

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°:20

**L'INTÉRÊT DE LA PRISE EN CHARGE
CHIRURGICALE DU NEUROBLASTOME
CERVICAL
A PROPOS DE 6 CAS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Mohammed Najib HAJJI

Né le 03 octobre 1985 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: neuroblastome cervical – enfants – prise en charge.

JURY

Mr. M. N. BENHMAMOUCHE

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

PRESIDENT

Mr. M. KISSRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

RAPPORTEUR

Mr. M. KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

Mr. M. ABDELHAK

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mme. N. LAMALMI

Professeur d'Anatomie Pathologique

JUGES

قُلْ إِنَّ صَلَاتِي وَنُسُكِي وَمَحْيَايَ وَمَمَاتِي
لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ * لَا شَرِيكَ لَهُ وَبِذَلِكَ أُمِرْتُ وَأَنَا
أَوَّلُ الْمُسْلِمِينَ

سورة الأنعام: 162-163





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie - Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSALIM Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép. TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

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

Décembre 1989, Janvier et Novembre 1990

- | | |
|---|---------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 56. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie - Obstétrique |
| 59. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologie |
| 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février, Avril, Juillet et Décembre 1991

- | | |
|--|--|
| 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologie |
| 64. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 72. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 75. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre1992

- 84. Pr. AHALLAT Mohamed
- 85. Pr. BENOUDA Amina
- 86. Pr. BENSOUA Adil
- 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 90. Pr. DAOUDI Rajae
- 91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 94. Pr. FELLAT Rokaya
- 95. Pr. GHAFIR Driss*
- 96. Pr. JIDDANE Mohamed
- 97. Pr. OUAZZANI TAIBI Med CharafEddine
- 98. Pr. TAGHY Ahmed
- 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars1994

- 100. Pr. AGNAOU Lahcen
- 101. Pr. AL BAROUDI Saad
- 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 103. Pr. BENJAAFAR Noureddine
- 104. Pr. BENJELLOUN Samir
- 105. Pr. BEN RAIS Nozha
- 106. Pr. CAOUI Malika
- 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 109. Pr. EL AOUAD Rajae
- 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 111. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 115. Pr. ESSAKALI Malika
- 116. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 117. Pr. HADRI Larbi*
- 118. Pr. HASSAM Badredine
- 119. Pr. IFRINE Lahssan
- 120. Pr. JELTHI Ahmed
- 121. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 122. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 123. Pr. OULBACHA Said

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 124. Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 126. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars1994

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| 127. Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 128. Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 129. Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 131. Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 134. Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophthalmologie |
| 136. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 137. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 138. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 139. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 140. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars1995

- | | |
|--|--|
| 141. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 142. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 144. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 145. Pr. BEDDOUCHE Amqrane* | Urologie |
| 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 147. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 148. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 152. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophthalmologie |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia | Ophthalmologie |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre1996

- | | |
|------------------------|------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
|------------------------|------------|

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

Novembre1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie

204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

206. Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier2000

208. Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

209. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

210. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophthalmologie

211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

213. Pr. CHAOUI Zineb

Ophthalmologie

214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

216. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Neurochirurgie

218. Pr. EL OTMANY Azzedine

Chirurgie Générale

219. Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

220. Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

222. Pr. ISMAILI Hassane*

Traumatologie Orthopédie

223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Anesthésie-Réanimation

225. Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre2000

227. Pr. AIDI Saadia

Neurologie

228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

229. Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

230. Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophthalmologie

232. Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

234. Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

235. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

236. Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Rhumatologie

238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

241. Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

242. Pr. MAFTAH Mohamed*

Neurochirurgie

- | | |
|-------------------------------|---|
| 243. Pr. MAHASSINI Najat | Anatomie Pathologique |
| 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae | Pédiatrie |
| 245. Pr. NASSIH Mohamed* | Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi | Neurologie |

Décembre2001

- | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 247. Pr. ABABOU Adil | Anesthésie-Réanimation |
| 248. Pr. AOUAD Aicha | Cardiologie |
| 249. Pr. BALKHI Hicham* | Anesthésie-Réanimation |
| 250. Pr. BELMEKKI Mohammed | Ophthalmologie |
| 251. Pr. BENABDELJILIL Maria | Neurologie |
| 252. Pr. BENAMAR Loubna | Néphrologie |
| 253. Pr. BENAMOR Jouda | Pneumo-phtisiologie |
| 254. Pr. BENELBARHDADI Imane | Gastro-Entérologie |
| 255. Pr. BENNANI Rajae | Cardiologie |
| 256. Pr. BENOUACHANE Thami | Pédiatrie |
| 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil | Dermatologie |
| 258. Pr. BERRADA Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 259. Pr. BEZZA Ahmed* | Rhumatologie |
| 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie |
| 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida | Cardiologie |
| 262. Pr. BOUMDIN El Hassane* | Radiologie |
| 263. Pr. CHAT Latifa | Radiologie |
| 264. Pr. CHELLAOUI Mounia | Radiologie |
| 265. Pr. DAALI Mustapha* | Chirurgie Générale |
| 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad* | Radiologie |
| 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 268. Pr. EL HIJRI Ahmed | Anesthésie-Réanimation |
| 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid | Neuro-Chirurgie |
| 270. Pr. EL MADHI Tarik | Chirurgie-Pédiatrique |
| 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid | Ophthalmologie |
| 272. Pr. EL OUNANI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil | Radiologie |
| 274. Pr. ETTAIR Said | Pédiatrie |
| 275. Pr. GAZZAZ Miloudi* | Neuro-Chirurgie |
| 276. Pr. GOURINDA Hassan | Chirurgie-Pédiatrique |
| 277. Pr. HRORA Abdelmalek | Chirurgie Générale |
| 278. Pr. KABBAJ Saad | Anesthésie-Réanimation |
| 279. Pr. KABIRI El Hassane* | Chirurgie Thoracique |
| 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar | Traumatologie Orthopédie |
| 281. Pr. LEKEHAL Brahim | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 282. Pr. MAHASSIN Fattouma* | Médecine Interne |
| 283. Pr. MEDARHRI Jalil | Chirurgie Générale |
| 284. Pr. MIKDAME Mohammed* | Hématologie Clinique |
| 285. Pr. MOHSINE Raouf | Chirurgie Générale |

286. Pr. NABIL Samira Gynécologie Obstétrique
 287. Pr. NOUINI Yassine Urologie
 288. Pr. OUALIM Zouhir* Néphrologie
 289. Pr. SABBAH Farid Chirurgie Générale
 290. Pr. SEFIANI Yasser Chirurgie Vasculaire Périphérique
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia Pédiatrie
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* Anatomie Pathologique
 294. Pr. AMEUR Ahmed * Urologie
 295. Pr. AMRI Rachida Cardiologie
 296. Pr. AOURARH Aziz* Gastro-Entérologie
 297. Pr. BAMOU Youssef* Biochimie-Chimie
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima Rhumatologie
 300. Pr. BENZEKRI Laila Dermatologie
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* Gastro-Entérologie
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya Anatomie Pathologique
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya Psychiatrie
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim * Chirurgie Générale
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra Pédiatrie
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair Chirurgie Pédiatrique
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed Urologie
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila Gynécologie Obstétrique
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed * Dermatologie
 310. Pr. EL MANSARI Omar* Chirurgie Générale
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid Chirurgie Générale
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai Gynécologie Obstétrique
 313. Pr. HADDOUR Leila Cardiologie
 314. Pr. HAJJI Zakia Ophtalmologie
 315. Pr. IKEN Ali Urologie
 316. Pr. ISMAEL Farid Traumatologie Orthopédie
 317. Pr. JAAFAR Abdelouhab* Traumatologie Orthopédie
 318. Pr. KRIOULE Yamina Pédiatrie
 319. Pr. LAGHMARI Mina Ophtalmologie
 320. Pr. MABROUK Hfid* Traumatologie Orthopédie
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* Gynécologie Obstétrique
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* Cardiologie
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid Traumatologie Orthopédie
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid* Médecine Interne
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah Oto-Rhino-Laryngologie
 326. Pr. RACHID Khalid * Traumatologie Orthopédie
 327. Pr. RAISS Mohamed Chirurgie Générale
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* Pneumophtisiologie

329. Pr. RHOU Hakima
 330. Pr. SIAH Samir *
 331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURSAGREGES:

Janvier2004

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

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

Janvier2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Noureddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie

368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie

443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef*
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef*
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumophtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumophtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars2009

Pr. BJJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamy
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamy
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS
SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

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

** Enseignants Militaire*

DEDICACES

A MES TRÈS CHERS PARENTS

Pour votre inéluctable patience et pour tous les efforts que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.

Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que vous avez enduré durant mes longues années d'études.

C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné.

Puisse ALLAH vous accorder sante, bonheur et longue vie.

A mes êtres chers, je vous témoigne mon profond amour et mes amour et respects les plus dévoués.

*A MES CHÈRES PETITES SŒURS : FATIMA-ZAHRA ET
HAFSA*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie d'avoir toujours été à mes côtés et j'espère que
vous trouverez dans cette thèse l'expression de ma grande affection
pour vous.*

*Qu'ALLAH vous protège et consolide les liens sacrés qui nous
unissent.*

MES CHERS AMIS ET COLLEGUES :

*Marwa, Rêda, Mohammed Chakir, Yassine, Sarah, Youssef,
Ahmed, Hicham, Oussama, Youness, et Simohammed.*

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération et
de reconnaissance envers votre soutien et vos encouragements le long
de mes études.*

*Vous avez toujours donné l'exemple des amis attentifs et fidèles, et
des camarades serviables et marrants.*

Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.

A tous ceux qui me sont cher et que j'ai omis de citer.

*A tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager l'être
humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et
social.*

REMERCIEMENTS

A notre maître, Rapporteur de thèse Monsieur le Professeur

Mounir KISSRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique.

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maitre, Président de thèse, Monsieur le Professeur

Mohamed Najib BENHAMAMOUCH

Professeur de Chirurgie Pédiatrique.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A notre maitre et juge de thèse, monsieur le professeur

Mohamed KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi
les membres de notre jury.*

*J'espère que vous trouverez dans ce travail le témoignage de ma
grande estime, de ma haute considération, de mon profond respect,*

ainsi que ma grande reconnaissance pour votre enseignement,

votre abnégation et votre dévouement.

A notre maitre et Juge de thèse, Monsieur le professeur

M'barek ABDELHAK

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir
parmi les membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration
pour vos qualités d'enseignant et votre compétence.*

A notre maitre et Juge de thèse, Madame le Professeur

Najat LAMALMI

Professeur d'Anatomie Pathologique.

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury de thèse.

Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre respect.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : repères topographiques du cou	12
Figure 2 : coupe schématique horizontale du cou passant par l'extrémité supérieure de l'œsophage	13
Figure 3 : la région sterno-cléido-mastoïdienne : plans superficiels et aponevrotique	15
Figure 4 : la région sterno-cléido-mastoïdienne : couche cellulo-adipeuse et ganglionnaire	16
Figure 5 : la région sterno-cléido-mastoïdienne : paquet vasculo-nerveux du cou et gaine vasculaire	17
Figure 6 : la région sus-claviculaire.....	18
Figure 7 : schéma du système nerveux sympathique (bleu) cervical.	19
Figure 8 : schéma montrant les rapports vasculaires importants du système sympathique cervical...	20
Figure 9 : schéma montrant les voies de différenciation d'une cellule de crête neurale.....	21
Figure 10 : TDM cervicale de la patiente montrant la masse en question	31
Figure 11 : scintigraphie osseuse au mibg de notre patiente montrant une hyperfixation sternale....	36
Figure 12 : une radiographie standard cervico-thoraco-abdominale de la patiente.....	39
Figure 13 : échographie cervicale de la patiente.....	40
Figure 14 : TDM cervicale de la patiente visualisant la masse cervicale en question	42
Figure 15 : radiographie cervico-thoracique de la patiente montrant la masse	46
Figure 16 : Raccoon eyes.....	56
Figure 17 : schéma montrant les voies de métabolismes des catécholamines.	57
Figure 18 : coupe montrant la structure microscopique du neuroblastome	63
Figure 19 : coupe montrant la structure microscopique du ganglioneuroblastome.....	64
Figure 20 : coupe montrant la structure microscopique du ganglioneurome.	65
Figure 21 : les groupes à risques du neuroblastome	71
Figure 22 : schéma montrant la voie d'abord transmanubriale d'une cure chirurgicale d'un neuroblastome cervicothoracique	76
Figure 23 : l'incision dite en L inversé pour l'abord cervical	77
Figure 24 : schéma montrant la voie d'abord transmanubriale.....	78
Figure 25 : schéma montrant la voie d'abord cervicale modifié.....	79
Figure 26 : Mécanismes d'angiogénèse dans le neuroblastome.....	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : CLASSIFICATION D'EVANS	85
Tableau 2 : CLASSIFICATION INSS	86
Tableau 3: Classification TNM (CS : clinical staging)	87
Tableau 4 : classification TNM post-chirurgicale (PS)	88

TABLE DES MATIERES

DEDICACES.....	X
REMERCIEMENTS.....	X
LISTE DES FIGURES.....	3
LISTE DES TABLEAUX.....	4
TABLE DES MATIERES.....	5
INTRODUCTION.....	8
RAPPELS ANATOMIQUE ET EMBRYOLOGIQUE.....	11
OBSERVATIONS.....	22
I. Cas 1 :.....	23
II. Cas 2 :.....	27
III. Cas 3 :.....	30
IV. Cas 4 :.....	34
V. Cas 5 :.....	39
VI. Cas 6 :.....	45
RESULTATS.....	49
DISCUSSION.....	52
I. EPIDEMIOLOGIE.....	53
1. fréquence.....	53
2. âge et sexe.....	53
II. DIAGNOSTIC.....	54
1. Les éléments cliniques de la forme cervicale du neuroblastome.....	54
2. marqueurs biologiques.....	57
a. Catécholamines urinaires.....	57
b. LDH.....	58
3. apport de l'imagerie médicale.....	58
a. La radiologie conventionnelle.....	58
o La radiographie thoracique.....	58

○	TDM cervicale ou cervicothoracique	59
○	Echographie cervicale	59
○	IRM cervicale	60
○	Scintigraphie à mibg.....	60
○	Apport de l'imagerie dans la surveillance	61
4.	Caractéristiques histo-pathologiques.....	62
5.	Apport de la cytogénétique et la biologie moléculaire	66
III.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	69
1.	La classification INSS et la répartition des cas selon des groupes à risque :.....	69
2.	La prise en charge du neuroblastome cervical en fonction du groupe à risque	71
3.	Le traitement chirurgical.....	73
a.	la prise en charge anesthésique	73
b.	La chirurgie proprement dite	75
c.	Complications postopératoires du neuroblastome cervical	82
4.	Chimiothérapie.....	82
5.	Rôle de la radiothérapie	83
a.	Radiothérapie externe	83
b.	Radiothérapie ciblée par 131I-métaiodobenzylguanidine.....	84
IV.	CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES	85
1.	CLASSIFICATION D'EVANS.....	85
2.	CLASSIFICATION INSS.....	86
3.	CLASSIFICATION TNM (de l'UICC)	87
a.	Classification TNM (CS : clinical staging).....	87
b.	classification TNM post-chirurgicale (PS).....	88
V.	PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	89
1.	Mécanismes d'angiogénèse dans le neuroblastome.....	90
2.	Régulation de l'angiogénèse dans le neuroblastome.....	92
a.	L'oncogène N-MYC	92
b.	Les cellules de Schwann.....	93
c.	L'hypoxie	93

3. Traitements antiangiogeniques dans le neuroblastome	94
CONCLUSION	96
RESUMES	99
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	113

INTRODUCTION

Le neuroblastome est la première tumeur de l'enfant après les tumeurs du système nerveux central, représentant un peu moins de 10% des cancers diagnostiqués avant l'âge de 15 ans.

Le terme neuroblastome est utilisé pour la première fois de l'histoire de la médecine en 1910 par le Dr. James Wright pour décrire une nouvelle classe de tumeurs, ces tumeurs neuroblastiques présentent une remarquable hétérogénéité clinique, histologique et génétique allant des tumeurs peu différenciées et malignes (les neuroblastomes) , partiellement différenciées (les ganglioneuroblastomes) et arrivant aux tumeurs complètement différenciées et bénignes (les ganglioneuromes). La régression spontanée et la maturation des cellules peu différenciées est possible.

C'est une tumeur maligne embryonnaire du petit enfant qui est observée principalement avant l'âge de 5 ans, et développée à partir des cellules dérivées des crêtes neurales. Il s'agit donc d'une tumeur du système nerveux sympathique, qui peut être observée au niveau des chaînes sympathiques paraspinales et de la médullo-surrénale. Environ 5% des neuroblastomes se développent au niveau des chaînes ganglionnaires sympathiques paravertébrales cervicales, 20% au niveau thoracique, et 70% dans le retro péritoine (dont deux tiers au niveau de la surrénale).

Cette grande variabilité clinique et pronostique induit la nécessité de stratégies thérapeutiques adaptées aux groupes de risques, au sein desquels la chirurgie conserve une place centrale.

La majorité des enfants portant un neuroblastome de bas risque peuvent être guéris par la chirurgie seule, tandis que moins de 30% des patients ayant un

neuroblastome de haut risque survivent au delà de 5ans et ce malgré une thérapeutique agressive associant chirurgie, chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches autologues, radiothérapie et traitement par les agents de différenciation.

Les neuroblastomes cervicaux se développent aux dépend des chaînes sympathiques cervicales et se manifestent cliniquement par un syndrome de masse qui peut avoir un retentissement sur l'œsophage et la trachée et/ou des signes neurologiques en rapport avec la compression des nerfs crâniens et du sympathique cervical.

La notion d'opérabilité est un élément majeur dans le choix de la stratégie thérapeutique du neuroblastome, même si la nécessité de la chirurgie est bien établie et que la qualité de l'exérèse est importante, les bénéfices d'une exérèse complète sont à mettre en balance avec les risques de complications et de séquelles postopératoires. La réduction de la toxicité du traitement passe aussi par l'introduction de nouvelles molécules notamment les antiangiogéniques.

RAPPELS ANATOMIQUE ET EMBRYOLOGIQUE

La région cervicale est située entre l'extrémité céphalique en haut avec laquelle elle est liée en avant par la dépression semi-circulaire qui répond profondément à l'os hyoïde et en arrière par la protubérance occipitale externe ; et se lie en bas avec le thorax par la fourchette sternale, les deux clavicules en avant, en arrière par une ligne menée de l'extrémité externe de chacune des deux clavicules à l'apophyse épineuse de la septième vertèbre cervicale.

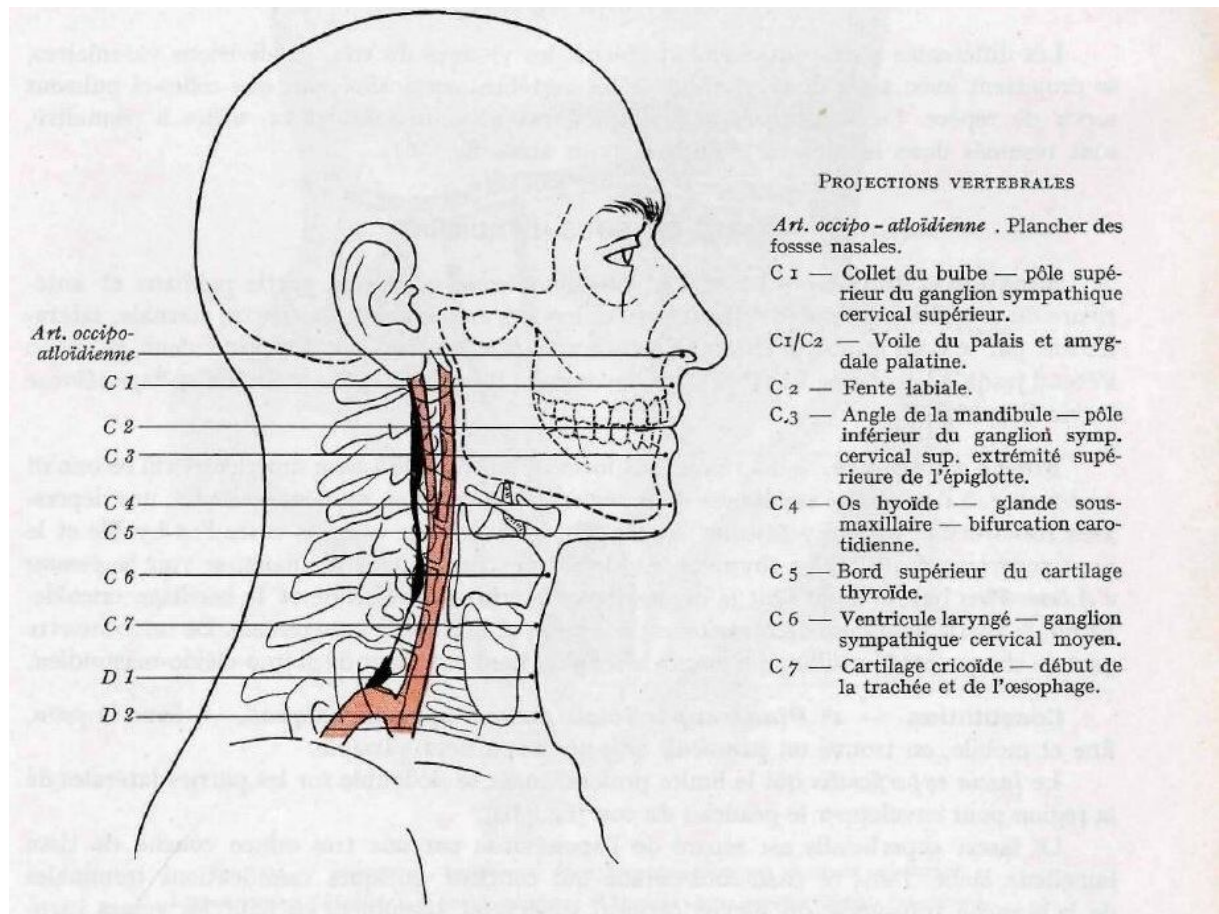


Figure 1 : repères topographiques du cou

Nous distinguons au cou une région médiane antérieure, c'est la région sous hyoïdienne et deux régions latérales, la première région est la sterno-cléido-mastoïdienne, la seconde région est la sus-claviculaire. Enfin la région postérieure ou la nuque. Ceci est une coupe horizontale du cou récapitulant les rapports des différents viscères et aponévrose du cou.

