

Année : 2021

Thèse N° : 286

NEUROBLASTOME THORACIQUE BILATÉRAL, À PROPOS D'UN CAS AVEC REVUE DE LITTÉRATURE.

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur ERREGRAGUI Yassine

Né le 20/05/1995

Médecin interne du CHU Ibn Sina de Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Neuroblastome thoracique à localisation bilatérale, difficultés diagnostiques, prise en charge chirurgicale.

Membres du Jury :

Monsieur Mounir KISRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Madame Amina KILI

Professeur de Pédiatrie

Madame Laila HESSISSEN

Professeur de Pédiatrie

Madame Maria EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie

Madame Aziza BENTALHA

Professeur Agrégée en Anesthésie-Réanimation

Président et

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا
وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ﴾

صدق الله العظيم



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**** Enseignants Militaires***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Méd.Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

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

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

**** Enseignants Militaires***

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

*** Enseignants Militaires**

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
V-D chargé Aff Acad. Est.

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie *(mise en disponibilité)*
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire.

Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ezzohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

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

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophysiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

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

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

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

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

DECEMBRE 2014

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

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

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad*

Pr. ERRAMI Nouredine*

Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pr. BOUAITI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. HAFIDI Jawad

Pr. MAJBAR Mohammed Anas

Pr. OURAINI Saloua*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. SOUADKA Amine

Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

Anatomie

Chirurgie générale

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Chirurgie générale

Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa

Pr. BENTALHA Aziza

Pr. EL AHMADI Brahim

Pr. EL HARRECH Youness**

Pr. EL KACEMI Hanan

Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pr. FATIHI Jamal*

Pr. GHANNAM Abdel ilah

Pr. JROUNDI Imane

Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil

Pr. TADILI Sidi Jawad

Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne

Anésthésie Réanimation

Anésthésie –Réanimation

urologie

Radiothérapie

Radiothérapie

Médecine Interne

Anésthésie Réanimation

Médecine préventive, santé publique et Hyg

Radiologie

Anésthésie Réanimation

Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*** Enseignants Militaires**

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES

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

Mise à jour le 05/03/2021

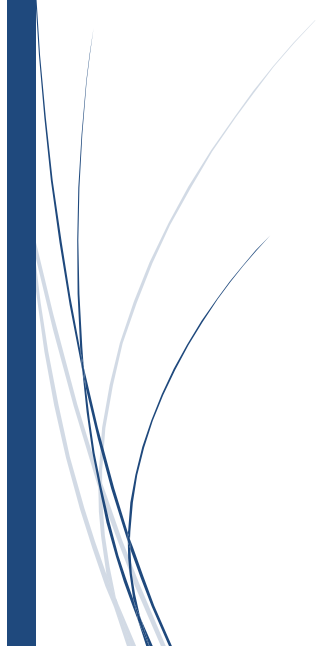
KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



Dédicaces



À ma mère

Les mots ne sauraient exprimer l'amour éternel et inconditionnel que j'éprouve envers toi, tu as fait de moi la personne que je suis aujourd'hui, tu as su m'épauler et me guider vers le droit chemin. Toujours présente à mes côtés dans les bons comme les mauvais moments. Ton amour et ta bienveillance m'ont accompagné jusqu'à ce jour et m'ont permis de traverser bien des obstacles. Jamais bien loin de ton fils, toujours prête à m'aider et me soutenir. Je suis fier de t'avoir comme mère et j'espère te rendre fier à mon tour.

À mon père

Rarement en avant-scène mais plus souvent en coulisse, tu as su m'inculquer petit à petit les valeurs et les principes dont je suis extrêmement fier. Tu as fait de moi un homme, tu m'as aidé à m'imposer et à faire face aux différentes situations de la vie tout en me berçant d'un amour fort et pudique. J'espère du fond du cœur t'avoir rendu heureux et fier de la personne que je suis.

À ma soeur

Derrière nos chamailleries de la jeune enfance se cachait un amour déjà très fort qui ne s'est point arrêté de croître. Tu as toujours été là pour moi quand j'en avais besoin. Ton soutien infailible m'a permis d'atteindre bon nombre d'objectifs et d'être là où je suis aujourd'hui. Rien ni personne ne nous séparera.

Je te dédie ce travail en guise de l'expression des profonds sentiments que j'éprouve à ton égard.

À mes défunts grands-parents paternels et maternels

Papa Aissa et Mama Fatoum

Je n'oublierai jamais l'amour profond et inconditionnel que vous m'avez donné. Votre souhait d'assister à ce jour n'a pu être exhaussé car partis plus tôt, j'espère vous avoir rendu fier. À papa Aissa, ton petit bien aimé devient Docteur aujourd'hui pour ton plus grand bonheur. Que vos âmes reposent en paix, vous resterez gravé dans mon cœur à tout jamais.

À ma tante Souad

Ta joie et ta bonne humeur m'ont toujours aidé à remonter la pente. Te rendre visite a toujours été une joie pour moi, m'a permis de prendre un nouveau souffle et de revenir plus fort. Je suis le fils que tu n'as jamais eu, je te remercie pour la bienveillance dont tu me fait part. Je t'aime très fort.

À ma tante Faiza

Toujours joviale et souriante, tu as su me faire voir la lumière dans les moments sombres. Je serai toujours reconnaissant de l'amour que tu me portes depuis mon plus jeune âge. A mon tour, à travers ce travail, je t'exprime mes profonds sentiments.

À Kenza

Tu sais déjà tout ma petite Kniz. Notre rencontre et notre amitié nous a permis de vivre ces deux ans d'internat différemment. Tu as su m'épauler et m'aider quand il l'a fallu. Je n'oublierai jamais nos gardes à la SDD, nos fous rires ainsi que tous les moments passés ensemble. Notre amitié a débuté avec l'internat, mais celle-ci durera je l'espère encore bien longtemps.

À Inass

Que de bons moments passés en ta compagnie. Toujours là pour moi, à me soutenir et à me faire voir le côté positif des choses.

Merci de faire partie de ma vie.

À Adam, Sofia, Abla et Zineb

Plus de dix ans d'amitié pour certains, un peu moins pour d'autres, celle-ci perdure malgré les obstacles. Je vous souhaite tout ce qu'il y a de meilleur.

À mes collègues anciens internes et promotionnaires en anesthésie-réanimation

Zakaria Harnoussi et Mohammed Lahlou, notre passage en réanimation centrale m'a permis de mieux vous connaître et de tisser de bons liens d'amitié. Je vous souhaite beaucoup de réussite car vous le méritez.

À la promotion Black Friday et à l'AMIR

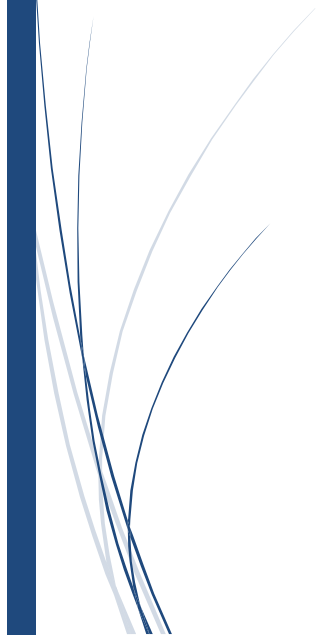
Réussir le concours d'internat et faire partie de cette promotion et de la grande famille des internes a toujours été une fierté et un honneur pour moi. Vive l'internat, vive l'AMIR.

À Yamna

Toujours aux petits soins avec moi, tu m'as vu grandir et évoluer au fil du temps. Tu es un membre à part entière de ma famille. Merci pour tout.



Remerciements



**À NOTRE MAITRE PRESIDENT ET RAPPORTEUR
DE THESE
PROFESSEUR KISRA MOUNIR
PROFESSEUR DE CHIRURGIE PEDIATRIQUE**

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant d'être rapporteur et président de notre jury de thèse.

Nous avons été touché par la bienveillance et la sympathie avec laquelle vous nous avez accueilli. C'est une extrême fierté d'avoir eu l'occasion d'admirer vos qualités humaines exceptionnelles qui n'ont d'égale que votre immense culture médicale. En espérant avoir été à la hauteur de votre confiance, nous vous prions d'agréer l'assurance de notre haute considération, notre profonde reconnaissance et gratitude.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR AZIZA BENTALHA
PROFESSEUR EN ANESTHESIE-REANIMATION

Les mots ne sauraient décrire notre admiration envers vous. Merci d'avoir naturellement accepté de faire partie des membres du jury. Vos qualités humaines et professionnelles ne cessent de nous ébahir dans notre travail quotidien. Cette thèse est l'attestation de la reconnaissance et le profond respect que nous vous portons.

À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR MARIA EL KABABRI
PROFESSEUR DE PEDIATRIE

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

**À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR HESSISSEN LAILA
PROFESSEUR DE PEDIATRIE**

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury.

Veillez accepter, maître, notre sincère estime et notre profond respect.

**À NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR KILI AMINA
PROFESSEUR DE PEDIATRIE**

Nous vous présentons nos vifs remerciements pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous vous prions de trouver dans ce travail l'expression de notre haute considération et nos remerciements.



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS :

CNC	: cellules de la crête neurale
SCP	: précurseurs des cellules de Shwann
NB	: neuroblastome
SNS	: système nerveux sympathique
VIP	: vasoactive intestinal peptide
NSE	: neuron specific enolase
LDH	: lactate déshydrogénase
VMA	: acide vanylmandélique
HVA	: acide homovanillique
IDM	: infarctus du myocarde
HTA	: hypertension artérielle
ADP	: adénopathie
DI	: DNA index
FISH	: hybridation in-situ en fluorescence
INRG	: international neuroblastoma risk group
131 I-MIBG	: méta-iodo-benzyl-guanidine marquée par l'iode 131
IRM	: imagerie par résonnance magnétique
TDM	: tomodensitométrie
18 FFDG	: fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18
INPC	: international pathology classification system
MKI	: index mitotique et caryorrhexique
BOM	: biopsie ostéo-médullaire
NGF	: neuronal growth factor

BDNF	: brain-derived neurotrophic factor
INRC	: international neuroblastoma response criteria
INSS	: international neuroblastoma staging system
SSE	: survie sans évènements
SG	: survie générale
ECG	: électrocardiogramme
EFR	: exploration fonctionnelle respiratoire
ALR	: anesthésie loco-régionale
SpO₂	: saturation pulsée en oxygène
FiO₂	: fraction inspirée en oxygène

Liste des illustrations

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Tableau récapitulatif des anomalies objectivées par la TDM en rapport avec un neuroblastome dans différentes études.	36
Tableau 2: Anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les neuroblastomes.	54
Tableau 3: Classification des neuroblastomes selon le stade d'extension tumorale. Classification de l'International Neuroblastoma Staging System INSS	55
Tableau 4: stratégie thérapeutique NB.....	80

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Développement de la crête neurale	7
Figure 2 : Migration et différenciation des cellules de la crête neurale.....	8
Figure 3: Segmentation pulmonaire.....	11
Figure 4: coupe transversale (A) et sagittale (B) du thorax montrant en rose le médiastin antérieur, en jaune le médiastin moyen et en vert le médiastin postérieur	12
Figure 5: nombre d'enfants diagnostiqués avec un neuroblastome selon l'âge aux USA, 2001.....	24
Figure 6: sites de métastases du neuroblastome : Les NB développent des métastases de manière préférentielle dans la moelle osseuse, l'os, le foie, la peau	26
Figure 7: neuroblastome thoracique responsable d'un élargissement médiastinal, d'un élargissement de la ligne paravertébrale associée à la présence de calcifications au niveau de la 3ème côte gauche.	31
Figure 8: calcifications au niveau supéro-latéral de l'orbite droite secondaire à une infiltration tumorale neuroblastique.....	31
Figure 9: masse solide hyperéchogène avec calcification au niveau de l'hémithorax droit	33
Figure 10: échographie prénatale objectivant une ascite au niveau de la cavité abdominale d'un fœtus de 30 SA dans le cadre d'un neuroblastome thoracique.	33
Figure 11: image scannographique objectivant un neuroblastome thoracique...	35
Figure 12: image IRM en T2 montrant l'extension à travers les foramen intervertébraux	38

Figure 13: Imagerie par résonance magnétique du thorax. Coupe coronale postérieure en séquence spin-écho T1 après injection de gadolinium : volumineuse masse médiastinale postérieure, hétérogène, étendue aux gouttières costo- vertébrales	38
Figure 14: scintigraphie MIBG de la région de la tête et du thorax montrant une fixation anormale de l'isotope au niveau de la région para-vertébrale chez un patient porteur d'un neuroblastome thoracique.	40
Figure 15: scintigraphie osseuse au technétium montrant une hyperfixation au niveau de la partie distale du fémur et de la partie proximale du tibia en rapport avec des métastases osseuses.....	41
Figure 16: aspect macroscopique d'une tumeur neuroblastique.....	44
Figure 17: Aspect microscopique d'un neuroblastome thoracique.	46
Figure 18: aspect microscopique montrant l'arrangement concentrique des neuroblaste autour d'un centre formé par les prolongements cytoplasmiques...	46
Figure 19: amplification MYCN par technique FISH	50
Figure 20: thoracotomie par approche « clamshell », l'incision est réalisée avec les bras en abduction à 90° à l'épaule.....	76
Figure 21: Approche Trap-Door : l'illustration (A) montre l'incision de thoracotomie par approche « Trap-Door » avec le bras homolatéral en abduction à 90 degrés à l'épaule. L'illustration (B) représente l'exposition d'une tumeur cervicothoracique gauche	77
Figure 22 : Thoracotomie postéro-latérale.....	78
Figure 23: Voie d'abord pour les tumeurs à localisation médiastinale postérieure	79

Sommaire

Introduction.....	1
Rappel embryologique.....	4
Rappel anatomique	9
Observation médicale	13
I-Identité :.....	14
II-Examen physique :	14
III-Examens paracliniques :.....	16
1-Radiographie standard du thorax :.....	16
2-TDM thoracique :	16
3-IRM thoracique :.....	17
4-Scintigraphie à la MIBG-Iode 131 :	17
5-Myélogramme :.....	18
6-Biopsie de la masse tumorale :	18
IV-Traitement :.....	18
a-Chimiothérapie :	18
b-Chirurgie :.....	18
c-Suivi et évolution :.....	19
Discussion.....	21
I-Épidémiologie :.....	22
1-Fréquence :	22
2-Âge :	23
3-Sexe :	23
II-Présentation clinique :.....	24
1-Signes en rapport avec la localisation primitive :.....	24
2-Signes en rapport avec la présence de métastases :.....	25
3- Les signes généraux :.....	26
4-Les syndromes particuliers :.....	27
III-Paraclinique :.....	27

1-Examens biologiques :.....	27
2- Examens radiologiques :.....	30
2-1 : Radiographie conventionnelle:	30
2-2-Echographie thoracique :	31
2-3-Tomodensitométrie :	34
2-3-Imagerie par résonance magnétique :	36
2-4-Imagerie isotopique :	39
a-Scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine :	39
b-Scintigraphie osseuse :.....	41
c-Tomographie par émission de positrons au 18 FFDG(PET) :	42
2-5- Place de l'imagerie dans la surveillance :	42
3-Diagnostic histologique :.....	43
3-1-Aspect macroscopique :	44
3-2-Aspect microscopique :.....	45
4- Bilan médullaire :	48
5-Diagnostic génétique et moléculaire :	48
5-1-Amplification de gènes :	48
5-2-Ploidie des cellules tumorales :.....	51
5-3-Aberrations chromosomiques segmentaires :	52
5-4-Mutations génétiques :.....	53
5-5-Neutrophines et récepteurs :	54
5-6-Modification de l'expression de gènes suppresseurs de métastases : le CD44 :	54
6-Traitement :.....	55
6-1 : Radiothérapie :.....	55
6-1-1 : Radiothérapie externe :.....	55
6-1-2- Radiothérapie ciblée au MIBG marquée par l'iode 131 :	57
6-2- Chimiothérapie :	58
6-3-Traitement chirurgical :	61

6-3-1-Prise en charge anesthésique :.....	61
6-3-2-Prise en charge chirurgicale :	69
7- Perspectives thérapeutiques :.....	80
7.1- Système d'administration direct de l'etoposide :	81
7.2- Association Vorinostat/MG132 :	81
7.3- Traitement ciblant des gènes :.....	81
7.3.1- : Ciblage du gène MYCN :	81
7.3.2 : Inhibiteurs du gène ALK :	83
7.3.3- : Inhibiteurs du gène codant pour le récepteur TRK:.....	83
8-Classification et facteurs pronostics :	84
8.1-Classification d'Evans :.....	85
8.2-Classification de l'INSS (International Neuroblastoma Staging System) :	86
8.3-Classification TNM :.....	87
8.4-International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) :	89
8.5-Groupes de risques :	90
9 -Suivi post-thérapeutique :.....	90
CONCLUSION.....	92
RÉSUMÉS	94
BIBLIOGRAPHIE.....	98



Introduction

Le neuroblastome est une tumeur embryonnaire maligne se développant à partir des cellules des crêtes neurales. Celles-ci constituent le système nerveux autonome sympathique périphérique. Il est caractérisé par une grande hétérogénéité clinique qui dépend notamment de la localisation de la tumeur primitive, extrêmement variable, puisqu'elle peut se développer tout le long des chaînes ganglionnaires sympathiques.

Il s'agit de la tumeur solide extra crânienne la plus fréquente chez l'enfant de moins de 15 ans, représentant environ 10% des tumeurs malignes pédiatriques. Son incidence est de 6 à 8 pour 10 millions d'enfants. Dans près de 90% des cas, cette tumeur est diagnostiquée avant l'âge de 5 ans.

Le neuroblastome vient au 3ème rang après les hémopathies malignes et les tumeurs du système nerveux central, se localisant essentiellement au niveau de la région abdominale. La localisation thoracique, quant à elle, représente 15% de toutes les localisations.

La particularité du neuroblastome se résume dans son hétérogénéité clinique et génétique, allant d'une tumeur presque bénigne à une autre d'une extrême malignité, rendant ainsi son pronostic très variable. Cependant celui-ci reste sombre pour la grande majorité d'enfants ayant plus d'un an et avec une maladie d'emblée métastatique, la survie globale dans ce cas est de l'ordre de 25% malgré un traitement agressif.

Au cours de ces dernières décennies, des progrès dans le diagnostic et le traitement du neuroblastome ont été réalisés.

Ainsi, la chirurgie a une place prépondérante dans la prise en charge des neuroblastomes. Son objectif étant d'être le plus carcinologique possible par l'exérèse la plus complète de la tumeur, au prix d'un minimum de risques et de séquelles.

Celle-ci peut être le traitement initial et unique de certains neuroblastomes ou être précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante, ou encore associée à une chimiothérapie adjuvante et radiothérapie voire à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Tout dépend des caractéristiques histologiques, génétiques et du stade de la tumeur.

Il en va de soit de préciser qu'il existe de nombreuses perspectives thérapeutiques visant à améliorer le pronostic de cette pathologie. Il s'agit notamment des anti-angiogéniques, de l'utilisation de l'étoposide, des inhibiteurs ALK, des inhibiteurs TRK, ou encore de l'immunothérapie .

Notre projet a pour objectif d'étudier le neuroblastome thoracique bilatéral qui est une entité extrêmement rare et très peu décrite dans la littérature, d'analyser ses difficultés diagnostiques mais aussi sa prise en charge thérapeutique.

Rappel embryologique

Au cours du 19ème jour du développement embryonnaire, l'ectoderme se transforme en tube neural primitif [1]. La crête neurale (CN) est ainsi générée à partir de la partie dorsale du tube neural. Elle représente une population cellulaire transitoire et multipotente [2].

Les cellules de la crête neurale (CCN) se forment autour de la fermeture du tube neural. Par la suite, celles-ci migrent et donnent naissance à une variété de tissus. Dans la lignée sympatho-adrénergique, les CCN atteignent leurs destinations proches de l'aorte dorsale, où elles prolifèrent, se différencient en neurones et cellules gliales, et forment finalement les ganglions sympathiques et la médullosurrénale. Les cellules de la crête neurale à migration précoce se différencient en neurones sympathiques et donnent naissance au ganglion sympathique surrénalien et à une petite population de la médullosurrénale, tandis que les cellules de la crête neurale à migration tardive se différencient en précurseurs des cellules de Schwann et migrent avec les axones des neurones préganglionnaires qui innervent la médullosurrénale.

Les SCP ne sont pas uniquement à l'origine des cellules de Schwann, mais se différencient également en cellules chromaffines. En dehors du système sympatho-adrénergique.

Les cellules de la crête neurale sont à l'origine également des cellules du tissu conjonctif, des mélanocytes, des cellules du muscle lisse et des cellules endocrines.

Les tumeurs de type neuroblastome (NB) se développeront lorsqu'il y a une mutation génétique ou épigénétique des gènes responsables de la programmation des cellules de la crête neurale [3]. Ce dernier peut se former à partir de stades différents de maturation et de différenciation des cellules de la crête neurale.

Le neuroblastome peut être de nature, de degré de maturation, et donc de malignité variables.

On distingue donc, par ordre de maturation croissante :

- **Les neuroblastomes (NB)** : correspondent à des tumeurs indifférenciées et malignes.
- **Les ganglioneuroblastomes (GNB)**: tumeurs mixtes comportant en proportion variable des cellules embryonnaires malignes et des cellules ganglionnaires matures.
- **Les ganglioneuromes (GN)** : tumeurs histologiquement différenciées, faites entièrement de cellules matures et par conséquent bénignes.

Le neuroblastome peut se développer au niveau des glandes surrénales, du cou, du thorax, de l'abdomen ou du pelvis [4]. De manière plus globale, celui-ci peut siéger n'importe où se trouvent des cellules sympathiques.

A noter que la localisation abdominale est la plus fréquente suivie de la localisation thoracique.

