بمتوسط 50 يوما. وكان 35 % من المرضى ارتفاع ضغط الدم. ولوحظ انتفاخ البطن في 90 % من المرضى الذين يعانون من السرة بين 44 و 58 سم محيط. وقد سمح الموجات فوق الصوتية في البطن تشخيص ورم ويلمز في 95 % من الحالات، لتحديد مستوى الكلى اليسرى في 44 % من الحالات، الكلى الحق في 44 % من الحالات والثنائية في 12 % من الحالات و تشييء الانبثاث الكبد في 9 % من الحالات. تجسيدها العقيدات الرئة في 6 % من الحالات. الاشعة المقطعية الصدري البطن ، الحوض تجسيدها الانبثاث في 6 مرضى : 6 حالات الانبثاث الرئة ، 3 حالات الانبثاث الكبد وحالة واحدة من الانبثاث الفقري. كشفت الفحوصات المخبرية فقر الدم في 50 % من المرضى و متلازمة تحلل الورم في 2 المرضى. 91 % من المرضى العلاج الكيميائي قبل الجراحة وردت وفقا لبروتوكول طب عام 2005، و كانت تعمل 6 % من المرضى على رمزية. التقسيم الطبقي للمرضى بعد الجراحة تجسيدها : 22 % من المرحلة الأولى وسيطة، 37 % من المرحلة الثانية المتوسطة ، و 6% من حالات المرحلة الثالثة وسيطة، 9 % من المرحلة الثانية المعرضة للخطر و 15 % من الحالات المرحلة الثالثة لمخاطر عالية

تلقى جميع المرضى العلاج الكيميائي بعد الجراحة و العلاج الإشعاعي عند 9% . كانت النتيجة إيجابية في 80 % من المرضى لدينا، 6 % انتكس مع تطور في البروتوكول ، بما في ذلك وفاة شخصين بعد تمزق الورم، و بعد الانتكاس، و التخلي عن العلاج واثنين مفقودين  
يعد سرطان ويلمز ورمي سهلا جدا للتشخيص والتأكد من المرض عن طريق التصوير. ويجعل العلاج الورم قابلا للشفاء شريطة أن تطبق بروتوكولات العلاج بحذافيرها. هذا ممكن فقط في أيدي فريق متمكن متعدد التخصصات

---

# **BIBLIOGRAPHIE**

---

**1. GILLES VASSAL.**

NEPHROBLASTOME OU TUMEUR DE WILMS IGR ; 2003. P. 1--12.

**2. TOMLINSON GS.**

BILATERAL WILM'S TUMOR: A CLINICOPATHOLOGY. 1999 ; 30 : 12 -- 42.

**3. C BERGERON.**

CANCER DE L'ENFANT. INSTITUT MERE ENFANT, ANNEXE PEDIATRIQUE,  
HOPITAL SUD

RENNES ; CEDEX ; 2000. P. 1--12.

**4. AGNES CHOMPert.**

CANCER DU REIN CHEZ L'ENFANT (NEPHROBLASTOME).FORMES HEREDITAIRES  
ET NON

HEREDITAIRES ; IGR ; P : 19--22.

**5. BENZAMOUTE M.**

CANCER DU REIN CHEZ L'ADULTE.

THESE DE MEDECINE RABAT N°240/2001

**6. PRITCHARD JK, GRUNDT PE, COPPES MJ**

RECENT ADVANCES IN THE GENETICS OF CHILDHOOD RENAL CANCERS

MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 35 :126-130 (2000).

**7. TAKAMIZAWA S, OKAMAATO S, BISHOP W ET AL**

DIFFERENTIAL APOPTOSIS GENE EXPRESSION IN PEDIATRIC TUMORS OF THE  
KIDNEY.

JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY, VOL 35, N°2 ( FEBRUARY), 2000 : PP 390-  
395.

**8. CAMASSEI FD. MD, JENKNER A. BERTINI E. ET AL**

PIERRE ROBIN SYNDROME AND WILMS TUMOR : AN UNUSUAL ASSOCIATION.

MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 35 :83-84 (2000)

**9. COPPES M J, PRITCHARD PD**

PRINCIPLES OF WILMS TUMOR BIOLOGY

UROLOGIE CLINICS OF NORTH AMERICA : VOLUME 27. NUMBER 3. AUGUST  
2000

**10. GILLY J, BOUVIER R, BERARD J**

NEPHROBLASTOMES MESOBLASTIQUE : A PROPOS DE 6 CAS

CHIR. PEDIATR. 1980, 21, 275-279

**11. LEMERLE J. TOURNADE M.F.**

NEPHROBLASTOME ( TUMEUR DE WILMS)

REV PRAT ( PARIS) 1993, 43, 17

**12. LEMERLE J. VALAYER J. TOURNADE M.F. ET AL**

TUMEURS DU REIN.

FLAMMARION MEDECINE SCIENCES 1989

**13. LIPSZYC ES. EL-GHONEIMI A. BRINON C. ET AL**

GDNF EXPRESSION IN WILMS TUMOR

THE JOURNAL OF UROLOGY VOL. 165, 2269-2273, JUNE 2001

**14. THOMPSON W.R. NEWMAN K. SEIBEL N. ET AL**

A STRATEGY FOR RESECTION OF WILMS TUMOR WITH VENA CAVA OR ATRIAL  
EXTENSION

JOURNAL OF PEDIATRIC SURGEY, VOL 27, N°7 (JULY),1992:PP 912-5

**15. SREDNI ST. MD, BEATRIZ DC. LUIZ FL. ET AL**

IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION OF P53 PROTEIN EXPRESSION AS A  
PROGNOSTIC INDICATOR IN WILMS TUMOR.

MED PEDIATR ONCOL 2001 ;37 :455-458

**16. DOMINIQUE PLANTAL..**

NEPHROBLASTOME OU TUMEUR DE WILMS (144 C) ; 2005.. P.. 1-25

**17. VALAYER J, LEMERLE J, GUBLER J P.**

TUMEURS DU REIN ; ENCYCLO-- MED..CHIR ..PARIS : PEDIATRIE 4088 D10 3 ;  
1980..P. 45--57.

**18. SANTIAGO J. BOUVIER R. POUILLAUDE JM.**

NEPHROBLASTOMATOSE DE PRESENTATION INHABITUELLE.  
ARCH PEDIATR 1998 ; 5 : 627-32

**19. SAYEGH N. SEBAG G.**

IMAGERIE DU NEPHROBLASTOME DE L'ENFANT.  
FEUILLETS DE RADIOLOGIE, 1993, 33, N°5, 387-394

**20. SHAMBERGER RC,GUTHRIE KA, HAASE GM ET AL**

SURGERY-RELATED FACTORS AND LOCAL RECURRENCE OF WILMS TUMOR IN  
NATIONAL WILMS TUMOR STUDY 4  
ANNALS OF SURGERY : VOLUME 229. NUMBER 2. FEBRUARY 1999.

**21. RAHHOU R.**

TUMEUR DE GRAWITZ CHEZ L'ENFANT  
THESE DE MEDECINE RABAT N° 331 /1999

**22. BOUVIER R.**

LES TUMEURS DU REIN DE L'ENFANT.  
ARCH. ANAT. CYTOL. PATH, 1992, 40, N°5-6, 312-323

**23. LEMERLE J. TOURNADE M.F.**

NEPHROBLASTOME ( TUMEUR DE WILMS)  
REV PRAT ( PARIS) 1993, 43, 17

**24. MURPHY W. BECKWITH JB. FARROW**

TUMORS OF THE KIDNEY, BLADDER, AND RELATED URINARY STRUCTURES.

**25. GUARDA, L.A. MD, ALBERTO G.**

CHEMOTHERAPY-INDUCED HISTOLOGIC CHANGES IN WILMS' TUMORS

PEDIATRIC PATHOLOGY, 2 :197-206,1984

**26. BECKWITH BJ. MD, HON TRCPATH.**

REVISED SIOP WORKING CLASSIFICATION OF RENAL TUMORS OF CHILDHOOD.

MED PEDIATR ONCOL 2002 ;38 :77-78

**27. BOCCON-GIBOD, LILIANE A.**

PATHOLOGICAL EVALUATION OF RENAL TUMORS IN CHILDREN :

INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY APPROCH.

