



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°251/21

ASPECTS CLINIQUES, PARACLINIQUES, ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DU NÉPHROBLASTOME

(à propos de 30 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/07/2021

PAR

M. BOUZHIR ADAM

Né le 04 Avril 1995 à ER-RICH

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Néphroblastome- Oncologie pédiatrique - Chirurgie

JURY

M. BOUABDALLAH YOUSSEF PRÉSIDENT

Professeur de Chirurgie pédiatrique

M. KISRA MOUNIR RAPPORTEUR

Professeur de Chirurgie pédiatrique

M. KHATTALA KHALID..... } JUGES

Professeur de Chirurgie pédiatrique

M. MAHMOUDI ABDELHALIM }

Professeur agrégé de Chirurgie pédiatrique

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	8
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES FIGURES	13
INTRODUCTION	14
RAPPEL	17
I. Embryologie.....	18
1. Pronephros : Le rein primitif	18
2. Mésonéphros : rein intermédiaire	18
3. Métanéphros : rein définitif	19
II. Anatomie	21
1. Situation et Anatomie descriptive	21
2. Morphologie externe	21
3. Morphologie interne	22
4. Moyens de fixités	23
5. les rapports du rein.....	24
6. Vascularisation, innervation et lymphatiques du rein	26
III. Histologie du Rein	29
IV. Néphroblastome et Protocole SIOP.....	34
MATERIELS ET METHODES	36
1. Période	37
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	37
3. Analyse statistique	37
4. Fiche d'exploitation : ANNEXE 2.....	37
RESULTATS	38
I. Données épidémiologiques	39

1. Age	39
2. Sexe	40
3. Lieu géographique	41
4. Données socio-économique (NSE).....	43
a. Niveau socio-économiques	43
b. Milieu social	44
5. Coté atteint	45
6. Couvertures médicales	46
II. Données cliniques	47
1. Durée d'évolution des symptômes	47
2. Signes d'appel et manifestations cliniques	47
3. Examen clinique	48
a. Examen général	48
b. Examen abdominal	48
c. Examen pleuro-pulmonaire	48
d. Examen cardio-vasculaire	48
e. Examen des aires ganglionnaires	48
f. Examen des organes génitaux externes	48
g. Le reste de l'examen clinique.....	49
III. Données paracliniques	49
1. Bilan biologique	49
2. La radiographie pulmonaire	49
3. Radiographie ASP	49
4. L'échographie abdominale	50
5. Tomodensitométrie	50

6. L'IRM abdominale	51
IV. Données thérapeutiques	52
1. Chimiothérapie préopératoire	52
2. Chirurgie.....	52
3. Données anatomopathologiques.....	55
4. Chimiothérapie post-opératoire.....	58
5. Radiothérapie	58
V. Données évolutives	59
DISCUSSION.....	61
I. Particularités épidémiologiques sur le Néphroblastomes	62
II. Etiopathogénie	63
1. Les formes familiales	63
2. Les causes syndromiques du néphroblastome.....	63
3. Le néphroblastome non syndromique (sporadique)	65
III. Génétique et cancérogenèse du néphroblastome	66
1. Gènes prédisposant au néphroblastome	66
2. Les avancées récentes dans la prédisposition au néphroblastome	69
3. Cas particulier du Néphroblastomatose/Restes néphrogéniques	71
IV. Clinique	72
1. Signes d'appel	72
2. L'examen clinique	74
V. Paraclinique	75
1. Bilan biologique	75
2. Imagerie	75
2.1. Abdomen sans préparation	75

2.2.	L'échographie abdominale	75
2.3.	Tomodensitométrie	77
2.4.	IRM abdominale	80
2.5.	Bilan d'extension	81
a.	Local	81
b.	A distance :	82
VI.	Le diagnostic anténatal du néphroblastome	84
VII.	Prise en charge thérapeutique	85
	Approches du COG and SIOP dans le traitement du Néphroblastome	85
1.	Chimiothérapie	86
2.	Le traitement chirurgical	87
2.1.	Historique	87
2.2.	Protocoles	88
2.3.	NEPHRECTOMIE A CIEL OUVERT	90
2.3.1.	Urétéro-néphrectomie totale élargie :	90
2.3.1.1.	Anesthésie et monitoring	90
2.3.1.2.	Voie d'abord	90
2.3.1.3.	Exploration	91
2.3.1.4.	Néphrectomie	92
2.3.2.	Néphrectomie partielle conservatrice	92
2.3.2.1.	Installation et voie d'abord	93
2.3.2.2.	Les types d'intervention	93
2.3.2.2.1.	Néphrectomie partielle polaire supérieure ou inférieure	93
2.3.2.2.2.	La résection cunéiforme	94
2.3.2.2.3.	L'énucléation tumorale	94

2.3.2.2.4. La chirurgie conservatrice ex situ	94
2.3.2.3. Avantages et complications de la néphrectomie partielle	96
2.3.3. Chirurgie du néphroblastome avec extension dans la veine rénale ou la VCI	96
2.4. La chirurgie mini-invasive (CMI)	97
2.5. Autres aspects chirurgicaux particuliers	99
2.5.1. Chirurgie sur tumeur bilatérale ou sur rein unique	99
2.5.2. La chirurgie en urgence	99
2.5.3. Chirurgie des néphroblastomes métastatiques (STADE IV).....	100
2.5.3.1. Chirurgie de métastase pulmonaire.....	100
2.5.3.2. Chirurgie de métastase hépatique	101
2.5.3.3. Chirurgie des métastases osseuses	101
2.5.4. Chirurgie de néphroblastome sur rein en fer à cheval	102
2.6. CLASSIFICATION PAR STADE ET TYPE HISTOLOGIQUE	104
2.6.1. Sagaing du protocole SIOP 93	105
2.6.2. Sagaing selon la SIOP 2001	106
2.6.3. Critères NWTSG pour la classification du néphroblastome	107
2.6.4. Classification SIOP de l'histologie du Néphroblastome	108
VIII. Perspectives thérapeutiques	109
IMMUNOTHERAPIE	109
A. Vue générale	109
B. Vaccins contre le cancer	109
C. Les inhibiteurs des points de contrôle	111
D. Thérapie par cellules T à récepteurs d'antigènes chimérique (CAR-T)	113
E. Immunothérapies basés sur virus oncolytiques	114
F. Environnement immunitaire du Néphroblastome.....	114

G. L'immunothérapie comme perspective réelle dans le traitement du néphroblastome	115
IX. Evolution et facteurs pronostiques	117
CONCLUSION	121
RESUME	123
ANNEXES	130
BIBLIOGRAPHIE	145

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP	: Adénopathie
ASP	: Abdomen sans préparation
ATCD	: Antécédents
AEG	: Altération de l'état générale
APC	: adenomatous polyposis coli
AMG	: Amaigrissement
CAR-T	: cellules T à récepteurs d'antigènes chimérique
CD	: Cluster de différenciation
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CMI	: chirurgie mini-invasive
CNOPS	: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale
CNSS	: Caisse nationale de sécurité sociale
COG	: children's oncology group
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CRP	: C - reactive protein
CTLA-4	: protéine A4 associée au lymphocyte T cytotoxique
CTNNB1	: Catenin beta-1
CVC	: Circulation Veineuse Collatérale
DVL	: dishevelled
ECBU	: Examen cytbactériologique des urines
EFR	: Event-free survival
FAM123B	: Family with Sequence similarity 123B
FAR	: Forces armées royales (mutuelle)
GFAOP	: Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique

GPC 3	: Glypican 3
GSK3B	: Glycogen synthase kinase 3 beta
HTA	: Hypertension artérielle
HMG	: Hépatomégalie
IGF	: Insulin-like growth factor
IM	: Insuffisance mitrale
IPC	: inhibiteur de point de contrôle
IT	: Insuffisance tricuspide
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
J	: jour
kD	: Kilodalton
LDH	: Lactate déshydrogénase
NBL	: Neuroblastome
NCI	: National Cancer Institute
NFS	: Numération formule sanguine
NPH	: Néphroblastome.
NSE	: niveau socio-économique
NWTSG	: National Wilms tumor study group
OS	: Overall survival
OV	: Oncolytic virus
PAF	: Polymerase-Associated Factor
PPP	: péritoine pariétale postérieur
PDQ	: Parallel data query
RAMED	: Régime d'assistance médicale pour les économiquement-démunis
RFC	: Rein en fer à cheval

RTC	: Renal Tumor Comittee
SIOP	: Société internationale d'oncologie pédiatrique
SRCC	: Sarcome rénal à cellules claires
SMG	: Splénomégalie
TAP	: Thoraco–abdomino–pelvienne
TCA	: temps de céphaline activée
TDM	: Tomodensitométrie
TP	: taux de prothrombine
UNTE	: urétéro–néphrectomie totale élargie
USA	: United states of America (Etats–Unis d'Amérique)
VCI	: Veine cave inferieure
VR	: veine rénale
WT	: Wilms' Tumor

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Manifestations cliniques en fonction des patients

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction de délai entre la fin de chimiothérapie
préopératoire et la chirurgie

Tableau 3 : Répartition des patients selon les stades SIOP à partir des données
anatomopathologiques

Tableau 4 : Les principaux syndromes se présentant avec le néphroblastome

Tableau 5 : Staging du protocole SIOP 93

Tableau 6 : Critères NWTSG pour la classification du néphroblastome

Tableau 7 : Niveaux de risque suivant le type histologique de la tumeur selon la
classification SIOP

Liste des graphiques :

Graphique 1 : graphique en secteur montrant la répartition des patients par tranche d'âge

Graphique 2 : histogramme montrant la répartition des cas en fonction du sexe

Graphique 3 : Répartition des patients en fonction de la ville d'origine

Graphique 4 : Répartition des patients en fonction de la ville d'habitation

Graphique 5 : Répartition des cas en fonction du niveau socio-économique

Graphique 6 : Répartition des cas en fonction du milieu social

Graphique 7 : Répartition des cas en fonction du coté atteint

Graphique 8 : Répartition des cas en fonction du système de couverture médicale

Graphique 9 : Répartition des patients en fonction de l'extension de la tumeur

Graphique 10 : Répartition des cas métastatiques en fonction du siège de métastases

Graphique 11 : Représentation en graphiques de la répartition des patients en fonction des stades SIOP anatomopathologiques

Graphique 12: Nombre de patients en fonction du type histologique

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : coupe sagittale schématisée montrant le développement du métanéphros chez un embryon au 5^{ème} semaine

Figure 2 : morphologie interne du rein

Figure 3 : coupe longitudinale schématisée du rein montrant sa vascularisation artérielle

Figure 4 : présentation schématisée montrant la constitution du glomérule

Figure 5 : Vue schématisée d'un néphron

Figure 6 : Survie sans événements en fonction de l'hétérozygotie des locis 16q et 1p

Figure 7 : caractéristiques des restes néphrogéniques périlobaires et intralobaires

Figure 8 : Illustrations cliniques montrant différents patients se présentant avec une masse abdominale.

Figure 9 : Coupe longitudinale chez un enfant de 2 ans en regard du flanc droit : Mise en évidence échographique d'une masse (1) se développant au dépend du pôle supérieur du rein (2), l'écho structure tissulaire, l'âge et l'origine rénale sont les arguments en faveur du diagnostic du néphroblastome

Figure 10 : Coupe axiale de TDM abdominale montrant un néphroblastome au dépend du rein gauche

Figure 11 : IRM d'un enfant de 7 ans (coupe sagittale) se présentant avec douleur abdominale en rapport avec un néphroblastome large

Figure 12 : une incision transversale sus-ombilicale large, permettant l'exploration de l'abdomen et le rein controlatéral

Figure 13 : Types de néphrectomies partielles : 1)- Néphrectomie polaire, 2)- Résection cunéiforme, 3)-Hémi-néphrectomie, 4)-Tumorectomie

Figure 14 : Extraction de la pièce opératoire

INTRODUCTION

Le néphroblastome est la tumeur rénale maligne la plus fréquente (90%) en pédiatrie, elle se développe à partir du tissu embryonnaire rénal, et touche les enfants avec un âge de prédilection entre 1–5 ans avec un pic entre 2 et 3 ans, elle représente 8–12 % des cancers de l'enfant.

Le néphroblastome est appelé aussi la tumeur de Wilms', qui en a fait la description clinique en 1899, bien qu'elle a été documentée en premier par Rance en 1814. Elle est sporadique dans la quasi-majorité des cas, il existe une prédisposition génétique dans 10 % des cas et des formes familiales dans 1% des cas.

Le néphroblastome se révèle le plus souvent à la suite d'une simple augmentation du volume abdominal (90%), parfois par une hématurie (10%), par un abdomen chirurgical aigu (rupture tumorale), ou suite à la découverte d'une HTA, rarement de façon fortuite.

Le diagnostic se fait essentiellement par l'imagerie. L'échographie, examen accessible, peu coûteux, est le premier examen à réaliser, elle va montrer la tumeur intra-rénale, et va préciser ses caractéristiques. La TDM abdominale est indispensable avant l'instauration du traitement, elle permet de confirmer les données de l'échographie et sert de référence avant le démarrage du traitement, une fois l'échographie et le scanner réalisés, l'ASP et l'UIV n'apporteront pas d'informations supplémentaires et n'ont donc pas d'intérêt, et ne sont donc pas utiles ; en cas d'accessibilité, l'IRM peut remplacer le scanner.

Le bilan morphologique recherche aussi une atteinte tumorale extrarénale par extension locale ou métastatique ganglionnaire, hépatique ou pulmonaire, le dosage des catécholamines urinaires est normal et trouve son intérêt essentiellement dans le diagnostic différentiel.

Le traitement du néphroblastome est basé (avec variabilité en fonction des différents protocoles) sur la chimiothérapie pré opératoire (tumeur très chimiosensible) suivie de chirurgie et chimiothérapie post-opératoire, et selon les stades : une radiothérapie post-opératoire sera réalisée.

La guérison est obtenue dans 70 à 90% des cas et peut être déclarée après 5 ans.

On essayera, dans notre thèse, à travers l'étude de cas de néphroblastomes au sein du service de la chirurgie A au CHU Ibn Sina de Rabat, de dégager les particularités épidémiologiques, cliniques et paracliniques ainsi que leurs modalités thérapeutiques, ainsi, on peut préciser les objectifs de notre étude en grandes lignes :

Objectifs de l'étude :

- Rapporter l'expérience du service chirurgie A dans la prise en charge globale du néphroblastome
- Etudier les aspects cliniques, paracliniques et épidémiologiques du néphroblastome de l'enfant au service de chirurgie A au CHU Ibn Sina de Rabat
- Etudier les modalités thérapeutiques du néphroblastome de l'enfant au service de chirurgie A au CHU Ibn Sina de Rabat

RAPPEL

I. Embryologie (1-95-96-100):

Les ébauches uro-génitales dérivent du mésoblaste intermédiaire, Dès le 18ème jour de la vie embryonnaire, les cordons néphrogènes se différencient dans un sens cranio-caudal.

La formation du haut appareil urinaire passe par un premier stade : le pronéphros, éphémère, puis le mésonéphros aussi transitoire et en fin le métanéphros qui correspond au rein définitif.

1. Pronéphros : Le rein primitif :

C'est un amas cellulaire qui se différencie à partir du cordon néphrogène (structure dérivant du mésoblaste intermédiaire) à partir de la 3 au 4ème semaine de vie embryonnaire, et régresse dès la 5ème semaine, il est non fonctionnel chez l'homme, il est dit : rudimentaire (au contraire de quelque espèces animales notamment des espèces aquatiques primitives)

2. Mésonéphros : rein intermédiaire :

Succède au pronéphros, apparaît à la 4ème semaine et disparaît à la 8ème semaine, il a un rôle épurateur transitoire, il se développe à partir du cordon néphrogène (sur le versant dorsal) et canal mésonéphrotique

Il se détache du cordon néphrogène jusqu'au-dessous de l'ectoderme de surface puis progresse dans un sens cranio-caudale jusqu'au cloaque où il se canalise formant le canal de Wolff.

3. Métanéphros : rein définitif

Le métanéphros se développe dans le **mésoblaste intermédiaire** de la région sacrée, à partir de **trois structures** :

- Le bourgeon urétéral qui est un diverticule épithélial dérivant de la partie caudale du canal de Wolff, il sera à l'origine de l'uretère, du pelvis rénal, des calices rénaux, et des conduits collecteurs.
- Le blastème métanéphrogène situé à la région caudale du cordon néphrogène, constitué du tissu mésenchymateux diffus et mal limité, il sera à l'origine des néphrons et de la capsule rénale
- Le réseau capillaire glomérulaire d'origine pas toujours claire (cordon néphrogène ? Vasculogenèse ? Blastème métanéphrogène ?)