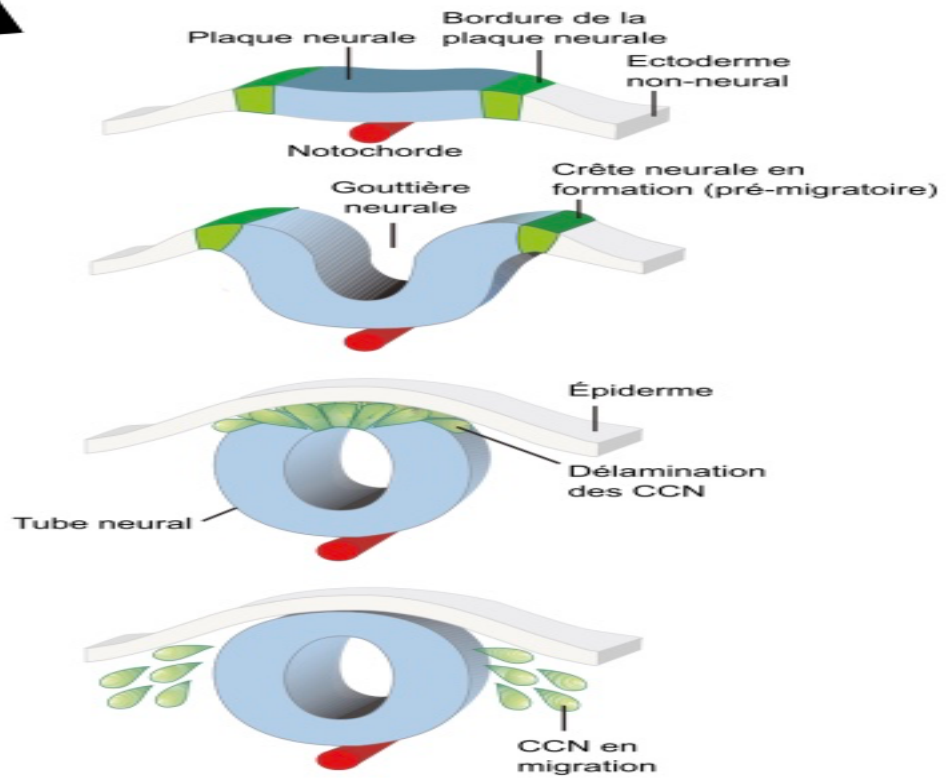
A

Figure 1: Développement de la crête neurale [5]

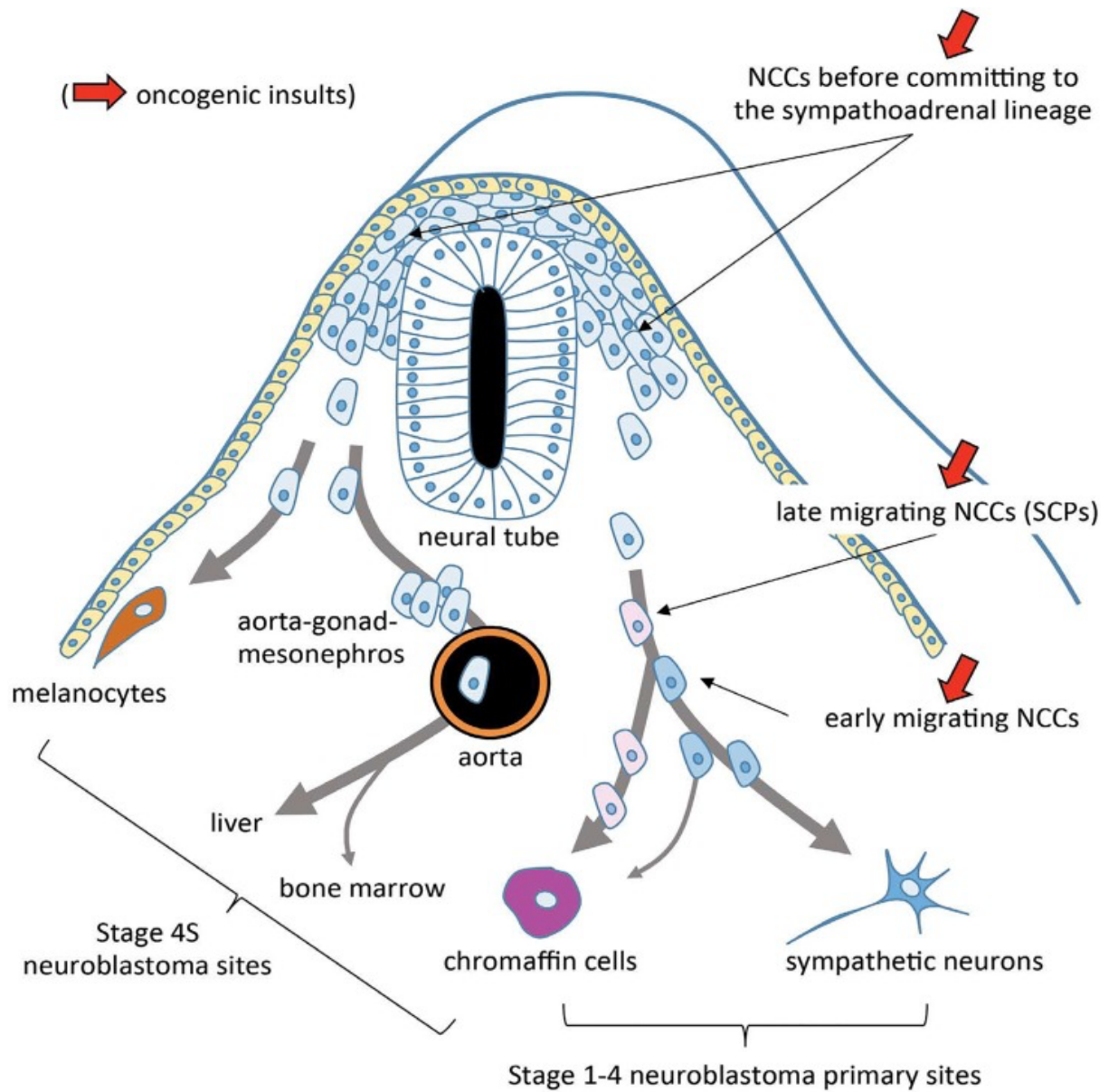
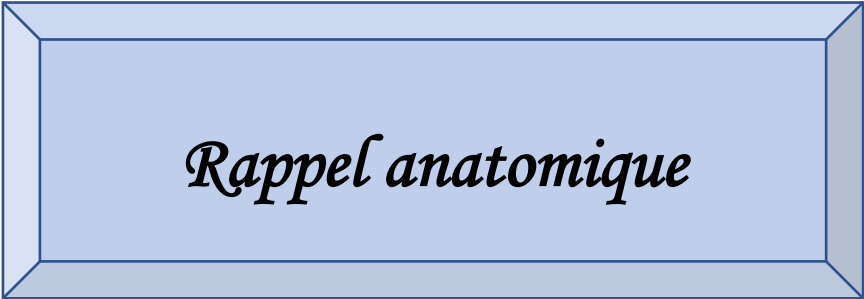


Figure 2 : Migration et différenciation des cellules de la crête neurale [6]



Rappel anatomique

La cage thoracique, formée du sternum ainsi que de côtes reliées aux vertèbres dorsales (*thoraciques*), sert de contenant et de protecteur aux organes nobles à savoir les poumons et le cœur, ainsi qu'à certains organes abdominaux en sa partie inférieure. Ce contenant, constitué de nombreux os, reste souple afin d'accompagner les divers mouvements de la colonne vertébrale en son segment thoracique, et d'assurer, de manière spécifique, une fonction dynamique au service de la mobilité respiratoire.

On distingue un plan osseux constitué par le sternum, les côtes et les vertèbres dorsales, ainsi qu'un plan musculaire formé par les muscles inspiratoires (principalement le diaphragme) et les muscles expiratoires (thoraciques et ceux de la ceinture abdominale) [7].

Quant aux poumons, chacun peut être subdivisé en un certain nombre de territoires parenchymateux possédant une autonomie fonctionnelle et représentant un poumon en miniature.

- Les lobes pulmonaires : Au nombre de 3 à droite, 2 à gauche. Ils ont une limite nette, tapissée par un feuillet de la plèvre médiastinale, la scissure. Chaque lobe possède un pédicule bronchique bien individualisé représenté par la bronche lobaire correspondante, ramification directe de la bronche souche.
- Les segments pulmonaires : Au niveau de chaque lobe, les bronches se divisent formant ainsi des segments pulmonaires qui possèdent une bronche, une artère ainsi que deux veines.

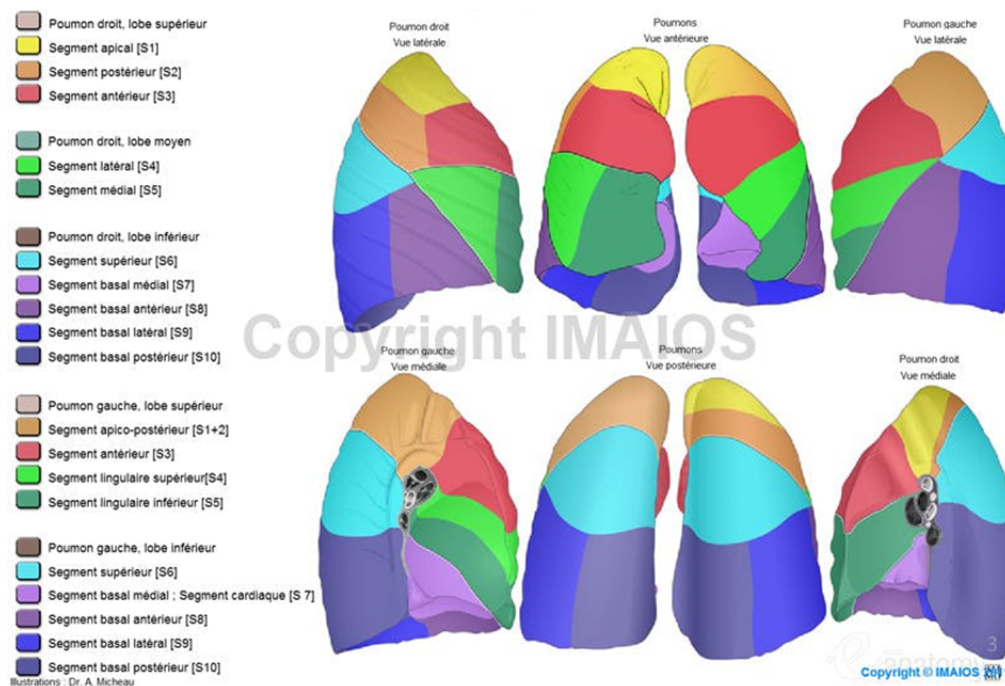


Figure 3: Segmentation pulmonaire [8]

Le médiastin correspond à la région anatomique localisée au milieu de la cage thoracique, entre les deux poumons. Celui-ci est divisé en 9 quadrants virtuels et ce en se basant sur deux axes verticaux et horizontaux.

- Le Médiastin antérieur : situé en avant de la trachée et du péricarde. Celui-ci contient le cœur, les vaisseaux (aorte ascendante, artères pulmonaires ainsi que la veine cave supérieure) en plus du thymus.
- Le Médiastin moyen : situé en regard de l'axe trachéo-bronchique. Il comporte la trachée, la carène, les bronches souches, la crosse de l'aorte et des ganglions.
- Médiastin postérieur : situé en arrière de l'axe trachéo-bronchique. Il comporte l'œsophage, l'aorte descendante ainsi que des nerfs.

- Le médiastin supérieur correspond à la partie au-dessus du segment horizontal de la crosse de l'aorte.
- Le médiastin moyen correspond à la partie située entre l'aorte et la carène.
- Le médiastin inférieur est à l'étage inférieur, partie située sous la carène (figure 4) [9].

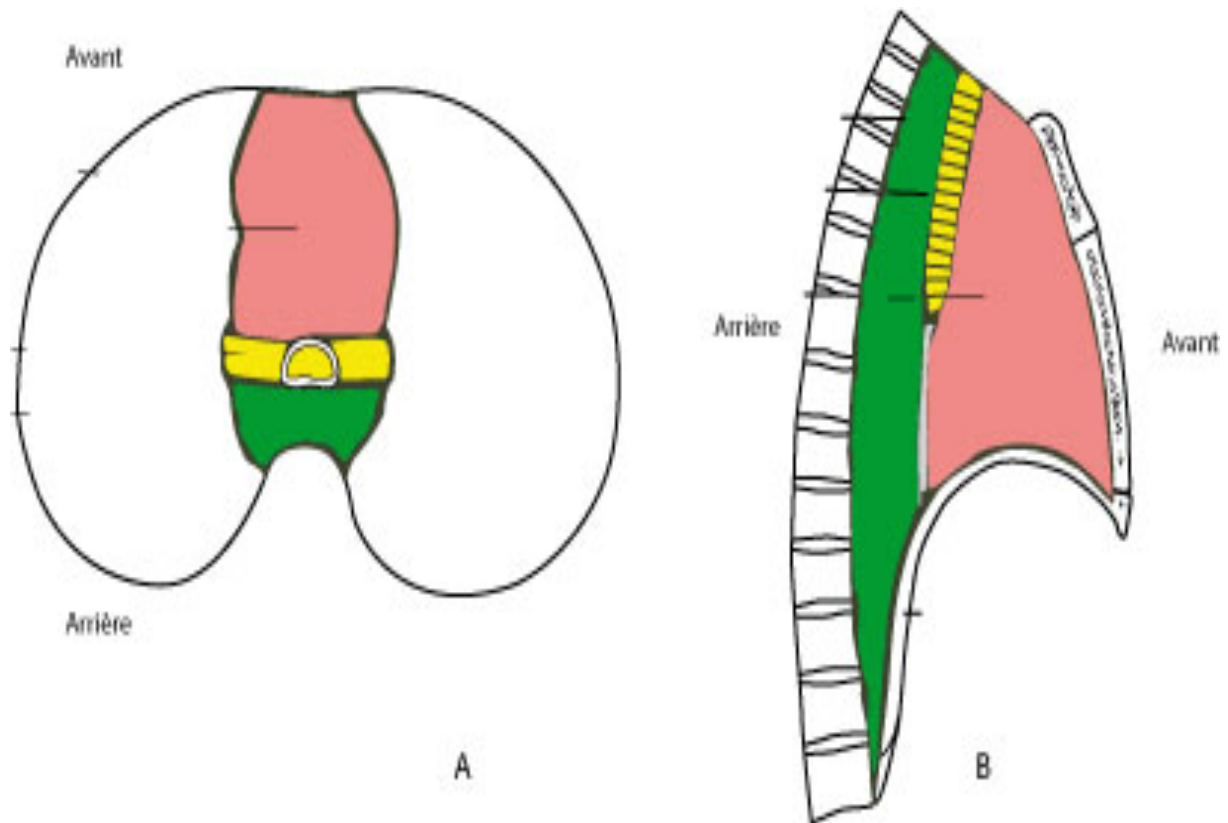
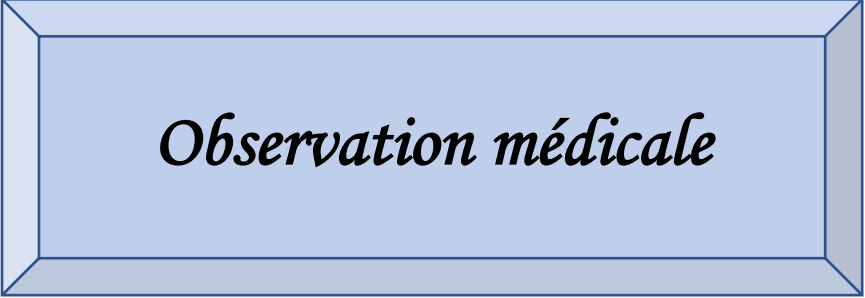


Figure 4: coupe transversale (A) et sagittale (B) du thorax montrant en rose le médiastin antérieur, en jaune le médiastin moyen et en vert le médiastin postérieur



Observation médicale

I-IDENTITE :

Il s'agit de l'enfant Khyar Mohamed, âgé de 12ans, troisième d'une fratrie de trois, habitant à Moulay Bousselham, mutualiste de la CNSS.

Motif d'hospitalisation : sifflement thoracique + gêne respiratoire.

Histoire de la maladie : remonte à l'âge de deux mois par l'installation de sifflements thoraciques intermittents associés à une gêne respiratoire prédominant en hiver et au printemps.

Le patient n'a jamais consulté jusqu'à l'âge de dix ans où il fut traité comme asthmatique avec prescription de bronchodilatateurs inhalés ainsi qu'une corticothérapie administrée par voie orale de manière intermittente.

L'évolution a été marquée par une amélioration temporaire de l'état clinique du patient. Cependant, devant la réapparition et l'aggravation de la symptomatologie initiale, ce dernier consulta à l'âge de douze ans chez un pneumologue où une radiographie standard du thorax a été réalisée objectivant une masse médiastinale. L'enfant fut dès lors adressé à l'HER.

II-EXAMEN PHYSIQUE :

-Sur le plan général : Enfant conscient

Conjonctives légèrement décolorées

Poids de 31kg.

-Examen de la tête et du cou :

Présence d'un faciès particulier (thalassémique)

Caries dentaires.

-Examen pleuropulmonaire :

Pas de déformation thoracique,

Bonne transmission des vibrations vocales,

Murmure vésiculaire légèrement diminué à droite,
Pas de signes de lutte respiratoire,
Fréquence respiratoire à 12 cycles par minute,
Saturation pulsée en oxygène à 98% à l'air ambiant.

-Examen cardio-vasculaire :

Fréquence cardiaque à 102 battements /min
B1/B2 bien perçus
Pas de souffle ni de bruits surajoutés.

-Examen abdominal :

Abdomen souple,
Pas de sensibilité ni de défense,
Pas de masse palpable,
Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

-Examen ganglionnaire :

Pas d'adénopathies palpables,
Les aires ganglionnaires sont libres.

-Examen neurologique :

Marche normale,
Pas de déficit moteur,
Force musculaire globale et segmentaire conservée,
Réflexes ostéo-tendineux présents et symétriques,
Absence de troubles sensitifs ni de niveau sensitif,
Pas de troubles sphinctériens.

-Examen cutané :

Présence d'une lésion érythémateuse (macule) de 3X5cm en para-vertébrale gauche.

Conclusion : Enfant de 12ans, sans antécédents, consultant pour une gêne respiratoire et sifflements thoraciques évoluant depuis la jeune enfance et chez qui l'examen physique trouve un patient en bon état général avec un murmure vésiculaire diminué à droite.

III-EXAMENS PARACLINIQUES :

1-Radiographie standard du thorax :

Opacité volumineuse allant de l'apex gauche à la xiphoïde.

2-TDM thoracique :

Élargissement médiastinal postérieur par de multiples masses para-vertébrales et sous pleurales para-costales, bilatérales, à prédominance gauche, confluentes, bien circonscrites, lobulées, hypodenses renfermant de fines calcifications et réhaussées de façon hétérogène après injection de produit de contraste.

Il s'y associe un élargissement du 4^{ème}, 5^{ème}, 6^{ème}, 7^{ème} et 8^{ème} arc postérieur costal gauche.

Aspect déchiqueté du bord antérieur du corps vertébral de D4, D5 et D6.

Refoulement en avant de la trachée, l'œsophage et des vaisseaux médiastinaux par ailleurs perméables.

Pas de lyse osseuse ni d'atteinte parenchymateuse pulmonaire.

En conclusion : Aspect TDM pouvant évoquer quoique rare, des foyers d'hématopoïèse extra-médullaire à localisation intra-thoracique (thalassémie, drépanocytose), cependant une tumeur neurogène est également probable.

3-IRM thoracique :

Processus médiastinal postérieur étendu entre D1 et D7 de signal tissulaire en hypersignal T2 mesurant 82X111X168mm.

Ce processus infiltre le canal vertébral via les foramen latéraux gauches et engaine la moelle qui est comprimée et refoulée vers la droite.

En avant il engaine l'aorte sur plus de 180° et arrive au contact du tronc veineux brachio-céphalique et de la veine azygos.

Latéralement il arrive au contact des plèvres médiastinales de façon bilatérale.

Il occupe les gouttières costo-vertébrales de façon bilatérale responsable d'un écartement des espaces intercostaux et d'une scoliose avec inversion de la cyphose dorsale.

En bas, il arrive à l'espace infra-médiastinal postérieur sans extension intrapéritonéale.

Lame d'épanchement pleurale gauche

Respect des surrénales.

En conclusion : Aspect IRM faisant évoquer une tumeur neurogène à confronter aux données histologiques.

4-Scintigraphie à la MIBG-Iode 131 :

Fixation importante du traceur en regard de la masse médiastinale connue.

Absence de foyer de fixation pathologique sur le reste du corps entier.

En conclusion : Examen scintigraphique en faveur d'une lésion médiastinale fixant la MIBG iodée, sans autre lésion franchement suspecte sur le reste du corps entier.

5-Myélogramme :

Échantillon richement vascularisé cependant absence de cellules blastiques ou malignes.

6-Biopsie de la masse tumorale :

L'examen a porté sur trois fragments de tissu complètement tumoral représenté par une population cellulaire fusiforme schwannienne ondulée disposée en faisceaux et parsemée de nombreuses cellules ganglionnaires nerveuse de grande taille au cytoplasme éosinophile abondant sans cellules satellites. Absence de tissu blastémateux.

Conclusion : ganglioneurome maturant.

IV-TRAITEMENT :

a-Chimiothérapie :

Le patient a bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante à base de VP-16 /Carbo étant donné le caractère inopérable de la masse tumorale qui était très volumineuse. Au total, l'enfant a reçu deux cures à 21 jours d'intervalle.

b-Chirurgie :

Le patient a bénéficié d'une résection chirurgicale de sa tumeur après deux séances de chimiothérapie néo-adjuvante.

Opéré sous anesthésie générale + anesthésie locorégionale.

Installation en décubitus latéral droit, billot en sous-thoracique droit.

La technique opératoire a consisté en une thoracotomie transversale postéro-latérale gauche en regard du 5^{ème} espace intercostal gauche, avec ouverture des muscles pariétaux puis de l'espace intercostal et de la plèvre, ainsi que la mise en place de l'écarteur.

L'exploration peropératoire avait retrouvé les éléments suivants :

- Présence d'une masse charnue grisâtre rétro-pleurale avec un prolongement intercostal et au niveau des trous de conjugaison.
- Dissection de la tumeur incomplètement par rapport aux arcs postérieurs des vertèbres en emportant la plèvre par endroits jusqu'au 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} trous de conjugaison thoraciques.
- La partie médiale est très adhérente à l'aorte (qui n'a pas pu être disséquée) et n'a pu être enlevée que partiellement vu les rapports anatomiques compliqués.
- Contrôle de l'hémostase, toilette locale et réfection pariétale plan par plan, fil résorbable sur la peau.
- Fixation du drain thoracique.
- Pansement.

Geste réalisé : résection chirurgicale de la partie gauche de la tumeur et une partie de la tumeur droite.

c-Suivi et évolution :

Les suites post-opératoires étaient simples.

L'examen histo-pathologique de la pièce tumorale avait conclu à un ganglioneuroblastome mixte.

Les scanner thoraciques de contrôle réalisés en septembre et en décembre 2020 objectivaient une persistance et une stabilité du processus tumoral médiastinal postérieur qui refoule l'aorte descendante, les artères pulmonaires droites et gauches, les bronches souches droites et gauches (dont le calibre est réduit) ainsi que l'œsophage. Ce processus infiltre également les foramens latéraux en arrière avec extension endocanalaire, de plus, il occupe les gouttières costo-vertébrales bilatéralement avec élargissement des espaces intercostaux à

gauche et envahissement pleural à gauche. En fenêtre osseuse existe un aspect grignoté des corps vertébraux de D2 à D11 ainsi qu'une attitude scoliotique.

Actuellement, le patient bénéficie d'un suivi orthopédique en raison de son problème scoliotique ainsi que d'un suivi au CHOP où une surveillance est réalisée par examen clinique tous les 3 mois et imagerie tous les 6 mois.

En décembre 2020, il a été décidé que le traitement et la prise en charge seront semi-palliatives en raison de l'évolution chronique de la pathologie, le retentissement orthopédique ainsi que la difficulté et la complexité de la prise en charge chirurgicale orthopédique (vu le volume et l'étendue de la tumeur).

Discussion

I-ÉPIDÉMIOLOGIE :

1-Fréquence :

Le neuroblastome est au troisième rang des tumeurs solides du jeune enfant les plus fréquentes, après les hémopathies malignes et les tumeurs du système nerveux central. Il représente 5 à 10% de l'ensemble des tumeurs malignes survenant chez l'enfant. C'est la plus fréquente tumeur maligne du nourrisson. [10] [11]

La fréquence du neuroblastome dans les pays évolués est plus élevée comparativement aux pays en voie de développement notamment en Afrique ou en Asie.

Au Maroc, le neuroblastome vient en troisième position après le lymphome et le néphroblastome. [12]

Si la localisation abdominale est la plus fréquente et représente près de 70% des cas, la localisation thoracique vient en seconde position et constitue près de 17% des cas.

Quant au neuroblastome thoracique bilatéral qui est l'objet de notre travail, celui-ci représente une entité extrêmement rare dont un seul cas a été retrouvé dans la littérature, s'agissant d'un enfant de cinq ans porteur d'une tumeur neuroblastique thoracique bilatérale ainsi qu'une tumeur neuroblastique surrénalienne à localisation également bilatérale¹. Sur la totalité de notre période d'étude, seul un seul cas a été recensé à l'hôpital d'enfants de Rabat.

¹ Manna Zheng, Jiahao Li, Chao Hu, Tianbao Tan, Jiliang Yang, Jing Pan, Yan Zou, Huilin Niu, Tianyou Yang, Staged resection of a bilateral thoracic and bilateral adrenal neuroblastoma, Journal of Pediatric Surgery Case Reports

2-Âge :

50% des enfants atteints de neuroblastome ont moins de 2 ans. Le diagnostic est fait avant l'âge de 1 an pour environ 33% des enfants et avant l'âge de dix ans pour 96% d'entre eux.

Il est constaté également une diminution du nombre annuel de nouveaux cas avec l'âge de l'enfant.

Aux États-Unis, l'âge moyen des enfants diagnostiqués de neuroblastome se situe entre un et deux ans. Environ 90% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de cinq ans. Le neuroblastome devient très rare au-delà de l'âge de dix ans. [13]

Dans notre étude, notre patient avait 12 ans au moment du diagnostic.

3-Sexe :

Certaines études ont démontré une légère prédominance masculine du neuroblastome (sex-ratio entre 1,2 et 1,7) [14] [15]. Les études menées en Afrique du Sud ont démontré quant à elle une très légère prédominance féminine (Sex-ratio : 0,9) [16].

Dans notre cas, notre patient était de sexe masculin.