PEDIATRIC AND DEVELOPMENTAL PATHOLOGY 1, 243-248, 1998.

**28. DELMARRE, MD, JAN FM.**

LETTER TO THE EDITOR : THE NEW SIOP (STOCKHOLM) WORKING.

CLASSIFICATION OF RENAL TUMOURS OF CHILDHOOD.

MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 26 :145-146 (1996).

**29. LEMERLE J. TOURNADE M.F.**

NEPHROBLASTOME ( TUMEUR DE WILMS)

REV PRAT ( PARIS) 1993, 43, 17

**30. VUJANIC, MD, GORDAN M. BENGT S.**

REVISED INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY (SIOP)

WORKING CLASSIFICATION OF RENAL TUMORS OF CHILDHOOD.

MED PEDIATR ONCOL 2002 ; 38 :79-82

**31. BOCCON-GOBOD L. MD, ANNIE R.**

COMPLETE NECROSIS INDUCED BY PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN WILMS  
TUMORS AS AN INDICATOR OF LOW RISK.

MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 34 :183-190 (2000).

**32. BOCCON-GIBOD L, BEN LAGHA N.**

NEPHROME MESOBLASTIQUE CONGENITAL ATYPIQUE.

ARCH. ANAT. CYTOL. PATH, 1992, 40, N°5-6, 333-336.

**33. GILLY J, BOUVIER R, BERARD J**

NEPHROBLASTOMES MESOBLASTIQUE : A PROPOS DE 6 CAS

CHIR. PEDIATR. 1980, 21, 275-279

**34. HEIDELBERGER KP, RITCHEY ML, DAUSER RC**

CONGENITAL MESOBLASTIC NEPHROMA METASTATIC TO THE BRAIN.

CANCER OCTOBER 15, 1993, VOLUME 72, N°8.

JOURNAL OF PEDIATRIC SURGEY, VOL 35, N°10 (OCTOBER),2000:PP 1459-1461

**35. LEMERLE J. TOURNADE M.F.**

NEPHROBLASTOME ( TUMEUR DE WILMS)

REV PRAT ( PARIS) 1993, 43, 17

**36. MURPHY W. BECKWITH JB. FARROW**

TUMORS OF THE KIDNEY, BLADDER, AND RELATED URINARY STRUCTURES.

**37. DRUT R, POLLONO D**

FETAL RHABDOMYOMATOUS NEPHROBLASTOMA: DIAGNOSIS BY FINE-NEEDLE  
ASPIRATION CYTOLOGY--A CASE REPORT.

DIAGN CYTOPATHOL, APR 2000; 22(4): 235-7.

**38. BECKWITH B.J.**

NATIONAL WILMS TUMOR STUDY : AN UPDATE FOR PATHOLOGISTS.

PEDIATRIC AND DEVELOPMENTAL PATHOLOGIY 1, 79-84, 1998.

**39. HADLEY G.P, GOVENDER G, LANDER G ET AL**

WILMS TUMOR WITH UNFAVOURABLE HISTOLOGY : IMPLICATION FOR  
CLINICIANS IN THE THIRD WORLD.

MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 36 :652-653( 2001).

**40. DONADIEU J, PATTE C, KALIFA C ET AL**

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS POSED BY MALIGNANT NON HODGKIN LYMPHOMA OF RENAL ORIGIN IN CHILDREN. APROPOS OF 7 CASES  
ARCH FR PEDIATR 1992 OCT;49(8):699-704

**41. ARGANI P, PERLMAN E J, NORMAN E ET AL**

CLEAR CELL SACROMA OF THE KIDNEY  
THE AMERICAIN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGIE 24(1) : 4-18, 2000

**42. BHAYANI SB, LIAPIS H, KIBEL AS**

ADULT CLEAR CELL SARCOMA OF THE KIDNEY WITH ATRIAL TUMOR THROMBUS  
THE JOURNAL OF UROLOGY : VOL. 165, 896-897, MARCH 2000

**43. BOCCON-GIBOD L.**

TUMEUR RHABDOÏNE DU REIN.  
ARCH. ANAT. CYTOL. PATH, 1992, 40, N°5-6, 329-332.