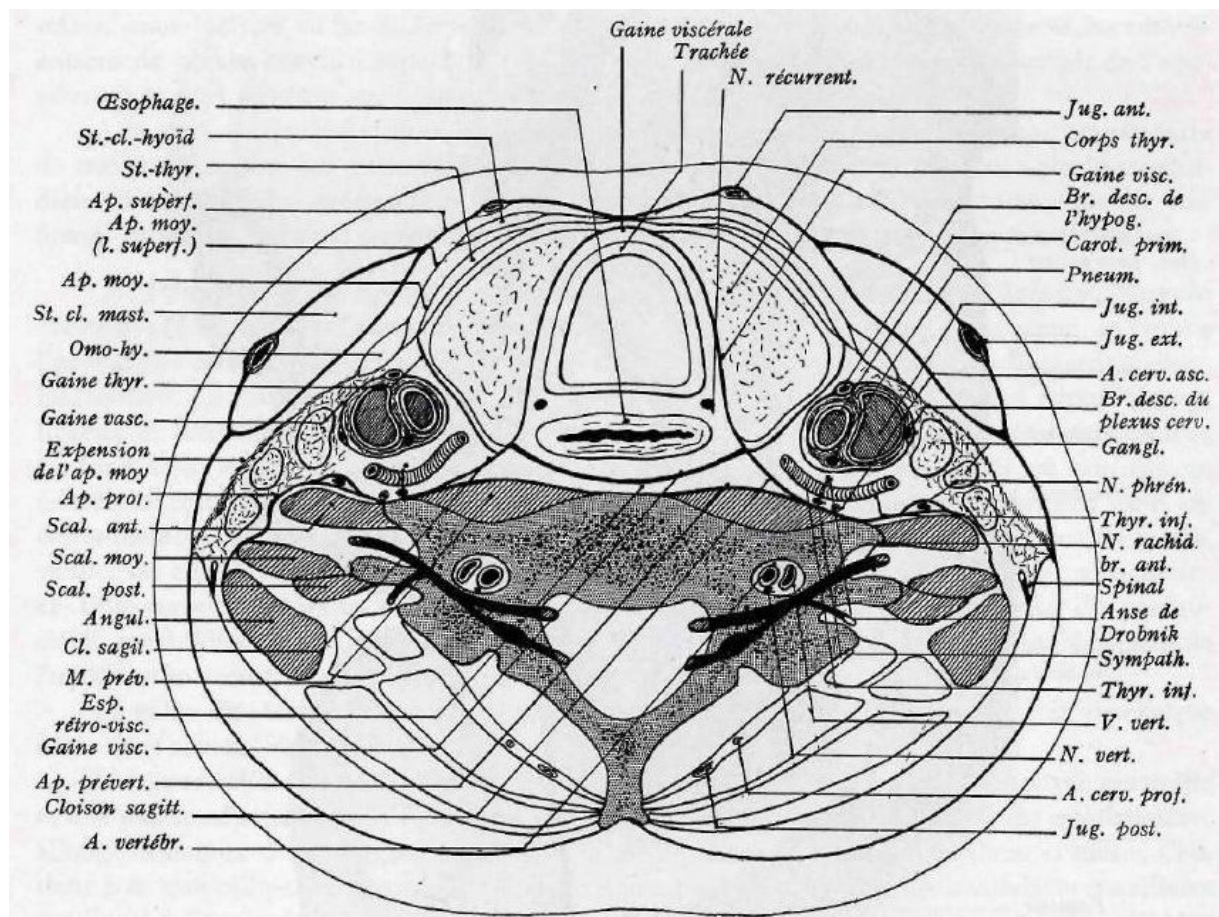


Figure 2 : coupe schématisque horizontale du cou passant par l'extrémité supérieure de l'œsophage

On ne s'intéressera dans ce bref rappel qu'aux régions latérales vue qu'elles sont indispensables au traitement chirurgical des neuroblastomes cervicaux.

La région sterno-cléido-mastoïdienne est située sur la partie antérolatérale du cou en arrière. En dehors des régions parotidiennes, sus-hyoïdienne et sous-hyoïdienne, et en avant de la région sus-claviculaire. Elle répond au muscle sterno-cléido-mastoïdien, ses limites superficielles sont représentées par les bords et par les extrémités de ce muscle. Profondément la région s'étend jusqu'à l'aponévrose prévertébrale ainsi qu'aux muscles pré vertébraux.

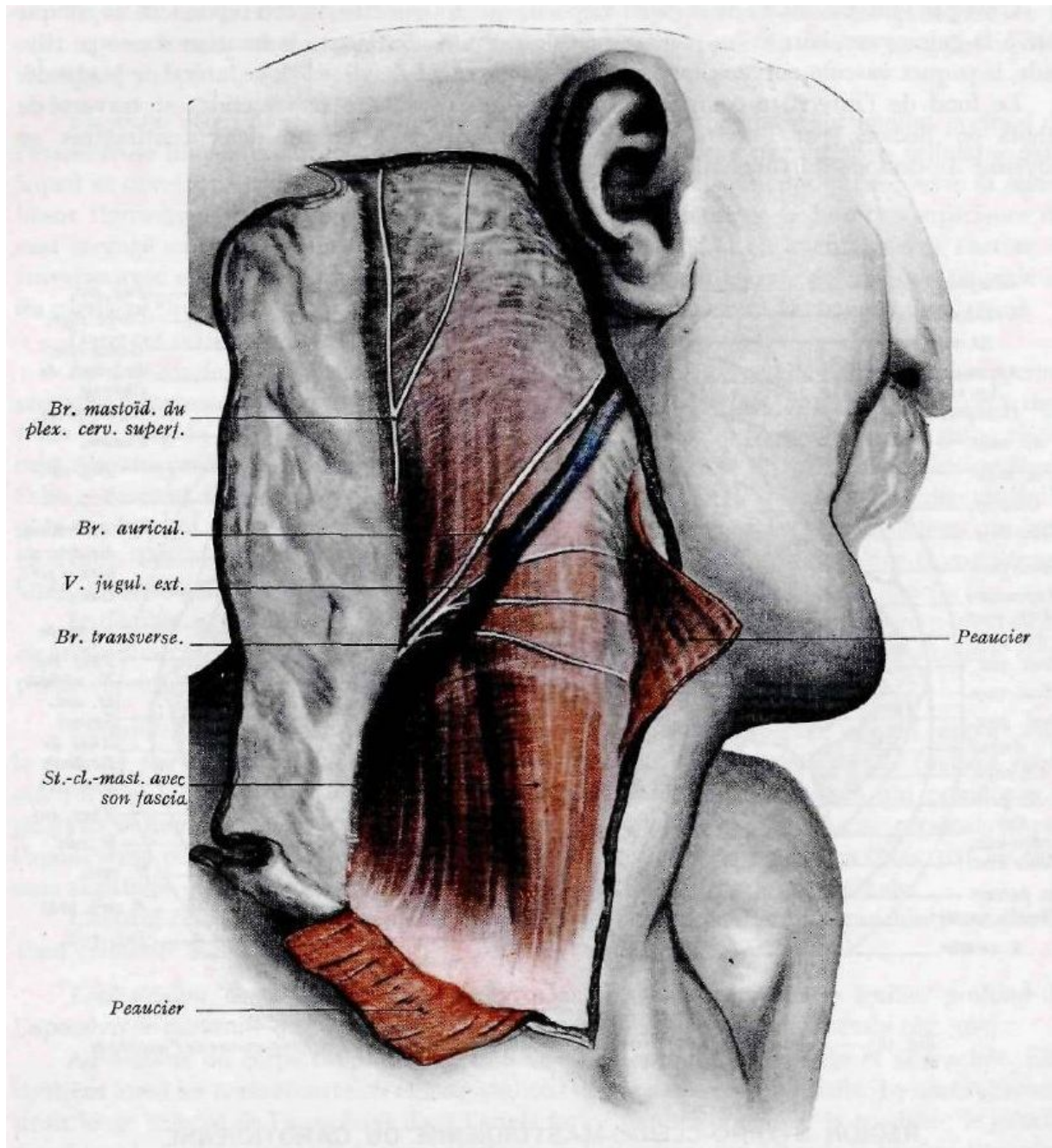


Figure 3 : la région sterno-cléido-mastoïdienne : plans superficiels et aponevrotique

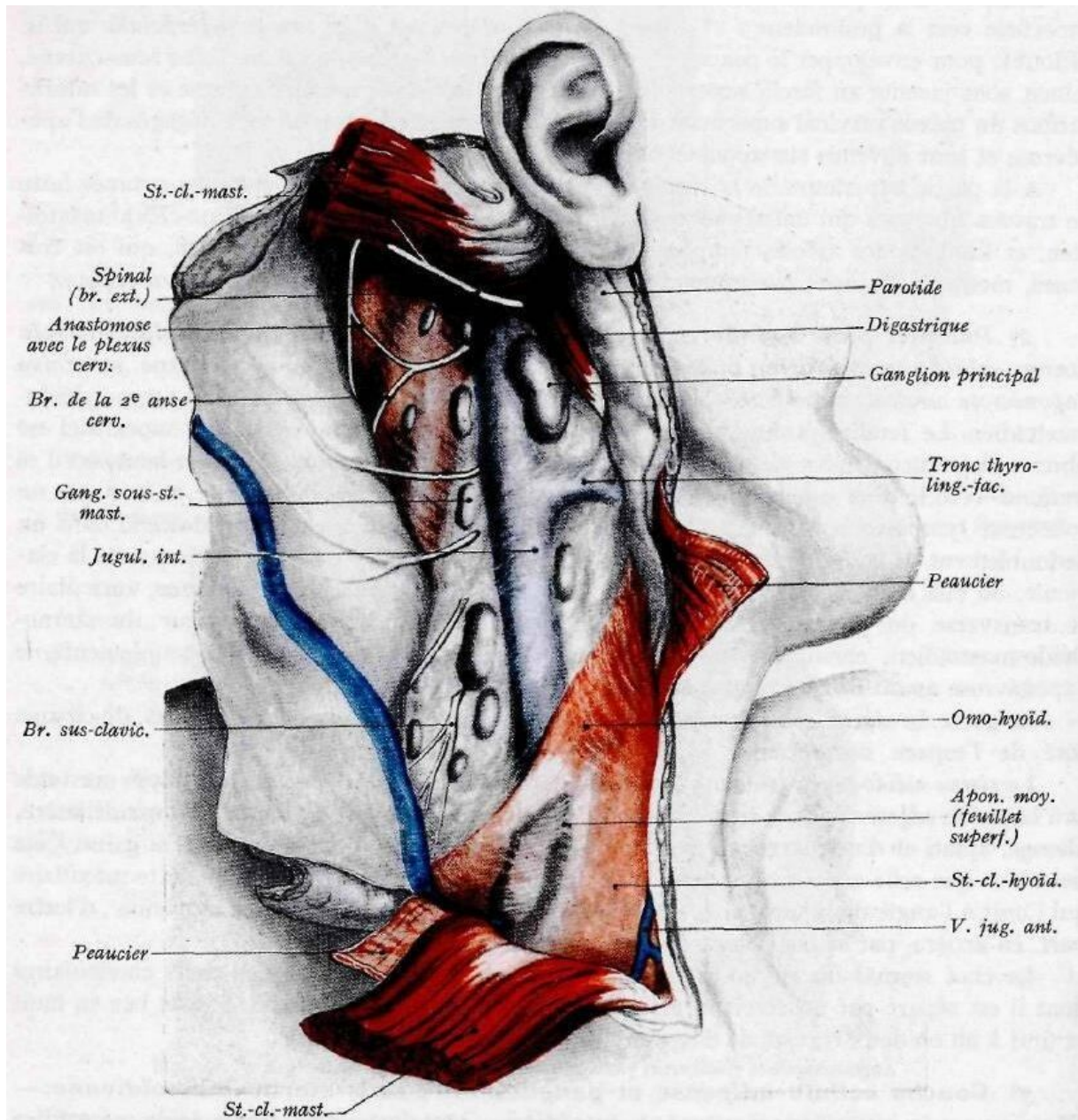


Figure 4 : la région sterno-cléido-mastoïdienne : couche cellulo-adipeuse et ganglionnaire sous-sterno-mastoïdienne et plan musculo-aponévrotique sous-hyoïdien

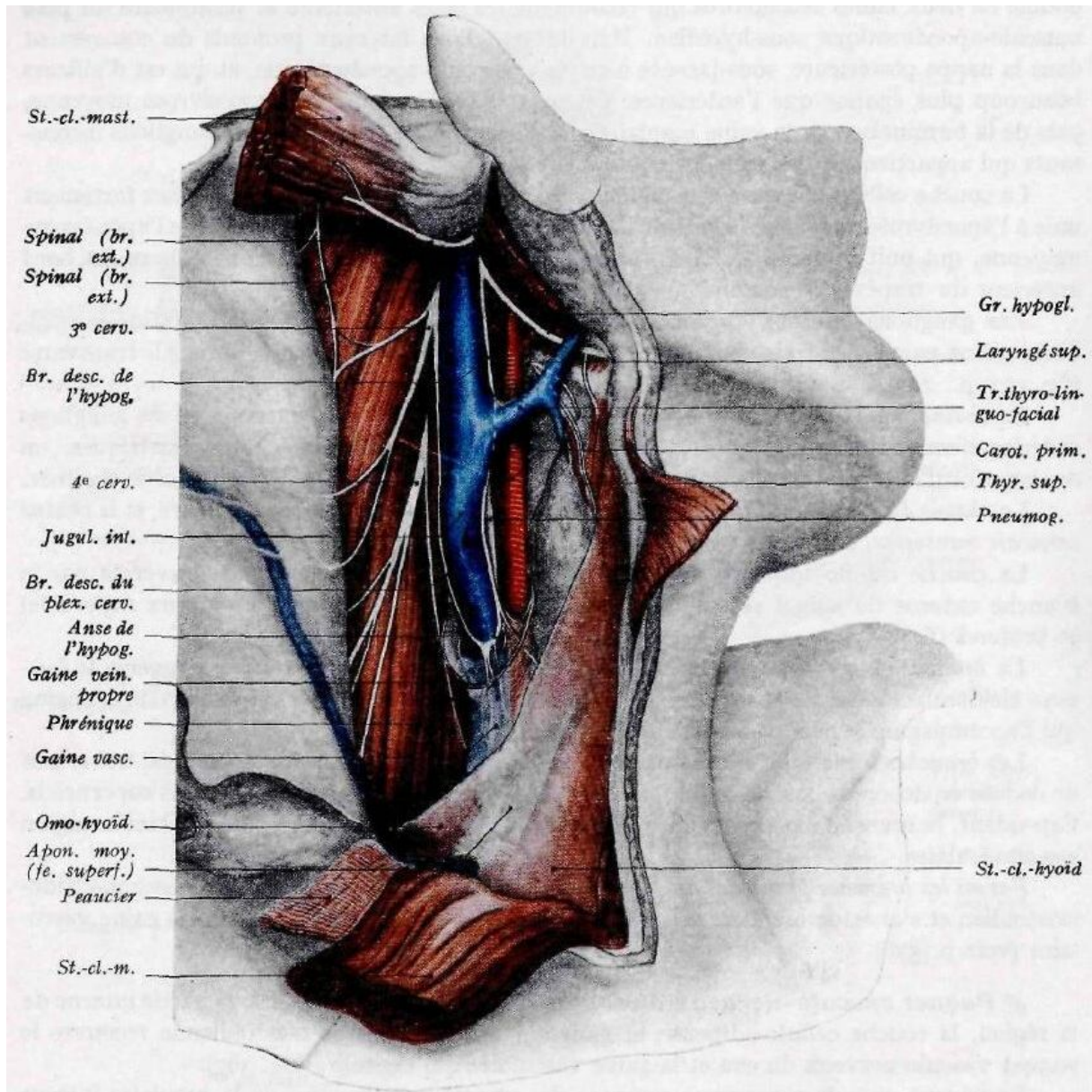


Figure 5 : la région sterno-cléido-mastoïdienne : paquet vasculo-nerveux du cou et gaine vasculaire

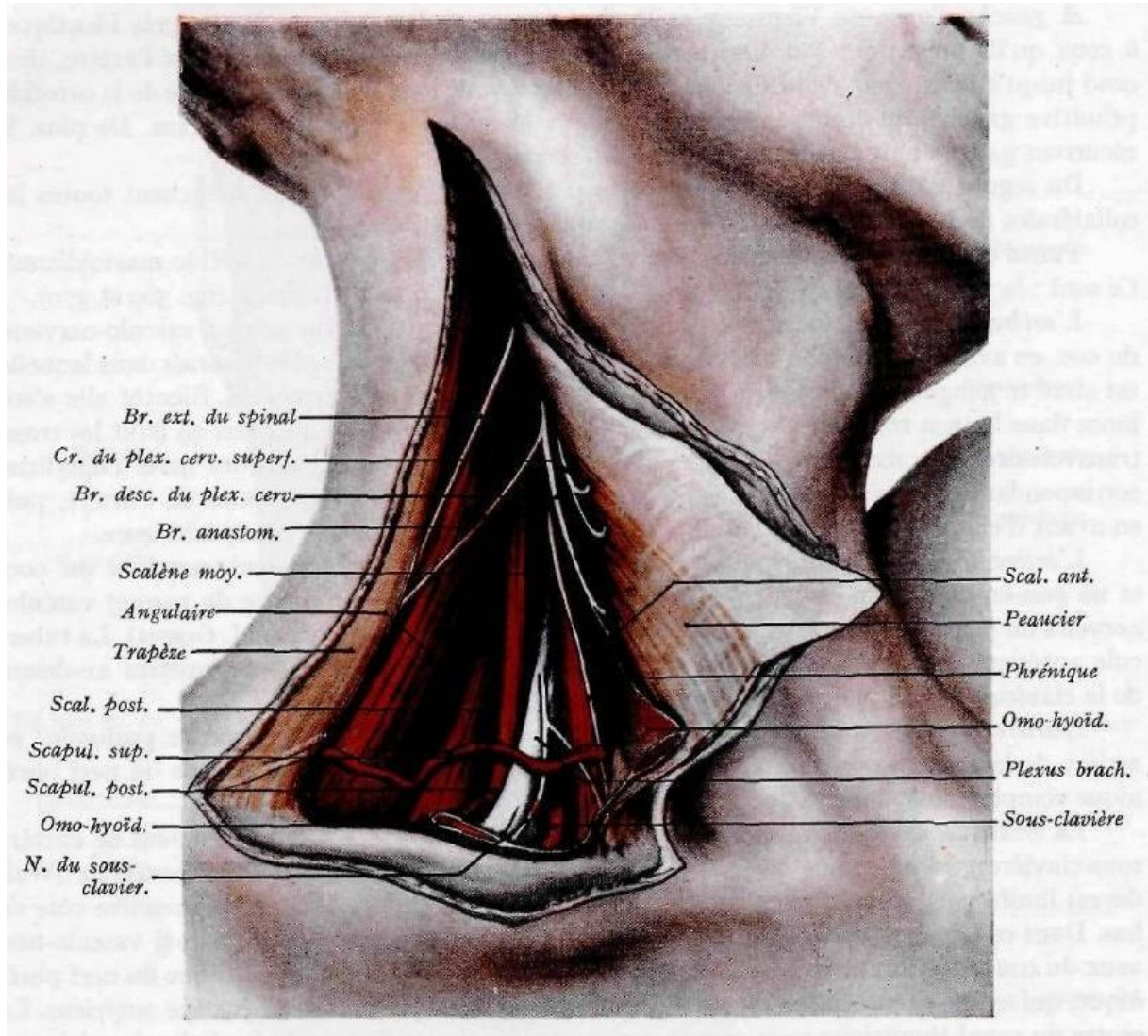


Figure 6 : la région sus-claviculaire

Les neuroblastomes se développent à partir des cellules des structures sympathiques, dont au niveau du cou on a la chaîne sympathique cervicale avec ses trois ganglions : supérieur, moyen et inférieur, avec leurs afférences et afférences comme ce qui est bien détaillé dans le schéma suivant :

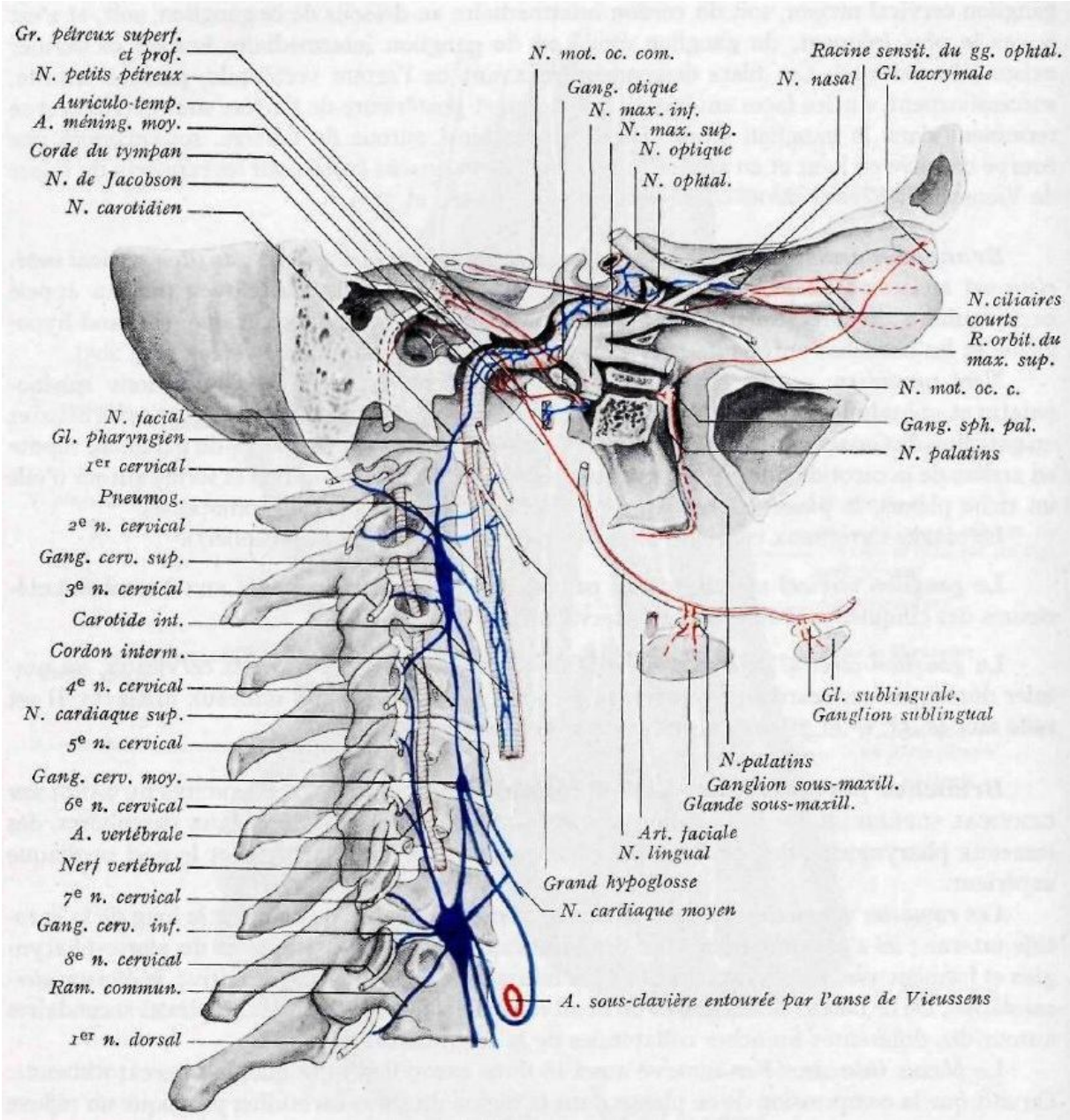


Figure 7 : schéma du système nerveux sympathique (bleu) cervical.