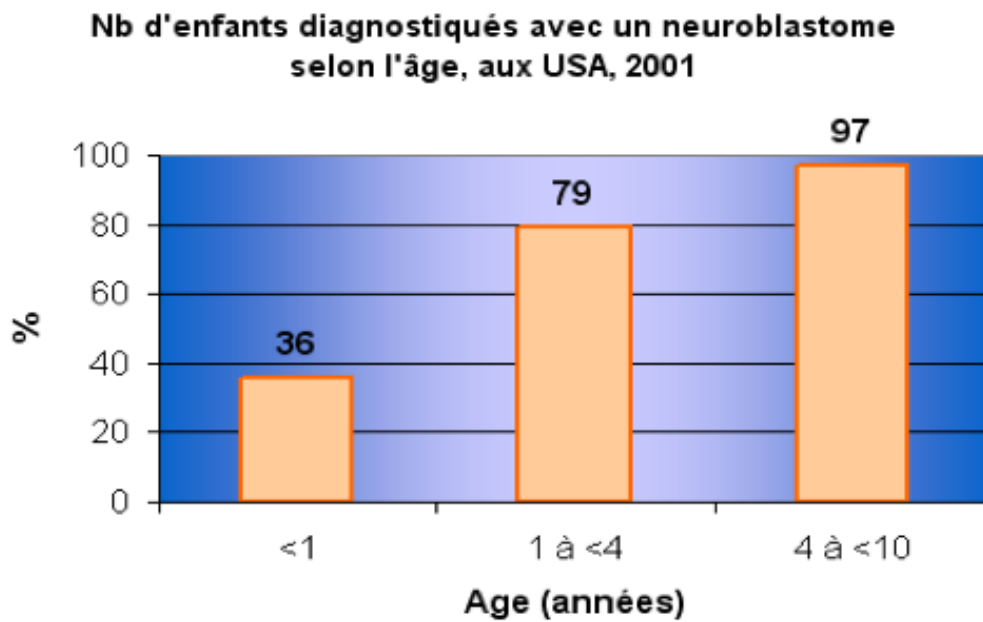


Figure 5: nombre d'enfants diagnostiqués avec un neuroblastome selon l'âge aux USA, 2001

II-PRÉSENTATION CLINIQUE :

1-Signes en rapport avec la localisation primitive :

Le neuroblastome est une pathologie caractérisée par sa présentation clinique très hétérogène et variable en fonction de la localisation de ce dernier.

Dans le cas du neuroblastome thoracique, celui-ci se développe au dépend des chaînes sympathiques dorsales, occupe une gouttière para-vertébrale et se prolonge fréquemment en intracanalair.

Les signes cliniques sont le plus souvent peu spécifiques et tardifs. Ceux-ci sont représentés par la toux, des douleurs thoraciques, amenant à prescrire une radiographie standard du thorax et à découvrir parfois des tumeurs déjà très volumineuses. On peut retrouver également des signes de compression trachéale

et œsophagienne à type de dyspnée de gravité variable ainsi qu'une dysphagie. [17]

Des signes neurologiques peuvent également être présents, ceux-ci sont le résultat d'une compression médullaire par la tumeur et se traduisent par des douleurs radiculaires, des troubles moteurs allant d'une fatigabilité anormale à la paralysie motrice, des troubles sensitifs allant des paresthésies à l'anesthésie, ainsi qu'une raideur et douleur rachidienne (à recrudescence nocturne). [19]

Enfin le neuroblastome thoracique peut être de découverte fortuite au cours d'une radiographie thoracique réalisée pour un motif différent.

Dans notre étude, le maître symptôme que présentait notre patient était une dyspnée ainsi que des sifflements thoraciques.

2-Signes en rapport avec la présence de métastases :

Métastases ostéo-médullaires et osseuses : Des douleurs osseuses, d'horaire variable, souvent nocturnes, de type inflammatoires dont l'expression physique peut être une boiterie, ou ne se manifestait que par un changement comportemental de l'enfant (irritabilité, diminution des heures de sommeil)

Une aplasie médullaire d'origine centrale, se manifestant essentiellement par un syndrome anémique, un syndrome hémorragique (purpura) ou un syndrome infectieux (dû à la neutropénie).

Une fracture pathologique peut être révélatrice dans un nombre restreint de cas.

Les métastases ganglionnaires : se traduisent par la palpation d'adénopathies qui sont le plus souvent volumineuses et de consistance dure. Cette découverte doit faire penser à rechercher une pathologie tumorale sous-jacente.

Les métastases orbitaires : assez fréquentes, en particulier chez le jeune enfant. Elles peuvent avoir une localisation dans les os de l'orbite, ou alors dans les tissus mous orbitaires, sans atteinte de l'os. Ces métastases se manifestent par une exophtalmie ou encore par une ecchymose orbitaire correspondant au syndrome de Hutchinson (hématome périorbitaire bilatéral.) Dans notre cas, le patient ne présentait pas de signes en rapport avec une éventuelle métastase.

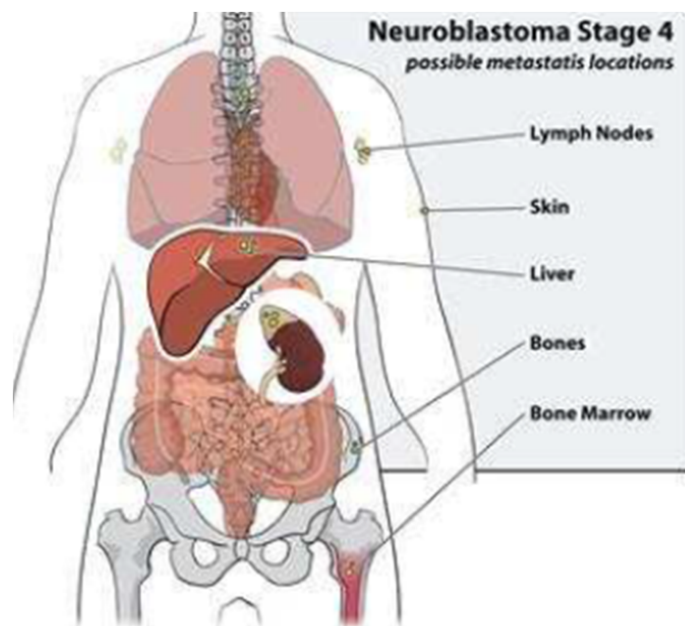


Figure 6: sites de métastases du neuroblastome : Les NB développent des métastases de manière préférentielle dans la moelle osseuse, l'os, le foie, la peau

3- Les signes généraux :

Il s'agit essentiellement d'une asthénie, d'une modification comportementale, mais également d'une altération de l'état général surtout dans les formes métastatiques, ou encore une fièvre pouvant être en rapport avec l'hypermétabolisme causée par la tumeur.

Notre patient ne présentait pas de signes généraux.

4-Les syndromes particuliers :

Manifestations fonctionnelles digestives en rapport avec la production par certains neuroblastomes du vasoactive intestinal peptide (VIP) entraînant des diarrhées motrices intenses.

Syndrome oculo-cérébello-myoclonique de Kinsbourne : sa physiopathologie est non élucidée, ce dernier associe des opsoclonies qui sont des mouvement oculaire involontaires et brutaux déclenchés par le stress et la fatigue, des manifestations cérébelleuses statiques et dynamiques, et enfin des myoclonies provoqués par les mouvements volontaires. Si présent, ce syndrome doit impérativement faire rechercher un neuroblastome thoracique.

Dans une étude réalisée par H. K. GOON, D.H. COHEN et J. G. HARVEY sur le neuroblastome thoracique, et comprenant 27 patients, 16 d'entre eux présentaient des manifestations respiratoires, 5 présentaient des manifestations neurologiques et enfin 6 patients présentaient des manifestations en rapport avec la présence de métastases (masses cervicale, axillaire, abdominale). [18]

Dans notre étude, aucun syndrome n'a été objectivé chez notre patient.

III-PARACLINIQUE :

1-Examens biologiques :

Certains de ces examens sont aspécifiques et contribuent de manière limitée au diagnostic de neuroblastome, il s'agit essentiellement de :

NFS : à la recherche d'une anémie pouvant être secondaire à un saignement de la tumeur, à état inflammatoire ou encore une hypoplasie médullaire par envahissement tumoral.

Marqueurs inflammatoires biologiques : souvent augmentés dans les formes métastatiques, normal dans les formes localisés.

Catécholamines urinaires : La plupart des neuroblastomes produisent de grandes quantités de catécholamines qui sont excrétées dans les urines. Parmi celles-ci, les plus caractéristiques du neuroblastome sont :

- l'acide vanilmandélique : VMA
- l'acide homovanillique : HVA
- la dopamine

Ces produits sont éliminés de manière physiologique dans les urines, seule leur élévation a une signification pathologique. Leur excrétion urinaire se fait selon un rythme nycthéméral, raison pour laquelle il est impératif de réaliser leur dosage sur un échantillon de l'ensemble des urines de 24 heures. Il est également nécessaire de prendre en considération (sur le même échantillon d'urines) l'excrétion urinaire de créatinine dans l'interprétation des résultats. De plus, leur élimination urinaire peut se voir augmentée par certains facteurs alimentaires (vanille), médicamenteux (neuroleptiques) ou encore endogènes (stress). Le profil de sécrétion des différentes catécholamines varie d'une tumeur à l'autre, c'est la dopamine qui est le marqueur le plus sensible. La présence d'un taux pathologique d'une ou plusieurs catécholamines représente un élément fort d'orientation diagnostique, de plus, un rapport urinaire initial VMA /HVA supérieur ou égal à 1.5 est associé à un meilleur pronostic [20] . Cependant leur normalité n'écarte pas un diagnostic de neuroblastome car environ 10% des neuroblastomes ne sont pas sécrétants.

Marqueurs sériques :

- Neuron spécifique enolase (NSE) : La NSE est une enzyme intracytoplasmique caractéristique des cellules nerveuses. Les cellules tumorales neuroblastiques se renouvellent à une vitesse élevée, la mort cellulaire est également importante, la lyse cellulaire résultante entraîne

une libération de la NSE dans le sang circulant. Son élévation est évocatrice mais non spécifique du neuroblastome étant donné que certains néphroblastomes peuvent également s'accompagner d'une élévation de la NSE.

- Catécholamines sériques : pas de place en routine car leur durée de vie est brève et leur dosage est sujet à des difficultés techniques.
- VIP : son dosage ne doit être réalisé qu'en cas de tableau clinique évocateur (troubles diarrhéiques sévères).
- Ferritine sérique : peut être augmentée dans certaines situations pathologiques notamment en cas de neuroblastome, de lymphome et autres pathologies néoplasiques. Un taux élevé de ferritine est corrélé à un mauvais pronostic car il est le témoin de l'extension locorégionale et métastatique de la tumeur. [21]
- Lactate déshydrogénase (LDH) : La lactico-déshydrogénase est une enzyme dont la concentration augmente dans le sang à la suite de destructions cellulaires. Celle-ci n'est pas spécifique étant donné que sa concentration peut être élevée dans plusieurs cas : leucémies, lymphomes en particulier, mais aussi lors d'IDM. Dans les neuroblastomes cette élévation est observée dans plus de 75% des cas. Pour les enfants de plus d'un an atteints d'un neuroblastome localisé, une élévation de la LDH supérieure à deux fois la normale doit inciter à l'intensification du traitement. [20]

2- Examens radiologiques :

2-1 : Radiographie conventionnelle:

Il s'agit du premier examen à réaliser devant une symptomatologie respiratoire ou thoracique atypique.

La radiographie du thorax permet de mettre en évidence les masses tumorales bilatérales qui apparaissent sous forme d'opacités arrondies paravertébrales élargissant le médiastin et se raccordant à angle obtus avec le rachis, en plus de microcalcifications qui doivent être recherchées et qui correspondent à des microhémorragies tumorales très évocatrices du diagnostic [21]. Il est possible de retrouver également un élargissement de la ligne paravertébrale secondaire à une extension tumorale rétro-pleurale (figure 6) , ou encore des modifications osseuses liées aux extensions intra-rachidiennes et foraminales (amincissement des arcs postérieurs des côtes, érosion des pédicules, élargissement des distances inter-pédiculaires), et par les signes d'extension métastatique osseuse (démérialisation, bandes claires métaphysaires, ostéolyses focales, appositions périostées).²

Ainsi, si le patient présente des douleurs osseuses, il paraît raisonnable de demander des radiographies standards du squelette, celles-ci pourront mettre en évidence des lésions lytiques traduisant une atteinte métastatique. Cependant un aspect normal des os est possible même en cas de métastases.

Dans notre étude, une radiographie thoracique avait été réalisée et celle-ci a objectivé une opacité volumineuse allant de l'apex à la xiphoïde.

² Neuroblastome, Hervé Brisse, Jean Michon, Dominique Couanet, Sylvia Neuenschwander, Institut Curie Paris, Institut Gustave Roussy Villejuif.

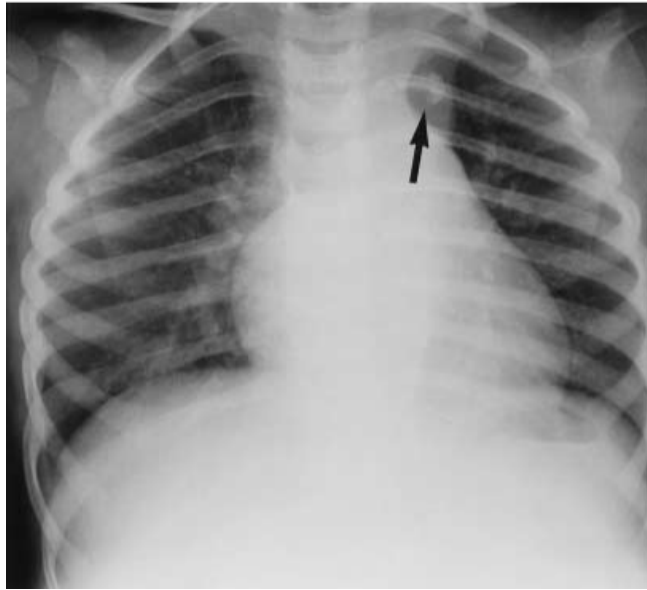


Figure 7: neuroblastome thoracique responsable d'un élargissement médiastinal, d'un élargissement de la ligne paravertébrale associée à la présence de calcifications au niveau de la 3ème côte gauche. [22]



Figure 8: calcifications au niveau supéro-latéral de l'orbite droite secondaire à une infiltration tumorale neuroblastique.

2-2-Echographie thoracique :

Elle offre l'avantage d'un examen en temps réel qui ne nécessite aucune prémédication et qui peut être répété dans le temps vu son caractère non invasif

notamment pour étudier la réponse de la tumeur à la chimiothérapie. Néanmoins l'exploration du médiastin postérieur est limitée par les structures anatomiques adjacentes.

Cet examen permet d'étudier la topographie de la tumeur, de préciser ses limites ainsi que ses rapports avec les organes de voisinage et de déterminer la présence d'adénopathies locorégionales. Le neuroblastome apparaît sous la forme d'une masse tissulaire échogène, pouvant contenir des zones hyperéchogènes (atténuantes ou pas) traduisant la présence de microcalcifications. L'hétérogénéité du signal ainsi que la présence de ces microcalcifications sont des éléments en faveur du diagnostic. De plus, des zones de nécroses peuvent être présentes sous forme de plages liquidiennes. Celles-ci doivent être signalées au chirurgien étant donné le risque de rupture lors de l'intervention. [23] [24]

L'échographie est en outre souvent utile pour guider une ponction à l'aiguille fine de la tumeur en vue d'obtenir un échantillon tumoral.

Par ailleurs, cet examen peut être utilisé dans le diagnostic prénatal du neuroblastome thoracique aussi bien unilatéral que bilatéral. Quoique très rare, un cas a été rapporté par « Obstetrics And Gynecology Science » où l'échographie prénatale a mis en évidence chez une femme enceinte (à 33 semaines d'aménorrhée) la présence d'une masse calcifiée hyperéchogène, bien limitée au niveau de l'hémithorax droit du fœtus associé à une ascite et un œdème sous-cutané généralisé. Il s'est avéré par la suite qu'il s'agissait d'un neuroblastome thoracique. [25]

Dans notre étude, le patient n'a pas bénéficié d'échographie thoracique.



Figure 9: masse solide hyperéchogène avec calcification au niveau de l'hémithorax droit



Figure 10: échographie prénatale objectivant une ascite au niveau de la cavité abdominale d'un fœtus de 30 SA dans le cadre d'un neuroblastome thoracique.

2-3-Tomodensitométrie :

Elle est utilisable pour l'exploration des tumeurs primitives et pour étudier les atteintes osseuses et épidurales du crâne. L'acquisition hélicoïdale permet d'obtenir une opacification vasculaire de meilleure qualité, et d'excellentes reconstructions dans les plans verticaux. Des coupes de 5 à 6 mm sont utilisées. Une première étude sans injection est nécessaire pour identifier les calcifications tumorales. Les explorations du crâne nécessitent une injection pour rehausser les extensions épidurales. L'étude de l'os proprement dit nécessite des coupes fines (1 à 2 mm) en filtre dur. Les NB se présentent comme des masses de densité tissulaire, contenant des calcifications fines et irrégulières, faiblement rehaussées par l'injection, associées ou non à des adénopathies loco-régionales. Les atteintes métastatiques du crâne sont variées et doivent être connues: ostéolyse hétérogène des os de la base ou de la voûte, masses tissulaires sous-périostées le long de la paroi externe des orbites, prises de contraste rétro-orbitaires (traduction radiologique du syndrome de Hutchinson), prises de contraste épidurales prédominant le long des sutures ou sur le toit des orbites.³

En ce qui concerne notre étude, la TDM thoracique avait objectivé un élargissement médiastinal postérieur par de multiples masses para-vertébrales et sous pleurales para-costales, bilatérales, à prédominance gauche pouvant être en rapport avec une tumeur neurogène.

³ Neuroblastome, Hervé Brisse, Jean Michon, Dominique Couanet, Sylvia Neuenschwander, Institut Curie Paris, Institut Gustave Roussy Villejuif.



Figure 11: image scannographique objectivant un neuroblastome thoracique

Tableau 1: Tableau récapitulatif des anomalies objectivées par la TDM en rapport avec un neuroblastome dans différentes études.

	Densité tissulaire	Calcifications	Prise de contraste hétérogène	Nécrose	Atteinte ganglionnaire	Extension Endocanalaire
S Sedrati [59] (Nb thoraciques)	100%	64.7%	88.2%	82.3%	5.8%	-
J Zourk [60]	100%	90%	100%	67%	67%	-
Notre étude	100%	42.85%	100%	21.42%	21.42%	57.14%

2-3-Imagerie par résonnance magnétique :

À l'étage thoracique, l'IRM apparaît comme la technique la plus performante pour évaluer les rapports anatomiques entre la tumeur, la graisse foraminale, et le cordon médullaire. Les avantages de l'IRM par rapport à la TDM sont représentés par la possibilité d'imagerie multiplanare, la détection de l'extension tumorale extradurale, sans injection de produit de contraste intrathécale, et l'identification des métastases ou infiltrations de moelle osseuse. La possibilité de scanner de grandes zones corporelles est également un avantage.

L'IRM permet une étude précise de la lésion primaire, de l'extension tumorale, mais également des éventuelles ADP et extensions para-vertébrales de la tumeur. [26]

Les antennes sont choisies en fonction de la taille de l'enfant et de la topographie de la tumeur primitive. Les séquences à réaliser sont au minimum des séquences de pondération T1 en coupes de 4 à 5 mm, dans les trois plans de l'espace. L'utilisation du gadolinium n'est pas systématique, de même que les

séquences pondérées en T2, elles peuvent néanmoins être utiles pour apprécier une extension pariétale, ou aux organes de voisinage.

En T1, les NB ont un signal supérieur à celui du muscle, en T2 un relatif hypersignal. Les fines calcifications tumorales ne sont pas identifiées. Les localisations ostéomédullaires entraînent un hyposignal relatif en T1 et un hypersignal en T2 de la moelle osseuse. Après injection de chélates de gadolinium, les NB sont rehaussés de façon diffuse et souvent hétérogène. [27]

Les calcifications peuvent être difficile à détecter sur l'IRM, bien qu'elles puissent être identifiées comme des zones de signal nul ; cependant, comme ces dernières ne sont pas une condition préalable à l'établissement du diagnostic, il s'agit en effet d'une lacune acceptable.

Il n'est généralement pas nécessaire d'administrer le gadolinium au moment du diagnostic et de la stadification ; cependant, le gadolinium peut être utile lors d'un suivi ultérieur pour évaluer la maladie résiduelle, la récurrence tumorale, ainsi que les tissus fibreux résiduels inactifs (après chimiothérapie ou radiothérapie). [28]

Dans notre étude, l'IRM a objectivé un processus médiastinal postérieur étendu entre D1 et D7 de signal tissulaire, en hypersignal T2 mesurant 82X111X168mm faisant évoquer une tumeur neurogène.



Figure 12: image IRM en T2 montrant l'extension à travers les foramen intervertébraux

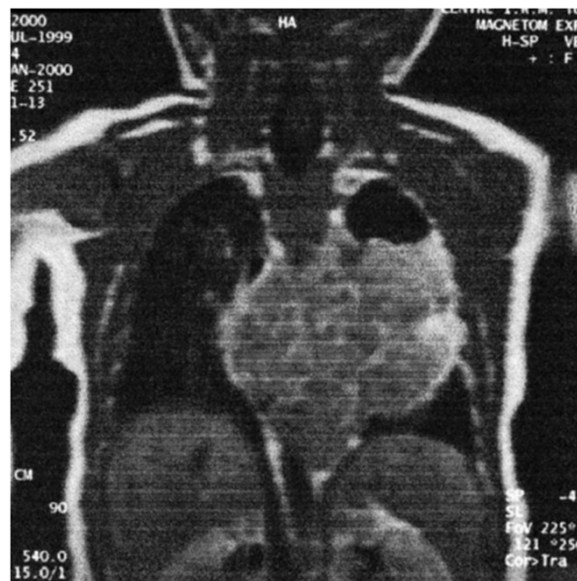


Figure 13: Imagerie par résonance magnétique du thorax. [61]

Coupe coronale postérieure en séquence spin-écho T1 après injection de gadolinium : volumineuse masse médiastinale postérieure, hétérogène, étendue aux gouttières costo-vértebrales

2-4-Imagerie isotopique :

a-Scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine :

C'est un examen d'imagerie en médecine nucléaire qui utilise un produit radio-pharmaceutique nommé méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG). Ce dernier est un dérivé de la guanéthidine. Sa structure est proche de celle de la noradrénaline et est stocké dans les vésicules des cellules catécholaminergiques dont les neuroblastes.

Cette technique d'imagerie a un grand intérêt en cas de suspicion d'un neuroblastome dans un triple but :

Diagnostic : la tumeur primitive fixe de manière directe l'isotope. La présence de fixation marque la nature neuroblastique de la tumeur. Cependant, son absence n'exclut pas le diagnostic (10% de non-fixants) ;

Bilan d'extension : par la mise en évidence des localisations secondaires ostéomédullaires et osseuses qui fixent l'isotope ;

Suivi thérapeutique : la diminution ou la disparition de la fixation permettent d'apprécier l'efficacité d'un traitement médical ou la qualité d'une exérèse chirurgicale. [29]

Bien que d'autres tumeurs neuroendocrines, telles que le phéochromocytome, les tumeurs carcinoïdes et les carcinomes médullaires de la thyroïde, absorbent également le MIBG, ces tumeurs sont extrêmement rares dans la population pédiatrique.

Par conséquent, l'absorption de MIBG est considérée comme spécifique au neuroblastome. Dans une grande étude multicentrique analysant tous les enfants qui avaient subi une imagerie MIBG pour un neuroblastome ou un phéochromocytome connu ou suspecté, seulement 4% montraient une absorption

au MIBG par une tumeur autre que le neuroblastome ou le phéochromocytome, dont 2% n'avait pas pour origine les cellules de la crête neurale.

Il existe quelques cas de faux-négatifs quant à la scintigraphie au MIBG d'où l'intérêt de la scintigraphie osseuse pour les cas ayant une scintigraphie au MIBG négative. Les faux-positifs sont quant à eux très rares, comme dans le cas d'un angiome capillaire juvénile survenant dans un ganglion sympathique normal. Les ganglioneuromes (qui pour rappel sont bénins) peuvent également absorber le MIBG et ne peuvent pas être différenciés d'un neuroblastome. [30]

La spécificité de cette technique approche 100 % pour la détection de la tumeur primitive, sa sensibilité est de 95%, mais elle baisse à 45% lorsque la tumeur primitive n'est pas sécrétante.

Dans notre cas, la scintigraphie à la MIBG avait objectivé une lésion médiastinale fixant la MIBG iodée, sans autre lésion franchement suspecte sur le reste du corps entier.