**44. SAYEGH N. SEBAG G.**

IMAGERIE DU NEPHROBLASTOME DE L'ENFANT.  
FEUILLETS DE RADIOLOGIE, 1993, 33, N°5, 387-394

**45. BECKWITH BJ. MD, HON TRCPATH.**

REVISED SIOP WORKING CLASSIFICATION OF RENAL TUMORS OF CHILDHOOD.  
MED PEDIATR ONCOL 2002 ;38 :77-78

**46. VUJANIC, MD, GORDAN M. BENGT S.**

REVISED INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY (SIOP)  
WORKING CLASSIFICATION OF RENAL TUMORS OF CHILDHOOD.  
MED PEDIATR ONCOL 2002 ; 38 :79-82

**47. AÏT SIDI HAMMAD MOULAY ABDELLATIF**

34 CAS DE NEPHROBLASTOMES TRAITES PAR LE PROTOCOLE SIOP 6 COLLIGES  
ENTRE 1989 ET 1991

THESE DE MEDECINE RABAT N° 103/1994

**48. BOCCON-GIBOD, LILIANE A.**

PATHOLOGICAL EVALUATION OF RENAL TUMORS IN CHILDREN :  
INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY APPROCH.

PEDIATRIC AND DEVELOPMENTAL PATHOLOGY 1, 243-248, 1998.

**49. GRAF, N. TOURNADE MF. KRAKER J.**

ROLE DE LA CHIMIOThERAPIE PREOPERATOIRE DANS LE TRAITEMENT DU  
NEPHROBLASTOME.

UROLOGIC CLINICS OF NORTH AMERICA VOL. 27, N°3 AOUT 2000

**50. LEMERLE J. VALAYER J. TOURNADE M.F. ET AL**

TUMEURS DU REIN.

FLAMMARION MEDECINE SCIENCES 1989

**51. DELMARRE, MD, JAN FM.**

LETTER TO THE EDITOR : THE NEW SIOP (STOCKHOLM) WORKING.

CLASSIFICATION OF RENAL TUMOURS OF CHILDHOOD.

MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 26 :145-146 (1996).

**52. BECKWITH BJ. MD.**

PRECURSOR LESIONS OF WILMS TUMOR : CLINICAL AND BIOLOGICAL  
IMPLICATIONS.

MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 21 :158-168 (1993).

**53. BUZELIN F, HELOURY, MOREAU A ET AL**

NEPHROBLASTOMATOSE ET TUMEUR DE WILMS.

ARCH. ANAT. CYTOL. PATH, 1992, 40, N°5-6, 324-328.

**54. COPPES MJ, BECKWITH JB**

CLINICAL APPROCH TO TO RENAL LESIONS IN CHILDREN WITH MULTIPLE  
NEPHROGENIC RESTS.

MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 35 :73-74 ( 2000).

**55. PRASIL P, LABERGE J-M, BERNSTEIN M ET AL**

MANAGEMENT DECISIONS IN CHILDREN WITH NEPHROBLASTOMATOSIS.

MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 35 :429-432 (2000).

**56.SANTIAGO J. BOUVIER R. POUILLAUE JM.**

NEPHROBLASTOMATOSE DE PRESENTATION INHABITUELLE.

ARCH PEDIATR 1998 ; 5 : 627-32

**57. SHAMBERGER RC,GUTHRIE KA, HAASE GM ET AL**

SURGERY-RELATED FACTORS AND LOCAL RECURRENCE OF WILMS TUMOR IN  
NATIONAL WILMS TUMOR STUDY 4

ANNALS OF SURGERY : VOLUME 229. NUMBER 2. FEBRUARY 1999.

**58. LEMERLE J. TOURNADE M.F.**

NEPHROBLASTOME ( TUMEUR DE WILMS)

REV PRAT ( PARIS) 1993, 43, 17

**59. BOCCON-GOBOD L. MD, ANNIE R.**

COMPLETE NECROSIS INDUCED BY PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN WILMS  
TUMORS AS AN INDICATOR OF LOW RISK.

MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 34 :183-190 (2000).

**60. LEMERLE J. VALAYER J. TOURNADE M.F. ET AL**

TUMEURS DU REIN.