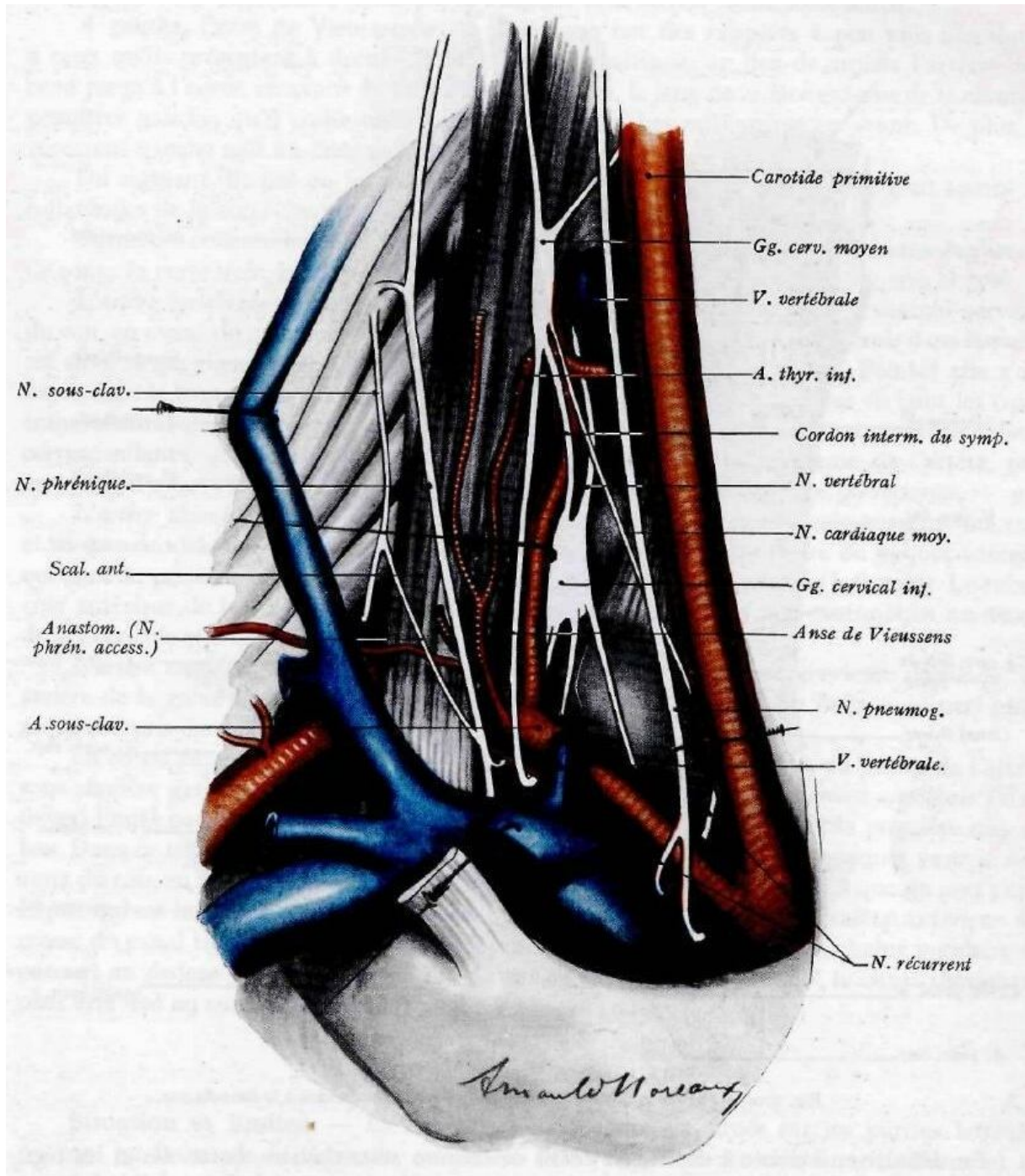


Figure 8 : schéma montrant les rapports vasculaires importants du système sympathique cervical

Rappel embryologique

Le système sympathique, y compris sa partie cervicale ; Comme la médullosurrénale, se différencie à partir des cellules des crêtes neurales qui sont le résultat de la migration ventro-latérale des cellules neuro-ectodermiques à partir du tube neural à la troisième semaine du développement embryonnaire.

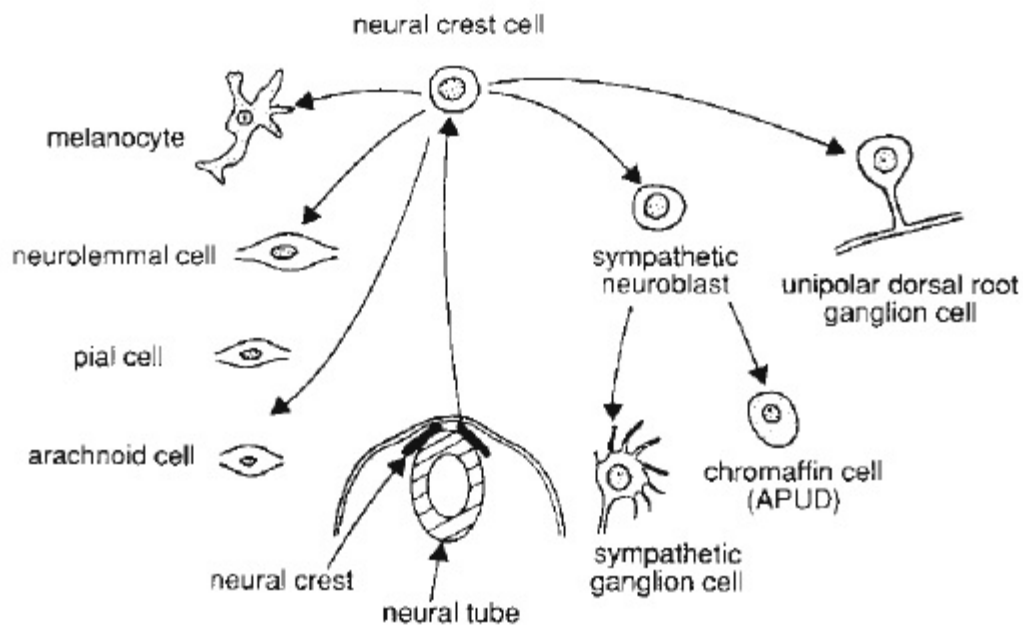


Figure 9 : schéma montrant les voies de différenciation d'une cellule de crête neurale dont celle donnant naissance aux cellules des ganglions sympathiques et des cellules sécrétant les catécholamines

(Robert Carachi. The Surgery of Childhood Tumors second edition. SPRINGER)

OBSERVATIONS

I. Cas 1 :

Il s'agit de K.Y, nourrisson de sexe féminin âgé de 19 mois originaire et habitant Hajeb, vaccinée selon le programme national d'immunisation, elle est issue d'un mariage consanguin. Le père 42 ans, instituteur, la mère 28ans, femme au foyer, tous les deux ne présentent aucun antécédents pathologiques notables. Grossesse bien suivie, accouchement bien déroulé sans complications, le nourrisson présente un bon développement psychomoteur.

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 12 mois par l'apparition d'un torticolis associé a une lourdeur du membre supérieur gauche, deux mois plus tard la patiente présente une lourdeur également du membre supérieur droit et des deux membres inférieurs avec une régression des acquisitions psychomotrices sans troubles sphinctériens, le tous évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général avec un amaigrissement non chiffré .

Ce qui a motivé une consultation à l'hôpital de Meknès où notre patiente avait bénéficié d'une échographie qui a montré l'existence de la masse latéro-cervicale gauche, et d'une IRM qui a précisé l'existence d'un processus tumoral étendu en intracanalair de situation épidurale latérale gauche cervico-dorsal avec souffrance médullaire et extracanalair (parties molles para vertébrales gauches) et au niveau du médiastin supérieur et médian avec obstruction bronchique supérieur à droite. Une ponction de la masse cervicale a été faite, et l'examen anatomopathologique s'est imposé et dont la réponse était un aspect cytologique en faveur d'un neuroblastome, sur la lumière de tous ces arguments : physique, anamnétique et paraclinique le diagnostic de

neuroblastome cervicothoracique en sablier a été retenu et la patiente fut adressée au CHOP au sein de l'HER pour prise en charge. L'examen neurologique montre un nourrisson conscient présentant une hypotonie des deux membres supérieurs, une hypertonie modérée des deux membres inférieurs prédominant à gauche, un syndrome pyramidal avec des reflexes ostéotendineux vifs, symétriques et diffus et un Babinski bilatéral, trépidation épileptoïde avec abolition des reflexes cutané-abdominaux, hypotonie axiale, avec tenue partielle de la tête et cyphose dorso-lombaire sans anomalies des paires crâniennes. Une radiographie thoracique face profil à été réalisée ainsi que deux médullogrammes sont normaux. Une scintigraphie en mibg non faite, les catécholamines urinaires non fait à cause de la difficulté du recueil des urines. Notre patiente a bénéficié d'une cure oncologique étalée sur 7 mois faite de 4 cycle (CADO-VP16-cisplat), une TDM cervico-thoracique a été prévu après la 4eme cure qui a montré certes une régression du volume de la tumeur par rapport à la TDM précédente mais la différence du volume de la tumeur avec les données initiales reste significative (> 23%)

IRM cervico-thoracique (mars 2003): $23 \times 15 \times 35 \text{mm} = 6 \text{ cm}^3$

TDM cervico-thoracique (21 juillet 2003): $23 \times 24 \times 28 \text{mm} = 7,5 \text{ cm}^3$

TDM cervico-thoracique (27 octobre 2003): $26 \times 30 \times 19 \text{mm} = 7,4 \text{ cm}^3$

Lors du staff on a décidé d'arrêter la chimiothérapie et de faire une échographie cervicale qui a montré la persistance en sus-claviculaire gauche d'un processus de $31,1 \times 18,3 \times 36,2 \text{ mm}$ avec extension endocanalaire une autre IRM cervico-thoracique s'est imposée pour étayer l'extension endocanalaire visualisée en échographie cervicale le 10 mars 2003 vue l'absence d'extension

endocanalaire , le staff a décidé de reséquer la masse après réalisation des catécholamines urinaires VMA,HVA, dopamine, créatinine sanguine

Créatinine = 0,50 g /l

Dopamine = 1187,14 µg/g de créatinine

VMA = 10,10 mg/g de créatinine

HVA = 15,02 mg/g de créatinine.

Notre patiente fut opérée le 29 juin 2004 et ceci est le compte rendu opératoire :

Malade sous anesthésie générale, intubée, ventilée, en décubitus dorsal, tête latéoflechie à droite avec billot sous les épaules.

Incision au niveau de la base du cou antérolatérale gauche.

Section du muscle peucier du cou et réclinaison du bord latéral du muscle sterno-cléido-mastoïdien.

Mise en évidence de la masse couverte de quelques feuilletts avasculaires et croisées sur sa face antérieure en diagonal par une branche nerveuse du plexus brachial, dissection pas à pas de celle-ci puis son aménagement.

Libération de la masse sur ses faces latérales permettant son énucléation. Elle est restée fixer uniquement par son pédicule se prolongeant en endocanalaire à travers le trou de conjugaison C7-D1.

Section du pédicule de la masse, celle-ci évoque sur le plan macroscopique un ganglioneurome.

Vérification de l'hémostase et Fermeture pariétale plan par plan.

Après la normalisation de son état est un bref suivi clinique la patiente est perdue de vue

II. Cas 2 :

Il s'agit de L.R nourrisson de sexe féminin âgé de 13 mois, originaire et habitant à Tétouan, unique de sa famille, bien vacciné selon le programme national d'immunisation. La grossesse était bien suivie sans complication ni incident lors de l'accouchement qui s'est bien déroulé par voie basse, dans le coté paternel, la tante est décédée à l'âge de 60 ans par une leucémie en 2003 ; la cousine décède à l'âge de 6 ans pour une tumeur hépatique et puis le cousin décédé en 2003 à l'âge de 21 ans à la suite d'une tumeur cervicale droite tous ces antécédents sans documents précisant leur nature ni leurs détails d'évolution avant le décès.

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 10 mois par la constatation de la mère d'une masse cervicale gauche qui augmente progressivement de volume. Une étude histologique est faite à Tétouan le 18 mai 2004 et qui a conclu que la masse présente un aspect microscopique de métastase ganglionnaire d'un neuroblastome du sous type peu différencié. A l'examen physique on retrouve la cicatrice de la biopsie latérocervicale gauche avec une adénopathie susclaviculaire gauche de consistance ferme mobile aux deux plans avec 1,5 cm de diamètre sans oublier de noter l'existence d'adénopathies inguinales bilatérales. La radiographie pulmonaire faite le 31 mai 2004 montre un élargissement du médiastin supérieur, l'échographie abdominale faite le 31 mai 2004 est sans particularité, l'échographie cervicale confirme la masse latérocervicale gauche est en précise les mensurations exactes (3 × 2cm). La radiographie du squelette, deux médullogrammes et une scintigraphie osseuse au mibg ont été réalisés mais sans particularité. Deux blocs

ont été envoyés pour l'étude histologique dans le laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital d'enfants de rabat qui a confirmé que la lésion est une métastase ganglionnaire du neuroblastome dans son sous type différencié contredisant ainsi les résultats du laboratoire d'anapath de Tétouan.

Le staff pluridisciplinaire d'oncologie le 28/06/04 a décidé de lui faire bénéficier de 4cures CO puis le suivre, notre patiente a bénéficié de toutes ses cures avec control par NFS sans incident particulier, on lui a fait une nouvelle échographie cervicale le 9 septembre 2004 qui a montré une nette régression de la masse dont les mensurations sont devenues 14,6×5,9 mm. A la suite de la réalisation d'une TDM cervicale le 20 septembre 2004 qui a confirmé les résultats de l'échographie. La staff chirurgical a juré bénéfique l'hospitalisation pour prise en charge le 29 septembre en chirurgie A. Le compte rendu opératoire précise le déroulement du geste chirurgical :

On réalise une incision basi-cervicale antérolatérale gauche, suivie d'une ouverture du muscle peaucier du cou et passage entre les chefs sternal et claviculaire du muscle sterno-cléido-mastoïdien. La veine jugulaire interne est repérée puis aménagée. Passage en retro-claviculaire (derrière l'insertion du chef claviculaire du muscle sterno-cléido-mastoïdien). L'exploration ne trouve aucun résidu tumoral à ce niveau. Par ailleurs on trouve quelques adénopathies lenticulaires entourées d'un tissu cellulo-graisseux sain. Ceci est réséqué en bloc et envoyé en anatomie pathologique.

Hémostase soigneuse et Fermeture pariétale plan par plan.

L'étude anatomopathologique de la pièce chirurgicale retrouve un tissu ganglionnaire sans lésion spécifique.

Le suivi de cette patiente par un examen clinique minutieux et une échographie cervicale a duré du 04/10/2004 au 23/07/2009 à des rythmes croissants avec une rémission complète de la petite ce qui a rendu acceptable l'arrêt des consultations.

III. Cas 3 :

K.M nourrisson de sexe féminin, âgé de 6 mois, deuxième d'une fratrie de deux, originaire de Taza et habitant Rabat. La grossesse était bien suivie, l'accouchement a eu lieu par césarienne sans document précisant la cause. L'anamnèse infectieuse est négative, la patiente est vaccinée selon le programme national d'immunisation. La patiente a bénéficié d'un allaitement mixte depuis la naissance et une diversification alimentaire depuis 1 mois. La patiente est hospitalisée pour le diagnostic étiologique et la prise en charge d'une masse latérocervicale gauche qui s'est installée à l'âge de trois mois et augmentait progressivement de volume, sans toux ni fièvre ni éléments d'asthénie physique, le tous évoluant dans un contexte de conservation de l'état général. L'examen retrouve un nourrisson en bon état général de 6kg800 apyrétique eupnéique, nuque souple, gorge propre.

On note l'existence d'une adénopathie latérocervicale gauche 7cm/3,5cm indolore, mobile par rapport au deux plans, sans signe inflammatoire en regard. Une autre adénopathie latérocervicale gauche, dont les mensurations sont 1,5cm/1cm, les autres aires ganglionnaires sont libres. Aucune masse abdominale n'est palpable sans oublier de noter la perception des râles ronflants à l'auscultation, le reste de l'examen est sans particularité.

Le 02/05/06 notre patiente a bénéficié d'une radiographie thoracique sans particularité. Une échographie cervicale montre un processus lésionnel sous parotidien gauche de 72×34mm de diamètre, contours irréguliers, échogène, hétérogène, partiellement calcifié, le processus est en contact intime avec le pédicule jugulo-carotidien avec absence d'adénopathie médiastinales antérieures

tandis que la thyroïde est normale. Une TDM cervicale s'est imposé pour discuter l'opérabilité.

L'échographie abdominale est faite le 15/05/06 sans particularité.

La biopsie ganglionnaire faite le 23/05/06 montre une adénite non spécifique.

Une TDM cervico-thoracique s'est imposée pour discuter l'opérabilité, faite le 16/06/06 a montré un aspect en foyer en faveur d'un rhabdomyosarcome des parties molles cervicales.

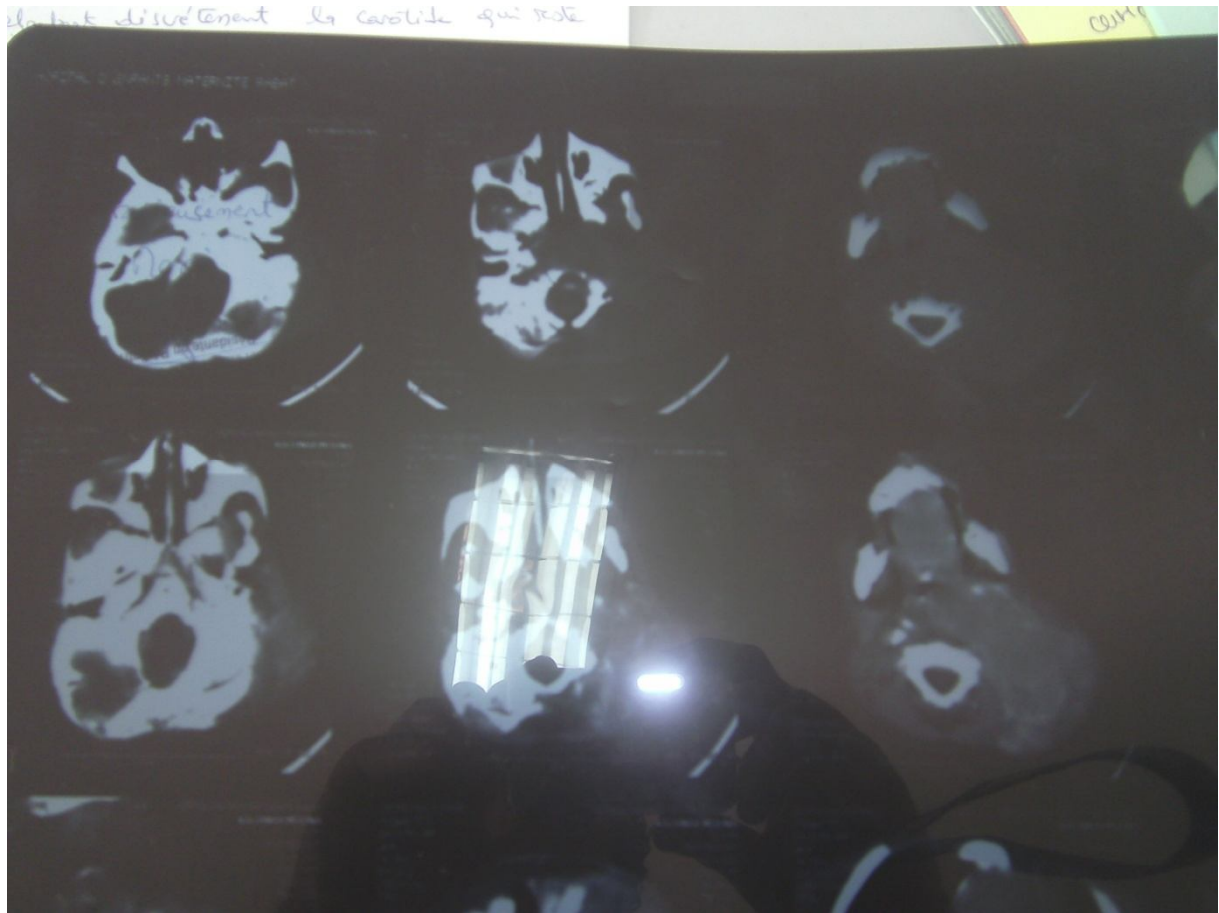


Figure 10 : TDM cervicale de la patiente montrant la masse en question

La biopsie a été refaite le 23/06/06 et a montré un aspect morphologique et immunohistochimique d'une métastase ganglionnaire d'un neuroblastome. On a commencé CADO le 04/07/06 dans le cadre d'une cure à base de deux cycles CADO-VP16-cisplat.

Deux médullogrammes sont normaux, catécholamines urinaires non faites vu la difficulté du recueil des urines.

Une TDM cervicale est programmé par la suite le 16/10/10 qui a montré une nette régression du processus tumoral latérocervicale gauche par rapport à la TDM du 16/06/10 on note la présence d'une petite coulée d'adénopathies jugulo-carotidiennes dont la plus grande mesure 7mm de grand axe ; tandis que sur le plan clinique on a noté la disparition de la masse cervicale. La patiente était programmée au staff le 30/10/06 avec radiographie pulmonaire et échographie abdominale. L'avis de l'ORL sur la lumière des nouvelles données était de répondre l'inexistence d'une indication chirurgicale. La patiente continue ses cures de chimiothérapie suivant le même protocole et dont la 4eme cure était le 23/01/07 et le CHOP contactait le service de chirurgie A. Après accord du chef de service, la patiente fut hospitalisée pour une éventuelle chirurgie dont les détails figurent dans le compte rendu opératoire :

Réalisation d'une cervicotomie longitudinale sur le bord externe du muscle sterno-cléido-mastoïdien, puis ouverture de l'aponévrose superficielle du cou, on trouve un paquet ganglionnaire autour de la masse et au dépend de la chaîne sus-claviculaire.

On dissèque la masse encrassée sous les muscles peauciers du cou et en avant des vertèbres cervicales en dessous des muscles occipitaux.

Dissection de la masse par rapport à la glande parotide gauche et par rapport au paquet jugulo-carotidien gauche, la trachée et l'œsophage sont visualisés à distance. Dissection complète de la masse qui est remaniée par la chimiothérapie, ainsi que le paquet ganglionnaire

Hémostase soigneuse et fermeture pariétale plan par plan sur drain de Redon.

La patiente fut suivie est elle a présenté une rémission complète avec un rendez vous annuel.

IV. Cas 4 :

E.H petit enfant de sexe féminin, âgé de 3ans , deuxième d'une fratrie de trois, originaire et habitant sidi kacem, sans antécédent pathologique notable admise au sein du service de chirurgie A le 06/04/2009 pour prise en charge d'une masse latérocervicale droite qui s'est manifestée à l'âge de 2,5 ans et qui a augmenté progressivement de volume avec bouffissure du visage et une gêne respiratoire surtout nocturne dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général , ce qui a motivé une consultation à l'hôpital régional de sidi kacem ou un bilan fut réalisé et adresser en CHOP pour prise en charge.

L'examen de départ retrouve un enfant eupnéique, conscient, apyrétique, l'examen du cou retrouve une adénopathie latérocervicale droite mobile par rapport aux plans: profond et superficiel, indolore sans signe inflammatoire ; l'examen pleuropulmonaire retrouve un stridor laryngé ; le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Une échographie réalisée le 25/11/2008 est en faveur d'une coulée d'adénopathie latérocervicale droite étendue au médiastin supérieur, hypoechogène , hétérogène de 40 ×28 mm refoulant l'axe aérodigestif à gauche aspect évoquant un lymphome malin non hodgkinien, une biopsie chirurgicale est faite le 26/11/2008 dont l'étude anatomopathologique est en faveur d'un neuroblastome bien différencié avec absence de structure ganglionnaire.

Une radiographie pulmonaire montre une opacité cervico-médiastinales droite refoulant et laminant la trachée.

Une TDM cervicothoracique est faite le 17/12/2008 a montré l'existence d'une volumineuse masse cervicothoracique mesurant 44×64mm prenant le contraste de façon hétérogène sans calcification individualisée refoulant la trachée vers la gauche et la lamine avec réduction de son diamètre transversal et allongement de son diamètre antéropostérieur, elle occupe le médiastin supérieur étendue du bord antérieur jusqu'au bord postérieur du médiastin et intéressant la gouttière costo-vertébrale avec respect des structures osseuses et des trous de conjugaisons ; foie, pancréas et surrénales normaux.

=>aspect en faveur d'un neuroblastome cervicothoracique sans atteinte intracanalairé comprimant la trachée.

Transit œsogastroduodénal réalisé le 24/11/2008 montrant une image d'empreinte arciforme sur le bord posterolatéral droit de l'œsophage sans lésion endoluminales

La scintigraphie osseuse au mibg fut réalisée le 20/02/2009 montre une hyperfixation intense du radiotracer très suspecte dans la partie supérieure du sternum vu le contexte de néoplasie.