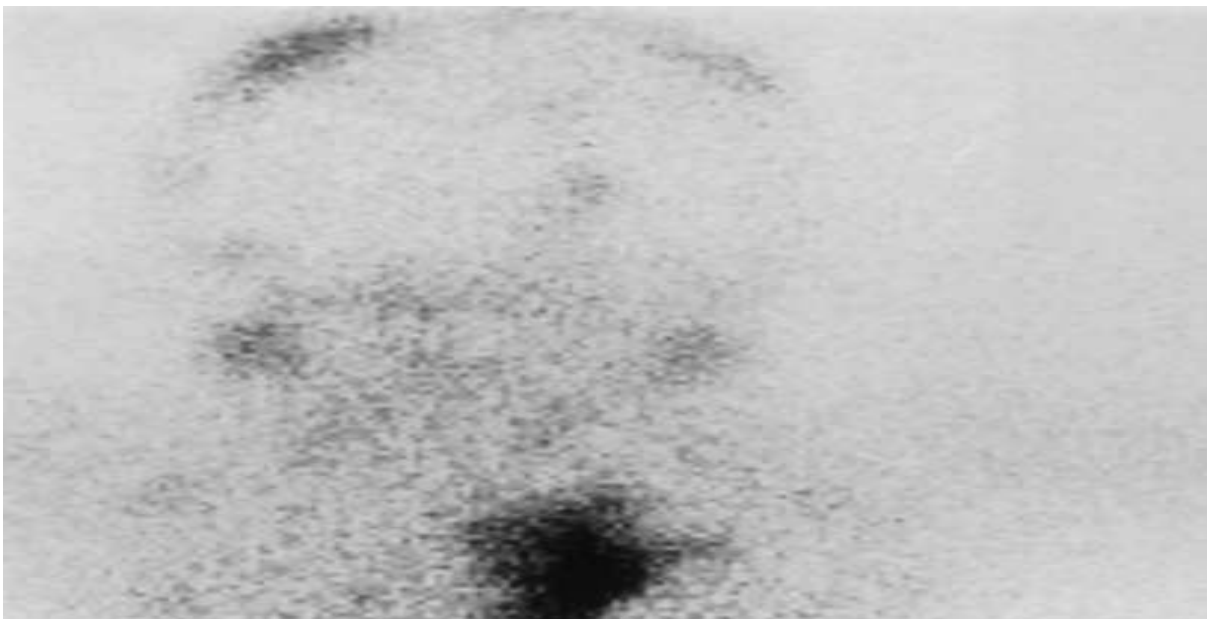


Figure 14: scintigraphie MIBG de la région de la tête et du thorax montrant une fixation anormale de l'isotope au niveau de la région para-vértébrale chez un patient porteur d'un neuroblastome thoracique.

b-Scintigraphie osseuse :

En l'absence de fixation de la MIBG, et si le diagnostic du neuroblastome est confirmé, une scintigraphie osseuse peut être utile dans la recherche d'éventuelles métastases osseuses, cependant, son interprétation est délicate chez le jeune enfant du fait des hyperfixations physiologiques des métaphyses actives. De plus, cet examen manque de spécificité (les hyperfixations pathologiques témoignent de la réaction de l'os sain face au processus pathologique) et de sensibilité.

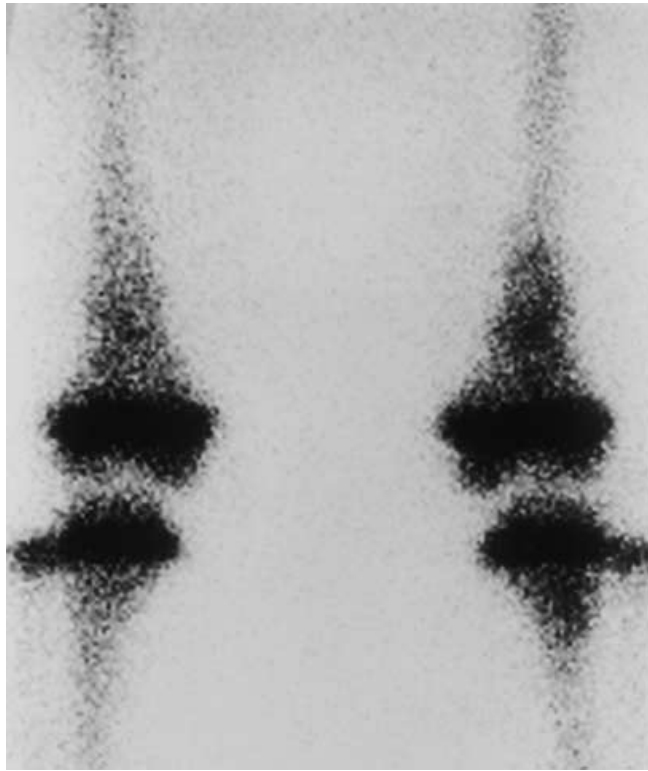


Figure 15: scintigraphie osseuse au technétium montrant une hyperfixation au niveau de la partie distale du fémur et de la partie proximale du tibia en rapport avec des métastases osseuses.

c-Tomographie par émission de positrons au 18 FFDG(PET) :

C'est un examen utilisant le fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 (18FFDG), traceur du métabolisme du glucose qui se stocke essentiellement dans les cellules néoplasiques, associé à une imagerie tomomodensitométrique.

La tomographie par émission de positrons n'est également que d'une disponibilité limitée pour les enfants. L'imagerie 2- (F-18) fluoro-2- désoxy-D-glucose (18-FDG) avec PET permet d'évaluer le métabolisme tumoral dans le neuroblastome, et pourrait à l'avenir fournir des informations concernant la réponse d'une tumeur au traitement. La PET peut jouer un rôle dans l'évaluation des tumeurs négatives au MIBG. [31]

2-5- Place de l'imagerie dans la surveillance :

Pour la tumeur primitive :

L'évaluation de la réduction du volume tumoral sous chimiothérapie est réalisée par TDM. La fréquence des contrôles est dictée par les protocoles.

L'imagerie post-opératoire doit être réalisée environ à 1 mois de l'intervention, avec la même technique d'imagerie qu'en per-opératoire, à la recherche d'un reliquat tumoral. L'existence de plages tissulaires mal limitées dans le lit opératoire, sans effet de masse, ne doit pas être considérée comme un reliquat, car elles peuvent correspondre à de simples remaniements inflammatoires ou fibreux qui disparaissent en règle progressivement sur les examens de surveillance.⁴

⁴ Neuroblastome, Hervé Brisse, Jean Michon, Dominique Couanet, Sylvia Neuenschwander, Institut Curie Paris, Institut Gustave Roussy Villejuif.

La scintigraphie au MIBG doit être réalisée chez tous les patients à haut risque, et ce lors du diagnostic, avant et après la chimiothérapie.

Chez les patients à faible risque et risque intermédiaire, la scintigraphie au MIBG est réalisée au diagnostic, à la fin du traitement et dans le cadre de la surveillance. La surveillance s'effectue à raison de tous les 6 mois durant 1 an après la fin du traitement chez les patients à faible risque et durant 2 ans chez les patients à risque intermédiaire. [32]

Pour les localisations métastatiques :

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

3-Diagnostic histologique :

Réalisé par une équipe spécialisée, le recueil des cellules tumorales par biopsie tumorale à l'aiguille échoguidée ou scannoguidée, ou par ponction de la moelle osseuse (aspiration pour cytologie et biopsie médullaire pour histologie) dans les formes métastatiques, ou encore directement sur la pièce d'exérèse (pour les formes opérables d'emblée) permet :

- Une confirmation cytologique et/ou histologique du diagnostic grâce à l'identification de cellules tumorales neuroblastiques, avec une confirmation phénotypique par immunohistochimie cytoplasmique et immunomarquage membranaire ;

- D'étudier le caryotype ainsi que d'analyser l'ADN tumoral dans le but de mettre en évidence des anomalies caractéristiques (délétion 1p-, amplification de l'oncogène n-myc), qui ont un grand intérêt pronostique et orientent dans certains cas la prise en charge thérapeutique de la tumeur. [33]

3-1-Aspect macroscopique :

Les formes les plus indifférenciées apparaissent sous forme de tumeurs rouges 'lie de vin', molles, nécrotiques. Celles-ci peuvent avoir des limites nettes ou au contraire être infiltratives sous forme de coulées périvasculaires. On retrouve également des remaniements nécrotico-hémorragiques ainsi que des calcifications sous forme de ponctuations blanc-jaunâtre. Si chimiothérapie préopératoire, la tumeur apparaît généralement sous forme d'une masse fibreuse +/- calcifiée. Dans ce cas, il se doit d'évaluer le pourcentage % de tumeur viable.

Les formes différenciées sont quant à elles, lobulées avec une couleur blanchâtre. [34]

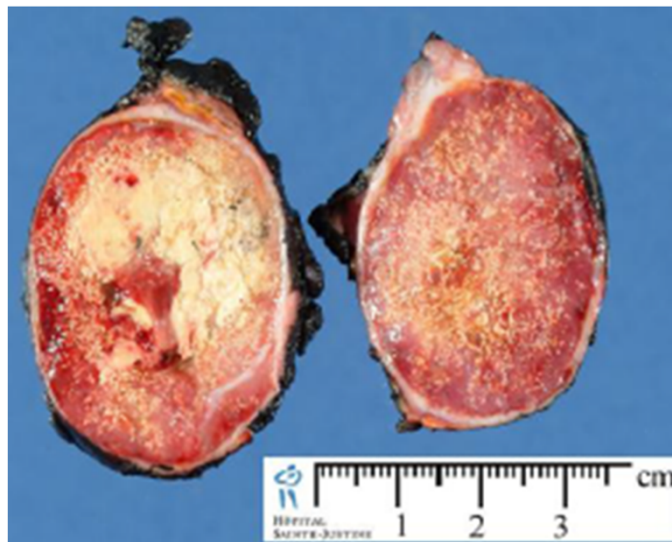


Figure 16: aspect macroscopique d'une tumeur neuroblastique.

3-2-Aspect microscopique :

Le neuroblastome est composé de petites cellules rondes ou neuroblastes.

Les éléments les plus indifférenciés ont un cytoplasme peu abondant ou pas visible, le noyau est dense, arrondi ou polygonal (aspect "lymphocytoïde"). Ils sont répartis en petits lobules bordés par un fin stroma fibrovasculaire. Les plages tumorales contiennent souvent des microcalcifications.

En se différenciant vers la cellule ganglionnaire, le neuroblaste acquiert un noyau, excentré plus volumineux, renfermant un large nucléole, et un cytoplasme éosinophile, abondant (la cellule est 2 fois plus grande que le noyau). L'acquisition d'expansions cytoplasmiques ou neurites est également un signe de différenciation du neuroblaste. Les cellules se regroupent plus ou moins en arrangements concentriques autour d'un centre occupé par les prolongements cytoplasmiques où se disposent sans ordre sur un fond fibrillaire né de la juxtaposition des prolongements cytoplasmiques. Cette matrice fibrillaire est à différencier du stroma schwannien.

Un degré de différenciation supplémentaire est marqué par la présence de cellules ganglionnaires matures, volumineuses, à cytoplasme éosinophile plus abondant contenant un ou deux noyaux ronds vésiculeux fortement nucléolés et par l'apparition de cellules schwanniennes (ou stroma).

Il a été également décrit une forme anaplasique à gros noyaux hyperchromatiques et une forme à cellules rhabdoïdes.⁵

⁵ EPU Tumeurs des tissus mous, Pr.Gérard Abadijan, Faculty Of Medicine Lebanese university.

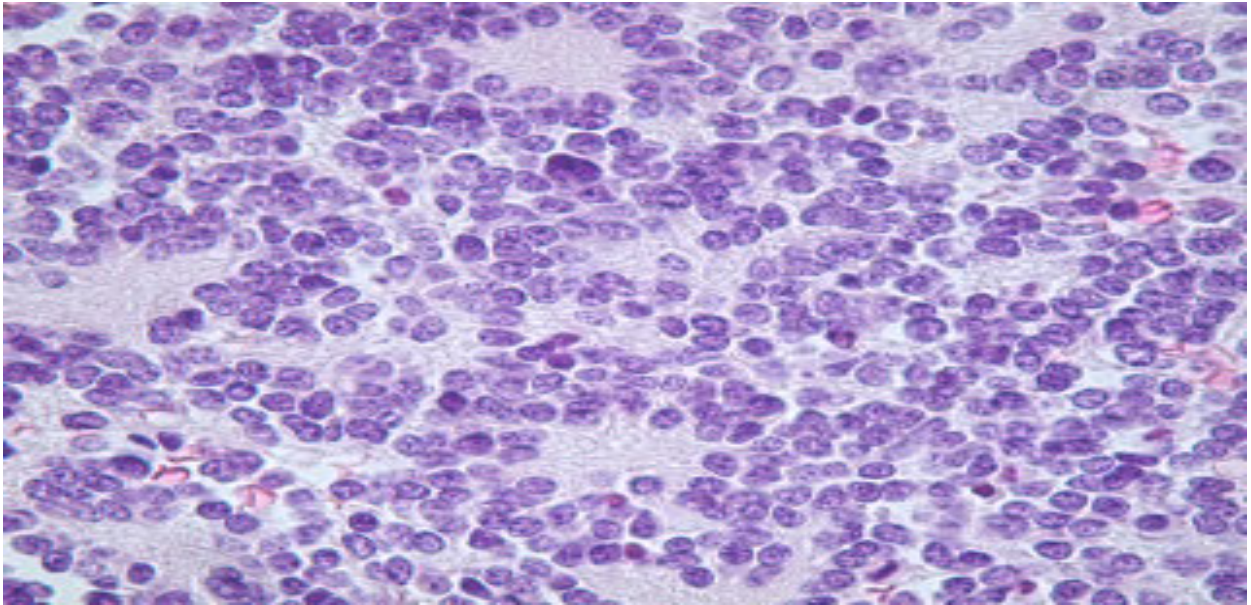


Figure 17: Aspect microscopique d'un neuroblastome thoracique.

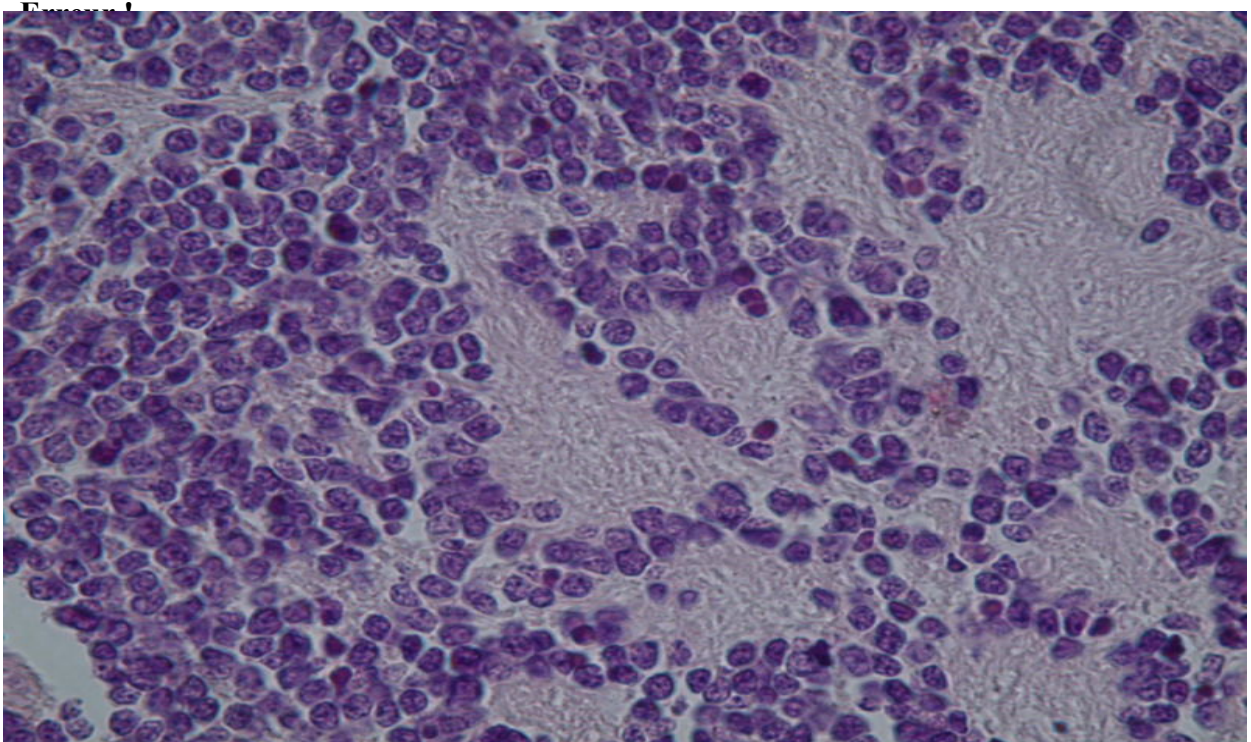


Figure 18: aspect microscopique montrant l'arrangement concentrique des neuroblaste autour d'un centre formé par les prolongements cytoplasmiques.

Comme dit précédemment, l'étude anatomo-pathologie a une valeur diagnostique mais également pronostique. En effet, certains critères histologiques sont utilisés afin d'établir un pronostic de la maladie.

La classification histo-pronostique de l'INPC (International pathology classification system) est largement utilisée, celle-ci ne peut être faite que sur une pièce d'exérèse complète et avant chimiothérapie. Elle prend en considération l'âge de l'enfant et 3 critères histologiques: la quantité du stroma schwannien et des neuroblastes, le grade de différenciation et l'index mitotique et caryorrhexique (MKI). [35]

Ce dernier correspond au pourcentage de cellules en mitose et en processus de caryorrhexie. Les cellules caryorrhexiques sont des cellules possédant du matériel nucléaire condensé et fragmenté et souvent un cytoplasme condensé éosinophile. On distingue alors :

1= Les tumeurs de faible MKI (index < 2%)

2= Les tumeurs à MKI intermédiaire (index entre 2 et 4%)

3= Les tumeurs à MKI élevé (index > 4%)

Critères histologiques de mauvais pronostic :

- NB à stroma riche *nodulaire*

- NB à stroma *pauvre*, si:

. âge > 5 ans

. Histologie indifférenciée après 1,5 ans

. MKI > 100 après 1,5 ans

. MKI > 200 avant 1,5 ans

Dans notre étude, une biopsie de la tumeur avec examen histopathologique ont été réalisés objectivant une population cellulaire fusiforme schwannienne ondulée disposée en faisceaux et parsemée de nombreuses cellules ganglionnaires

nerveuses de grande taille au cytoplasme éosinophile abondant sans cellules satellites.

Conclusion : ganglioneurome maturant.

4- Bilan médullaire :

Environ la moitié des neuroblastomes sont métastatiques au moment du diagnostic. Un grand nombre de ces métastases siègent au niveau de la moelle osseuse d'où l'intérêt de réaliser des myélogrammes et BOM dans la détection de ces envahissements tumoraux.

Dans notre cas, le patient a bénéficié d'un myélogramme montrant un échantillon richement vascularisé sans cellules blastiques ou malignes.

5-Diagnostic génétique et moléculaire :

L'étude génétique et moléculaire du neuroblastome thoracique a une importance primordiale dans la prise en charge de cette pathologie. En effet elle permet de prédire le pronostic de la maladie, mais également le risque de rechute des patients atteints. [36]

Les anomalies moléculaires sont nombreuses dans le neuroblastome, et rendent probablement compte de la grande hétérogénéité clinique de la maladie. Des pertes et des gains de matériel génétique sont fréquents, ce qui s'intègre bien dans les concepts d'oncogenèse impliquant soit des activations d'oncogènes, soit une inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

5-1-Amplification de gènes :

N-MYC (ou MYCN) fait partie de la famille des proto-oncogènes MYC et code pour des facteurs de transcription qui contrôlent l'expression de nombreux gènes cibles. Dans le neuroblastome, MYCN favorise la prolifération cellulaire, l'angiogenèse tumorale et les métastases tout en ayant un effet inhibiteur sur le système immunitaire permettant d'empêcher la formation de tumeur. Il a un rôle

direct dans le blocage des voies de différenciation, l'augmentation de la mitose tumorale et de la caryorrhexie, et le maintien de l'auto-renouvellement cellulaire. La différenciation des cellules de neuroblastome est associée à une expression réduite de MYCN.

L'amplification de MYCN, est détectée dans 20 à 30% des NB et est fortement corrélée à une tumeur cliniquement agressive, à un stade avancé et à un échec thérapeutique. En pratique clinique, l'amplification MYCN est couramment détectée avec l'analyse par hybridation in situ en fluorescence (FISH) et est définie comme la présence d'une multiplication par plus de quatre du nombre de signaux MYCN [51]. La signification pronostique de l'amplification MYCN peut être illustrée par plusieurs données. Dans une étude portant sur 2 660 patients atteints d'un neuroblastome de stade 1 ou 2, les patients atteints de tumeurs avec amplification du gène N-MYC présentaient un taux de survie plus bas (53% contre 90%) par rapport à ceux sans amplification MYCN. Un résultat similaire a été observé dans une étude portant sur 110 nourrissons au stade 4S NB, dans laquelle la survie était significativement plus basse pour ceux avec amplification MYCN que pour ceux sans amplification (44% contre 90%). La survie est également faible chez les patients atteints d'une maladie métastatique de stade 4 possédant une amplification du gène N-MYC avec des taux de survie à deux ans de seulement 30%.

Dans la plupart des cas, la présence d'une amplification MYCN est corrélée à des tumeurs avec une histologie défavorable. Les tumeurs avec amplification N-MYC possèdent typiquement des cellules indifférenciées ou mal différenciées avec un index mitotique et caryorrhexique élevé, ont des nucléoles proéminents et révèlent une surexpression de la protéine NMYC. Un autre produit de la famille de gènes MYC, la protéine c-myc ou MYC, est également exprimé dans les

tumeurs de mauvais pronostic qui sont associées à un âge de l'enfant de plus de 10 mois et à un stade 4 de la maladie. Les tumeurs présentant une surexpression de protéine NMYC ou C-MYC, sont significativement associées à des nucléoles proéminents et à de mauvais résultats cliniques. Contrairement au NMYC, l'expression de la protéine C-MYC se trouve presque exclusivement dans les tumeurs sans amplification MYCN et dans les tumeurs à MKI faible ou intermédiaire.

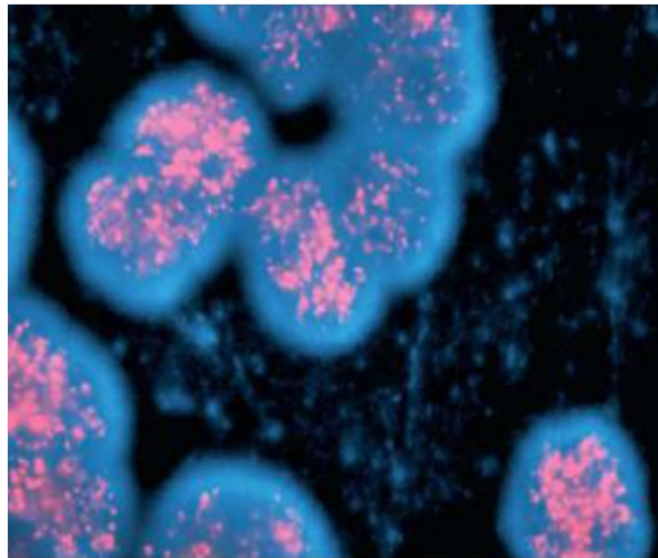


Figure 19: amplification MYCN par technique FISH

Une autre amplification génique dans le neuroblastome est celle du gène ALK situé en 2p23.2 à proximité immédiate de MYCN à 2p24. La protéine ALK est un récepteur protéine-tyrosine kinase et un membre de la superfamille des récepteurs de l'insuline. Elle est souvent surexprimée en l'absence de mutation ou d'amplification discernable indiquant son rôle en tant qu'oncoprotéine.

L'amplification de l'ALK se produit couramment, mais pas exclusivement, en même temps que l'amplification de MYCN et est corrélée à un stade avancé de la maladie. Une étude portant sur 1596 tumeurs de neuroblastome a détecté une

amplification de l'ALK dans 24 échantillons (2%) et a montré que les patients avec amplification de l'ALK ont une survie significativement plus courte (24% contre 68%) par rapport aux patients sans amplification du gène ALK.

La protéine ALK est plus fréquemment retrouvée dans les neuroblastomes que les ganglioneuroblastomes ou ganglioneuromes et peut être associée à un pronostic plus péjoratif. [37]

5-2-Ploidie des cellules tumorales :

Les altérations du contenu cellulaire en ADN, qui résultent vraisemblablement d'un dysfonctionnement mitotique, sont un indicateur important de la réponse au traitement. Les NB avec une quantité d'ADN élevée, c'est-à-dire hyperdiploïdie avec un index d'ADN (DI : renseigne sur la quantité d'ADN et le nombre de chromosomes par cellules tumorales) supérieur à 1, sont associés à un stade tumoral bas, une meilleure réponse au traitement et un meilleur pronostic global que les tumeurs diploïdes (ayant un $DI = 1$), en particulier s'ils n'ont pas d'amplification MYCN [38] [39] . Ce pronostic favorable pourrait être dû à la proportion accrue des cellules hyperdiploïdes à subir une apoptose au cours du traitement du neuroblastome. La diploïdie / tétraploïdie est plus fréquente dans les tumeurs à un stade avancé et est corrélée à des résultats moins bons et une amplification de MYCN. Chez les nourrissons atteints de tumeurs sans amplification N-MYC, le taux de survie à quatre ans était de 83,7% dans les tumeurs hyperdiploïdes comparé à 46,2% dans les tumeurs diploïdes. L'influence de la ploïdie sur l'issue du neuroblastome est plus marquée chez les nourrissons de moins de 12 mois et semble disparaître chez les enfants de plus de 2 ans, probablement parce que les tumeurs hyperdiploïdes chez les enfants plus âgés présentent généralement plusieurs réarrangements structuraux.

