

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 02

LES TUMEURS SOLIDES NÉONATALES
À PROPOS DE 45 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Mouna BOURCHIH
Née le 02 Septembre 1991 à Kenitra

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeurs solides - Nouveau-né - Diagnostic anténatal - Chimiothérapie - Chirurgie.

JURY

Mr. M. KHATTAB

Professeur de pédiatrie

PRESIDENT

Mme. M. EL KABABRI

Professeur de pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. M. KISRA

Professeur de chirurgie pédiatrique

JUGES

Mme. A.KILI

Professeur de pédiatrie

Mme. L. HESSISSEN

Professeur de pédiatrie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31





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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

Décembre 1988

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

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

Mars 1994

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

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

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

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

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



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique



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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

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

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

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



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

ORL

Décembre 2001

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

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



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

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

Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif

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

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

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



Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

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

Anesthésie Réanimation

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



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne



Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

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



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

Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

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

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

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

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

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

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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



Dédicaces



A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

*Qu'Allah tout puissant vous garde et vous procure santé,
bonheur et longue vie*

الى جدتي

حفظك الله وادامك شمعۃ تضيء قلبنا

A ma chère soeur

Je te souhaite bonheur et prospérité, Qu'Allah te protège et exerce tes souhaits.

A mes chères tantes et oncles

Merci pour votre soutien merci pour vos encouragements, je vous serai reconnaissante pour le reste de mes jours.

A Tous mes chers collègues et confrères en particulier Boutaina, Fatima-Zahra, Rehab et Soukayna

Je vous remercie pour votre soutien et je vous souhaite le meilleur dans votre vie professionnelle et familiale.

Remerciements



A notre cher maître et président du jury

Le professeur M. Khattab

Professeur de pédiatrie

Chef de service d'hématologie et oncologie pédiatrique,

A l'hôpital d'enfant Rabat

Cher maître,

Je perçois avec grand estime votre présence en tant que président de thèse.

Permettez- moi, cher maître, de vous exprimer tout le respect et la dévotion que je porte à votre personne.

A notre chère maître et directeur de thèse

Le Professeur M. El kababri

Professeur de pédiatrie

Service d'hématologie et oncologie pédiatrique

Hôpital d'enfant Rabat

Chère maitre,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée, ainsi que pour l'encadrement et l'effort que vous avez fourni à la réalisation de ce travail, j'espère que je ne vous ai pas déçus et que j'ai été à l'instar de vos attentes.

A Notre chère maître et juge de thèse

Le professeur M. Kjsra

Professeur de chirurgie pédiatrique

Service de chirurgie pédiatrique

Hôpital d'enfant Rabat

Chère maitre,

Je perçois avec grand estime votre présence en tant que membre du jury.

Permettez- moi, chère maître, de vous exprimer tout le respect et l'estime que je porte à votre personne.

A notre chère maître et juge de thèse

Le professeur A.Kili

Professeur de pédiatrie

Service d'hématologie et oncologie pédiatrique

Hôpital d'enfant Rabat

Chère maître,

Je perçois avec grand estime votre présence en tant que membre du jury.

Permettez- moi, chère maître, de vous exprimer tout le respect et l'estime que je porte à votre personne.

A notre chère maître et juge de thèse

Le professeur L. Hessissen

Professeur de pédiatrie

Service d'hématologie et oncologie pédiatrique

Hôpital d'enfant Rabat

Chère maître,

Je perçois avec grand estime votre présence en tant que membre du jury.

Permettez- moi, chère maître, de vous exprimer tout le respect et l'estime que je porte à votre personne.

Au personnel du laboratoire de bio statistique De la faculté de médecine et de pharmacie de RABAT.

*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*



LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
VMA	: Acide Vanylmandélique
HVA	: Acide Homovanellique
MIBG	: méta-iodobenzylguanidine
GTP	: Guanosine triphosphate
AFP	: alpha-fœtoprotéine
DS	: Déviation standard
EBV	: virus d'Epstein-Barr
GH	: Growth Hormon
IGF-1	: insulin-like growth factor-1
TDM	: Tomo-densito-métrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
NFS	: Numération formule sanguine
LDH	: Lactate Deshydrogénase
BHCG	: hormone chorionique gonadotrope humaine
INRGSS	: International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS	: International Neuroblastoma Staging System
SA	: Semaines d'aménorrhée
OMS	: Organisation mondiale de la santé

NMC : Néphrome mésoblastique congénital

TRR : Tumeur rhabdoïde rénale

TMM : Tumeur mésoenchymateuse maligne

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge.

Figure 2 : Répartition des patients selon la provenance géographique.

Figure 3 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

Figure 4 : Courbe de survie globale des patients avec des tumeurs solides néonatales.

Figure 5 : Diagramme représentant les tumeurs solides néonatales enregistrées en 9 ans au National Registry of Childhood Tumour, UK.

Figure 6 : Abdomen distendu chez un nouveau-né avec une grosse hépatomégalie et des nodules sous cutanées.

Figure 7 : Neuroblastome chez un nouveau-né de 1 semaine avec état d'anasarque.

Figure 8 : Echographie fœtal à 35 SA mettant en évidence une lésion kystique sus-rénale gauche avec présence d'une végétation

Figure 9 : Distribution des tumeurs rénales néonatales en Angleterre.
Source : National Registry of Childhood Tumors, UK.

Figure 10 : Aspect scannographique des différents types de tumeurs rénales :

Figure 11 : A : IRM prénatale montrant un tératome sacrococcygien B : Saignement postnatal en rapport avec un large tératome sacrococcygien.

Figure 12 : A : Distribution de tout type de tumeurs néonatales chez les nourrissons de >1 mois et >1 an, B : Distribution de tout type de tumeurs mésenchymateuses chez les nourrissons de >1 mois et >1 an.

Figure 13 : Rhabdomyosarcome de la langue avec trachéotomie et tubage nasogastrique chez un nourrisson

Figure 14 : Fibrosarcome localisé au niveau de la racine de la cuisse chez un nourrisson de 4 mois.

Figure 15 : Calcification intraoculaire en échographie anténatale.

Figure 16 : Fond d'œil chez un nouveau-né avec rétinoblastome bilatéral.

Figure 17 : A : Hémangiome chez un nourrisson de 6 semaines. B : Hamartomes mésenchymateux chez un nouveau né de 3 semaines. C : Large hépatoblastome chez un nourrisson de 2 mois.

Figure 18 : Masse hétérogène cérébrale avec réhaussement en T2

Figure 19 : Masse cérébrale hétérogène avec une composante kystique.

Figure 20 : EXIT procédure : un laryngoscope est introduit en intratrachéal une fois la tête est délivrée.

TABLES DES TABLEAUX

Tableau I : Délai de prise en charge des cas de tumeurs solides néonatales.

Tableau II : Distribution des tumeurs solides néonatales selon l'organe.

Tableau III : Types histologiques des tumeurs solides néonatales et leurs fréquences.

Tableau IV : Distribution des types histologiques selon l'organe d'origine.

Tableau V : Résultats du dosage des marqueurs tumoraux dans les neuroblastomes.

Tableau VI : Timing de chimiothérapie pour les neuroblastomes.

Tableau VII : Timing de chimiothérapie chez les patients avec tumeurs rénales.

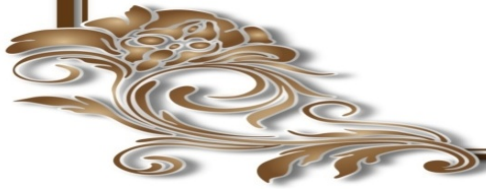
Tableau VIII : Tableau montrant la stadification INRGSS et INSS.

Table IX : Classification des tumeurs rénales solides du nouveau né et du fœtus

Tableau X : Classification OMS des tumeurs germinales

Tableau XI : Classification des tumeurs hépatiques fœtales et néonatales.

SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
RAPPELS	4
I. Mécanismes de l'oncogenèse	5
A. Bases moléculaires du cancer	6
B. Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs	6
II. Facteurs étiologiques du cancer de l'enfant	8
A. Prédisposition génétique	8
B. Anomalies du développement dans le cadre des altérations du gène WT1	9
C. Risque tumoral dans le syndrome de croissance excessive	9
D. Les anomalies de la réparation de l'ADN avec ou sans déficit immunitaire.....	10
E. Les anomalies chromosomiques	12
F. Facteurs de risque environnementaux	13
MATERIELS ET METHODES	17
I. MATERIEL	18
A. Type de l'étude	18
B. Critères d'inclusion	18
C. Critères d'exclusion	18
II. Méthodologie	19

A. Données épidémiologiques	19
B. Antécédents	19
C. Données cliniques	19
D. Données paracliniques	20
E. Prise en charge thérapeutique	20
F. Aspects évolutifs	20
RESULTATS	22
I. Données épidémiologiques	23
A. Âge de prise en charge	23
B. Distribution selon le sexe.....	24
C. Lieu de résidence	24
D. Les antécédents	25
1. Le déroulement de grossesse	25
2. Le diagnostic anténatal	25
3. Les antécédents familiaux	25
a) Tumeurs dans la famille	25
b) Consanguinités	26
F. Circonstance de découverte	26
1. Délai de consultation	26
2. Circonstances de découvertes	27

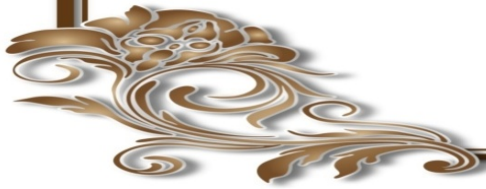
II. Diagnostic et localisations	28
A. Localisations	28
B. Les types de tumeurs solides recensées	29
C. Diagnostic selon la localisation	30
III. Les principales tumeurs recensées	56
A. Les Neuroblastomes	31
B. Les tumeurs rénales	38
C. Les tumeurs germinales malignes	43
D. Les Tumeurs mésoenchymateuses malignes	47
E. Le rétinoblastome	50
F. L'Hépatoblastome	53
IV. L'évolution des patients	
DISCUSSION	57
I. Neuroblastome	59
A. Embryologie	59
B. Incidence	59
C. Localisations chez le Nouveau-Né	60
D. Présentation Clinique	61
E. Les données paracliniques	64
F. Données anatomo-pathologiques	69

G. Notion de groupes de risques.....	70
H. Les stratégies thérapeutiques	71
I. Bases de dépistage du neuroblastome	73
II. Tumeurs rénales	75
A. Embryologie	75
B. Incidence	75
C. Type de tumeurs solides rénales néonatales	76
D. Manifestations cliniques	76
E. Néphrome mésoblastique congénital (NMC)	77
F. Tumeur de Wilms ou nephroblastome	79
G. Tumeurs rhabdoïdes des reins (TRR)	80
III. Tumeurs germinales néonatales	82
A. Embryologie	82
B. Incidence	82
C. Cytogénétique des tumeurs germinales	82
D. Classification des tumeurs germinales	83
1. Tératome	83
2. Les tumeurs du sac vitellin	85
3. Carcinome embryonnaire	85
E. Principe du traitement	86

IV. Tumeurs mésenchymateuses malignes (TMM)	87
A.Incidence	87
B.Diagnostic anténatale	88
C. Diagnostic positif	88
D.Rhabdomyosarcome (RMS)	89
E.Fibrosarcome	91
V. Rétinoblastome	93
A.Diagnostic anténatal chez le fœtus RB1 positif	93
B.Diagnostic	94
C.Prise en charge du rétinoblastome néonatal	95
VI. Tumeurs hépatiques néonatales	97
A.Incidence	97
B.Classification des tumeurs hépatiques néonatales	97
1.Tumeurs vasculaires hépatiques	98
2.Hamartomes mésenchymateux	99
3.Hépatoblastome	100
VII. Tumeurs cérébrales néonatales	102
A.Incidence	102
B.Classification des tumeurs cérébrales néonatales	102
C.Présentation clinique	103

D.Imagerie	103
E.Etude cytogénétique	104
F.Pronostic	105
G.Prise en charge des tumeurs cérébrales chez le nouveau né	105
VIII. Prise en charge globale de tumeurs néonatales	106
A.Prise en charge symptomatique des complications en anténatale et post-natal immédiat	106
1.La transfusion de produits sanguins	107
2.Thérapie intra-utérine avec bêta- ou dexamethasone	107
3.EXIT (ex-utero intrapartum therapy)	107
B.Principes de traitement définitif des tumeurs néonatales	109
1.La chirurgie	109
2.La chimiothérapie	110
CONCLUSION	113
RESUME	116
ANNEXE	120
BIBLIOGRAPHIE	124

INTRODUCTION



Les tumeurs solides malignes survenant dans la période anténatale et néonatale sont une entité rare, qui comprend un groupe de néoplasies hétérogènes sur le plan histologique, clinique et évolutif ce qui impose une prise en charge et une approche thérapeutique particulières.

Elles ont une définition variable allant des cancers survenant avant 28 jours de vie jusqu'à 1 an.

Le taux d'incidence de ces cancers dans les pays développés est d'environ 1 cas pour 12500-27500 naissances vivantes ce qui représente 2% de l'ensemble des tumeurs malignes de l'enfant. [1]

Les causes des tumeurs néonatales sont encore non identifiées, cependant les facteurs génétiques jouent probablement un rôle majeur. Ces cancers peuvent être associés à d'autres malformations congénitales et anomalies génétiques. L'étude de ces tumeurs a un intérêt particulier du fait du terrain particulier dans lequel elles surviennent où les facteurs environnementaux ont une influence minime. [2]

Les neuroblastomes, les tératomes et les sarcomes sont les types histologiques les plus fréquents dans la période périnatale à côté des rétinoblastomes, tumeurs rénales, hépatiques et cérébrales. Le diagnostic anténatal est de plus en plus demandé en pratique clinique surtout dans le contexte de prédisposition génétique et joue un rôle important dans l'amélioration de la prise en charge et le pronostic de ces cancers. [3]

Le terrain vulnérable de cette population caractérisé par une prolifération cellulaire rapide, impose une prise en charge multidisciplinaire particulière.

Cette prise en charge est complexe du fait de la rareté des cas et du jeune âge de

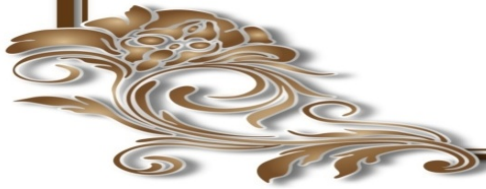
l'enfant, ce qui rend la chirurgie difficile, la chimiothérapie délicate à manier et la radiothérapie souvent impossible à utiliser en raison des séquelles qu'elle risque d'engendrer.

L'approche thérapeutique doit prendre en compte le risque de toxicité iatrogène et des séquelles à long terme. La chirurgie reste le traitement de choix dans de nombreux cas, toutefois la chimiothérapie à des doses réduites et sous la surveillance d'équipes expérimentées, représente une alternative plus sûre dans certains cas.

Le pronostic des tumeurs malignes néonatales est souvent difficile à établir. Certains tissus embryonnaires ayant pourtant à l'examen anatomopathologique des critères de haute malignité, gardent à cet âge une capacité de différenciation voire de régression spontanée rendant le pronostic de certaines de ces tumeurs, très favorable.

Au total, l'approche thérapeutique doit être adaptée au risque de la tumeur tout en évitant des approches futiles et agressives. L'observation et l'attitude expectative peuvent être la meilleure option initiale.

RAPPELS



I. Mécanismes de l'oncogenèse :

Les tumeurs malignes (ou 'cancers') sont décrites comme étant monoclonales, ce qui signifie que chaque tumeur provient d'une seule cellule. La tumeur est plutôt le résultat d'un processus évolutif mettant en jeu des générations successives de cellules qui tendent progressivement vers une prolifération cancéreuse [8].

Le cancer peut être perçu de point de vue morphologique comme étant un processus moléculaire complexe nécessitant plusieurs étapes.

Des modifications génétiques multiples sont nécessaires pour l'émergence d'une population de cellules malignes comme étant l'effet cumulatif de multiples modifications génétiques (cinq, dix ou plus). Ces modifications s'accumulent au cours de l'évolution d'une cellule normale vers une cellule maligne. On a identifié des gènes appelés oncogènes et d'autres gènes suppresseurs de tumeur d'après leurs fonctions biologiques [9]. Ces gènes font partie de ceux qui facilitent la transmission des signaux de contrôle de croissance depuis la membrane cellulaire au noyau (transduction du signal), induisant la division cellulaire, la différenciation ou la mort cellulaire qui maintiennent l'intégrité des informations génétiques grâce à la réparation de l'ADN et autres processus similaires. Etant donné qu'en temps normal les mutations ne sont pas des événements fréquents, il semble improbable qu'au cours de la vie humaine, une cellule acquière toutes les mutations nécessaires au développement du cancer, à moins qu'à un moment donné elle perd sa capacité d'autoprotection contre la mutation et acquière ce que l'on appelle un phénotype 'mutateur' [10]. Ainsi, des

modifications de la structure du gène et de l'expression qui entraînent la cancérogenèse sont progressivement identifiées [11].

A. Bases moléculaires du cancer :

Beaucoup de cancérigènes chimiques nécessitent une activation spontanée ou enzymatique pour produire des intermédiaires réactifs qui se lient à l'ADN. Les adduits de cancérigènes à l'ADN qui en résultent peuvent être éliminés de l'ADN par différents processus de réparation à médiation enzymatique.

Dans les cellules et les tissus présentant une déficience de la capacité de réparation de l'ADN, la réplication de l'ADN endommagée par des cancérigènes peut aboutir à la mutation de gènes qui régulent la croissance cellulaire et la différenciation dans les populations des cellules cibles. Ces modifications génétiques conduisent généralement à une instabilité génétique progressive qui aboutit à une croissance non contrôlée, à une déficience de la différenciation, à l'invasion et aux métastases.

B. Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs :

Les cellules humaines deviennent malignes suite à l'activation des oncogènes et à l'inactivation des gènes suppresseurs des tumeurs. L'éventail des gènes impliqués varie de manière remarquable selon les différentes localisations organiques.

1) Oncogènes :

Un oncogène est un gène dont la fonction est activée dans le cancer. Un certain nombre de mécanismes cellulaires simples aboutissent à cette activation dont les mutations ponctuelles qui activent une enzyme, les délétions qui

suppriment les régions régulatrices négatives des protéines ou l'augmentation de l'expression qui résulte de la dérégulation du promoteur ou de la multiplication du nombre de copies du gène (phénomène dénommé 'amplification') [12]. L'activation d'un oncogène est un mécanisme dominant, étant donné que la modification d'un seul allèle est suffisante pour conférer un gain de fonction pour l'initiation ou la progression d'un cancer.

2) Anti-oncogènes :

La mise en évidence de ces gènes a été faite sur une hypothèse de Knudson. Pour expliquer le caractère héréditaire du rétinoblastome il a posé le postulat que dans un milieu familial, les individus ne pouvant hériter qu'une seule copie normale du gène et qui est localisée sur le chromosome (13q14), l'autre copie étant perdue, partiellement effacée, ou inactivée d'une façon ou d'une autre. En conséquence, ces individus n'auraient besoin que d'une étape de mutagenèse supplémentaire pour désactiver la copie restante du gène et perd ainsi totalement la fonction correspondante. [14,15]

Le « lien manquant » dans cet édifice conceptuel était la découverte en 1989 des modifications du gène codant pour p53. Ce gène était souvent muté et/ou délété dans un grand nombre de cancer [16]. Il a été découvert en 1991, que la perte héréditaire de p53 a été associée au syndrome de Li-Fraumeni qui est un syndrome génétique familial rare prédisposant à la survenue de plusieurs cancers [17].

II. Facteurs étiologiques du cancer de l'enfant :

A. Prédisposition génétique :

Aujourd'hui, quatre paramètres sont à la base de cette hypothèse :

- L'existence d'une maladie prédisposante sous-jacente
- L'histoire familiale
- La survenue précoce d'une tumeur
- La multifocalité des tumeurs primitives.

Il est à noter qu'il s'agit seulement d'arguments d'orientation et qu'aucun de ces critères n'est suffisant, spécifique ou indispensable à l'évaluation de la prédisposition. On retient qu'il faut proposer une prise en charge génétique chez un enfant atteint d'un cancer lorsque l'identification d'une prédisposition génétique peut modifier sa prise en charge ou celle de ses apparentés (fratrie, parents). [18]

Les pathologies pédiatriques qui prédisposent aux cancers :

- Hamartomatoses digestives chez l'enfant : polypose adénomateuse familiale (PAF), polypose juvénile (SMAD4,BMPR1A), maladie de Peutz-Jeghers (STK11)
- Neurofibromatose de types 1 et 2
- Maladie de von Hippel-Lindau
- Sclérose tubéreuse de Bourneville
- Syndrome de Gorlin-Gotz

B. Anomalies du développement dans le cadre des altérations du gène WT1 :

Le gène WT1 (Wilms' tumor 1) code pour un facteur de transcription qui joue un rôle crucial lors du développement rénal et gonadique [19].

De nombreux gènes, codant pour des facteurs de croissance, des composants de la matrice extracellulaire, des facteurs de transcription dont beaucoup sont impliqués dans le développement rénal (IGF2, IGF1R, EGFR, PDGFA, RARa, PAX2, WT1) ou gonadique (récepteur aux androgènes, récepteur de l'hormone anti-mullérienne) sont régulés négativement ou positivement par WT1 [20].

Alors que la fréquence des néphroblastomes dans la population générale est de 1/10 000 naissances, le risque de développer une tumeur chez les sujets porteurs d'une mutation germinale hétérozygote de WT1 est d'environ 50 % et l'âge d'apparition de la tumeur est en général plus précoce [21].

C. Risque tumoral dans le syndrome de croissance excessive :

Les syndromes d'avance staturale constituent un groupe hétérogène d'affections dont la principale caractéristique est la croissance en taille, poids et périmètre crânien, ces paramètres sont situés au-dessus du 97e percentile ou de + 2 déviations standard (DS) par rapport à la moyenne pour l'âge et le sexe. Le risque tumoral associé à ce cadre pathologique a été souligné depuis plus de 15 ans [22, 23]. Ce risque apparaît variable selon les différents cadres syndromiques [24, 25].

D. Les anomalies de la réparation de l'ADN avec ou sans déficit immunitaire:

Plusieurs syndromes ont été rapportés notamment :

- **L'ataxie-télangiectasie et syndromes apparentés :**

L'ataxie-télangiectasie est une maladie génétique rare présentant des manifestations multiples que l'on peut résumer sur le plan clinique par une ataxie cérébelleuse, des télangiectasies cutanéomuqueuses, un déficit immunitaire et un risque élevé de cancer ; sur le plan biologique par une instabilité chromosomique avec des réarrangements spécifiques lymphocytaires. Les enfants atteints ont un risque de 10 à 15 % de développer avant l'âge de 20 ans une maladie hématologique (lymphome B, maladie de Hodgkin et surtout leucémies aiguës apparentant à la leucémie prolymphocytaire T (LPL-T)). La LPL-T est une leucémie exceptionnelle, survenant préférentiellement chez l'adulte de plus de 60 ans et chez l'enfant atteint d'Ataxie-Télangiectasie. [26]

- **Le syndrome CMMRD pour constitutional mismatch repair deficiency :**

Il s'agit d'un syndrome de prédisposition aux cancers récemment décrit et encore mal connu. Il est dû à des mutations bi-alléliques d'un des gènes MMR (MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2) également impliqués dans le syndrome de Lynch. Le spectre de ce syndrome est large concernant essentiellement des cancers hématologiques, des tumeurs cérébrales ou du système nerveux central, des tumeurs colorectales malignes et d'autres tumeurs qui apparaissent classiquement à l'âge adulte dans le syndrome de Lynch.

- **Le syndrome de Nijmegen :**

Il s'agit d'une pathologie exceptionnelle caractérisée par un syndrome dysmorphique avec microcéphalie et visage en tête d'oiseau, un retard de croissance, un déficit immunitaire clinique et biologique analogue à celui de l'Ataxie-Télangiectasie et un risque important d'hémopathies [26]. L'existence de plusieurs cas dans la fratrie a permis l'identification du gène responsable par clonage positionnel : NBN (anciennement NBS1) localisé en 8q21 [27, 28].

- **L'anémie de Fanconi :**

Il s'agit d'une maladie constitutionnelle rare et hétérogène sur le plan clinique et génétique et à transmission autosomique récessive dans l'immense majorité des cas. Les sujets atteints présentent un syndrome malformatif variable et inconstant, une pancytopenie d'apparition progressive et une forte prédisposition aux cancers [29, 30].

- **Le syndrome de Bloom :**

Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive rare qui appartient à la famille des maladies dites « cassantes », maladies associées à la présence de cassures chromosomiques spontanées ou induites [31]. La principale caractéristique clinique du syndrome de Bloom est une prédisposition au développement de tous les types de cancers affectant la population générale, mais à un âge plus précoce [32].

- **La xérodérma pigmentosum :**

Il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive caractérisée par une hypersensibilité aux rayons ultraviolets (UV), des

altérations sévères de la peau, des lésions oculaires et par une prédisposition importante à développer des cancers cutanés dans les zones exposées au soleil. Certains groupes de malades atteints de xéroderma pigmentosum présentent des anomalies neurologiques progressives et dramatiques [33-34].