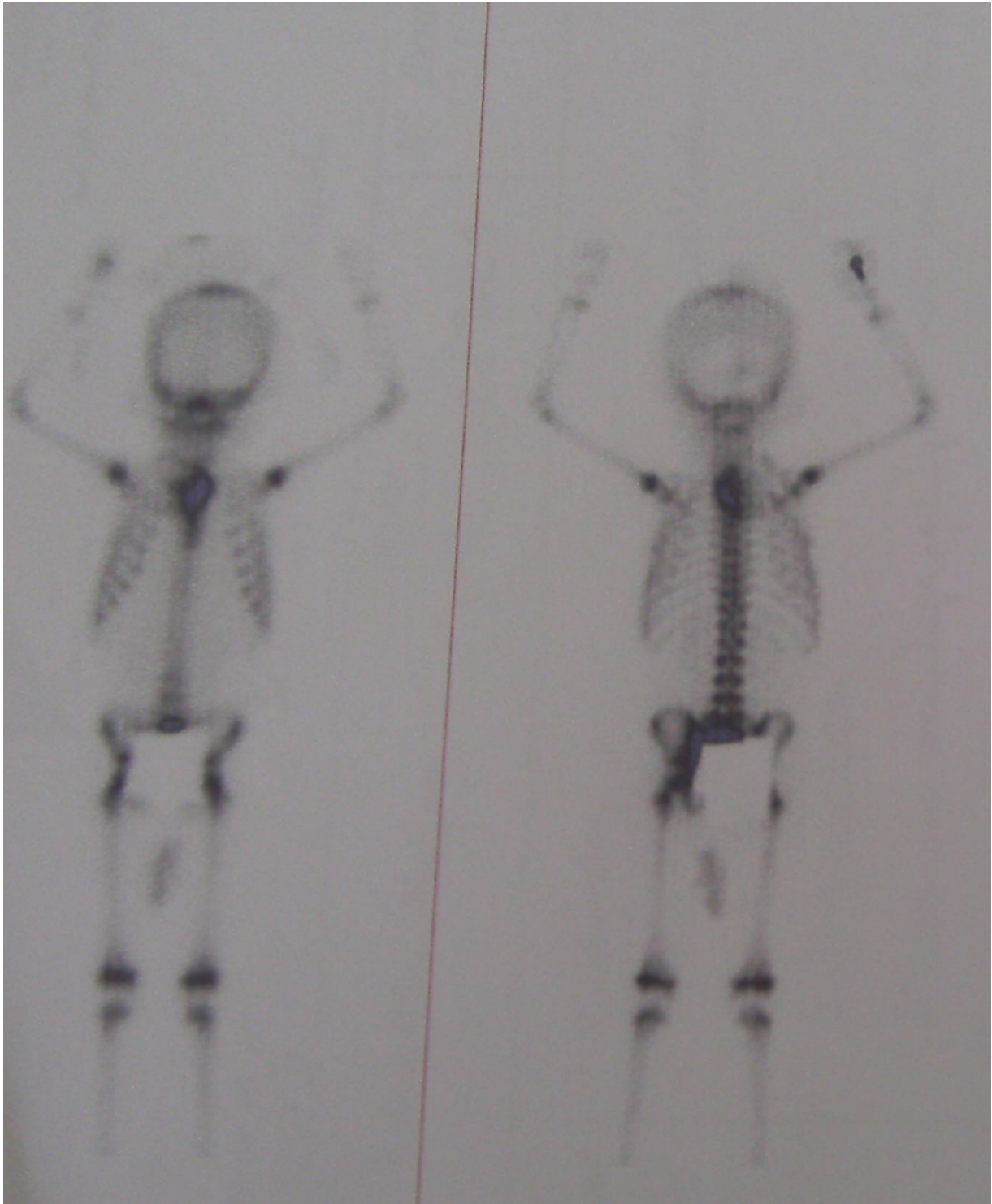


Figure 11 : scintigraphie osseuse au mibg de notre patiente montrant une hyperfixation sternale suspecte.

Médullogramme le 05/12/2008 est normal

Biopsie ostéomédullaire faite le 11/12/2008 est normale.

Radiographie standard du sternum faite le 12/03/2009 est sans particularité .

L'enfant a reçu une cure oncologique à base de 2 cycles CADO et 2 cycles VP16-cisplat du 05/12/2008 au 27/02/2009.

L'évaluation post-chimiothérapie : est faite sur la base d'une TDM cervicothoracique qui a montré un aspect stable de la masse ; et une échographie thoracoabdominale qui a montré la persistance de la masse cervicomédiastinale qui est de l'échostructure tissulaire avec des calcifications, cette masse latéralisée à droite refoulant la trachée à gauche englobant les gros vaisseaux et arrivant en contact intime avec le lobe thyroïdien droit avec une absence de l'extension endocanalaire.

Cas staffé le 19/03/2009 en chirurgie A, la patiente était opérée le 31/03/2009, les détails de l'intervention figure dans le compte rendu opératoire suivant :

Malade sous anesthésie générale, intubé, ventilé, en décubitus latéral gauche, billot sous le coté opposé

Thoracotomie droite ouvrant le 3eme espace intercostal droit.

L'exploration trouve une tumeur médiastinale postérieure de 6cm de grand axe adhérente au rachis cervico-thoracique et adhérente à l'artère sous-

clavière droite. La partie supérieure de la masse est adhérente à la paroi thoracique antérieure et elle dépasse le thorax vers la région cervicale basse

Ouverture de la plèvre pariétale et dissection de la face postérieure de la masse qui est relativement facile après section de quelques prolongements rachidiens au ras du rachis

En dedans, dissection laborieuse de la masse par rapport à l'artère sous-clavière droite et ligature section de quelques petites branches artérielles qui sont prise dans la tumeur.

Poursuite de la dissection vers le haut arrivant à la région cervicale basse, résection de la masse en bloc. On estime qu'on a fait la résection de 99% de la masse.

Toilette, vérification de l'hémostase et fermeture pariétale plan par plan sur drain thoracique.

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a montré qu'il s'agit d'un neuroblastome mature et que les limites d'exérèse sont pathologiques.

Quinze jours après le geste chirurgical la patiente a bénéficié d'une TDM qui a montré une coulée tumorale prévertébrale droite de 34×15×25mm et on a prévu au 21eme jour post chirurgie 4 cures de chimiothérapie au 2/3 de la dose du même Protocole si le poids et l'état nutritionnel le permet. Patiente perdue de vue.

V. Cas 5 :

E.C nourrisson de sexe féminin âgé de 9mois , troisième d'une fratrie de trois bien vacciné selon le programme national d'immunisation, issue d'un mariage non consanguin. La grossesse est bien suivie est l'accouchement s'est bien déroulé par voie basse sans incident.

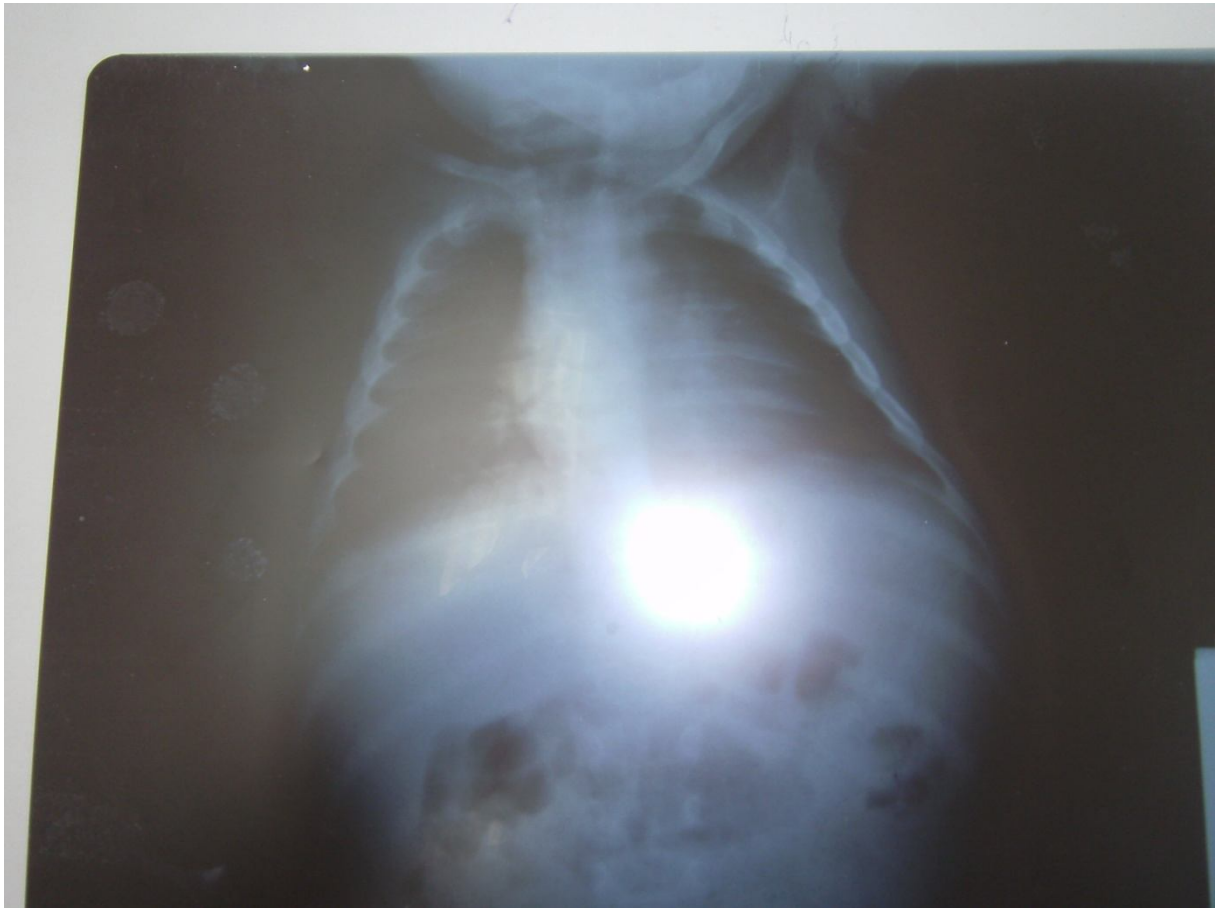


Figure 12 : une radiographie standard cervico-thoraco-abdominale de la patiente

Le début de l'histoire remonte à l'âge de 6mois par l'installation d'une tuméfaction cervicale augmentant progressivement de volume sans autres signes accessoires, ceci a motivé les parents pour consulter une biopsie exérèse a été réalisée le 28/07/2009 à un laboratoire d'anatomopathologie à Nador qui a montré une prolifération peu différenciée évoquant une localisation sous-cutanée cervicale d'un neuroblastome, il fut adressé par conséquent au CHOP pour une éventuelle prise en charge.

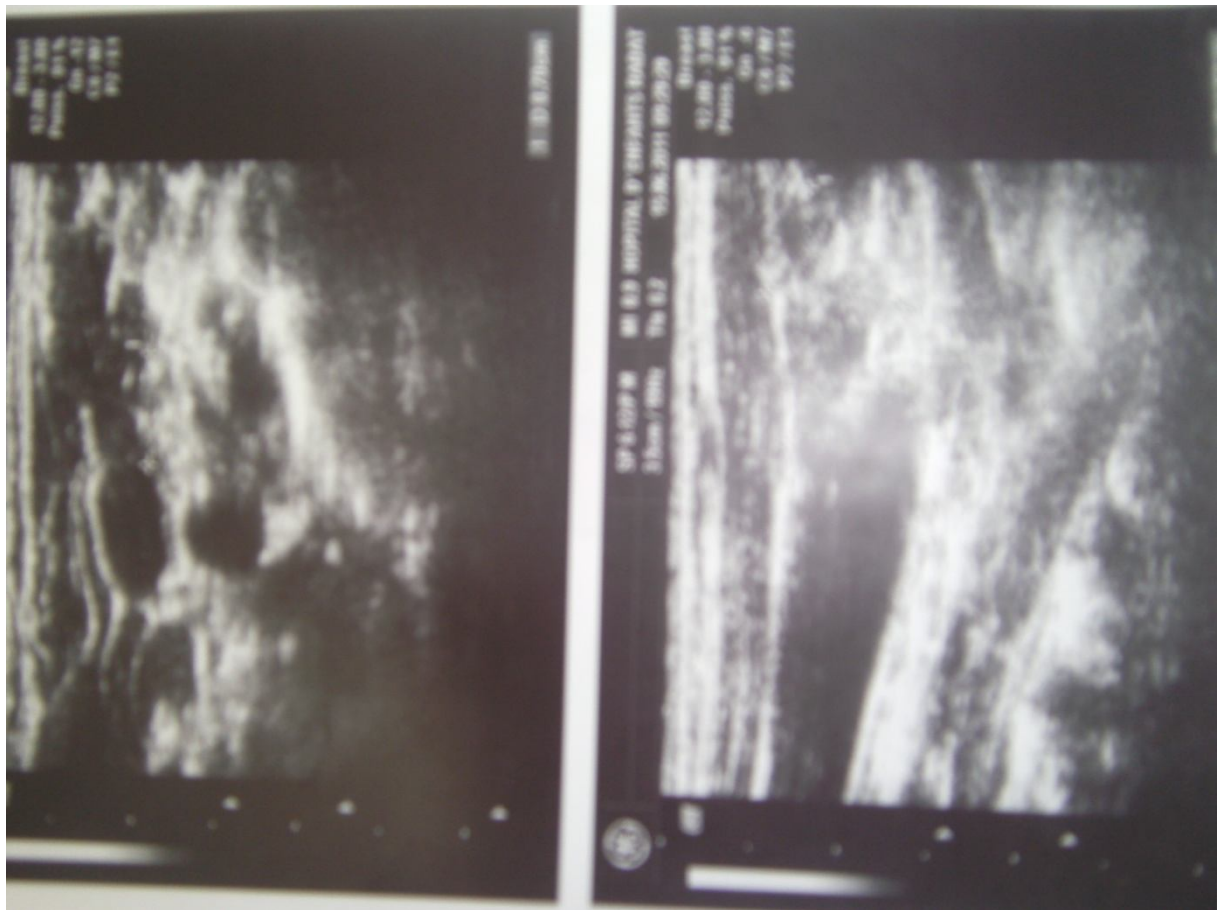


Figure 13 : échographie cervicale de la patiente

L'examen clinique retrouve un nourrisson en bon état général sans signes fonctionnels tandis qu'à l'examen physique on retrouve une tuméfaction latéro-cervicale gauche fixée faisant 5×4cm, pas de ganglion à droite, pas d'hépatosplénomégalie, les aires ganglionnaires sont libres. Le reste de l'examen est sans particularité.

La relecture des lames au laboratoire d'anapath de l'hôpital d'enfants à montré que le type histologique est un neuroblastome en voie de différenciation.

Radiographie pulmonaire faite le 11/08/2009 normale.

Echographie abdominale faite le 11/08/2009 normale.

Médullogramme réalisé le 13/08/2009 sans particularité.

Scintigraphie osseuse non faite

TDM cervicale faite le 17/08/2009 a montré une masse latéro-cervicale gauche mesurant 29×47cm.

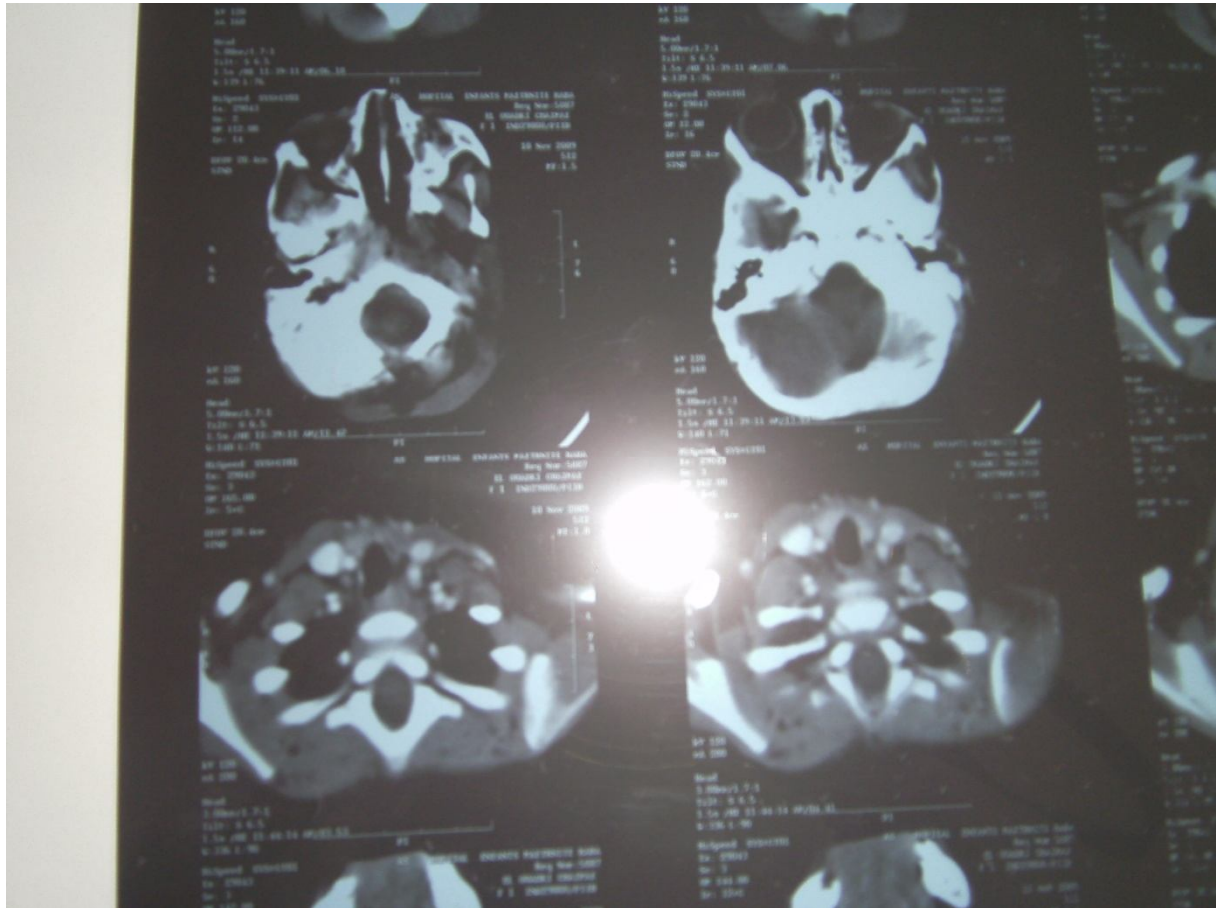


Figure 14 : TDM cervicale de la patiente visualisant la masse cervicale en question

L'échographie cervicale faite le 16/09/2009 retrouve la présence d'un processus lésionnel latéro-cervicale gauche sous parotidien mesurant 42,4×36×28mm de contours irréguliers, tissulaire renfermant des calcifications.

Notre patiente a bénéficié de 4 cures CO avec une évolution intermédiaire. Une TDM cervicale après ces 4 cures (qui va nous permettre de discuter l'opérabilité si on a une diminution du volume de la masse) fut programmé le 14/10/2009 qui a montré une nette régression du volume de la

masse en la comparant avec la TDM antérieure. D'où la délibération d'une éventuelle cure chirurgicale.

Après l'accord du service chirurgie A, la patiente est hospitalisée pour être opérée le 28/10/2009, le geste s'est déroulé de la manière suivante :

Malade sous anesthésie générale, intubé, ventilé en décubitus dorsal on lui a réalisé une incision latéro-cervicale gauche, longitudinale en regard du muscle sterno-cléido-mastoïdien, dissection sous cutanée, passage transmusculaire atteignant la région carotidienne.

L'exploration trouve un magma ganglionnaire de 3cm de diamètre dans l'angle jugulo-carotidien qu'on a réséqué et dont l'étude anatomopathologique retrouve une adénite réactionnelle non spécifique.

Lors du staff du 02/11/2009 on a décidé de lui faire faire bénéficier d'une cure de chimiothérapie postopératoire (5 cures CO) à partir du 09/11/2009.

Une TDM d'évaluation faite le 10/11/2009 montrant la présence en latérocervicale gauche d'un processus lésionnel mesurant 27,5×11,6×33 mm, ce processus siégeant en prévertébrale => nette réduction du processus lésionnel.

Lors du staff d'oncologie on propose à notre patiente une cure CADO le 01/12/2009

Une échographie cervicale faite le 14/12/2009 montrant une coulée tumorale latérovértébrale gauche hypoechogène, siège de multiples microcalcifications à limites nettes et contours irréguliers mesurant $3,87 \times 1,4 \times 2,12 = 5,5 \text{ cm}^3$. Ce processus entre en contact du pédicule carotidien sans l'englober ni l'envahir.

=>Augmentation du volume tumoral de 57%

Accord d'une nouvelle hospitalisation en chirurgie A le 16/12/2009.

Reprise chirurgicale le 21/12/2009 par une simple biopsie exérèse du nodule retroauriculaire gauche.

L'aspect histologique d'une infiltration ganglionnaire par un neuroblastome bien différencié.

Décision du staff d'oncologie de lui faire bénéficier de deux cures de CADO-VP16-cisplat

Une TDM d'évaluation faite le 22/03/2010 montre la persistance d'un magma tissulaire hypodense jugulo-carotidienne de 27,5×12mm.

Adénopathie infracentimétrique jugulo-carotidienne suspect identique au scanner du 10/11/2009.

Arrêt de chimiothérapie et suivi a des rythmes croissant à base d'élément clinique, et d'échographie cervicale, patiente en rémission complète.

VI. Cas 6 :

Il s'agit de J.N nourrisson de sexe féminin âgé de 18 mois unique de sa famille, originaire et habitant Agadir, bien vacciné selon le programme national d'immunisation la grossesse est bien suivie accouchement bien déroulé par voie basse sans complication notable sans antécédents pathologiques notables sauf pour la grand mère maternelle qui a décédé à la suite d'une leucémie. Le début de la symptomatologie remonte au mois de décembre 2010 (patiente âgée de 16 mois) par l'apparition d'une toux trainante traité par antibiothérapie puis cure courte de corticothérapie à la suite de la non amélioration de la toux les parents consultent un pneumologue à Agadir qui a découvert une masse médiastinale et l'a adressé au CHOP pour avis et prise en charge. A l'admission au sein de la formation l'examen clinique retrouve un nourrisson de 13 kg sans hépatosplénomégalie, ainsi que les aires ganglionnaires sont libres à noter l'existence d'un syndrome bronchique à l'auscultation sans masse palpable.

Une radiographie thoracique est faite, a montré une opacité médiastinale supérieure postérieure droite refoulant la trachée.



Figure 15 : radiographie cervico-thoracique de la patiente montrant la masse

Une échographie thoracique a montré un processus lésionnel cervicomédiastinale postérieure droite mesurant $4 \times 3,2 \times 5,1$ cm avec des microcalcifications. Ce processus englobe les gros vaisseaux.

Le scanner thoracique montre une masse médiastinale $35 \times 33 \times 41$ mm supérieure et postérieure prédominante à droite, le volume calculé est = 47 cm^3 .

Deux médullogrammes sont revenus normaux. La scintigraphie osseuse montre une répartition normale du radiotraceur sans fixation suspecte => absence de métastases osseuses.

Sur ces données la patiente fut adressée à Agadir pour suivre une cure de chimiothérapie pré opératoire faite de 2 cycles CADO/VP16-corbo , la dernière cure VP16-corbo remonte au 10/05/2010.

L'évolution après chimiothérapie a entraîné sur une TDM thoracique de control une réduction du volume de la masse de 60% ce qui a motivé la décision de lui faire faire bénéficier d'une cure chirurgicale lors du staff multidisciplinaire le 07/06/2010, patiente hospitalisée en chirurgie A le 09/06/2010 est a été opérée le 16/06/2010 par double voie d'abord thoracique et cervicale pour exérèse complète de la masse.