La ploïdie de l'ADN peut être déterminée par plusieurs méthodes telles que la cytométrie en flux, l'analyse d'image et les méthodes cytogénétiques.

5-3-Aberrations chromosomiques segmentaires :

Celles-ci peuvent résulter d'une translocation chromosomique déséquilibrée ou de gains et de pertes de fragments plus petits. Des études antérieures ont montré que la perte segmentaire au niveau chromosomique 1p, 3p, 4p, 11q et le gain segmentaire au niveau chromosomique 1q, 2p ou 17q sont les modifications segmentaires pronostiques les plus fréquentes et ayant une corrélation avec le pronostic du neuroblastome [41-42]. Les régions subissant une délétion peuvent contenir des gènes suppresseurs de tumeurs, de même, les régions subissant un gain peuvent contenir des oncogènes. [45]. Une étude antérieure a démontré que le pronostic dépendait grandement du nombre d'aberrations chromosomiques existantes. D'ailleurs, la présence de plus de sept aberrations chromosomiques est associée à une maladie agressive. [40]

Le gain du segment 17q (trisomie 17q) se produit dans plus de la moitié des NB et représente l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans le neuroblastome. Le gain de 17q est corrélé à des résultats cliniques défavorables, et est fréquemment associé à d'autres facteurs d'agressivité du neuroblastome comme une amplification de MYCN, un âge plus avancé et à une délétion 1p [43, 44].

La délétion de 1p36 se produit dans 23 à 35% des neuroblastomes en corrélation avec les caractéristiques cliniques et génomiques de mauvais pronostic (âge avancé, amplification MYNC et maladie métastatique) [46]. Dans une étude cytogénétique de 89 NB chez des patients atteints d'une maladie de stade 1, 2 ou 4S, la survie moyenne à trois ans était plus élevée chez ceux sans perte du chromosome 1p (100% contre 34% pour le stade 1, 2 ou Maladie 4S et 53% contre

0% pour la maladie de stade 3 ou 4) [47]. Les délétions de 1p sont fortement associées à l'amplification MYCN [48, 49].

La délétion du 11q est détectée dans environ 30 à 40% des NB et est également corrélée à un mauvais pronostic. Cependant, les tumeurs avec délétion 11q ne présentent généralement pas de délétions 1p ni d'amplification MYCN, et semblent donc représenter un sous-type de tumeur distinct [50, 51]. Le gène CADM1, situé en 11q23, a été considéré comme un gène impliqué dans la croissance et la prolifération des neuroblastomes et est détecté dans environ 20 à 25% des neuroblastomes [52]. De même, la perte de 14q est très souvent associée à la perte de 11q et peu fréquemment avec l'amplification MYCN [53]. D'autres aberrations chromosomiques récurrentes dans les tumeurs ayant un phénotype clinique agressif mais sans amplification MYCN comprennent la perte de 4p, 16p et 19q, et le gain de 1q, 2p, 7q, 11p, 12q et 17q.

5-4-Mutations génétiques :

Seules quelques mutations récurrentes contribuent à la pathogenèse du neuroblastome. Le gène le plus couramment muté est ALK (en dehors de l'amplification du gène ALK vue précédemment). Des mutations ponctuelles d'activation de l'ALK ont été trouvées dans 8 à 10% des neuroblastomes, jouant un rôle important dans le développement de la tumeur étant donné que ce dernier est considéré comme un proto-oncogène. Avec l'avènement de nouveaux protocoles de traitement basés sur la thérapie ciblée ALK par le crizotinib ou d'autres molécules inhibitrices de l'ALK, l'importance d'identifier le statut ALK chez ces patients ne peut être sous-estimée [54].

5-5-Neutrophines et récepteurs :

Les neurotrophines (NGF : neuronal growth factor et BDNF : brain-derived neurotrophic factor) interviennent au cours du développement du système nerveux central par l'intermédiaire de récepteurs à tyrosine kinase trk (respectivement trk-a et trk-b). L'expression différentielle des récepteurs trk est étroitement associée aux caractéristiques évolutives des neuroblastomes : l'expression à un niveau élevé de trk-a est spécifiquement observée dans les neuroblastomes de stade limité et sans amplification de MYCN ; trk-b est exprimé à un niveau élevé dans les neuroblastomes graves ou avec amplification de MYCN , à un niveau faible ou sous une forme tronquée dans les neuroblastomes d'évolution favorable [55–56].

5-6-Modification de l'expression de gènes suppresseurs de métastases : le CD44 :

Dans le neuroblastome, l'absence d'expression du CD44 est associée à un pronostic défavorable. Au contraire, l'expression du CD44 permet de définir un sous-groupe de patients de bon pronostic, même parmi les stades 3 et 4. Son expression est inversement corrélée à l'amplification du MYCN [57].

Tableau 2: Anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les neuroblastomes.

Anomalie chromosomique	Locus impliqué	Corrélation avec l'amplification de MYCN	Signification pronostique globale
17q+	17q21-qter	oui (directe)	défavorable
1p-	1p36	oui (directe)	défavorable
11q-	11q23	oui (inverse)	défavorable
14q-	14q23-qter	oui (inverse)	incertaine

*Tableau 3: Classification des neuroblastomes selon le stade d'extension tumorale.
Classification de l'International Neuroblastoma Staging System INSS*

Stade	Tumeur	Exérèse macroscopique	Ganglions locorégionaux	Métastases à distance
1	localisée	complète	non	non
2A	localisée	incomplète	non	
2B	localisée	Complète- incomplète	oui, envahis (homolatéraux)	
3	• unilatérale, infiltrant la ligne médiane	non résécable	oui/non	
	• ou unilatérale	oui/non	oui, envahis controlatéraux	
	• ou médiane, bilatérale	non résécable	oui/non	
4				os, moelle, ganglion à distance, foie...
4s « spécial », enfant de moins d'un an	comme stade 1 ou 2			oui, mais seulement • peau • foie • moelle (envahissement < 10 %)

6-Traitement :

6-1 : Radiothérapie :

6-1-1 : Radiothérapie externe :

La radiothérapie a une longue histoire dans tous les groupes à risque de neuroblastome, indiquant une valeur perçue. La proportion de patients recevant une radiothérapie a diminué au fil des décennies, passant de 60% dans les années 1970 à 25% dans les années 2000, probablement en raison d'une meilleure compréhension des groupes à risque qui doivent en bénéficier [58]. Les études sur la population ne fournissent pas de preuves du bénéfice de la radiothérapie [59,60]. Le but de cette dernière est de fournir un contrôle local. Bien que la plupart des patients atteints de neuroblastome à haut risque meurent d'une maladie métastatique non contrôlée, il existe des preuves qu'un meilleur contrôle local prédit une meilleure survie globale [61].

Un seul essai randomisé de radiothérapie dans le neuroblastome a été réalisé [62]. La population ne comprenait que des patients âgés de plus de 1 an au moment

du diagnostic avec un neuroblastome de stade C de la Pediatric Oncology Group, équivalent au stade L2 de l' International Neuroblastoma Risk Group (INRG). Après la chirurgie primaire, l'intervention expérimentale a consisté en une radiothérapie du lit tumoral et de toute tumeur résiduelle, avec une radiothérapie à plus faible dose aux ganglions lymphatiques paravertébraux et supraclaviculaires thoraciques. La population témoin n'a reçu aucune radiothérapie. Tous les patients ont reçu la même chimiothérapie. La radiothérapie a été attribuée à 33 patients, et aucune radiothérapie à 29 patients. Les taux de survie sans événement et de survie globale étaient de 59% et 73% pour ceux recevant une radiothérapie et de 32% et 41% pour ceux qui ne recevaient pas de radiothérapie (P 1/4 0,009 survie sans événement; P 1/4 0,008 survie globale). On ne peut pas extrapoler la conclusion selon laquelle la radiothérapie est bénéfique dans ce groupe spécifique de patients à la population plus large de neuroblastomes. Bien qu'un bénéfice de la radiothérapie ait été observé dans cette population, cela n'aurait peut-être pas été le cas si la chimiothérapie et les pratiques chirurgicales contemporaines avaient été utilisées ensembles.

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible. Dans les maladies de mauvais pronostic, il existe une tendance compréhensible à utiliser tous les traitements disponibles pour tenter d'améliorer les résultats. Cependant, le neuroblastome à haut risque n'est pas une entité homogène et il existe plusieurs sous-groupes distincts. Il manque des preuves incontestables que la radiothérapie confère un bénéfice de survie dans le neuroblastome dans son ensemble et dans chacune de ses catégories.

Il est clair que la plupart des chercheurs pensent que la radiothérapie confère des avantages, mais pas dans tous les cas. Bien qu'il existe des preuves que la radiothérapie a un effet biologique, il est moins clair que la radiothérapie du lit

tumoral confère un bénéfice de survie, en particulier chez les patients atteints de la maladie de stade M de l'INRG après une chirurgie complète. Il existe des suggestions selon lesquelles une dose plus élevée d'irradiations peut être plus efficace, en particulier dans le cadre d'une maladie résiduelle macroscopique après une intervention chirurgicale, cependant, il manque des preuves solides prouvant qu'une dose plus élevée serait bénéfique. Un essai randomisé de phase III comparant une dose de 21 Gy et de 36 Gy après une chirurgie incomplète est en cours de développement par SIOPEN, et un essai randomisé de phase II est en cours au Royaume-Uni en tant qu'essai pilote [63].

Le manque de contrôle de la maladie métastatique est une cause majeure d'échec du traitement et de mortalité dans le neuroblastome. Il existe une diversité de pratiques dans ce domaine. Malgré certaines indications selon lesquelles la radiothérapie du site métastatique peut-être utile, il n'y a aucune preuve claire qu'il s'agit d'une thérapie efficace [64].

Par ailleurs, la radiothérapie garde un rôle important dans la prise en charge palliative. Elle permet un contrôle rapide de la douleur, en particulier chez les patients ayant des métastases osseuses ou ganglionnaires douloureuses. [65]

Dans notre cas, notre patient n'a pas bénéficié de traitement par radiothérapie.

6-1-2- Radiothérapie ciblée au MIBG marquée par l'iode

131 :

La MIBG marquée par l'iode 131 (^{131}I -MIBG) peut constituer un moyen d'administrer une irradiation ciblée. Bien que développée depuis les années 1980, la place thérapeutique de la ^{131}I -MIBG reste encore à définir. Ce traitement a une efficacité démontrée lorsqu'il est utilisé à visée antalgique dans les situations palliatives. Il permet également de contrôler les lésions osseuses multifocales réfractaires. [66]

La MIBG marquée par l'iode 131 a démontré une activité pour le traitement ciblé du neuroblastome, à la fois chez les patients en rechute et nouvellement diagnostiqués (67–68). Dans une étude chez des enfants atteints de neuroblastome récidivant, 131I-MIBG a montré un taux de réponse de 37% (69) et la toxicité hématologique limitant la dose a été contournée par l'administration de cellules souches sanguines périphériques autologues (70 , 71). Une autre étude a montré un taux de réponse de 36% , de plus, 34% des patients ont présenté une maladie stable après traitement par 131I-MIBG (72).

Des travaux supplémentaires dans de petites études menées par des groupes européens se sont concentrés sur l'utilisation de la thérapie 131I-MIBG pour les patients atteints d'une maladie nouvellement diagnostiquée. Dans une étude néerlandaise (73), l'administration de deux cycles de 131I-MIBG à des patients nouvellement diagnostiqués avec une maladie à haut risque a abouti à un taux de réponse de 66%, ce qui suggère un taux de réponse plus élevé chez les patients nouvellement diagnostiqués. [74]

6-2- Chimiothérapie :

La chimiothérapie est capitale dans la stratégie de traitement du neuroblastome. En effet, il s'agit d'une tumeur chimiosensible, ce qui va donc permettre de réduire la taille et la consistance de la tumeur et, pour les tumeurs non extirpables d'emblée, d'en faciliter l'exérèse complète dans un second temps, en plus de réaliser un traitement préventif ou curatif des métastases.

La chimiothérapie seule n'a pas permis de guérir cette tumeur capricieuse car la maladie résiduelle persiste même chez les patients avec les meilleures réponses [75]. Cependant, la chimiothérapie rend les tumeurs extensives plus fibreuses, moins vasculaires et plus propices à une excision systématique [76]. Dans le neuroblastome avancé, la résection est facilitée par la chimiothérapie

néoadjuvante, et une chirurgie retardée peut être efficace pour améliorer le devenir du patient si les foyers métastatiques ont déjà été contrôlés [75]. Par conséquent, lors de l'évaluation des résultats de la résection chirurgicale dans le neuroblastome avancé, il est également important de prendre en considération la réponse à la chimiothérapie et les effets sur les métastases à distance [77].

De nombreux médicaments sont actifs sur cette tumeur. Parmi eux, cinq agents ont une efficacité prouvée. Ils ont permis d'obtenir des taux de réponse de 25 à 67%. Il s'agit du cyclophosphamide (et de l'ifosfamide), de la doxorubicine (AD), de la vincristine, des sels de platine (cisplatine et carboplatine) et des podophyllotoxines (VM26 et VP16). L'efficacité d'autres drogues comme l'irinotécan, le topotécan et le témozolomide est en cours d'études [78] [79].

- Le cyclophosphamide est un agent alkylant qui agit directement sur l'ADN en formant des liaisons avec les substrats nucléophiles ce qui a pour conséquence une inhibition de la réplication de l'ADN entraînant ainsi la destruction cellulaire.
- La doxorubicine est un antibiotique cytotoxique qui exerce son rôle antimittotique par inhibition de l'ADN, de l'ARN et de la synthèse protéique entraînant ainsi la mort cellulaire.
- Le sulfate de vincristine est un poison du fuseau classique, qui se lie à la protéine microtubulaire tubuline et bloquent les cellules pendant la métaphase en empêchant la polymérisation de la tubuline et, ainsi, la formation de microtubules, et en induisant une dépolymérisation des microtubules existants.
- Les sels de platine agissent par action sur l'ADN cellulaire empêchant sa réplication et entraînant sa destruction.

- L'étoposide (VP16) est un alcaloïde dérivé des podophyllotoxines de la mandragore, il inhibe l'entrée en mitose de la cellule par une cassure des deux brins d'ADN.

Une chimiothérapie de type alternance de cures CADO (cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine) et de cures CARBO/VP16 permet aux patients avec une tumeur inopérable au diagnostic et sans amplification N-MYC d'avoir un pronostic se rapprochant de celui des patients avec une tumeur opérable. [80]

Les patients présentant une amplification du gène N-MYC doivent quant à eux bénéficier d'un traitement plus agressif avec une chimiothérapie à haute dose ainsi qu'une irradiation locale et ce pour un meilleur contrôle de la maladie.[81]

Quant au neuroblastome à localisation bilatérale, celui-ci étant considéré comme une tumeur multifocale, il faudra établir le stade de chaque tumeur présente. Ainsi, le stade le plus élevé sera considéré comme étant le stade de la maladie dont dépendra la stratégie thérapeutique. [109]

La réponse à la chimiothérapie :

La réponse à la chimiothérapie est classifiée selon l'International Neuroblastoma Response Criteria (INRC). [82]

- Une réponse complète (CR) correspond à :
 - 1) la disparition totale de toutes les tumeurs primaires
 - 2) 2) disparition totale des métastases
 - 3) 3) normalisation des catécholamines.
- Une très bonne réponse partielle (VGPR) indique une réduction du volume de la tumeur primaire à 90-99% avec disparition de toutes les métastases et normalisation des catécholamines.

- Une réponse partielle (PR) indique une diminution du volume de la tumeur primaire de plus de 50% et une diminution de plus de 50% de tous les sites métastatiques.
- Une réponse mixte (MR) indique une réponse de plus de 50% à certains sites, alors que d'autres ont une réduction du volume de moins de 50%.
- Une non réponse (NR) indique une réduction de moins de 50% de tous les sites, mais pas d'augmentation supérieure à 25% dans ces lésions ni de nouvelles lésions visibles.
- Finalement, une progression (DP) indique une augmentation de plus de 25% du volume d'une lésion préexistante ou d'une nouvelle lésion.

Dans notre étude, le patient a bénéficié de deux cures de chimiothérapie néo-adjuvante type VP16/CARBO à 21 jours d'intervalle avec comme résultat une non réponse.

6-3-Traitement chirurgical :

6-3-1-Prise en charge anesthésique :

L'anesthésie fait partie intégrante de la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de NB, du diagnostic à la chirurgie en passant par le contrôle de la douleur. Une attention particulière doit être portée aux modifications physiopathologiques des systèmes cardiovasculaire, gastro-intestinal et immunitaire induites par la tumeur ou par la chimiothérapie.

Au moment de la chirurgie, une préparation méticuleuse du patient doit être effectuée pour optimiser le geste chirurgical et minimiser le risque de complications.

Une anesthésie réussie chez les enfants atteints de cancer nécessite une évaluation préopératoire complète, approfondie et le neuroblastome ne fait pas

exception. Une anamnèse et un examen complets sont nécessaires, en portant une attention particulière aux complications ou comorbidités pouvant résulter de la chimiothérapie, de la radiothérapie, de la chirurgie ou de l'immunothérapie.

Évaluation et préparation préopératoire :

Plusieurs difficultés anesthésiques doivent être recherchées et prise en considération afin d'assurer une sécurité optimale du patient. Ainsi nous discernons :

- Problèmes et difficultés en rapport avec la tumeur : comme vu précédemment, le neuroblastome est caractérisé par une sécrétion de catécholamines qui sans nul doute a un retentissement cardio-vasculaire. En effet, des cardiomyopathies hypertrophiques ainsi que des insuffisances cardiaques peuvent être présentes chez les enfants atteints de cette tumeur. Le système vasculaire est également soumis à une vasoconstriction chronique pouvant entraîner une HTA ainsi que de graves chutes tensionnelles lors de l'induction et ce par vasodilatation et hypovolémie relative. De par sa localisation thoracique, le neuroblastome peut avoir des répercussions respiratoires par compression tumorale directe des poumons aboutissant à des atélectasies avec effet shunt et hypoxémie. Ce dernier peut entraîner également une compression des gros vaisseaux aboutissant à un syndrome cave avec baisse du retour veineux ainsi qu'une augmentation de la post-charge.
- Problèmes et difficultés en rapport avec la chirurgie : la chirurgie du neuroblastome est à risque élevé en raison de la proximité du cœur et des gros vaisseaux dont une lésion accidentelle peut être fatale. De plus, il s'agit d'une chirurgie carcinologique et donc à haut risque hémorragique qu'il faudra anticiper afin d'éviter tout incident peropératoire. D'un autre

côté, cette intervention est généralement longue favorisant la constitution d'atélectasies en plus de déperditions thermiques importantes. Sa réalisation en ventilation uni-pulmonaire vient aggraver l'effet shunt et l'hypoxémie. Enfin, il ne faut pas omettre de préciser qu'il s'agit d'une chirurgie douloureuse nécessitant une stratégie d'analgésie multimodale.

- Problèmes et difficultés en rapport avec le terrain : il s'agit le plus souvent de patients ayant bénéficié de plusieurs séances de chimiothérapie, d'où la nécessité d'une évaluation cardiaque, respiratoire ainsi que la recherche de comorbidités associées et d'éventuelles toxicités.

Ainsi l'anesthésiste recherchera une toxicité hépatique et rénale de la chimiothérapie car celles-ci peuvent modifier le métabolisme de certains agents anesthésiques. Une atteinte de l'appareil gastro-intestinal à type de diarrhées, nausées-vomissements et cachexie sera recherchée. Il est primordial de rechercher une toxicité cardiaque de certaines molécules de chimiothérapie pouvant entraîner des cardiomyopathies ainsi que des insuffisances cardiaques. [111] De plus, une évaluation respiratoire s'avère nécessaire étant donné la localisation de la tumeur, la nature de l'intervention chirurgicale, la nécessité d'une ventilation uni-pulmonaire ainsi que la possibilité d'une résection du parenchyme pulmonaire en per-opératoire.

Le bilan préopératoire comprendra donc : NFS, groupage sanguin, bilan de crase, ionogramme sanguin avec bilan rénal et hépatique, dosage des marqueurs tumoraux urinaires et sanguins (VMA, HVA, LDH), bilan cardiaque (ECG, échographie cardiaque), bilan respiratoire (Gaz du sang, EFR).

La préparation préopératoire comprendra la recherche et la correction d'éventuels troubles hydro-électrolytiques, correction d'une anémie ou thrombopénie (qui peuvent être secondaires à une éventuelle aplasie médullaire

due à la chimiothérapie ou la tumeur elle-même). L'HTA peut être présente en préopératoire dans environ 10 à 19% des cas, celle-ci est due principalement à la sécrétion de catécholamines, elle devra donc être recherchée et traitée par diverses molécules, principalement les alpha-bloquants (phénoxybenzamine, phentolamine, prazosin, doxazosin) auxquelles sera additionné un traitement par bêtabloquant en cas de tachycardie [112]. Un traitement par inhibiteur calcique est également possible en préopératoire. Il est cependant illicite d'introduire un traitement par bêtabloquants seul, car celui-ci, en bloquant les récepteurs bêta, entraînera une augmentation de l'affinité des catécholamines pour les récepteurs alpha majorant ainsi la vasoconstriction, ce qui aggravera l'HTA et pourra entraîner une éventuelle décompensation cardiaque par augmentation de la post-charge. [113]

Prise en charge peropératoire :

- Installation, mise en condition et monitoring :
 - Le monitoring standard comprend un tracé ECG, SpO₂, fraction expirée de CO₂, monitoring des agents volatils halogénés, de la curarisation et de la profondeur de l'anesthésie.
 - Un abord veineux comprenant deux voies veineuses périphériques de bon calibre voire voie veineuse centrale.
 - On ajoutera également un monitoring invasif de la pression artérielle par mise en place d'une ligne artérielle, monitoring hémodynamique par doppler œsophagien, système de thermodilution PICCO, mesure des variations respiratoires de la pression pulsée (pour les enfants de plus de dix ans).
 - Insertion d'une sonde urinaire, d'une sonde de température et d'une sonde nasogastrique lorsque cela est indiqué. Pour les longues

procédures en décubitus latéral, un rembourrage méticuleux doit être placé sur les points de pression pour éviter les escarres.

- Des dispositifs de réchauffement appropriés sont montés et stabilisés sans entraver l'exposition au champ chirurgical.
- L'antibioprophylaxie consistera en l'administration de Céfazoline (30mg /Kg), si allergie : vancomycine ou teicoplanine (10mg/Kg).

- Gestion anesthésique peropératoire :

- Dans le neuroblastome thoracique, la compression ou déviation des voies aériennes est rare, cependant, si celle-ci est présente, il est préconisé d'avoir recours à une bronchoscopie rigide pour l'intubation [114].
- L'induction peut être obtenue avec des agents intraveineux ou inhalés. Le choix dépend largement de l'expertise de l'anesthésiste et de ses préférences personnelles. L'avantage de l'induction intraveineuse est l'obtention rapide d'un niveau d'anesthésie profond.
- La chirurgie du neuroblastome peut être à risque d'évènements hémodynamiques et hémorragiques peropératoires. Les moments à risques d'hypotension artérielle sont l'induction, plus rarement le clamage de la vascularisation de la masse tumorale, un saignement important de la masse ou encore une plaie accidentelle d'un vaisseau. Pour faire face à cette hypotension l'anesthésiste aura recours au remplissage vasculaire, à l'éphédrine voire la noradrénaline, transfusion sanguine de CGR voire PFC et plaquettes en utilisant un ratio 1 :1 :1 . Quant aux pics hypertensifs, ceux-ci surviennent volontiers au moment de l'intubation et de la

manipulation chirurgicale de la masse tumorale. Pour y faire face, l'anesthésiste peut avoir recours à l'administration d'un anesthésique local au niveau laryngé avant l'intubation, administration peropératoire d'alpha-bloquant, bêtabloquant, inhibiteurs calciques, arrêt de la manipulation tumorale et approfondissement de l'anesthésie.