- **Les déficits immunitaires primitifs :**

Il s'agit du syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de lymphoprolifération lié à l'X, syndrome lymphoprolifératif auto-immun, syndrome d'hyper-IgE, avec déficit en CD40 ligand. Certains enfants atteints de déficit immunitaire primitif présentent une prédisposition à la survenue de cancers. Il s'agit le plus souvent d'un déficit immunitaire entraînant une anomalie de l'immunité cellulaire (déficit en lymphocyte T) [35].

- **Le syndrome de Li-Fraumeni :**

L'incidence de ce syndrome rare est difficile à estimer car sa définition pose un problème de classification nosologique. Les tumeurs les plus caractéristiques sont les ostéosarcomes, les sarcomes des tissus mous, les cancers de sein du sujet jeune, les leucémies/lymphomes, les tumeurs cérébrales et corticosurrénales ; néanmoins tous les types de tumeurs peuvent se voir. Ce syndrome se transmet sur le mode autosomique dominant. Une mutation germinale du gène TP53 est retrouvée dans environ 70% des familles.

E. Les anomalies chromosomiques :

Plusieurs anomalies sont impliquées notamment :

- **La Trisomie 21 :**

La trisomie 21 touche environ une naissance sur 800 et les enfants atteints ont un risque 10 à 20 fois plus élevé de développer une leucémie par rapport à la population générale. En revanche, la survenue de tumeurs solides dans l'enfance et à l'âge adulte semble être moins fréquente, excepté les tumeurs testiculaires et les rétinoblastomes [36 ; 37]. La fréquence tant des leucémies que des tumeurs solides est plus élevée chez le garçon [8].

- **Le syndrome de Turner avec chromosome Y :**

Le syndrome de Turner et plus généralement, les dysgénésies gonadiques avec présence d'un chromosome Y au caryotype constitutionnel prédispose principalement au risque de gonadoblastome [39 ; 40]. Il s'agit d'une tumeur bénigne, bilatérale dans 10 à 30 % des cas, à fort potentiel de transformation maligne. Ces tumeurs sont composées d'un contingent de cellules germinales dans un stroma formé d'éléments des cordons sexuels, cellules de Sertoli et de la granulosa [41]. La prolifération maligne du contingent germinale est à l'origine de dysgerminomes (séminomes). [38]

F. Facteurs de risque environnementaux :

- **Facteurs maternels reproductifs :**

- Les fausses couches :

Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre les hémopathies malignes, les tumeurs cérébrales, les tumeurs embryonnaires et les fausses couches spontanées. Cependant peu d'études ont été menées pour définir clairement une relation de cause à effet [42-49].

- L'aide médicale à la procréation :

Quelques études de cas-témoins ont mis en évidence une association entre les inducteurs de l'ovulation dans les leucémies aiguës [50 ; 51] et les neuroblastomes [52-54].

- Consommation maternelle des suppléments vitaminés et minéraux.

- **Caractéristiques périnatales :**

- Le poids de naissance et le terme :

Il existe une corrélation entre le poids de naissance élevé et la survenue des hémopathies malignes et des tumeurs embryonnaires [55- 72]. Cependant un faible poids de naissance est corrélé à la survenue des tumeurs embryonnaires [73].

- Les malformations congénitales.

- L'allaitement maternel :

L'allaitement maternel prolongé semble diminuer le risque de plusieurs cancers de l'enfant, alors que les études réalisées sans individualiser l'allaitement exclusif et l'allaitement prolongé étaient peu convaincantes.

- **Les facteurs de risques infectieux et immuno-allergiques :**

Certains virus ont un rôle cancérogène prouvé et au premier rang de ceux-ci se trouve le virus d'Epstein-Barr (EBV) qui est impliqué dans le lymphome de Burkitt, le lymphome de Hodgkin et le cancer du naso- pharynx [74].

- **Radiations ionisantes et non ionisantes :**

Le rôle des expositions in utero aux radiations ionisantes a été bien mis en évidence par l'Oxford Survey of Childhood Cancer. L'étude portait sur les examens radiologiques de la mère pendant la grossesse et a inclus plus de 10 000 cas et témoins appariés nés entre 1943 à 1976. Une fréquence plus élevée de leucémies a été observée chez les enfants exposés in utero à une dose supérieure à 10 milli Gray [3 ; 4]. Néanmoins, des études plus récentes portant sur des expositions in utero plus faibles, n'ont pas montré de différence avec la population générale [5].

- **L'exposition aux pesticides :**

L'influence de l'exposition aux pesticides sur le risque de cancer de l'enfant a déjà fait l'objet de plusieurs études [1-5]. La littérature des années 1970 et 1980 s'est intéressée surtout à l'exposition professionnelle parentale devenue depuis plus rare et plus difficile à étudier. Depuis 20 ans, les expositions domestiques y tiennent une place majeure. Les publications les plus nombreuses et les plus cohérentes concernent les leucémies de l'enfant. La plupart des études publiées aujourd'hui suggèrent un doublement du risque de leucémie chez les enfants dont la mère a utilisé des pesticides à usage domestique [2 ; 6 ; 11 ; 13].

- **Tabagisme passif :**

Le rôle du tabagisme passif a été beaucoup étudié et la littérature s'intéresse principalement à la consommation maternelle pendant la grossesse. Les travaux sur l'exposition pré-conceptionnelle du père étaient rares il y a 20 ans et se multiplient actuellement. Sept études parmi les quinzaines qui ont

exploré ce sujet, ont retrouvé une association positive et significative entre la consommation paternelle de tabac en période pré-conceptionnelle et la leucémie aigue lymphoblastique et la leucémie aiguë myéloblastique [9, 10 ; 12 ; 15 ; 16].

- **Le benzène, les hydrocarbures polycycliques et la pollution atmosphérique :**

Certaines expositions professionnelles maternelles pendant la grossesse peuvent induire une exposition in utero de l'enfant.

- **Les facteurs iatrogènes :**

La responsabilité de certains médicaments dans la cancérogenèse est clairement établie. Dans un bon nombre de cas, il s'agit des cancers induits chez l'adulte par des traitements reçus in utero ou au cours de l'enfance. Le rôle favorisant des facteurs génétiques est encore mal évalué, mais fait l'objet d'une recherche active.

- ✓ Les traitements reçus in utero : le Diéthylstilbœstrol et les cancers génitaux de la jeune fille

- ✓ Les traitements par immunosuppresseurs

- ✓ Les antimétabolites : Exposent au risque d'un second cancer (3 à 12 % dans les 20 ans qui suivent le diagnostic initial) défini par un site et un type histologique différents et survenant en règle au moins un an après le premier [3].

- ✓ L'hormone de croissance : En raison de l'activité mitogène et anti-apoptotique de l'hormone de croissance (GH) et des insuline-like growth factors 1 et 3 (IGF-1 et IGF-3) un traitement par GH peut théoriquement induire le développement d'un cancer, surtout chez les sujets déjà traités pour une néoplasie.

*MATERIELS
ET METHODES*



I. MATERIEL :

A. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective regroupant les cas de cancer chez des nourrissons dont l'âge est inférieure à 6 mois, pris en charge au service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (SHOP) de l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER) ; sur une période de 10 ans.

Le choix de la date de Janvier 2005 est un choix arbitraire, la date de clôture d'inclusion des patients fixée à décembre 2014 a été choisie pour des raisons pratiques de délai nécessaire pour l'analyse.

B. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre série tous les patients :

- ✓ Pris en charge entre Janvier 2005 et Décembre 2014 au SHOP
- ✓ Dont l'âge est compris entre 0 à 6mois
- ✓ Avec un diagnostic de tumeur solide

C. Critères d'exclusion :

- Cancers diagnostiqués chez les sujets de plus de 6 mois.
- Hémopathie maligne.

II. Méthodologie :

Afin de réaliser ce travail nous avons eu recours aux documents suivants :

- Les dossiers médicaux des patients.
- Les comptes rendus opératoires.
- Les comptes rendus anatomopathologiques.
- Le suivi des malades au service d'Hématologie et oncologie pédiatrique.

A. Données épidémiologiques :

Elles ont concerné l'âge, le sexe, la provenance, la catégorie socioprofessionnelle du père et de la mère

B. Antécédents :

On a pris en compte :

- Le déroulement de la grossesse
- La notion de diagnostic anténatal
- La notion d'antécédents de tumeurs dans la famille
- La notion de consanguinité

C. Données cliniques :

En fonction des informations portées dans les dossiers médicaux, elles ont concerné :

- le délai de diagnostic : temps entre le début de la maladie et l'établissement du diagnostic

- l'état général à l'entrée
- l'état nutritionnel : basé essentiellement sur le rapport poids/taille
- la principale manifestation clinique
- Les données de l'examen clinique

D. Données paracliniques :

Le bilan initial qui a permis d'établir le diagnostic de tumeur solide :

- le bilan radiologique initial : Echographie (anténatale, au diagnostic)
TDM selon la localisation et IRM
- le bilan d'extension : Radio thoracique, TDM thoracique, Scintigraphie (osseuse ou à la MIBG), médullogramme et BOM.
- le bilan biologique : Bilan standard (NFS, ionogramme, bilan hépatique), LDH, marqueurs tumoraux (AFP, BHCG, catécholamines urinaires).
- les données anatomopathologiques : Soit sur pièce opératoire ou bien sur biopsie

E. Prise en charge thérapeutique :

- Traitement chirurgical
- Chimiothérapie avec étude de la toxicité

F. Aspects évolutifs :

Nous avons considéré les dernières informations consignées dans le dossier de chaque patient et la date des dernières nouvelles :

- **Rémission complète (RC)** : disparition complète des signes locaux de la maladie et la normalisation des données de la paraclinique.
- **Rémission partielle (RP)** : disparition incomplète des signes locaux de la maladie avec augmentation ou non régression du volume de la tumeur malgré le traitement ou persistance des signes cliniques.
- **Rechute** : bonne régression des signes sous traitement puis flambée après arrêt du traitement.
- **Perdus de vue** : regroupe les évasions, les sorties contre avis médical et les patients sortis avec avis médical et qui n'étaient pas revenus au contrôle.
- **Abandon de traitement** : Patients qui ont pris la décision d'arrêter leur traitement en cours mais qui ont été joignables et en bon état général.

RESULTATS



Durant une période de 10 ans, allant du 1er Janvier 2005 au 31 Décembre 2014, nous avons colligé 45 cas répondant aux critères d'inclusion de notre étude.

L'analyse des données a abouti aux résultats présentés ci-dessous

I. Données épidémiologiques :

A. Âge de prise en charge :

Notre série comporte 45 patients, dont la tranche d'âge varie de 21 jours à 6 mois. La tranche d'âge la plus touchée est de 3 mois à 6 mois, avec un pourcentage de 52% (23 cas), comme le montre la figure 1.

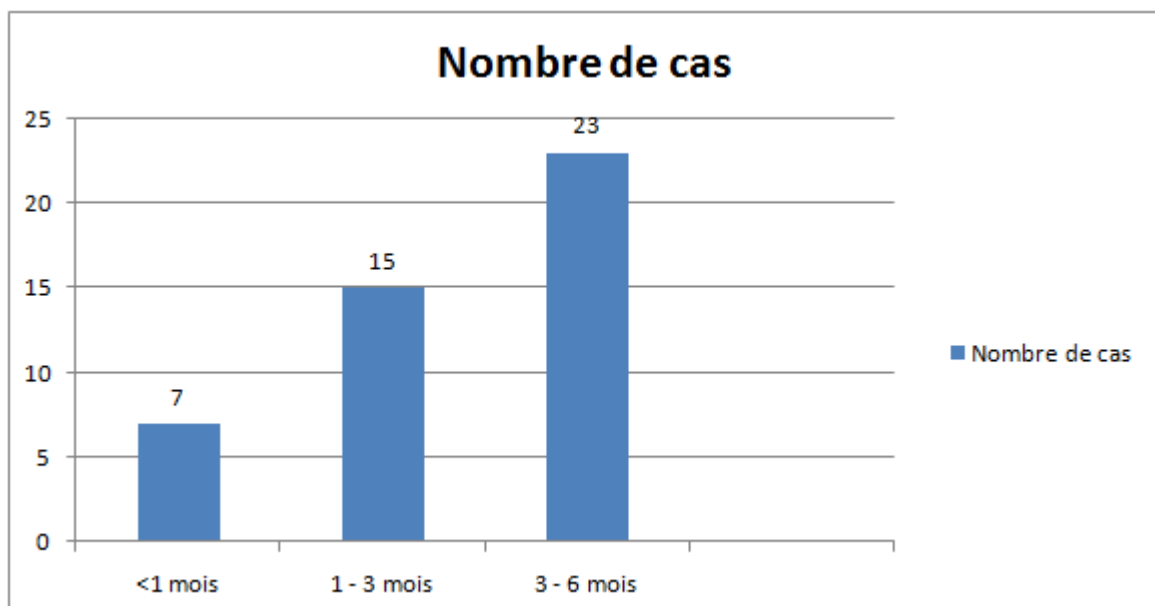


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge.

B. Distribution selon le sexe:

On a recensé dans notre série 22 garçons et 23 filles (soit un sex ratio de 0.95)

C. Lieu de résidence :

On a pris comme paramètre géographique la provenance d'un milieu urbain ou rural. L'analyse a montré une prédominance des patients provenant du milieu urbain 29 cas (65%).

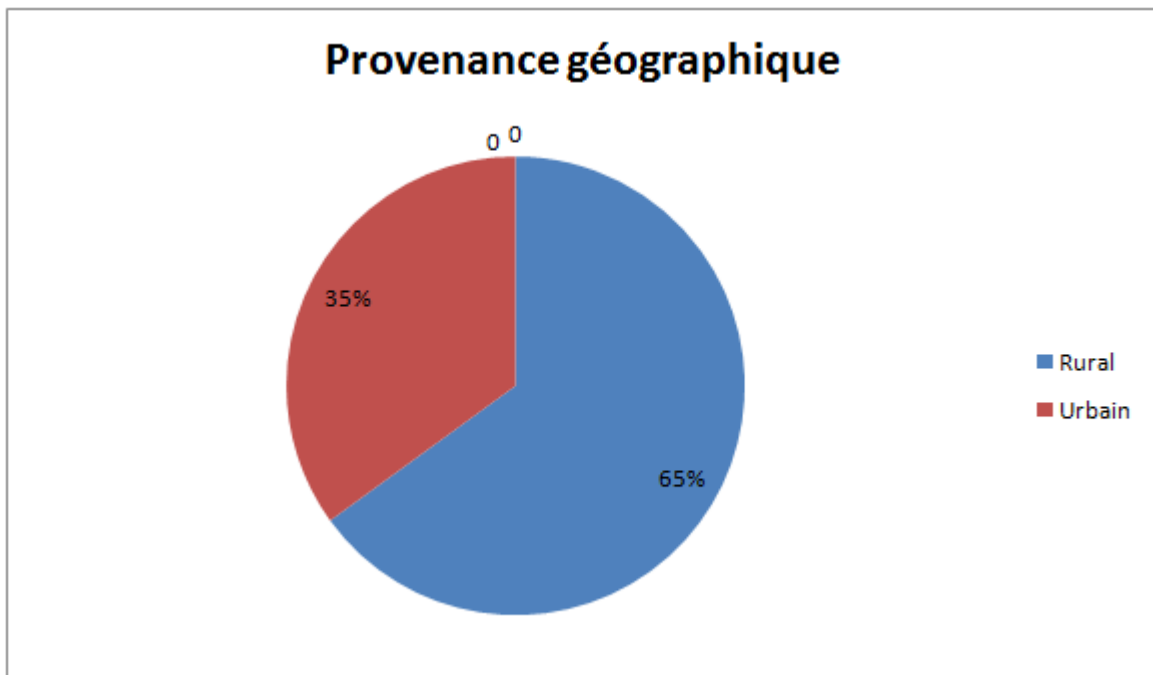


Figure 2 : Répartition des patients selon la provenance géographique.

D. Les antécédents :

1. Le déroulement de grossesse :

Dans 29 cas la grossesse a été suivie sans incidents (63%), alors que dans 17 cas nous n'avions aucune donnée sur le déroulement de la grossesse (37%).

2. Le diagnostic anténatal :

Dans notre série de 45 cas, seuls 4 patients ont bénéficié d'un diagnostic anténatal (9%). Ce diagnostic a été porté sur les données de l'échographie du troisième trimestre.

3. Les antécédents familiaux :

Nous avons cherché dans les antécédents deux principaux paramètres qui sont :

a) Tumeurs dans la famille :

Notion de tumeurs dans la famille : Parents, grands-parents, fratrie ainsi qu'oncles et tantes.

Les résultats ont été les suivants :

Parmi les 45 cas étudiés ; 7 cas avaient un antécédent de néoplasie familiale, ce qui représente 15% des cas. Ces tumeurs sont par ordre de fréquence : Cancers digestifs (Colon, estomac), Cancers gynécologiques (Sein, ovaire), Cancer prostatique.

b) Consanguinité :

Le deuxième paramètre qui a été recherché est la notion de consanguinité.

Une consanguinité des parents a été notée dans 10 cas (22%). Il s'agit d'une consanguinité de premier degré chez 6 patients et de 2^{ème} degré chez 4 patients.

E. Circonstances de découverte :

1. Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation médicale a été variable allant d'une consultation effectuée le jour même à une consultation réalisée avec un retard de plus de 20 semaines, avec une moyenne de 3 semaines.

Tableau I : Délai de prise en charge des cas de tumeurs solides néonatales.

Le délai de prise en charge	Nombre de patients	Pourcentage
0-3 Semaines	26	57 %
3 Semaines- 6 Semaines	12	26 %
>6 Semaines	8	17 %

2. Circonstances de découvertes :

3 situations de découverte ont été recherchées :

- Découverte par la famille
- Découverte par le médecin (découverte fortuite).
- Diagnostic anténatal

La découverte par les parents a été la plus prédominante (dans 37 cas, soit 82%).

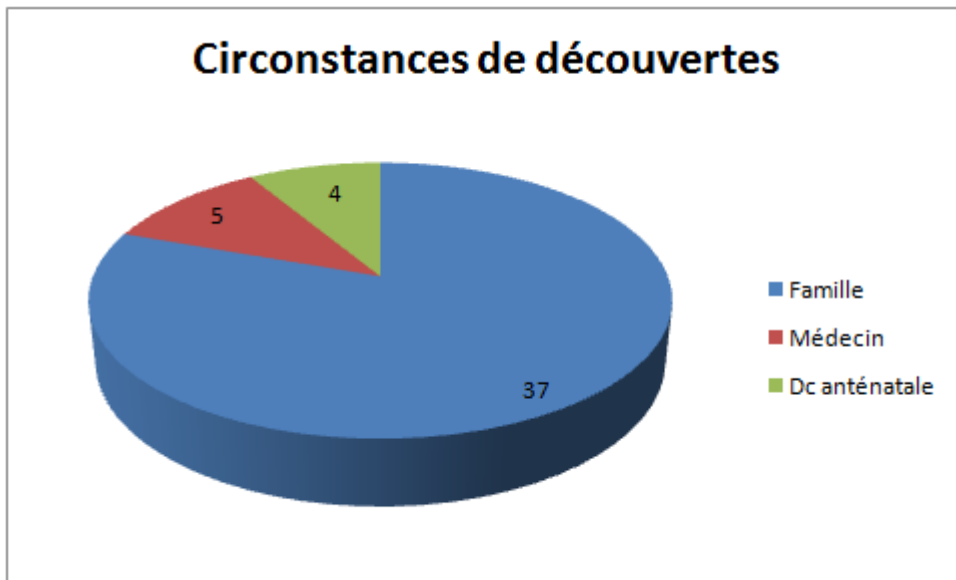


Figure 3 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

II. Diagnostic et localisations :

A. Localisations :

Les localisations de ces tumeurs ont été très hétérogènes et regroupent plusieurs organes, comme le montre le tableau II.

Tableau II : Distribution des tumeurs solides selon l'organe.

Organes	Nombres de cas	Pourcentages
Surrénale	12	26%
Rein	8	18%
Globe oculaire	6	13%
Médiastin	4	9.5%
Parties molles	4	9.5%
Pelvis	3	6%
Ovaire	2	4%
Testicule	2	4%
Foie	2	4%
cou	1	2%
Vulve	1	2%

B. Les types de tumeurs solides recensées :

Le tableau III montre les différents types histologiques et leurs fréquences.

Tableau III : Types histologiques des tumeurs et leurs fréquences.

Tumeurs	Nombres	Pourcentages
Neuroblastome	16	34%
Néphroblastome	8	17%
Tumeurs germinales malignes	8	17%
Rétinoblastome	5	12%
Fibrosarcome	3	7%
Rhabdomyosarcome	3	7%
Hepatoblastome	2	4%

C. Diagnostic selon la localisation :

Le tableau IV illustre les diagnostics retrouvés selon les différentes localisations :

Tableau IV : Distribution des tumeurs solides selon l'organe d'origine.

Organes	Types de tumeurs solides
Surrénale	11 Neuroblastomes
Rein	8 Néphroblastomes
Globe oculaire	5 Retinoblastomes 1 Rhabdomyosarcome
Médiastin	4 Neuroblastomes
Parties molles	3 Fibrosarcomes 1 Rhabdomyosarcome
Sacrococcygien	4 Tumeurs germinales malignes
Foie	2 Hépatoblastomes
Testicule	2 Tumeurs germinales malignes
Ovaire	2 Tumeurs germinales malignes
Cervical	1 Neuroblastome

III. Les principales tumeurs néonatales recensées :

A. Les Neuroblastomes :

Le neuroblastome est la tumeur solide néonatale la plus fréquente (16 cas) ce qui représente 34% de l'ensemble des tumeurs solides.

Nous avons noté une nette prédominance masculine 10 garçons (63%) contre 6 filles (37%) ce qui donne un sex ratio de 1.66. L'âge de prise en charge a été variable allant de 22 jours jusqu'à 6 mois avec une moyenne de 3 mois et demi. Toutefois, on note que la moitié des patients (9cas) ont été âgés entre 3 et 6 mois. Le diagnostic anténatal n'a été posé en aucun cas.

1) Circonstances de découverte :

La tumeur a été découverte dans les 2/3 des cas par la famille (10 cas) contre 6 cas par le médecin traitant.

a- Signes d'appels :

Les signes d'appels ont été hétérogènes avec prédominance de la distension abdominale chez 8 patients sur 12 patients avec neuroblastome abdominal (75%). Le reste des symptômes a été comme suit ; les vomissements dans 5 cas, les nodules sous cutanés dans 4 cas, la fièvre dans 3 cas, le refus de téter dans 2 cas, la dyspnée dans 2 cas et la tuméfaction cervicale chez un seul patient.

b- Résultat de l'examen clinique initial :

A l'admission au niveau du Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (SHOP) , les résultats de l'examen initial ont été comme suit: une masse abdominale a été notée dans 10 cas (62%), des nodules sous cutanées dans 4 cas (25%), l'hépatomégalie dans 4 cas (25%), le syndrome de Hutchinson

dans 2 cas (12%), la circulation veineuse collatérale dans 2 cas (12%), les adénopathies périphériques dans 3 cas (18%), une masse thoracique dans 2 cas (12%), la détresse respiratoire dans 2 cas (12%) et le syndrome de Claude-Bernard-Horner chez un seul patient (7%)

2) Bilan paraclinique :

a- Imagerie initiale :

- **L'Echographie** : réalisée chez tous les patients :

Nous avons pris en compte dans notre étude les paramètres échographiques suivants : le volume, le siège, la latéralité, les adénopathies, les épanchements, l'hépatomégalie..

✓ Le volume moyen était de 81 cm³ avec des extrêmes de 18 et 192 cm³. Dans 4 cas (25%) les mensurations n'ont pas été prises.

- ✓ La tumeur primitive était localisée dans :

- **La loge surrénale** dans 12 cas (75%)
- **Le médiastin** postérieur dans 3 cas (avec 2 cas au niveau de l'étage inférieur et un cas au niveau de l'étage supérieur)
- **Le cou** à droite chez un seul patient (6%)

Le neuroblastome a été et unilatéral dans la majorité des cas (88%) et bilatéral dans 2 cas (12%).

✓ Plusieurs signes échographiques ont été trouvés, ils sont cités ci-dessous par ordre décroissant:

- Hépatomégalie a été notée dans 6 cas (37.5%)

- Nodules sous cutanés, de siège temporales ou bien au niveau des extrémités ont été notés chez 4 patients (25%)
- Adénopathies profondes notées dans 4 cas (25%)
- Epanchement thoracique chez 1 patient (6%)

• **Tomo-densito-métrie TDM :**

Dans 12 cas, l'échographie et le scanner ont été réalisées au diagnostic :

✓ Le volume moyen était de 220 cm³ avec des extrêmes de 90 cm³ et 420 cm. Dans 6 cas (37.5%) les mensurations n'ont pas été prises.

✓ La TDM a confirmé les données de l'échographie concernant la localisation

✓ Il y a présence d'Adénopathies profondes chez 5 patients (31%), le siège de ces adénopathies a été : Lombo-aortique et mésentérique.

✓ On note la présence d'hépatomégalie nodulaire chez 4 patients, 25% des cas ou bien épanchement thoracique chez 1 patient (6%).

b- Bilan anatomo-pathologique :

✓ La biopsie a été réalisée chez 11 patients (69% des cas). Dans les autres cas le diagnostic histologique a été fait en post-opératoire.