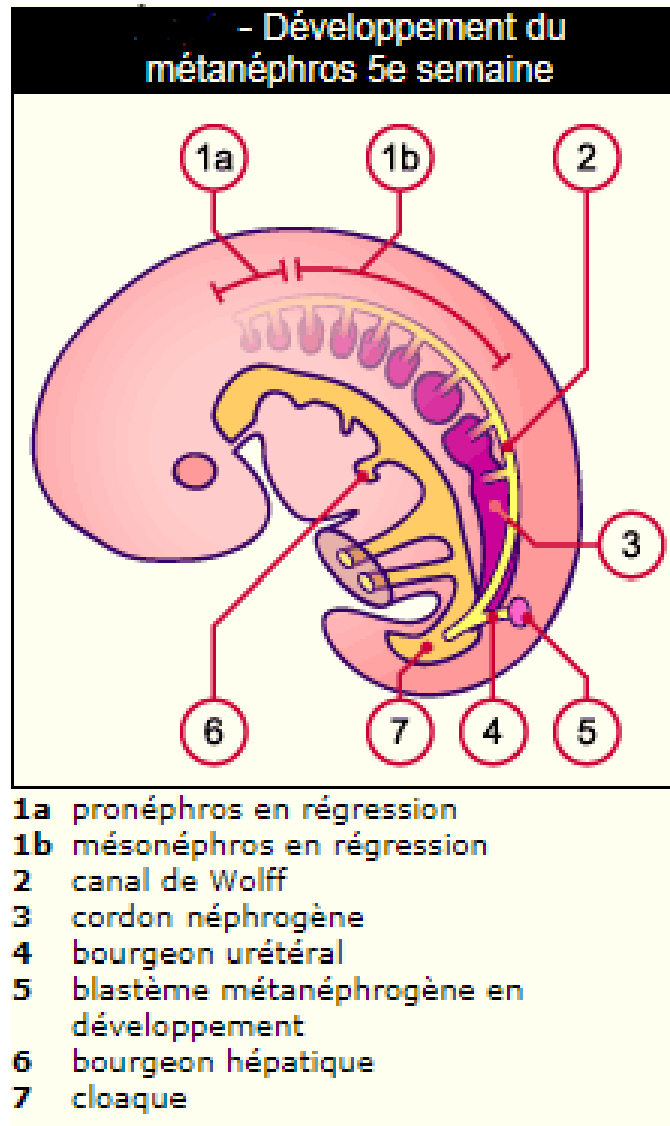


Figure 1 : coupe sagittale schématique montrant le développement du métanéphros
chez un embryon au 5ème semaine (01)

II. Anatomie (2-3-4-98) :

1. Situation et Anatomie descriptive :

Les reins sont les organes assurant la filtration du sang et la production de l'urine. Ils jouent un rôle essentiel d'épurateur et de régulateur de l'organisme

Les reins se situent dans l'espace rétro-péritonéal, où ils se projettent par leur face postérieure dans la région lombaire. Celle-ci constitue d'ailleurs la principale voie d'abord chirurgical du rein.

Ils sont placés entre la 11^e vertèbre thoracique et la 3^e lombaire (pour le rein gauche) et la 12^e vertèbre thoracique et l'espace entre la 3^e et la 4^e lombaire (pour le rein droit), le rein droit subissant la pression du foie sus-jacent.

2. Morphologie externe :

Les reins sont des organes aplatis, ovoïdes, dits « en haricot ». La face externe est convexe ; la face interne est concave, et accueille le hile qui se projette au niveau de la 1^{re} vertèbre lombaire : il constitue la zone de transit des éléments vasculo-nerveux et des voies excrétrices urinaires.

La surface des reins est lisse chez l'adulte, de couleur rouge-brune. En moyenne, ils ont pour hauteur 12 cm, largeur 6 cm, épaisseur 3 cm et pèse environ 150 g. Ces mensurations sont très variables d'un individu à un autre.

3. Morphologie interne :

L'intérieur des reins se divise en trois parties (de l'extérieur à l'intérieur) :

- La capsule rénale : fibreuse, facilement clivable du parenchyme
- Le cortex : la partie périphérique. De couleur pâle et d'environ 1 cm d'épaisseur, il recouvre la médullaire.
- La médullaire : au centre, est de couleur brun-rouge. Elle renferme des millions d'unités de filtrations : les néphrons. Ces structures sont dotées d'un glomérule, petite sphère où s'effectue la filtration du sang et l'élaboration de l'urine. Ils sont également constitués de tubules directement impliqués dans la modification de la composition de l'urine.

Elle comprend des éléments de forme pyramidale appelées les **pyramides de Malpighi**. Il y en a 10 à 18 par rein. Au sommet de chaque pyramide, se trouve un **calice** s'ouvrant sur le **bassinnet**. La base de chaque pyramide est prolongée par des **pyramides de Ferrein** (ou irradiations médullaires)

Entre les pyramides de Malpighi, on distingue des colonnes appelées colonnes de Bertin

- Les calices et le bassinnet sont des cavités collectrices d'urine. Les calices reçoivent l'urine depuis les néphrons qui est ensuite déversée dans le bassinnet. L'urine s'écoule ensuite par les uretères jusqu'à la vessie, où elle sera stockée avant d'être évacuée.

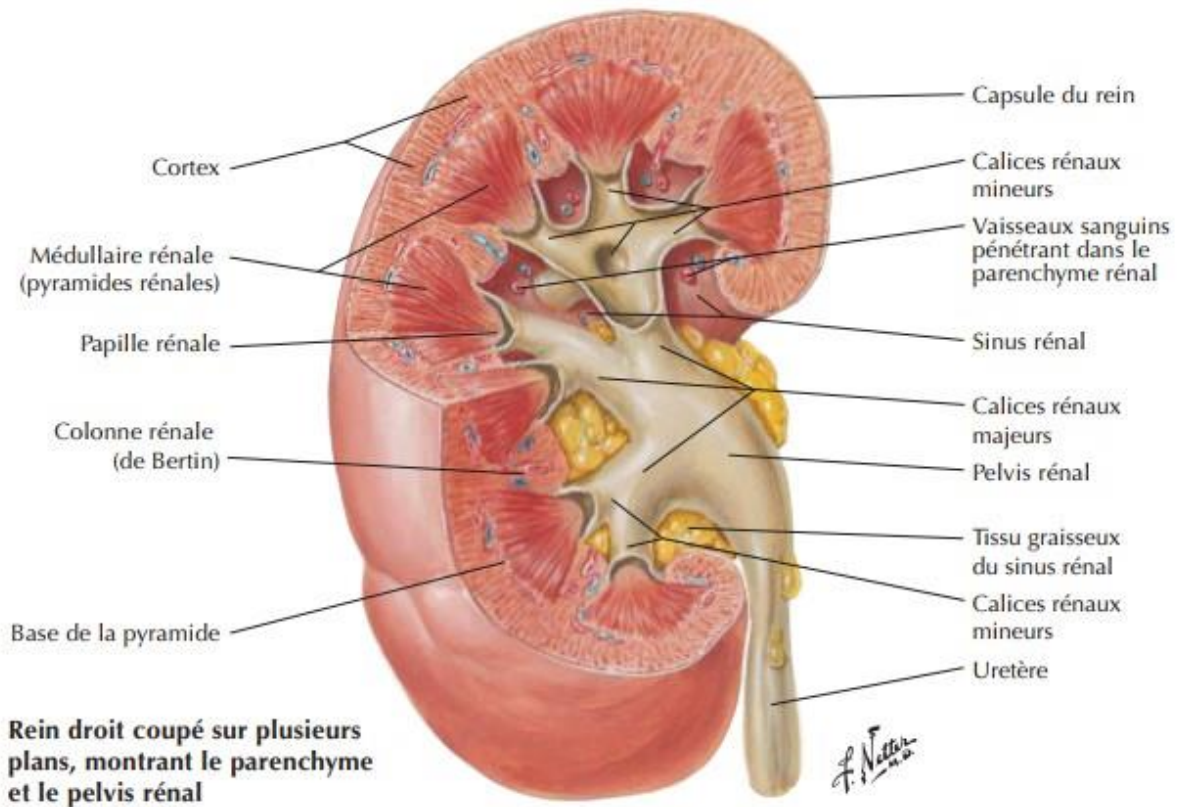


Figure 2 : morphologie interne du rein (97)

4. Moyens de fixités :

Les principaux moyens de fixité du rein sont : le fascia rénal et la capsule adipeuse péri-rénale.

4.1. Le fascia rénal

Le rein et la surrénale sont enveloppés par le fascia rénal (ou péri rénal), qui comprend deux feuillets : antérieur (feuillelet pré-rénal), et postérieur (feuillelet rétro-rénal), ces deux feuillets s'adhèrent autour du rein et se projettent en dedans aux éléments du pédicule rénal, constituant la loge rénale qui est entièrement fermée, la surrénale est contenue aussi dans cette loge, séparée du rein par une expansion fibreuse : la lame inter-surrénalo-rénale

4.2. La capsule adipeuse

Dans la loge rénale, le rein est séparé du fascia péri rénal par une capsule adipeuse. C'est un amas de tissu cellulo-graisseux, molle, fluide, elle est plus épaisse sur la face postérieure du rein et à l'extrémité inférieure. La loge rénale est retro-péritonéale : le péritoine postérieur répond au feuillet antérieure du fascia péri rénal.

D'autres moyens de fixité jouent aussi un faible rôle dans la fixation des reins, ce sont : les vaisseaux rénaux, le péritoine pariétal qui adhère à la face antérieure des reins, l'effet de la pesanteur.

5. les rapports du rein

Le rein présente 2 faces : postéro-interne, antéro-externe, 2 bords : interne, externe, et 2 pôles : supérieur et inférieur

5.1. La face postéro-interne :

♦ *A la partie supérieure thoracique :*

- Muscle diaphragmatique
- Cul de sac costo-diaphragmatique
- Dernier espace intercostal

♦ *A la partie inférieure lombaire : de dedans en dehors*

- Muscle grand psoas,
- Muscle carré des lombes
- Muscle transverse

5.2. La face antéro-externe :

♦ Le rein droit :

En haut : face inférieure du foie

En bas : mésocolon transverse et Angle colique droit

En dedans : portion descendante du duodénum (D2) accolée par le fascia de Treitz

♦ Le rein gauche :

En haut : La face postérieure de l'estomac qui est intrapéritonéal et la face interne de la rate et pédicule splénique

Plus bas : La queue du pancréas

La moitié inférieure est barrée par le mésocolon transverse, l'angle colique gauche et anses grêles

5.3. Le bord interne :

Le pédicule rénal sortant du hile rénal, formé par l'artère rénal, la veine rénale, le bassinet, VCI à droite, aorte à gauche

5.4. Le bord externe :

Le péritoine formant la gouttière pariéto-colique

5.5. Le Pole supérieur :

La surrénale séparée du rein par la lame inter-surrénalo-rénale

5.6. Le pole inférieur :

L'uretère lombaire initial et les vaisseaux génitaux

6. Vascularisation, innervation et lymphatiques du rein (4)–(5)–(6)–(97) :

6.1. Les artères :

Chaque rein est vascularisé par une seule volumineuse artère : l'artère rénale, une droite et une gauche

Les artères rénales droite et gauche branches collatérales de l'aorte abdominale pénètrent chacune le hile correspondant. Et se divisent en 2 troncs **antérieur et postérieur**, parfois existe un tronc **inférieur**.

Les troncs primaires antérieur et postérieur, se subdivisent plusieurs fois au niveau du sinus, et forment deux arborisations, l'une : antérieure appelée pré-pyélique (en avant du bassin), l'autre postérieure dite rétro-pyélique (en arrière du bassin). Ces artères pénètrent ensuite le parenchyme rénal, cheminant à la surface des pyramides rénales jusqu'à leur base. Ces artères sont dits **artères péri-pyramidales** ou **artères inter-lobaires** (ces artères sont de type terminal c'est-à-dire ne s'anastomosent pas entre elles).

Chaque artère inter-lobaire s'incurve à la base de la pyramide de Malpighi, devenant alors **artère arquée**, cette dernière se divise au niveau de la base de la pyramide rénale en plusieurs **artérioles inter-lobulaires**.

- Chaque artériole inter-lobulaire se dirige vers la capsule rénale, la traverse, puis s'anastomose avec les artères de la capsule.
- Chaque artériole inter-lobulaire donne des branches collatérales : les **artères afférentes glomérulaires** qui se divisent et forment un peloton vasculaire appelé **glomérule de Malpighi** entouré une capsule : la capsule de Bowman, l'ensemble constitue le **corpuscule de Malpighi** qui se trouve dans le labyrinthe.

Du glomérule de Malpighi partent **des artères efférentes** qui donnent un réseau capillaire artérielle, ce dernier se continue par un réseau capillaire veineux, qui se draine par une veinule, puis dans une veine inter-lobulaire, ce premier circuit artério-veineux constitue **la circulation fonctionnelle** du rein responsable de la filtration glomérulaire et la formation de l'urine primitive.

La circulation nourricière : les artères arquées au niveau de la base des pyramides rénales donnent des artères qui pénètrent dans la pyramide de Malpighi, ce sont les **artères droites**, ces dernières donnent par la suite un réseau capillaire artérielle au niveau des parois des tubes urinifères, puis se continue par un réseau capillaire veineux, qui se draine par des veines droites qui se jettent dans un réseau veineux sus pyramidal.

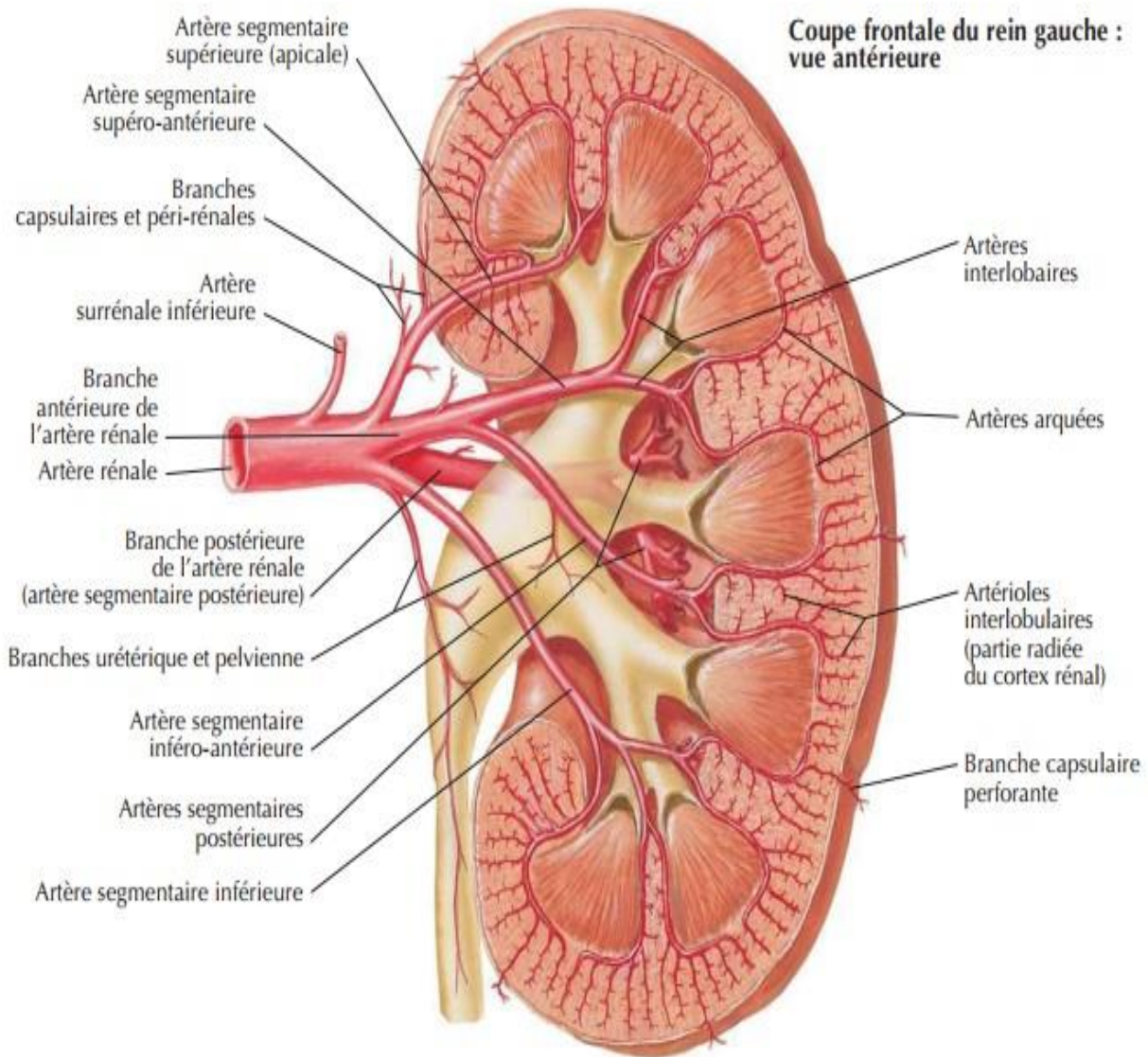


Figure 3) : coupe longitudinale schématique du rein montrant sa vascularisation artérielle (97)

6.2. Les veines :

Les veines inter-lobulaires reçoivent les veines sous capsulaires anastomosées avec les veines de la capsule rénales, puis se drainent dans un réseau veineux sus pyramidal, qui reçoit les veines droites et se continue par les veines péri pyramidales qui convergent vers le sinus du rein pour former les troncs d'origine de la veine rénale, cette dernière se jette dans la veine cave inférieure.

6.3. Les lymphatiques :

On distingue :

Le **Plexus lymphatique intra-rénal** : entoure les tubules, il accompagne la veine rénale, et se draine vers les nœuds lymphatiques latéro-aortiques et latéro-caves.

Le **Plexus lymphatique capsulaire** : est situé dans la capsule fibreuse et adipeuse, il rejoint les lymphatiques du hile.

6.4. Innervation :

L'innervation du rein provient du plexus cœliaque, des plexus aortico-rénaux et des nerfs splanchniques

III. Histologie du Rein (7)-(8)-(9) :

Le rein est considéré comme une glande tubuleuse composée sécrétant de l'urine.

Le parenchyme rénal est constitué par un grand nombre de tubes urinaires, de vaisseaux sanguins et de nerfs développés au sein d'une atmosphère conjonctive délicate.

Le tube urinaire est considéré comme l'unité histologique et physiologique du rein, et est constitué de néphron et le tube collecteur :

- Le néphron assure la sécrétion de l'urine
- Le tube collecteur est un canal excréteur qui est responsable du transport de l'urine jusqu'au bassinet.

a. **Le néphron :**

Chez l'Homme, on compte environ 1 à 4 million de néphrons dans chaque rein. Chaque néphron est constitué de deux parties : un glomérule, se continuant par les tubules rénaux.