FLAMMARION MEDECINE SCIENCES 1989

**61. 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.

**62. PINKERTON C.R. GROOT-LOONEN J.J. MORRIS-JONES P.H. ET AL**

RESPONSE RATES IN RELAPSED WILMS TUMOR  
CANCER 67 :567-571, 1991.

**63. LEMERLE J. TOURNADE M.F.**

NEPHROBLASTOME ( TUMEUR DE WILMS)  
REV PRAT ( PARIS) 1993, 43, 17

**64. 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.

**65. TOURNADE M.F, COM-NOUGUE C, KRAKER J ET AL**

OPTIMAL DURATION OF PREOPERATIVE THERAPY IN UNILATERAL AND NONMETASTATIC 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

**66. BERGER C, FRAPPAZ D, LEROUX D ET AL**

WILMS TUMOR AND BLOOM SYNDROME]  
ARCH PEDIATR 1996 AUG;3(8):802-5

**67. DAOUD S. POLI-MEROL M.L. BOUCHE PILLON-PERSYN M.A.**

LA CHIRURGIE DU NEPHROBLASTOME ( CHIRURGIE DES TUMEURS  
ABDOMINALES DE L'ENFANT : H. DODA)

EDITION FAUCHA MTF 1998

**68. MARTELLI H, BRANCHEREAU S, CHARDOT C ET AL**

ACTUALITES DANS LES AFFECTIONS TUMORALES DU REIN DE L'ENFANT: ROLE  
DU CHIRURGIEN PEDIATRE

PROG UROL, FEB 2001; 11(1): 109-12

**69. ROUVIERE H. DELMAS A.**

ANATOMIE HUMAINE DESCRIPTIVE, TOPOGRAPHIQUE ET FONCTIONNELLE.

TOME 2 TRONC 14EME EDITION MASSON PARIS 1997

**70. BEURTON D. GUERIN D. CUKIER J.**

CANCERS DU REIN AVEC EXTENSION VEINEUSE : PROBLEMES CHIRURGICAUX

ANN UROL, 1985, 19, N°6, 423-5

**71. FONSECA P. MD, ALMASSI H. BEGUN F.**

RESECTION OF AN ADULT INTRACARDIAC WILMS TUMOR USING HYPOTHERMIC  
CIRCULATORY ARREST

ANN THORAC SURG 1995 ; 60 :1818-20

**72. HUNT T.M. FIRMIN R.K. JOHNSTONE MJS.**

MANAGEMENT OF A PATIENT WITH WILMS'S TUMOR EXTENDING INTO THE  
RIGHT HEART CHAMBERS : A CASE REPORT AND A REVIEW OF OTHER  
PUBLISHED REPORTS.

BR HEART J 1988 ; 60 : 165-8

**73. KARADANA GA, MOSCHOVI M, KOUTSIFITIS P**

INFERIOR VENA CAVA AND RIGHT ATRIAL THROMBOSIS IN CHILDREN WITH NEPHROBLASTOMA : DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROBLEMS.

JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY, VOL 3 N°10( OCTOBER),2000 : PP 1459-1461.

**74. ORGET J, DORE H, OLIVIER H ET AL**

LE THROMBUS CAVE INFERIEUR DANS LE NEPHROBLASTOME DE L'ENFANT.

ANN UROL, 1985, 19, N°6, 420-422.

**75. RENAUD J.E. DONALD L. STEVEN W. ET AL**

INFERIOR VENA CAVECTOMY FOR NONEXCISABLE WILMS TUMOR THROMBUS

JOURNAL OF PEDIATRIC SURGEY, VOL 36, N°3 (MARCH), 2001 :PP625-9

**76. SHAMBERGER R, RITCHEY ML, HAASE GM ET AL**

INTRAVASCULAR EXTENSION OF WILMS TUMOR

ANNALS OF SURGERY : VOLUME 234. NUMBER 1. JULY 2001.