La biopsie réalisée a concerné plusieurs sites :

- ✓ Au niveau de la tumeur primitive dans 5 cas (45%)
- ✓ Au niveau des nodules sous cutanées dans 4 cas (37%)
- ✓ Au niveau des ganglions dans un seul cas (9%)

- ✓ Au niveau hépatique dans un seul cas (9%)

L'étude histologique a montré un aspect de neuroblastome indifférencié dans tous les cas, l'immunohistochimie a été réalisée dans 2 cas.

c- Bilans biologiques :

- Bilans standards :

✓ L'hémogramme a été réalisé chez tous les patients, normales dans 15 cas, chez un patient une anémie à 6.6 normo-chrome normocytaire a été observée.

- ✓ L'ionogramme sanguin était normal chez tous les patients.

- Marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux qui ont été dosés sont : LDH, Les catécholamines urinaires (HVA, VMA, Dopamine). Les résultats de ces marqueurs sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau V : Résultats de dosage des marqueurs tumoraux chez les patients présentant un neuroblastome.

Marqueurs tumoraux	Nombre de patient chez qui on a fait le dosage	Nombre de patients qui présentent un taux anormal	Pourcentages
LDH	10	4	40%
HVA	8	6	75%
VMA	8	6	75%
Dopamine	8	6	75%

d- Bilan d'extension :

Les examens réalisés sont:

- ✓ Radio standard : thorax, crâne, squelette
- ✓ TDM : *Cérébro-orbitaire* a été réalisée chez 2 patients et a été normale chez un patient alors qu'elle a objectivé une localisation secondaire crânienne chez un patient.
- ✓ Scintigraphie osseuse au Technétium chez 3 patients, cet examen a objectivé chez deux patients des localisations secondaires au niveau osseux (fémur, et crâne).
- ✓ Scintigraphie à la MIBG réalisée chez 2 patients et qui a objectivé des métastases osseuses dans un cas.
- ✓ Echographie trans-fontannéllaire réalisée chez un seul patient et a été normale.
- ✓ IRM hépatique réalisée chez deux patients et a objectivé dans les deux cas un foie métastatique avec des nodules péritonéaux.
- ✓ Medullogramme : a été réalisé chez 9 patients (56%) et a montré un envahissement médullaire par des cellules indifférenciées en faveur des métastases médullaires chez 2 patients (12%) alors qu'il a été normal dans les autres cas.

Au terme de ce bilan d'extension : le diagnostic retenu est celui de neuroblastome localisé dans 9 cas (52%) et métastatique dans 7 cas (48%) dont 3 cas de syndrome de Pepper.

Les localisations secondaires recensées après le bilan d'extension sont :

- ✓ Hépatiques chez 6 patients (37.5%)
- ✓ Médullaires chez 2 patients (12.5%)
- ✓ Péritonéales chez 2 patients (12.5%)
- ✓ Osseuse chez 2 patients (12.5%) : fémur et crâne.

3) Prise en charge thérapeutique :

a- La Chimiothérapie :

Elle a été indiquée chez 14 patients (88%). Le timing de cette chimiothérapie a été noté au niveau du tableau VI.

Tableau VI : Timing de la chimiothérapie pour les neuroblastomes.

Chimiothérapie	Fréquence	
Chimiothérapie 1 ^{ère} seule	1	6%
Chimiothérapie Post- Opératoire seule	11	69%
Chimiothérapie 1 ^{ère} et Post-opératoire.	2	12%
Pas de Chimiothérapie	2	12%

Le protocole utilisé :

- **Cures CO** : Administrées chez 2 patients (12%)
- **Cycles CADO/VP16-Carbo**: Administrés chez 12 (75%)

Toutes les cures de chimio ont été données au 2/3 de dose.

✓ Les effets indésirables ont été notés chez 10 patients, Ce qui a conduit à la modification des doses chez 3 patients à 50% de la dose initiale. 4 patients n'ont pas eu d'effets secondaires suite à la chimio utilisée. Il s'agissait de :

- Neutropénie fébrile dans 3 cas
- Anémie dans 3 cas
- Mucite dans 2 cas

b- La chirurgie :

13 patients (81%) ont bénéficié d'une chirurgie complète. L'étude anatomopathologique effectuée sur pièce opératoire a été en faveur d'un neuroblastome indifférencié dans 7 cas (45%) et peu indifférencié dans 6 cas. L'abstention thérapeutique avec surveillance a été indiquée dans un cas à la suite d'une régression radiologique spontanée notée sur des échographies mensuelles pendant 4 mois (Syndrome de Pepper).

c- Evolution :

Après un recul médian de 94 mois, nous avons 10 malades en rémission complète (62%), 3 patients qui ont abandonné leur traitement mais qui sont toujours vivants (19%), 2 décédés à domicile (12%) (Origine toxique probable) et un patient perdu de vue.

B. Les Tumeurs rénales :

Nous avons recensé 8 cas (17 %) de tumeurs rénales avec une nette prédominance féminine (5 filles et 3 garçons, avec un sex ratio de 0.6). L'âge de prise en charge a été variable allant de 25 jours de vie jusqu'à 6 mois avec une moyenne de 3 mois, 5 patients ont été diagnostiqués après 3 mois (62%). Le diagnostic anténatal a été réalisé dans un seul cas (12%) sur une échographie du 3^{ème} trimestre qui a objectivé une masse de siège rénal droit.

1) Circonstances de découverte :

La tumeur a été découverte dans 6 cas par la famille (75%), dans un cas par le médecin traitant (12%) et dans un autre cas à la suite du diagnostic anténatal (12%).

a- Signes d'appels :

Les signes d'appels ont été hétérogènes avec prédominance de la distension abdominale chez 7 patients (87.5%). Le reste des symptômes notés sont les vomissements dans 3 cas (37%), la constipation dans 2 cas (25%), la fièvre dans 2 cas (25%), le refus de téter dans un cas (12%), l'hypotonie dans un cas (12%) et les cris incessants dans 1 cas (12%).

b- Résultat de l'examen clinique initial :

La masse abdominale a été le signe le plus fréquemment retrouvé dans 6 cas (75%) suivi par les adénopathies périphériques dans 3 cas (37%), et la circulation veineuse collatérale dans 2 cas (25%).

2) Bilan para clinique :

a- Imagerie initiale :

• L'Echographie :

- L'échographie abdominale est réalisée chez tous les patients.
- Le Volume moyen était de 145 cm³ avec des extrêmes de 28 cm³ et 304 cm³. Dans 2 cas (25%) les mensurations n'ont pas été prises.
- L'échographie abdominale a montré la localisation de la masse suspecte au niveau de la loge rénale avec les variations suivantes : Pôle inférieur dans 4 cas (50%), médio-rénale dans 2 cas (25%), Pôle supérieure dans 2 cas (25%)
- La tumeur a été bilatérale chez un seul patient (12%) et unilatérale chez tous les autres patients (88%).
- D'autres signes échographiques ont été trouvés:
 - * Hépatomégalie dans un seul cas (12.5%)
 - * Epanchement péritonéal dans 2 cas (25%)
 - * Adénopathies profondes dans 2 cas (25%)

• Tomo-densito-métrie :

Réalisée chez 6 patients (75%) et a montré :

- Un volume moyen de 145 cm³ avec des extrême de 28 cm³ jusqu'à 304 cm³. Dans 2 cas (25%) les mensurations n'ont pas été prises.
- La localisation est au niveau de la loge rénale.

- Présence d'adénopathies profondes de siège lombo-aortique chez 1 patient (12%).
- Présence d'hépatomégalie nodulaire chez 1 patient (12%).

b- Bilans biologiques :

Bilans standards (hémogramme et l'ionogramme) ont été réalisés chez tous les patients et ont été sans particularités.

c- Bilan d'extension :

Les examens réalisés sont:

- Radio du thorax réalisée chez 6 patients et qui était normale dans tous les cas
- TDM thoracique demandée chez 2 patients et qui n'a pas montré d'anomalies
- IRM abdominale demandée chez deux patients, elle a permis de visualiser l'extension locale de la tumeur et d'objectiver chez un patient une métastase hépatique.

Au terme de ce bilan nous avons noté l'absence de métastases dans 7 cas (88%) des tumeurs rénales et une métastase hépatique chez 1 patient.

3) Prise en charge thérapeutique :

a- Chimiothérapie :

Tableau VII : Timing de chimio chez les patients avec tumeurs rénales.

Chimiothérapie	Fréquence	Pourcentages
Chimiothérapie première seule	2	25%
Chimiothérapie Post-opératoire seule	1	12.5%
Chimiothérapie première et post opératoire	4	50%
Pas de Chimiothérapie	1	12.5%

- Protocole utilisé :

Tous les patients ont été traités selon le protocole GFA-Nephro 2005, celui-ci dépend de la présence ou l'absence de métastases. Le protocole thérapeutique des tumeurs non-métastatiques comporte une chimiothérapie préopératoire (VCR et Actino) pendant 4 semaines associée à une chimiothérapie post-opératoire en fonction du grade histologique (VCR + Actino pendant 9 semaines, ou VCR + Actino + Adria pendant 27semaines). Le protocole thérapeutique dans le cas des tumeurs métastatiques comporte une chimiothérapie préopératoire (VCR + Actino + Adria) pendant 6 semaines associée à une chimiothérapie post-opératoire (idem tumeurs non métastatiques).

- Effets indésirables :

Nous avons noté une toxicité de la chimiothérapie utilisée en pré ou post-opératoire dans 6 cas (75%), il s'agissait de:

- * Neutropénie fébrile dans 2 cas (25%)
- * Anémie dans 2 cas (25%)
- * Purpura dans 1 cas (12%)
- * Mucite dans 1 cas (12%)

2 patients sont décédés en préopératoire probablement suite à la toxicité de la chimiothérapie.

b- Chirurgie :

Une chirurgie première a été réalisée dans 2 cas (25%) et après la chimiothérapie dans 4 cas (50%). Deux patients sont décédés en préopératoire. L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a été en faveur de néphrome mésoblastique chez 3 patients (50%) et de néphroblastome chez 3 patients (50%)

c- Evolution :

Après un recul médian de 82 mois, 6 patients sont vivants et en rémission complète (75%) et 2 patients décédés suite à la toxicité des cures de chimiothérapie (25%).

C. Les tumeurs germinales malignes :

Parmi les tumeurs néonatales de notre série, nous avons recensé 8 cas de tumeurs germinales malignes (18%). L'âge moyen de prise en charge était de 3.5 mois avec des extrêmes allant de 22 jours à 6 mois. 5 patients (63%) ont été âgés de plus de 3 mois. Nous avons également noté une prédominance féminine 5 filles (62%) pour 3 garçons (38%).

1) Circonstances de découverte

La tumeur a été découverte dans 4 cas par la famille (50%), découverte fortuite dans 2 cas (25%) lors d'une visite médicale et à la suite d'un diagnostic posé en anténatal dans 2 cas (25%), sur une échographie de troisième trimestre objectivant une masse intra-abdominale.

a- Signes d'appels :

Les signes d'appels étaient hétérogènes et différents selon la localisation de la tumeur primitive et le sexe des patients. Les signes trouvés chez ces patients étaient la distension abdominale dans 4 cas (50%), l'augmentation de la taille des testicules dans 2 cas (25%), la rétention aigue d'urine dans 1 cas (12%), la métrorragie de faible abondance dans 1 cas (12%) et la tuméfaction des fesses dans un cas.

b- Résultat de l'examen clinique initial :

L'examen clinique a objectivé une masse abdominale dans 5 cas (62%), une ascite dans 2 cas (25%), des adénopathies périphériques dans 2 cas (25%), une augmentation de la taille des testicules dans 2 cas (25%), une masse au niveau des fesses dans 1 cas (12%) et une circulation veineuse collatérale dans 1 cas.

2) Bilan para clinique :

a- Imagerie initiale :

• **Echographie :**

Elle a été réalisée chez tous les patients et a objectivé :

- Un volume tumoral moyen de 88 cm³ avec des extrêmes allant de 28 cm³ à 128 cm³
- Une tumeur primitive siégeant au niveau des :
 - * Des testicules dans 2 cas (25%)
 - * Des ovaires dans 3 cas (37.5%)
 - * Sacroccygien dans 3 cas (37.5%)
- Les autres signes échographiques notés sont :
 - * Ascite dans 2 cas (25%)
 - * Adénopathies inguinales dans 2 cas (25%)

• **Tomo-densito-métrie :**

Elle a été réalisée dans 6 cas et a objectivé :

- Un volume moyen de la tumeur primitive de 96 cm³ avec des extrêmes de 48 cm³ et 145cm³ ;
- Le siège de la tumeur primitive est identique aux données de l'échographie.
- Des adénopathies inguinales ont été présentes dans 1 cas.

- **IRM abdominale**

Elle a été demandée chez deux patients et e a permis d'étudier l'extension locale de la tumeur.

b- Bilans biologiques :

- Bilans standards : L'ionogramme et l'hémogramme ont été réalisés chez tous les patients et ils sont normaux.

- Marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux qui ont été dosés sont l'AFP et la BHCG chez tous les patients. L'AFP était élevée dans six cas (75%) avec des taux allant de 649 à 24 670 et une moyenne de 10707. La BHCG a été élevée chez un seul patient.

c- Bilan d'extension :

Les examens réalisés sont:

- Radio du thorax réalisée chez 6 patients et qui était normale dans tous les cas
- TDM thoracique demandée chez 2 patients e, elle n'a pas montré de métastases pulmonaires.

Au terme de ce bilan le diagnostic retenu est celui de tumeurs germinales malignes sécrétantes dans 75% des cas et non métastatiques.

3) Prise en charge thérapeutique :

a- Chimiothérapie :

Six patients ont reçu une chimiothérapie 3 cas en préopératoire et 3 cas en post-opératoire. Les 2 patients restants ont été opérés en 1^{ère} intention et n'ont pas reçu de chimiothérapie.

- Protocole utilisé :

Le protocole utilisé est appelé TGM 95. Les patients ayant des tumeurs de risque standard ont reçu une cure de VBP 3 patients (50%). Les patients ayant des tumeurs de haut risque ont reçu une cure de VIP (administrées chez 3 patients).

- Effets indésirables :

Nous n'avons pas noté d'effets indésirables chez 3 patients (50%), dans les 3 autres cas il s'agissait d'une neutropénie fébrile dans 2 cas et une mucite dans un cas, Ce qui a conduit à la réduction des doses chez ces 2 patients à 50% de la dose initiale.

b- Chirurgie :

Sept patients ont été opérés avec une exérèse totale de la tumeur primitive, il s'agissait d'une orchidectomie dans 2 cas, d'une ovariectomie dans 2 cas et d'une tumoréctomie dans 3 cas. Un seul malade n'a pas été opéré car il a été perdu de vue. L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire a montré 2 types histologiques :

- Un tératome mature dans 6 cas (2 testiculaires ; 1 ovarien et 3 sacrococcygiens) ;

- Une tumeur du stroma et des cordons sexuels dans un cas (au niveau ovarien).

c) Evolution :

L'évolution a été marquée par un recul médian de 124 mois. Nous avons noté une rémission complète chez 4 patients, un abandon de traitement dans 2 cas, 1 patient a été perdu de vue et un décès dans les suites opératoires d'une tumeur germinale ovarienne avec extension locale à l'ensemble des organes de voisinage.

D. Les Tumeurs mésoenchymateuses malignes :

Les tumeurs mésoenchymateuses malignes viennent au 4^{ème} rang des tumeurs solides néonatales dans notre étude. Nous avons recensé 6 cas de tumeurs mésoenchymateuses malignes (13%) avec une prédominance féminine (4 filles et 2 garçons et un sex ratio de 0.5). L'âge moyen de prise en charge était de 3 mois avec des extrêmes allant de 21 jours à 6 mois. Le diagnostic anténatal a été posé dans un seul cas sur l'échographie du 3^{ème} trimestre objectivant une masse du bras gauche.

1) Circonstances de découverte :

Le signe d'appel majeur a été la présence d'une masse au niveau des membres, le crâne et les organes génitaux externes. L'examen clinique à l'admission a montré la présence d'une masse solide, de grande taille adhérente au plan profond sans signes inflammatoires en regard.

2) Bilan para clinique :

a- Imagerie initiale :

• **L'Echographie :**

Elle a été réalisée chez tous les patients et a objectivé :

- Un volume moyen de la tumeur primitive de 160cm^3 avec des extrêmes de 80 cm^3 et 206 cm^3 . Chez un patient les mensurations de la masse suspecte n'ont pas été prises.

- La tumeur primitive siégeait au niveau :

* De l'avant-bras dans 2 cas (33%)

* De la vulve dans un cas (16%)

* Temporale dans un cas (16%)

* De la cuisse dans un cas (16%)

* Du globe oculaire dans un cas (16%)

- Hormis la tumeur primitive aucune autre image échographique n'a été détectée.

• **Tomo-densito-métrie :**

Elle a été réalisée chez 4 patients (67%) et a également objectivé :

- Un Volume moyen de la tumeur primitive de 174 cm^3 avec des extrêmes de 48 cm^3 et 316 cm^3 .

- La localisation est identique à celle de l'échographie

- La présence d'une adénopathie satellite au niveau inguinale chez un patient (15%).

b- Bilan anatomo-pathologique :

La biopsie a été réalisée chez 3 patients (50% des cas). Dans les autres cas le diagnostic histologique n'a été retenu qu'après la chirurgie. La biopsie de la masse primitive a été réalisée au niveau temporal, au niveau de la cuisse et au niveau de l'avant-bras. L'étude anatomopathologique a montré un aspect en faveur de rhabdomyosarcome au niveau temporal et d'un fibrosarcome infantile au niveau de la cuisse et l'avant-bras.

c- Bilans biologiques :

Bilans standards (hémogramme et ionogramme) ont été réalisés chez tous les patients et ont été normaux dans tous les cas.

d- Bilan d'extension :

Les examens réalisés:

- ✓ Radio standard du thorax et du squelette : normales dans tous les cas
- ✓ TDM thoracique et cérébrale réalisées dans 3 cas et elle est revenue normale.

Au terme de ce bilan le diagnostic retenu est celui des tumeurs mésenchymateuses malignes non métastatiques.

3) Prise en charge thérapeutique :

a- Chimiothérapie :

La chimiothérapie a été largement indiquée dans ce groupe de tumeurs, 5 patients ont été sous chimiothérapie (84%), la chimiothérapie première seule a été indiquée dans un seul cas, la chimiothérapie post-opératoire seule a été indiquée dans 2 cas, et la chimiothérapie pré et post-opératoire a été indiquée dans 2 cas. Un seul patient n'a pas reçu de cures de chimiothérapie. Nous n'avons pas noté d'effets indésirables chez ce groupe de patients.

b- Chirurgie :

Tous les patients ont été opérés avec exérèse complète. Les résultats de l'étude histologique de la pièce opératoire ont montré un fibrosarcome infantile dans 3 cas (50%) (Avant-bras : 2 cas, cuisse :1 cas) et un rhabdomyosarcome dans 3 cas (50%) (Vulve, os temporal et globe oculaire).

c- Evolution :

Avec un recul médian de 118 mois l'évolution a été marquée par la rémission complète chez 2 patients (33%), 3 patients ont abandonné le traitement mais sont toujours vivants (50%) et un patient est décédé à domicile suite à une toxicité probable de la chimiothérapie.

E. Le Rétinoblastome

Nous avons recensé 5 cas (13%) de rétinoblastome dans cette étude avec légère prédominance féminine (3 filles (60%) contre 2 garçons (40%)). L'âge moyen de prise en charge était de 3 mois avec des extrêmes de 21 jours et 6 mois. Le diagnostic anténatal n'a été posé dans aucun cas.

1) Circonstances de découverte :

a- Signes d'appel :

Le signe d'appel majeur a été la leucocorie présente chez tous les patients, suivie par l'exophtalmie chez un seul patient (17%).

b- Résultat de l'examen clinique initial :

Nous avons noté lors de l'examen à l'admission la présence des signes oculaires notamment la leucocorie dans tous les cas, l'œdème palpébral dans 2 cas (40%) et l'exophtalmie dans un cas (20%).

2) Bilan paraclinique :

a- Imagerie initiale :

• Tomo-densito-métrie :

Une TDM orbito-cérébrale a été réalisée chez tous ces patients et a objectivé :

- Une tumeur bilatérale dans 2 cas (40%) et unilatérale dans 3 cas (60%) dont 2 tumeurs étaient au niveau de l'œil droit et une tumeur au niveau de l'œil gauche. Le rétinoblastome siégeait au niveau des 2 quadrants supérieurs dans 3 cas, en envahissant la macule et avec décollement de la rétine dans 1 seul cas.
- La présence d'un épaissement sclérale a été noté chez 1 patient (20%)

• IRM :

L'IRM orbitaire a été réalisée chez un seul patient (20%) et a permis de visualiser l'extension locale de la tumeur.

b- Bilans biologiques :

- Bilans standards :

L'hémogramme et l'ionogramme ont été réalisés chez tous les patients et sont revenus normaux.

c- Bilan d'extension :

Les examens réalisés sont:

✓ Radio standard du thorax et TDM Thoracique qui n'ont pas montré de métastases pulmonaires

Au terme de ce bilan le diagnostic retenu est celui de rétinoblastome non métastatique dans tous les cas

3) Prise en charge :

a- La chimiothérapie :

La chimiothérapie a été indiquée chez tous ces patients, les 2 cas avec un rétinoblastome bilatéral ont reçu une chimiothérapie pré et post opératoire et les 3 cas de rétinoblastome unilatéral ont reçu uniquement une chimiothérapie post-opératoire.

- Effets indésirables :

* 3 patients (60%) n'ont pas présenté d'effets indésirables suite à la chimiothérapie.

* Les effets indésirables notés chez les deux autres patients (40%) sont la neutropénie fébrile dans un cas, les vomissements dans un cas et une mucite dans un cas.

* Ce qui a conduit à la réduction des doses chez 2 patients à 50% de la dose initiale.

b- Chirurgie :

Tous les patients ont été opérés, 3 patients (60%) ont bénéficié d'une énucléation première et 2 patients d'une énucléation bilatérale après la chimiothérapie.

c- Evolution :

Avec un recul moyen de 140 mois, tous les patients sont vivants et en rémission complète.

F. L'Hépatoblastome :

Nous avons noté la présence de 2 cas d'hépatoblastome, les deux patients ont été de sexe masculin. L'âge de prise en charge a été de 3 mois pour le premier patient et 6 mois pour le deuxième. Le diagnostic anténatal n'a pas été posé chez ces 2 patients.

1) Circonstances de découverte :

a- Signes d'appels :

Le signe d'appel majeur a été une augmentation du volume abdominale chez les deux patients.

b- Résultat de l'examen clinique initial :

L'examen clinique initial a objectivé un abdomen distendu avec une hépatomégalie pouvant arriver jusqu'à la FID, homogène, indolore sans

splénomégalie dans les 2 cas. Nous avons noté également la présence d'une circulation veineuse collatérale dans un seul cas.

2) Bilan para clinique :

a- Imagerie initiale :

- **Echographie :**

Une échographie abdominale a été réalisée chez ces deux patients et a objectivé une masse hépatique solide hétérogène dont le volume variait entre 60 et 82 cm. Le siège hépatique de la masse a été au niveau du segment VI pour l'une des tumeurs et englobant les deux segments VI et I pour l'autre. A l'échodoppler, ces tumeurs ont été hyper-vascularisées.

- **Tomo-densito-métrie :**

La TDM abdominale a permis de confirmer les données de l'échographie avec une étude plus précise de l'extension locale et régionale ainsi que la visualisation d'un épanchement abdominal de faible abondance chez un patient.

b- Bilans biologiques :

- **Bilans standards :**

L'hémogramme et l'ionogramme ont été réalisés chez les 2 patients et sont revenus normaux.

- **Marqueurs tumoraux :**

Nous avons noté une augmentation du taux de l'AFP chez les deux patients.

c- Bilan d'extension :

Les examens réalisés sont:

- Radio du thorax qui est revenue normale chez les deux patients
- TDM thoracique qui n'a pas montré d'anomalies

Au terme de ce bilan on retient que les deux hépatoblastomes sont non-métastatiques.

3) Prise en charge :

Les deux patients ont été opérés, le premier patient a bénéficié d'une chirurgie première (ségmentectomie) complétée par une chimiothérapie post-opératoire et le deuxième patient a reçu une chimiothérapie première et post-opératoire. Le résultat de l'étude histologique a confirmé le diagnostic de l'hépatoblastome dans les deux cas.

- Evolution :

Avec un recul moyen de 144 mois, nous avons un patient vivant et en rémission complète et le deuxième patient est perdu de vue.