♦ **Le glomérule** : (siège de la filtration) :

Situé dans la substance corticale, il est constitué de :

- **Un réseau capillaire** qui comprend des artères glomérulaires afférentes et efférentes ainsi que leurs ramifications (artérioles) ; l'ensemble constitue le **glomérule vasculaire**.
- **Une chambre de filtration** limitée par la capsule de Bowman. Cette dernière présente 2 feuillets : un feuillet pariétal, se continuant avec l'épithélium du tube contourné proximal. Un feuillet viscéral, constitué d'une couche discontinue de cellules ayant de multiples prolongements cytoplasmiques, appelées : podocytes. Les 2 feuillets délimitent un espace appelé l'espace de Bowman.

L'ensemble peloton capillaire et capsule de Bowman forme le **corpuscule de Malpighi**. Celui-ci présente alors :

- Un **pôle vasculaire** : où les artérioles afférentes et efférentes entrent et sortent du glomérule.
- Un **pôle urinaire** : à l'extrémité opposée se continuant avec le tube contourné proximal.

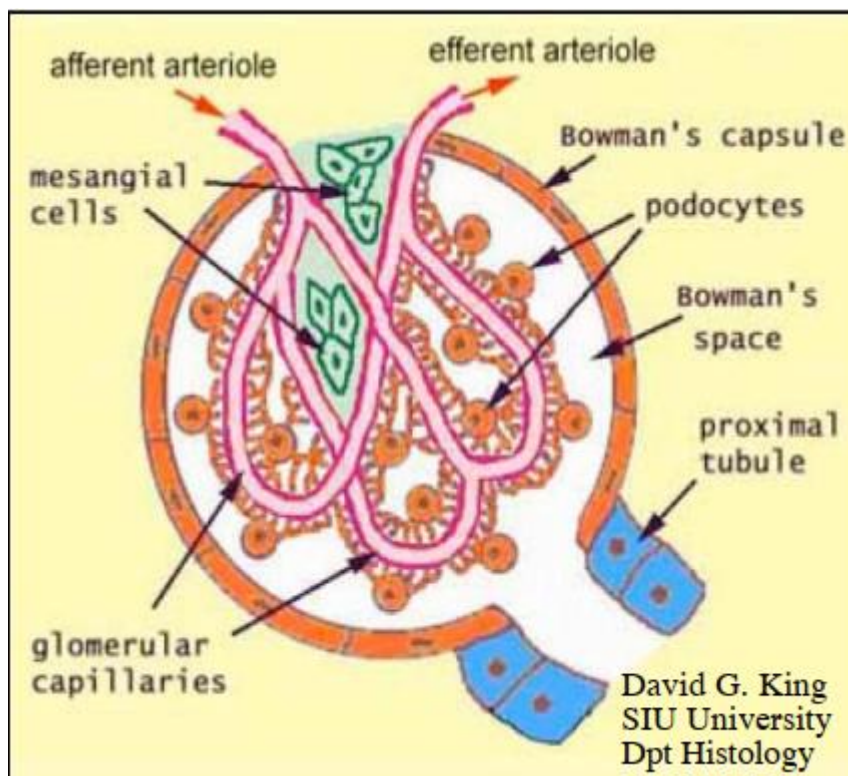


Figure 4 : présentation schématique montrant la constitution du glomérule (11)

♦ **Le tubule** (niveau de réabsorption sécrétion)

Formé du tube proximal, l'anse de henlé et le tube distal.

– **Le tube proximal**

C'est la portion la plus longue du néphron, fait suite au corpuscule de Malpighi, elle comprend une portion initiale (appelée pars convoluta), localisée dans le cortex, et une portion droite (pars recta), se terminant dans la médullaire contournée. C'est un

tube sinueux s'engageant par sa partie terminale soit directement au niveau de la pyramide de Malpighi, soit au niveau de la pyramide de Ferrein. Il est limité par un épithélium prismatique (bas) simple.

– **L'anse de Henlé**

Entièrement siégeant au niveau des rayons médullaires et des pyramides de Malpighi. Elle est constituée de 3 segments : une branche descendante épaisse, un segment grêle et une branche ascendante épaisse. La branche ascendante s'engage dans le labyrinthe cortical un peu au-dessous du niveau du glomérule d'origine et pénètre entre les vaisseaux afférents et efférents pour avoir un contact intime avec le pôle vasculaire glomérulaire. La partie du tube s'étendant au-delà du pôle vasculaire est appelé le tube contourné distal.

Le segment grêle de l'anse de Henlé présente un épithélium pavimenteux simple qui limite une lumière réduite mais nette.

- La branche ascendante large de l'anse de Henlé est revêtue de cellules cubiques basses
- **Le tube distal contourné** forme la continuité du tube urinaire dans la substance corticale. C'est un tube sinueux bordé de cellules cubiques petites avec des surfaces libres lisses (pas de bordure en brosse).

b. Les tubes collecteurs

Ce sont des conduits excréteurs, non considérés comme faisant partie du néphron.

On distingue 2 types de cellules au niveau de tube collecteur :

Les cellules principales et les cellules intercanalaires, les cellules principales constituent le type le plus représenté. Chaque tube contourné distal trouve sa continuité au tube collecteur par une courte branche latérale de ce dernier au niveau de pyramide de Ferrein où se trouvent plusieurs de ces branches. Le tube collecteur pénètre la pyramide de Ferrein, puis descend dans la médulla, où il s'anastomose avec de nombreux autres tubes collecteurs pour former de grands canaux qui s'ouvrent à l'apex d'une papille. Ce sont les tubes papillaires (ou **tubes de Bellini**) dont les multiples ouvertures grandes et serrées donnent à la papille l'apparence d'un tamis par où s'écoule l'urine dans les petits calices. Les cellules bordant ces canaux ont des tailles qui varient de la forme cubique basse dans les parties proximales jusqu'à la forme cylindrique haute dans les tubes papillaires principaux.

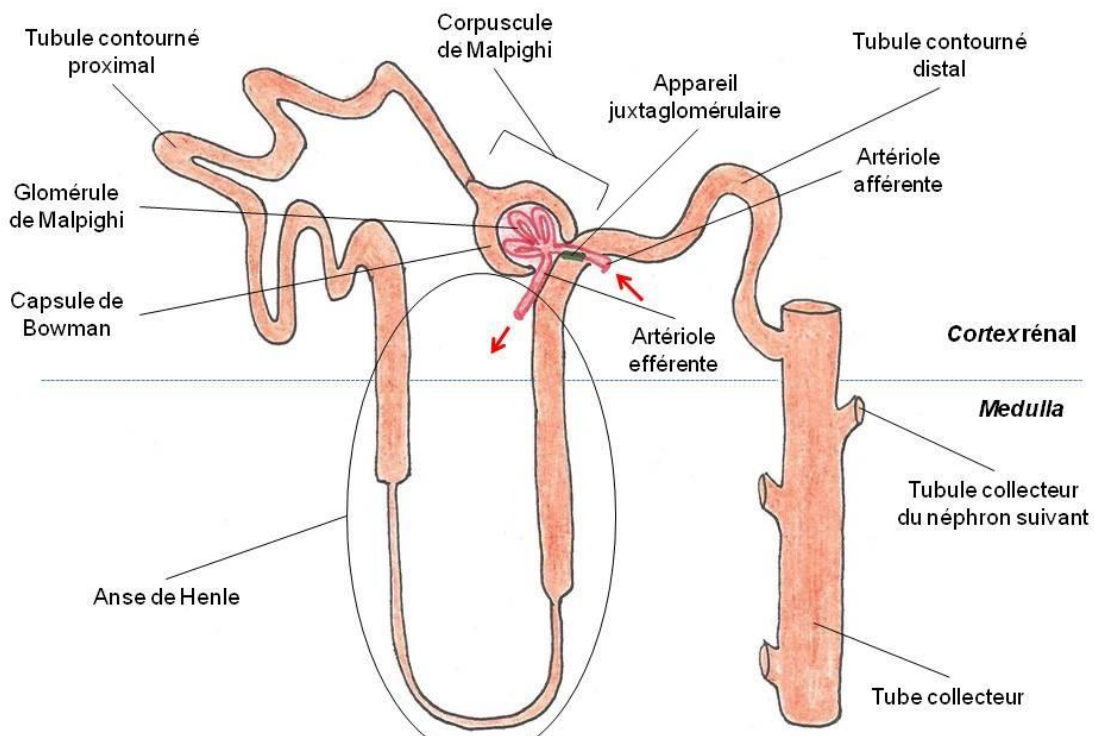


Figure 5 : Vue schématique d'un néphron

IV. Néphroblastome et Protocole SIOP (18-19-21-22-34) :

Le Néphroblastome est la tumeur maligne du rein la plus fréquente chez l'enfant. Ainsi que la tumeur abdominale la plus fréquente chez l'enfant, Il s'agit d'une tumeur embryonnaire qui touche le plus souvent l'enfant de 1 à 5 ans. Il peut se révéler de manière fortuite par la découverte d'une masse abdominale, ou par les signes fonctionnels de compression ou par une hématurie. Certains malformations congénitales sont à risque accru de survenue d'un néphroblastome : Antiride, Hémihypertrophie corporelle, Anomalies génito-urinaires (Rein en fer à cheval, Duplicité), cependant, la plupart des néphroblastomes surviennent chez des enfants sans antécédents. Le développement de ces tumeurs est déterminé par des anomalies (au sein des cellules tumorales) d'une famille de gènes suppresseurs de tumeurs (WT) portés par le chromosome 11 qui contrôle la différenciation du rein au stade embryonnaire . Le diagnostic est un diagnostic d'imagerie en l'absence de marqueur tumoral spécifique. Le traitement est souvent une exérèse par néphrectomie totale élargie, mais celle-ci reste le plus souvent proposée après une chimiothérapie préopératoire de réduction tumorale, permettant également le traitement précoce des micro-métastases. Le stade est défini en post-opératoire et permet de définir le traitement adjuvant post-opératoire nécessaire, chimiothérapie et éventuellement irradiation. Le pronostic est actuellement excellent avec plus de 90% de guérison, le plus souvent sans autre séquelle que la néphrectomie. La surveillance du rein controlatéral et des poumons, sièges possibles des métastases est nécessaire.

La place de la société international d'oncologie pédiatrique "SIOP" et Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique GFAOP : (07-103)

La société international d'oncologie pédiatrique "SIOP" est un organisme créé il y a près de 50 ans à Madrid, et a fixé comme objectifs : l'amélioration des connaissances et de la prise en charge du néphroblastome (103), dès lors la SIOP a conduit une série d'essais clinique randomisés, à noter essentiellement SIOP 9 : 1987 et 2001 et SIOP 93 (1993), concourant à l'optimisation continue de la prise en charge pour l'obtention des meilleurs résultats thérapeutique possibles

Le groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique est un groupe formé il y a à peu près 20 ans par des médecins français et africains avec comme objectif principal : une prise en charge adéquate des enfants atteints de cancer en Afrique, localement par du personnel soignant (104),

Les patients de notre série ont été traités suivant le protocole GFA Nephro-2005 (ANNEXE 1) élaboré par le GFAOP : amplement inspiré du protocole SIOP 9

MATERIELS ET METHODES

1. Période :

On mène dans notre travail une étude rétrospective, descriptive et analytique, sur une période de 3 ans à partir du janvier 2017 au décembre 2019 réalisée au sein du service de chirurgie A, à l'hôpital Maternité Ibn Sina de Rabat

2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

- Les patients inclus dans notre étude sont tous les patients opérés pour Néphroblastome au sein du service de chirurgie A pendant notre période d'étude
- Ils sont exclus de notre étude :
 - Tous les patients opérés pour d'autres pathologies et tout ce qui ne s'est pas avéré un néphroblastome après résultat anatomopathologique de l'étude des pièces de néphrectomie
 - Patients avec dossiers indisponibles (1 patiente)

3. Analyse statistique :

Comme support, on s'appuie dans notre étude sur les dossiers et les registres du service de la chirurgie A, ainsi que l'hôpital d'oncologie de l'hôpital maternité du CHU Ibn Sina à Rabat, les données ont été recueillies sur la fiche d'exploitation (Annexe 2) puis ont fait l'objet de saisie informatique et analyse statistique

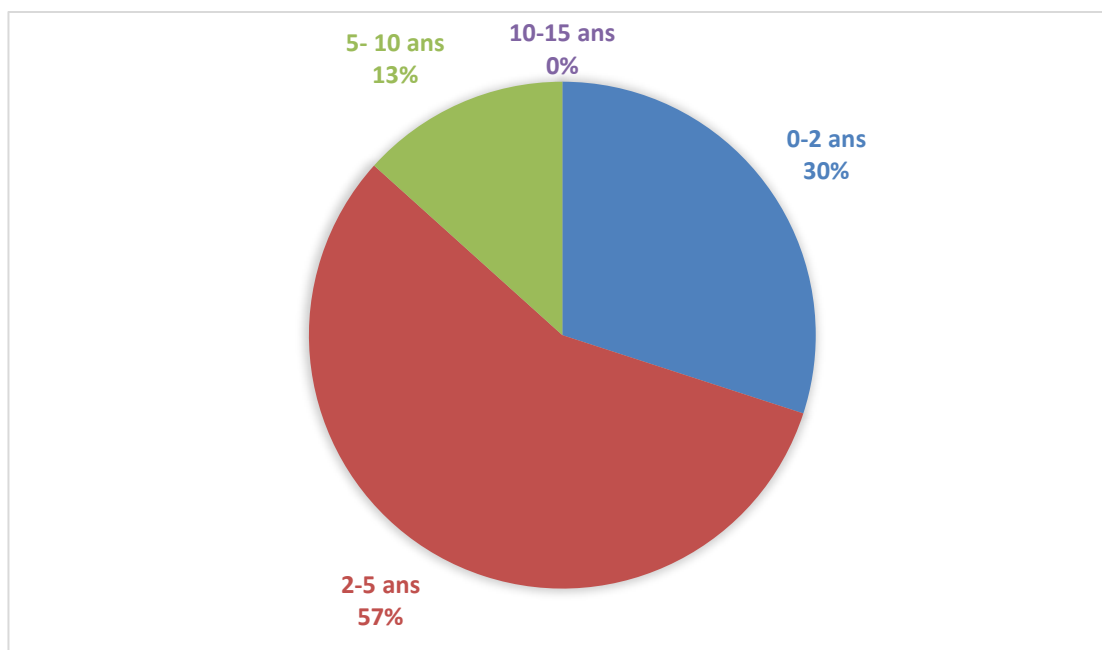
4. Fiche d'exploitation : ANNEXE 2

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Age :

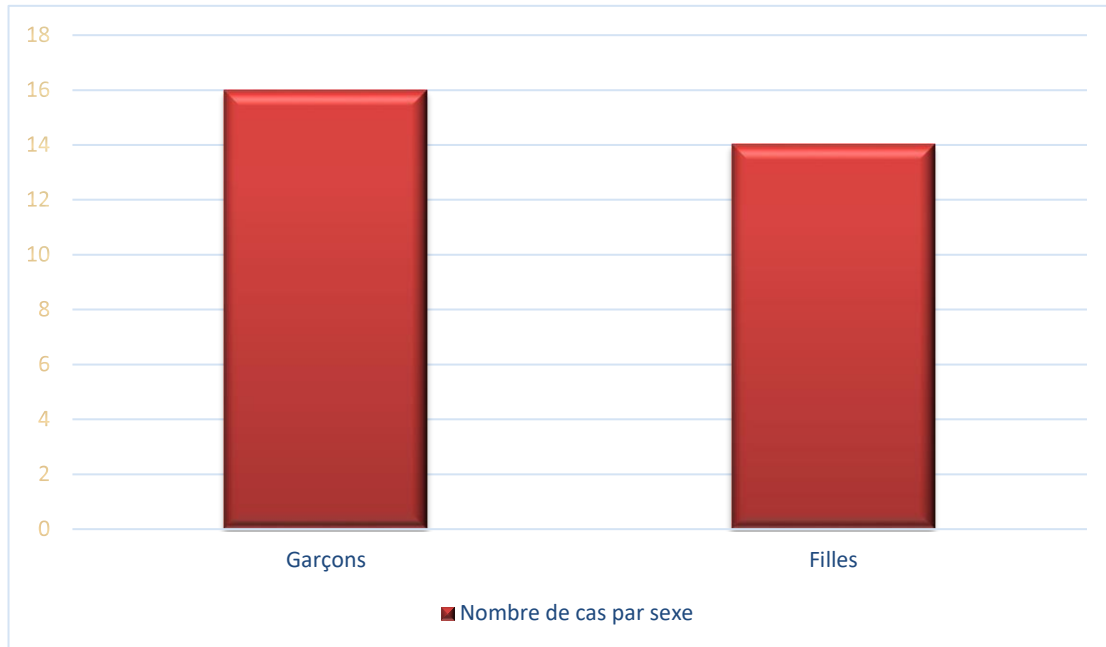
→ L'âge moyen des patients était à 3 ans avec des extrémités allant de 9 mois de minima à 9 ans de maxima, ci-dessous un graphique en secteurs montrant la répartition des patients en tranches d'âge



Graphique 1 : graphique en secteurs montrant la répartition des patients en tranches d'âge

2. Sexe :

Nous avons noté une discrète prédominance masculine avec 16 garçons (53.4%) pour 14 filles (46.6%)