- Parmi les évènements respiratoires, notons la survenue d'une hypoxémie qui peut être en rapport avec l'effet shunt dû à la ventilation uni-pulmonaire, la formation d'atélectasies ou encore une effraction pleurale avec constitution d'un pneumothorax suffocant, intubation sélective par mobilisation accidentelle de la sonde, encombrement bronchique important par les sécrétions ou encore survenue d'un bronchospasme. L'anesthésiste devra alors augmenter la FiO_2 , réaliser des manœuvres de recrutement, s'assurer de la position de la sonde par auscultation, réaliser une aspiration trachéo-bronchique, réaliser une échographie pleuro-pulmonaire à la recherche d'une abolition du glissement pleural, approfondir l'anesthésie et arrêter toute stimulation douloureuse en cas de bronchospasme. D'autres évènements sont possible à type de déclenchement des alarmes de hautes pressions qui peut être en rapport une fois encore avec une intubation sélective par mobilisation accidentelle de la sonde d'intubation, paramètres ventilatoires inadaptés à une ventilation uni-pulmonaire (notamment volume courant haut), présence de sécrétions bronchiques importantes, coudure de la sonde d'intubation ou de la tuyauterie, bronchospasme. Outre les mesure cités précédemment,

on rajoutera l'optimisation des paramètres ventilatoires de sorte à assurer une ventilation pulmonaire protectrice et éviter toute surdistension.

- Choix des drogues anesthésiques :

- Privilégier le propofol en raison de son action rapide, de sa faible incidence de bronchospasme induit par l'intubation et de son puissant effet antiémétique.
- L'Étomidate permet de conserver une stabilité hémodynamique évitant ainsi les épisodes d'hypotension à l'induction (comme cité auparavant).
- Les curares non histaminolibérateurs sont à privilégier, en particulier le cisatracurium en cas d'atteinte hépatique associée (car métabolisé par voie d'Hofmann).
- Les morphiniques de courte durée d'action sont préférées.
- Seront évités : le desflurane en raison de son effet sympathomimétique, la succinylcholine pour son effet anticholinergique et les atracurium et mivacurium pour leurs effet histaminolibérateurs entraînant une libération des catécholamines à partir des granules de chromaffines.

- Gestion de la douleur postopératoire :

- La chirurgie du neuroblastome étant douloureuse, l'anesthésiste a souvent recours aux techniques d'analgésie multimodales comprenant l'analgésie loco-régionale associée à différentes molécules intra-veineuses comme le paracétamol, morphine, anti inflammatoires non stéroïdiens ou encore la Kétamine. Dans le cas du neuroblastome thoracique, les techniques d'ALR comprennent

essentiellement l'analgésie péridurale, le bloc des érecteurs du rachis ainsi que le bloc paravertébral.

- L'utilisation d'un cathéter péridural dans la prise en charge postopératoire des enfants subissant une thoracotomie est bien établie [115]. Cependant, l'analgésie péridurale dans la population pédiatrique présente un profil de risque unique, en particulier, en raison de leur anatomie différente. Les enfants présentent une profondeur réduite de l'espace épidural, la présence d'un ligament jaune plus mou et un processus épineux à angle plus long. Le guidage échographique permet de surmonter ces défis techniques en offrant une bonne résolution de l'anatomie et permet de limiter le risque de dommage des structures neurales [116]. Un rapport récent comparant le contrôle de la douleur postopératoire par l'anesthésie péridurale et les opioïdes systémiques montre un meilleur résultat chez les enfants bénéficiant d'analgésie péridurale.
- Le bloc paravertébral est couramment utilisé pour la chirurgie thoracique et abdominale car il offre un bon contrôle de la douleur postopératoire et, par rapport à une péridurale, est associé à moins de complications. Le bloc paravertébral est unilatéral et préserve la fonction respiratoire et sympathique controlatérale [117].
- Le bloc des érecteurs du rachis a été décrit en chirurgie cervicale, thoracique, abdominale et des membres sous forme de perfusion analgésique en une seule injection ou continue. Les avantages sont la facilité de la technique guidée par échographie et un taux de complications plus faible, résultant d'une distance de sécurité entre la cible du bloc et les vaisseaux principaux, la plèvre et la moelle.

Lorsque l'analgésie paravertébrale ou péridurale est contre-indiquée, le bloc des érecteurs peut être considéré comme une alternative fiable [118].

- Réveil et complications postopératoires :
 - Le réveil après chirurgie pour neuroblastome thoracique est effectué chez un patient réchauffé, bien oxygéné, non anémique, non algique, ayant un état hémodynamique stable et après antagonisation des curares. L'extubation sur table est alors possible si ces conditions sont remplies.
 - Les complications postopératoires sont essentiellement d'ordre hémorragiques, respiratoires à type de pneumothorax, atélectasies et fistules broncho-pleurales, infectieuses et hémodynamiques représentées par une persistance d'hypotension artérielle nécessitant le maintien des vasopresseurs au cours des 24-48 premières heures en postopératoire.

6-3-2-Prise en charge chirurgicale :

Le pronostic du neuroblastome varie énormément en fonction du stade et des caractéristiques biologiques de la tumeur. Le traitement varie en fonction du groupe à risque et peut aller de la chirurgie seule pour les tumeurs de stade 1 au traitement multimodal agressif des tumeurs amplifiées par MYCN. Bien que la chirurgie joue un rôle dans le diagnostic et la gestion de tous les stades du neuroblastome, l'importance de ce rôle, en particulier l'étendue de la résection, dans le neuroblastome à haut risque continue d'évoluer. Au cours des dernières années, il y a eu plusieurs progrès dans la chirurgie du neuroblastome. Des études

ont démontré que les patients présentant une maladie à faible risque peuvent être traités par chirurgie seule. Des résumés récents ont soutenu le rôle d'une résection >90% de la tumeur primaire chez les patients à haut risque.[83]

L'évaluation pré-opératoire des facteurs de risques chirurgicaux a été mise en place de façon à éviter d'une part des procédures agressives à haut risque de complications postopératoires, et d'autre part des interventions à haut risque d'exérèse incomplète. [84]

Dans le cadre du neuroblastome thoracique, les principaux facteurs de risques chirurgicaux sont les suivants :

- Tumeur englobant les vaisseaux sous-claviers.
- Tumeur englobant les autres principaux vaisseaux.
- Tumeur du médiastin inférieur.
- Extension abdominale.
- Compression de la trachée ou des bronches souches.
- Tumeur en sablier.

Comme cité auparavant, le rôle et l'efficacité du traitement chirurgical dépendent grandement du stade et de la stratification du risque de la tumeur. Ainsi en se basant sur la classification INSS des groupes à risque, on retrouve les résultats suivants :

-Neuroblastomes à faible risque : L'étude COG P9641 a recruté 915 patients atteints de maladie à faible risque selon les critères de l'INSS. Sur les 778 patients avec des marges de résection connues, 82% ont eu une résection complète, 15% une résection > 90% et 2% une résection de 50 à 90%. Seulement 1% des patients ont subi une biopsie avec une résection <5%. Tous les patients asymptomatiques à faible risque ayant subi une résection à 50% étaient éligibles à l'observation

sans chimiothérapie. Il n'y avait aucune différence dans la survie sans événement (SSE) à 5 ans ou la survie globale (SG) chez les patients ayant subi une chirurgie seule par rapport à ceux traités par chirurgie et chimiothérapie immédiate (SSE: 89 1% vs 91 3%; OS : 97 1% contre 98 1%). [85]

-Neuroblastomes à risque intermédiaire : Un essai clinique de la children's Oncology Group incluant 479 patients atteints de neuroblastome à risque intermédiaire et ayant pour but de déterminer si une survie générale à 3 ans de 90% pouvait être obtenue avec une chimiothérapie à dose réduite. Les données chirurgicales n'étaient disponibles que pour 235 patients et une résection chirurgicale définitive a été tentée chez 234 de ces patients. Une résection totale a été réalisée chez 89 patients (38%), une résection quasi totale (> 90%) chez 51 patients (22%), une résection de 50 à 90% chez 26 (11%), une résection limitée (50%) chez 54 (23%), et le degré de résection était inconnu chez les autres patients. Aucune différence de survie générale n'a été observée entre la résection complète et la résection incomplète. Une ou plusieurs complications chirurgicales sont survenues chez 28% des patients. Les complications les plus fréquentes étaient les hémorragies majeures, les lésions d'un organe normal et les lésions vasculaires. La SG à 3 ans était de 96+/-1% et la SSE à 3 ans était de 88+/- 2% chez tous les patients. [86]

-Neuroblastomes à risque élevé : Dans une étude portant exclusivement sur des patients présentant un neuroblastome de stade 4 à haut risque avec une faible réponse à la chimiothérapie, une amélioration de la survie générale (SG) a été observée chez les patients traités par une tentative de résection chirurgicale par rapport à ceux bénéficiant d'une biopsie seule. Une mauvaise réponse à la chimiothérapie a été définie comme une réduction <50% du volume de la tumeur après la première évaluation de la réponse à la chimiothérapie. Tous les patients

avaient au moins un facteur de risque chirurgical avant le premier traitement. Les patients ont été stratifiés en deux groupes: biopsie uniquement (24) et le groupe opératoire (41), ce dernier étant ensuite divisé en résection macroscopique totale (95% de résection, 16) ou résection subtotale (50–95%,25). La SG à 3 ans chez les 65 patients était de 44,8+/-6,5% et la survie sans évènements (SSE) à 3 ans était de 32,7+/-6,1%. Une amélioration de la SG, mais pas de la SSE, a été observée chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale par rapport à ceux ayant subi une biopsie uniquement (SG: 55,4+/-8,1% vs 32,7+/-6,1%, ; SSE: 37,7+/-7,9% contre 24,2+/-9,3%). Un total de 19 patients ont eu des complications opératoires. Neuf des 16 patients du groupe de résection macroscopique totale contre 10 des 25 patients du groupe de résection subtotale ont présenté des complications sévères, qui tendaient à être significatives. Aucun avantage de survie n'a été observé entre les groupes. [87]

Il apparaît donc clairement que le rôle de la chirurgie dans les neuroblastomes localisés à faible risque reste clairement défini, la résection macroscopique totale pouvant être curative chez ces patients. Pour les patients à risque intermédiaire et élevé, le rôle est moins bien défini, mais de plus en plus de preuves appuient les efforts de résection macroscopique totale lorsque celle-ci peut être réalisée sans risquer une morbidité accrue. Cependant, une grande partie de ces données, provient d'études rétrospectives, et des études chirurgicales prospectives sont nécessaires pour mieux définir l'importance de la résection chirurgicale chez les patients à risque intermédiaire et élevé.

En ce qui concerne l'approche chirurgicale des tumeurs médiastinales, il s'agit traditionnellement d'une thoracotomie. En effet, la plupart des tumeurs thoraciques et médiastinales peuvent être réséquées par une thoracotomie, cependant, les tumeurs cervico-thoraciques et thoraciques hautes constituent un

défi unique. Ces tumeurs ne se prêtent souvent pas à une résection macroscopique totale par voie cervicale ou thoracique isolée. Ces dernières enveloppent souvent des nerfs et des structures vasculaires, ce qui nécessite une excellente exposition pour éviter les lésions iatrogènes et pour assurer une résection suffisante de la tumeur. Pour assurer une exposition adéquate, une thoracotomie antérieure bilatérale (approche «clamshell», voir Figure (20)), ou une combinaison incision supraclaviculaire-sternotomie-thoracotomie antérieure (approche «trappe-door», voir Figure (21)), peut être utilisée. Dans un examen rétrospectif de 17 patients atteints de tumeurs de la jonction cervico-thoracique, les deux approches ont permis d'obtenir d'excellents résultats avec une résection macroscopique totale de 94%. [88]

La thoracoscopie est également devenue une méthode intéressante pour la résection des neuroblastomes thoraciques localisés. Dans une revue rétrospective de 36 patients atteints de neuroblastome thoracique, une thoracotomie a été réalisée chez 26 patients et une thoracoscopie chez 11 patients. Il n'y avait pas de différence de SG (100%), de survie sans maladie (93,3% pour la thoracotomie ouverte versus 90% pour la thoracoscopie). Le groupe thoracoscopie avait une durée d'hospitalisation significativement réduite (2 versus 3,5 jours) [89]

Fraga et al [90] rapportent également le succès de l'utilisation de la chirurgie thoracique assistée par vidéo pour réséquer les tumeurs médiastinales (neuroblastome, ganglioneuroblastome, ganglioneurome) chez 17 enfants dans trois institutions différentes. La taille moyenne de la tumeur dans cette série était de 5 cm, mais les auteurs rapportent un succès dans la résection de tumeurs jusqu'à 18 cm. Bien que les facteurs de risque chirurgicaux n'aient pas été examinés dans cette étude, aucun de ces patients n'avait d'atteinte du canal rachidien. Seules deux complications ont été signalées (les deux syndrome de Horner) et la conversion

en procédure ouverte n'était en aucun cas nécessaire. Au cours d'une période médiane de suivi de 16 mois, ils n'ont observé aucun décès ni récurrence de la maladie. La thoracoscopie offre également l'avantage théorique d'une diminution des déformations de la paroi thoracique à long terme et de la scoliose associée à la thoracotomie postéro-latérale.

Concernant la localisation bilatérale du neuroblastome, les stratégies et modalités du traitement chirurgical ne sont pas clairement standardisées. L'âge au moment du diagnostic, la présence d'une amplification du gène NMYC, ainsi que le stade de la maladie sont les éléments primordiaux à prendre en considération pour décider de l'étendue de la résection ainsi que de la réalisation de celle-ci en un temps ou deux temps. Ainsi, une résection totale sera réalisée à chaque fois que cela est possible sans risquer une morbidité et une mortalité accrue. Quant aux temps de la chirurgie, il sera préférable de réaliser celle-ci en deux temps pour les tumeurs à MYCN non amplifié étant donné le faible risque de récurrence locale ainsi leur évolution favorable. [110]

Le siège précis de la tumeur au niveau thoracique est également un élément primordial à prendre en considération. En effet, les neuroblastomes de l'étage supérieur du médiastin sont localisés au-dessus de la crosse de l'aorte, le chirurgien peut ainsi avoir accès aux deux gouttières vertébro-médullaires rendant possible la résection en un seul temps à travers une thoracotomie droite ou gauche selon le côté prédominant de la tumeur. Cependant, certaines précautions sont à prendre :

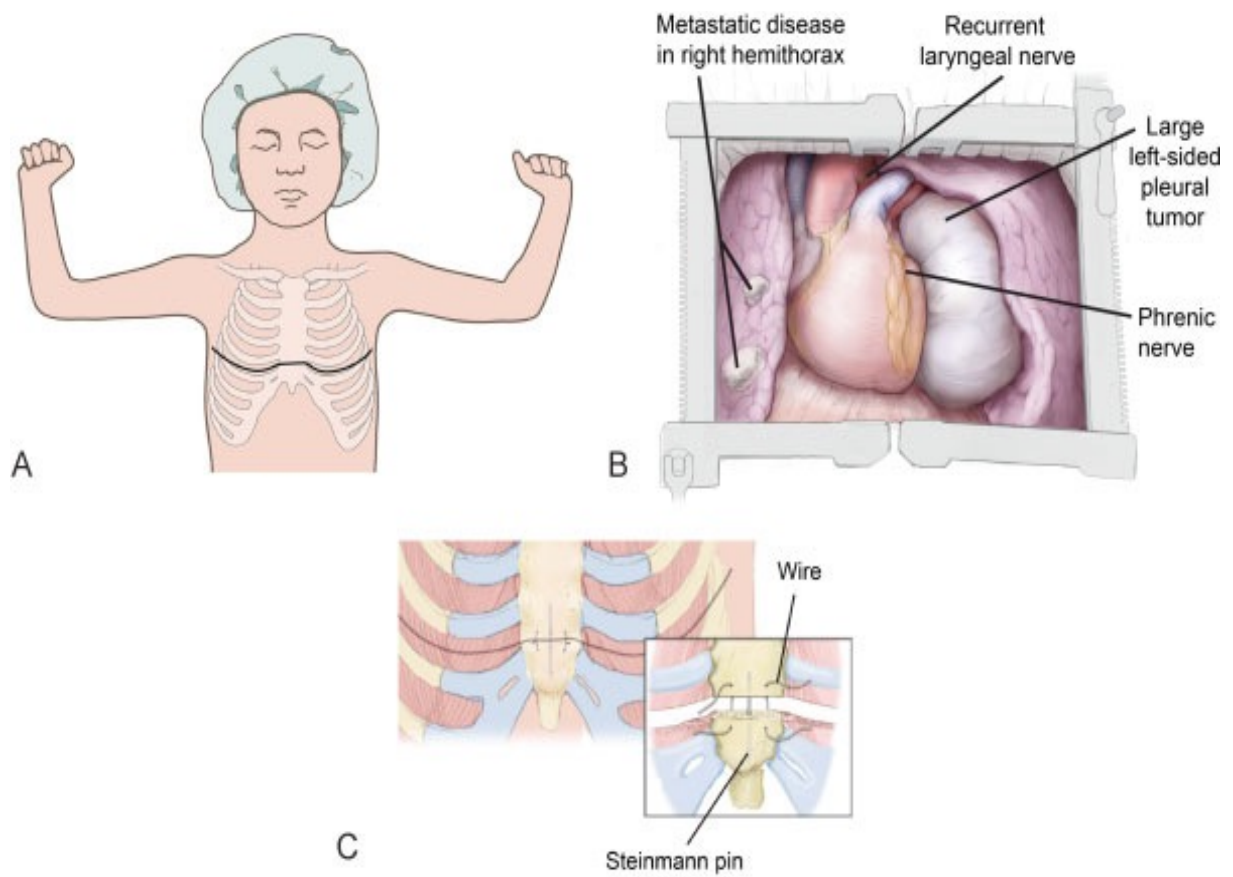
- Mise en place d'une sonde nasogastrique pour discerner l'œsophage thoracique.
- Repérage de la crosse de l'azygos et du pédicule sous clavier quand la thoracotomie est réalisée du côté droit.

- Repérage de la crosse de l'aorte et du pédicule sous clavier gauche lorsque la thoracotomie est réalisée du côté gauche.

Quant aux neuroblastomes siégeant au niveau du médiastin moyen et inférieur, ceux-ci devraient être réséqués en deux temps en réalisant une thoracotomie d'un côté puis de l'autre étant donné que le cœur et les gros vaisseaux entravent l'exposition et l'ablation de la tumeur bilatérale par une seule voie d'abord.

Dans notre étude, le patient présentait de multiples facteurs de risques chirurgicaux : Tumeur englobant les vaisseaux sous-claviers (tronc veineux brachio-céphalique), tumeur englobant les autres principaux vaisseaux (aorte), tumeur du médiastin inférieur, compression des bronches souches.

L'enfant a bénéficié d'un seul temps chirurgical consistant en une exérèse tumorale de la partie gauche de la tumeur ainsi qu'une partie de la tumeur droite et ce par thoracotomie transversale postéro-latérale gauche en regard du 5ème espace intercostal gauche.



© Memorial Sloan Kettering Cancer Center. All rights reserved.

Figure 20: thoracotomie par approche « clamshell », l'incision est réalisée avec les bras en abduction à 90° à l'épaule.

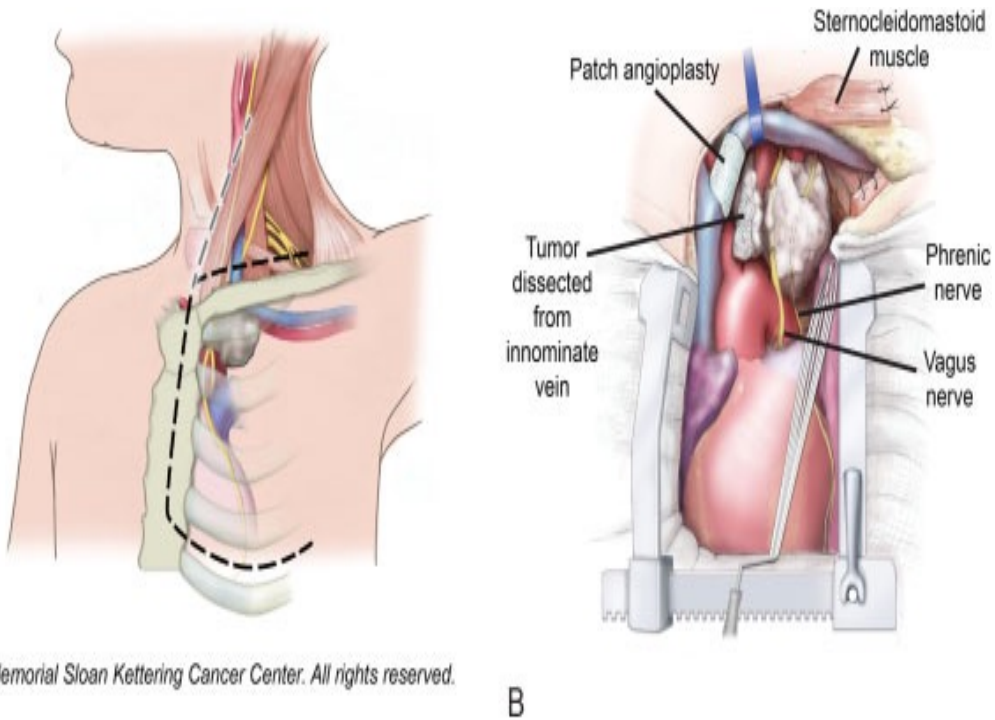


Figure 21: Approche Trap-Door : l'illustration (A) montre l'incision de thoracotomie par approche « Trap-Door » avec le bras homolatéral en abduction à 90 degrés à l'épaule. L'illustration (B) représente l'exposition d'une tumeur cervicothoracique gauche investissant l'artère sous clavière et les nerfs phrénique et vague.

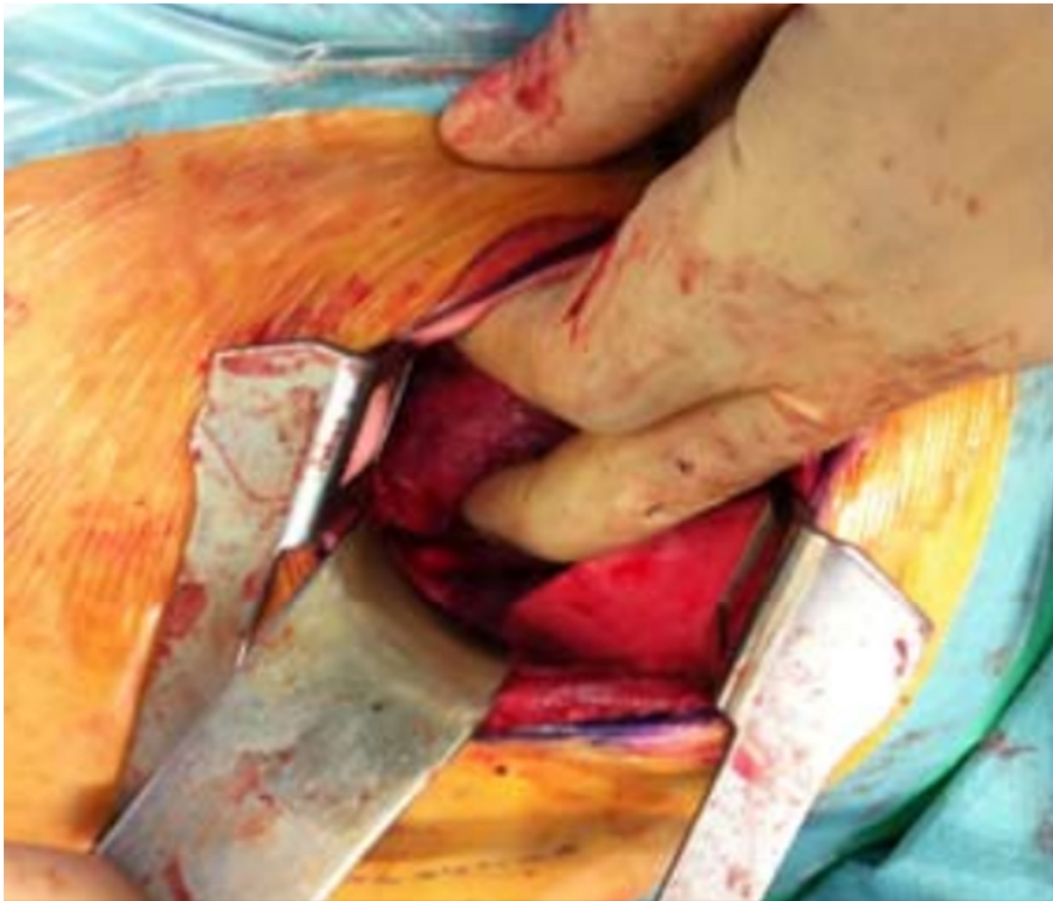


Figure 22 : Thoracotomie postéro-latérale.