IV. L'évolution des patients :

Parmi les 45 tumeurs solides néonatales recensées nous avons noté avec un recul médian de 72 mois et des extrêmes allant de 23 mois à 144 mois ; les résultats suivants :

- 28 cas vivants en rémission complète (62%)
- 6 cas décédés (15%)
- 4 cas perdus de vue (9%)
- 7 cas en abandon de traitement mais qui sont toujours vivants (16%)

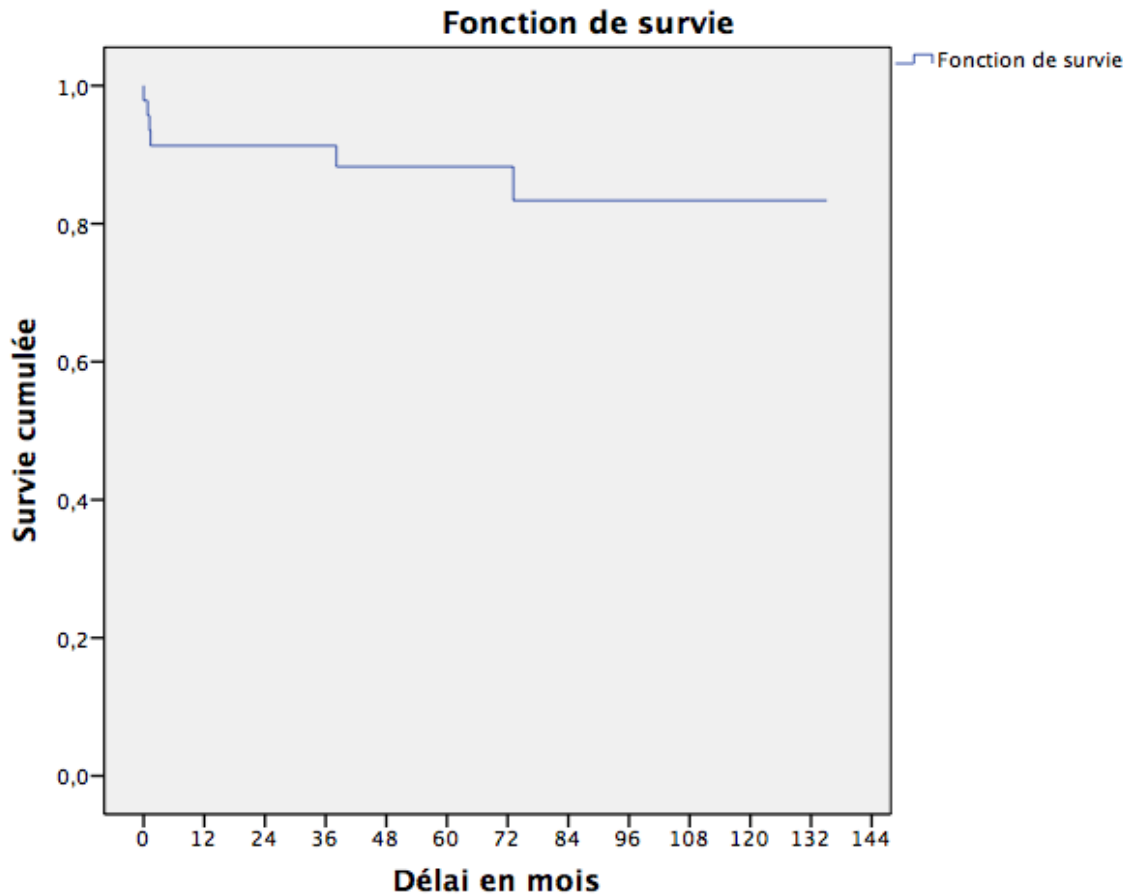


Figure 4 : Courbe de survie globale des patients présentant des tumeurs solides néonatales.

DISCUSSION



L'épidémiologie des tumeurs solides néonatales ne s'est pas beaucoup modifiée au cours de ces dernières années [1,14]. Leur répartition par type histologique reste très différente de celle rencontrée chez l'enfant plus grand avec une nette prépondérance des neuroblastomes, une moindre proportion de tumeurs cérébrales et une absence de tumeurs osseuses et de lymphomes.

Ces tumeurs ont une définition variable allant des cancers survenant avant 28 jours de vie jusqu'à 1 an. Sur le plan clinique, ces tumeurs sont très polymorphes du fait des différentes localisations et types histologiques.

Récemment au vue de l'évolution des moyens d'imagerie, on peut poser le diagnostic des tumeurs solides en anténatal ce qui permet de prévoir les complications et de prendre des mesures adéquates pour améliorer la survie en post-natal.

Le traitement repose principalement sur la chirurgie, associée à une chimiothérapie qui peut être employée chez les tout-petits, à condition d'être adaptée à chaque enfant. Ce type de traitement nécessite une grande expérience et doit être débuté et supervisé par une équipe spécialisée. La discussion régulière entre experts est indispensable dans ces cas très rares. Il est important de pouvoir procéder à l'enregistrement systématique de tous les cas de tumeurs néonatales. La chirurgie est bien souvent le seul traitement. Certains nouveau-nés ne sont que simplement surveillés. Il faut se donner les moyens de pouvoir suivre tous les patients même ceux dont le traitement a été minimal.

I. Neuroblastome

A. Embryologie :

Durant la 5^{ème} semaine de gestation, les cellules de la crête neurale migrent de chaque côté le long de la corde spinale pour former les cellules nodulaires situées longitudinalement en dorsolatérale de l'aorte. Ces colonnes forment les ganglions du système nerveux sympathique [75].

Le cortex et la médullaire de la glande surrénale ont deux origines embryonnaires différentes. Le neuroblastome est considéré comme une tumeur constituée des cellules nerveuses primitives appelées aussi neuroblastes dérivées de la migration des cellules de la crête neurale [76].

B. Incidence :

Le neuroblastome est la tumeur la plus fréquente : il représente 45 à 68 % des tumeurs solides malignes en période néonatale [77, 78, 79,80–83].

Une étude britannique a montré que 16% des neuroblastomes ont été diagnostiqués durant le premier mois de la vie et 41% durant les 3 premiers mois de vie [84].

Le neuroblastome est légèrement plus commun chez les garçons que chez les filles avec un sex ratio de 1.2-1.5 [84].

Dans notre série, le neuroblastome chez le nourrisson de moins de 6 mois représente 34% de l'ensemble des tumeurs solides néonatales.

La figure suivante représente les tumeurs solides néonatales enregistrées au niveau du National Registry of Childhood Tumour, UK sur une période de 9 ans allant de 1991 – 2000. Le neuroblastome étant la tumeur la plus fréquente.

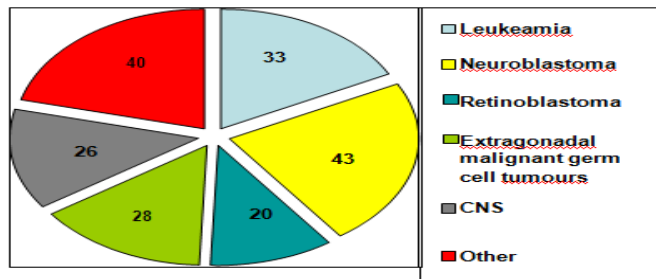


Figure 5 : Diagramme représentant les tumeurs solides néonatales enregistrées en 9 ans au National Registry of Childhood Tumour, UK.

C. Localisations chez le Nouveau-Né :

Le neuroblastome est la tumeur maligne la plus fréquente chez le fœtus et le nouveau-né, il se présente le plus souvent comme une masse abdominale primitive ou bien comme une hepatomégalie métastatique [76, 85-87].

Plus de 50% des neuroblastomes chez le nouveau-né sont notés au niveau de la cavité abdominale [88,85]. Plus rarement au niveau du médiastin et cervicale. Dans notre série le neuroblastome abdominal est le plus fréquent on le retrouve dans 12 cas (68%), médiastinal dans 3 cas (25%), et cervical dans 1 cas (7%).

Les neuroblastomes primitifs multifocaux ont été décrits aussi, soit synchrones ou bien métachrones [86]. Généralement, on trouve deux sites de tumeurs primitives. Dans notre série le neuroblastome multifocal (2 localisations) a été noté dans 2 cas (12.5%). Les tumeurs multifocales sont en rapport avec une incidence familiale élevée [86,88].

D. Présentation Clinique :

1) Prénatal :

Le neuroblastome peut être découvert fortuitement à l'occasion de la visualisation d'une masse solide ou kystique anormale dès la 20ème semaine de gestation par sonde d'échographie. Dans une étude réalisée pour analyser les masses supra rénales découvertes en anténatal, 58% de ces masses se sont révélées des neuroblastomes localisés [89].

Une étude concernant les neuroblastomes localisés a montré que 27% ont été détectés en période néonatale [90]. Dans la grande majorité des cas la mère et le fœtus ont été asymptomatiques. De rares cas rapportés par la littérature de placenta infiltré par des métastases de neuroblastome causant un état d'anasarque foetale et une prééclampsie maternelle [91–93] Des complications au moment de la délivrance peuvent se produire en cas des tumeurs prénatales massives , mais heureusement cette complication est très rare [94].

2) Post-natal :

La présentation clinique dépend de la localisation de la tumeur primitive et des localisations secondaires.

Les tumeurs localisées se présentent souvent comme une masse asymptomatique prenant naissance au niveau de la loge surrénale ou bien au niveau de la chaîne sympathique. Elles se manifestent par une distension abdominale et sont détectées durant les examens de routines en post natal ou bien de découvertes fortuites durant les investigations cliniques ou paracliniques pour d'autres pathologies. Les tumeurs thoraciques peuvent être suspectées devant des radiographies standards du thorax réalisées pour d'autres raisons [94] Les tumeurs cervicales peuvent se manifester par un Syndrome d'Horner [95].

Les symptômes causés par les tumeurs localisées dépendent du site de la tumeur. Une masse abdominale peut causer une distension abdominale. Une masse para vertébrale à n'importe quel niveau peut causer une compression médullaire et présenter des symptômes neurologiques, comme par exemple une paralysie des membres, des douleurs et des troubles vésicaux ou intestinaux qui sont difficiles à mettre en évidence à cet âge d'où l'importance de l'implication active d'un neurologue [96,97]. Les tumeurs pelviennes peuvent présenter une compression vésicale et intestinale aussi.

Rarement, le neuroblastome localisé peut être découvert suite à un syndrome opso-myoclonique [98].

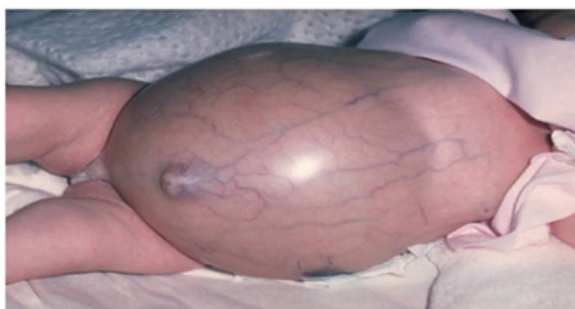


Figure 6 : Abdomen distendu chez un nouveau-né avec une grosse hépatomégalie et des nodules sous cutanés.



Figure 7: Neuroblastome chez un nouveau-né de 1 semaine avec état d'anasarque [83].

3) Tumeurs métastatiques :

Au stade 4 S (4 pour maladie métastatique et S "spéciales"), l'hépatomégalie (parfois massive) est le symptôme le plus fréquent à cause de l'infiltration par un neuroblastome métastatique. Cette hépatomégalie peut entraîner une distension abdominale et causer une détresse respiratoire, une insuffisance rénale et une dysfonction intestinale à cause de l'effet de compression.

Une sévère coagulopathie d'installation rapide peut résulter de l'infiltration du foie, ce qui nécessite une prise en charge rapide et adéquate à la fois symptomatique et de la tumeur primitive. Ce stade 4S peut se manifester aussi par des nodules sous cutanés.

Stade métastatique (M) ou stade 4 est très rare en période néonatale et peut aussi se manifester par une distension abdominale à cause du volume de la tumeur primitive. Les localisations secondaires peuvent être au niveau des ganglions lymphatiques, moelle osseuse ce qui peut entraîner occasionnellement une pancytopenie. Par contre l'infiltration osseuse est très rare et ne représente que 10% de l'ensemble des cas dans la plupart sont des neuroblastomes surrenaliens [98]. Dans notre série 20% des cas présentent des nodules sous cutanées et 6% des métastases osseuses.

Il est difficile de différencier entre les Stades 4 et 4S surtout si le nourrisson est en mauvais état général, car il est difficile de réaliser tout le bilan d'extension.

Tableau VIII : Tableau montrant la stadification INRGSS et INSS.

Simplified INRGSS and INSS Staging System [13].

INRGSS	INSS	Description
L1	Stage 1 and 2	Where the tumor can be easily removed
L2	Stage 3	Where the tumor surrounds vital organs or blood vessels and will be hard to remove
M	Stage 4	As before aggressive treatment remains necessary to deal with the disease
M5	Stage 4S	Where little or no intervention is needed

E. Les données paracliniques :

1) Marqueurs biologiques

- **Catécholamines urinaires**

Le dosage des catécholamines et de leurs dérivés après recueil des urines de 24 heures est la méthode de choix. Il permet un diagnostic biochimique des neuroblastomes dans près de 95% des cas. De grandes variations sont notées en fonction de l'âge de l'enfant, de son poids ou de sa surface corporelle, de la durée du recueil des urines, du régime alimentaire et de la prise de certains médicaments, mais la technique du dosage par chromatographie liquide de haute performance et le dosage parallèle de la créatinine urinaire permet des résultats interprétables.

Le dosage des catécholamines urinaires permet l'évaluation du pronostic. La valeur des métabolites des catécholamines est d'autant plus élevée que la masse tumorale est importante (les stades 4 et 4S de la classification INSS). Lors du suivi thérapeutique, la persistance d'une excrétion élevée d'un ou de plusieurs métabolites des catécholamines (notée chez 5% des survivants et chez 95% de ceux qui décèdent) est de mauvais pronostic. En revanche, une

normalisation des catécholamines urinaires ne signifie pas toujours une rémission, il ne s'agit pas d'un élément utile au suivi de l'évolution, Le rapport urinaire initial VMA/HVA qui, s'il est supérieur ou égal à 15, est associé à un meilleur pronostic.

Chez nos malades, ce dosage a été effectué chez 8 cas (50%) dont 6 cas (75%) des neuroblastomes se sont révélés catécholamino-sécréteurs.

L'indisponibilité de cet examen à l'hôpital et le manque des moyens financiers des familles a fait que 8 patients (50%) n'ont pas bénéficié de ce dosage.

- **La LDH : Lactate déshydrogénase :**

La LDH est une enzyme qui catalyse la conversion réversible du pyruvate en lactate. Dans les neuroblastomes cette élévation est observée dans plus de 50% des cas. C'est un examen qui sert surtout à la surveillance au cours du traitement par dosages répétés ; il a aussi un grand intérêt pronostique.

Certains auteurs ont établi une corrélation entre l'augmentation des LDH et d'autres facteurs péjoratifs (ploïdie, N-Myc). Ainsi, dans l'étude récente du Pediatric Oncology Group (POG), les enfants porteurs d'un neuroblastome avec un dosage de LDH élevé ont une probabilité de survie de 20% alors que chez les autres elle est de 80 % [99].

Il est donc nécessaire de prêter plus d'intérêt à cette exploration dont l'utilité a été déjà prouvée.

2) Imagerie conventionnelle :

L'Echographie :

- Anténatale : La première observation de diagnostic prénatal de neuroblastome a été rapportée en 1983 [100]. La localisation la plus fréquente en anténatal était la surrénale. Des localisations thoraciques, rétro-péritonéales ou cervicales ont été exceptionnellement décrites [101–105]. Le diagnostic a été porté au troisième trimestre et l'échographie objectivait une masse de structure kystique, solide ou mixte. La présence de végétations, de cloisons au sein du kyste ou d'une paroi épaisse est suspecte de neuroblastome [106]. Des signes indirectes peuvent être visualisés : un hydramnios, un état d'anasarque et une hépatomégalie.

-



Figure 8 : Echographie fœtale à 35 SA mettant en évidence une lésion kystique sus-rénale gauche avec présence d'une végétation [100].

- Post-natale: constitue la base de la décision d'opérabilité des neuroblastomes et sert de référence pour l'évaluation sous chimiothérapie des formes métastatiques ou inopérables. L'échographie doit évaluer le volume de la tumeur primitive (calcul des trois dimensions). La masse est indépendante du rein, elle est échogène hétérogène, avec des zones hyperéchogènes en rapport avec des calcifications. Cependant, La tumeur peut apparaître quelquefois bien limitée, surtout en cas de petite tumeur de topographie surrénalienne. Mais le plus souvent la tumeur est mal limitée, il est alors difficile d'en préciser la taille et les limites et de la dissocier des adénopathies. Elle englobe les axes artériels, et ceci est très évocateur du diagnostic [107], [108] et [109].

L'échographie morphologique en temps réel peut être complétée pour l'évaluation des rapports vasculaires par les techniques doppler (pulsé, couleur, ou énergie).

L'échographie permet de guider la ponction à l'aiguille fine des tumeurs abdominopelviennes et thoraciques postérieures.

Tomodensitométrie :

- Anté-natale : Les TDM de routine peuvent montrer des masses fœtales qui peuvent faire suspecter un diagnostic de neuroblastome. Plus de 90% de ces tumeurs naissent au niveau des surrénales. Ces tumeurs para-rénales doivent être explorées par d'autres scanners en post natal pour déterminer l'évolution de la masse [98].

- Post-natale: C'est l'examen de choix en post natal. Elle est utilisée en cas de localisation cervicale, thoracique, abdominale, ou pelvienne, et pour étudier les atteintes osseuses et épidurales du crâne. Une première étude sans

injection est nécessaire pour identifier les calcifications tumorales. Une injection de produit de contraste est par la suite nécessaire pour étudier le rehaussement de la masse. La TDM présente l'avantage de bien mettre en évidence les fines calcifications tumorales, parfois situées à distance de la tumeur primitive et signant l'existence d'une extension ganglionnaire régionale. Les neuroblastomes se présentent comme des masses de densité tissulaire, faiblement rehaussées par l'injection, associées ou non à des adénopathies locorégionales et englobant les axes vasculaires. La TDM permet une étude concomitante des atteintes osseuses en fenêtre osseuse [107].

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :

L'IRM est recommandée pour les tumeurs paravertébrales et pelviennes et elle est actuellement préférée pour les tumeurs abdominales afin d'éviter les risques associés à l'exposition aux radiations.

3) L'imagerie isotopique :

- La scintigraphie à la Métaïodo-benzyl-guanidine (MIBG) :

La MIBG est concentrée par les granules chromafines comme la noradrénaline et se concentre ainsi électivement dans les tissus adrénergiques [110], [111]. La spécificité de cette technique s'approche de 100 % [112]. Toute fixation osseuse est anormale. Pour la détection de la tumeur primitive, la sensibilité est de 73 % [67], mais elle baisse à 45 % lorsque la tumeur primitive n'est pas sécrétante. La sensibilité de la scintigraphie MIBG pour la détection des métastases médullaires est de 90 % [112].

- La Scintigraphie osseuse au Technétium.

La scintigraphie osseuse conventionnelle n'est utilisée que dans les rares cas où la tumeur ne fixe pas la MIBG. La sensibilité de cette technique pour la détection des lésions osseuses est au mieux de 80% [113].

4) Cytogénétique :

Des anomalies chromosomiques spécifiques peuvent se voir en cas de neuroblastomes. Les cellules tumorales présentent une délétion au niveau du bras court de chromosome 1. Cette délétion est la cause de la perte d'un gène suppresseur impliqué dans le neuroblastome.

N-Myc et ras oncogènes, sont deux gènes qui sont trouvées au niveau des neuroblastomes. Un tiers des tumeurs présentant soit des segments chromosomiques ayant des propriétés tinctoriales anormales (HSRs pour homogeneously staining régions), soit des minichromosomes surnuméraires (double minutes). Ces anomalies traduisent la présence dans ces cellules de l'oncogène N-Myc amplifié. L'incidence de l'amplification de l'oncogène N-Myc est en moyenne de 20 % [115].

F. Données anatomo-pathologiques

L'examen anatomo-pathologique de la tumeur primitive (biopsie ou exérèse) ou des métastases confirme le diagnostic qui, le plus souvent, a déjà été largement évoqué sur la combinaison des signes cliniques et de l'imagerie [115].

1) Macroscopie

Il s'agit d'une tumeur molle, grisâtre, comportant des zones hémorragiques, nécrotiques (faux kystes) et calcifiées. Parfois, la tumeur est encapsulée et bien

limitée, mais le plus souvent elle est mal limitée et envahit les ganglions et les organes voisins.

2) Microscopie

L'architecture tumorale est classiquement lobulée avec des cloisons conjonctives. Les cellules sont petites, à cytoplasme peu abondant et volontiers groupées en « rosettes ». Il existe des formes plus différenciées, avec des cellules de plus grande taille, un noyau plus clair, un cytoplasme plus abondant. Au sein de la même tumeur, ces différents aspects peuvent être observés, le pronostic étant lié au contingent immature, ce qui impose de multiplier les coupes et leur interprétation par un histologiste entraîné.

G. Notion de groupes de risques

La Classification INRG :

Les variables retenus pour la stratification sont l'âge (avec une limite à 18 mois), le statut N-Myc, l'histologie, la ploïdie et la délétion 11q, qui définissent la constitution de quatre groupes de risque.

- Groupe de **faible risque** : il regroupe **28%** des patients, avec une survie globale supérieure à 95%. Il inclut les tumeurs de type ganglioneurome, ganglioneuroblastome "intermixed" non stade 4, tous les stades 1 (L1) sans amplification de N-Myc et les 4s N-Myc non amplifié et sans 11q-LOH.
- Groupe de **risque intermédiaire** : il représente environ **27%** des patients, avec une survie globale supérieure à 90%, mais une survie sans évènement nettement plus faible que les faibles risques de l'ordre de 80%. La majeure partie de ce groupe est constituée de nourrissons inopérables (L2, <18 mois) et de nourrissons "M" sans facteur biologique défavorable.

- Groupe de **haut risque**: il regroupe **moins de 10%** des patients, avec des probabilités de survie globale assez hétérogènes mais surtout des EFS inférieures à 60%. Il inclut les stades 1 amplifiant N-Myc, et différents petits groupes de L2, et MS avec des facteurs biologiques défavorables.

- Groupe de **très haut risque** : il représente **plus de 35%** des patients, avec un pronostic très défavorable. Il est constitué des stades M de plus de 18 mois, et de toutes les tumeurs (sauf L1) avec amplification de N-Myc.

H. Les stratégies thérapeutiques :

Groupe 1 :

Dans les formes localisées opérables, pratiquement toujours de stade 1 ou 2, sans amplification de N-Myc, chez les nourrissons de moins d'un an, la chirurgie est le seul traitement à proposer, donnant des résultats de survie excellents supérieurs à 95 %.

Groupe 2 :

Dans les formes localisées, inopérables, sans amplification de N-Myc, la chimiothérapie doit avoir pour objet de rendre la chirurgie faisable, chez les nourrissons, la chimiothérapie proposée vise à minimiser la toxicité hématologique. Dans les 2/3 des cas, une chimiothérapie peu intense est suffisante et la survie est excellente de l'ordre de 90 %.

Groupe 3 :

Dans les formes des nourrissons avec métastases, sans localisation osseuse radiologique et sans amplification de N-Myc (la plupart du temps, il s'agit de stades INSS 4S), le traitement est décidé en fonction de la tolérance

respiratoire et des œdèmes entraînés par l'atteinte hépatique, car on peut observer une régression spontanée des métastases, voire de la tumeur primitive, dans un nombre important de cas (de 30 à 60 % selon les séries).

Une irradiation hépatique à petites doses était autrefois proposée, ou une chimiothérapie peu intense associant la vincristine et l'endoxan. Ces approches ont été évaluées de façon prospective par La Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) et sont trop souvent inefficaces dans les formes avec signes respiratoires. L'attitude actuellement proposée par le groupe SIOP (the International Society of Pediatric Oncology) est d'utiliser une chimiothérapie plus intense associant le VP16 et le carboplatine, pendant un nombre limité de cures, suffisant à entraîner la régression de l'atteinte métastatique. En cas de résistance, l'utilisation d'une chimiothérapie comportant de l'adriamycine associée à l'endoxan et à la vincristine (cure CADO) est conseillée.

Groupe 4 :

Dans les formes des nourrissons avec métastases, comportant des localisations osseuses radiologiques et sans amplification de N-Myc, dont le pronostic est bon sous chimiothérapie conventionnelle, un traitement par 4 cures de VP16 carboplatine, suivies éventuellement de 2 à 4 cures de CADO en cas de rémission incomplète est conseillée (sans chimiothérapie intensive), suivie d'une exérèse chirurgicale de la tumeur primitive.

Groupe 5 :

Les formes de haut risque sont celles qui doivent bénéficier des traitements les plus agressifs disponibles et tolérables en fonction de l'âge :

Dans les formes des nourrissons avec amplification de N-Myc, une chimiothérapie d'emblée très agressive est proposée, suivie d'une exérèse de la tumeur primitive et d'une chimiothérapie à haute dose avec support hématologique (injection de cellules souches hématopoïétiques autologues).

Une irradiation du site primitif est recommandée en raison du haut risque de récurrence locale. Ces formes sont excessivement rares et rejoignent le pronostic des formes métastatiques de plus d'un an, elles ont un pronostic plus péjoratif en raison de la fragilité des nourrissons.

Au total, nos données montrent une excellente survie des enfants traités pour un neuroblastome (métastatique ou non) et souligne le risque de séquelles à long terme, après la question de l'opérabilité doit être considérée très attentivement au diagnostic, plutôt que d'envisager une chirurgie d'emblée au résultat parfois aléatoire et avec un risque des séquelles potentiellement lourdes. Considérant l'excellent pronostic des enfants en rémission partielle, laisser un résidu post opératoire paraît acceptable lorsqu'un sacrifice neurologique important semble nécessaire pour réussir une exérèse complète.