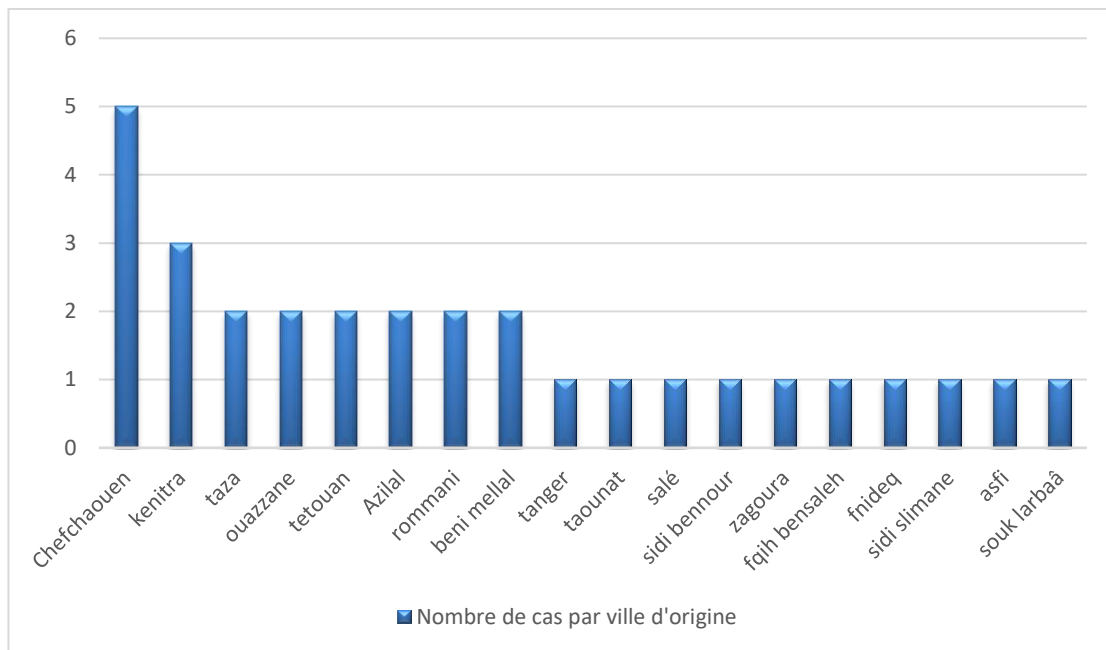


Graphique 2 : histogramme montrant la répartition des cas en fonction du sexe

3. Lieu géographique :

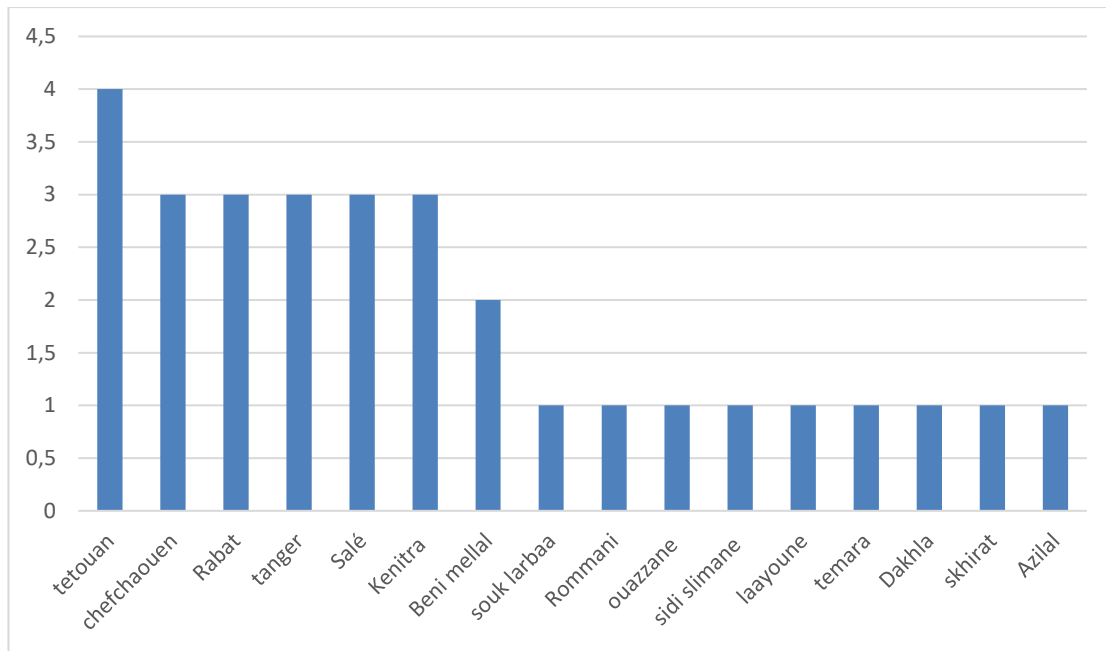
On a recueilli les résultats en fonction de ville d'origine et ville d'habitation

On a noté un nombre majoritaire des patients originaires de Chefchaouen (16.6%), suivie de Kenitra avec 10 % puis chacune de Taza, Rommani, Ouazzane, Tétouan, Azilal, Kenitra, Beni Mellal avec 6.7% des cas, puis Tanger, Taounat, Salé, Sidi Bennour, Zagoura, Fqih bensaleh, Fnideq, Sidi slimane, Asfi, avec un pourcentage de 3.3%



Graphique 3 : Répartition des patients en fonction de la ville d'origine

La répartition selon les villes d'habitation des patients est venue en faveur d'une légère majorité à Tétouan 13.3%, suivie de chacune de Chefchaouen, Rabat, Tanger, Salé, Kenitra avec 10%, puis Beni Mellal 6.7% et enfin chacune de Souk Larbaa, Rommani, Ouazzane, Sidi Slimane, Laayoune, Temara, Dakhla, Skhirat et Azilal 3.3%

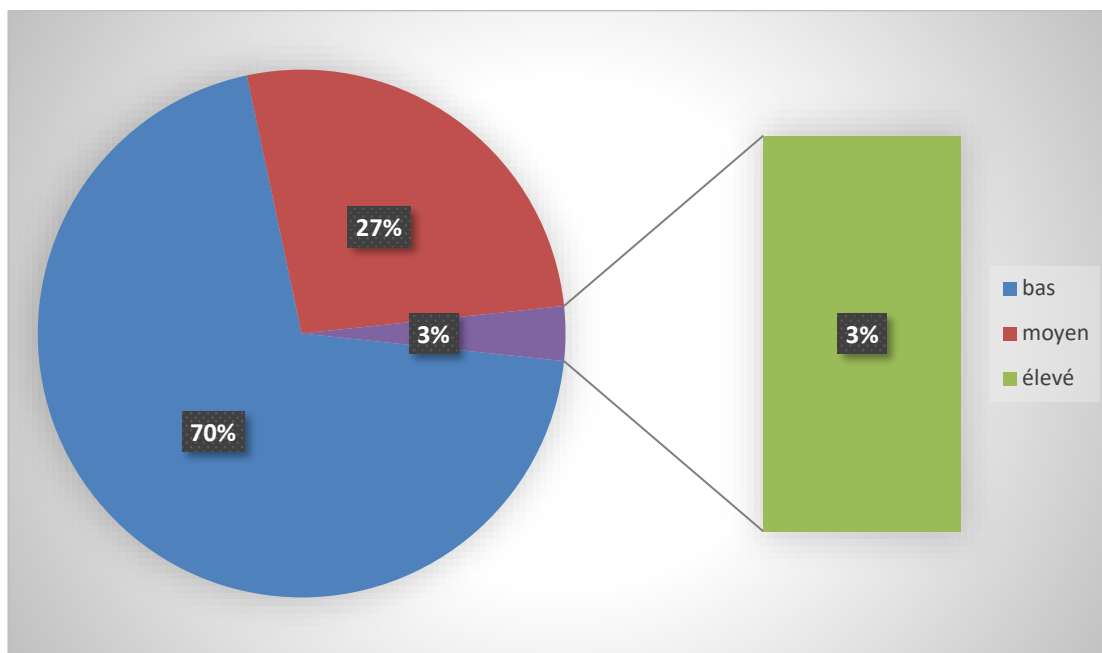


Graphique 4 : Répartition des patients en fonction de la ville d'habitation

4. Données socio-économique (NSE):

a. Niveau socio-économiques :

Nous avons noté une prédominance marquée des patients avec Niveau socio-économiques bas avec 70% des cas, suivi des patients avec un niveau socio-économique moyen : 27% des cas, avec seulement 1 cas ayant un NSE élevé 3.3%

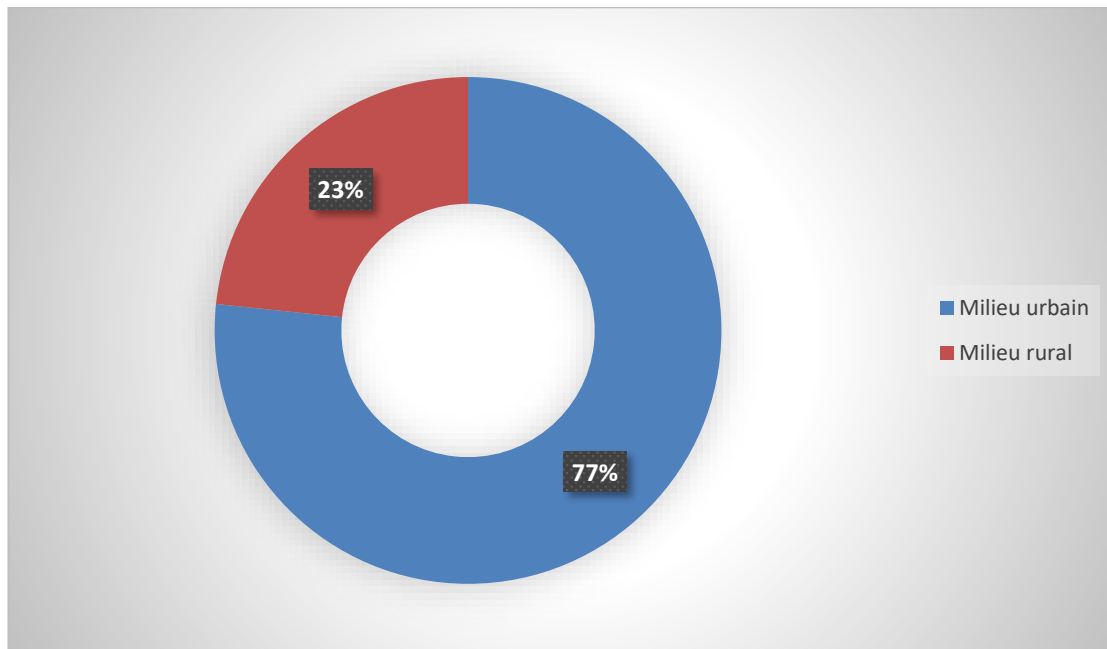


Graphique 5 : Répartition des cas en fonction du niveau socio-économique

b. Milieu social :

Nous avons noté que la grande majorité des patients provenait du milieu urbain (23 patients : 77%).

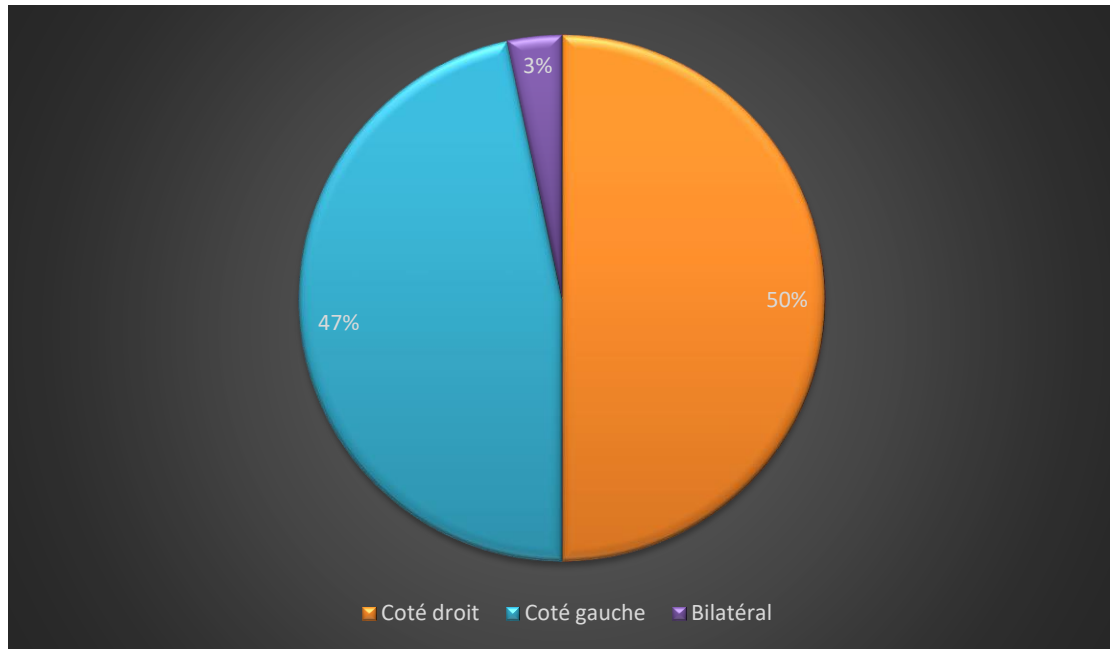
7 patients étaient issus du milieu rural 23%



Graphique 6 : Répartition des cas en fonction du milieu social

5. Coté atteint :

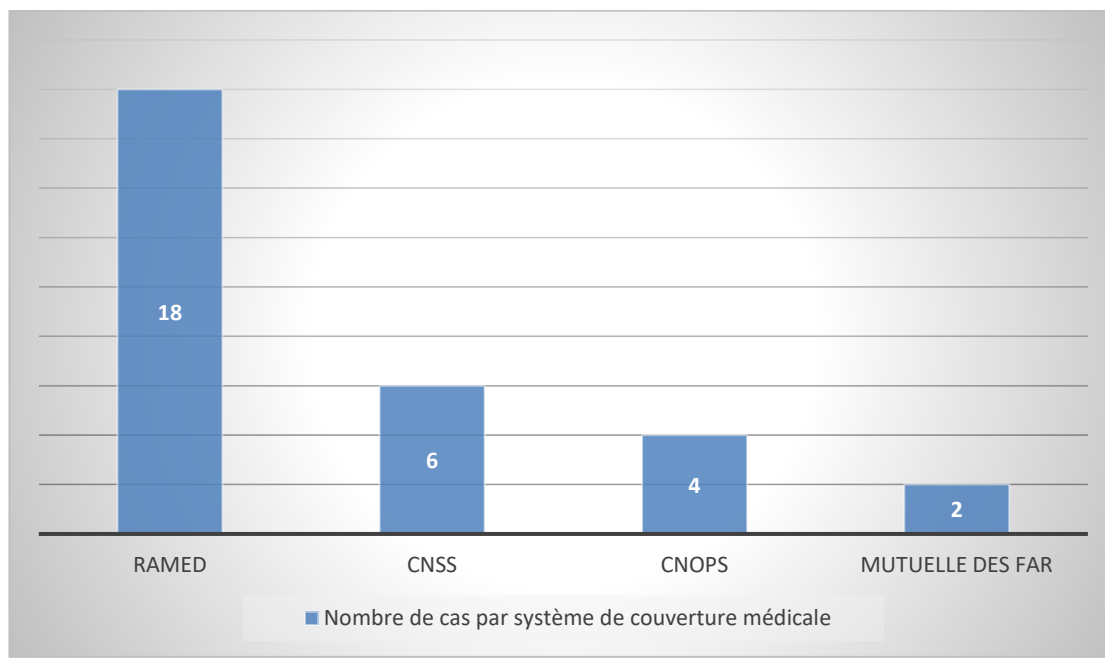
Le néphroblastome était du côté droit chez 15 patients (50%), du côté gauche chez 14 patients (46.7%) et bilatéral chez 1 patient (3.3%)



Graphique 7 : Répartition des cas en fonction du coté atteint

6. Couvertures médicales :

La majorité des cas étaient couverts par le Ramed (18 patients : 60%), suivies des cas couverts par la CNSS (6 patients : 20%), puis 4 cas couverts par la CNOPS (13.3%), et enfin 2 cas relevant de la mutuelle des FAR (6.6%)



Graphique 8 : Répartition des cas en fonction du système de couverture médicale

II. Données cliniques :

1. Durée d'évolution des symptômes :

Le délai entre l'apparition/constatation des manifestations cliniques et la consultation initiale était entre 1 semaine de minima et 1 an de maxima avec un délai moyen de 50 jours

2. Signes d'appel et manifestations cliniques :

Le motif de consultation le plus fréquent chez les cas étudiés était la distension abdominale (73.3%), on retrouve l'altération de l'état général chez 33.3% des cas (10 patients), La fièvre était notée chez 11 patients (36.7%), La douleur abdominale chez 8 patients (26.7%), et enfin la constipation était le signe d'appel et révélateur chez 1 patient (3.3%).

Tableau 1 : Manifestations cliniques en fonction des patients

Manifestations cliniques	Nombre de patients	Pourcentage
Distension abdominale	22	73.3%
Altération de l'état général	10	33.3%
Fièvre	5	16.7%
Douleur abdominale	8	26.7%
Hématurie macroscopique	4	13.3%
Signes digestifs	1	3.3%

3. Examen clinique :

a. Examen général :

L'état général était altéré chez 10 patients (33.3%), 9 patients (30%) avaient un assez bon état général, et 11 patients avaient un état général conservé (36.7%), aucun syndrome dysmorphique n'a été enregistré.

b. Examen abdominal :

L'examen abdominal a trouvé une masse abdominale chez 28 patients, soit un pourcentage de 93.3%, une circulation veineuse collatérale a été présente chez 6 patients, soit 20% des patients. Le contact lombaire était présent chez 18 patients soit 60% des cas

c. Examen pleuro-pulmonaire :

L'examen pleuro-pulmonaire était sans particularités notables chez tous les patients

d. Examen cardio-vasculaire :

L'examen cardio-vasculaire est revenu normal chez 29 patients (96.7%) et a trouvé un souffle d'IM et d'IT chez une patiente avec à l'échocardiographie transthoracique : un aspect de cardiomyopathie dilatée

e. Examen des aires ganglionnaires :

A l'examen des aires ganglionnaires, Nous avons noté des adénopathies inguinales homolatérales seules chez un patient, des adénopathies cervicales bilatérales seules chez un patient, et des adénopathies cervicales et inguinales bilatérales chez 2 patients (soit 13.3% avec des adénopathies)

f. Examen des organes génitaux externes

A l'examen des organes génitaux externes : un cas d'ectopie testiculaire a été noté soit 3.3% des patients, un cas de varicocèle a été retrouvé soit 3.3% des patients

g. Le reste de l'examen clinique :

Le reste de l'examen clinique a trouvé un cas d'hémihypertrophie corporelle (3.3% des cas)

III. Données paracliniques :

1. Bilan biologique :

Un bilan biologique standard NFS, Ionogramme, Urée, créatinine, TP, TCA et transaminases a été réalisé chez tous les patients, et qui a retrouvé 16 cas d'anémie avec hémoglobine <10g/dl et > 7g/dl chez 16 patients (53,3%). 1 cas d'anémie inférieure à 7 g/dl a été retrouvé. La fonction rénale et l'ionogramme étaient normaux chez tous les patients. 6 patients avaient un TP < 70 soit un pourcentage de 20 %, les résultats des catécholamines n'étaient notés que chez 2 patients qui sont revenus normaux

2. La radiographie pulmonaire :

La radiographie pulmonaire a été réalisé chez tous les patients soit 100% des cas, et a permis de montrer 4 cas d'opacités pulmonaires (13.3% des cas), qui nécessitaient une meilleure caractérisation par TDM thoracique.