Le compte rendu opératoire du geste chirurgical précise :

Malade sous anesthésie générale, intubé, ventilé, en décubitus dorsal, cervicotomie antérieure et dissection sous cutanée et réclinaison du muscle sterno-cléido-mastoïdien. Repérage du pédicule vasculaire du cou et sa réclinaison, on trouve quelques reliquats fibreux à la partie antérolatérale droite des vertèbres cervicales.

On décide alors l'abord par thoracotomie droite au niveau du 4eme espace intercostal droit, section des muscles intercostaux, ouverture de la plèvre pariétale, réclinaison du poumon, on repère une masse au niveau du dôme thoracique droit.

A la dissection on trouve que l'artère sous-clavière droite passe dans la masse d'où la dissection adventitielle de l'artère et sa libération de la masse. On continu la dissection en cervical jusqu'à l'origine de la masse au niveau du trou de conjugaison cervicale.

Fermeture pariétale plan par plan sur drain thoracique aspiratif.

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire montre un neuroblastome en voie de différenciation remaniée par la nécrose (60% de nécrose). Les limites d'exérèse sont tumorales.

RESULTATS

Notre travail est réalisé dans le service de Chirurgie A Pédiatrique, en collaboration avec le Centre d'Hémo-oncologie Pédiatrique (CHOP) de l'Hôpital d'Enfants du CHU Ibn Sina de Rabat.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de onze ans allant de Janvier 2001 à juillet 2011. Cette étude a concerné 6 dossiers d'enfants suivis pour neuroblastome cervical.

Nous avons pu recueillir des informations concernant l'âge de 6 malades au moment du diagnostic, le sexe, le type histologique et le stade de la maladie, les moyens de diagnostic, mais surtout les résultats obtenus par les différentes techniques du traitement.

Sur les six cas de cette série, tous étaient de sexe féminin, l'âge au moment du diagnostic varie entre 6 mois et 4 ans, la répartition géographique des patientes ne présente aucune particularité tandis que le niveau socioéconomique est bas.

Toutes les patientes de notre série ont bénéficiées d'une radiographie thoracique, d'échographie cervicale et d'une TDM cervicale a plusieurs reprise pour le diagnostic et pour le suivi de l'efficacité thérapeutique, ainsi qu'une échographie abdominale.

Trois sur six de nos cas ont bénéficié d'une scintigraphie au mibg et d'un medullogramme tandis qu'un seul cas a eu une IRM cervicale.

Tous nos cas ont eu un examen anatomopathologique précisant le type du neuroblastome.

Deux cas seulement ont pu faire le dosage des catécholamines.

Aucun de nos cas n'a recherché l'amplification de l'oncogène Nmyc par défaut de réalisation du laboratoire et de son coût élevé.

Tous nos cas ont bénéficiés d'une chimiothérapie neoadjuvante suivie d'une chirurgie suivie d'une chimiothérapie postopératoire

Le pronostic de quatre de nos patientes est excellent et deux de nos six cas ont été perdu de vu après la chirurgie.

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE

1. fréquence

Le neuroblastome est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'enfant après les tumeurs cérébrales, il représente 10% de l'ensemble des tumeurs pédiatriques et est responsable de 15% de mortalité par cancer dans la période néonatale [1], [2], [10], [11], [17].

Dans notre série faite de neuroblastomes cervicaux, elle représente 3% de l'ensemble des neuroblastomes, ceci rejoint la littérature qui montre la rareté de la forme cervicale du neuroblastome et l'évalue à moins de 5% de tous les neuroblastomes [12], [3], [4], [5], [17], [18], [19].

2. âge et sexe

Selon la littérature, 40% des cas de neuroblastomes toutes localisations confondues sont diagnostiqués avant l'âge d'un an, 75% avant l'âge de 7ans et 98% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 10 ans [6], avec plus de 50% des cas qui ont un âge inférieur à 2 ans au moment du diagnostic [14].

Dans notre série faite de neuroblastomes cervicaux, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 12 mois, dont 50% des cas ont été diagnostiqués avant un an .Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature.

Le neuroblastome, toutes formes confondues présentent dans la majorité des articles une légère prédominance masculine de sexe ratio 1,2 :1,0 [6], [9], tandis que la forme cervicale présente au contraire une prédominance féminine

[20]. Dans notre série, le neuroblastome cervical a touché exclusivement des patients de sexe féminin.

II. DIAGNOSTIC

1. Les éléments cliniques de la forme cervicale du neuroblastome

La présentation clinique du neuroblastome dépend de la localisation de la tumeur initiale, l'existence ou non de métastases et la sécrétion ou non des métabolites des catécholamines par les cellules tumorales.

Les neuroblastomes cervicaux, se développent aux dépend des chaînes sympathiques cervicales et se manifestent cliniquement par un syndrome de masse, généralement une masse latérocervicale postérieure, unilatérale, visible et palpable parfois multinodulaire correspondant à la présence d'adénopathies contiguës à la tumeur primitive, pouvant s'accompagner d'une attitude antalgique avec flexion latérale du cou du côté de la tumeur et/ou des signes neurologiques en rapport avec l'atteinte du ganglion stellaire, donnant ainsi le syndrome de Claude Bernard-Hörner qui associe myosis, ptosis, enophtalmie avec diminution de la sécrétion lacrymale et souvent hétérochromie de l'iris du côté de la tumeur [7], [8], [9].

Alors que les enfants présentant une maladie métastatique, sont en mauvais état général et présentent souvent des douleurs osseuses en raison d'une infiltration et de l'os (qui va être responsable de douleurs osseuses) et de la

moelle (va entraîner une anémie, leucopénie et thrombopénie d'où la fatigue, les infections à répétition et un syndrome hémorragique) [16]. Une localisation métastatique typique est l'orbite, donnant l'aspect d'un hématome orbitaire connu sous le nom du « Raccoon eyes » ce qui est un diagnostic différentiel de la maltraitance à enfant.



Figure 16 : Raccoon eyes

(pediatric surgery ; « chap : neuroblastoma »;springer)

Une tumeur en sablier, c'est-à-dire engainant la moelle épinière, peut provoquer des signes de compression médullaire avec apparition de parésie ou paralysie avec irritabilité et une régression psychomotrice. On note que dans notre série de cas sur six neuroblastomes cervicaux on a retrouvé une seule tumeur en sablier qui s'est manifestée d'emblé par une parésie du membre supérieur droit et des deux membres inférieurs avec une régressions des acquisitions psychomotrices.

2. marqueurs biologiques

a. Catécholamines urinaires

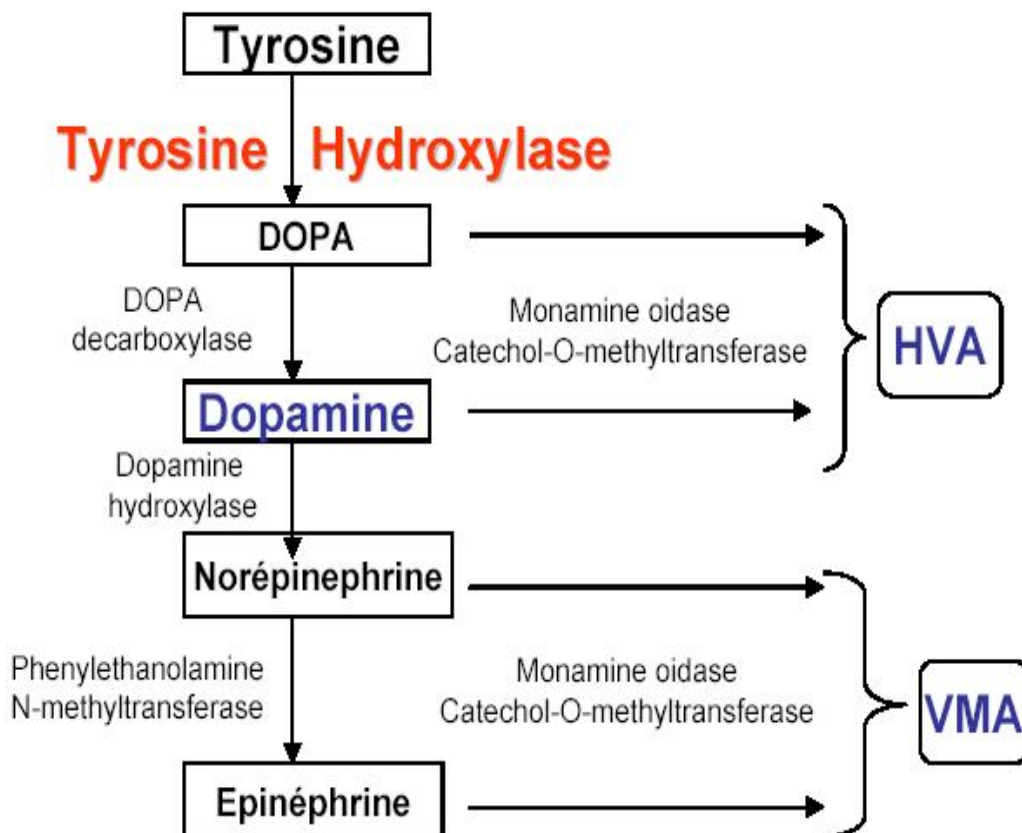


Figure 17 : schéma montrant les voies de métabolismes des catécholamines.

Dans notre série, les catécholamines sont dosées dans deux cas sur six La non réalisation de cet examen chez 80% de nos malades est due au niveau socio-économique modeste de leurs familles, à l'absence d'une couverture médicale ainsi que la difficulté du recueil des urines dans d'autres cas.

b.LDH

Il s'agit d'un examen disponible et à grand intérêt pronostique, et sert surtout d'élément de surveillance sous traitement par des dosages répétés. Malheureusement, seulement 1 malade, dont le taux de LDH s'est révélé élevé, ont pu bénéficier de ce dosage.

3. apport de l'imagerie médicale

a. La radiologie conventionnelle

○ La radiographie thoracique

Elle est le premier examen réalisé en cas de point d'appel thoracique. En présence d'un élargissement médiastinal, l'analyse sémiologique permet de rechercher des microcalcifications et de localiser la masse dans le médiastin postérieur.

Par ailleurs, cet examen peut montrer un élargissement d'un espace interpédiculaire sur le rachis évocateur d'une extension en sablier, ou bien une atteinte osseuse ostéolytique. Il peut montrer des métastases pulmonaires qui sont exceptionnelles lors du diagnostic [21], [22].

○ **TDM cervicale ou cervicothoracique**

Elle est utilisée pour l'exploration de la tumeur primitive et des éventuelles extensions osseuses et épidurales cranio-orbitaires , elle joue également un rôle important dans le control post opératoire et le suivi du volume de la masse tumoral sous chimiothérapie pour discuter l'opérabilité. L'acquisition hélicoïdale permet d'obtenir une opacification vasculaire de bonne qualité et d'excellentes reconstructions dans les plans verticaux. Des coupes de 5 à 6 mm sont recommandées. Une première étude sans injection est nécessaire pour identifier les calcifications tumorales. Les explorations du crâne nécessitent une injection pour rehausser les extensions épidurales. L'étude de l'os proprement dit nécessite des coupes fines (1 à 2 mm) en haute résolution avec un filtre dur.

Les neuroblastome se présentent comme des masses de densité tissulaire, contenant des calcifications fines et irrégulières dans 5cas sur six de notre série de cas.

○ **Echographie cervicale**

L'échographie est l'examen de première intention pour l'exploration des masses cervicales de l'enfant. Elle offre l'avantage d'un examen en temps réel ne nécessitant pas de prémédication. Son caractère non invasif permet de répéter l'examen en cours de traitement, notamment pour la surveillance de la réponse à la chimiothérapie. Les NB se présentent en règle sous la forme de masses tissulaires échogènes contenant parfois des zones punctiformes hyperéchogènes plus ou moins atténuantes liées aux calcifications. L'existence de plages liquidiennes de nécrose tumorale est possible [21], [22].

○ **IRM cervicale**

Les antennes sont choisies en fonction de la taille de l'enfant et de la topographie de la tumeur primitive. Les séquences à réaliser sont au minimum des séquences de pondération T1 (spin-écho ou écho de gradient) en coupes de 4 à 5 mm, dans les trois plans de l'espace. L'utilisation du Gadolinium n'est pas systématique, de même que les séquences pondérées en T2 (avec saturation de graisse), elles peuvent néanmoins être utiles pour apprécier une extension pariétale, ou aux organes de voisinage. Les techniques d'angiographie par IRM ont été utilisées pour l'évaluation préopératoire non invasive des rapports vasculaires [21], [22].

En pondération T1, les neuroblastome ont un signal légèrement supérieur à celui du muscle, en T2, un relatif hypersignal [23]. Les fines calcifications tumorales ne sont pas identifiées. Après injection de chélates de Gadolinium, les neuroblastomes sont rehaussés de façon diffuse et souvent hétérogène [24],[25].

Malheureusement, elle a été réalisée chez seulement 1 de nos malades à cause de son cout élevé.

○ **Scintigraphie à mibg**

La méta-iodobenzylguanidine (mIBG) est concentrée par les granules chromaffines comme la noradrénaline et se concentre ainsi électivement dans les tissus adrénergiques [26], [27].

La spécificité de cette technique approche 100 % [28]. Toute fixation osseuse est anormale, y compris sur les zones de croissance. Pour la détection de la tumeur primitive, sa sensibilité est de 73 %, mais elle baisse à 45 % lorsque la tumeur primitive n'est pas sécrétante [28].

Comparativement à la méthode cyto-histologique, la sensibilité de la scintigraphie à mIBG pour la détection des métastases ostéo-médullaires est de 90 %. Cette technique ne différencie pas les infiltrations médullaires des métastases osseuses.

La sensibilité de la scintigraphie à mIBG pour le diagnostic des localisations hépatiques est faible, elle est estimée à 50 %, en raison de la fixation physiologique [28]. Dans notre série 3 patients ont bénéficié de la scintigraphie osseuse et dont chez un cas elle nous a pu montrer une fixation du radiotraceur très suspect au niveau de la partie supérieure du sternum.

L'utilisation de ces isotopes peut également servir au chirurgien pour se guider en peropératoire, à l'aide de sondes de détection dédiées.

Cette technique permet une meilleure définition des limites tumorales ainsi qu'un meilleur dépistage des adénopathies, elle aide à la détection des tumeurs non palpables dans les sites d'accès difficile, notamment lors de la chirurgie des récidives [29].

○ **Apport de l'imagerie dans la surveillance**

➤ **La tumeur primitive**

L'évaluation de la réduction de volume tumoral sous chimiothérapie est réalisée par échographie mais bien quantifiée par le scanner. La fréquence des contrôles est dictée par les protocoles.

L'imagerie postopératoire doit être réalisée environ à un mois de l'intervention, avec la même technique d'imagerie qu'en préopératoire, à la recherche d'un reliquat tumoral.

L'existence de plages tissulaires mal limitées dans le lit opératoire, sans effet de masse, correspond à de simples remaniements inflammatoires ou fibreux qui disparaissent en règle progressivement sur les examens de surveillance [30], [31].

➤ **Les localisations secondaires**

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

4. Caractéristiques histo-pathologiques

Le diagnostic est posé soit par analyse histologique d'une biopsie, soit par la présence de cellules tumorales typiques dans la moelle osseuse (aspiration ou biopsie).

On distingue:

Les neuroblastomes (neuroblastome à stroma pauvre), composés à plus de 50% de neuroblastes et de substance fibrillaire (indifférenciés, peu différenciés, ou en voie de différenciation).

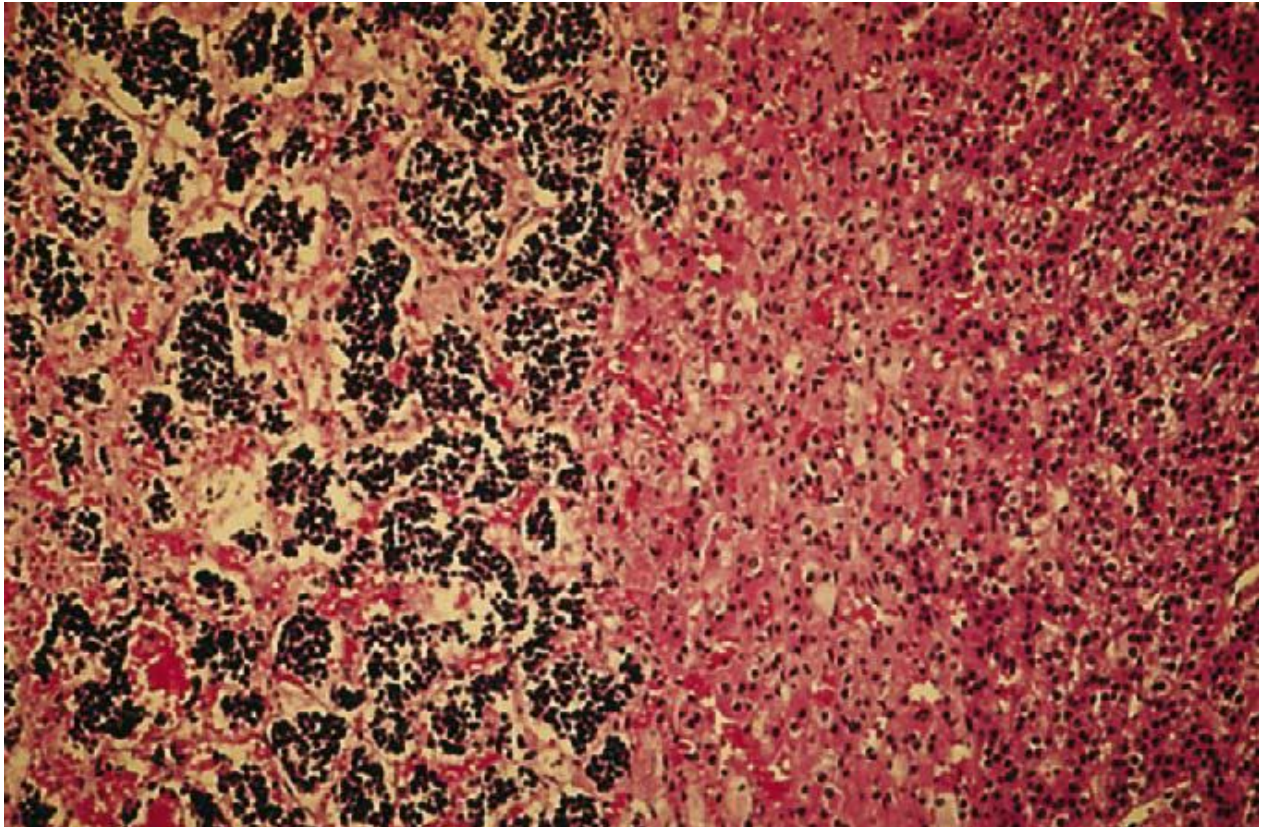


Figure 18 : coupe montrant la structure microscopique du neuroblastome avec l'aspect de pseudorosettes.

les ganglioneuroblastomes (NB à stroma riche) composés à plus de 50% de tissu stromal ganglioneuromateux ("nodulaires", "mélangés", ou "borderline" c'est à dire différenciés).

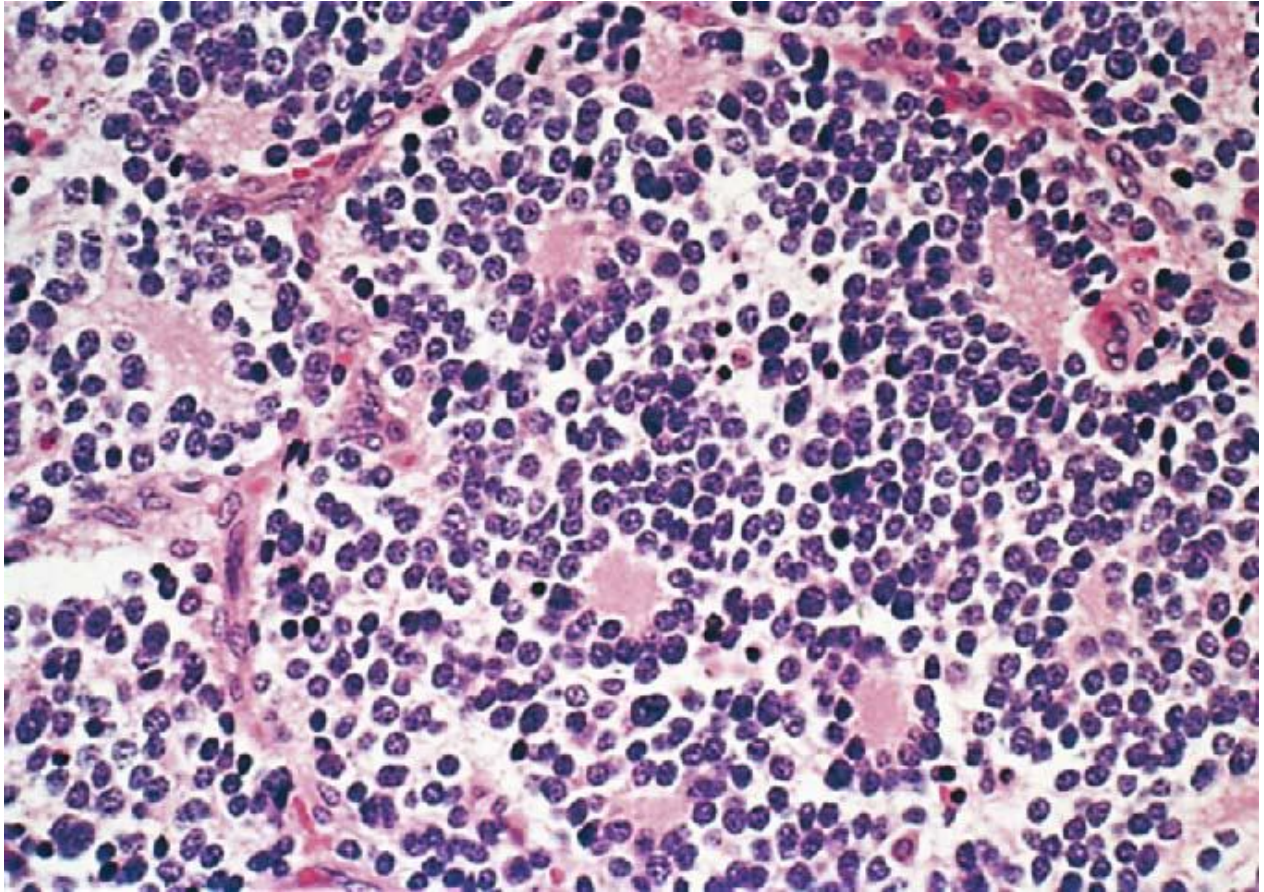


Figure 19 : coupe montrant la structure microscopique du ganglioneuroblastome

les ganglioneuromes bénins composés exclusivement d'éléments matures (cellules ganglionnaires et cellules de Schwann).