I. Bases de dépistage du neuroblastome :

Le dépistage du neuroblastome a été élaboré dans plusieurs pays en s'appuyant sur deux faits.

Premier fait : il existe chez l'enfant des marqueurs spécifiques du neuroblastome, ce sont les métabolites des catécholamines dont le taux est élevé dans près de 95 % des neuroblastomes cliniquement décelables. Ils peuvent être dosés avec un risque non nul de faux positifs.

Deuxième fait : dans les pays développés, les enfants sont régulièrement suivis médicalement pendant leur petite enfance, notamment lors de la première année de vie [116,117].

Les médecins et épidémiologistes japonais ont été les premiers à se lancer dans des études de dépistage du neuroblastome puisque les premières remontent à 1974. Ils ont étudié les enfants âgés de 6 mois, d'abord dans la région de Kyoto puis sur l'ensemble du territoire. Ce travail, qui dure depuis plus de 20 ans, a permis de dépister plus de 7 millions d'enfants âgés de 6 mois et de détecter environ 700 cas de neuroblastome. De ces études, il ressort schématiquement les points suivants :

- Le dépistage à l'âge de 6 mois a fait augmenter l'incidence du neuroblastome chez le nourrisson sans la faire diminuer chez l'enfant plus âgé.

- Le pronostic des patients découverts par dépistage est très favorable avec une survie supérieure à 90 %. Certains ont cru pouvoir démontrer que le dépistage avait amélioré la survie à long terme des neuroblastomes mais ces résultats sont très contestés.

II. Tumeurs rénales :

A. Embryologie :

A la 5^{ème} semaine de gestation, le système urogénital se développe à partir du mésoderme. Les reins et les uretères sont dérivés de deux structures distinctes blastème métanéphrogène et bourgeon urétéral [118].

Les tumeurs de Wilms ou néphroblastomes se développent à partir du blastème métanéphrogène. Le néphrome mésoblastique, composé d'éléments fibroblastiques et myofibroblastes, prend probablement origine du mésenchyme interstitiel dérivé aussi du blastème métanéphrogène [118].

B. Incidence :

Les tumeurs rénales comptent pour 7% de l'ensemble des tumeurs qui surviennent en période néonatale [119], et sont dominées par le néphrome mésoblastique qui représente plus de 80% de l'ensemble des tumeurs solides rénales [120].

Dans notre série les tumeurs rénales représente 17%, et les deux types de tumeurs rénales recensées sont le néphrome mésoblastique dans 4 cas (50%), et le néphroblastome dans 4 cas (50%).

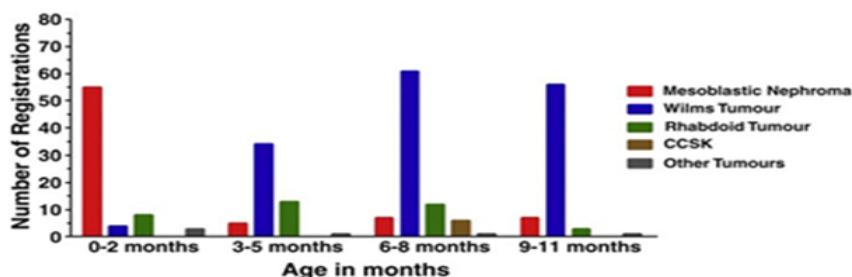


Figure 9: Distribution des tumeurs rénales néonatales en Angleterre. Source : National Registry of Childhood Tumors, UK.

C. Type de tumeurs solides rénales néonatales :

Le tableau suivant illustre les différents types histologiques des tumeurs rénales survenues en période fœtale et néonatale :

Table IX : Classification des tumeurs rénales solides du nouveau né et du fœtus [118]

-
1. Néphrome mésoblastique congénitale
 2. Tumeurs de Wilms (triphasique, épithéliale, anaplasique)
 3. Néphroblastomatose complexe
 4. Tumeurs rénales kystiques
 5. Tumeurs rhabdoïdes des reins
 6. Sarcome à cellules claires du rein
 7. Tumeur rénale ossifiante
-

D. Manifestations cliniques :

1) Anténatale :

Il est difficile de porter le diagnostic de tumeurs solides rénales lors de la période anténatale, les signes cliniques observés sont polymorphes et non spécifiques. Il peut s'agir d'un polyhydramnios, un état d'anasarque dans le contexte des tumeurs massives comprimant les vaisseaux abdominaux, une prématurité (50% des fœtus avec des tumeurs rénales ont été nés avant la 34^{ème} SA, ce qui nécessite un monitoring et une prise en charge intensive dans un

service de réanimation néonatale) et dans certains cas extrêmes une mort fœtale in utero après souffrance fœtale [121].

2) Post-natale :

Le signe clinique majeur rapporté dans presque 50% des cas est une masse abdominale palpable, découverte par les parents ou bien de découverte fortuite à l'occasion d'un examen médical de routine [120]. Occasionnellement on trouve une hématurie et une hypertension. D'autres signes observés non spécifiques sont : la pâleur, les vomissements, et la léthargie. Certaines études rapportent une notion d'anémie, d'hypercalcémie et d'hyperréninisme. [123,124]. La présence de certaines anomalies congénitales doit pousser le clinicien à la recherche d'une tumeur rénale concomitante. Les tumeurs rénales sont associées à plusieurs syndromes polymalformatifs : Beckwit- Wiedemann (BWS), Denys-Drash, Simpson-Golaby-Behmel et Syndrome de WAGR [120].

E.Néphrome mésoblastique congénital (NMC) :

Le NMC est presque exclusivement diagnostiqué lors des six premiers mois de vie [122]. Dans notre série l'âge moyen de découverte est de 3 mois. Il y a une légère prédominance masculine avec un sex ratio de 1.5 [125].

1) Imagerie : Le diagnostic anténatal de NMC a bien été établi, 20% des cas des NMC ont pu être mis en évidence chez le fœtus, [120] à l'échographie anténatale, il se présente sous forme d'une masse rénale homogène kystique ou bien solide. A l'échographie postnatale le NMC paraît typiquement sous forme d'une grosse lésion solide, non encapsulée, sans limite nette avec le parenchyme fonctionnel restant, qui envahit souvent le sinus du rein et la graisse périrénale, mais contrairement aux tumeurs de Wilms elle n'envahit pas les vaisseaux

rénaux ou bien la veine cave inférieure. L'échographie doit être complétée par une tomo-densito-métrie thoraco-abdomino-pelvienne pour une étude précise de l'extension locale et régionale de la tumeur. 82% des tumeurs sont au stade I ou II de la SIOP, les stades IV et V sont extrêmement rares [126].

2) *Histologie*: La forme **classique** est constituée de cellules fusiformes d'allure fibroblastique ou myofibroblastique disposées en faisceaux entrecroisés. Les noyaux sont réguliers et les mitoses peu nombreuses. En périphérie les faisceaux tumoraux infiltrent le parenchyme rénal sous forme de 'langues' étroites, isolant des petits groupes de tubes et glomérules normaux qui sont le siège d'une métaplasie embryonnaire avec hyperplasie papillaire ou kystisation, parfois infiltration périrénale [127].

La forme **atypique** se caractérise par une grande densité cellulaire, une disposition en nappes plutôt que fasciculée, des mitoses nombreuses mais jamais monstrueuses, des zones de nécrose. Dans quelques cas cette forme atypique peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec le sarcome rénal à cellules claires [127].

3) *Génétique* : La plupart sont diploïdes, la forme cellulaire montre des anomalies génétiques diverses : la trisomie 11 ; 8 ; 17 et 20 [126], il y a présence également dans la forme cellulaire de t (12 ; 15) (p13 ; q25) avec transcrit de fusion ETV6/NTRK3.

4) *Stratégie thérapeutique* : Le schéma thérapeutique préconisé est une chirurgie d'emblée, typiquement néphrectomie radicale. Cependant une résection partielle ou locale a été associée à un risque élevé de récurrence. Le rôle de la chimiothérapie dans le traitement des NMC n'est pas clairement

établi, toutefois une étude allemande a démontré que la chimiothérapie joue un rôle prépondérant dans les NMC récurrent après la chirurgie [120]. La chimiothérapie peut être utile en cas de tumeurs volumineuses non résécables. Quelques cas de régression spontanée de NMC ont été rapportés dans la littérature [126].

F. Tumeur de Wilms ou nephroblastome :

Les tumeurs de Wilms est le deuxième type le plus fréquent des tumeurs rénales néonatales avec une prévalence de 20%. Il n'y a pas de prédominance de sexe [120]. Ces tumeurs sont associées aux syndromes polymalformatifs déjà cités dans 10% des cas [128].

1) *Imagerie* : Il n'y a pas de signes échographiques spécifiques permettant de faire la différence entre le NMC et les tumeurs de Wilms en période néonatale. Par contre en post natal les différents moyens d'imagerie disponibles (TDM, IRM) permettent de bien distinguer entre les deux types de tumeurs : Tumeur invasive avec envahissement des vaisseaux rénaux et de la veine cave inférieure, avec parfois une thrombose veineuse profonde. Comme le NMC, 80% des nephroblastomes sont de grade I ou II [120].

2) *Histologie* : L'aspect histologique typique est le classique nephroblastome triphasique comportant : tubules, stroma, blastème. Le pronostic est favorable en absence de cellules anaplasiques [127].

3) *Génétique* : L'étude cytogénétique a mis en évidence des mutations de WT1 (Wilms Tumore 1) en 11p13 dans 10 à 25% des cas, on a aussi mis en évidence des délétions en 11p15 (WT2) qui pourrait correspondre au gène 2 du

facteur de croissance insuline-like, et des anomalies également en 16q, 1p, 7p, 17p et des parties du 12 pour le WT2 [127].

4) *Stratégie thérapeutique* : On a recours dans la plupart des cas à une néphrectomie radicale, cependant dans le cas où la tumeur est bilatérale une chirurgie partielle est indiquée. Contrairement aux NMC, le rôle de la chimiothérapie dans le traitement des tumeurs de Wilms est bien établi. Dans les tumeurs de stade II ou plus on a recours à la chimiothérapie, ainsi que dans les tumeurs de stade I mesurant plus de 550g. Mais généralement les tumeurs de Wilms ont un bon pronostic en néonatal avec un taux de survie de 93% [120].

G. Tumeurs rhabdoïdes des reins (TRR) :

Les TRR représentent 11% des tumeurs rénales néonatales. Ce sont des tumeurs agressives qui se présentent d'emblée avec des métastases dans plus de 10% des cas [120]. Les localisations les plus fréquentes sont les poumons, les ganglions, le foie, les os, la peau et le cerveau.

1) *L'imagerie* : Ces tumeurs ont un aspect unique à l'imagerie : Collections liquidiennes avec calcification qui ne peuvent être observées qu'en cas de TRR.

2) *Histologie* : La tumeur est monomorphe, composée typiquement de grandes cellules peu cohésives polygonales ou rondes, avec un cytoplasme éosinophile abondant renfermant de façon variable selon les champs examinés une inclusion hyaline caractéristique filamenteuse constituée en microscopie électronique de filaments intermédiaires enchevêtrés. Les noyaux de siège central, volumineux, parfois vésiculeux ont des nucléoles bien visibles. Les mitoses sont fréquentes [127].

3) *Cytogénétique* : Une anomalie du 22q11-12 (hSNF5/INI1) a été noté dans la moitié des cas, l'inactivation a lieu par mutation ou délétion parfois de tout le chromosome (monosomie 22 fréquente) [127].

4) *Traitement* : Néphrectomie radicale quand c'est possible couplée à la chimiothérapie. Mais le pronostic est généralement sombre avec un taux de survie de 10% [120].

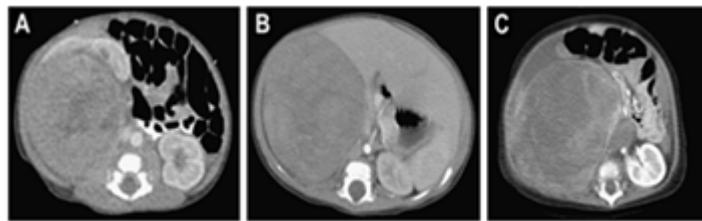


Figure 10: Aspect des différents types de tumeurs rénales : A : NMC chez un nouveau né de 6 semaines de vie. B : Tumeur de Wilms chez un nourrisson de 5 mois. C : TRR chez un nourrisson de 5 mois. [120]

III. Tumeurs germinales néonatales :

A. Embryologie :

Les cellules germinales primitives proviennent de l'endoderme et deviennent visibles à partir de la 4^{ème} semaine de gestation [129].

A partir de la 6^{ème} semaine de gestation, ces cellules migrent le long de la face dorsale du mésentère pour participer au développement des gonades, testicules et ovaires [129].

Les tumeurs des cellules germinales prennent naissance à partir de ces cellules germinales primitives multipotentes et évoluent vers des tumeurs solides, malignes ou bien bénignes.

B. Incidence :

Les tumeurs des cellules germinales sont parmi les plus fréquents néoplasmes retrouvés durant le premier mois de vie, elles représentent 35 à 40% des tumeurs solides diagnostiqués chez le nouveau né de moins de 1 mois. Le type histologique le plus fréquent est le tératome qui n'est pas considéré comme une tumeur maligne. Seulement 15% des tumeurs germinales néonatales comportent des éléments malins, surtout les tumeurs du sac vitellin [130].

Dans notre série les tumeurs germinales sont présentes chez 8 patients (17% de l'ensemble des tumeurs solides) avec une prédominance féminine.

C. Cytogénétique des tumeurs germinales :

La perte d'hétérozygotie a été bien étudiée dans les tumeurs germinales testiculaires, [132, 133]. Dans les tumeurs ovariennes, la fréquence des pertes

alléliques est plus grande dans les tumeurs non séminé mateuses que dans les séminomes [135]. En revanche, peu de gènes (gènes suppresseurs ou oncogènes) ont été étudiés dans les tumeurs germinales ovariennes, il a été seulement montré l'absence d'anomalie quantitative et qualitative de p53 (134).

D. Classification des tumeurs germinales :

Le tableau X illustre la classification des tumeurs germinales :

Tableau X : Classification OMS des tumeurs germinales [129].

-
1. Dysgerminome
 2. Tumeur de sac vitellin
 3. Carcinome
 4. Polyembryome
 5. Teratomes
 6. Gonadoblastome
-

1. Tératome :

Anatomiquement, on distingue le tératome gonadique (ovarien ou testiculaire) et extra-gonadique dont les sites de prédilection sont la région sacro-coccygienne, cervicale, cérébrale, rétropéritonéale, médiastinale antérieure, cardiaque, pleurale, la thyroïde, le foie et les tissus sous cutanés. Histologiquement le tératome est classé en tératome mature ou immature selon la présence des éléments neuroectodermiques au niveau de la lésion [129].

Les signes cliniques dépendent de la localisation anatomique et du volume de la tumeur.

1) *En anténatal*, on peut avoir un état d'anasarque, un polyhydramnios, une placentomégalie et une dystocie maternelle [136].

2) *En postnatal*, il peut s'agir de détresse respiratoire en rapport avec une compression ou bien extension des voies aériennes, une exophtalmie ou bien hydrocéphalie massive en rapport avec un tératome orbitaire ou crânien. Une rupture hémorragique en cas de tératome sacro-coccygien gigantesque. Dans de nombreux cas, on trouve une association entre les tératomes congénitaux et d'autres syndromes malformatifs [136].

Occasionnellement les tératomes fœtaux peuvent être découverts de manière fortuite au décours d'une échographie obstétricale, lors de l'examen systématique du nouveau né ou bien plus tard à l'occasion d'un examen de routine pour une autre pathologie [136].

3) *Marqueurs tumoraux* : Le marqueur tumoral le plus utilisé est l'Alpha-Foeto-Protein (AFP). Les taux d'AFP sont normalement très élevés en post-natal immédiat mais baissent au décours des premiers mois de vie. La surveillance des taux d'AFP permet de prédire la présence de résidus post-opératoires ou bien de rechutes. Les autres marqueurs utilisés sont : β HCg, et LDH-1 qui a plus une affinité pour les tumeurs du sinus endodermique. (137)

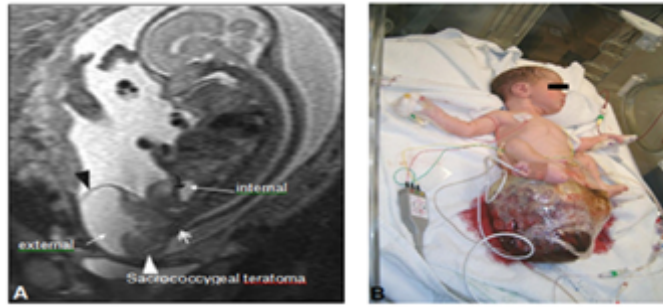


Figure 11 : A : IRM prénatale montrant un tératome sacrococcygien B : Saignement postnatal en rapport avec un large tératome sacrococcygien [137].

2. Les tumeurs du sac vitellin :

Les tumeurs du sac vitellin sont les lésions malignes les plus fréquemment observées dans les tumeurs germinales malignes.

Il s'agit le plus souvent d'une masse testiculaire, fréquemment au stade débutant avec une augmentation marquée des taux d'AFP, 10 à 20% sont métastatiques d'emblée. L'extension ganglionnaire est rétropéritonéale, les métastases sont souvent hématogènes [136].

Sur le plan macroscopique c'est une tumeur non encapsulée, grise, blanche ou jaune, plus ou moins mucoïde kystique avec des foyers d'hémorragie et de nécrose.

A l'histologie, cette tumeur est très polymorphe et présente de multiples aspects (11 différents aspects décrits). La forme la plus fréquente est la réticulaire [127].

3. Carcinome embryonnaire :

Le carcinome embryonnaire est l'autre tumeur germinale maligne retrouvée chez les nourrissons durant leur première année de vie. Il est moins fréquent que les tumeurs du sac vitellin et peut survenir seul ou en association avec un

tératome. C'est une tumeur dont les cellules ont un aspect épithélial anaplasique et embryonnaire avec un aspect variable, acinaire, tubulaire ou papillaire voire solide et réticulaire avec des zones d'aspect mésenchymateux embryonnaire. L'augmentation fréquente de l'AFP est due à un composant Yolk Sac Tumor (YST) associé (les formes pures sont AFP négatives), l'augmentation des hCG est noté dans dans 60% des cas (cellules syncytiotrophoblastiques) ainsi que de la LDH et PLAP [136].

E.Principe du traitement :

La chirurgie demeure la pierre angulaire dans le traitement de tumeurs germinales rencontrées lors de la période fœtale et néonatale, indépendamment du site. Cependant, même en présence des marges microscopiquement positives, les taux de récurrence et de mortalité sont extrêmement faibles, y compris dans les tumeurs malignes. Par conséquent, mener des procédures morbides afin d'obtenir des marges négatives n'est pas justifié. Même si chaque site anatomique aura des considérations spéciales, il y a quelques critères généraux qui s'appliquent à l'ensemble de ces tumeurs. Avant d'entreprendre toute procédure opératoire sur un nouveau-né (ou un fœtus), des discussions approfondies entre le chirurgien, l'anesthésiste, l'obstétricien et/ou néonatalogiste et oncologue doivent être réalisées pour identifier les facteurs qui peuvent être optimisés afin d'assurer le succès de l'opération [136]

La chimiothérapie est rarement nécessaire pour le traitement des tumeurs germinales dans la période néonatale [136].

IV. Tumeurs mésenchymateuses malignes (TMM) :

Sarcome néonatal ou tumeur mésenchymateuse maligne (TMM) sont définis comme des tumeurs d'origine mésenchymateuse présentes en période anténatale, à la naissance ou dans les premiers mois de vie.

A. Incidence :

Une étude américaine récente a montré que les TMM représentent la 5^{ème} tumeur maligne chez le nourrisson avec 7.3%. L'épidémiologie est particulière dans ce groupe d'âge : le rhabdomyosarcome (RMS) représente un tiers de toutes les TMM (32,8 %), suivie par le fibrosarcome (24,5 %) et les tumeurs rhabdoïdes malignes (14,2 %) [138].

Dans notre série les TMM représentent 13 % de l'ensemble des tumeurs solides, les RMS constituent 50% de ces tumeurs et les fibrosarcomes 50 %. La figure suivante représente la distribution des tumeurs malignes enregistrées au SEER (the Surveillance, Epidemiology, and End Results) chez les nourrissons de moins de 1 mois et de moins de 1 an de 1973 à 2007.

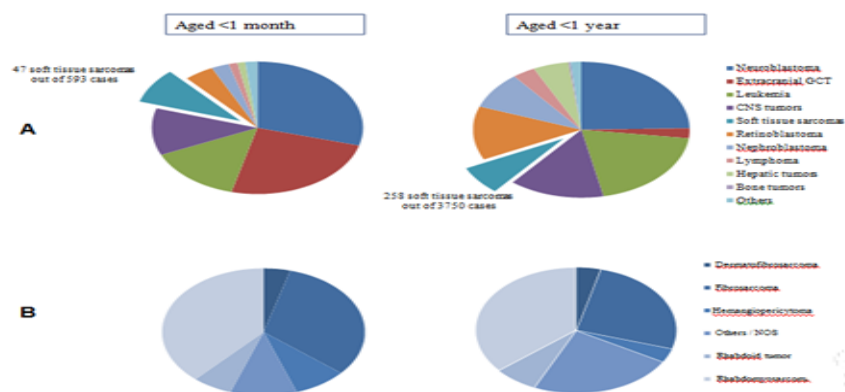


Figure 12 : A : Distribution de tout type de tumeurs néonatales chez les nourrissons de >1 mois et >1 an, B : Distribution de tout type de tumeurs mésenchymateuses chez les nourrissons de >1 mois et >1 an.

B.Diagnostic anténatal :

Les TMM peuvent être diagnostiquées en prénatal fortuitement à l'occasion d'une échographie obstétricale.

Pratiquement, le diagnostic prénatal n'affecte pas souvent le traitement et le pronostic mais il y a des exceptions :

- Les très grosses tumeurs peuvent entraver le travail et poser l'indication d'une césarienne.
- Dans le cas des tumeurs volumineuses ou bien richement vascularisées, une surveillance échographique est nécessaire durant le dernier trimestre en raison des risques suivants : un état d'anasarque, une mortalité fœtale et une prématurité, parfois, l'aspiration de grands kystes en prénatal doit donc être envisagée.
- Les grandes tumeurs de la tête et du cou peuvent gêner les voies respiratoires nécessitant des dispositions particulières à l'accouchement pour sécuriser les voies aériennes [139].

C. Diagnostic positif :

Le diagnostic approprié dépend de la recherche des signes cliniques, les caractéristiques radiologiques, les particularités pathologiques, et aussi sur l'expertise des cliniciens, pathologistes et oncologistes. Une approche multidisciplinaire est essentielle pour établir un diagnostic correct et pour définir le traitement approprié. Un nourrisson présentant une masse des tissus mous requiert une intervention rapide et devrait être géré dans un centre pédiatrique spécialisé avant même que le diagnostic précis ne soit établi. Sauf dans les

situations l'image radiologique est typique des tumeurs vasculaires, la biopsie est recommandée afin d'éliminer les tumeurs malignes. Les images radiologiques ne parviennent pas à distinguer les lésions bénignes des lésions malignes [140].

L'échographie peut identifier des calcifications, évaluer les limites des lésions, et déterminer la vascularisation par Doppler artériel [141,142].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est souvent nécessaire. Compte tenu du risque d'exposition au rayonnement avec tomodensitométrie (TDM), cette dernière a maintenant un rôle très limité, en particulier chez les nourrissons. Le rôle de l'IRM dans ces cas est de confirmer le caractère bénin ou au contraire malin, guider l'indication de la biopsie, quand la lésion est agressive ou a simplement une apparence non spécifique, une taille supérieure de 3 à 5 cm, une douleur et une augmentation de taille sont des signes associés plus fréquemment à la malignité de la lésion, même s'ils peuvent également être observés dans certaines lésions inflammatoires [143].

D. Rhabdomyosarcome (RMS) :

Cette tumeur provenant des cellules mésenchymateuses primitives est la plus fréquente chez les enfants plus âgés, mais ne représente que 33% des nouveaux nés au cours du premier mois de vie. Les RMS peuvent se produire à n'importe quel site anatomique mais les plus communs chez les nouveau-nés sont l'orbite et la langue (Fig. 13), ainsi que d'autres sites la vessie, et les membres ont également été décrits [138].

Il est bien reconnu que le sous-type histopathologique est important pour déterminer le pronostic et la prise en charge. C'est une des raisons pour lesquelles une biopsie adéquate et un diagnostic histopathologique sont importants.

Le traitement des RMS chez le nouveau-né est basé sur l'association de chirurgie et de chimiothérapie. Les tumeurs sont rarement, voire jamais résécables au moment du diagnostic et l'ordre correct de la prise en charge est la biopsie suivie de la chimiothérapie néo adjuvante, la chirurgie, puis la chimiothérapie post-opératoire [138].

Les doses de chimiothérapie varient en fonction du site et du stade de la tumeur, mais il est très important que les modifications de dose soient appropriées pour les nouveau-nés afin de réduire la toxicité et la mortalité liée au traitement. Les produits utilisés sont initialement limités à la vincristine et l'actinomycine D.

Le taux de survie à long terme pour les nouveau-nés est semblable à celui des enfants plus âgés (65%) [144].