3. Radiographie ASP :

L'ASP n'a pas été noté dans tous les patients de notre étude

4. L'échographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez tous les patients (100% des cas), elle a montré une tumeur du rein droit dans 15 cas (50% des cas) dont un cas où le rein est siège de 2 lésions distinctes, rein gauche dans 14 cas (46.7% des cas), et bilatéral dans 1 cas (3.3% des cas). Elle a montré un nodule du segment VI hépatique dans un cas, avec absence d'envahissement décelable de la VCI et des Veines rénales dans tous les cas (100% des cas)

5. Tomodensitométrie :

Elle permet de confirmer et mettre le point sur les résultats de l'échographie, ainsi que préciser le siège de la tumeur, sa taille, ses limites et ses rapports

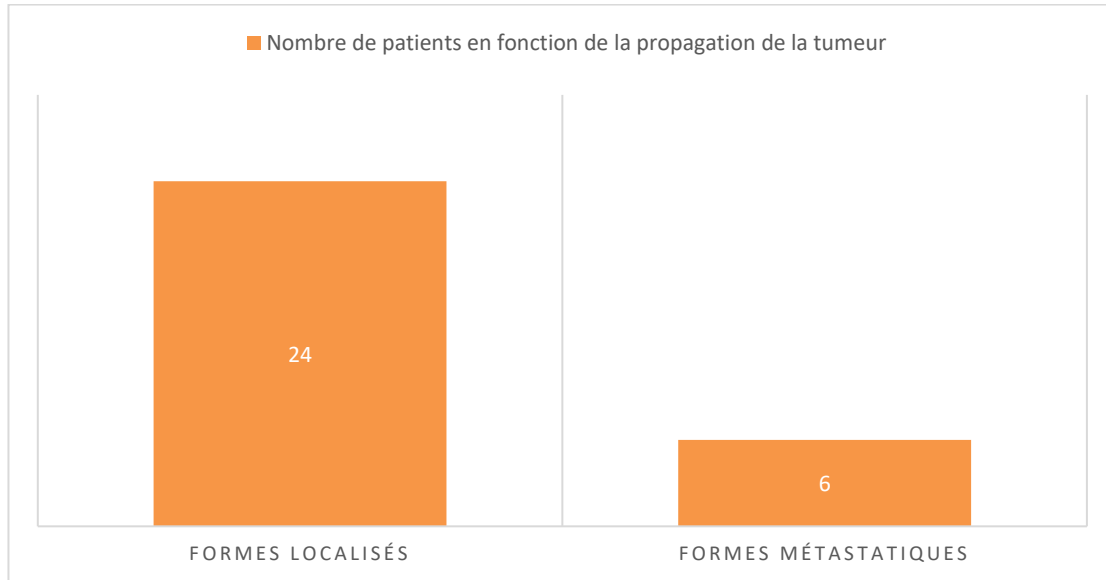
Elle a été réalisée chez 100 % des patients, et a confirmé les résultats de l'échographie concernant les sièges des lésions avec toujours une tumeur du rein droit dans 15 cas (50% des cas) dont un cas où le rein est siège de 2 lésions distinctes, rein gauche dans 14 cas (46.7% des cas), et bilatéral dans 1 cas (3.3% des cas), à noter la présence d'un cas avec un néphroblastome sur rein en fer à cheval (3.3% des cas).

La tumeur avec la plus grande taille était à 181*159*132 mm et la plus petite taille était à 53*9.7*38 mm (à noter la présence d'une plus petite lésion de 43*41*36 mm mais associée à une autre lésion homolatérale de plus grande taille)

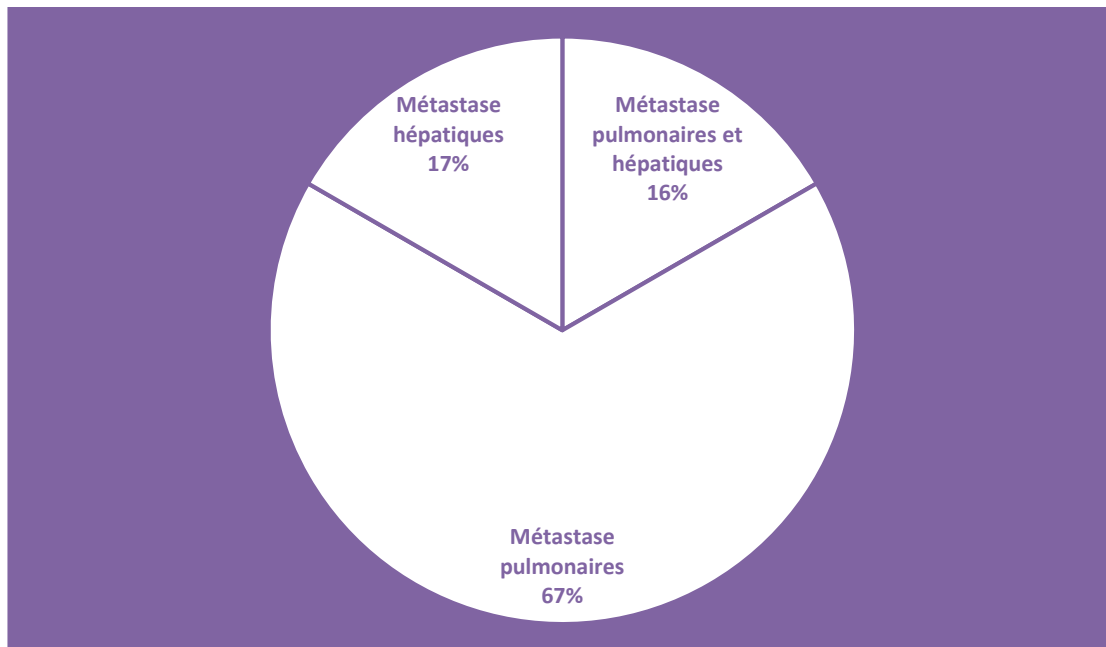
2 cas (6.7%) ont eu des veines rénales envahies avec thromboses de ses dernières, et a montré des lésions hépatiques hypoéchogènes dans 2 cas (6.7% des cas)

La TDM thoracique a montré des métastases pulmonaires dans 5 cas, 2 cas avaient des métastases multiples pulmonaires (6.7%), 1 cas (3.3%) avait 4 métastases individualisables, 1 cas présentait 2 métastases pulmonaires décelables, et 1 cas avait 1 métastase pulmonaire individualisable

Sur les résultats de l'imagerie, 6 cas étaient classés comme des formes métastatiques (20% des cas), 4 patients avec des métastases pulmonaires, 1 patient avec métastases pulmonaires et hépatiques, et 1 cas avec métastases hépatiques



Graphique 9 : Répartition des patients en fonction de l'extension de la tumeur



Graphique 10 : Répartition des cas métastatiques en fonction du siège de métastases

6. L'IRM abdominale :

N'a pas été demandé chez aucun de nos patients du fait que les résultats de l'échographie et la TDM étaient suffisants pour caractériser les lésions

IV. Données thérapeutiques :

1. Chimiothérapie préopératoire :

Elle était basée chez tous les patients sur le protocole GFA–Nephro–2005 (Annexe)

Le délai entre la fin de la chimiothérapie préopératoire et la chirurgie était à 6 jours de minima et 28 jours de maxima (dans le cas de chimiothérapie à haut risque) avec une moyenne de 8 jours

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction de délai entre la fin de chimiothérapie préopératoire et la chirurgie

Délai entre la fin de la chimiothérapie préopératoire et la chirurgie	Nombre de patients par délai
6 à 7 jours	17 patients
8 jours à 15 jours	12 patients
28 jours	1 Patient

2. Chirurgie :

La chirurgie constitue le temps principal lors de la prise en charge des patients, et dans notre étude constitue un critère d'inclusion, tous les patients ont été opérés après fin de leurs séances de chimiothérapie préopératoire,

⇒ **Anesthésie et installation :**

⇒ Commence par l'installation du patient en décubitus dorsal et mise sous anesthésie générale

Tous les patients de notre étude ont bénéficié d'un :

- Monitoring et scoping : fréquence cardiaque, brassard à tension automatique, oxymétrie de pouls.
- Deux voies veineuses périphériques.
- Pré remplissage et pré oxygénation.
- Induction.
- Intubation oro-trachéale.
- Antibio-prophylaxie : systématique, débute 30 min avant le début de l'intervention
- -Sédation

⇒ **Intervention chirurgicale :**

– La voie d'abord :

La voie d'abord était transversale sus ombilicale homolatérale à la masse dans 28 cas, avec une incision para costale dans 1 cas, et transversale médiane dans 1 cas (Néphroblastome bilatérale), avec absence d'une opération par laparoscopie.

– Exploration chirurgicale :

L'exploration chirurgicale a montré une masse se développant au niveau du pôle supérieur chez 11 patients (36.7% des cas) (à noter avoir intégré une lésion chez la patiente avec Néphroblastome bilatéral, ainsi qu'un cas avec double lésions au niveau du même rein), 7 cas de masse se développant au dépend du pôle inférieur 23.3%, et des tumeurs volumineuses envahissant la large partie ou tout le rein chez 13 patient (43.3% des cas)

– Adhérences :

Les adhérences avec le diaphragme étaient notés chez 5 cas, avec le foie dans 5 cas, avec le colon transverse, chez 4 patient, La tumeur s'accôle au duodénum dans 3 cas (10% des cas), à la rate, au pancréas, et au psoas dans 2 cas (6.7%), à l'estomac, à l'œsophage, à la paroi antérieur de l'abdomen ainsi qu'avec l'angle colique droit dans 1 cas, et finalement adhère à l'angle colique gauche, à l'estomac et à l'œsophage dans 1 cas .

– Incidents au cours du geste opératoire :

On a noté 2 cas avec arrêt cardio-respiratoire peropératoires où l'exploration a trouvé dans le premier cas : une énorme masse rénale droite, dépassant la capsule rénale, envahissant la paroi antérieure de l'abdomen et le foie droit, le pédicule hépatique droit est pris dans la masse, l'Aorte abdominale et la VCI sont pris dans la masse dans toute leur longueur. Le deuxième cas était en rapport avec une énorme masse dépassant la ligne médiane, adhère solidement à la face inférieure du foie, au colon transverse, duodénum, estomac, œsophage et diaphragme

– Le geste réalisé :

Le geste réalisé était une urétéro-néphrectomie totale élargie (UNTE) dans 27 cas (soit **90% des cas**). La néphrectomie partielle conservatrice seule était réalisée dans 2 cas (**6.7% des cas**) dont un cas correspond au cas de néphroblastome bilatéral (où une UNTE a été aussi réalisé dans l'autre rein). 2 cas (**6.7%**) n'ont pas réalisée de geste vu des adhérences vasculaires et structurelles très importantes (chez un de ces 2 patients, seule une biopsie ganglionnaire a été réalisée), aucune chirurgie sur les métastases n'a été réalisée.

– Le stade chirurgical : (Local)

Stade I : 16 cas (53.3% des cas)

Stade II : 7 cas (23.3% des cas)

Stade III : 7 cas (23.3% des cas)

– Chirurgie des métastases :

Aucune chirurgie des métastases n'a été réalisée sur nos 6 patients métastatiques, le cas de métastases hépatiques a été jugé inopérable (Foie truffé de métastases)

3. Données anatomopathologiques :

Délai entre la chirurgie et le résultat anatomo-pathologique :

Le délai entre la chirurgie et le résultat anatomo-pathologique a varié entre 4 jours de minima et 14 jours de maxima avec une moyenne de 7 jours

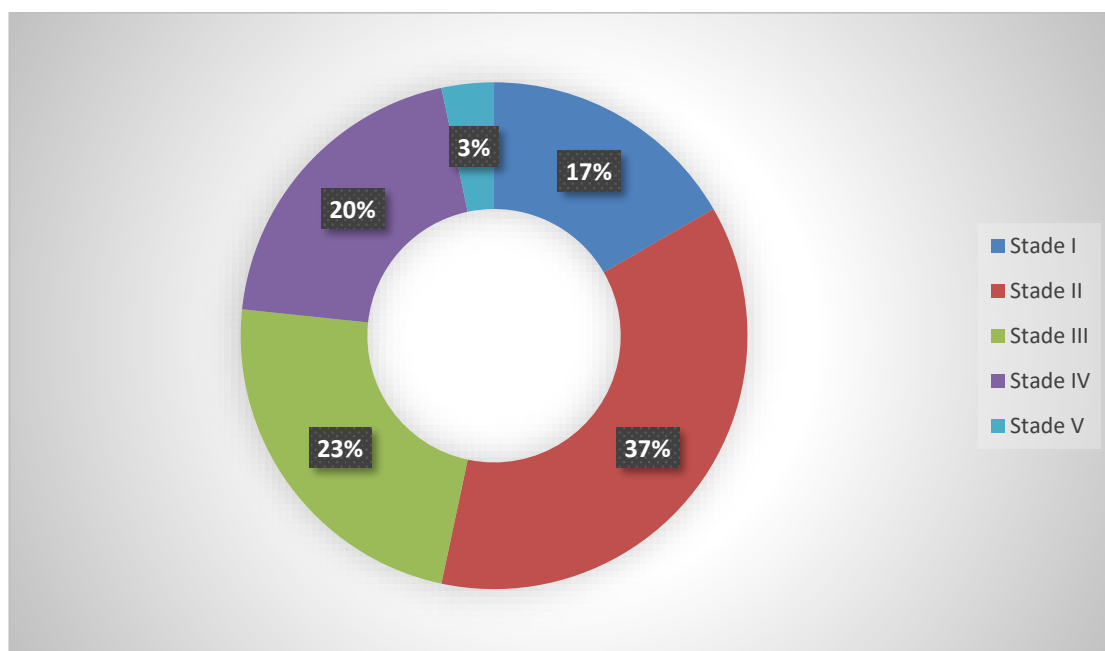
Les données anatomopathologiques :

⇒ Stades SIOP :

Dans notre série, on a noté un néphroblastome de stade SIOP I chez 5 patients (16.7% des cas), Stade SIOP II chez 11 patients (36.7% des cas), Stade SIOP III chez 7 patients (23.3% des cas), stade IV (métastatique) chez 6 patients (20% des cas) (dont 4 des cas étaient classés stade III local et 1 cas n'a pas complété son geste chirurgical vu un arrêt cardio-respiratoire), et stade V (bilatéral) chez 1 patient (3.3% des cas) (chez ce cas la lésion droite était classée stade III local et la lésion gauche était classée stade I local)

Tableau 3 : Répartition des patients selon les stades SIOP à partir des données anatomopathologiques

Stade SIOP	Nombre de patients	Pourcentage
Stade I	5	16.7 %
Stade II	11	36.7 %
Stade III	7	23.3 %
Stade IV	6	20 %
Stade V	1	3.3 %

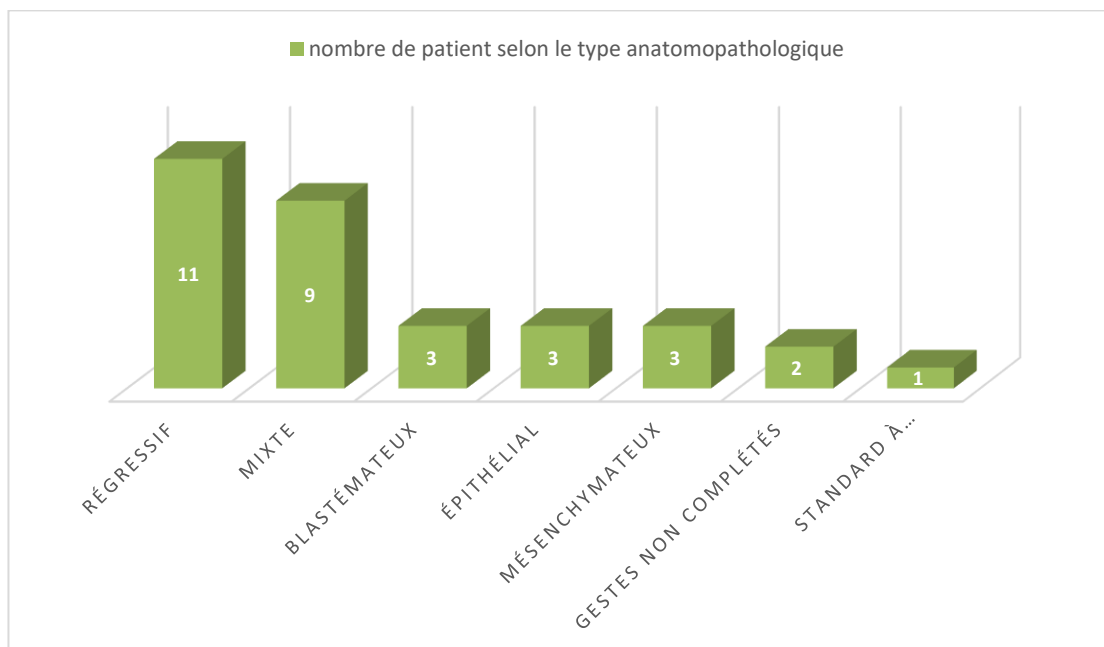


Graphique 11: Représentation en graphiques de la répartition des patients en fonction des stades SIOP anatomopathologiques

⇒ Types anatomopathologiques :

Dans notre série, on a trouvé, à partir des résultats anatomopathologiques :

- ⇒ 11 cas des lésions à type de néphroblastomes régressives (36.7% des cas) dont un cas est une lésion chez le patient avec néphroblastome bilatéral
- ⇒ 8 cas de néphroblastome de type mixte (26.7% des cas)
- ⇒ 3 cas de néphroblastomes épithéliales (10% des cas) dont 1 cas est une lésion chez le patient avec néphroblastome bilatéral
- ⇒ 3 cas de néphroblastomes blastémateux (10% des cas)
- ⇒ 3 cas de néphroblastomes mésenchymateux (10% des cas)
- ⇒ 1 cas de néphroblastome standard à prédominance épithélial (3.3% des cas)
- ⇒ Et enfin 2 cas n'ont pas complété leurs gestes vu l'arrêt cardio-respiratoire peropératoires (6.7% des cas) et par conséquent, n'étaient pas sujet d'une étude anatomopathologique des lésions tumorales



Graphique 12 : Nombre de patients en fonction du type histologique

4. Chimiothérapie post-opératoire :

La chimiothérapie post-opératoire a été pratiquée chez 27 patients soit 90% des cas selon les protocoles de GFA-Nephro-2005, les 3 autres patients 10% des cas, ayant décédés soit en peropératoire (2 patients) ou en post-opératoire (1 cas a décédé à j2 post-opératoire en réanimation chirurgicale).