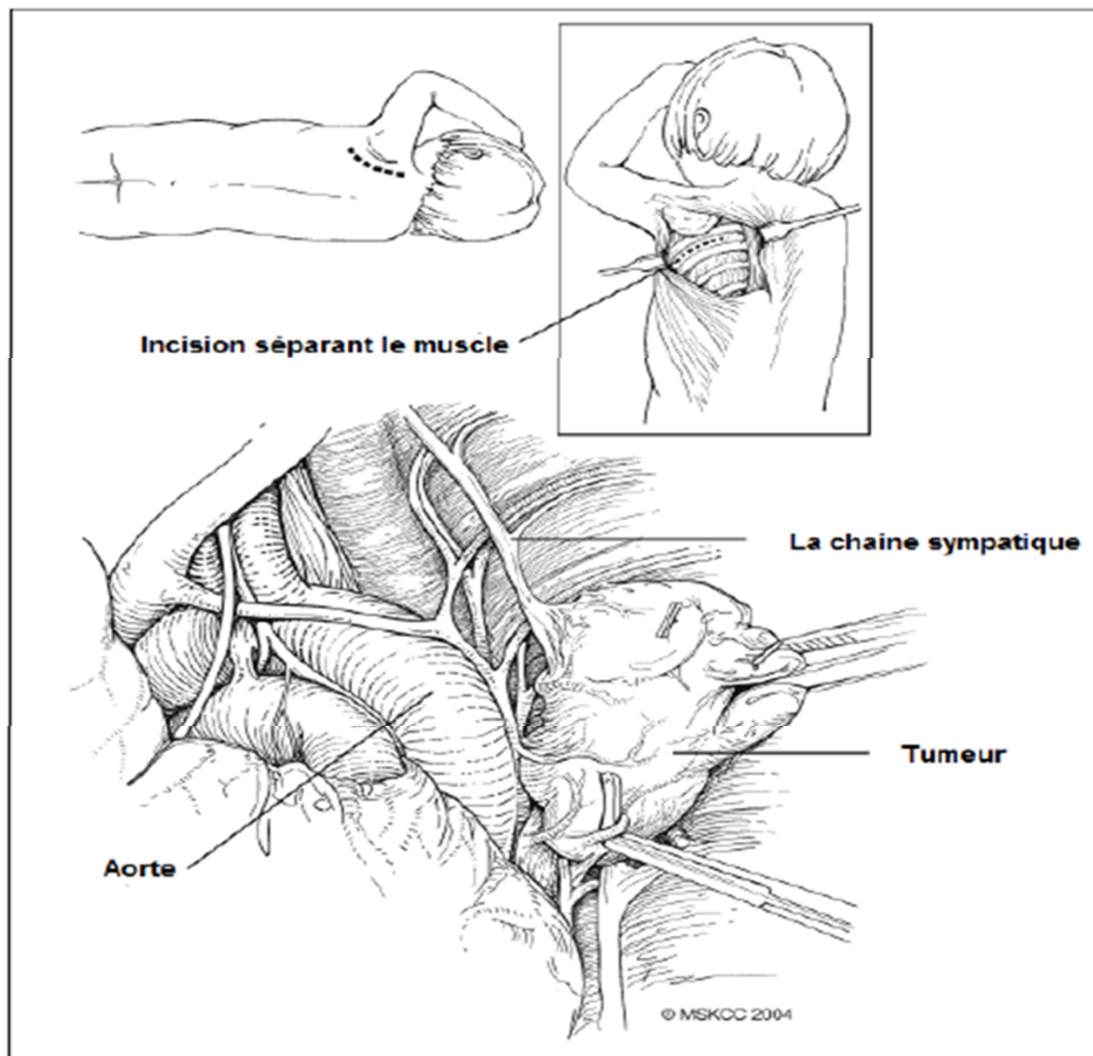


Figure 23: voie d'abord pour les tumeurs à localisation médiastinale postérieure

Tableau 4: stratégie thérapeutique NB.

Critères de choix			Stratégie thérapeutique
Age	Statut N-myc	Opérabilité et stade	
Age < 1 an	N-myc non amplifié	Localisé opérable	Chirurgie seule
		Localisé inopérable	Chimiothérapie de réduction, chirurgie
		Métastatique sans atteinte radiologique (4S)	Chimiothérapie brève si nécessaire. Chirurgie en question ?
		Métastatique avec atteinte osseuse radiologique (stade 4S)	Chimiothérapie intensive Chirurgie
	N-myc amplifié	Stade > ou = 2	Chimiothérapie intensive Chirurgie
Age > 1 an	Stade 4, quel que soit le statut de N-myc		Chimiothérapie intensive + Irradiation locale + Acide rétinoïque
	N-myc amplifié	Stade > ou = 2	
	N-myc non amplifié	Localisé opérable	Chirurgie seule
		Localisé inopérable	Chimiothérapie, Chirurgie

7- Perspectives thérapeutiques :

Le pronostic et l'approche thérapeutique du neuroblastome dépendent de la présentation de la tumeur, de l'expression de certains facteurs tels que MYCN, ALK et TrkB. De multiples approches thérapeutiques sont utilisées pour cibler MYCN, ALK et TrkB, ainsi que GD2, un antigène présent à la surface des cellules tumorales de neuroblastome. Dans ce sens, de nombreux efforts et développements thérapeutiques récents ont été réalisés afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique du neuroblastome.

7.1- Système d'administration direct de l'étoposide :

Les systèmes d'administration directes de médicaments ont longtemps été recherchés comme moyen de délivrer une chimiothérapie cytotoxique directement à une tumeur, tout en réduisant potentiellement les effets secondaires systémiques [91]. Yavuz et coll. ont utilisé des plaquettes de soie chargées d'étoposide pour cibler les tumeurs de neuroblastome [92]. Coburn et coll. ont également utilisé des fibres de soie et des gels chargés de vincristine et / ou de doxorubicine pour cibler ces tumeurs [93]. Les deux études ont permis d'atteindre des concentrations de médicament plus élevées dans les tumeurs et de limiter la croissance tumorale.

7.2- Association Vorinostat/MG132 :

Wu et coll. ont découvert que la co-administration d'un inhibiteur d'histone désacétylase (Vorinostat) avec l'inhibiteur du protéasome MG132 produisait des effets synergiques destructifs sur la lignée cellulaire de neuroblastome [94]. La combinaison induisait l'apoptose par action sur l'inhibiteur de croissance 5 (ING5). Cela peut fournir un nouveau schéma de chimiothérapie qui peut potentiellement agir sur les cellules de neuroblastome. Le vorinostat est actuellement approuvé pour le traitement du lymphome cutané à cellules T. Il fait également l'objet de deux essais de phase 2 pour évaluer son utilisation en association avec ¹³¹I-MIBG et pour une utilisation avec une immunothérapie chez les patients atteints de neuroblastome.

7.3- Traitement ciblant des gènes :

7.3.1- : Ciblage du gène MYCN :

JQ1 est une molécule inhibitrice qui cible la BRD4 (BRD2,3 et 4 sont des protéines activant la transcription du gène MYCN). [95]

Elle agit donc en interrompant la transcription de MYCN, conduisant à ses effets antitumoraux. Lee et al. a démontré in vitro que le traitement avec JQ1 diminuait la prolifération des lignées cellulaires de neuroblastome présentant une amplification MYCN [96]. De plus, le traitement JQ1 a aidé à la différenciation des cellules de neuroblastome à la fois in vitro et in vivo dans des modèles de xénogreffe de souris. OTX015 (Birabresib) est un inhibiteur synthétique qui empêche la liaison de BRD2, BRD3 et BRD4 aux histones acétylées. Semblable à JQ1, l'efficacité thérapeutique d'OTX015 est liée à son ciblage de BRD4 [97] . Hessen et Al. ont démontré que les lignées cellulaires de neuroblastome qui présentaient une amplification MYCN étaient plus sensibles au traitement avec OTX015. Dans ces lignées cellulaires, le traitement avec OTX015 a montré des réductions significatives de la viabilité cellulaire. De plus, dans les modèles de xénogreffe de souris, OTX015 a inhibé la croissance tumorale et prolongé considérablement la survie.

La difluorométhylornithine (DFMO, éflornithine) agit en inhibant de manière irréversible l'ODC (enzyme intervenant dans la croissance et la survie cellulaire). L'éflornithine est actuellement approuvée pour le traitement de la trypanosomiase, ainsi que de l'hirsutisme [98]. Lors du ciblage de l'ODC chez les souris, Hogarty et al. ont constaté que la progression tumorale pouvait être ralentie ou prévenue, et des effets synergiques ont été observés avec les agents de chimiothérapie cytotoxiques[99]. Lors de l'inhibition de l'ODC dans les cellules présentant une amplification MYCN ainsi que celles qui n'en présentent pas, la croissance tumorale a été inhibée. Le DFMO a été évalué dans un essai de phase I chez des patients atteints de neuroblastome récidivant ou réfractaire et a été jugé sûr à des doses allant jusqu'à 1500 mg / m² deux fois par jour [100]. Cependant,

d'autres études sont nécessaires pour déterminer l'efficacité du DFMO chez les patients atteints de neuroblastome.

7.3.2 : Inhibiteurs du gène ALK :

Le crizotinib est une petite molécule inhibitrice de ALK/ ROS1 (un récepteur tyrosine kinase codé par le gène ROS1). Il a été approuvé en 2011 pour le cancer du poumon non à petites cellules. Alors que le crizotinib a démontré son efficacité dans certains neuroblastomes, certaines mutations de l'ALK dans le neuroblastome contribuent au développement de résistances contre ce dernier [101].

En effet, une résistance au crizotinib et à d'autres inhibiteurs de l'ALK a été observée secondairement à des mutations dans le domaine de l'ALK kinase. Cette résistance intrinsèque a été la cible de plusieurs nouveaux inhibiteurs d'ALK. Le lorlatinib est un inhibiteur ALK / ROS1. Dans les études précliniques, le lorlatinib a démontré une puissance supérieure à celle du crizotinib [102]. De plus, dans les modèles de xénogreffe de souris contenant des mutations connues pour transmettre une résistance au crizotinib, le lorlatinib a démontré de puissants effets antitumoraux. Les résultats des études précliniques sur le lorlatinib suggèrent qu'il a un potentiel dans le neuroblastome résistant au crizotinib et peut être efficace en monothérapie [103]. Les résultats des essais cliniques sur le lorlatinib dans le carcinome pulmonaire non à petites cellules ont été prometteurs; cependant, les tests cliniques du lorlatinib sont insuffisants chez les patients atteints de neuroblastome.

7.3.3- : Inhibiteurs du gène codant pour le récepteur TRK:

Le TRK est un récepteur tropomyosine kinase appartenant à la famille des récepteurs neutrophine essentiels au développement du système nerveux

périphérique. On distingue les récepteurs TrkA retrouvés essentiellement dans les neuroblastomes à bas risque et les récepteurs TrkB retrouvés principalement dans les neuroblastomes à haut risque.

L'entrectinib est un inhibiteur sélectif de Trk, ALK et ROS1. Iyer et Al. ont examiné l'efficacité potentielle de l'entrectinib en tant qu'inhibiteur de TrkB [104]. L'entrectinib a été comparé à l'irinotécan, au témozolomide et à une combinaison des trois agents en utilisant des modèles de xénogreffe de souris.

L'entrectinib a inhibé l'autophosphorylation de TrkB et la croissance cellulaire in vitro. En outre, l'entrectinib a inhibé de manière significative la croissance tumorale dans les modèles de xénogreffe. Cette inhibition était encore renforcée lorsqu'elle était utilisée en association avec l'irinotécan et le témozolomide. L'entrectinib a affiché des résultats prometteurs dans plusieurs essais cliniques de phase I [105] et fait actuellement l'objet d'autres essais cliniques de phase I et II ciblant spécifiquement les tumeurs solides, y compris le neuroblastome et les tumeurs neuroendocrines.

8-Classification et facteurs pronostics :

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

8.1-Classification d'Evans :

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

8.2–Classification de l'INSS (International Neuroblastoma Staging System) :

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

8.3-Classification TNM :

La classification TNM comporte une classification par stades cliniques (CS), qui permet de juger de la situation pré thérapeutique, et une classification post-chirurgicale (PS) par stades pathologiques, qui permet d'adapter les traitements locaux postopératoires. Dans cette classification, T définit la tumeur primitive, N les ganglions lymphatiques régionaux et M les métastases.

➤Stades cliniques TNM

T0 : Pas de tumeur primitive
T1 : Tumeur unique < 5 cm
T2 : Tumeur unique de 5 à 10 cm
T3 : Tumeur unique > 10 cm
T4 : Tumeur multifocale
Tx : Non classable

N0 : Pas de signes d'envahissement
N1 : Présence d'adénopathies régionales
Nx : Non classable

M0 : Pas de signes de métastases à distance
M1 : Présence de métastases à distance
M2 : Non évaluable

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

➤ Stades cliniques post-opératoires (PS) :

PT0 : Pas de tumeur à l'examen histopathologique	PN0 : Pas d'envahissement
PT1 : Exérèse complète	PN1 : Envahissement ganglionnaire régional
PT3 : Résidu tumoral	- PN1a : Résection complète
- PT3a : Microscopique	- PN1b : Résection incomplète
- PT3b : Macroscopique < 10%	PNx : Non évaluable
tumeur	PM : Idem TNM
- PT3c : Macroscopique > 10%	

PSI	PT1	PN0/PNx	PM0
PSII	PT1	PN1a	PM0
PSIIIa	PT3a	PN0/PN1a/PNx	PM0
PSIIIb	PT3b Ou	Tout PN	PM0
PSIIIc	PT3c	Tout PN	PM0
PSIV	Tout PT	Tout PN	PM1
PSIV	PT4	Tout PN	Tout PM

8.4–International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) :

L'INRGSS (système international de stadification par catégorie de risque du neuroblastome) se fonde sur des examens d'imagerie effectués avant le traitement plutôt que sur la quantité de cancer retirée lors de la chirurgie.

L1 : La tumeur est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (localisée). Elle n'a envahi aucune structure vitale (la tumeur ne présente aucun facteur de risque défini par imagerie) et elle est confinée à une seule région du corps, comme le cou, le thorax, l'abdomen ou le pelvis.

L2 : La tumeur se trouve en 2 endroits différents dans le corps, souvent directement reliés, mais elle ne s'est pas propagée à des parties du corps éloignées de l'emplacement où elle a pris naissance (pas de propagation à distance). Par exemple, elle peut s'être propagée du côté gauche du thorax au côté gauche de l'abdomen. Les examens d'imagerie montrent la présence d'un facteur de risque ou plus, pouvant rendre la tumeur plus difficile à enlever par chirurgie.

Par exemple, la tumeur peut avoir envahi des structures vitales comme la colonne vertébrale.

M: Le cancer s'est propagé à des parties du corps éloignées de l'emplacement où la tumeur a pris naissance (métastases à distance).

MS: L'enfant est âgé de moins de 18 mois. Le cancer s'est propagé seulement à la peau, au foie, ou à la moelle osseuse. Si la tumeur s'est propagée à la moelle osseuse, moins de 10 % des cellules dans la moelle osseuse sont cancéreuses.

La scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine (MIBG) indique que les os et la moelle osseuse ne sont pas touchés par le cancer.

8.5–Groupes de risques :

L'évaluation du risque dépend des nombreux facteurs pronostiques cliniques et biologiques qui sont : l'âge, le stade INSS, l'amplification du MYCN, la ploïdie et l'histopathologie définissent trois groupes :

- Un groupe de bas risque : il regroupe principalement des stades 1, 2 et 4S
- Un groupe de risque intermédiaire : il regroupe les stades 3, et des stades 4 des patients de moins d'un an. Il n'inclut que des tumeurs qui n'amplifient pas le N-Myc.
- Un groupe de haut risque : inclut tous les stades 4 de plus de 1 an, mais aussi des tumeurs locorégionales avec N-Myc amplifié. Sont aussi inclus les stades 3 N-Myc non amplifié, mais avec une histologie défavorable.

9 -Suivi post-thérapeutique :

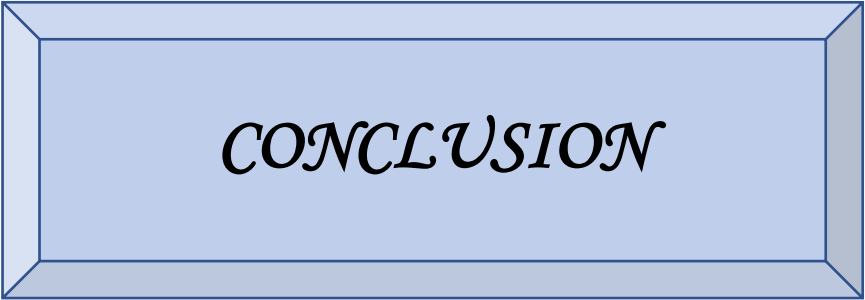
La nécessité d'assurer un suivi médical prolongé pour les patients traités pour un cancer dans l'enfance est actuellement reconnue par tous. La morbidité et la mortalité sont augmentées dans cette population à risque, essentiellement par

les effets indésirables tardifs du traitement. Leur diagnostic précoce est nécessaire pour une prise en charge optimale. [106], [107]

Dans le cas particulier du neuroblastome, ce suivi est d'autant plus indispensable que le risque de survenue d'événements tardifs tels que ré-évolution ou tumeur secondaire n'est pas négligeable, même si nous ne pouvons pas le quantifier. Ce suivi ne doit pas être nécessairement très rapproché, car il ne semble pas utile de faire un diagnostic précoce de ré-évolution ou tumeur secondaire et il est important d'aider le patient à avoir la meilleure qualité de vie possible. Une relation de confiance doit être instaurée entre le patient et l'équipe soignante. De plus, le suivi médical doit également permettre au patient d'être pris en charge de manière adéquate lorsque la masse tumorale pose un problème local, notamment lors du désir de grossesse chez une jeune femme.

La question primordiale est comment organiser le suivi médical ? Il y a lieu de constater que la plupart des services de pédiatrie ne sont pas adaptés pour assurer la prise en charge d'adultes, avec leurs spécificités et leurs comorbidités propres, sans oublier que les moyens ne sont souvent pas suffisants pour assurer le suivi d'une cohorte grandissant avec les années. [108].

Quel que soit le modèle de suivi, il est important de ne pas perdre de vue ces patients qui représentent un groupe particulièrement à risque parmi les survivants du cancer à l'âge pédiatrique.



CONCLUSION

Le neuroblastome est la tumeur extra-crânienne la plus fréquente chez l'enfant de moins de 15ans, venant au troisième rang après les hémopathies malignes et les tumeurs du système nerveux central.

La particularité du neuroblastome se résume dans son hétérogénéité clinique et génétique, allant d'une tumeur presque bénigne à une autre d'une extrême malignité, rendant ainsi son pronostic très variable.

L'évolution des moyens diagnostiques a facilité de manière considérable le diagnostic positif de neuroblastome mais également la détermination de son profil de malignité et d'agressivité.

Il apparaît clair que le rôle de la chirurgie dans les neuroblastomes localisés à faible risque reste clairement défini, la résection macroscopique totale pouvant être curative chez ces patients. Pour les patients à risque intermédiaire et élevé, le rôle est moins bien défini, mais de plus en plus de preuves appuient les efforts de résection macroscopique totale lorsque celle-ci peut être réalisée sans risquer une morbidité accrue, d'où l'importance d'évaluer et d'analyser le niveau de risque de neuroblastome ainsi que les facteurs de risques chirurgicaux. Vient ici le rôle prépondérant d'un traitement néo-adjuvant. En effet, après une période où beaucoup de tumeurs localisées présentant des facteurs de risque ont été opérées d'emblée, avec une morbidité importante, le message «pédagogique» de l'intérêt d'un traitement néo-adjuvant a été largement diffusé auprès de la communauté chirurgicale.



RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Titre : Neuroblastome bilatéral, à propos d'un cas avec revue de littérature.

Auteur : Erregragui Yassine

Mots clés : neuroblastome thoracique à localisation bilatérale, difficultés diagnostiques, prise en charge chirurgicale.

Neuroblastome bilatéral, à propos d'un cas avec revue de littérature.

Le neuroblastome est une tumeur caractérisée par une grande hétérogénéité clinique, allant d'une tumeur bénigne à une tumeur de très haute malignité. Le pronostic du neuroblastome varie énormément en fonction du stade et des caractéristiques biologiques de la tumeur. Notre travail a pour but de nous éclairer sur le rôle et la place de la chirurgie dans le traitement du neuroblastome. En effet, ce traitement varie en fonction du groupe à risque et peut aller de la chirurgie seule pour les tumeurs de stade 1 au traitement multimodal agressif des tumeurs amplifiées par MYCN. Bien que la chirurgie joue un rôle dans le traitement de tous les stades du neuroblastome, l'importance de ce rôle, en particulier l'étendue de la résection, dans le neuroblastome à haut risque continue d'évoluer. Des études ont démontré que les patients présentant une maladie à faible risque peuvent être traités par chirurgie seule. Des résumés récents ont soutenu le rôle d'une résection >90% de la tumeur primaire chez les patients à haut risque.

Notre travail s'intéresse également à l'intérêt d'un abord chirurgical moins invasif par thoracoscopie pour les tumeurs thoraciques localisées, et il s'avère que cette technique a pour avantage : une durée d'hospitalisation significativement réduite, ainsi qu'une diminution des déformations de la paroi thoracique à long terme et de la scoliose associée à la thoracotomie postéro-latérale.

Il est important de mettre l'accent également sur les nombreuses perspectives thérapeutiques prometteuses ciblant les différents gènes retrouvés au niveau des cellules neuroblastiques, ou encore les différents facteurs de croissance de ces dernières, mais également les traitements ayant pour but une administration directe des molécules de chimiothérapie au niveau du site tumoral pour une meilleure efficacité et une moindre toxicité systémique.

Enfin, le neuroblastome est une maladie qui nécessite une approche multidisciplinaire dans des centres spécialisés afin que les patients puissent bénéficier d'une prise en charge adéquate, d'un suivi régulier et rigoureux.

SUMMARY

Thesis : Bilateral thoracic neuroblastoma, a study of one case.

Author : Erregragui Yassine

Keywords : bilateral thoracic neuroblastoma, diagnostic difficulties, surgical treatment.

Neuroblastoma is a tumor characterized by clinical heterogeneity, ranging from a benign tumor to a tumor with very high malignancy. The prognosis for neuroblastoma varies depending on the stage and biological characteristics of the tumor. Our work aims to highlight the role and the place of surgery in the treatment of neuroblastoma. Indeed, this treatment varies according to the group risk and can range from only surgery for stage 1 tumors to aggressive multimodal treatment of tumors amplified by MYCN. Although surgery has a role in the treatment of all stages of neuroblastoma, the importance of this role, especially the extent of resection, in high-risk neuroblastoma continues to evolve. Studies have shown that patients with low risk disease can be treated with surgery alone. Recent abstracts have supported the role of > 90% resection of the primary tumor in high risk patients.

Our work focuses on the interest of a less invasive surgical approach by thoracoscopy for localized thoracic tumors, and it turns out that this technic has the following advantages: a significantly reduced hospital stay, reduction of risk of long-term chest wall deformities and scoliosis associated with posterolateral thoracotomy.

It is important to focus also on the many promising therapeutic perspectives targeting the different genes found in neuroblastic cells, or the different growth factors present in these cells, but also treatments aimed at direct administration of chemotherapy at the tumor site for better efficiency and less systemic toxicity.

Finally, neuroblastoma is a disease that requires a multidisciplinary approach in specialized centers so that patients can benefit from adequate management, regular and rigorous therapeutic follow-up.

ملخص

أطروحة بعنوان ورم العصبية الصدري

المؤلف :ياسين الريراكي

كلمات مفاتيح ورم العصبية الصدري ثنائي الموقع ، صعوبات التشخيص ، إمكانيات العلاج الجراحي

ورم العصبية هو ورم يتميز بعدم تجانس كبير ، بدءًا من الورم الحميد

إلى الورم الخبيث .يختلف تشخيص الورم اختلافاً كبيراً اعتماداً على المرحلة والخصائص البيولوجية للورم .يهدف عملنا إلى إلقاء الضوء على دور الجراحة في علاج الورم .في الواقع ، يختلف هذا العلاج ويمكن أن يتراوح من الجراحة وحدها إلى العلاج متعدد الوسائط .على الرغم من أن الجراحة تلعب دوراً في علاج جميع مراحل الورم ، إلا أن أهمية هذا الدور ، وخاصة مدى الاستئصال ، في الورم عالي الخطورة يستمر في التطور .أظهرت الدراسات أن المرضى الذين يعانون من مرض منخفض الخطورة يمكن علاجهم بالجراحة وحدها .دعمت الملخصات الحديثة دور استئصال أكثر من 90% من الورم الرئيسي في المرضى المعرضين لخطر كبير .