**77. THOMPSON W.R. NEWMAN K. SEIBEL N. ET AL**

A STRATEGY FOR RESECTION OF WILMS TUMOR WITH VENA CAVA OR ATRIAL EXTENSION

JOURNAL OF PEDIATRIC SURGEY, VOL 27, N°7 (JULY),1992:PP 912-5

**78. 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

**79. ARGANI P, PERLMAN E J, NORMAN E ET AL**

CLEAR CELL SARCOMA OF THE KIDNEY

THE AMERICAN JOURNAL OF SURGICAL PATHOLOGIE 24(1) : 4-18, 2000

**80. DAOUD S. POLI-MEROL M.L. BOUCHE PILLON-PERSYN M.A.**

LA CHIRURGIE DU NEPHROBLASTOME ( CHIRURGIE DES TUMEURS  
ABDOMINALES DE L'ENFANT : H. DODA)

EDITION FAUCHA MTF 1998

**81. THOMAS P.R.M.**

WILMS' TUMOR: CHANGING ROLE OF RADIATION THERAPY.

SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY, VOL. 7, N°3 1997

**82. ROUVIERE H. DELMAS A.**

ANATOMIE HUMAINE DESCRIPTIVE, TOPOGRAPHIQUE ET FONCTIONNELLE.

TOME 2 TRONC 14EME EDITION MASSON PARIS 1997

**83. SABOTA**

ATLAS D'ANATOMIE HUMAINE

TOME 2 TRONC VISCERE, MEMBRES INFERIEURS.

**84. BENZAGMOUTE M.**

CANCER DU REIN CHEZ L'ADULTE.

THESE DE MEDECINE RABAT N°240/2001

**85. CONSULTE LE SITE**

SITE :[HTTP://WWW.UNIV-](http://WWW.UNIV-)

[BREST.FR/S\\_COMMUN/BIBLIO/ANATOMIE/WEB\\_ANAT/GENITAUX/EMBRYOLOGIE/URINAIRE.HTM](http://WWW.UNIV-BREST.FR/S_COMMUN/BIBLIO/ANATOMIE/WEB_ANAT/GENITAUX/EMBRYOLOGIE/URINAIRE.HTM)

**86 . GREEN DM, BRESLOW NE, BECKWITH JB ET AI. TREATMENT**

WITH NEPHRECTOMY ONLY FOR SMALL, STAGE I/FAVORABLE HISTOLOGY

WILMS' TUMOR: A REPORT FROM THE NATIONAL WILMS' TUMOR

STUDY GROUP. J CLIN ONCOL, 2001, L9 : 3719-3724.

- 87. CRUNDY P, BRESLOW N, GREEN DM ET AL. PROGNOSTIC FACTORS FOR CHILDREN WITH RECURRENT WILMS' TUMOR: RESULTS FROM THE SECOND AND THIRD NATIONAL WILMS' TUMOR STUDY. J CLIN ONCOL, 1989, 7 : 638-647**
- 88. MISER JS, TOURNADE MF. THE MANAGEMENT OF RELAPSED WILMS TUMOR. HEMATOL ONCOL CIIN NORTH AM, 1995, 9: 1287-1302**
- 89. GREEN DM, BRESLOW NE, BECKWITH JB ET AL. COMPARISON BETWEEN SINGLE-DOSE AND DIVIDED-DOSE ADMINISTRATION OF DACTINOMYCIN AND DOXORUBICIN FOR PATIENTS WITH WILMS' TUMOR : A REPORT FROM THE NATIONAL WILMS' TUMOR STUDY GROUP. J CLIN ONCOL, 1998, 16 :237-245.**
- 90. TOURNADE MF, COM-NOUGUE C, DE KRAKER J ET AL. OPRIMAL DURATION OF PREOPERATIVE THERAPY IN UNILATERAL AND NON-METASTATIC WILMS' TUMOR IN CHILDREN OLDER THAN 6 MONTHS : RESULTS OF THE NINTH INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY WILMS' TUMOR TRIAL AND STUCLY. J CLIN ONCOL, 2001, L9: 488-500**
- 91. RITCHEY ML, KELALTS PP, BRESLOW N ER AL. SURGICAL COMPLICATIONS AFTER NEPHRECTOMY FOR WILMS, TUMOR. SURG GYNECOL OBSTET, 1992, 175 :501-514.**
- 92. MITCHELL C, JONES PM, KNMRY A ET AL. THE TREATMENT OF WILMS' TUMOUR : RESULTS OF THE UNITED KINGDOM CHILDREN,S CANCER STUDY GROUP (UKCCSG) SECOND WILMS' TUMOUR STUDY. BR J CANCER,2000, 83 :602-608**

**93. DE KRAKER J, TOURNADE MF, WEIRICH A ET AL. WILMS**

TUMOUR STAGE IV. A REPORT FROM THE SIOP-9 STUDY. MED  
PEDIATR ONCOL, 1997. 29 :370.