Les patients de notre série ont bénéficié de chimiothérapie post-opératoire avec comme stade :

- Stade SIOP I intermédiaire : 4 patients
- Stade SIOP II intermédiaire : 10 patients
- Stade SIOP III intermédiaire seule : 9 patients
- Stade SIOP III intermédiaire jusqu'à S17 puis chimiothérapie à haut risque : 1 cas vu contexte épidémique covid 19
- Chimiothérapie à haut risque : 3 patients

5. Radiothérapie :

Dans notre série, 9 patients ont bénéficié de radiothérapie post opératoire tous étaient de stade SIOP III à risque intermédiaire

Les 3 patients classés au stade SIOP 3 à Haut risque (tous à type anatomopathologique blastémateux) n'ont pas bénéficié de radiothérapie vu :

- Décès de la première patiente à j2 post-opératoire
- Décès de la deuxième patiente dû à l'envahissement massif du foie par les métastases sans indication chirurgical avec mise de l'enfant sous traitement palliatif
- Age très jeune de la 3ème patiente (11 mois)

V. Données évolutives :

Dans notre série, l'évolution était favorable chez **73.3% des patients (survie sans événement (EFS))** (22 patients), 22 patients en rémission complète, 2 rechutes ont été enregistré dont une (rechute pleurale) est compliquée de décès et une rechute local qui a été réopéré, actuellement sous chimiothérapie post-opératoire; Aucune perdu de vu n'a été enregistré (0%). 7 patients sont décédés (23.3%), **La survie globale (Overall survival (OS))** était à **76.6%**

Les causes de décès étaient comme suit :

- 2 en peropératoire par arrêt cardio-respiratoire (les 2 présentaient des masses énormes adhérant solidement aux organes et structures digestives et vasculaires)
 - 1 par engagement cérébral par métastase cérébrale
 - 1 par rechute métastatique pleurale précoce non répondante au traitement
 - 1 par métastases hépatiques nombreuses non répondantes au traitement
 - 1 par arrêt cardio-respiratoire en réanimation, 2 jours en post-opératoire
 - 1 par pneumopathie post-radiothérapie sur champs pulmonaires sur un terrain d'immunodéprimé (radiothérapie effectué sur des métastases pulmonaires)
- ⇒ Pour ce qui est des résultats en fonction du stade SIOP et type histologique :
- Pour les stades 1 (5 patients), tous étaient d'histologie à risque bas ou intermédiaire : - l'évolution était favorable dans 80% des cas avec rechute local dans 1 cas (20%) en rémission incomplète actuellement (toujours sous chimiothérapie post-opératoire (de la rechute))

- Pour les stades II (11 patients), tous avaient un type histologique de risque bas ou intermédiaire, et l'évolution était favorable chez 90.9% des cas (10 patients) (rémission complète continue), avec décès d'un patient suite à une rechute pleurale métastatique (9.1%)
- Pour les stades SIOP III (7 patients), l'évolution était favorable chez tous les patients avec histologie de risque bas et intermédiaire (**4 patients : 100% des cas**) (rémission complète continue), et était favorable chez 50% des patients avec histologie à haut risque (**2 patient : 1 en rémission complète et 1 décès**), et **1 patiente** n'a pas eu son examen anatomopathologique vu **un décès peropératoire**
- pour les formes métastatiques classés stades IV (6 patients), l'évolution était favorable chez 2 patients (33.3% des cas) en rémission complète, avec décès chez 4 patients (66.67% des cas)
- On a eu un seul cas de néphroblastome bilatéral (stade V), chez qui l'évolution était favorable (100% des cas), en rémission complète actuellement.

DISCUSSION

I. Particularités épidémiologiques sur le Néphroblastomes : (12–13–14–15–16–17–18)

Le néphroblastome représente la tumeur rénale maligne la plus fréquente (90%) en pédiatrie, et constitue 7% des cancers en pédiatrie (16), elle touche environ une personne sur 10000 avant l'âge de 15 ans (18), elle se développe à partir du tissu embryonnaire rénal (elle s'agit d'une tumeur néphroblastique), et touche les enfants avec un âge de prédilection entre 1–5 ans avec un pic entre 2 et 3 ans (19), elle survient rarement chez les adultes (17)

Elle est sporadique dans la quasi majorité des cas, il existe une prédisposition génétique dans 5 % des cas et de formes familiales dans 1% des cas, amenant alors à la présence de formes bilatérales et multifocales (Syndrome de Beckwith–weidman, syndrome de Denys–Drach, syndrome de WAGR ...). La tumeur de WILMS' est dans la quasi-majorité des cas unilatérale et unifocale. (12–13–14)

Certaines études (15–18–19) rapporte que l'incidence du néphroblastome est légèrement élevée dans les pays en voie de développement (notamment africaine subsaharienne) par rapport aux pays développés alors que le taux de survie est rapporté d'être plus élevé dans les pays développés, **le délai de diagnostic rapide, le traitement précoce, et le suivi adéquat** sont des facteurs qui concourent à cette variabilité.

Dans notre série, on a rapporté 30 cas sur une période de 3 ans, l'âge moyen était de 3 ans, inférieur à celui trouvé dans des séries comme (Nakhli. R à Marrakech(20) (5 ans)) et (Abd el AAL en Egypte (21)) mais pareil à celui de la série de Madani. A à Casablanca (22)

Dans notre série, Nous avons retrouvé une légère prédominance masculine avec

sexe ratio à 1.14, en concordance avec la série de R. Nakhli (20) et Abd el AAL (21).

Madani A et al (22) ont retrouvé un sexe ratio à 1, en concordance avec les séries occidentales

II. Etiopathogénie : (24–26–27)

Le néphroblastome a de nombreuses causes, que nous pouvons classer comme syndromiques, non syndromiques et des formes familiales.

1. Les formes familiales :

Rares à l'ordre de 1%, avec un âge de survenue légèrement plus précoce que les formes sporadiques et ne comportent pas plus de formes bilatérales ni plus d'associations à des malformations congénitales, ce qui reflète son hétérogénéité génétique.

2 gènes de localisation différente ont un rôle dans cette prédisposition familiale, on parle ici de FWT1 situé en 17q12 et FWT2 situé en 19q13.

2. Les causes syndromiques du néphroblastome

Résultent d'altérations de gènes tels que les gènes de **Wilms Tumor 1 (WT1)** ou **Wilms Tumor 2 (WT2)** où la tumeur se présente avec un groupe d'autres signes et manifestations cliniques. (27)

Tableau 4 : Les principaux syndromes se présentant avec le néphroblastome

Syndrome	Génotype	Risque pour développer néphroblastome	Caractéristique du syndrome
Syndrome de WAGR (27)	Délétion qui concerne les 2 gènes <u>WT1</u> et <u>PAX6</u> (micro-délétion du 11P13 qui joue un rôle important dans le développement des reins ainsi que des gonades)	45-60%	Comporte une : -Tumeur de Wilms' -Aniridie -Anomalies Génitales (cryptorchidie, utérus bicorne), ambiguïté sexuelle -Retard mental -Hémi-hypertrophie corporelle
Syndrome de denys-Drash (24) (27)	WT1 (exon 8 et 9) (c'est un gène qui comporte 10 exons)	74 %	-maladies rénales dès la naissance conduisant à une insuffisance rénale d'apparition précoce -ambiguïté sexuelle
Syndrome de Beckwith-weidemann (27)	Régulation anormale du gène 11p15.5	7%	Comporte une : -macrosomie -macroglossie -viscéromégalie -hémi-hypertrophie -omphalocèle

			-Autres tumeur dans le corps
Syndrome de Perlman (28)	Le gène pensé avoir un rôle est DIS3L2 situé dans 2q37.2	30%	-dysmorphie faciale (dépression de la racine du nez, proéminence de la lèvre supérieure, micrognathie...) -macrosomie -poly-hydramnios -tumeurs rénales (hamartome, néphroblastome ...)
Syndrome de Bloom(29) (30)	Gène BLM situé en 15q26.1 (29)	Légèrement faible <5% (30)	-Retard de croissance -crâne étroit -troubles immunitaires -baisse de fertilité ...(29)

3. Le néphroblastome non syndromique (sporadique) : (33)(34)(35)(36)(37)

La tumeur n'est pas associée à d'autres syndrome de prédisposition ou pathologies et ne s'intègrent pas dans le cadre de forme familiales, et constitue plus de 90% des néphroblastomes. (37)

III. Génétique et cancérogenèse du néphroblastome :

1. Gènes prédisposant au néphroblastome :

Plusieurs études ont permis d'identifier certaines régions qui s'impliquent dans la genèse du néphroblastome dit sporadique :

11p13(WT1), 11p15.5(WT2), Xq11.1, 16q, 3p22, 1p, 1q et 17p (31)(32)(36).

- **Au niveau de la région 3p22 (36) :** où se situe un gène appelé **CTNNB1** qui code pour une protéine appelé β -caténine, dans l'état normal, cette dernière est lié à un complexe GSK3B/APC/Dvl/Axin favorisant sa destruction protéasomale, une anomalie de cette voie enzymatique entraîne une accumulation de la β -caténine au noyau, entraînant activation par ce dernier de gènes oncogènes impliqués dans la tumorigenèse du néphroblastome, la mutation du CTNNB1 a été noté chez 15% des néphroblastomes (36)
- **Dans la région 11p13 (WT1) :** joue un rôle dans la régulation de l'expression de B-catenin, des mutations dans ce gène (WT1) ont été retrouvé chez 10 à 20% des néphroblastomes, (33) (34) (35), associé notamment à des restes néphrogéniques intralobaires (35), ce gène peut être altéré par des mutations ainsi que par des délétions (36)
- **Dans la région 11p15.5 (WT2) (36):** La perte d'hétérozygotie au niveau de cette région s'associant avec des cas sporadiques de néphroblastome a suggéré la présence d'un 2^{ème} gène «WT» qui a été appelé « WT2 », l'analyse de familles atteintes du syndrome de beckwith-weidemann a permis d'impliquer WT2 dans la tumorigenèse du néphroblastome, le mécanisme d'altération génétique au niveau de ce gène est notamment une délétion, ce sont notamment les allèles maternels qui sont perdu (35)(36)

– **Dans la région Xq11.1 (36) :**

Aussi connu par WTX et FAM123B (family with sequence similarity 123B), est récemment décrit comme le gène suppresseur de tumeur situé dans la région Xq11.1, ce gène contribue normalement à la stabilisation de la B-catenin

– **Les mutations du gène p53 :**

Qui se situe au niveau du 17p13, code pour une protéine TP53, ce gène constitue le gène le plus muté dans les tumeurs malignes de l'homme, ses mutations se retrouvent dans 4% des néphroblastomes, pratiquement tous porteurs d'anaplasie avec un pronostic très défavorable.

Les mutations du gène p53 sont considérés donc parmi les facteurs de survenue d'anaplasie dans un néphroblastome (32) (36)

– **Le bras long du chromosome 16(16q) entre 16q22 et 16q23 :**

Où se retrouvent des pertes d'allèles dans 14 à 20 % des néphroblastomes. La perte d'allèle concerne indifféremment l'allèle maternel ou paternel. Ces pertes d'allèles seraient associées sur une série de 232 cas de néphroblastomes à une moins bonne survie sans rechute à 2 ans, de façon indépendante aux autres facteurs pronostiques tel le stade ou la présence d'une anaplasie. (31)

– **Les pertes d'allèles des régions 1p :**

(Le bras court du chromosome 1) n'atteignent pas, à l'encontre du neuroblastome, la limite de significativité statistique estimé pour un pronostic défavorable (11 % des cas). (31)

– Le gain de 1q :

Dès le diagnostic, serait significativement plus fréquent parmi 58 rechutes de néphroblastomes d'histologie favorable. (31)

– La perte de l'hétérozygotie au niveau des locis 1p et 17q :

Identifie un sous-ensemble de patients atteints de néphroblastome d'histologie favorable qui ont un risque sensiblement accru de rechute et de décès. La perte d'hétérozygotie pour ces régions chromosomiques peut maintenant être employée comme facteur pronostique indépendant (114).

Une étude américaine de NWTSG réalisé sur 2021 cas de néphroblastome traité, s'est intéressé au taux d'événement survenant pendant les 4 ans suivant le diagnostic en fonction de l'hétérozygotie des locis 16q et 1p

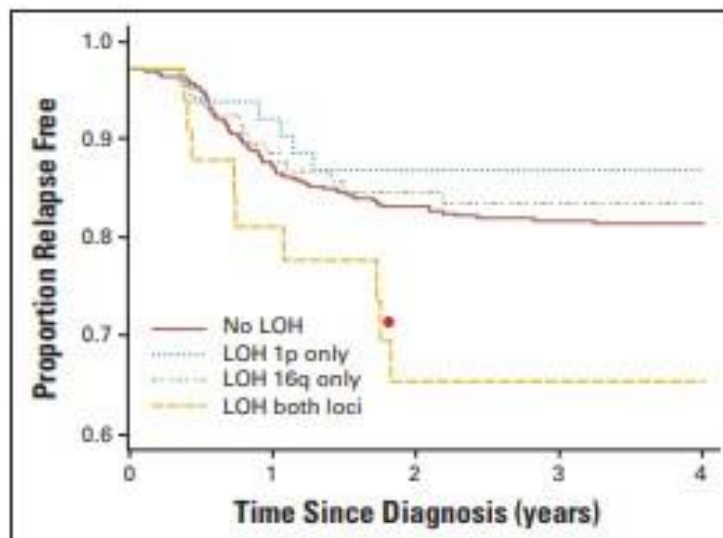


Figure 6) : Survie sans événements en fonction de l'hétérozygotie des locis 16q et 1p

(114)

D'autres anomalies suggèrent que d'autres gènes puissent jouer un rôle accessoire dans la tumorigenèse du néphroblastome. Mais en dehors des régions suscités, les études d'allélotypage sur l'ensemble du génome n'ont pas montré une fréquence supérieure à 5%, ce qui suggère que le génome des néphroblastomes est assez stable à la différence de la plupart des carcinomes. (32)

2. Les avancées récentes dans la prédisposition au néphroblastome (112) :

Récemment, plusieurs rapports ont décrit de nouveaux gènes dans lesquels les variantes pathogènes confèrent un risque accru de néphroblastome, y compris CTR9, REST et TRIM28.

CTR9 code pour un composant du complexe PAF1 (Polymerase-Associated Factor 1), qui s'associe à l'ARN polymérase II, un grand complexe protéique qui transcrit l'ADN en ARN messager et plusieurs petits ARN nucléaires. Le complexe PAF1 humain est composé de plusieurs sous-unités dont CTR9. Les études du complexe Paf1 chez la levure ont révélé de multiples rôles, notamment la régulation des gènes, l'allongement transcriptionnel et les modifications de la chromatine. Jusqu'ici, quatre familles indépendantes hébergeant des variantes de lignées germinales dans CTR9 ont été rapportées. Les descriptions des néphroblastomes se développant dans les familles CTR9 sont quelque peu limitées. Bien que le mécanisme exact par lequel CTR9 mutée contribue à la formation de tumeurs rénales reste à déterminer, car le complexe PAF1 est impliqué dans la régulation de l'expression des gènes, la réparation de l'ADN et le cycle cellulaire, il est possible qu'une perturbation dans une ou plusieurs de ces fonctions mène à la tumorigenèse de néphroblastomes.

Le facteur de transcription RE1-silencing, REST (également connu sous le nom de neuron restrictive Silencer Factor) code un facteur de transcription en doigt de zinc (ZF-TFs). REST sert de point focal pour le recrutement d'enzymes modifiant la

chromatine qui font taire l'expression des gènes cibles et jouent un rôle essentiel au cours du développement embryonnaire et de la neurogenèse. Alors que le ou les mécanismes par lesquels les variantes de lignés germinales dans REST contribuent au néphroblastome restent à déterminer.