Rhabdomyoma est une tumeur bénigne qui est habituellement détectée avant la naissance dans le cœur et est résécable cependant le pronostic dépend de l'association avec la sclérose tubéreuse [138].

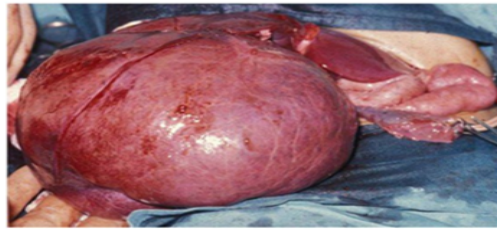


Figure 13: Rhabdomyosarcome de la langue avec trachéotomie et tubage nasogastrique ont été nécessaires jusqu'à glossectomie partielle chez un nourrisson de moins de 6 mois [144].

E. Fibrosarcome :

Le fibrosarcome infantile est une tumeur des parties molles de pronostic intermédiaire. Il survient exclusivement dans les 2 premières années de vie, avec 60 % des cas diagnostiqués avant l'âge de 3 mois et 30 à 50 % présents à la naissance ou diagnostiqués in utero [145]. Le fibrosarcome est caractérisée par la translocation $t(12;15)(p13;q25)$ avec la transcription ETV6-NTRK3 [146].

Le fibrosarcome est généralement situé dans les parties distales du membre supérieur ou inférieur (66% des cas), moins souvent au niveau du tronc (20 à 25 %) ou tête et cou (10%) [147]. Cette tumeur solide se présente généralement comme une masse non-inflammatoire et de croissance rapide.

La tumeur est souvent très vascularisée, parfois ulcérée, et mime les lésions vasculaires bénignes. L'aspect radiologique peut aussi être semblable à celui des lésions vasculaires bénignes.

Les métastases à distance sont rares et le pronostic est favorable dans la majorité des cas, avec des taux de survie entre 80% et 100%. La principale préoccupation est l'infiltration locale des structures neurovasculaires [138].

Actuellement, la chirurgie reste la base du traitement, mais l'approche chirurgicale a évolué au fil des ans, elle fait partie maintenant d'une stratégie multidisciplinaire. Une telle approche permet d'éviter les chirurgies mutilantes.

La chimiothérapie est généralement efficace et a un rôle bien défini en préopératoire, dans les cas où la tumeur a une grande taille et se localise à proximité de gros vaisseaux, nerfs et os. La chimiothérapie néoadjuvante réduit la taille de la tumeur et permet une résection plus conservatrice avec un pronostic meilleur.

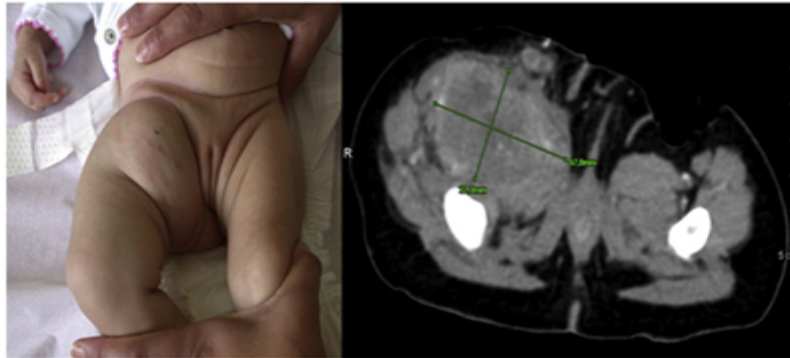


Figure 14 : Fibrosarcome localisée au niveau de la racine de la cuisse chez une nourrisson de 4 mois.

V. Rétinoblastome :

Le rétinoblastome est la tumeur maligne intraoculaire primitive la plus fréquente de l'enfance. La fréquence d'un rétinoblastome varie considérablement selon les groupes ethniques. Dans notre série le rétinoblastome représente 13% des tumeurs solides néonatales.

Historiquement le diagnostic néonatal a été facilité par le dépistage des cas à risque élevé. Si un parent ou un frère est atteint d'un rétinoblastome, une consultation ophtalmologique immédiate est prévue à la naissance [148]. En outre, un petit groupe de nouveau-nés, objet d'un dépistage systématique de la rétinopathie du prématuré (ROP) peuvent avoir une lésion asymptomatique et le rétinoblastome imprévu est détecté à un stade précoce [149].

Des tests génétiques ont modifié les indications et la nature du dépistage des patients à haut risque. Dans la plupart des centres, les patients nouvellement diagnostiqués comme rétinoblastome doivent faire l'analyse génétique de leur sang et dans certains cas de la tumeur (si disponible). L'identification de la mutation spécifique à un parent, frère ou sœur permet de faciliter l'examen génétique d'un nouveau-né à risque.

A. Diagnostic anténatal chez le fœtus RB1 positif :

Dans les situations où un fœtus est connu porteur de la mutation du gène RB1, plusieurs examens peuvent être menés pour le dépistage du rétinoblastome. Il n'y a pas de normes absolues pour ce dépistage. Le rétinoblastome peut être suspecté échographiquement à la suite de la mise en évidence de calcifications oculaires ou une augmentation anormale de l'échogénicité des structures intraoculaires est fortement associée à un

rétinoblastome. Certains centres ont mis au point des protocoles de diagnostic anténatal par résonance magnétique (IRM) [150]. En théorie ; l'IRM peut être plus sensible que l'échographie dans la détection de petits foyers de rétinoblastome qui ne sont pas encore au stade de la calcification. Mais cette approche ne permet pas encore de détecter les tumeurs de petites tailles [151].



Figure 15 : Calcification intraoculaire en échographie anténatale. [151]

B.Diagnostic :

Les patients à risque devraient être immédiatement transmis chez un spécialiste en ophtalmologie avec une formation en oncologie oculaire. Dans la plupart des cas un examen sous anesthésie est effectué, une évaluation au fond de l'œil est faite avec l'ophtalmoscopie indirecte parfois on trouve une dépression sclérale. Les foyers de rétinoblastome ont souvent une apparence blanc crèmeuse au fond d'œil (Fig. 16). Des tests indirects supplémentaires tels que l'angiographie à la fluorescéine et échographie oculaire peuvent être utiles pour confirmer le diagnostic. L'imagerie cérébrale est indiquée pour évaluer la région pinéale du cerveau et la partie orbitale du nerf optique ; l'IRM est

généralement préférée à la tomographie. La ponction lombaire et l'évaluation de la moelle osseuse ne sont recommandées que si l'on suspecte une localisation secondaire [151].

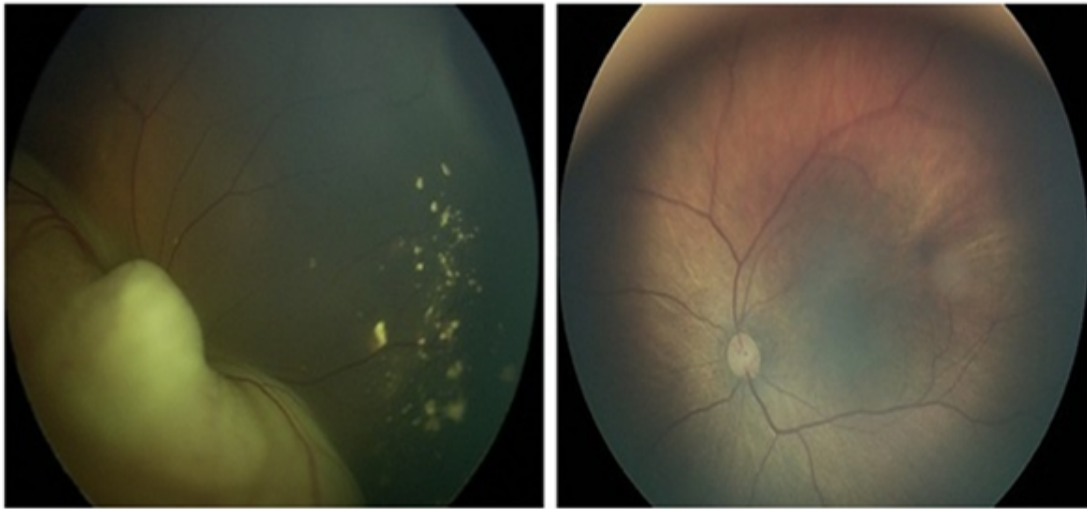


Figure 16 : Fond d'œil chez un nouveau né avec rétinoblastome bilatéral. [151]

C. Prise en charge du rétinoblastome néonatal:

La prise en charge du rétinoblastome est très complexe et nécessite une approche multidisciplinaire incluant l'oncologie pédiatrique, néonatalogie, pédiatrie, anesthésie pédiatrique et oncologie oculaire. Il n'y a pas une approche applicable à tous les patients et le traitement doit être individualisé compte tenu des circonstances uniques de chaque enfant.

Rétinoblastome unilatéral : L'objectif du dépistage précoce est d'identifier le rétinoblastome au premier stade. Les tumeurs qui sont <3 mm et limitées à la rétine peuvent souvent être gérées avec des modalités telles que l'hyperthermie au laser et la cryothérapie. La curiethérapie sous la forme d'une plaque radioactive peut également être une option s'il y a une seule tumeur primitive qui

est <6 mm en apical. Ces méthodes peuvent être très efficaces et éviter la nécessité d'une chimiothérapie intraveineuse ou une radiothérapie externe. Si la lésion unilatérale est avancée et diffuse avec mauvais pronostic visuel, il est raisonnable de procéder par énucléation et surveillance étroite de l'œil controlatéral [151].

Rétinoblastome bilatéral : La prise en charge des lésions bilatérales dépend de la symétrie de la maladie. Dans les cas où un œil a un bon pronostic visuel et l'œil controlatéral est à un stade avancé avec mauvais pronostic, on peut considérer l'énucléation de l'œil avec lésion diffuse et traitement locale de l'œil restant. Cependant, si la maladie est à un stade avancé de façon bilatérale, on a recours à l'énucléation et une chimiothérapie intraveineuse systémique est souvent administrée [151].

Chimiothérapie : Il n'y a pas de consensus pour le meilleur traitement pour ces très jeunes patients. Certains centres administrent un seul agent : la Carboplatine suivie par hyperthermie. D'autres centres utilisent trois-agent de chimiothérapie carboplatine, la vincristine et l'étoposide. Étant donné le risque leucémogène de l'étoposide, d'autres experts préfèrent administrer deux-agents de chimiothérapie, composé de carboplatine et vincristine seul [152].

VI. Tumeurs hépatiques néonatales :

A. Incidence :

Les tumeurs hépatiques surviennent rarement dans la période périnatale. Ils représentent environ 5 % du total des tumeurs qui se produisent chez le fœtus et le nouveau-né [153-161]. L'hémangiome infantile est la principale tumeur hépatique primitive (60%) suivi par les hamartomes mésenchymateux (23%) puis l'hépatoblastome (16%) [153, 156, 157, 162,163].

La plupart des tumeurs hépatiques sont plutôt métastatiques que primitives [153,156]. Le neuroblastome est la tumeur qui donne des métastases le plus souvent au niveau du foie chez le fœtus et le nouveau-né suivi par la leucémie et les tumeurs rénales.

Dans notre série les tumeurs hépatiques présentent 4.5% de l'ensemble des tumeurs solides néonatales et la tumeur solide hépatique recensée est l'hépatoblastome.

B. Classification des tumeurs hépatiques néonatales :

Tableau XI : Classification des tumeurs hépatiques fœtales et néonatales.

Infantile hemangioma
Solitary unilocular cyst
Adenoma ^c
Focal nodular hyperlasia ^c
Hepatoblastoma
Hepatocellular carcinoma ^c
Germ cell tumors ^c
Rhabdoid tumor ^c
Hepatic sarcoma ^c
Undifferentiated (embryonic) sarcoma
Rhabdomyosarcoma
Metastatic neoplasms
Neuroblastoma
Leukemia
Renal tumors ^d
Yolk sac tumor
Rhabdoid tumor
Choriocarcinoma
^a Includes diffuse (disseminated) type.
^b Includes capillary, cavernous and hemangiomas with arteriovenous malformations.
^c These tumors are the subject of isolated case reports in the fetus and neonate and therefore are not included in the study.
^d Wilms tumor, rhabdoid tumor, and clear cell sarcoma.

C. Tumeurs vasculaires hépatiques :

La plupart des tumeurs du foie chez les nouveau-nés sont des lésions vasculaires. La terminologie décrivant ces lésions est controversée [164]. Deux termes différents ont été fréquemment appliqués à des lésions vasculaires dont l'hémangiome infantile et chez le nouveau-né : hemangioendotheliome.

Les systèmes de classification les plus récents proposent de ne plus employer le terme hemangioendotheliome infantile mais de nommer toutes les lésions hépatiques infantiles comme étant hemangiomes, en les classifiant en fonction de leur présentation clinique (isolée, multifocale, ou diffuses) [164].

L'alpha-foetoprotéine n'est généralement pas élevée dans ces lésions. Sur l'IRM ou TDM, les lésions vasculaires du foie se réhaussent précocement à la phase artérielle. La figure 17A montre les images d'un patient avec hemangiomatosis diffus [165].

Les lésions vasculaires hépatiques asymptomatiques chez les nourrissons peuvent habituellement régresser spontanément, toutefois une surveillance radiologique est nécessaire. Chez les nourrissons qui sont symptomatiques, présentant des troubles hémodynamiques le traitement médical est indiqué. On utilise souvent, le propranolol (2 à 3 mg/kg/jour) comme traitement de première ligne pour les lésions vasculaires hépatiques [166]. D'autres options de traitement incluent les corticostéroïdes (jusqu'à 5 mg/kg/jour) et vincristine [155,167].

Pour les lésions qui ne répondent pas au traitement médical une intervention chirurgicale est nécessaire. Si la résection est impossible la ligature de l'artère hépatique est une option. Cela donne de bons résultats dans la plupart

des cas parce que la plupart des lésions sont principalement vascularisées par une artère hépatique hypertrophié (plutôt que par la veine porte). Dans certains cas, la transplantation hépatique peut être d'indication mais avec un risque élevé de mortalité [168].

D. Hamartomes mésenchymateux :

Les hamartomes mésenchymateux sont des tumeurs solides complexes avec une composante fibreuse. Elles peuvent être détectées avant la naissance par échographie et causer de graves état d'anasarque [169,170]. Le diagnostic postnatal, cependant, est le plus commun. À la naissance la présentation typique des hamartomes mésenchymateux est une masse palpable au niveau de l'hypochondre droit. La fonction hépatique est normale en général bien que l'alpha-foetoprotéine soit élevé parfois.

Sur la TDM ou l'IRM, les hamartomes mésenchymateux apparaissent comme des lésions mixtes avec des composants solides et fibreux. La fibrose est souvent multifocale. Les kystes ne contiennent pas généralement de débris dans la période néonatale et les calcifications ne sont pas présentes. Environ 75 % des hamartomes sont localisés au niveau du lobe droit. La figure 2B montre des images d'un hamartome mésenchymateux typique[168].

Des hamartomes mésenchymateux peuvent poser des difficultés au diagnostic par imagerie. Par conséquent, une biopsie est habituellement exigée. Au microscope la tumeur est caractérisée par une prolifération désordonnée des cellules matures. Les tumeurs présentent un mélange complexe de canaux vasculaires, de petits canaux biliaires, et de cellules mésenchymateuses. L'évolution naturelle des hamartomes est incertaine. Il y a plusieurs cas

rapportés de régression spontanée d'hamartomes. Cependant, il existe un faible risque de dégradation maligne [168].

L'évolution incertaine des hamartomes mesenchymateux rend leur prise en charge extrêmement controversées. Avant que la possibilité de dégénérescence maligne ne soit reconnue, ces lésions ont été managées généralement de manière prudente. Maintenant la chirurgie est le traitement de choix, une résection avec l'objectif d'obtenir des marges négatives pour éviter les risques de rechute et la transformation maligne [171]. Dans les cas où la tumeur est non résécable, la transplantation hépatique peut être envisagée. Dans certains cas de la chimiothérapie et la radiothérapie ont été utilisées, mais il n'y a pas de rôle défini pour ces traitements.

E.Hépatoblastome :

L'hépatoblastome est la plus fréquente des tumeurs malignes du foie chez les enfants. Il survient dans la plupart des cas chez les nourrissons ou les très jeunes enfants. L'âge médian du diagnostic est d'environ 18 mois. Les enfants prématurés et en particulier ceux avec un poids de naissance <1500 g, sont plus à risque de développer l'hépatoblastome [172-175]. L'hépatoblastome néonatal est beaucoup plus rare. Seuls 42 cas d'hépatoblastome diagnostiqués chez les nourrissons de moins de 3 mois ont été rapportés dans la littérature [176].

Le diagnostic anténatal d'hépatoblastome par échographie de routine est rare. Selon le rapport d'Ergin, seulement 16.5% des cas examinés ont été détectées avant la naissance [176]. La présentation de l'hépatoblastome postnatale classique est une masse abdominale palpable. Typiquement le taux de

l'alpha-foetoprotéine est élevée, mais cette élévation est d'interprétation difficile car l'AFP est toujours élevée chez le nouveau-né.

Les caractéristiques d'imagerie de l'hépatoblastome peuvent être extrêmement variables. Les tumeurs sont généralement très hétérogènes. La figure 17C montre un hépatoblastome chez un nourrisson de 2 mois. Les marges sont également souvent indistinctes et les tumeurs sont plus fréquemment trouvées dans le lobe hépatique droit [155]. Les tumeurs peuvent aussi être métastatiques, aux poumons, cerveau et os.

Histologiquement il y a une grande variété d'aspect d'hépatoblastome : épithéliale, mésenchymateux, mixte. Le pronostic dépend du type histologique.

Le traitement de l'hépatoblastome dépend du stade de la maladie et la présentation clinique mais consiste généralement en une chimiothérapie, une chirurgie, et dans certains cas une transplantation de foie [168]

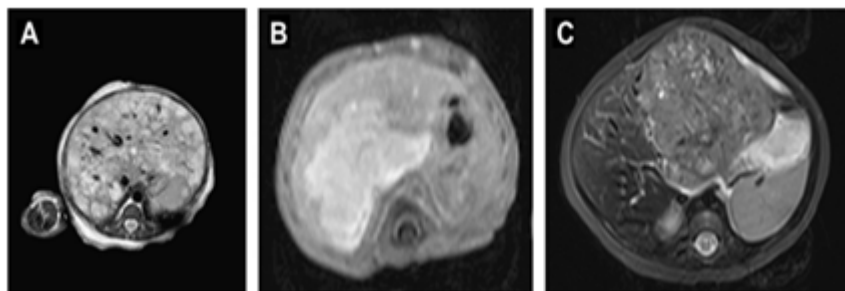


Figure17 : A : Hémangiome chez un nourrisson de 6 semaines. B : Hamartomes mésenchymateux chez un nouveau-né de 3 semaines. C : Large hépatoblastome chez un nourrisson de 2 mois [167].

VII. Tumeurs cérébrales néonatales :

A. Incidence :

Les tumeurs cérébrales peuvent se développer avant la naissance et être diagnostiquées à l'échographie obstétricale in utero ou imagerie par résonance magnétique. Les tumeurs cérébrales néonatales sont rares et représentent 0,5 % à 1,9 % de toutes les tumeurs cérébrales pédiatriques [177-179] et 1% de l'ensembles des tumeurs solides néonatales. Il n'y a pas de prédominance de sexe.

B. Classification des tumeurs cérébrales néonatales :

Les principales tumeurs cérébrales néonatales sont [180] :

- Tumeurs des cellules germinales : Tératome (mature et immature)
- Tumeurs du plexus choroïde : Papillome et carcinome
- Tumeurs embryonnaires :
 - *Embryonal tumors with multilayered Rosettes*
 - *Tumeur rhabdoïde*
 - *Médulloblastome*
- Tumeurs astrocytiques
- Tumeurs neuronales ou neurogliales :
 - *Astrocytome*
 - *Ganglioblastome*

C. Présentation clinique :

La présentation clinique des tumeurs cérébrales néonatales varie selon le type, la taille et le siège de la tumeur. Plus fréquemment on trouve une macrocranie, des vomissements, une léthargie et une fontanelle bombée [181,182].

D'autres signes peuvent inclure des crises d'épilepsie, des déficits moteurs focaux, une hémiparésie, une paralysie des nerfs crâniens et un nystagmus [181]. Parfois on peut noter des complications en anténatal, y compris le travail prolongé, la souffrance fœtale dû à l'échec de la progression du travail, généralement lié à la macrocéphalie [181,183].

D. Imagerie :

L'échographie transfontannéllaire et le scanner cérébral sont les examens les plus courants lorsqu'on soupçonne une tumeur cérébrale néonatale [184]. In utero la détection des tumeurs cérébrales congénitales est le plus souvent fortuite, lors d'une échographie obstétricale de routine ou bien lors d'un examen pour une autre pathologie, l'IRM fœtale reste l'examen le plus sensible pour la détection des masses intracrâniennes congénitales [185].

La calcification et l'hémorragie aiguë sont facilement détectées avec la TDM cérébrale; cependant, un scanner expose le nouveau-né à des rayonnements ionisants. L'IRM avec sa sensibilité supérieure peut caractériser les tumeurs et leur impact sur les structures environnantes, sans exposer le nouveau né aux rayonnements ionisants. Cependant, l'IRM peut recourir à la sédation ou, dans certains cas, à l'anesthésie générale [180].

Quel que soit le type de tumeur, l'aspect en imagerie le plus commun, est celui d'une grande masse d'apparence hétérogène, habituellement avec hydrocéphalie et macrocéphalie.

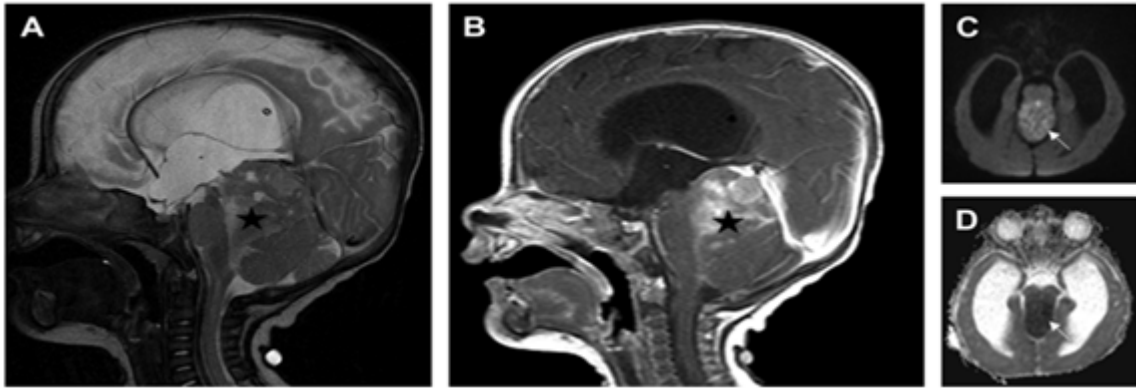


Figure 18 : Masse hétérogène cérébrale avec réhaussement en T2 [185]

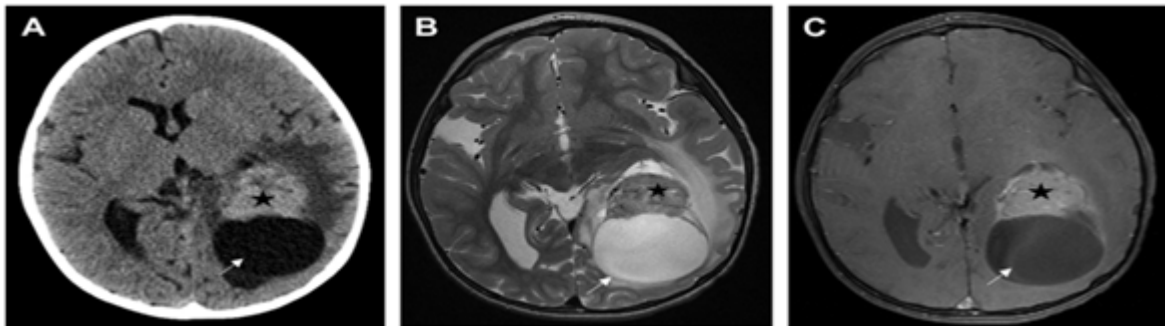


Figure 19 : Masse cérébrale hétérogène avec une composante kystique. [185]

E. Etude cytogénétique :

Les anomalies chromosomiques dans les tumeurs cérébrales pédiatriques ont tendance à être plutôt non spécifiques, mais néanmoins semblent être différents de celles trouvées dans les tumeurs cérébrales de l'adulte. L'anomalie la plus courante dans le médulloblastome est la perte totale ou partielle du

chromosome 17, qui est notée dans environ 50 % de ces tumeurs. Les délétions du Chromosome 1 ont été décrites dans les astrocytomes infantiles [186].

F. Pronostic :

En général, les tumeurs cérébrales chez le fœtus et le nouveau né sont de mauvais pronostic. Le taux global de survie s'est amélioré récemment avec les nouvelles techniques d'imagerie et d'interventions neurochirurgicales. Le taux de survie et de déficits neurologiques sont variables en fonction de l'âge du patient, de la taille, du siège et de type histologique de la tumeur. Par exemple, les patients atteints de tumeurs des plexus choroïdes ont une survie de 52%, 26 % de survie pour les astrocytomes, 6% de survie pour les tératomes intracrâniens et 10% de survie pour les tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET). En outre, l'âge gestationnel au moment du diagnostic est important, habituellement, il n'y a pas de survivants lorsque les tumeurs sont diagnostiquées avant la 30^{ème} semaine de gestation [186].