يهتم عملنا أيضاً بنهج جراحي أقل توغلاً عن طريق تنظير الصدر لأورام الصدر الموضعية واتضح أن هذه التقنية لها ميزة :تقليل الإقامة في المستشفى بشكل كبير ، بالإضافة إلى تقليل تشوهات جدار الصدر على المدى الطويل.

من المهم أيضاً التركيز على العديد من وجهات النظر العلاجية الواعدة التي تستهدف الجينات المختلفة الموجودة في الخلايا الورمية العصبية ، أو عوامل النمو المختلفة لهذه الخلايا ، ولكن أيضاً العلاجات التي تهدف إلى التطبيق المباشر لجزيئات العلاج الكيميائي في موقع الورم لتحسين الفعالية وتقليل السمية . أخيراً ، ورم العصبية الصدري هو مرض يتطلب نهجاً متعدد التخصصات في المراكز المتخصصة حتى يتمكن المرضى من الاستفادة من الرعاية المناسبة والمراقبة المنتظمة والصارمة.



BIBLIOGRAPHIE

- [1]. P. Pla *et al.*, «Cadherins in neural crest cell development and transformation», *J. Cell. Physiol.*, vol. 189, n^o 2, p. 121-132, nov. 2001.
- [2]. M. Minoux et F. M. Rijli, « Molecular mechanisms of cranial neural crest cell migration and patterning in craniofacial development », *Dev. Camb. Engl.*, vol. 137, n^o 16, p. 2605-2621, août 2010.
- [3]. T. R. Gershon, O. Oppenheimer, S. S. Chin, et W. L. Gerald, « Temporally Regulated Neural Crest Transcription Factors Distinguish Neuroectodermal Tumors of Varying Malignancy and Differentiation », *Neoplasia N. Y. N.*, vol. 7, n^o 6, p. 575-584, juin 2005.
- [4]. P. E. Zage, C. U. Louis, et S. L. Cohn, « New Aspects of Neuroblastoma Treatment: ASPHO 2011 Symposium Review », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 58, n^o 7, p. 1099-1105, juill. 2012.
- [5]. Les cellules des crêtes neurales : « la seule chose intéressante » chez les vertébrés ? T. Laurin , P. Combemorel, Mai 2018 .
- [6]. Origin and mechanism of neuroblastoma, Shoma Tsubota and Kenji Kadomatsu , *oncoscience*, vol 4(7-8) , July 2017.
- [7]. Anatomie fonctionnelle, Agnès Servant-Laval, faculté de médecine Pierre et Marie-Curie, 2006-2007.
- [8]. Atlas d'anatomie du thorax : planches anatomiques légendées, Antoine Micheau, Denis Hoa, Août 2020.
- [9]. Item 203 (ex item 324) – Opacités et masses intrathoraciques chez l'enfant et chez l'adulte, Collège français des pathologistes, Université médicale virtuelle francophone, 2013.
- [10]. Cancer de l'enfant, item 144, Université Toulouse III, Paul Sabatier.
- [11]. Le neuroblastome, institut Gustave-Roussy, Dr Anne d'andon, Dr François Pein, Dr Dominique Valteau-Couanet, Dr Dominique Couanet, Dr Olivier Hartmann, Septembre 2004.
- [12]. S. Benchekroun et R. Alia, « Collection Medecines Sciences et Santé », p. 142.

- [13]. Key statistics about neuroblastoma, American cancer society, April 2021.
- [14]. H. K. Goon, D. H. Cohen, et J. G. Harvey, «Review of thoracic neuroblastoma », *J. Paediatr. Child Health*, vol. 20, n^o 1, p. 17-21, mars 1984.
- [15]. L. M. K. Wilson et G. J. Draper, « Neuroblastoma, Its Natural History and Prognosis: A Study of 487 Cases », *Br. Med. J.*, vol. 3, n^o 5926, p. 301-307, août 1974.
- [16]. P. B. Hesselning, K. Ankone, G. Wessels, J. W. Schneider, L. D. Plessis, et S. Moore, « Neuroblastoma in southern Africa: epidemiological features, prognostic factors and outcome », *Ann. Trop. Paediatr.*, vol. 19, n^o 4, p. 357-363, déc. 1999.
- [17]. Le neuroblastome, réseau d'hématologie et d'oncologie pédiatrique PACA et Corse, décembre 2009.
- [18]. **Review of thoracic neuroblastoma** , H. K. GOON, D.H. COHEN and J. G. HARVEY, Department of Surgery, Royal Alexandra Hospital for Children, Sydney, NSW
- [19]. R. M. Filler, D. G. Traggis, N. Jaffe, et G. F. Vawter, « Favorable outlook for children with mediastinal neuroblastoma », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 7, n^o 2, p. 136-143, avr. 1972.
- [20]. Pein F, Bernard J, Couanet D et al., « Le neuroblastome ». 2004.
- [21]. Neuroblastome ou sympathoblastome, Professeur Dominique Plantaz, Janvier 2004.
- [22]. Hiorns, M., Owens, C. Radiology of neuroblastoma in children. *Eur Radiol* **11**, 2071–2081 (2001).
- [23]. Alapetite C, Chastagner P, Choux M, Doz F, Gaboriaud G, Pontvert D, Sarradet A (2000) In Standards, options et recommandations. Médulloblastome de l'enfant, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, November 2000

[24]. A. Mong, M. Epelman, et K. Darge, « Ultrasound of the pediatric chest », *Pediatr. Radiol.*, vol. 42, n^o 11, p. 1287-1297, nov. 2012.

[25]. Prenatally detected thoracic neuroblastoma

Yejin Park, Hyun Jin Lee, Yun Ji Jung, Joon Ho Lee, Ja Young Kwon, Young-Han Kim, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Women's Life Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea.

[26]. Radiology of neuroblastoma in children M. P. Hiorns, C. M. Owens
Department of Diagnostic Imaging, Hospital for Sick Children, Great Ormond Street, London WC1N 3JH, UK

[27]. Neuroblastome, Hervé Brisse, Jean Michon, Dominique Couanet, Sylvia Neuenschwander, Institut Curie Paris, Institut Gustave Roussy Villejuif.

[28]. Abramson SJ (1997) Adrenal neoplasms in children. *Radiol Clin North Am* 35: 141-1453

[29]. G. Bleeker *et al.*, « 123I-Mibg scintigraphy and 18F-Fdg-Pet imaging for diagnosing neuroblastoma », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n^o 9, sept. 2015.

[30]. Frappaz D, Giammarile F, Thiesse P et al. (1997) False positive MIBG scan. *Med Pediatr Oncol* 29: 589-592

[31]. Shulkin BL, Hutchinson RJ, Castle VP et al. (1996) Neuroblastoma: positron emission tomography with 2-[fluorine- 18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Radiology* 199: 743-750

[32]. M. Breton, N. Jehanno, V. Lebon, J. L. Alberini, et M. Wartski, « Imagerie fonctionnelle et métabolique du neuroblastome en 2016 », *Médecine Nucl.*, vol. 40, n^o 5, p. 349-363, oct. 2016.

[33]. Neuroblastomes. Aspects cliniques et thérapeutiques actuels. Apports de la biologie moderne. O. HARTMANN et M. FAVROT, *La Revue de Praticien* (Paris), 1993, 43:17, 2182-6.

[34]. Prise en charge anatomo-pathologique des tumeurs pédiatriques, Louise Galmiche, 2016.

- [35]. H. Shimada, I. M. Ambros, L. P. Dehner, J. Hata, V. V. Joshi, et B. Roald, «Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee », *Cancer*, vol. 86, n^o 2, p. 349-363, juill. 1999.
- [36]. I. Janoueix-Lerosey *et al.*, « Overall Genomic Pattern Is a Predictor of Outcome in Neuroblastoma », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n^o 7, p. 1026-1033, mars 2009.
- [37]. Atif A. Ahmed, Lei Zhang, Naresh Reddivalla & Maxine Hetherington (2017): Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors, *Pediatric Hematology and Oncology*
- [38]. Katzenstein HM, Bowman LC, Brodeur GM, et al. Prognostic significance of age, MYCN onco- gene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience – a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 1998;16:2007
- [39]. George RE, London WB, Cohn SL, et al. Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:6466–6473.
- [40]. Schleiermacher G, Janoueix-Lerosey I, Ribeiro A, et al. Accumulation of segmental alterations determines progression in neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:3122–3130.
- [41]. Spitz R, Hero B, Ernestus K, Berthold F. Deletions in chromosome arms 3p and 11q are new prognostic markers in localized and 4s neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2003;9:52–58.
- [42]. Gilbert F, Feder M, Balaban G, Brangman D, Lurie DK, Podolsky R, Rinaldt V, Vinikoor N, Weisband J: **Human neuroblastomas and abnormalities of chromosomes 1 and 17.** *Cancer Res* 1984, **44(11)**:5444-5449.
- [43]. Bown N, Cotterill S, Lastowska M, et al. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med.* 1999;340:1954–1961.

- [44]. Theissen J, Oberthuer A, Hombach A, et al. Chromosome 17/17q gain and unaltered profiles in high resolution array-CGH are prognostically informative in neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53:639–649.
- [45]. Brodeur GM, Sekhon G, Goldstein MN: Chromosomal aberrations in human neuroblastomas. *Cancer* 1977, **40(5)**:2256-2263.
- [46]. Caron H, van Sluis P, de Kraker J, et al. Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*. 1996;334:225–230.
- [47]. De Brouwer S, De Preter K, Kumps C, et al. Meta-analysis of NBs reveals a skewed ALK mutation spectrum in tumors with MYCN amplification. *Clin Cancer Res*. 2010;16: 4353–4362.
- [48]. Takeda O, Homma C, Maseki N, Sakurai M, Kanda N, Schwab M, Nakamura Y, Kaneko Y: There may be two tumor suppressor genes on chromosome arm 1p closely associated with biologically distinct subtypes of neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1994, **10(1)**:30-39
- [49]. Carén H, Erichsen J, Olsson L, et al. High-resolution array copy number analyses for detection of deletion, gain, amplification and copy-neutral LOH in primary neuroblastoma tumors: four cases of homozygous deletions of the CDKN2A gene. *BMC Genomics*. 2008;9:353.
- [50]. Attiyeh EF, London WB, Mossé YP, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2005;353:2243–2253
- [51]. Buckley PG, Alcock L, Bryan K, et al. Chromosomal and microRNA expression patterns reveal biologically distinct subgroups of 11q- neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2010;16:2971–2978.
- [52]. Nowacki S, Skowron M, Oberthuer A, et al. Expression of the tumour suppressor gene CADM1 is associated with favourable outcome and inhibits cell survival in neuroblastoma. *Oncogene*. 2008;27:3329–3338.
- [53]. Thompson PM, Seifried BA, Kyemba SK, et al. Loss of heterozygosity for chromosome 14q in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:28–31
- [54]. Azarova AM, Gautam G, George RE. Emerging importance of ALK in neuroblastoma. *Semin Cancer Biol*. 2011;21(4):267–275.

- [55]. Nakagawara A, Arima M, Azar CG, Scavarda NJ, Brodeur GM. Inverse relationship between trk expression and N-myc amplification in human neuroblastomas. *Cancer Res* 1992;52:1364–8.
- [56]. Suzuki T, Bogenmann E, Shimada H, Stram D, Seeger RC. Lack of high-affinity nerve growth factor receptors in aggressive neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:377–84.
- [57]. V. Combaret *et al.*, « Clinical relevance of TRKA expression on neuroblastoma: comparison with N-MYC amplification and CD44 expression », *Br. J. Cancer*, vol. 75, no 8, p. 1151-1155, 1997.
- [58]. Jairam V, Roberts KB, Yu JB. Historical trends in the use of radiation therapy for pediatric cancers: 1973e2008. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:e151ee155
- [59]. Sultan I, Ghandour K, Al-Jumaily U, Hashem S, Rodriguez- Galindo C. Local control of the primary tumour in metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2009;45:1728e1732.
- [60]. Gutierrez JC, Fischer AC, Sola JE, Perez EA, Koniaris LG. Markedly improving survival of neuroblastoma: a 30-year analysis of 1,646 patients. *Pediatr Surg Int* 2007;23:637e646.
- [61]. Pai Panandiker AS, McGregor L, Krasin MJ, Wu S, Xiong X, Merchant TE. Locoregional tumor progression after radiation therapy influences overall survival in pediatric patients with neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1161e1165.
- [62]. Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, Altshuler G, Smith IE, Nitschke R, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991;9:789e795
- [63]. IMAT Neuroblastoma Children's Cancer Trials Team Cancer Research UK Clinical Trials Unit (CRCTU), Institute of Cancer and Genomic Sciences, University of Birmingham
- [64]. The Evidence for External Beam Radiotherapy in High-Risk Neuroblastoma of Childhood: A Systematic Review S. Arumugam *, N.J. Manning-Cork *, J.E. Gains *, T. Boterberg y, M.N. Gaze * * Department of Oncology, University

College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK and Department of Radiation Oncology, Ghent University Hospital, Gent, Belgium

[65]. Couanet D, Valteau-Couanet D, *Neuroblastome*, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris)., vol. Pédiatrie, 4-100-E-80. 2006

[66]. J. Lumbroso, O. Hartmann, et M. Schlumberger, « Therapeutic use of [131I]metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. “Société Française d’Oncologie Pédiatrique” and Nuclear Medicine Co-investigators », *J. Nucl. Biol. Med. Turin Italy 1991*, vol. 35, no 4, p. 220-223, déc. 1991. ^[1]_{SEP}

[67]. Garaventa A, Bellagamba O, Lo Piccolo MS, et al. 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients. *Br J Cancer* 1999;81(8):1378–1384

[68]. Klingebiel T, Berthold F, Treuner J, et al. Metaiodobenzyl- ^[1]_{SEP}guanidine (mIBG) in treatment of 47 patients with neuro- blastoma: results of the German neuroblastoma trial. *Med Pediatr Oncol* 1991;19(2):84–88 ^[1]_{SEP}

[69]. Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B, et al. Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998;16(1):229–236.

[70]. Goldberg SS, DeSantes K, Huberty JP, et al. Engraftment after myeloablative doses of 131I-metaiodobenzylguanidine followed by autologous bone marrow transplantation for treatment of refractory neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1998;30(6):339–346.

[71]. DuBois SG, Messina J, Maris JM, et al. Hematologic toxicity of high-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy for advanced neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2004;22(12): 2452–2460.

[72]. Matthay KK, Yanik G, Messina J, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1054–1060

[73]. De Kraker J, Hoefnagel KA, Verschuur AC, van Eck B, van Santen HM, Caron HN. Iodine-131-metaiodo- benzylguanidine as initial induction therapy in

stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *Eur J Cancer* 2008;44(4):551–556.

[74]. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy Susan E. Sharp MD, Andrew T. Trout MD, Brian D. Weiss MD, Michael J. Gelfand MD

[75]. Haase GM, O’Leary MC, Ramsay NKC, et al. (1991) Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 26:1119–1124

[76]. Kiely EM (1994) The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 29:128–133

[77]. Haase GM, Wong WY, de Lorimier AA, et al. (1989) Improvement in survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 24:194–200

[78]. W. L. Furman *et al.*, «Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children », *J. Clin. Oncol.*, vol. 17, no 6, p. 1815-1824, juin 1999.

[79]. . G. Vassal *et al.*, « DNA-Topoisomerase I, a new target for the treatment of neuroblastoma », *Eur. J. Cancer*, vol. 33, no 12, p. 2011-2015, oct. 1997.

[80]. H. Rubie *et al.*, « Unresectable localized neuroblastoma: improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. Neuroblastoma Study Group of the Société Française d’Oncologie Pédiatrique (SFOP) », *Br. J. Cancer*, vol. 77, no 12, p. 2310-2317, juin 1998. [SEP]

[81]. A. Laprie *et al.*, «High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the outcome of patients with international neuroblastoma staging system Stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification », *Cancer*, vol. 101, no 5, p. 1081-1089, sept. 2004.

[82]. . M. Guglielmi *et al.*, « Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: Does it affect the clinical course? », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 14, p. 1537-44, juin 1996.

[83]. Advances in the Surgical Treatment of Neuroblastoma: A Review Jennifer M. Murphy1 Michael P. La Quaglia1

1Department of Surgery, Pediatric Surgical Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York, United States

[84].. G. Cecchetto *et al.*, « Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no 33, p. 8483-8489, nov. 2005.

[85].. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1842–1848 [L]_[SEP]

[86]. . Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al; Children's Oncology Group. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363(14):1313–1323 [L]_[SEP]

[87]. Du L, Liu L, Zhang C, et al. Role of surgery in the treatment of patients with high-risk neuroblastoma who have a poor response to induction chemotherapy. *J Pediatr Surg* 2014;49(4):528–533

[88]. Christison-Lagay ER, Darcy DG, Stanelle EJ, Dasilva S, Avila E, La Quaglia MP. “Trap-door” and “clamshell” surgical approaches for the management of pediatric tumors of the cervicothoracic junction and mediastinum. *J Pediatr Surg* 2014;49(1):172–176, discussion 176–177

[89]. Malek MM, Mollen KP, Kane TD, Shah SR, Irwin C. Thoracic neuroblastoma: a retrospective review of our institutional experience with comparison of the thoracoscopic and open approaches to resection. *J Pediatr Surg* 2010;45(8):1622–1626

[90]. raga JC, Rothenberg S, Kiely E, Pierro A. Video-assisted thoracic surgery resection for pediatric mediastinal neurogenic tumors. *J Pediatr Surg* 2012;47(7):1349–1353

[91]. Wolinsky, J.B., Colson, Y.L., Grinstaff, M.W., 2012. Local drug delivery strategies for cancer treatment: gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers. *J. Control. Release* 159, 14–26.

- [92]. Yavuz, B., Zeki, J., Coburn, J.M., et al., 2018. In vitro and in vivo evaluation of etoposide – silk wafers for neuroblastoma treatment. *J. Control. Release* 285, 162–171.
- [93]. Federico, S.M., McCarville, M.B., Shulkin, B.L., et al., 2017. A pilot trial of humanized anti-GD2 monoclonal antibody (hu14.18k322a) with chemotherapy and natural killer cells in children with recurrent/refractory neuroblastoma. *Clin. Cancer Res.* 23, 6441–6449.
- [94]. Wu, J.C., Jiang, H.M., Yang, X.H., Zheng, H.C., 2018. ING5-mediated antineuroblastoma effects of suberoylanilide hydroxamic acid. *Cancer Med.* 7, 4554–4569.
- [95]. Schnepf, R.W., Maris, J.M., 2013. Targeting MYCN: a good BET for improving neuro- blastoma therapy? *Cancer Discov.* 3, 255–257.
- [96]. Lee, S., Rellinger, E.J., Kim, K.W., et al., 2015. Bromodomain and extraterminal inhibition blocks tumor progression and promotes differentiation in neuroblastoma. *Surgery* 158, 819–826.
- [97]. Henssen, A., Althoff, K., Odersky, A., et al., 2016. Targeting MYCN-driven transcription by BET-bromodomain inhibition. *Clin. Cancer Res.* 22, 2470–2481
- [98]. Bassiri, H., Benavides, A., Haber, M., et al., 2015. Translational development of di- fluoromethylornithine (DFMO) for the treatment of neuroblastoma. *Transl. Pediatr.* 4, 226–238.
- [99]. Hogarty, M.D., Norris, M.D., Davis, K., et al., 2008. ODC1 is a critical determinant of MYCN oncogenesis and a therapeutic target in neuroblastoma. *Cancer Res.* 68, 9735–9745.
- [100]. Saulnier Sholler, G.L., Gerner, E.W., Bergendahl, G., et al., 2015. A Phase I trial of DFMO targeting polyamine addiction in patients with relapsed/refractory neuroblastoma. *PLoS One* 10, e0127246.
- [101]. Brodeur, G.M., Iyer, R., Croucher, J.L., et al., 2014. Therapeutic targets for neuro- blastomas. *Expert Opin. Ther. Targets* 18, 277–292.
- [102]. Infarinato, N.R., Park, J.H., Krytska, K., et al., 2016. The ALK/ROS1 inhibitor PF- 06463922 overcomes primary resistance to crizotinib in ALK-driven neuroblastoma. *Cancer Discov.* 6, 96–107.

- [103]. Guan, J., Tucker, E.R., Wan, H., et al., 2016. The ALK inhibitor PF-06463922 is effective as a single agent in neuroblastoma driven by expression of ALK and MYCN. *Dis. Model. Mech.* 9, 941–952.
- [104]. Iyer, R., Wehrmann, L., Golden, R.L., et al., 2016. Entrectinib is a potent inhibitor of Trk- driven neuroblastomas in a xenograft mouse model. *Cancer Lett.* 372, 179–186.
- [105]. Drilon, A., Siena, S., Ou, S.I., et al., 2017. Safety and antitumor activity of the multi- targeted Pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two Phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 7, 400–409.
- [106]. A. C. Mertens, « Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 48, no 7, p. 723-726, juin 2007. ^[1]_{SEP}
- [107]. R. Blaauwbroek, K. H. Groenier, W. A. Kamps, B. Meyboom-de Jong, et A. Postma, « Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 18, no 11, p. 1898-1902, nov. 2007.
- [108]. D. R. Freyer et L. Brugieres, « Adolescent and young adult oncology: transition of care», *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 50, no 5 Suppl, p. 1116-1119, mai 2008.
- [109]. Staged resection of a bilateral thoracic and bilateral adrenal neuroblastoma, Department of Pediatric Surgery, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou, China, Department of Pathology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou, 510623, China, Manna Zheng, Jiahao Li, Chao Hu, Tianbao Tan, Jiliang Yang, Jing Pan, Yan Zou, Huilin Niu, Tianyou Yang
- [110]. Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: Results of the prospective trials , NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008;26:1504-1510.
- [111]. **Mancilla**, T.R.; Iskra, B.; Aune, G.J. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children. *Compr. Physiol.* **2019**, 9, 905–931
- [112]. Pio, L.; Avanzini, S.; Mattioli, G.; Martucciello, G.; Sementa, A.R.; Conte, M.; Gigliotti, A.; Granata, C.; Leva, E.; Fagnani, A.M.; et al. Perioperative

management of hypertensive neuroblastoma: A study from the Italian Group of Pediatric Surgical Oncologists (GICOP). *J. Pediatr. Surg.* **2017**, 52, 1633–1636.

[113]. Kinney MA, Narr BJ, and Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:359-69

[114]. Pelton, J.J.; Ratner, I.A. Neuroblastoma of the thoracic inlet. *J. Pediatr. Surg.* **1990**, 25, 547–549.

[115]. Johnson, B.L.; Todd, H.F.; Vasudevan, S.A.; Nuchtern, J.G.; Patel, N.V.; Naik-Mathuria, B.J. Subcutaneous analgesic system versus epidural for post-operative pain control in surgical pediatric oncology patients. *J. Pediatr. Surg.* **2021**, 56, 104–109

[116]. Gonzalez, K.W.; Dalton, B.G.; Millspaugh, D.L.; Thomas, P.G.; St Peter, S.D. Epidural versus Patient-Controlled Analgesia after Pediatric Thoracotomy for Malignancy: A Preliminary Review. *Eur. J. Pediatr. Surg.* **2016**, 26, 340–343

[117]. Yeung, J.H.Y.; Gates, S.; Naidu, B.V.; Wilson, M.J.A.; Gao Smith, F. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, 2, CD009121

[118]. Kot, P.; Rodriguez, P.; Granell, M.; Cano, B.; Rovira, L.; Morales, J.; Broseta, A.; De Andrés, J. The erector spinae plane block: A narrative review. *Korean J. Anesthesiol.* **2019**, 72, 209–220.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 286

سنة: 2021

ورم العصبية الصدري

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف

السيد: ياسين الركراكي

المزداد في

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: ورم العصبية الصدري ثنائي الموقع، صعوبات التشخيص، إمكانات العلاج الجراحي
ورم العصبية هو ورم يتميز بعدم تجانس كبير، بدءًا من الورم الحميد

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس
ومشرف
عضوا

السيد منير كسرى
أستاذ في جراحة الأطفال
السيدة أمينة كيلى

عضوا

أستاذة في طب الأطفال
السيدة ليلى حسيسن

عضوا

أستاذة في طب الأطفال
السيدة مارية لكابري

عضوا

أستاذة في طب الأطفال
السيدة عزيزة بنتاهيلا

أستاذة مبرزة في الإنعاش والتخدير