**94. TOURNADE MF, COM-NOUCUE C, VOURE PA ET AL. RESULTS OF THE SIXTH  
INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY,**

WILMS' TUMOR TRIAL AND STUDY : A RISK-ADAPTED THERAPEUTIC  
APPROACH IN WILMS' TUMOR. J CLIN ONCOL, 1993, 11, 1023.

**95 . DE KRAKER J, LEURLE J, VOURE PA ET AL. WILM'S TUMOR**

WITH PULMONARY METASTASES AT DIAGNOSIS : THE SIGNIFICANCE OF  
PRIMARY CHEMOTHERAPY. INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC  
ONCOLOGY NEPHROBLASTOMA TRIAL AND STUDY COMMITTEE. J CLIN  
ONCOL, 1990, 8 : 1187-1190

**96 . GOOZRNSEN J, TOURNADE MF, DE KRAKER J ET AL. STAGE IV**

NEPHROBLASTOMA WITH EXTRA-PULMONARY METASTATIC INVOLVEMENT  
IN THE SIOP 6 AND 9 STUDIES. MED PEDIATR ONCOL, 1991,  
19:371.

**97. FARIA P, BECKWITH JB, MATHRA K 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 :909-920.

**98 . GREEN DM, BRESLOW NE, BECKWITH JB ET AL. TREATMENT OF**

CHILDREN WITH CLEAR-CELL SARCOMA OF THE KIDNEY : A REPORT FROM  
THE NATIONAL WILMS' TUMOR STUDY GROUP. J CLIN ONCOL,  
1994, 12 :2132-2137.

- 99. COPPES MJ, DE KRAKER J, VAN DUKEN PJ ET AL. BILATERAL WILMS' TUMOR: LONG-TERM SURVIVAL AND SOME EPIDEMIOLOGICAL FEATURES. J CLIN ONCOL, 1989,7: 310-3 15.**
- 100. GRUNDY P, BRESLOW N, GREEN DM ET AL. PROGNOSTIC FACTORS FOR CHILDREN WITH RECURRENT WILMS' TUMOR: RESULTS FROM THE SECOND AND THIRD NATIONAL WILMS' TUMOR STUDY. J CLIN ONCOL, 1989, 7: 638-647**
- 101. SUTOW WW, BRESLOW NF, PALMER NF ET AL. PROGNOSIS IN CHILDREN WITH WILMS' TUMOR METASTASES PRIOR TO OR FOLLOWING PRIMARY TREATMENT: RESULTS FROM THE FIRST NATIONAL WILMS: TUMOR STUDY (NWTS-I). AM J CIIN ONCOL ,1992, 5:339\_347.**
- 102. MISER JS, TOURNADE MF. THE MANAGEMENT OF RELAPSED WILMS TUMOR. HEMATOL ONCOL CIIN NORTH AM, 1995, 9: 1287-1302.**
- 103. GODZINSKI J, TOURNADE MF, DE KRAKER J ET AL. RARITY OF SURGICAL COMPLICATIONS AFTER POSTCHEMOTHERAPY NEPHRECTOMY FOR NEPHROBLASTOMA. EXPERIENCE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY-TRIAL AND STUDY « SIOP-9 ». INTERNATIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY NEPHROBLASTOMA TRIAL AND STUDY COMMITTEE. EUR J PEDIATR SURG, 1998, 8 : 83-86.**
- 104. LEMERLE J, VOUTE PA, TOURNADE MF ET AL. EFFECTIVENESS OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN WILMS' TUMOR : RESULTS OF AN INTERNATIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY (SIOP) CLINICAL TRIAL. J CLIN ONCOL, 1983, 1 :604-609.**