G. Prise en charge des tumeurs cérébrales chez le nouveau né :

Bien que la mortalité post-opératoire soit élevée, la chirurgie reste le traitement de choix. La chirurgie n'est pas, cependant, indiquée pour les nouveau-nés souffrant d'énormes tumeurs qui remplacent la plupart du parenchyme cérébral. L'utilisation de la chimiothérapie dans ce groupe d'âge est controversée, certains auteurs prônent une résection radicale chaque fois que c'est possible, suivie d'une chimiothérapie, pour les tumeurs malignes (PNET) [180].

VIII. Prise en charge de tumeurs néonatales :

L'âge jeune de ces patients, ainsi que l'immaturation de leurs organes a comme conséquence une intolérance thérapeutique. L'approche thérapeutique doit prendre en compte le risque de toxicité iatrogène et des séquelles à long terme. La chirurgie reste le traitement de choix dans de nombreux cas mais la chimiothérapie ; représente une alternative plus sûre dans certains cas.

L'approche thérapeutique doit être adaptée au risque de la tumeur tout en évitant des approches futiles et agressives. L'observation et l'attitude expectative peuvent être la meilleure option initiale, vu la possibilité de régression spontanée observée dans plusieurs types de tumeurs. Mais en l'attente d'un traitement définitif, et en cas de présence de symptomatologie menaçant le pronostic vital ou fonctionnel des mesures symptomatiques adaptées doivent être mises en route dans les plus proches délais.

A.Prise en charge symptomatique des complications en anténatale et post-natale immédiat :

Alors que la plupart des tumeurs ne peuvent pas être traitées in utero, les complications de certaines tumeurs imposent une gestion prénatal, par exemple si un fœtus avec une malformation vasculaire ou tumeur développe une anémie et/ou de l'anasarque mais l'âge gestationnel ne permet pas un accouchement hâtif, des mesures simples doivent être prises pour contrôler ces manifestations afin de maximiser la maturité pulmonaire. Plus ces complications surviennent tôt plus le résultat est sombre pour le fœtus [187].

1. La transfusion de produits sanguins :

La transfusion des culots globulaires pour l'anémie et des culots plaquettaires pour la thrombopénie. Le problème avec cette approche est que certains grands hémangiomes ainsi que d'autres tumeurs vasculaires peuvent consommer des produits si rapidement ce qui comporte un risque pour le fœtus avec chaque procédure invasive. Il y a aussi la question de la transfusion de produits sanguins appropriés pour éviter l'hémorragie en péri-partum ainsi que l'hémorragie fœtale en intrapartum. La gestion des tumeurs fœtale prénatale doit être entreprise par une équipe pluridisciplinaire [187,188,189]

2. Thérapie intra-utérine avec bêta- ou dexaméthasone :

Ce traitement peut être utilisé pour tenter de réduire le taux de prolifération de la vascularisation anormale au sein d'une tumeur vasculaire fœtal en particulier lorsque l'insuffisance cardiaque est due à un volumineux hémangiome. C'est peut-être la seule option pour un fœtus qui a développé une insuffisance cardiaque. Le fœtus peut être traité indirectement par l'administration maternelle ou par l'injection directe de la drogue dans le cordon ombilical. La digoxine (qui peut être administrée par voie transplacentaire) est utilisée comme inotrope afin d'améliorer la fonction cardiaque, mais elle n'a aucun effet sur la physiopathologie sous-jacente de la lésion [187,188,189].

3. EXIT (ex-utero intrapartum therapy) :

D'abord développé pour inverser l'occlusion trachéale produite chez les fœtus présentant une hernie diaphragmatique congénitale (CDH) (Figure 20). Le principe de la procédure de sortie est de maintenir la circulation utéro-placentaire et prendre le temps d'établir une voie aérienne ou d'inverser

l'occlusion trachéale. Différents types de procédure sont maintenant possibles selon les indications [190,191].

Les indications pour cette procédure sont [192] :

- Tumeurs avec obstruction extrinsèque des voies aériennes (tératomes, lymphangiomes)
- L'obstruction intrinsèque (atrésie laryngée congénitale, l'obstruction des voies aériennes supérieures, la micrognathie, hernie diaphragmatique congénitale) ;
- Lésions intra thoraciques avec hydrothorax comme les cardiopathies congénitales.

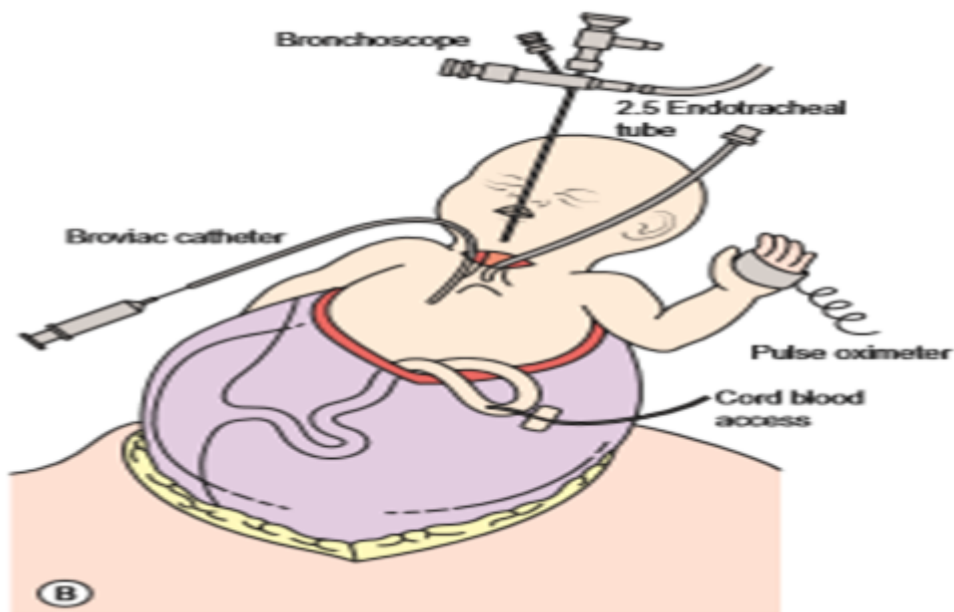


Figure 20 : EXIT procédure : un laryngoscope est introduit en intra-trachéale une fois la tête est délivrée.

B. Principes de traitement définitif des tumeurs néonatales :

1. La chirurgie :

La résection chirurgicale, un élément clé du traitement de la plupart des tumeurs solides, exige un milieu spécialisé, notamment les anesthésistes, les néonatalogues et des chirurgiens qui sont formés en chirurgie néonatale et oncologique. L'intervention peut être précédée d'une chimiothérapie néo-adjuvante en cas de tumeurs de grande taille et dont la résection première est difficile voire impossible. Cependant le diagnostic anténatal, permet de nouvelles perspectives de prise en charge chirurgicale surtout en post-natal immédiat.

Dans une étude allemande réalisée par Amari et al. Sur une série de 354 fœtus de 1993 à 2009. Ces fœtus ont bénéficié d'un diagnostic échographiques de masses solides intra-abdominales en anténatales. 68 patients ont bénéficié d'une chirurgie post natale immédiate dont 6 cas ont bénéficié d'une résection tumorale avec un bon taux de survie [193].

Table 6
Methods of postnatal surgical intervention during neonatal period (68 surgical interventions in 64 neonates).

Method of postnatal surgical intervention	(n)	Prenatal diagnosis (n)
Tumor excision	6	Ovarian cyst (2), Hepatoblastoma (1), Hemangioma (1), Extralobar pulmonary sequestration (1), Associated teratoma (1)
Circumcisions	8	Bladder outlet obstruction
Ureteral surgery	9	Megaureter
Suprapubic bladder catheterisation	4	Bladder outlet obstruction
Gastrointestinal surgery	33	Intestinal atresia/stenosis/volvulus (15) Anal atresia (4) Duodenal atresia (14)
Intestinal transplantation	1	Associated neuronal intestinal dysplasia
Nephrectomy	3	Renal dysplasia
Cardiac surgery	3	Associated major heart defects
Surgical closure of diaphragmatic hernia	1	Associated diaphragmatic hernia

Total n = 68.

2. La chimiothérapie :

La détermination des doses de chimiothérapie appropriées pour le traitement des nouveau-nés et des nourrissons représente un défi majeur en oncologie pédiatrique. Alors qu'une réduction de dose est courante en pratique pour beaucoup d'agents chimiothérapeutiques dans ce groupe de patients, l'absence de protocoles prédéfinis ainsi que la réduction des doses des médicaments n'est pas claire du fait du nombre limité d'études publiées sur la pharmacocinétique et de rapport bénéfice-risque pour cette tranche particulières de patients.

Les approches utilisées actuellement pour le dosage :

Fondées sur des hypothèses concernant l'impact de la taille sur l'élimination des médicaments et en raison de l'index thérapeutique étroit de la plupart des médicaments anticancéreux, le dosage à partir de la surface corporelle est le plus souvent utilisé. En un milieu pédiatrique l'alternative est de calculer les doses de drogues à partir du poids corporel spécialement réservé pour les petits enfants et les nourrissons, où les erreurs sont plus susceptibles de se produire dans la détermination de la surface corporelle à partir des mesures de la taille ou de la longueur [194].

Non seulement cette approche empirique peut entraîner des différences marquées de dosage entre les nourrissons, selon la relation entre le poids et l'âge, il en résulte également une forte augmentation subite de la concentration de médicament administrée dès que le seuil défini est atteint.

De plus, certains protocoles peuvent recommander des réductions supplémentaires de dose quelque soit le protocole jusqu'à 50 % chez certains nourrissons en dépit du fait que la posologie en fonction du poids de des patients représentent déjà une dose réduite par rapport à la dose en fonction de la surface [195].

Il existe un défi majeur dans l'administration d'un certain nombre de médicaments anticancéreux pour prématurés, nouveau-nés et les nourrissons, c'est le manque de disponibilité des protocoles pédiatriques appropriés pour permettre un dosage précis et réalisable. De nombreux enfants reçoivent des médicaments cytotoxiques nécessitant une modification ou de l'administration par une autre voie que celle décrite dans la licence du produit dans plus de 50 % des cas [196].

Ces pratiques ont été largement rapportées dans certaines études précédentes concernant ce sujet, avec la plus haute incidence d'effets indésirables associés à l'utilisation des drogues « non-licenciées » [24]. En oncologie pédiatrique il y a un certain nombre de bons exemples de médicaments qui s'inscrivent dans cette catégorie. L'agent alkylant cyclophosphamide a été largement utilisé pour le traitement des enfants atteints de cancer pour plus de 40 ans et joue un rôle clé dans les protocoles de traitement pour les tumeurs dont le rhabdomyosarcome, les leucémies, les lymphomes et les tumeurs cérébrales. Cependant, bien que l'administration orale de cyclophosphamide permette au médicament d'être administré en ambulatoire, mais il n'y a pas de formule liquide actuellement disponible pour les nourrissons et les jeunes enfants. En effet, actuellement de nombreux centres est administrent oralement la forme intraveineuse de cyclophosphamide, avec peu

ou pas de données disponibles concernant la biodisponibilité, de la conformité ou de la tolérance [197].

Ces exemples mettent en évidence ce problème de disponibilité des médicaments appropriés chez les nourrissons et les nouveau-nés. D'autres études sont nécessaires pour élaborer des formule et des protocoles pour ces patients atteints du cancer, avec en prenant soin d'éviter l'utilisation d'excipients tels que l'alcool benzylique qui peut présenter une toxicité pour les nouveau-nés [198].

CONCLUSION



Le cancer néonatal est rare et comprend un groupe hétérogène de tumeurs avec une diversité histologique importante. Presque tous les types de cancer chez les enfants peuvent se produire chez les fœtus et les nouveau-nés, cependant, la présentation et le comportement des nouveau-nés sont souvent différents de ceux des tumeurs chez les enfants plus âgés, ce qui conduit à des mesures différentes pour le diagnostic et la gestion. Les causes de cancer néonatal ne sont pas claires, mais les facteurs génétiques ont probablement un rôle clé.

Le neuroblastome et le tératome sont les plus communs types histologiques des tumeurs du nouveau-né, le sarcome des tissus mous, tumeurs rénales, et les tumeurs hépatiques comptent aussi parmi les plus fréquentes. La détection prénatale, le plus souvent sur l'échographie de routine ou dans le contexte d'un syndrome de prédisposition connue, est de plus en plus courante.

Si, dans les pays développés, les progrès de l'imagerie, du diagnostic histologique et de la caractérisation biologique des tumeurs malignes du nourrisson, permettent habituellement d'arriver rapidement au diagnostic de tumeur maligne en anténatal, il n'en est pas de même dans les pays en voie de développement notamment en Afrique où la limitation des examens complémentaires suggère une sous-estimation de leur incidence. Néanmoins le pronostic reste relativement bon malgré les retards diagnostiques, avec un taux de survies avoisinant les 85%.

Les tumeurs solides néonatales soulèvent des difficultés diagnostiques, thérapeutiques et éthiques, leur prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire.

Les études portant sur les affections malignes du nourrisson en Afrique sont peu nombreuses et souvent parcellaires. Dans ce sens plusieurs démarches peuvent être prises comme la recherche systématique de masses solides chez le fœtus surtout à partir du troisième trimestre et la mise en place d'un registre hospitalier des tumeurs malignes du nourrisson, pourra constituer une première étape fondamentale.

Les tumeurs solides malignes néonatales, à l'exception des tumeurs cérébrales ont globalement un très bon pronostic qui s'est amélioré avec le temps grâce aux progrès de la chirurgie, à une meilleure maîtrise des chimiothérapies et de leurs indications et à l'amélioration des soins de support.

Avec un traitement adapté, tenant compte de la tolérance, un nouveau-né porteur d'une tumeur maligne solide peut être, dans la majorité des cas, guéri sans séquelles majeures.

RESUME



RESUME

Titre: Les tumeurs solides néonatales « à propos de 45 cas »

Auteur: BOURCHIH Mouna

Mots clés: tumeurs solides, nouveau-né, diagnostic anténatal, chimiothérapie et chirurgie.

Introduction : Les tumeurs solides néonatales restent une entité rare, favorisée par la croissance rapide des différents organes à cette période. En littérature, la définition de ces tumeurs varient allant des cancers survenant avant 28 jours de vie jusqu'à 1 an.

Objectif : L'objectif de notre travail est de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et le pronostic de ces tumeurs.

Méthodologie : Nous avons réalisé une synthèse des travaux de littérature, ainsi qu'une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur 45 cas des tumeurs malignes de nourrisson de moins de 6 mois, colligés au SHOP, sur une période de 10 ans.

Résultats : Ces tumeurs représentent 5% de l'ensemble des tumeurs solides pédiatriques pris en charge au niveau du SHOP. L'âge moyen est de 3 mois, il n'y a pas de prédominance de sexe et le délai de prise en charge moyen est de 4 semaines. Le diagnostic anténatal a été posé chez 8%, masse découverte fortuitement à l'échographie obstétricale du troisième trimestre. Les types histologiques les plus fréquents dans notre série étaient : neuroblastome 34%, les tumeurs rénales 17%, les tumeurs germinales 17%, les tumeurs malignes mésenchymateuses 13%, le rétinoblastome 11%, les tumeurs hépatiques 4.5%.

La chirurgie constitue la pierre angulaire du traitement, la chimiothérapie a été largement indiquée chez les patients en pré et postopératoire.

Le pronostic dans notre série était favorable avec un taux de survie de 85%.

Conclusion : Les cancers néonataux constituent une continuité de la vie fœtale. D'où l'intérêt du diagnostic anténatal. Leur prise en charge doit être multidisciplinaire, en milieu spécialisé.

Ils ont une évolution et un pronostic souvent favorable sauf les tumeurs cérébrales.

ABSTRACT

Title: Neonatal solid tumors review of 45 cases

Author: BOURCHIH Mouna

Key words: Solid tumor, newborn, antenatal diagnosis, chemotherapy, surgery

Introduction: The Neonatal Solid tumors remain a rare entity, favored by the rapid growth of the different organs in this period. In literature, the definition of these tumors varies including cancers occurring before 28 days of life up to 1 year.

Objective: The objective of our thesis is to specify the epidemiological, clinical characteristics and the prognosis of these tumors.

Methods: We have done a synthesis of articles, as well as a retrospective, descriptive and analytical study on 45 cases of malignant tumors of infants aged less than 6 months, collected at the SHOP, on a period of 10 years.

Results: These tumors represent 5% of all solidpediatric tumors managed in the SHOP. The mean age is 3 months, there is no predominance of sex and the delay in support medium is 4 weeks. The antenatal diagnosis has been established in 8%, ground incidentally discovery to the obstetric ultrasound of the third trimester. The most frequent histological types in our series were: neuroblastoma 34%, kidney tumors 17%, the germ cell tumors 17%, malignant tumors mesenchymal cells 13%, retinoblastoma 11%, hepatic tumors 4.5%. The surgery is the cornerstone of treatment, the chemotherapy has been widely indicated in patients pre and postoperative. The prognosis in our series was favorable with a survival rate of 85%.

Conclusion: The Neonatal cancers constitute a continuity of the fetal life, where the interest of the antenatal diagnosis. Their management must be multidisciplinary, in a specialised environment. They have an evolution and a prognosis often favorable except brain tumors. In total, the therapeutic approach for this group of tumor must be adapted to the risk of the tumor while avoiding futile approaches and aggressive.

ملخص

العنوان: الأورام الصلبة للرضع بصدد 45 حالة

من طرف: منى بورشيع

الكلمات الأساسية: الأورام الصلبة, حديثي الولادة, التشخيص قبل الولادة, علاج كيميائي, الجراحة

مقدمة:

تشكل أورام الرضع نوعية نادرة من الأمراض. يختلف تعريف فترة هذه الأورام من قبل 28 يوم إلى السنة الأولى من العمر. تندرج هذه الأورام داخل مجموعة غير متجانسة من الأورام سواء على مستوى نوعية الأنسجة, الحالة السريرية أو التطور مما يستلزم طرق تكفل وعلاج خاصة.

الاهداف :

يهدف هذا البحث الى تحديد الخصائص الابدئمولوجية و السريرية والتشخيص لهذه الأورام

ادوات البحث:

قمنا بتلخيص مجموعة من البحوث اضافة الى دراسة استعادية وصفية وتحليلية بصدد 45 حالة ورم لدى رضع لا تتجاوز اعمارهم 6 اشهر تم تشخيصهم خلال العشر سنوات الاخيرة بمصلحة امراض الدم و الأورام للأطفال.

النتائج:

تمثل هذه الأورام 5% من مجموع الأورام الصلبة للأطفال التي يتم استقبالها بمصلحة امراض الدم و أورام الأطفال. متوسط العمر هو 3 اشهر دون تفاوت بين الجنسين فيما يقل اجل التشخيص عن 4 اسابيع. تم التشخيص قبل الولادة لدى 8% و صدفة عند اكتشاف كتلة خلال اجراء الفحص بالصدى للثلث الاخير من الحمل. النماذج النسجية التي تم احصاؤها في هذا البحث هي أورام عصبية 34%, أورام الكلي 17%, أورام انتشائية 17%, أورام خبيثة لمضغة الغضاريف 13%, أورام الشبكية 11% في حين تحتل أورام الكبد المرتبة الاخيرة. تشكل الجراحة حجرة الاساس للعلاج. بينما العلاج الكيميائي قبل و بعد الجراحة. كان التشخيص اجابيا في هته السلسلة عيش 85%.

استنتاج:

تشكل أورام الرضع استمرارية للحياة الجنينية مما يستوجب تشخيصا قبل الولادة. يستلزم بهذه الأورام فريقا متعدد الاختصاصات وفي وسط متخصص. تتميز هذه الأورام بتطور جيد ما عدى الأورام الدماغية. بالإجمال, يتوجب ان يكون النهج العلاجي ملائما لمخاطر هذه الأورام مع تفادي اي نهج مضر او غير مجدي.

ANNEXE



4- BILAN INITIAL

1- IMAGERIE

Echographie anténatale :

- Normale Anormale

Autres examens anténataux : Oui Non

Si faits, lesquels :

Echographie au diagnostic :

- Echographie : Tumeur :
Siège :
Unilatérale bilatérale
Mensurations: H cm / Lar cm/ Lon cm. non prises
Autre :
- Echodoppler :

TDM :

- Tumeur : Siège :
Mensurations: H cm / Lar cm/ Lon cm
- Vaisseaux :
- ADP profondes :
- Autre :

Radio du thorax : Normale Non faite

TDM du thorax : Normale Non faite

Rx standard :

Autres :

2- HISTOLOGIE

- Biopsie : Oui Non Siège :
- Chirurgie : Oui Non Type :
- Conclusion anapath :

3- BILAN BIOLOGIQUE

- Ionogramme sanguin

- AFP : BHCg: LDH :
- Catécholamines urinaires : HVA : VMA : Dopamine :
- Médullogramme : Non oui Résultat :
-

5- DIAGNOSTIC

5- TRAITEMENT

➤ Chimiothérapie

- Date de début :
- Protocole Utilisé :
- Chimiothérapie première : Non oui
- Chimiothérapie postop : Non oui

Date								
Cure								
Toxicité : - Mucite - Aplasie - NF -ATB - Transfusion								
Modification des doses								

Toxicité de la chimiothérapie utilisée : Non oui

➤ Chirurgie

- Chirurgie première : Non oui
- Date de la chirurgie :
- Type de chirurgie : Partielle Complète Autre :

➤ Autre traitement

➤ 7-EVOLUTION

- Date des dernières nouvelles / /
- Vivant en rémission complète oui non
- Rechute : oui non
- Siège de rechute : modalité du traitement :
- Décédé Date du décès / J Chimiothérapie :
- PDV

BIBLIOGRAPHIE



- [1] Moore SW, Satge D, Sasco AJ, Zimmerman A, Plaschkes J. The epidemiology of neonatal tumours. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 509–19.
- [2] Kamil D, Tepelmann J, Berg C, et al. Spectrum and outcome of prenatally diagnosed fetal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 296–302.
- [3] Strahm B, Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: genetic basis and clinical implications. *Int J Cancer* 2006; 119: 2001–06.
- [4] Encha-Razavi F., Escudier E. Embryologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-001-A-50, 2010.
- [5] Encha-Razavi F, Escudier E. Embryologie humaine : de la molécule à la clinique. Paris: Masson; 2008.
- [6] Gilbert SF. Developmental biology. Sunderland: Sinauer Associates, INC. Publishers; 2003.
- [7] DREWS U. Atlas de poche d'embryologie. Paris. Flammarion, 2003.
- [8] Foulds L, ed. (1969) Neoplastic Development, Vol. 1, London, Academic Press.
- [9] Evan GI, Vousden KH (2001) Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* , 411: 342-348.
- [10] Loeb LA (2001) A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* , 61: 3230-3239.
- [11] Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA (1999) Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature* , 400: 464-468.
- [12] Savelyeva L, Schwab M (2001) Amplification of onco- genes revisited: from expression profiling to clinical application. *Cancer Lett* , 167: 115-123.