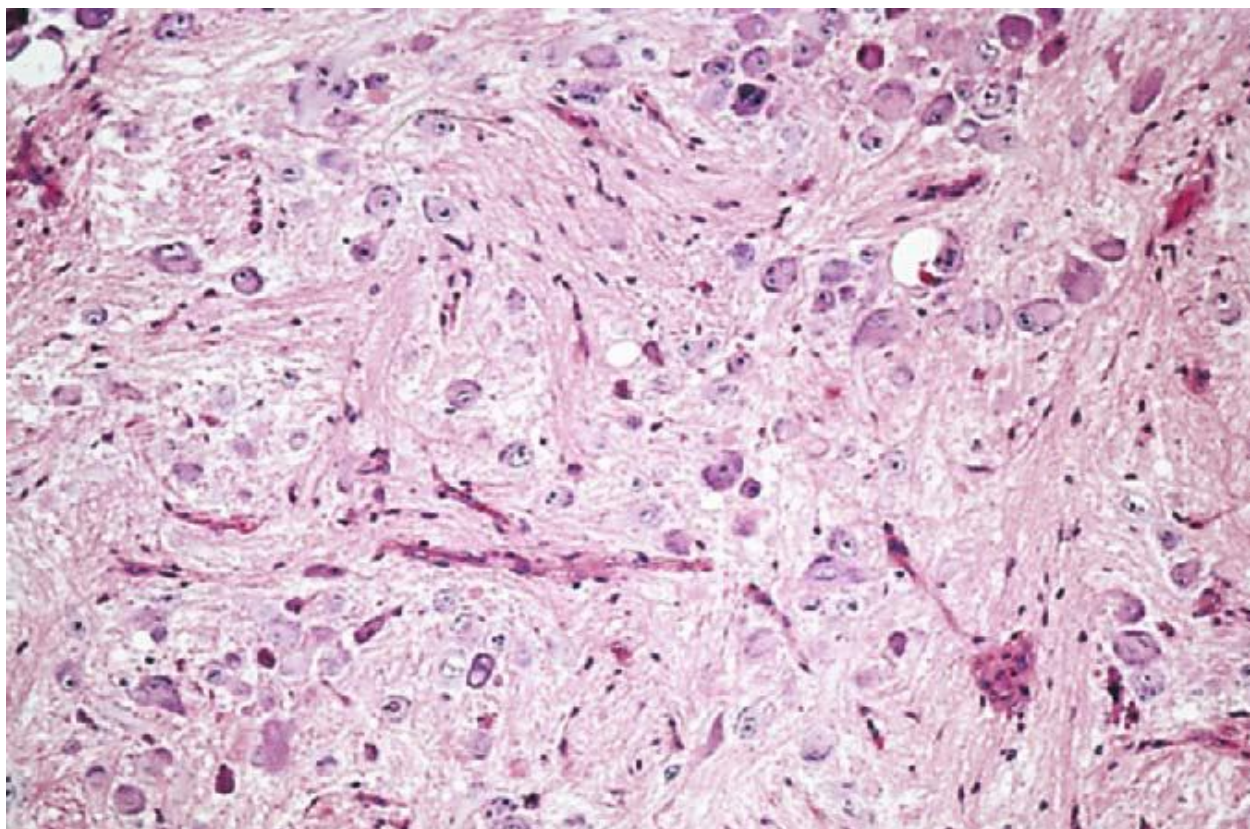


Figure 20 : coupe montrant la structure microscopique du ganglioneurome.

La forme particulière du neuroblastome in situ est connue depuis longtemps des pathologistes et représenterait un simple retard à la régression spontanée des neuroblastes fœtaux.

La classification histo-pronostique de Shimada reste aujourd'hui la référence, mais ne peut être faite que sur une pièce d'exérèse complète et avant chimiothérapie [19]. Elle est basée sur l'âge de l'enfant et sur 3 critères histologiques: la richesse du stroma, le grade de différenciation et l'index mitotique et caryorrhexique (MKI).

Critères histologiques de mauvais pronostic (Shimada):

- NB à stroma riche nodulaire

- NB à stroma pauvre, si:

. Âge > 5 ans

. Histologie indifférenciée après 1,5 an

. MKI > 100 après 1,5 an

. MKI > 200 avant 1,5 an.

Dans notre série on retrouve 3cas sur six sont des neuroblastomes bien différenciés et trois cas sont des neuroblastomes en voie de différenciation.

5. Apport de la cytogénétique et la biologie moléculaire

En 1984, Shimada et coll. ont séparé l'histologie du neuroblastome en deux groupes, favorable et défavorable, selon le degré de différenciation neuroblastique, le contenu en stroma, l'index mitotique et l'âge au diagnostic.

La révision de la classification pathologique (International pathology classification system = INPC) réalisée en 1999, a confirmé la signification pronostique de ce partage [32]. Le comportement agressif des tumeurs avec une histologie défavorable est fortement corrélé avec l'amplification de l'oncogène N-MYC, premier oncogène relevant dans le neuroblastome [33].

Environ 20% des neuroblastomes présentent une amplification de l'oncogène N-MYC, c'est-à-dire la présence de multiples copies de ce gène dans les cellules de la tumeur. Cette anomalie, considérée aujourd'hui comme le

marqueur biologique de référence, est généralement associée à une tumeur métastatique, à un âge de 2 ans lors du diagnostic, et est corrélée avec un pronostic très défavorable en termes de survie [34],[35].

Le contenu en ADN des cellules malignes joue un rôle pronostique surtout chez les enfants pendant leur première année de vie. Une hyperdiploïdie, le plus souvent une triploïdie, (présence de trois copies de chaque chromosome) est fréquente dans le neuroblastome localisé, chez l'enfant jeune et équivaut à une excellente survie à long terme [36]. Les tumeurs diploïdes sont au contraire clairement plus agressives.

Les anomalies génétiques telles que pertes et gains de certaines régions chromosomiques sont des manifestations fréquentes dans les tumeurs malignes. La perte d'une partie du bras court du chromosome 1, (del 1p), est souvent associée à des caractéristiques de haut risque du neuroblastome, telles qu'un âge avancé, une dissémination métastatique, une amplification de N-MYC, et une issue défavorable [37], [38]. Le gain, ou surreprésentation, du bras long du chromosome 17 (17q gain) a été identifié comme l'altération génétique la plus fréquente du neuroblastome. Les gains du chromosome 17q, retrouvés dans 50 à 70% des tumeurs semblent être associés à un mauvais pronostic [39],[40].

D'autres anomalies génétiques telles que des pertes au niveau 3p et 11q ont été récemment identifiées comme des facteurs pronostiques défavorables [40], [41].

Les récepteurs aux neurotrophines sont des tyrosines kinases (Trk), dont l'expression est perturbée dans le neuroblastome. Ils jouent un rôle essentiel dans le développement normal du système nerveux [42]. L'expression de TrkA,

le récepteur à haute affinité du facteur de croissance nerveux (NGF) est inversement corrélé avec l'amplification de N-MYC. Son expression est donc associée à un bon pronostic [43]. Au contraire, la présence de TrkB, récepteur à une autre neurotrophine, le BDNF, représente un facteur défavorable [44].

Quel est l'impact de l'identification de multiples facteurs de pronostic ? La mise en commun des facteurs isolés, étudiés de façon rétrospective et prospective dans différentes études cliniques américaines et européennes a permis de définir des groupes à risque et d'orienter la nature et l'intensité du traitement selon ces paramètres [40],[41].

III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Ce travail apporte un éclairage particulier sur le rôle de la chirurgie dans la prise en charge du neuroblastome cervical.

On note que la planification d'une prise en charge du neuroblastome cervical est intimement liée au stade du développement de la maladie et qu'elle nécessite une coopération entre chirurgiens, oncologues et dans certains rares cas on peut recourir à la radiothérapie avec transplantation de cellules souches de moelle osseuse.

1. La classification INSS et la répartition des cas selon des groupes à risque :

Il existe de nombreuses classifications pour cette tumeur dont la plus utilisée est la classification INSS, elle comprend 4 stades avec un stade particulié dit le stade 4S.

La classification INSS contient les stades suivants :

- **Stade 1:** tumeur localisée, exérèse complète (avec ou sans reliquat microscopique), ganglions homolatéraux et controlatéraux négatifs (alors que les ganglions attachés à la tumeur et enlevés peuvent être envahis).
- **Stade 2A:** Tumeur localisée, exérèse macroscopiquement incomplète (selon le chirurgien ou l'imagerie post opératoire), ganglions homolatéraux non adhérents négatifs en histologie.

- **Stade 2B:** Tumeur localisée, exérèse complète ou non, ganglions homolatéraux non adhérents positifs, ganglions controlatéraux négatifs.
- **Stade 3:** Tumeur unilatérale inopérable croisant la ligne médiane, avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale; ou tumeur unilatérale localisée avec envahissement des ganglions controlatéraux; ou tumeur médiane avec extension bilatérale par infiltration (inopérable), ou par atteinte ganglionnaire.
- **Stade 4:** Toute tumeur avec dissémination à distance: ganglionnaire, osseuse, médullaire, hépatique, cutanée, ou autre (sauf stade 4S).
- **Stade 4S:** Age < 1 an, tumeur localisée (stade 1, 2A, ou 2B), avec dissémination limitée à la peau, au foie, et/ou à la moelle osseuse (mais avec infiltration < 10%, et scintigraphie mIBG négative au niveau du squelette), sans métastase osseuse radiologique.

Basée sur cette classification pour caractériser la tumeur ainsi que sur l'âge de survenue, les éléments de la cytogénétique, et le type histologique on peut classer les neuroblastomes cervicaux en trois groupes à risque : groupe à faible risque, groupe à risque intermédiaire et groupe à haut risque.

INSS Stage	Age	N-myc Status*	INPC (Histology)	DNA Ploidy†	Risk Group
I	0-21 yr	Any	Any	Any	Low
IIA/IIIB	>365 days	Any	Any	Any	Low
	365 days-21 yr	Nonamplified	Any	—	Low
III	365 days-21 yr	Amplified	Favorable	—	Low
	365 days-21 yr	Amplified	Unfavorable	—	High
	<365 days	Nonamplified	Any	Any	Intermediate
	<365 days	Amplified	Any	Any	High
	>365 days-21 yr	Nonamplified	Favorable	—	Intermediate
	>365 days-21 yr	Nonamplified	Unfavorable	—	High
IV	>365 days-21 yr	Amplified	Any	—	High
	<365 days	Nonamplified	Any	Any	Intermediate
	<365 days	Amplified	Any	Any	High
IV-S	>365 days-21 yr	Any	Any	—	High
	<365 days	Nonamplified	Favorable	>1	Low
	<365 days	Nonamplified	Any	=1	Intermediate
	<365 days	Nonamplified	Unfavorable	Any	Intermediate
	<365 days	Amplified	Any	Any	High

*N-myc nonamplified =1 copy, amplified >1 copy.

†DNA index >1 (aneuploid) or =1 (diploid).

INPC, International Neuroblastoma Pathology Classification; INSS, International Neuroblastoma Staging System.

Modified from Children's Oncology Group protocols by LaBerge JM: Neuroblastoma. In O'Neill JA Jr, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds): Principles of Pediatric Surgery, 2nd ed. St Louis, Mosby, 2003.

Figure 21 : les groupes à risques du neuroblastome

Cette classification en trois groupes de risque va nous permettre de planifier une prise en charge bien ciblée associant selon le besoin la chirurgie seule ou la chirurgie associée plus ou moins à la chimiothérapie et la radiothérapie.

2. La prise en charge du neuroblastome cervical en fonction du groupe à risque

Le groupe à faible risque se résume comme sus décrit dans le tableau précédant en tous neuroblastome cervical localisé (stade 1 ou 2) avec une biologie et histologie favorable (c.à.d. sans amplification de l'oncogène N-myc, pas d'hyperploïdie et bien sur un type histologique peu ou en voie de différenciation) ou les enfants avec un stade 4S avec une biologie et histologie favorable.

La chirurgie est la première ligne thérapeutique pour la maladie localisée quand la masse est opérable et dont l'objectif est la résection totale de la masse tumorale sans laisser de résidu. Une faible dose de chimiothérapie assure un excellent pronostic pour les tumeurs localisées de faible risque inopérables d'emblée. [78]

Le groupe à risque intermédiaire est constitué par les patient de tous âge avec un stade 3 ou les patients de moins de 18 mois avec un stade 4 à condition pour tous les deux que la biologie soit favorable.

La prise en charge dans ce deuxième groupe consiste en une chimiothérapie à dose modérée ayant pour objectif de réduire la taille de la tumeur et de la rendre ainsi opérable [74].

Vincristine, cyclophosphamide, etoposide, ifosfamide, doxorubicin, cisplatine and carboplatine sont apparus dans beaucoup de protocoles thérapeutiques. The Paediatric Oncology Group affirme dans une étude que les résultats de ces drogues de point de vue pronostique sont excellents dans les neuroblastomes à risque intermédiaire sans amplification de l'oncogène N-myc, et avec hyperploïdie, tandis que pour les cas avec diploïdie et amplification de l'oncogène N-myc l'étude a montrée des résultats moins favorables [79].

Le groupe à haut risque sous ce terme sont groupés les tumeurs localisées avec des facteurs biologiques défavorables et les neuroblastomes de stade 4 après 18 mois. La stratégie thérapeutique est complexe, faisant intervenir une phase d'induction par chimiothérapie intensive et chirurgie de la tumeur primitive, une consolidation par un traitement myélo-ablatif (chimiothérapie à haute dose puis autogreffe de moelle osseuse), puis un traitement de la maladie

résiduelle minimale par un traitement d'entretien (acide 13-cis rétinoïque). [80], [81],[82],[83],[84].

3. Le traitement chirurgical

Dans le cas des neuroblastomes localisés, le caractère opérable ou non de la tumeur est un élément décisionnel dans la stratégie thérapeutique initiale. Pour les formes inopérables d'emblée, une chimiothérapie néoadjuvante est nécessaire pour augmenter les possibilités d'exérèse complète et limiter les complications chirurgicales [10, 11, 42]. Cependant, à la différence d'autres tumeurs embryonnaires [85], le neuroblastome possède la particularité histologique de pouvoir régresser ou subir une maturation, ainsi l'exérèse microscopiquement complète n'est pas toujours indispensable.

a. la prise en charge anesthésique

Le bilan initial impose la recherche de métastases médullaires par un myélogramme et une biopsie médullaire. Un prélèvement tumoral est réalisé selon le site par aiguille, trocart à biopsie sous échographie, tomodensitométrie. Un cathéter veineux central tunnélisé est mis en place dans le même temps. Les objectifs de la chirurgie sont l'ablation complète de la tumeur et des adénopathies. La chirurgie est réalisée en première intention quand l'exérèse est facile et complète. Dans les autres cas, elle est associée à une chimiothérapie pré et postopératoire. L'imagerie TDM et IRM oriente vers les complications chirurgicales potentielles selon les rapports anatomiques : plan de clivage avec les gros vaisseaux, retentissement sur les voies aériennes, rapport avec la plèvre,

le canal thoracique, présence d'adénopathies médiastinales. Les localisations médiastinales postérieures sont responsables de syndrome de compression trachéobronchique (déviation trachéale, stridor, « wheezing », pneumopathie) chez 5 % des enfants. L'excrétion urinaire des métabolites (acide vanylmandélique et acide homovanyllic) des catécholamines est majorée dans neuf cas sur dix. Une hypertension artérielle est systématiquement recherchée. Hypertension et tachycardie surviennent au décours de 3,5 % des manipulations tumorales dans une série de 59 exérèses par le Children's Hospital Medical Center de Boston. Une hypotension peut alors survenir après l'exérèse [86]. Si un traitement antihypertenseur s'avère nécessaire (lequel peut associer inhibiteur calcique, diurétique et inhibiteur de l'enzyme de conversion), l'évaluation de la fonction myocardique s'impose d'autant plus qu'une chimiothérapie cardiotoxique a été instituée. La préparation de l'enfant prévoit l'arrêt préopératoire de l'IEC en fonction de sa demi-vie. L'administration des agents anesthésiques doit tenir compte du risque d'hypotension et d'hypovolémie en particulier à l'induction.

L'association au syndrome d'Ondine (hypoventilation alvéolaire centrale congénitale) est classique car cette neuropathie résulte d'une anomalie de migration des cellules de la crête neurale. Le défaut du contrôle nocturne de la ventilation par le système nerveux autonome se traduit par une réponse ventilatoire anormale à l'hypoxie et à l'hypercapnie pendant le sommeil [87]. Le tableau clinique inclut retard mental et du développement psychomoteur, hypotonie, convulsions, reflux gastro-œsophagien, infections respiratoires récidivantes, dysrégulation de la température centrale et de la fréquence cardiaque. La stratégie anesthésique doit également prendre en compte la plus

grande sensibilité des effets dépresseurs respiratoires des agents halogénés, morphiniques et des benzodiazépines, la nécessité d'une ventilation nocturne et/ou postopératoire.

b. La chirurgie proprement dite

L'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive est considérée comme un élément majeur dans le traitement du neuroblastome localisé mais c'est une étape particulièrement difficile en raison de la configuration anatomique de la région cervicale et sa richesse en gros vaisseaux [60], et trajets nerveux notamment si la tumeur est cervicothoracique ce qui n'est pas si rare puisque dans notre série trois cas sur six sont des neuroblastomes cervicothoracique ce qui rends le geste techniquement délicat et impose l'abord par double voie cervicale et thoracique.[58],[59],[60],[64]. Certaines équipes utilisent dans l'abord de cette catégorie un abord transmanbrial [61],[62].

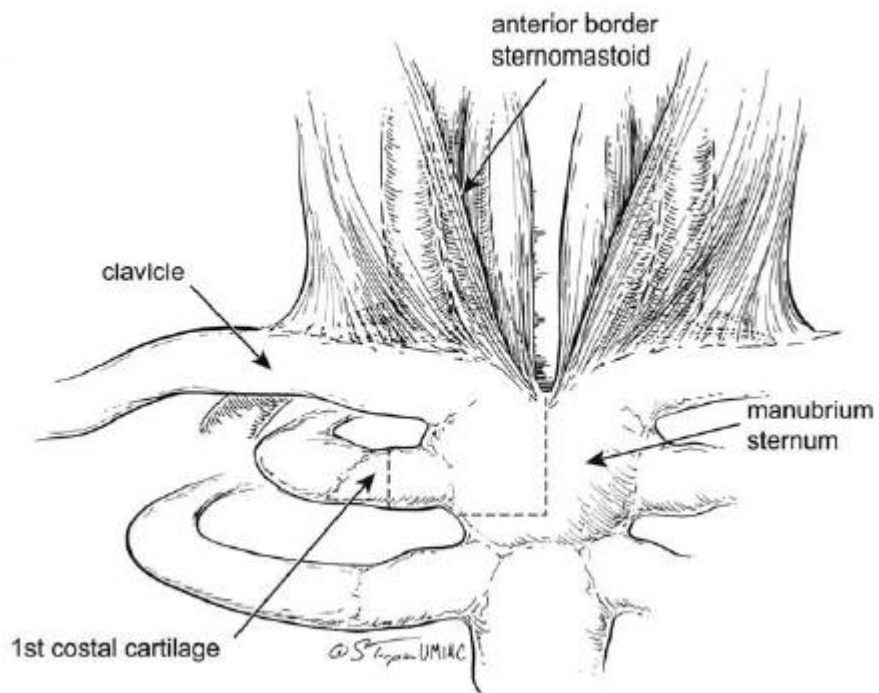


Figure 22 : schéma montrant la voie d'abord transmanubriale d'une cure chirurgicale d'un neuroblastome cervicothoracique, incision vertical du manubrium sternal puis on retourne de 90 degré pour atteindre le premier cartilage costal. [2]

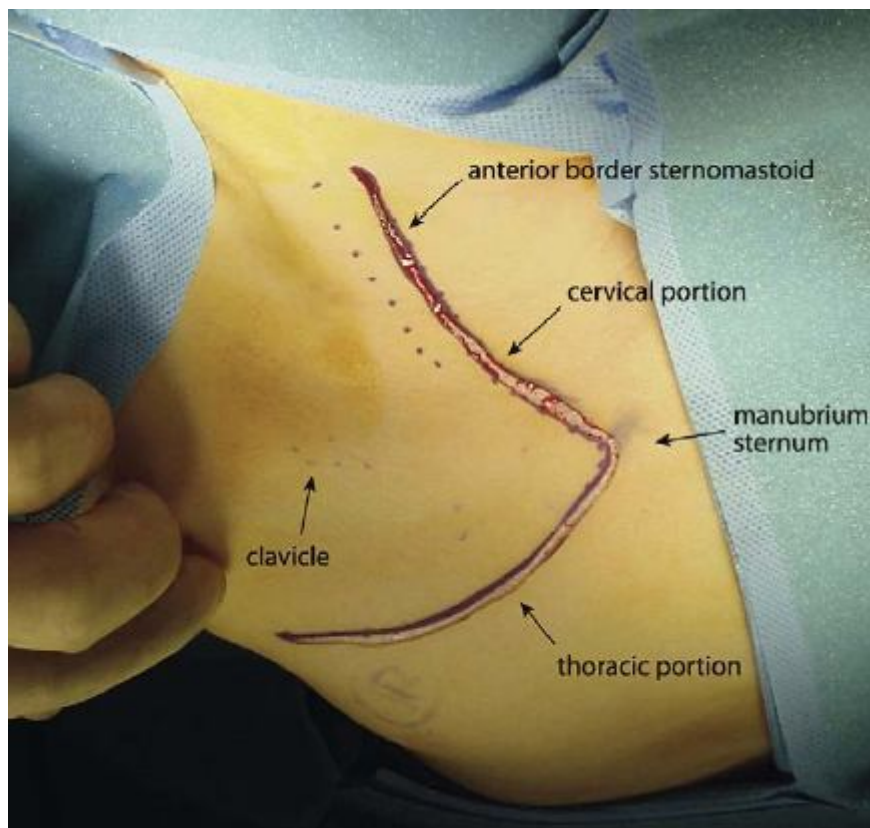


Figure 23 : l'incision dite en L inversé pour l'abord cervical d'une cure chirurgicale d'un neuroblastome cervicothoracique[2]

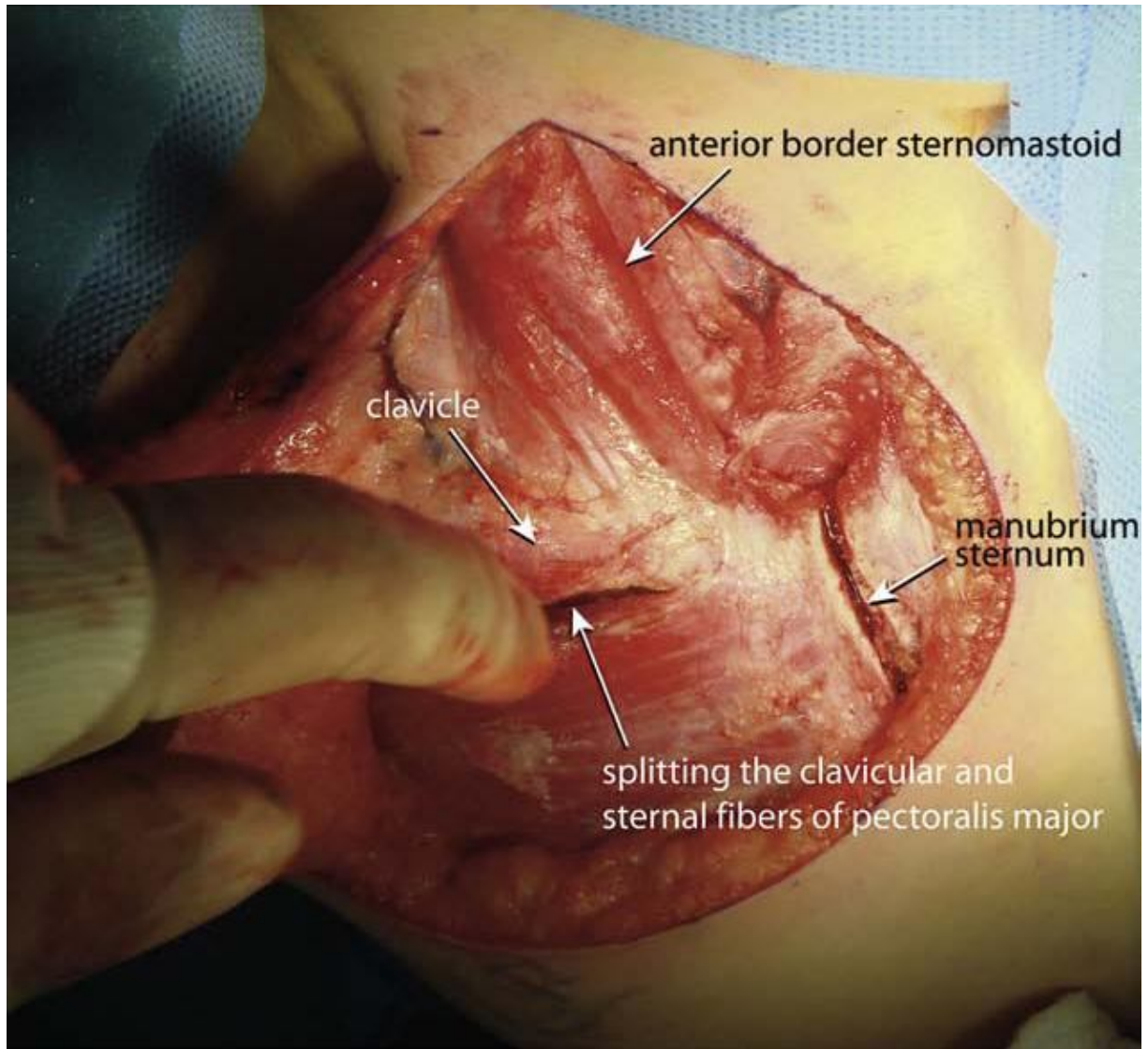


Figure 24 : schéma montrant la voie d'abord transmanubriale [2]

L'abord cervical pur est réservé aux formes cervicales localisées.