TRIM28, Tripartite motif containing 28 (également connu sous le nom de KAP1). Les complexes associés à TRIM28 contribuent à de nombreux aspects de la biologie cellulaire, notamment la prolifération, la stabilité du génome, la réponse immunitaire, le développement embryonnaire précoce et la pluripotence des cellules souches embryonnaires. Il est important de savoir que TRIM28 contrôle l'empreinte génomique par des mécanismes distincts à différents stades de développement. Les néphroblastome associés au TRIM28 contiennent souvent une prédominance de cellules épithéliales, qui expriment généralement des niveaux bas d'IGF2. Ainsi, la régulation positive de l'IGF2 peut ne pas être aussi crucial pour la formation des tumeurs associées au trim28 épithéliales-prédominantes. Ceci est encore soutenu par des rapports d'expression IGF2 plus basses et d'impression normale de 11p15 dans un sous-ensemble de tumeurs montrant l'histologie épithélial

e-prédominante. TRIM28 fonctionne comme un gène suppresseur de tumeur classique. Alors que les mécanismes par lesquels l'inactivation TRIM28 induit la tumorigenèse du néphroblastome restent à mieux élucider, TRIM28 joue un rôle important dans le rein en développement.

3. Cas particulier du Néphroblastomatose/Restes néphrogéniques (130) :

Le terme « restes néphrogéniques » a été introduit par Beckwith en 1990, ils se définissent par la présence de tissu embryonnaire résiduel dans le rein en développement.

Le terme néphroblastomatose décrit l'état où ces restes néphrogéniques sont multiples ou diffus. Ces lésions sont considérées comme des précurseurs des néphroblastomes et se retrouvent également dans les syndromes prédisposant au néphroblastome.

La classification de Beckwith basée sur des critères topographiques et morphologiques distingue plusieurs types de restes néphrogéniques, on distingue les restes néphrogéniques de type périlobaire (RNPL) et intralobaire (RNIL) : figure.

	<i>Restes périlobaires</i>	<i>Restes intralobaires</i>
Position dans le lobe	Périphérique	Indifférente
Marges	Nettes, bien délimitées	Irrégulières, enchevêtrées
Composition	Blastème, tubules	Stroma, blastème, tubules
	Stroma rare ou scléreux	Stroma prédominant souvent
Distribution	Multifocale	Souvent unique

Figure 7 : caractéristiques des restes néphrogéniques périlobaires et intralobaires (130)

Leur évolution est imprévisible, c'est ainsi qu'ils peuvent soit régresser spontanément ou sous traitement soit dégénérer en néphroblastome. En effet Les restes néphrogéniques sont retrouvés chez 25 à 40 % des patients atteints de néphroblastome (131–132)

IV. Clinique :

1. Signes d'appel :

Dans notre série, le premier signe d'appel était la distension abdominale dans 73.3% des cas, d'installation progressive, de découverte par les parents lors du bain ou autres activités quotidiennes ou le médecin traitant lors d'une consultation parfois motivée par d'autres raisons

⇒ Selon les données de National cancer Institute (USA) (37) :

- **Une distension abdominale asymptomatique** : constitue la présentation clinique la plus fréquente découverte chez un enfant lors du bain ou habillage
- **Une douleur abdominale** est vue dans 40% des cas
- **Une hématurie microscopique** est vue chez 18% des patients comme présentation clinique et une hématurie microscopique est présente chez 24% des cas
- **Une hypertension artérielle** est présente chez presque 25% des patients à la découverte du néphroblastome, et elle est secondaire à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone
- **Des symptômes d'altération de l'état général**, à savoir : une anorexie, amaigrissement ainsi que fièvre peuvent se présenter dans moins de 10% des cas

D'autres manifestations liées à des complications peuvent aussi être révélatrices du néphroblastome, On peut avoir (37) :

- Obstruction vasculaire ou métastases, y compris des symptômes pulmonaires causés par des métastases pulmonaires
- Douleur abdominale due aux métastases hépatiques, circulation veineuse collatérale, ou varicocèle due à une obstruction de la veine cave inférieure.

- Embolie pulmonaire (rare).

Dans notre série, nous avons retrouvé une distension abdominale dans 73.3% des cas, une altération de l'état général chez 33% des cas, La fièvre était noté chez 16.7% des patients, La douleur abdominale était présente chez 26.7% des patients, et enfin la constipation était le signe d'appel et révélateur chez 3.3% des patients



Figure 8 : Illustrations cliniques montrant différents patients se présentant avec une masse abdominale. (113)

2. L'examen clinique (38) (39) (40) (7) :

L'examen clinique est un temps important dans le diagnostic d'un néphroblastome.

Le médecin commence par

- **Un examen général** :
- Avec mesure des constantes, une recherche d'une hypertension artérielle, les mensurations et recherche d'un éventuel retard staturo-pondéral, état des conjonctives avec recherche d'une pâleur cutanéomuqueuse ...
- **Un examen physique** : Après inspection et recherche d'une distension abdominale d'une tuméfaction abdominale localisée et d'une circulation veineuse collatérale, le médecin procède à palper le ventre de l'enfant région par région, précise la région où se situe la masse, caractérise son siège, limites, consistance, le périmètre ombilicale, la présence ou non d'une sensibilité abdominale, recherche un contact lombaire et/ou une hépatosplénomégalie.

L'examen est réalisé avec précaution vu la fragilité connue du néphroblastome avec le risque de rupture.

L'examen se continue appareil par appareil à la recherche de signes associés pouvant s'intégrer notamment dans un syndrome de prédisposition comme l'hémihypertrophie corporelle, l'aniridie et de légères anomalies génito-urinaires et d'autres malformations associés... (38)(39)

V. Paraclinique :

1. Bilan biologique (37) :

Un bilan biologique sera réalisé devant toute suspicion du néphroblastome, et comporte :

- NFS
- Bilan hépatique
- Bilan rénal
- ECBU

2. Imagerie :

2.1. Abdomen sans préparation : (38)

Elle fournit un aperçu en globalité de la cavité abdominale

Elle peut montrer :

- Une opacité anormale au niveau du flanc qui peut dépasser la ligne médiane, efface le bord externe du psoas, et refoule les clartés digestives
- Parfois la présence de calcifications
- Les informations fournies sont ainsi très limitées, l'ASP est ainsi abandonnée et n'est plus demandée par beaucoup de praticiens
- Dans notre série, l'ASP n'a pas été notée chez aucun patient

2.2. L'échographie abdominale (38) :

Permet d'assurer, à elle seule, souvent le diagnostic de la tumeur du rein.

Elle est notamment bien adaptée chez le petit enfant (vu l'absence de graisse et vu que les organes sont peu profonds), ce qui permet l'utilisation de sondes avec haute fréquence, fournissant ainsi une meilleure analyse anatomique.

Elle montre :

- La tumeur, précise ses caractéristiques : le siège habituellement rétro péritonéal intra- rénal, sa taille, ses limites et ses rapports avec les organes et les structures de voisinage et son échostructure. Il existe une pseudo-capsule qui détermine habituellement les contours de la masse.
- Son échogénicité : kystique, solide ou souvent mixte.
- la présence d'hémorragie, de nécrose et ou de calcifications intra-tumorales. La vascularisation du rein peut être étudiée grâce au doppler, qui peut montrer l'artère rénale et la veine cave inférieure arrivant jusqu'au niveau de l'oreillette droite.

Elle renseigne aussi sur l'état du rein controlatéral, du foie, et des ganglions en position rétro-péritonéal

Dans notre série L'échographie abdominale a été réalisée chez tous les patients (100% des cas), elle a montré une tumeur du rein droit dans 50% des cas dont un cas où le rein est siège de 2 lésions distinctes, une tumeur du rein gauche dans 46.7% des cas, et bilatéral dans 1 cas (3.3% des cas). Elle a montré un nodule du segment VI hépatique dans un cas, avec absence d'envahissement décelable de la VCI et des veines rénales dans tous les cas (100% des cas)

Dans notre série, l'échographie abdominale a été réalisée chez tous les patients (100% des cas)

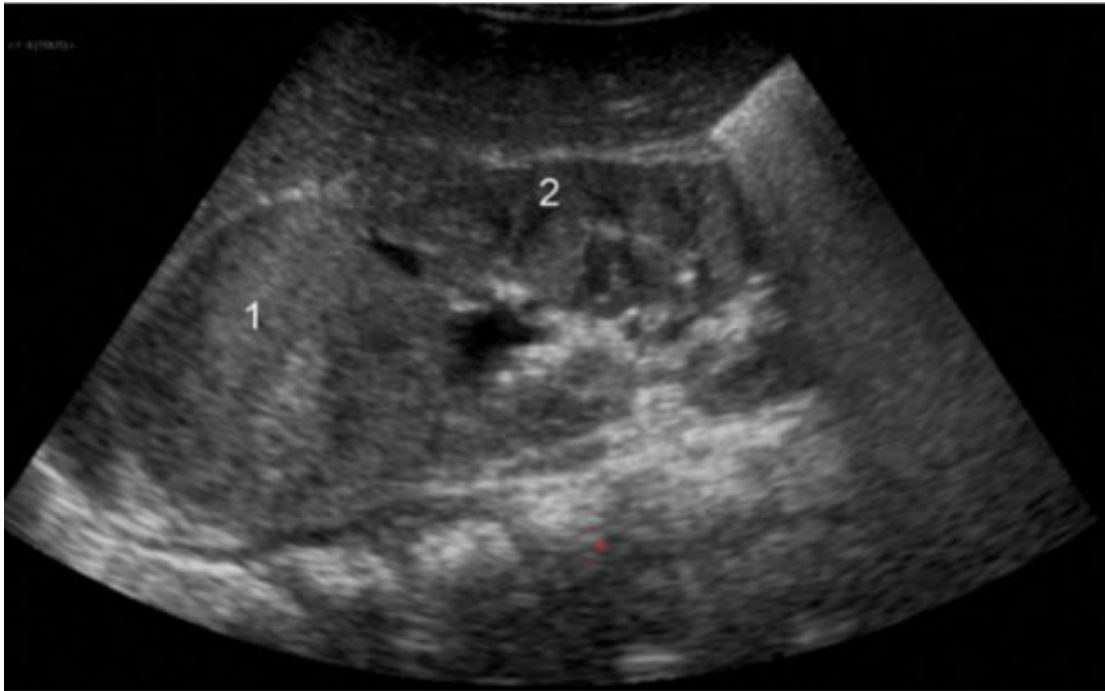


Figure 9 : Coupe longitudinale chez un enfant de 2 ans en regard du flanc droit : Mise en évidence échographique d'une masse (1) se développant au dépend du pôle supérieur du rein (2), l'écho structure tissulaire, l'âge et l'origine rénale sont les arguments en faveur du diagnostic du néphroblastome (12)

2.3. Tomodensitométrie (37) (38) (40) (41) :

La TDM abdominale permet de confirmer l'origine rénale de la masse et de déterminer s'il y a des tumeurs bilatérales. [138] Environ 5% des masses rénales pensées être un néphroblastome sur des arguments cliniques et radiologiques sont diagnostiquées comme une autre maladie. (37)

La TDM permet (38) :

- D'identifier le parenchyme rénal qui cerce partiellement la tumeur, parfois apparaissant refoulé, se limitant à une languette du parenchyme sain, réalisant le **signe de l'éperon**, la masse apparaît bien limitée, arrondie ou parfois polylobée, souvent hétérogène avec des plages hypodenses au centre, après injection du produit de contraste, des cloisons épaisses ainsi que des plages kystiques.
- Permet d'éliminer une autre étiologie de masse rénale non tumorale à savoir : une dysplasie rénale, pyélo-urétérale, un abcès rénal pseudo-tumoral, un rein en fer à cheval, une pyélonéphrite xantogranulomateuse ...
- Permet de réaliser des mesures de la tumeur dans les trois dimensions
- Permet d'explorer les extensions intravasculaires (thrombose de la VCI et/ou de la veine rénale).
- Permet l'étude du rein controlatérale et du parenchyme hépatique.
- A une meilleure sensibilité dans la détection des restes néphrogéniques synchrones sur le rein controlatéral

Une étude du NWTS group a démontré que seulement 0.25% de tumeurs bilatérales ont été manquées avec TDM hélicoïdales modernes, qui étaient tous de petites tumeurs. (40)

- L'évaluation préopératoire de l'extension intravasculaire du néphroblastome est essentielle pour guider la prise en charge. 4% des patients avec néphroblastome se présentent avec envahissement de la VCI et 11% avec envahissement de la veine rénale, qui peut mener à des différences dans la prise en charge. L'embolie d'un thrombus de la veine cave à l'artère pulmonaire est rare mais peut être mortelle, et la présence d'un thrombus

doit être identifiée en préopératoire pour empêcher cette complication et guider le traitement. (37)

Les ascites au-delà du cul-de-sac de Douglas est un signe prédictif de la rupture préopératoire du néphroblastome. En présence d'ascite, la présence de graisse autour de la tumeur et du fluide rétro-péritonéal sont fortement prédictifs de rupture tumorale (37)

En cas de tableau clinique douloureux, il faut évoquer une rupture tumorale ou hémorragie intra-tumorale, de façon systématique. On peut classer la rupture tumorale en 3 stades :

1. Fissuration : une image péri-tumorale en forme de croissant, spontanément hyperdense.
2. Rupture rétro-péritonéale : une plage spontanément hyperdense en péri-rénal
3. Rupture intra-péritonéal : un épanchement liquidien en péri-hépatique, inter hépatorénal et au niveau du cul de sac de douglas.

Un rapport du Children oncology group (COG) (41) montre que la TDM peut identifier avec précision des thrombus au niveau de la veine cave inférieure et/ou de l'oreillette droite épargnant ainsi le besoin à une échographie si la TDM a été déjà réalisé (41)

Dans notre série la TDM abdominale a été réalisée chez tous les patients (100%)



Figure 10 : Coupe axiale de TDM abdominale montrant un néphroblastome au dépend du rein gauche (102)

2.4. IRM abdominale (7) (38) :

A actuellement des indications exceptionnelles, au moment où l'échographie et la TDM n'ont pas arrivé à bien caractériser l'origine rénale de la masse ainsi que dans la néphroblastomatose.

- Comme avantage : l'IRM permet de prévenir l'exposition aux radiations ionisantes
- Comme inconvénient : l'IRM est un examen coûteux, connu pour sa faible disponibilité

Dans notre série, l'IRM n'a été réalisée chez aucun patient pour confirmer le diagnostic de néphroblastome soit un pourcentage de 0%

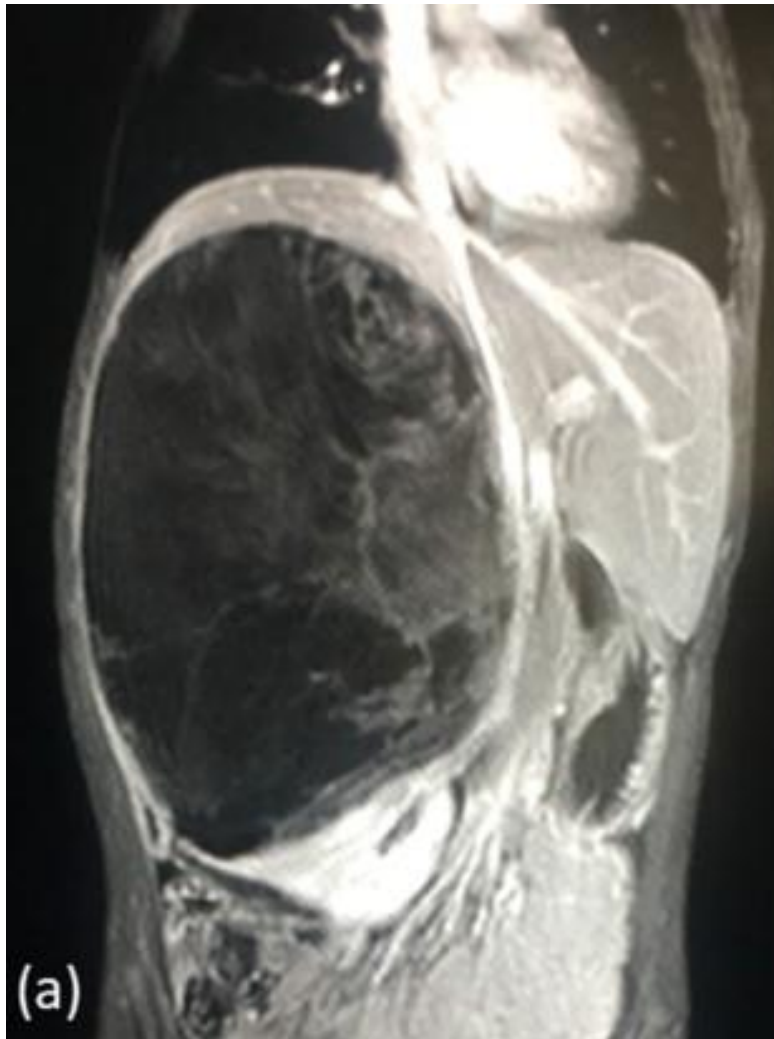


Figure 11 : IRM d'un enfant de 7 ans (coupe sagittale) se présentant avec douleur abdominale en rapport avec un néphroblastome large (59)

2.5. Bilan d'extension (20) :

a. Local : (37) (07)

Est basé sur l'échographie et la TDM abdominale qui permettent de :

- ⇒ Rechercher les adénopathies rétropéritonéales.
- ⇒ Rechercher une atteinte de la veine rénale et de la VCI et s'assurer de la liberté de leur lumière, en cas de présence de thrombus cave, il est nécessaire de préciser la position de son extrémité supérieure par rapport au confluent sus hépatique ainsi qu'à l'oreillette droite.
- ⇒ Renseigner sur la présence de lésions du rein controlatéral et sur son état

b. A distance :

⇒ **Le poumon :**

Le bilan d'extension recherchera notamment des métastases pulmonaires, la radiographie de thorax est devenu systématique dans le bilan initial, la TDM thoracique vient mettre en évidence des nodules pulmonaires non vus à la radiographie de thorax.