- [13] Hunter T (1991) Cooperation between oncogenes. *Cell* , 64: 249-270.
- [14] Knudson AG (1996) Hereditary cancer: two hits revisited- ed. *J Cancer Res Clin Oncol* , 122: 135-140.
- [15] Knudson AG, Jr. (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* , 68: 820-823.
- [16] Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Jessup JM, vanTuinen P, Ledbetter DH, Barker DF, Nakamura Y (1989) Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* , 244: 217-221.
- [17] Birch JM (1994) Li-Fraumeni syndrome. *Eur J Cancer* , 30A: 1935-1941.
- [18] M. Gauthier-Villars (2009) *Épidémiologie des cancers de l'enfant* Springer-Verlag France : 135-139
- [19] Rivera MN, Haber DA (2005) Wilms' tumour: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. *Nat Rev cancer* 5: 699-712
- [20] Yang L, Han Y, Saurez Saiz F, Minden MD (2007) A tumor suppressor and oncogene: the WT1 story. *Leukemia* 21: 868-76
- [21] C. Jeanpierre (2009) *Épidémiologie des cancers de l'enfant* Springer-Verlag France : 171-176
- [22] Cohen MM (1989) A comprehensive and critical assessment of overgrowth and overgrowth syndromes. *Adv Hum Genet* 18: 181-303, 373-186
- [23] Rahman N (2005) Mechanisms predisposing to childhood overgrowth and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 15: 227-33
- [24] Lapunzina P (2005) Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 137: 53-71

- [25] Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N (2006) Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 43: 705-15
- [26] D. Stoppa-Lyonnet, M. Debré, R. Micol, L. Ben Slama, J. Couturier et M.-H. Stern (2009) *Épidémiologie des cancers de l'enfant* Springer-Verlag France : 201
- [27] Carney JP, Maser RS, Olivares H et al. (1998) The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response. *Cell* 93: 477-86
- [28] Varon R, Vissinga C, Platzer M et al. (1998) Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell* 93: 467-76
- [29] Alter BP (1994) Clinical features of Fanconi's anemia. In: Young NS, Alter BP (eds) *Aplastic Anemia : Acquired and Inherited*. WB Saunders Inc, Philadelphia, p 275-309
- [30] Alter BP (2003) Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 97: 425-40
- [31] M. Amor-Guélet (2009) *Épidémiologie des cancers de l'enfant* Springer-Verlag France : 219
- [32] Amor-Guélet M (2004) Orphanet. http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Bloom_syndrome.pdf
- [33] Kraemer KH, Lee MM, Scotto J (1987) Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 123: 241-50
- [34] Sary A, Sarasin A (1996) The genetic basis of xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy syndromes. *Cancer Surv* 26: 155-7

- [35] A. Salmon (2009) *Épidémiologie des cancers de l'enfant* Springer-Verlag France : 232
- [36] Satgé D, Sommelet D et al. (1998) A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet* 78: 207-16
- [37] Patja K, Pukkala E, Sund R et al. (2006) Cancer incidence of persons with Down syndrome in Finland: a population-based study. *Int J Cancer* 118: 1769-72
- [38] J. Couturier (2009) *Épidémiologie des cancers de l'enfant* Springer-Verlag France : 252 ;258
- [39] Sybert VP, McCauley E (2004) Turner's syndrome. *N Engl J Med* 351: 1227-38
- [40] Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP et al. (2006) Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 27: 468-84
- [41] Cools M, Stoop H, Kersemaekers AM et al. (2006) Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2404-13
- [42] van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Vandenbroucke JP et al. (1985) Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia? *Int J Epidemiol* 14: 555-9
- [43] Yeazel MW, Buckley JD, Woods WG et al. (1995) History of maternal fetal loss and increased risk of childhood acute leukemia at an early age. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 75: 1718-27
- [44] Ross JA, Potter JD, Shu XO et al. (1997) Evaluating the relationships among maternal reproductive history, birth characteristics, and infant leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Ann Epidemiol* 7: 172-9

- [45] Perrillat F, Clavel J, Jaussent I et al. (2002) Breast-feeding, fetal loss and childhood acute leukaemia. *Eur J Pediatr* 161: 235-7
- [46] Ou SX, Han D, Severson RK et al. (2002) Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes Control* 13: 15-25
- [47] Podvin D, Kuehn CM, Mueller BA et al. (2006) Maternal and birth characteristics in relation to childhood leukaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 20: 312-22
- [48] Dorak MT, Pearce MS, Hammal DM et al. (2007) Examination of gender effect in birth weight and miscarriage associations with childhood cancer (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 18: 219-28
- [49] McCredie M, Little J, Cotton S et al. (1999) SEARCH international case-control study of childhood brain tumours: role of index pregnancy and birth, and mother's reproductive history. *Paediatr Perinat Epidemiol* 13: 325-41
- [50] Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U et al. (1999) Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol* 28: 631-9
- [51] Shu XO, Han D, Severson RK et al. (2002) Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes Control* 13: 15-25
- [52] Kramer S, Ward E, Meadows AT et al. (1987) Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 78: 797-804
- [53] Michalek AM, Buck GM, Nasca PC et al. (1996) Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 143: 996-1001

- [54] Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K, et al. (1999) Neuroblastoma and parental occupation. *Cancer Causes Control* 10: 539-49
- [55] Gold E, Gordis L, Tonascia J et al. (1979) Risk factors for brain tumors in children. *Am J Epidemiol* 109: 309-19
- [56] Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K et al. (2003) Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 158: 724-35
- [57] Ross JA, Potter JD, Reaman GH et al. (1996) Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control* 7: 581-90
- [58] Preston-Martin S, Yu MC, Benton B et al. (1982) N-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Res* 42: 5240-5
- [59] Daling JR, Starzyk P, Olshan AF et al. (1984) Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 72: 1039-41
- [60] Howe GR, Burch JD, Chiarelli AM et al. (1989) An exploratory case-control study of brain tumors in children. *Cancer Res* 49: 4349-52
- [61] McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P (1994) Antenatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children. *Int J Cancer* 56: 6-10
- [62] Yeazel MW, Ross JA, Buckley JD et al. (1997) High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr* 131: 671-7
- [63] McKinney PA, Juszczak E, Findlay E et al. (1999) Pre- and perinatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study. *Br J Cancer* 80: 1844-51

- [64] Hardell L, Dreifaldt AC (2001) Breast-feeding duration and the risk of malignant diseases in childhood in Sweden. *Eur J Clin Nutr* 55: 179-85
- [65] Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC et al. (1990) Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Res* 50: 2608-12 1
- [66] Emerson JC, Malone KE, Daling JR et al. (1991) Childhood brain tumor risk in relation to birth characteristics. *J Clin Epidemiol* 44: 1159-66
- [67] Savitz DA, Ananth CV (1994) Birth characteristics of childhood cancer cases, controls, and their siblings. *Pediatr Hematol Oncol* 11: 587-99
- [68] Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P et al. (2001) Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol* 36: 274-82
- [69] Linet MS, Gridley G, Cnattingius S et al. (1996) Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors (Sweden). *Cancer Causes Control* 7: 437-48
- [70] Von Behren J, Reynolds P (2003) Birth characteristics and brain cancers in young children. *Int J Epidemiol* 32: 248-56
- (71) Urayama KY, Von Behren J, Reynolds P (2007) Birth characteristics and risk of neuroblastoma in young children. *Am J Epidemiol* 165: 486-95
- [72] Leisenring WM, Breslow NE, Evans IE et al. (1994) Increased birth weights of National Wilms' Tumor Study patients suggest a growth factor excess. *Cancer Res* 54: 4680-3
- [73] Schuz J, Kaletsch U, Meinert R et al. (2001) Risk factors for neuroblastoma at different stages of disease. Results from a population-based case-control study in Germany. *J Clin Epidemiol* 54: 702-9

- [74] J. Clavel (2009) *Épidémiologie des cancers de l'enfant* Springer-Verlag France : 293
- [75] Moore KL : *The developing human- Clinically oriented Embryology*, 5th edition Philadelphia : WB saunders, 1993
- [76] Bolande RP. The neurocristopathies. Unifying concept of diseases arising in neural crest maldevelopment. *Hum Pathol* 1974 77 :Dhir S, Wheeler K. Neonatal neuroblastoma. *Early Hum Dev* 2010;86:601e5.
- [78] Teinturier C, Kalifa C, Hartmann O, Flamant F, Lemerle J. Tumeurs solides malignes néonatales. À propos de 75 cas. *Arch Fr Pediatr* 1992;49:187–92.
- [79] Bader JL, Miller RW. US cancer incidence and mortality in the first year of life. *Am J Dis Child* 1979;133:157–9
- [80] Sauvat F, Sarnacki S, Brisse H, Medioni J, Rubie H, Aigrain Y, et al. Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period. A retrospective multicenter study. *Cancer* 2002;94:2474– 80.
- [81] Crom DB, Wilimas JA, Green AA, Pratt CB, Jenkins 3rd JJ, Behm FG. Malignancy in the neonate. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:101–4.
- [82] Gale GB, D'Angio GJ, Uri A, Chatten J, Koop CE. Cancer in neonates: the experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Pediatrics* 1982;70:409–13.
- [83] Isaacs Jr H. Congenital and neonatal malignant tumors. A 28-year experience at Children's Hospital of Los Angeles. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987;9:121–9.
- [84] Dehner LP. Neoplasm of the Fetus and Neonate. In Naye RL p 286 1981
- [85] Isaac H Jr. Perinatal (congenital and neonatal) neoplasms : a report of 110 cases. *Pediatr Pathol* 1985

- [86] Potter EL, Craig JM Pathology of the Fetus and Infant 1975
- [87] Schneider KM Neonatal Neuroblastoma Pediatrics 1965.
- [88] Sauvat F, Sarnacki S, Brisse H, et al. Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period A retrospective multicentre study. Cancer 2002;94(9):2474–80.
- [89] Michalowski B, Rubie H, Michon J, et al. Localised neuroblastomas newborn: 52 cases treated from 1990 to 1999. Archiv Paediatr July 2004;11(7):782–8.
- [90] Jennings RW, LaQuaglia MP, Leong K, et al. Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history. J Paediatr Surg 1993;28:1168–74.
- [91] JWvd Slikke, Balk AG. Hydramnios with hydrops foetalis and disseminated foetal neuroblastoma. Obstet Gynecol 1980;55:250–3.
- [92] Strauss L, Driscoll SG. Congenital neuroblastoma involving the placenta. Paediatrics 1964;34:23–31.
- [93] *S. Dhir, K. Wheeler / Early Human Development 86 (2010) 601–605*
- [94] Mahoney NR, Liu GT, Menacker SJ, Wilson MC, Hogarty MD, Maris JM. Paediatric Horner's syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions. Am J Ophthalmol 2006;142: 651–9.
- [95] Blackman SC, Evenson AR, Voss SD, et al. Prenatal diagnosis and subsequent treatment of an intermediate-risk paraspinal neuroblastoma: case report and review of literature. Fetal Diagn Ther 2008;24:119–25.

- [96] Haden MA, Keats TE. Congenital intraspinal neuroblastoma with intraspinal calcification in the neonatal period: report of a case with a 32-year follow up. *Pediatr Radiol* 1983;13:335–8.
- [97] Matthay KK, Blaes F, Hero B, et al. *Opsoclonus myoclonus* syndrome in neuroblastoma – a report from a workshop on the dancing eye syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. *Cancer Lett* 2005;228: 275–82.
- [98] Fénart D, Deville A, Donzeau M, Bruneton JN. Neuroblastome rétropéritonéal diagnostiqué in utero. *J Radiol* 1983;64:359–61.
- [99] Ho PTC, Estroff JA, Kozakewich H, Shamberger RC, Lillehei CW, Grier HE, et al. Prenatal detection of neuroblastoma: a ten-year experience from the Dana-Farber Cancer Institute and Children’s Hospital. *Pediatrics* 1993;92:358–64.
- [100] Acharya S, Jayabose S, Kogan SJ, Tugal O, Beneck D, Leslie D, et al. Prenatally diagnosed neuroblastoma. *Cancer* 1997;80:304–10.
- [101] Kozakewich HPW, Perez-Atayde AR, Donovan MJ, Fletcher JA, Estroff JA, Shamberger RC, et al. Cystic neuroblastoma: emphasis on gene expression, morphology, and pathogenesis. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:17–28.
- [102] Rivasi F, Gasser B, Collina G, Massolo F, Philippe E. Neuroblastome congénital fœtal. *Ann Pathol* 2001;21:76–80.
- [103] Gorincour G, Dugougeat-Pilleul F, Bouvier R, Lorthois-Ninou S, Devonec S, Gaucherand P, et al. Prenatal presentation of cervical congenital neuroblastoma. *Prenat Diagn* 2003;23:690–3.
- [104] FAuber et al. / *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 (2005) 228–231
- [105] The neuroblastoma society website: <http://www.nsoc.co.uk>.

- [106] Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Conn S. Neuroblastoma. *Lancet* 2007;369: 2106–20.
- [107] J.S Meyer, M.P Harty,Z. Khademian: Imaging of neuroblastoma and Wilms'tumor *Magn Reson Imaging.ClinN Am*, 10 (2002), pp. 275–302.
- [108] G.J Lonergan, C.M Schwab, E.S Suarez, C.L Carlson:Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneurome. Radiologic–pathologic correlation *Radiographic*, 22 (2002), pp. 911–934.
- [109] M.J Siegel, H Schwara, B.D Fletcher et al.: Staging of neuroblastoma at imaging. Report of the radiology diagnostic oncology group *Radiology*, 223 (2002), pp. 168–175.
- [110] Beierwaltes WH : Adrenal scanning. *Textbook of Nuclear Medecine: Clinical applications*. Rocha AFG Arbet JCédit Philadelphia 1979.
- [111] Beierwaltes WH: Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzylguanidine. *Med Pediatr Oncol* 1987;15: 163-9.
- [112] Lumbroso JD, Guerhazi F, Hartmann O et al.: Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma. Sensitivity and specificity, a review of 115 scans. *Prog Clin Biol Res* 1988;271: 689-705.
- [113] M.E Juweid, Y Menda, M.S O'Dorisio et al. : 111pentetreotide versus bone scintigraphy in the detection of bony metastases of neuroblastoma. *Nucl Med Commun*. 23 (2002), pp. 983–989.
- [114] S. Dhir, K. Wheeler / *Early Human Development* 86 (2010) 601 –605
- [115] Schweisguth O, *Tumeurs solides de léenfant*, Paris; Flammaion Médecine-science,1979

- [116] Fauler G., et al. : 1997. Determination of homovanillic acid and vanillylmandelic acid in neuroblastoma screening by stable isotope dilution GS- MS. *J Mass Spectrom* 32: 507-514.
- [117] Yamamoto K., et al. :1995. Mass screening and age-specific incidence of neuroblastoma in Saitama Prefecture, Japan. *J Clin Oncol* 13 : 2033- 2038.
- [118] H. Isaacs MPP 35 : Tumors of the Fetus and New Born 1997 : 261
- [119] Barson AJ. Congenital neoplasia: the Society's experience. *Arch Dis Child* 1978;53:436
- [120] P.A. Thompson, M. Chintagumpala / *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 17 (2012) 216e221
- [121] Isaacs H. Fetal and neonatal renal tumors. *J Pediatr Surg* 2008;43:1587–95
- [123] van den Heuvel-Eibrink MM, Grundy P, Graf N, Pritchard-Jones K, Bergeron C, Patte C, et al. Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: a collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1130–4.
- [124] Giulian BB. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal renal tumors. *Radiology* 1984;152:69e70.
- [125] Hartman DS, Lesar MS, Madewell JE, Lichtenstein JE, Davis Jr CJ. Mesoblastic nephroma: radiologicpathologic correlation of 20 cases. *Am J Roentgenol* 1981;136:69e74.
- [126] Chan HS, Cheng MY, Mancer K, et al. Congenital mesoblastic nephroma: a clinicoradiologic study of 17 cases representing the pathologic spectrum of the disease. *J Pediatr* 1987;111:64e70.

- [127] Documents de pathologie humaine du service d'anatomie pathologique du CFB de Caen et du CHPC de Cherbourg : anabile.webethan.org/
- [128] Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, ephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Fetal Pediatr Pathol* 1990;10:1–36.
- [129] H. Isaacs MPP 35 : Tumors of the Fetus and New Born 1997 : 30
- [130] Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975e1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99e4649; 1999.
- [132] Atkin NB, Baker MC (1983) i(12p): specific chromosomal marker in seminoma and malignant teratoma of the testis? *Cancer Genet Cytogenet* 10: 199-204
- [133] Rodriguez E, Houldsworth J, Reuter VE et al. (1993) Molecular cytogenetic analysis of i(12p)-negative human male germ cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 8: 230-6
- [134] Riopel MA, Spellerberg A, Griffin CA et al. (1998) Genetic analysis of ovarian germ cell tumors by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 58: 3105-10
- [135] Kraggerud SM, Szymanska J, Abeler VM et al. (2000) DNA copy number changes in malignant ovarian germ cell tumors *Cancer Res* 60: 3025-30
- [136] A.L. Frazier et al. / *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 17 (2012) 222e230
- [137] Heifetz SA, Cushing B, Giller R, et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1115e24.
- [138] A. Ferrari et al. / *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 17 (2012) 231e238
- [139] R.D. Spicer / *Early Human Development* 86 (2010) 633–636

- [140] Orbach D, Rey A, Oberlin O, Sanchez de Toledo J, Terrier-Lacombe MJ, van Unnik A, et al. Soft tissue sarcoma or malignant mesenchymal tumors in the first year of life: experience of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Malignant Mesenchymal Tumor Committee. *J Clin Oncol* 2005 Jul 1;23(19):4363–71.
- [141] Spicer RD. Paediatric surgical oncology. 4–The management of soft tissue sarcomas in children. *Eur J Surg Oncol* 1995 Jun;21(3):317–20.
- [142] Sheng WQ, Hisaoka M, Okamoto S, Tanaka A, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, et al. Congenital-infantile fibrosarcoma. A clinicopathologic study of 10 cases and molecular detection of the ETV6-NTRK3 fusion transcripts using paraffin-embedded tissues. *Am J Clin Pathol* 2001 Mar;115(3):348–55.
- [143] Konermann W, Wuisman P, Ellermann A, Gruber G. Ultrasonographically guided needle biopsy of benign and malignant soft tissue and bone tumors. *J Ultrasound Med* 2000;19:465e71.
- [144] Orbach D, Rey A, Cecchetto G, Oberlin O, Casanova M, Thebaud E, et al. Infantile fibrosarcoma: management based on the European experience. *J Clin Oncol* 2010 Jan 10;28(2):318–23.
- [145] Coffin CM, Jaszcz W, O’Shea PA, Dehner LP. So-called congenitaleinfantile fibrosarcoma: does it exist and what is it? *Pediatr Pathol* 1994;14:133e50.
- [146] Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA, Sorensen PH. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2000;24:937e46.
- [147] Orbach D, Rey A, Cecchetto G, et al. Infantile fibrosarcoma: management based on the European experience. *J Clin Oncol* 2010;28:318e23.

- [148] Abramson DH, Du TT, Beaverson KL. (Neonatal) retinoblastoma in the first month of life. *Arch Ophthalmol* 2002;120:738e42.
- [149] Self J, Bush K, Baral VR, Puvanachandra N, Puddy VF, Hodgkins P. Bilateral retinoblastoma presenting at retinopathy of prematurity screening. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F292.
- [150] Paquette L, Miller DA. Retinoblastoma: at risk pregnancies. In: Singh AD, Damato BE, Pe'er J, editors. *Clinical ophthalmic oncology*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007. p. 496e500.
- [151] D.S. Gombos / *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 17 (2012) 239e242
- [152] Kim JW, Yau JW, Moshfeghi D, Fishman M. Orbital fibrosis and intraocular recurrence of retinoblastoma following periocular carboplatin. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2010;21:47.
- [153] Lakhoo K, Sowerbutts H. Neonatal tumours. *Pediatr Surg Int* 2010;26:1159e68.
- [154] Powis M. Neonatal renal tumours. *Early Hum Dev* 2010;86:607e12.
- [155] Makin E, Davenport M. Fetal and neonatal liver tumours. *Early Hum Dev* 2010;86:637e42.
- [156] Cook HT, Taylor GM, Malone P, Risdon RA. Renin in mesoblastic nephroma: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1988;19:1347e51.
- [157] Isaacs Jr H. Fetal and neonatal renal tumors. *J Pediatr Surg* 2008;43:1587e95.
- [158] Furtwaengler R, Reinhard H, Leuschner I, et al. Mesoblastic nephroma e a report from the Gesellschaft für Padiatrische Onkologie und Hamatologie (GPOH). *Cancer* 2006;106:2275e83.
- [159] Isaacs Jr H. Fetal hydrops associated with tumors. *Am J Perinatol* 2008;25: 43e68.

- [160] Rubin BP, Chen CJ, Morgan TW, et al. Congenital mesoblastic nephroma t(12;15) is associated with ETV6-NTRK3 gene fusion: cytogenetic and molecular relationship to congenital (infantile) fibrosarcoma. *Am J Pathol* 1998; 153:1451e8.
- [161] Steinfeld AD, Crowley CA, O'Shea PA, Tefft M. Recurrent and metastatic mesoblastic nephroma in infancy. *J Clin Oncol* 1984;2:956e60.
- [162] Vujanic GM, Delemarre JF, Moeslichan S, et al. Mesoblastic nephroma metastatic to the lungs and heart e another face of this peculiar lesion: case report and review of the literature. *Pediatr Pathol* 1993;13:143e53.
- [163] Gonzalez-Crussi F, Sotelo-Avila C, Kidd JM. Malignant mesenchymal nephroma of infancy: report of a case with pulmonary metastases. *Am J Surg Pathol* 1980;4:185e90.
- [164] Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007;42:62e7. discussion 67e8.
- [165] Mo JQ, Dimashkieh HH, Bove KE. GLUT1 endothelial reactivity distinguishes hepatic infantile hemangioma from congenital hepatic vascular malformation with associated capillary proliferation. *Hum Pathol* 2004;35:200e9.
- [166] Menezes MD, McCarter R, Greene EA, Bauman NM. Status of propranolol for treatment of infantile hemangioma and description of a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:686e95.
- [167] Yeh I, Bruckner AL, Sanchez R, Jeng MR, Newell BD, Frieden IJ. Diffuse infantile hepatic hemangiomas: a report of four cases successfully managed with medical therapy. *Pediatr Dermatol* 2011;28:267e75.
- [168] P.A. Thompson, M. Chintagumpala / *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 17 (2012) 216e221

- [169] Dickinson JE, Knowles S, Phillips JM. Prenatal diagnosis of hepatic mesenchymal hamartoma. *Prenat Diagn* 1999;19:81e4.
- [170] Laberge JM, Patenaude Y, Desilets V, et al. Large hepatic mesenchymal hamartoma leading to mid-trimester fetal demise. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:141e5.
- [171] Stringer MD, Alizai NK. Mesenchymal hamartoma of the liver: a systematic review. *J Pediatr Surg* 2005;40:1681e90.
- [172] Tanimura M, Matsui I, Abe J, et al. Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. *Cancer Res* 1998;58:3032e5.
- [173] Reynolds P, Urayama KY, Von Behren J, Feusner J. Birth characteristics and hepatoblastoma risk in young children. *Cancer* 2004;100:1070e6.
- [174] Ansell P, Mitchell CD, Roman E, Simpson J, Birch JM, Eden TO. Relationships between perinatal and maternal characteristics and hepatoblastoma: a report from the UKCCS. *Eur J Cancer* 2005;41:741e8.
- [175] McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol* 2006; 163:818e28.
- [176] Ergin H, Yildirim B, Dagdeviren E, et al. A prenatally detected case of congenital hepatoblastoma. *Pathol Oncol Res* 2008;14:97e100.
- [177] Mazewski CM, Hudgins RJ, Reisner A, et al. Neonatal brain tumors: a review. *Semin Perinatol* 1999;23(4):286–98.
- [178] Radkowski MA, Naidich TP, Tomita T, et al. Neonatal brain tumors: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12(1):10–20.
- [179] Buetow PC, Smirniotopoulos JG, Done S. Congenital brain tumors: a review of 45 cases. *AJR Am J Roent- genol* 1990;155(3):587–93.

- [180] Arnstein LH, Boldrey E, Naffziger HC. A case report and survey of brain tumors during the neonatal period. *J Neurosurg* 1951;8(3):315–9.
- [181] Wakai S, Arai T, Nagai M. Congenital brain tumors. *Surg Neurol* 1984;21(6):597–609.
- [182] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803–20.
- [183] Tortori-Donati P, Rossi A, Biancheri R, et al. Pediatric neuroradiology. In: Tortori-Donati P, editor. *Pediatric Neuroradiology-Brain*. Berlin: Springer Verlag; 2005. p. 329–429.
- [184] Buetow PC, Smirniotopoulos JG, Done S. Congenital brain tumors: a review of 45 cases. *AJNR Am J Neu-roradiol* 1990;11(4):793–9.
- [185] Chien YH, Tsao PN, Lee WT, et al. Congenital intra-cranial teratoma. *Pediatr Neurol* 2000;22(1):72–4.
- [186] Parmar HA, Pruthi S, Ibrahim M, et al. Imaging of congenital brain tumors. *Semin Ultrasound CT MR* 2011;32(6):578–89
- [187] Maguiness S, Guenther L. Kasabach–Merritt syndrome. *J Cutan Med Surg* 2002;6:335–9.
- [188] Morris J, Abbott J, Burrows PE, Levine D. Antenatal diagnosis of fetal hepatic hemangioma treated with maternal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 1999;94:813–15.
- [189] Olutoye OO, Olutoye OA. EXIT procedure for fetal neck masses. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(3):386–93.

- [190] Dighe MK, Peterson SE, Dubinsky TJ, et al. EXIT Procedure: Technique and Indications with Prenatal Imaging Parameters for Assessment of Airway Patency. *Radiographic* 2011; 31(2):511–26.
- [191] Dumont C, Monforte M, Flandrin A, et al. Prenatal management of congenital infantile fibrosarcoma: unexpected outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011;37(6):733–5.
- [192] Fetal Tumours Irina Tsikhanenka and Philippe Jeanty 2015 : 535-555
- [193] F. Amari et al. / *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* (2013) :160–166
- [194] Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate (part I). *Clin Pharmacokinet* 1988;14:189e216.
- [195] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology e drug disposition, action and therapy in infants and children. *New Engl J Med* 2003;349:1157e67.
- [196] Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of development physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1077e97.
- [197] Adamson PC. It's not easy being small. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:341e3.
- [198] McLeod HL, Relling MV, Crom WR, et al. Disposition of antineoplastic agents in the very young child. *Br J Cancer* 1992;18:S23e9.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرية في جاعلا صحة مريضى هدى فى الأول.
- وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلى.
- وأن أحافظ بكل ما لدى من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لى.
- وأن أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دينى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتى الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 02

سنة : 2017

الأورام الصلبة لحدِيثِي الولادة بصدد 45 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: منى بورشيم

المزدداد في 02 شتبر 1991 بالقنيطرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأورام الصلبة - حدِيثِي الولادة - التشخيص قبل الولادة - علاج كيمائي - الجراحة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد خطاب

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: ماريا الكباري

أستاذة في طب الأطفال

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

أعضاء

السيدة: أمينة كيلى

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: ليلى حسيين

أستاذة في طب الأطفال