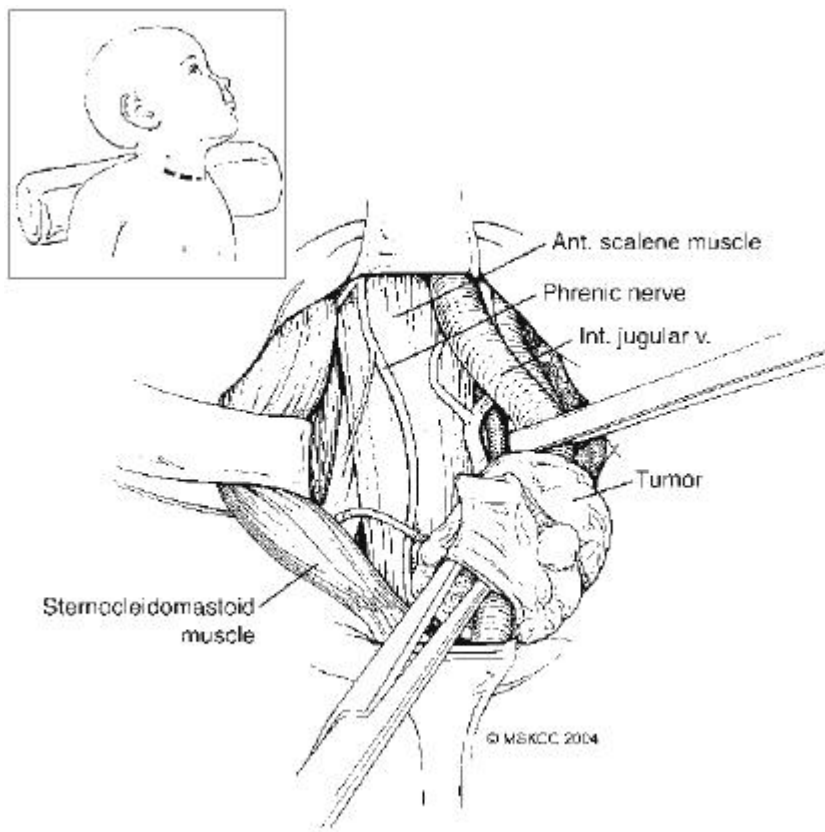


Figure 25 : schéma montrant la voie d'abord cervicale modifié

(Robert Carachi. The Surgery of Childhood Tumors second edition. SPRINGER)

Sans oublier de préciser la nécessité du geste chirurgical pour décompresser la moelle dans le cas d'une tumeur cervicale en sablier dont sur notre série on a trouvé un seul cas sur six est un neuroblastome cervicothoracique en sablier.

Dans notre série, trois cas sur six des tumeurs avaient leur plus grande dimension supérieure à 50mm, en contact ou englobant l'artère sous Clavière droite dont un cas de ses trois cas la tumeur présente des rapports intime avec le paquet jugulo-carotidien.

Nous avons observés une exérèse complète dans 4 cas sur six, ce qui est comparable aux autres séries publiées de neuroblastomes cervicaux [65].

L'évaluation de l'opérabilité du neuroblastome est une étape majeure de la prise en charge chirurgicale, considérant qu'une décision inappropriée d'entreprendre une résection chirurgicale peut conduire à une exérèse incomplète ou à des séquelles fonctionnelles.

Dans notre étude, deux cas des enfants chez lesquels a été entreprise une chirurgie première avaient un résidu macroscopique post-operaire, suggérant que la décision de les considérer comme « opérables » n'était peut être pas adéquate. Chez les enfants présentant un neuroblastome localisé inopérable, l'efficacité et la sécurité d'une association de type CE et CADO a été largement décrite, avec des taux de survie supérieurs à 90% [66].

Dans notre série, la chimiothérapie première a contribué à rendre opérables deux cas sur six ont pu bénéficier d'une exérèse quasi-complète, et que leur survie est comparable à celles des tumeurs « opérables ».

Il a été montré que la majorité des enfants avec un neuroblastome localisé de stades INSS 1 et 2 peuvent guérir par la chirurgie seule, et que la qualité de l'exérèse chirurgicale n'influence pas la survie [66, 67]. Chez les enfants porteurs d'un neuroblastome plus avancé (même non métastatique) INSS 3 ou stade III de Evans, le bénéfice d'une exérèse large a été évoqué [66].

Dans la présente série, la qualité de l'exérèse ne semblait pas avoir d'influence significative sur la survie. Les enfants avec un résidu tumoral post-opératoire avaient une survie similaire à ceux pour lesquels une exérèse complète avait été réalisée, et les survies des patients en rémission complète ou en réponse partielle en fin de traitement étaient identiques. Toutefois on doit noter que les enfants avec un résidu tumoral ont été plus intensivement traités.

Au total, nos données montrent une excellente survie des enfants traités pour un neuroblastome cervical non métastatique et soulignent le risque de séquelles à long terme après la chirurgie. L'efficacité de la stratégie reposant sur une chimiothérapie pré-opératoire suggère que la question de l'opérabilité doit être considérée très attentivement au diagnostic, plutôt que d'envisager une chirurgie d'emblé aux résultats parfois aléatoires et avec un risque de 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. Toutefois l'objectif de la chirurgie dans le neuroblastome cervical reste certainement la résection complète de la tumeur.

c. Complications postopératoires du neuroblastome cervical

Les complications postopératoires peuvent survenir, quoique dans notre série on n'a pas pu retrouver aucune. Les complications peuvent être vasculaire par l'atteinte de l'artère sous Clavière ou neurologique par l'atteinte du plexus brachial ou même l'atteinte du ganglion stellaire ce qui va donner le fameux syndrome de Claude-Bernard-horner postopératoire. A noter la possibilité de complications respiratoire et digestive notamment dans le neuroblastome cervicothoracique.

4. Chimiothérapie

Depuis la fin des années 1970, différents essais thérapeutiques ont montré qu'il est possible de guérir des patients présentant une tumeur inopérable grâce à une chimiothérapie conventionnelle associée à de la chirurgie [68].

Cette chimiothérapie doit être réalisée avant la chirurgie, afin de la faciliter et de permettre une exérèse macroscopiquement complète, mais aussi afin de limiter les complications [69], améliorant ainsi le pronostic des enfants.

Une chimiothérapie de type alternance de cures CADO et de cures VP-Carbo ou VP16-cisplat permet aux patients avec une tumeur inopérable au diagnostic et sans amplification N-MYC d'avoir un pronostic se rapprochant de celui des patients avec une tumeur opérable [70].

Dans le cas particulier des patients dont la tumeur amplifie N-MYC, une intensification du traitement avec une chimiothérapie à haute dose et une irradiation locale est nécessaire pour un meilleur contrôle de la maladie [71].

D'après les résultats des protocoles NBL 90[70], la réponse à la chimiothérapie n'est pas un facteur pronostique. Les principales hypothèses rapportent qu'une diminution modérée de la taille de la tumeur peut être suffisante pour permettre une chirurgie radicale et que les tumeurs répondant le moins à la chimiothérapie sont les plus matures, présentant donc un risque de rechute moins important.

Dans notre série, la chimiothérapie a permis une chirurgie satisfaisante pour deux cas jugée initialement comme inopérable, Le Protocol utilisé est une alternance CADO VP16-cisplat ou vp-carbo(un seul cas), et vu que sur nos six cas on avait un neuroblastome cervical en sablier symptomatique avec déficience neurologique on lui a associé une cure CE comme ce qui est recommandé dans l'étude NBL94.

5. Rôle de la radiothérapie

a. Radiothérapie externe

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible, cependant la place de la radiothérapie dans la prise en charge des formes localisées reste à définir. En revanche il est démontré qu'elle est un déterminant majeur dans la survenue d'un second cancer [72], [73].

D'autres études plus récentes [75], [74], ne montrent pas de bénéfice lié à la radiothérapie dans la survie sans événement. A ce jour, il n'existe pas d'essai

randomisé ayant étudié directement le rôle de la radiothérapie dans le contrôle local de la tumeur.

b. Radiothérapie ciblée par ¹³¹I-métaiodobenzylguanidine

Bien que développée depuis les années 1980, la place de la ¹³¹I-MIBG thérapeutique reste encore à définir. Ce traitement a une efficacité démontrée comme traitement antalgique dans les situations palliatives, il stabilise également la progression tumorale pendant un temps donné [76]. La toxicité hématologique requiert parfois le support de cellules souches périphériques [77].

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a eu un traitement par radiothérapie. En vu du devenir de nos patients, et bien que certaines études avec un recul plus court n'aillent pas dans ce sens, nous pensons que ce type de traitement peut être délétère, notamment par la survenue de second cancer, sans que le bénéfice soit démontré.

IV. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES

Vu la diversité histologique et les particularités cliniques et évolutives du neuroblastome, plusieurs classifications ont été proposées afin de permettre une meilleure approche thérapeutique de la maladie.

1. CLASSIFICATION D'EVANS

STADES	DEFINITION
1	Tumeur limitée à l'organe ou à la structure d'origine.
2	Tumeur s'étendant par continuité au delà de l'organe ou de la structure d'origine, ne dépassant pas la ligne médiane, avec ou sans ganglions envahis homolatéraux.
3	Tumeur s'étendant par contigüité au delà de la ligne médiane, avec ou sans ganglions envahis bilatéraux de voisinage.
3	Tumeur avec dissémination à distance, dans le squelette, les parties molles, les organes ou les ganglions à distance.
4	Tumeur disséminée (ganglions, moelle, foie, autres organes).
4S	Tumeur primitive de stades 1 ou 2, avec métastases au niveau d'un ou plusieurs de ces sites : foie, peau, moelle osseuse etc... mais sans atteinte radiologique du squelette.

Tableau 1 : CLASSIFICATION D'EVANS

2. CLASSIFICATION INSS

- **Stade 1:** tumeur localisée, exérèse complète (avec ou sans reliquat microscopique), ganglions homolatéraux et controlatéraux négatifs (alors que les ganglions attachés à la tumeur et enlevés peuvent être envahis).
- **Stade 2A:** Tumeur localisée, exérèse macroscopiquement incomplète (selon le chirurgien ou l'imagerie post opératoire), ganglions homolatéraux non adhérents négatifs en histologie.
- **Stade 2B:** Tumeur localisée, exérèse complète ou non, ganglions homolatéraux non adhérents positifs, ganglions controlatéraux négatifs.
- **Stade 3:** Tumeur unilatérale inopérable croisant la ligne médiane, avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale; ou tumeur unilatérale localisée avec envahissement des ganglions controlatéraux; ou tumeur médiane avec extension bilatérale par infiltration (inopérable), ou par atteinte ganglionnaire.
- **Stade 4:** Toute tumeur avec dissémination à distance: ganglionnaire, osseuse, médullaire, hépatique, cutanée, ou autre (sauf stade 4S).
- **Stade 4S:** Age < 1 an, tumeur localisée (stade 1, 2A, ou 2B), avec dissémination limitée à la peau, au foie, et/ou à la moelle osseuse (mais avec infiltration < 10%, et scintigraphie mIBG négative au niveau du squelette), sans métastase osseuse radiologique.

Tableau 2 : CLASSIFICATION INSS

3. CLASSIFICATION TNM (de l'UICC)

La classification TNM est la plus adaptée puisqu'elle comporte, d'une part une classification par stades cliniques (CS), qui permet de juger de la situation pré thérapeutique, et d'autre part d'une classification post-chirurgicale (PS) par stades pathologiques, qui permet d'adapter les traitements locaux post-opératoires.

Dans cette classification, T définit la tumeur primitive, N les ganglions lymphatiques régionaux et M les métastases.

a. Classification TNM (CS : clinical staging)

Stades	T	N	M
CS1	T1<5 cm	N0	M0
CS2	T2 5<T<10 cm	N0	M0
CS3	T<10 cm T>10 cm (T3)	N1	M0
CS4	Tout T	N1 ou N0	M0
CS4S	Idem classification d'Evans	Tout N	M1
CS5	T multifocale	Tout N	Tout M

Tableau 3: Classification TNM (CS : clinical staging)

b. classification TNM post-chirurgicale (PS)

Stade	Qualité d'exérèse	Métastases
PS 1	Exérèse complète de la tumeur sans ganglions envahis	P M0
PS 2	Exérèse complète de la tumeur et des ganglions envahis	P M0
PS 3A	Résidu microscopique de la tumeur et/ou des ganglions	P M0
PS 3B	Résidu macroscopique de la tumeur et/ou des ganglions	P M0
PS 3C	Simple biopsie de la tumeur et/ou des ganglions	P M0
PS 4	Tout type d'exérèse	P M1

Tableau 4 : classification TNM post-chirurgicale (PS)

V. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins, processus appelé «angiogénèse », joue un rôle capital dans la croissance et la progression tumorale [45]. En assurant l'apport en oxygène, en nutriments et en facteurs de croissance aux cellules cancéreuses, le réseau vasculaire tumoral est indispensable au développement de la tumeur.

Les vaisseaux sanguins tumoraux nouvellement formés permettent aussi la dissémination des cellules cancéreuses, et par conséquent, favorisent la formation de métastases.

Des travaux récents ont montré l'existence d'un autre processus, la «lymphangiogénèse tumorale », où les cellules tumorales stimulent aussi la formation de vaisseaux lymphatiques [46].

De ce fait, la recherche sur la biologie des vaisseaux sanguins et lymphatiques et les mécanismes de la néoangiogénèse sont d'un intérêt majeur.

L'angiogénèse représente une nouvelle cible intéressante dans la stratégie anti tumorale. Dans ce but, les neovaisseaux tumoraux ont été étudiés dans presque tous les types de tumeurs solides. Si la majorité des travaux de recherche a porté sur des néoplasies chez l'adulte, le neuroblastome a été le centre d'intérêt de la recherche sur l'angiogénèse en oncologie pédiatrique [47].

L'hétérogénéité clinique et les mécanismes biologiques sous-jacents au neuroblastome sont encore mal compris, mais plusieurs études récentes

démontrent que l'angiogénèse joue un rôle majeur dans la croissance de cette tumeur [48],[49].

1. Mécanismes d'angiogénèse dans le neuroblastome

La formation des néovaisseaux tumoraux est le résultat de plusieurs mécanismes dont le bourgeonnement de micro vaisseaux à partir de vaisseaux sanguins préexistants avec recrutement de cellules endothéliales avoisinantes [45].

Plusieurs travaux récents ont démontré que l'angiogénèse tumorale était aussi dépendante du recrutement de progénitures endothéliales issus de la moelle osseuse et capables de se différencier in situ en cellules endothéliales matures afin de compléter l'angiogénèse assurée par l'endothélium préexistant (processus appelé vasculogénèse) [50].

Tous les mécanismes d'angiogénèse connus et décrits à ce jour semblent être présents dans la néoangiogénèse du neuroblastome. Le processus le mieux décrit dans le neuroblastome est le bourgeonnement de micro vaisseaux à partir des capillaires préexistants sous l'influence de facteurs proangiogéniques tels que le vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), le basic fibroblast growth factor (bFGF), et l'angiopoétine (Ang) [51], [52].

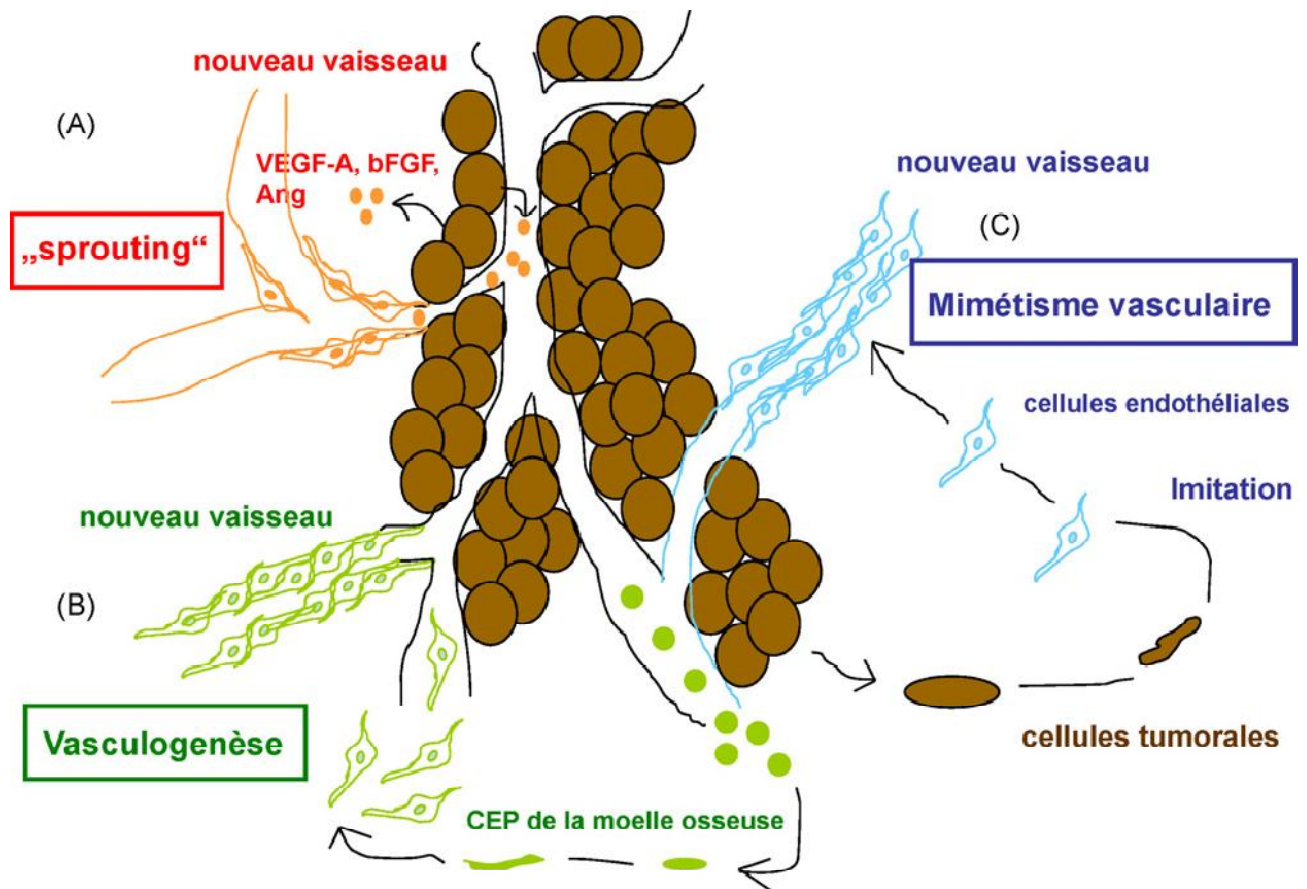


Figure 26 : Mécanismes d’angiogénèse dans le neuroblastome.

Présentation schématique des différents mécanismes d’angiogénèse décrits dans le NB :

- A.** bourgeonnement de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants.
- B.** Vasculogénèse par différenciation de progéniteurs endothéliaux circulants issus de la moelle osseuse, entrant dans la circulation et s’incorporant au néoendothelium tumoral.
- C.** Mimétisme vasculaire résultant de la capacité des cellules tumorales de NB à imiter des cellules endothéliales.

2. Régulation de l'angiogénèse dans le neuroblastome

La majorité des cellules tumorales sont potentiellement angiogéniques par le biais d'une diminution de facteurs inhibiteurs ou d'une augmentation de facteurs proangiogéniques. Cependant, d'autres mécanismes semblent jouer un rôle dans la régulation de l'angiogénèse du neuroblastome dont :

a. L'oncogène N-MYC

L'oncogène N-MYC, fréquemment amplifié dans les neuroblastome de haut risque, est associé à un index vasculaire élevé et un pronostic sombre.

N-MYC pouvait influencer l'angiogénèse du neuroblastome en supprimant l'expression de facteurs inhibiteurs. La biologie agressive des neuroblastome avec amplification de N-MYC semble liée à la répression de 3 facteurs inhibiteurs de l'angiogénèse, dont l'activine A qui présente un effet négatif direct sur la croissance de cellules neuroblastiques en inhibant la prolifération de cellules endothéliales, est exprimée à des taux élevés dans les neuroblastome différenciés et est corrélée à un pronostic favorable.

b. Les cellules de Schwann

Contrairement aux tumeurs amplifiant N-MYC, les neuroblastome de faible risque sont caractérisés par une histologie dite « favorable » où il est fréquent d'observer un composant stromal riche en cellules de Schwann quiescentes [38]. Les cellules de Schwann secrètent des facteurs induisant une différenciation et ayant une action antiproliférative au sein des tumeurs.

Des études ont montré que ces cellules produisaient plusieurs inhibiteurs de l'angiogénèse dont l'inhibiteur tissulaire des metalloprotéinases (TIMP2), le pigment epithel-derived growth factor (PEDF) et une protéine sécrétée acide et riche en cystéine (secreted protein acidic and rich in cystein [SPARC]) [53], [54].

La présence des cellules de Schwann semble contribuer à la nature relativement peu vascularisée des neuroblastome de faible risque.

c. L'hypoxie

Des situations de stress cellulaire tel que l'hypoxie conduisent à des mécanismes d'adaptation rapide pour assurer la survie cellulaire. La première de ces réponses est l'activation du facteur de transcription hypoxia-inducible factor-1 (HIF) dont un des gènes cibles est le facteur de croissance proangiogénique VEGF-A [52]. L'angiogénèse est donc régulée et stimulée par l'hypoxie. Le réseau vasculaire tumoral initial devient rapidement insuffisant par rapport à la rapidité de croissance tumorale, entraînant le développement de régions pauvres en oxygène [52].

L'érythropoïétine, facteur dont l'expression est régulée par l'hypoxie et HIF, joue un rôle majeur dans l'érythropoïèse en stimulant la prolifération endothéliale. Des études ont montré que l'érythropoïétine était surexprimée dans les cellules de neuroblastome de phénotype neuronal exclusivement [55]. Les tumeurs ayant le taux d'expression de récepteur à l'érythropoïétine le plus élevé étaient associées de façon significative à une meilleure survie globale [56].

3. Traitements antiangiogéniques dans le neuroblastome

La capacité de cibler le système vasculaire tumoral a ouvert des perspectives très prometteuses dans le traitement du cancer. Aujourd'hui, plus de 70 molécules antiangiogéniques sont décrites et sont, pour la majorité, actuellement évaluées dans des essais cliniques pour des tumeurs de l'adulte [57]. Trois classes d'inhibiteurs de l'angiogénèse peuvent être distinguées : les inhibiteurs directs, indirects et mixtes. Les inhibiteurs directs de l'angiogénèse, tels que l'angiostatine, l'endostatine ou la thrombospondine, ciblent les cellules endothéliales d'origine microvasculaire impliquées dans la prolifération, la migration et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Les inhibiteurs indirects de l'angiogénèse bloquent la production ou l'activité des molécules proangiogéniques produites par la tumeur elle-même comme le VEGF ou les récepteurs à tyrosine kinase du VEGF ou PDGF. Les inhibiteurs dits mixtes, tels que les inhibiteurs de l'EGFR ou l'interféron-alpha, agissent à la fois au niveau des cellules endothéliales et tumorales [57].

Les stratégies antiangiogéniques présentent plusieurs avantages comparés aux traitements cytotoxiques conventionnels :

_ Les dégâts engendrés au niveau d'un seul vaisseau sanguin tumoral peuvent avoir un effet sur un grand nombre de cellules tumorales dépendantes de celui-ci pour leur apport sanguin ;

_ Les vaisseaux tumoraux se « normalisent » après administration d'un traitement antiangiogénique, permettant aux agents de chimiothérapie de mieux accéder à la tumeur pour exercer leur effet cytotoxique ;

_ Cibler les cellules endothéliales peut avoir un effet bénéfique de contrôle sur la maladie résiduelle minime inaccessible à la chimiothérapie standard, en supprimant les cellules quiescentes résiduelles et dormantes en phase G0/1 ;

_ La résistance aux agents antiangiogéniques est rare et contraste avec les résistances tumorales fréquemment développées contre les chimiothérapies puisque ces traitements ciblent des cellules normales et non des cellules tumorales.

Le plus souvent, les traitements antiangiogéniques sont utilisés en association avec une chimiothérapie standard [57]. Cependant, de nombreuses questions persistent sur les mécanismes d'action des traitements antiangiogéniques.

Les réponses apportées à ces questions permettront très probablement d'optimiser leur utilisation en clinique.

CONCLUSION

Les données de la littérature montrent sans ambiguïté que l'objectif de la chirurgie du neuroblastome cervical doit être une exérèse complète. Néanmoins une bonne connaissance des enjeux apparaît indispensable pour appréhender cet objectif. Certaines anciennes études montrent que des enfants pouvaient être guéris par chirurgie seule et indépendamment de la qualité de l'exérèse, il s'agissait avant tout de la reconnaissance de l'impact majeur de l'âge et du stade clinique sur le pronostic. Il apparaît aujourd'hui que c'est indirectement le poids des facteurs biologiques favorables qui explique que l'étendue de la chirurgie n'a pas d'impact pronostique dans certains cas.

Cette notion d'une exérèse incomplète était acceptable, et que des patients pouvaient être guéris par une résection partielle, a contribué à parasiter le message sur le rôle de la chirurgie.

Après une période où beaucoup de tumeurs localisées présentant des facteurs de risque ont été opérées d'emblée, avec une morbidité importante, le message « pédagogique » de l'intérêt d'un traitement néo-adjuvant a été largement diffusé auprès de la communauté chirurgicale. Le message hérité des études réalisées durant les années 90 diffusait en effet 3 raisons :

- 1- Une exérèse incomplète est éventuellement préférable à une résection complète avec des complications.
- 2- Une chirurgie d'emblée expose à la survenue des complications qui peuvent être évités par une chimiothérapie néo-adjuvante.
- 3- Une chimiothérapie première permet d'améliorer l'opérabilité de certaines tumeurs présentant des facteurs de risque chirurgicaux.

Il semble que les équipes de chirurgie oncologique pédiatrique ont maintenant largement assimilé ces notions, et que moins d'interventions sont dorénavant réalisées d'emblée en présence de facteurs d'inopérabilité.

Néanmoins, il nous semble que la place de l'exérèse incomplète a été mal comprise, et l'objectif de ce travail était de réévaluer les données disponibles sur la place de chirurgie dans le traitement du neuroblastome cervical.

Il apparaît que l'acceptabilité de la chirurgie incomplète est indissociable des facteurs pronostiques, et en particulier de la biologie tumorale. Notre travail sur les neuroblastomes cervicaux localisés montre qu'une exérèse incomplète dans la moitié des cas permet d'obtenir une survie excellente tout en limitant le risque de complications. C'est surtout la reconnaissance que la localisation cervicale est une localisation favorable.

La balance entre résection complète et risque minimal de complications doit donc prendre compte de l'ensemble des facteurs pronostiques.

La chirurgie conserve donc une place centrale dans le traitement du neuroblastome cervical. Une exérèse complète reste un objectif clé dans la majorité des situations, mais le « coût » de la résection doit être adapté aux facteurs de risques.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Stiller C (2007) Childhood cancer in Britain: Incidence, Survival, Mortality. Oxford University Press, Oxford

[2] Ashwin P. (2006) Cervicothoracic neuroblastoma arising from the stellate ganglion in children: the use of muscle and bone sparing transmanubrial transcostal approach. Journal of Pediatric Surgery (2008) 43, E31–E34

[3] Everson TC (1958) Spontaneous regression of cancer. Conn Med 22(9):637–643

[4] Haas D, Ablin AR, Miller C, et al: Complete pathologic maturation and regression of stage IV-S neuroblastoma without treatment. Cancer 1988;62:818-825

[5] Holgersen LO, Subramanian S, Kirpekar M, et al: Spontaneous resolution of antenatally diagnosed adrenal masses. J Pediatr Surg 1996;31:153-155.

[6] Brodeur GM: Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer 2003;3:203-216.

[7] Grosfeld JL: Neuroblastoma: A 1990 overview. Pediatr Surg Int 1991;6:9-13.

[8] Haase GM, LaQuaglia MP: Neuroblastoma. In Ziegler M, Azizkhan RG, Weber TR (eds): Operative Pediatric Surgery. New York, McGraw-Hill, 2003, pp 1181-1 191.

[9] Grosfeld JL: Risk based management of childhood solid tumors. J Am Coll Surg 1999;189:407-425.

[10] Young JL, Miller RW. Incidence of malignant tumours in US children. J Pediatr 1975; 86: 254-8.

[11] Bernstein ML, Leclerc JM, Bunin G, et al. A population-based study of neuroblastoma incidence, survival, and mortality in North America. J Clin Oncol 1992; 10: 323-9.

[12] Yokoya S, Suda T, Koyama M, et al: Retropharyngeal neuroblastoma causing airway obstruction in a newborn-Survival with surgical treatment alone. J Pediatr Surg 17:180-181, 1982

[13] Goodman M GJ, Smith M, Olshan A Sympathetic Nervous System Tumors (ICCC IV). National Cancer Institute, SEER Program 1999

[14] Grosfeld JL, West KW, Weber TR: The role of second-look procedures in the management of retroperitoneal tumors in children. J Pediatr Hematol Oncol 1984;6:441-447.

[15] Grosfeld JL: Neuroblastoma: A 1990 overview. *Pediatr Surg Int* 1991;6:9-13.

[16] Goldsby RE, Matthay KK (2004) Neuroblastoma: Evolving therapies for a disease with many faces. *Paediatr Drugs* 6(2):107–122

[17] I.B. Lopez, A. Schwartz, Neuroblastoma, *Pediatr. Clin. North Am.* 32 (1985) 755–778.

[18] R.J. Brown, N.J. Szymula, J.M. Lore', Neuroblastoma of the head and neck, *Arch. Otolaryngol.* 104 (1978) 395–398.

[19] H. Shimada, I. Ambros, L. Dehner, J.-I. Hata, V.V.Joshi, B. Roald, Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors, *Cancer* 86 (1999) 349–363.

[20] Moukheiber AK, Nicollas R, Roman S, Coze C, Triglia JM. Primary pediatric neuroblastic tumors of the neck. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;60:155-61.

[21] Meyer JS, Harty MP, Khademian Z. Imaging of neuroblastoma and Wilms'tumor. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002;10:275–302.

[22] Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic–pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22:911–34.

[23] Cohen MD, Weetman R, Provisor A et al. Magnetic resonance imaging of neuroblastoma with a 0.15-T magnet. *AJR* 1984;143: 1241-8.

[24] Sofka CM, Semelka RC, Kelekis NL et al. Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques. *Magn Reson Imaging* 1999;17: 193-8.

[25] Haliloglu M, Hoffer F, Gronemeyer S, Rao B. Applications of 3D contrast-enhanced MR angiography in pediatric oncology. *Pediatr Radiol* 1999;29: 863-8.

[26] Beierwaltes WH. Adrenal scanning. In: *Textbook of Nuclear Medicine: Clinical applications*. Rocha AFG Arbet JC édit Philadelphia 1979.

[27] Beierwaltes WH. Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzylguanidine. *Med Pediatr Oncol* 1987;15: 163-9.

[28] Lumbroso JD, Guermazi F, Hartmann O et al. Meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma: sensitivity and specificity, a review of 115 scans. *Prog Clin Biol Res* 1988;271: 689-705.

[29] Martelli H, Ricard M, Larroquet M et al. Intraoperative localization of neuroblastoma in children with ¹²³I- or ¹²⁵I-radiolabeled metaiodobenzylguanidine. *Surgery* 1998;123: 51-7.

[30] Ng YY, Kingston JE. The role of radiology in the staging of neuroblastoma. *Clinical Radiology* 1993;47:226–35.

[31] Slovis TL, Meza MP, Cushing B, et al. Thoracic neuroblastoma: what is the best imaging modality for evaluating extent of disease? *Pediatr Radiol* 1997;27:273–5.

[32] Brodeur, GM. Neuroblastoma : Biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003;3:203-16.

[33] Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The international neuroblastoma pathology classification. *Cancer* 1999; 86:364-72.

[34] ShimadaH, Stram DO, Chatten J, et al. Identification of subsets of neuroblastomas by combined histopathologic and N-myc analysis. *J Nat Cancer Inst* 1995;87:1470-6.

[35] Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of multiple copies of the N- myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1985;313: 1111-6.

[36] Gansler T, Chatten J, Varello M, et al. Flow cytometric DNA analysis of neuroblastoma. Correlation with histology and clinical outcome. *Cancer* 1986;58:2453-8.

[37] Caron H, van Sluis P, de Kraker J, et al. Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1996;334:225-30.

[38] Maris JM, Weiss MJ, Guo C, et al. Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients : A Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:1888-99.

[39] Brown N, Cotterill S, Lastowska M, et al. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1999;340:1954-61.

[40] Vandesompele J, Baudis M, De Preter K, et al. Unequivocal delineation of clinicogenetic subgroups and development of a new model for improved outcome prediction in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2280-99.

[41] Lastowska M, Cullinane C, Variend S, et al. Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumours. *J Clin Oncol* 2001;19:3080-90.

[42] Le Douarin NM. The avian embryo as a model to study the development of the neural crest: A long and still ongoing story. *Mech Dev* 2004;121:1089-102.

[43] Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ, et al. Association between the high levels of the TRK Gene and favourable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med* 1993;328: 847-54.

[44] Nakagawara A, Ohira M. Comprehensive genomics linking between neural development and cancer : Neuroblastoma as a model. *Cancer Letters* 2004;204:213-24.

[45] Dome B, Hendrix MJ, Paku S, et al. Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol* 2007;170:1–15.

[46] Stacker SA, Achen MG, Jussila L, et al. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat Rev Cancer* 2002;2:573–83.

[47] Rossler J, Lagodny J. Blood and lymph vessels in embryonic tumors. *Hematol Oncol* 2005;23:94–101.

[48] Chlenski A, Liu S, Cohn SL. The regulation of angiogenesis in neuroblastoma. *Cancer Lett* 2003;197:47–52.

[49] Shusterman S, Maris JM. Prospects for therapeutic inhibition of neuroblastoma angiogenesis. *Cancer Lett* 2005;228:171–9.

[50] Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999;85:221–8.

[51] Fotsis T, Breit S, Lutz W, et al. Down-regulation of endothelial cell growth inhibitors by enhanced MYCN oncogene expression in human neuroblastoma cells. *Eur J Biochem* 1999;263:757–64.

[52] Rossler J, Breit S, Havers W, et al. Vascular endothelial growth factor expression in human neuroblastoma: Up-regulation by hypoxia. *Int J Cancer* 1999;81:113–7.

[53] Chlenski A, Liu S, Crawford SE, et al. SPARC is a key Schwannianderived inhibitor controlling neuroblastoma tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2002;62:7357–63.

[54] Chlenski A, Liu S, Crawford SE, et al. SPARC is a key Schwannianderived inhibitor controlling neuroblastoma tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2002;62:7357–63.

[55] Rossler J, Stolze I, Frede S, et al. Hypoxia-induced erythropoietin expression in human neuroblastoma requires a méthylation free HIF-1 binding site. *J Cell Biochem* 2004;93:153–61.

[56] Sartelet H, Fabre M, Castaing M, et al. Expression of erythropoietin and its receptor in neuroblastomas. *Cancer* 2007;110: 1096–106.

[57] Jain RK. Antiangiogenic therapy for cancer: Current and emerging concepts. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:7–16.

[58] Cormier JM. Voie d'abord: abord de l'artere sous-claviere. In: Patel J, Leger L, editors. *Nouveau traite de technique chirurgicale. Tome V.* Paris: Masson et Cie; 1970. p. 107-40.

[59] Dartevelle PG, Chapelier AR, Macchiarini P, et al. Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1993;105:1025-34.

[60] Ledger M, Leeks N, Ackland T, et al. Short malunions of the clavicle: anatomic and functional study. *J Shoulder Elbow Surg* 2005;14(4):349-54.

[61] Grunenwald D, Spaggiari L. Transmanubrial osteomuscular sparing approach for apical chest tumors. *Ann Thoracic Surg* 1997;63:563-6.

[62] Sauvat F, Brisse H, Magdeleinat P, et al. The transmanubrial approach: a new operative approach to cervicothoracic neuroblastoma in children. *Surgery* 2006;139:109-14.

[63] Thomas Pranikoff, Ronald B. Hirschl, and Louise Schnauffer. Approach to Cervicothoracic Neuroblastomas Via a Trap-Door Incision

[64] Steenburg RW, Ravitch MM: Cervico-thoracic approach for subclavian vessel injury from compound fracture of the clavicle. *Ann Surg* 157:839-846, 1963

[65] A.K. Moukheiber et al. Case report: Primary pediatric neuroblastic tumors of the neck. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 60 (2001) 155–161.

[66] Evans AO, d'Angio GJ, Koop CE: the role of multimodal therapy in patients with local and regional neuroblastoma. *J Pediatr surg* 1984; 19: 77-80.

[67] Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, et al: excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7:236-44.

[68] Richards MJ, Joo P, Gilbert EF. The rare problem of late recurrence in neuroblastoma. *Cancer* 1976;38(4):1847-52

[69] Shamberger RC, Allarde-Segundo A, Kozakewich HP, Grier HE. Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: resection before or after chemotherapy? *J Pediatr Surg* 1991 ; 26 (9) : 1113-7 ; discussion 1117-8

[70] Rubie H, Michon J, Plantaz D, Peyroulet MC, Coze C, Frappaz D, et al. Unresectable localized neuroblastoma : improved survival after primary chemotherapy including carboplatin and topotecan. Neuroblastoma Study Group of the Societe française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP). *Br J Cancer* 1998,77(12):2310-7

[71] Laprie A, Michon J, Hartmann O, Munzer C, Leclair MD, Coze C, et al. High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the

outcome of patients with international neuroblastoma staging system Stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification Cancer 2004;101(5):1081-9

[72] Rubino C, Adjadj E, Guerin S, Guibout C, Shamsaldin A, Dondon Mg, et al. Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment. Int J Cancer 2003; 107(5):791-6

[73] Menu-Branthomme A, Rubino C, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Dondon MG, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after tumours during childhood. Int J Cancer 2004;110(&):87-93

[74] Mathay KK, Perez C, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Atkinson JB, et al. successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a children's Cancer Group study. J Clin Oncol 1998;16(4):1256-64

[75] Garaventa A, De Bernardi B, Pianca C, Donfrancesco A, Cordero de Montezemolo L, DI tulli MT, et al. Localized but unresectable neuroblastoma : treatment and outcome of 145 cases. Italian cooperative Group for Neuroblastoma, J Clin Oncol 1993;11(9):1770-9

[76] Lumbroso J, Hartmann O, Schlumberger M therapeutic Use of [131I] métaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. "Societe Française d'oncologie Pédiatrique" and Nuclear Medicine Co-investigators. J Nucl Biol Med 1991;35(4):220-3

[77] Matthay KK, Yanik G, Messina J, Quach A, Huberty J, Cheng SC, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response

to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2007;25(9);1054-60.

[78] Rubie H, Coze C, Plantaz D, et al. Localised and unresectable neuroblastoma in infants: excellent outcome with low-dose primary chemotherapy. *Br J Cancer* 2003; 89: 1605–9.

[79] Bagatell R, Rumcheva P, London WB, et al. Outcomes of children with intermediate-risk neuroblastoma after treatment stratified by MYCN status and tumor cell ploidy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8819–27.

[80] Pritchard J, McElwain TJ, Graham-Pole J. High-dose melphalan with autologous marrow for treatment of advanced neuroblastoma. *Br J Cancer*. 1982 Jan;45(1):86–94.

[81] Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation and 13-cisretinoic acid. *N Engl J Med* 1999;341:1165-73.

[82] Hartmann O, Valteau-Couanet D, Vassal G, Lapierre V, Brugieres L, Delgado R, Couanet D, Lumbroso J, Benhamou E: Prognostic factors in metastatic neuroblastoma in patients over 1 year of age treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: a multivariate analysis in 218 patients treated in a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1999, 23:789-795

[83] Hartmann O, Benhamou E, Beaujean F, Kalifa C, Lejars O, Patte C, Behard C, Flamant F, Thyss A, Deville A, et al. Repeated high-dose chemotherapy followed by purged autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 1987 Aug;5(8):1205-11.

[84] Coze C, Hartmann O, Michon J, et al: NB87 induction protocol for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* 1997 Dec;15(12):3433-40.

[85] Jereb B, Tournade MF, Lemerle J, Voute PA, Del emarre JF, Ahstrom L, et al. Lymph node invasion and prognosis in nephroblastoma. *Cancer* 1980; 45(7):1632-6.

[86] Z.N. Kain, R.S. Shamberger and R.S. Hozman, Anesthetic management of children with neuroblastoma. *J. Clin. Anesth.*, **5** (1993), pp. 486–491.

[87] L.M. Strauser, M.A. Helikson and J.D. Tobias, Anesthetic care for the child with congenital central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *J. Clin. Anesth.*, **11** (1999), pp. 431–437.

RESUMES

RESUME

AUTEUR : Mohammed Najib HAJJI

MOTS CLES : neuroblastome cervical – enfants – prise en charge

INTRODUCTION : Le neuroblastome cervical est une tumeur maligne de l'enfant qui est caractérisée par une très grande hétérogénéité clinique, d'une maladie presque bénigne à une maladie presque incurable. Les facteurs pronostiques qui expliquent cette variabilité sont dominés par l'âge, le stade, et un ensemble de caractéristiques biologiques, qui permettent le regroupement des neuroblastomes en groupes de risque, ce qui conditionnent les stratégies thérapeutiques. Ce travail apporte un éclairage particulier sur le rôle de la chirurgie dans la prise en charge de la forme cervicale du neuroblastome.

MATERIELS ET METHODES : étude rétrospective sur 11 ans portant sur six dossiers.

RESULTATS : Sur les six cas de cette série, tous étaient de sexe féminin, l'âge au moment du diagnostic varie entre six mois et quatre ans. Tous les cas ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie sans complication postopératoire, suivie d'une chimiothérapie.

DISCUSSION : La chirurgie est la pierre angulaire dans la prise en charge du neuroblastome cervical, elle peut être suffisante pour le traitement des formes localisées avec biologie favorable, mais beaucoup d'études montrent que l'association d'une chimiothérapie à la chirurgie rend le traitement plus efficace pour les formes localisées et améliore considérablement le pronostic des tumeurs inopérable d'emblée.

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

ABSTRACT

AUTHOR : Mohammed Najib HAJJI

KEYWORDS : cervical neuroblastoma – children - managment

INTRODUCTION : Cervical neuroblastoma is a malignant children tumor, characterized by an important clinical heterogeneity, from a disease almost benign to a disease almost incurable. Prognostic factors that explain this variability are dominated by age, stage, and a set of biological characteristics that which allow the grouping of neuroblastoma into groups of risk, which affect different therapeutic strategies. This work provide a unique perspective of the role of surgery in the management of cervical neuroblastoma.

MATERIELS AND METHODS : 11-year retrospective study on six cases of cervical and cervicothoracic neuroblastoma.

RESULTS : Of the six cases in this series, all were female, age at diagnosis ranged from six months to four years. All cases underwent neoadjuvant chemotherapy followed by surgery without postoperative complications, followed by chemotherapy.

DISCUSSION : Surgery is the cornerstone in the management of cervical neuroblastoma, it may be sufficient for the treatment of localized forms with favorable biology but many studies show that the combination of chemotherapy makes treatment more effective for localized forms and greatly improves the prognosis of inoperable tumors.

CONCLUSION : The neuroblastoma is a disease that requires a multidisciplinary approach in specialized centers so that patients can benefit from adequate care, regular and rigorous monitoring. while the anti-angiogenic strategies open new interesting ways not only in the treatment of the disease, but in the mastery of sequelae related to more aggressive therapeutic approaches.

ملخص

المؤلف: محمد نجيب حاجي

كلمات مفتاحية: ورم العصبية العنقية - أطفال - تكفل العلاجي

مقدمة: ورم العصبية هو ورم خبيث يصيب الطفل ويتميز بتنوع سريري كبير يتطور من مرض بسيط تقريبا إلى مرض عضال . إن العوامل التوقعية التي تفسر هذا المتغير تتمثل في السن ومرحلة تقدم المرض ومجموعة من الخصائص البيولوجية التي تسمح بتركيز ورم العصبية في مجموعات ذات مخاطر هي التي تحدد استراتيجيات علاجية مختلفة. كما تقدم هذه الدراسة توضيحات حول دور الجراحة في معالجة الشكل العنقي من ورم العصبية.

المواد والطرق: دراسة استعادية على مدى 11 سنة همت ستة ملفات من أورام العصبية الرقبية والعصبية الرقبية-الصدرية.

النتائج: من بين الحالات الست في هذه السلسلة، كانت جميعها إناثا و تراوح عمر الحالات عند التشخيص بين ستة أشهر والأربع سنوات. وخضعت جميع الحالات لعلاج كيميائي قبلي تلاه جراحة تمت دون مضاعفات بعدها، تلاها جرعة أخرى من العلاج الكيميائي.

مناقشة: إن الجراحة هي حجر الزاوية في علاج ورم العصبية العنقية، وقد تكون كافية لمعالجة الأشكال المحدودة من الورم بوجود بيولوجيا مواتية، ولكن العديد من الدراسات تبين أن جمع العلاج الكيميائي إلى الجراحة يجعل النتائج أكثر فعالية للأشكال المحدودة ويحسن كثيرا من التكهن و المآل بالنسبة لأورام الغير صالحة للعمل الجراحي إبتداءا.

خاتمة: إن ورم العصبية مرض يتطلب مقاربة شمولية للعلاج في مراكز متخصصة حتى يتمكن المرضى من الاستفادة من العلاج الملائم والتتبع الدائم بجودة عالية. في حين أن استراتيجيات مضادات تكوين الأوعية الدموية فتحت أبوابا ليس فقط لعلاج المرض و لكن أيضا للتحكم في المضاعفات التي تسببها علاجات أخرى أكثر عدوانية.

Serment

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.

وقسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم
والله أكبر

اقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.

التكفل العلاجي الجراحي بورم العصبية العنقية دراسة حول ستة حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : محمد نجيب حاجي

المزداد في: 03 أكتوبر 1985 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم العصبية العنقية - الأطفال - تكفل العلاجي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد نجيب بنحماموش

أستاذ في جراحة الأطفال

مشرف

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد: محمد خطاب

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيد: امبارك عبد الحق

أستاذ في جراحة الأطفال

السيدة : نجاة العلمي

أستاذة في التشريح الدقيق