La valeur pronostique et les conséquences thérapeutiques et de ces métastases uniquement caractérisés en TDM restent encore controversés (41) (42) Il a été prouvé que les métastases pulmonaires ayant été détectées uniquement au scanner thoracique ne modifient pas de façon significatif le pronostic en terme de survie globale et de survie sans événements. (20)

La réalisation d'une TDM thoracique n'est pas systématique et elle sera réalisée si (7) :

- Anomalie de la radiographie thoracique et permet de mieux caractériser les nodules.
- La radiographie thoracique est douteuse

Dans notre série, la TDM thoracique a été réalisé chez 11 patients soit 36.7% des cas et a permis de trouver des métastases pulmonaires dans 5 cas soit 16.7% des patients, ce qui est assez proche des statistiques rapportés par National Cancer Institute (USA) qui rapporte un pourcentage de 15% des patients qui se présentent avec des métastases pulmonaires (37)

- **Le foie (7) :**

Le bilan d'extension du foie se base sur l'échographie abdominale et la TDM

Dans notre série, nous avons retrouvé des métastases hépatiques chez 2 patients (6.7% des cas).

- L'os (7) :

- Les radiographies standards, la scintigraphie osseuse et l'IRM des os suspects constituent les examens essentiels dans le bilan d'extension des métastases osseuses, et ils sont guidés par les signes cliniques.
- Ils sont très rares dans le néphroblastome (avec un pourcentage inférieur à 1%)

Dans notre série, Nous n'avons trouvé aucun cas de métastases osseuses.

- Le cerveau (38) :

Les métastases cérébrales seront recherchées en cas de tumeur rénale d'histologie défavorable, l'IRM a une plus grande sensibilité par rapport au Scanner.

Dans notre série, Nous avons noté 1 patient avec métastase cérébrale soit un pourcentage de 3.3% des cas, découverte en post-chirurgie et qui présentait initialement des métastases pulmonaires.

VI. Le diagnostic anténatal du néphroblastome (115-116-117-118) :

La prévalence des tumeurs rénales prénatales est extrêmement rare, environ 7 sur 100 000 naissances vivantes. De plus, les tumeurs rénales prénatales sont le plus souvent des néphromes mésoblastiques congénitales, tandis que d'autres tumeurs comme le néphroblastome, neuroblastome et le tératome sont moins fréquentes.

En 1995, Ritchey et al. [117] n'ont signalé que 15 cas de néphroblastome, tous unilatéraux, chez des nouveau-nés sur un total de 6832 patients atteints de néphroblastome. Des restes néphrogéniques étaient rapportés chez huit (53 %) de ces nouveau-nés, un taux franchement plus élevé que celui habituellement noté dans les enfants plus âgés avec néphroblastome unilatéral

La détection du néphroblastome avec l'IRM et l'échographie prénatale a été le centre des rapports de cas et des études antérieures. La distinction entre le néphrome mésoblastique congénitale et le néphroblastome avec l'échographie prénatale est difficile avec très peu de rapports confirmant histologiquement le néphroblastome en anténatale

Par ailleurs, à l'échographie, Le néphrome mésoblastique (principale diagnostic différentiel en anténatal) est un hamartome solitaire du rein. Il apparaît comme tumeur pleine infiltrante relativement isoéchogène. Il est difficile de définir les contours de cette tumeur échographiquement, car elle est contiguë aux néphrons normaux, et n'a pas de capsule bien définie, se mélangeant avec le reste du rein normal. En revanche, le néphroblastome apparaît comme une masse échogène pleine qui est bien encapsulée. La capsule est bien visualisée et peut être vue séparant la masse du reste du parenchyme rénal normal. La masse peut être entrecoupée d'espaces anéchogènes représentant des zones d'hémorragie et de nécrose

A l'heure actuelle, la revue de littérature ne rapporte que des cas isolés, chez qui le néphroblastome a été découvert en anténatal (115–116–118), et le diagnostic reste chez la quasi-majorité des patients entre 1 et 5 ans.

VII. Prise en charge thérapeutique :

La stratégie thérapeutique du néphroblastome implique la participation multidisciplinaire d'une équipe comprenant au moins un chirurgien pédiatre, un oncologue pédiatre radiothérapeute, et un oncologue pédiatre ayant une expérience dans le traitement des enfants avec un Néphroblastome, afin de déterminer et mettre en place un traitement optimal (37)

Approches du COG and SIOP dans le traitement du Néphroblastome

La plupart des études cliniques randomisées pour le traitement des enfants atteints de Néphroblastome ont été menées par deux grands groupes cliniques (COG RTC et SIOP). Les différences entre les deux groupes influent sur la stadification et la classification des néphroblastomes. Il y a deux approches standards au traitement de la tumeur de Wilms : le RTC de COG emploie la chirurgie immédiate pour toutes les tumeurs unilatérales et le SIOP emploie la chimiothérapie préopératoire comme première étape dans le traitement. Les deux groupes utilisent la chimiothérapie postopératoire, à l'exception de certains cas qui ne reçoivent pas de chimiothérapie, et à un stade avancé, la radiothérapie est utilisée dans une approche adaptée au risque. (37)

COG RTC (inclut le groupe précédent de NWTS) : Le groupe des NWTS a établi un traitement standard pour le Néphroblastome en **Amérique du Nord**, consistant en une néphrectomie initiale (lorsque c'est possible) suivie d'une chimiothérapie et, chez certains patients, d'une radiothérapie. (44)–(45) Cette approche permet le diagnostic histologique tôt et précis, la collecte des matériaux biologiques non modifiés par la

thérapie, des informations permettant la stadification, telle qu'une atteinte des ganglions lymphatiques par la tumeur ..., avant que la chimiothérapie soit administrée.

(37)

SIOP: SIOP est un consortium européen dont les essais sont orientés en faveur d'une chimiothérapie préopératoire avant la résection définitive pour les patients atteints de tumeurs rénales. Ceci a comme résultat moins de déversements de tumeur pendant la chirurgie et un stade postopératoire inférieur. [46] Quand les résultats histologiques des néphroblastomes des patients qui ont subi la chirurgie immédiate ont été comparés aux résultats histologiques des patients qui ont reçu la chimiothérapie préopératoire, il a été montré que la chimiothérapie préopératoire modifie significativement l'histologie, avec moins de composantes histologiques blastémateuses et mixtes. En outre, il y avait moins de tumeurs de stade III dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie préopératoire. [47]

SIOP et COG traitent les nourrissons de moins de 6 mois avec une néphrectomie d'emblée (48)

1. Chimiothérapie :

Le néphroblastome est une tumeur connue par sa chimio-sensibilité (49)

Dans notre série, Nos patients ont été pris en charge suivant le protocole GFA-Nephro-2005 découlant des recommandations de SIOP 9 (2001)

On témoigne, à l'époque actuelle, l'élaboration des protocoles de plus en plus développés, adaptés et personnalisés aux particularités et risque de chaque patient à savoir : les paramètres cliniques (l'âge, présence de métastases ...), paramètres chirurgicaux, paramètres histologiques, la réponse obtenue suite aux dernières séquences de chimiothérapie. Une chimiothérapie initiale est habituelle dans le protocole SIOP afin de réduire le volume de la tumeur, permettant de faciliter l'exérèse

chirurgicale et minimisant le risque de rupture tumorale en peropératoire. Les médicaments actifs sont actuellement au nombre de sept : la vincristine (Oncovin®), L'actinomycine D, la Doxorubicine (Adriplastine ou Adriamycine ®), l'ifosfamide (Holoxan®), Le cyclophosphamide (Endoxan ®), le Carboplatine (Paraplatine®) et L'Etoposide ou VP-16 (Vépéside®) [50].

2. Le traitement chirurgical :

2.1. Historique :

L'administration de la néphrectomie et d'autres interventions chirurgicales pour les maladies rénales a permis de fournir les connaissances cliniques et histopathologiques qui constituent la base de notions actuelles en matière de tumeurs rénales (38)

Dans les années 1670s Hendrik von Roonhuysen et Giuseppe Zambecarius, tous les deux ont publiés des résultats de néphrectomies unilatérales chez des animaux, notant pas justement la survie mais aussi une hypertrophie controlatérales dans les reins résiduelles, cette époque "pré-pasteurienne" dite aussi "pré-antiseptique" a été souvent compliqués de sepsis sévères responsables fréquemment de décès (57)

En 1803, Joseph Nicolas Comhaire, un jeune physiologiste parisien a effectué 65 néphrectomies unilatérales chez des chiens, avec décès de 63 chiens et survie de 2 chiens (57)

La première néphrectomie humaine notée était effectuée par Erastus Bradley Wolcott à Wisconsin en 1861(52), le patient souffrait d'une large tumeur et l'opération était couronnée de succès au début, mais le patient est décédé 15 jours plus tard(53) (54)

La première néphrectomie humaine planifiée a été performé par le chirurgien allemand Gustav Simon le 02-Aout-1869, à Heidelberg en Allemagne chez une patiente avec une fistule urétérale, vaginale et abdominale (55)(56), un tel geste qu'il a pratiqué avant lors des expériences sur les animaux (30 chiens), et a prouvé qu'un seul rein sain peut être suffisant pour l'excrétion d'urine chez les hommes (57)

En 1870, on atteste à la première néphrectomie planifiée aux États-Unis qui a été effectuée avec succès par le médecin Gilmore à Mobile en Alabama, pour traitement d'une pyélonéphrite atrophique et d'une infection urinaire persistante. En 1882, Harris a ensuite rapporté 100 gestes de néphrectomies, un nombre assez suffisant pour permettre l'analyse des particularités cliniques, pathologiques, chirurgicales et des troubles rénaux nécessitant une intervention chirurgicale (23-38)

2.2. Protocoles :

Le rôle le plus important du chirurgien est d'assurer l'ablation complète de tumeur sans rupture et d'évaluer l'étendue de la maladie. La néphrectomie radicale et le prélèvement des ganglions lymphatiques par l'intermédiaire d'une incision transabdominale ou thoraco-abdominale constituent la procédure de choix. [51] Une incision de flanc n'est pas habituellement exécutée parce qu'elle ne permet qu'une exposition limitée du rein. (51)

2 protocoles sont particulièrement suivies en matière de prise en charge du Néphroblastome, le protocole COG RTC, suivi notamment en Amérique du Nord, qui consiste en une néphrectomie initiale (quand c'est faisable) suivie de chimiothérapie et chez quelques patients une radiothérapie, et le protocole SIOP suivi en Europe "et chez nous" qui consiste en une chimiothérapie préopératoire, suivie de chirurgie, et puis de chimiothérapie post-opératoire.

⇒ Les règles du protocole SIOP 93-01 peut être résumée ainsi :

- Les enfants de moins de 6 mois sont opérés d'emblée.
- Les enfants de plus de 6 mois reçoivent une chimiothérapie préopératoire dont la durée et le type dépendent de l'absence ou de la présence de métastases et de l'uni ou la bilatéralité de la tumeur rénale.
- La chirurgie première peut se discuter de façon personnalisée chez quelques grands enfants pour lesquels le diagnostic d'adénocarcinome ou de lésion bénigne est plus probable que celui de néphroblastome. (07)

En plus de son rôle dans l'intervention d'exérèse prévue par le protocole, le chirurgien participe avec l'anatomopathologiste dans la responsabilité de déterminer le stade de la tumeur essentiel dans la décision du traitement post-opératoire. D'autre part, il peut être « rarement » amené à assurer le diagnostic de la tumeur rénale en situation d'urgence et ainsi prendre les meilleures décisions possibles avec un minimum d'information. C'est pourquoi le protocole de la SIOP comporte 3 recommandations aux chirurgiens :

- ⇒ Avoir lu les conseils et suggestions, ainsi que le questionnaire chirurgical avant l'intervention.
- ⇒ Effectuer une intervention élective à l'aide d'une équipe expérimentée.
- ⇒ Respect des exigences du protocole même en cas d'une intervention en urgence pour une tumeur rompue.

2.3. NEPHRECTOMIE A CIEL OUVERT [38, 58, 59,60] :

2.3.1. Urétéro-néphrectomie totale élargie :

2.3.1.1. Anesthésie et monitoring :

L'anesthésie doit être aussi exigeante que la chirurgie. Il s'agit généralement de petits enfants avec des tumeurs présentant des rapports parfois étroits avec les gros vaisseaux abdominaux de plus qu'il s'agit d'une tumeur pouvant être très vasculaire, avec possibilité de complications peropératoires nécessitant une prise en charge est de mesures de réanimation urgentes (hémorragie brutale +++)

2.3.1.2. Voie d'abord :

Pour la résection du néphroblastome, notamment quand il s'agit de larges tumeurs, un abord rétro péritonéal ou du flanc ont montré un plus grand risque de rupture tumorale et une limitation des manœuvres chirurgicales et de stadification requises par les protocoles du COG/NWTSG, ils ont aussi un nombre plus élevé de complications et des résultats oncologiques plus pauvres

La voie d'abord considérablement utilisée est une voie transversale épigastrique sus-ombilicale, Le patient est placé en décubitus dorsal avec une serviette roulée ou un support placé sous la longe dans le côté de la tumeur. Une large incision transversale étendue dans le flanc avec une extension médiane au xiphoïde-sternum dans les tumeurs à pôle très grand ou supérieur avec section des muscles grand droits et larges du côté atteint donne une exposition adéquate.



Figure 12 : une incision transversale sus-ombilicale large, permettant l'exploration de l'abdomen et le rein controlatéral (133)

2.3.1.3. Exploration :

– Comporte 2 parties :

L'exposition du rein controlatéral, ne se fait généralement qu'en présence de lésion suspecte de ce dernier en imagerie, en absence de celle-ci, elle reste controversée et peut seulement être indiquée chez certains patients (association avec un syndrome lié à la bilatéralité ...). Il est pratiqué par multiples références de chirurgie pédiatrique d'enlever tous les intestins de la cavité abdominale et de les placer dans un sac d'intestin. Cette manœuvre améliore l'exposition à l'ensemble de la tumeur et maintient le contenu humide et prévient la perte de chaleur. Il existe des preuves qu'il réduit également l'incidence des adhérences postopératoires

L'évaluation de l'extension en intra-abdominale : péritoine, foie, ganglions lombo-aortiques, diaphragme, muscles psoas, muscles lombaires, organes de voisinage : surrénale, pancréas, rate, mésocolon et intestins est essentiel et se fait avant et au cours de l'exérèse

2.3.1.4. Néphrectomie :

Après exposition de la région rétro péritonéale du côté de la lésion, Le chirurgien procède au repérage vasculaire : artère(s) et veine(s) rénale(s), puis réalise une ligature section de l'artère en premier. Puis procède rapidement à la ligature section de la veine rénale pour diminuer le risque de dissémination veineuse

Il convient à ne pas disséquer la totalité de la graisse péri rénale et la capsule rénale, vu le risque de rupture de la capsule et modification du pronostic (58) On ne procède pas à un curage ganglionnaire, mais uniquement les ADP suspectes (notamment augmentée de volume) seront réséqués avec mise en place d'un clip servant comme repère de leur emplacement. Une atteinte des ADP modifiera le pronostic et la prise en charge.

La surrénale et ses vaisseaux peuvent être respectés s'ils ne sont pas envahis, ni suspects et qu'ils ne passent pas au ras des tissus atteints

L'uretère est sectionné le plus bas possible, de façon optimale au ras de la vessie pour diminuer le risque de récurrence endoluminale [58]

2.3.2. Néphrectomie partielle conservatrice (7-38-58-59-61) :

Notamment privilégiée en cas de Rein unique, atteinte bilatérale, atteinte unilatérale avec rein controlatéral pathologique avec valeur fonctionnel altérée, ou petite tumeur.

Il est indispensable de s'assurer que l'exérèse soit complète, en respectant les grands principes de la chirurgie carcinologique et la néphrectomie partielle conservatrice doit respecter les éléments résumés ci-dessous :

- Une exposition complète du rein avec un examen macroscopique méticuleux de ce dernier.
- Une exérèse complète de la masse en évitant toute effraction capsulaire avec respect de la marge de sécurité de parenchyme sain et un temps d'ischémie diminué.
- Une fermeture méticuleuse de la voie excrétrice si ouverture de cette dernière
- Une fermeture parenchymateuse et hémostase stricte.

2.3.2.1. Installation et voie d'abord :

La voie d'abord la plus fréquemment utilisée est la lombotomie. Et le patient sera installé en décubitus latéral, plus rarement, pour des tumeurs antérieures le chirurgien procédera par un abord abdominal ou sous costal.

2.3.2.2. Les types d'intervention :

Différentes types d'interventions peuvent être réalisées et dépendent de la localisation et le volume de la masse tumorale.

2.3.2.2.1. Néphrectomie partielle polaire supérieure ou inférieure :

Indiquée notamment pour des tumeurs polaires avec un développement exorénal, elle consiste en l'exérèse de la totalité d'un pôle, avec le respect d'une marge de sécurité, laquelle elle permet une sécurité carcinologique maximale

Elle est associée souvent à la section d'une tige calicelle qui doit être fermée méticuleusement

Ses principales indications :

- Néphroblastome polaire avec développement exoréal.
- Néphroblastome d'un rein unique ou avec un rein controlatérale « muet »
- Tumeur de taille inférieure à 4 cm,
- Néphroblastome unilatéral ou focal avec rein controlatéral sain.
- Néphroblastome associée à un terrain ou maladie qui peut compromettre le fonctionnement du rein

2.3.2.2.2. La résection cunéiforme :

Elle se définit par une résection atypique partielle indiquée dans les lésions corticales externes exoréales, elles indiquée également dans les lésions multifocales portant sur un rein unique (permettant ainsi une approche conservatrice très importante)

2.3.2.2.3. L'énucléation tumorale :

Ce type d'intervention est indiqué pour des lésions de petite taille, qui sont encapsulées par une pseudomembrane

C'est une technique connue par sa simplicité, ne nécessitant pas de clampage pédiculaire

Elle consiste en l'utilisation du plan de dissection pseudo-capsulaire

Du fait de l'absence de la marge de sécurité du parenchyme rénal sain, de plus du risque d'effraction capsulaire lors de la résection, cette technique est limitée à quelques rares cas de Néphroblastome ayant un bon pronostic

2.3.2.2.4. La chirurgie conservatrice ex situ :

Elle est considérée comme une solution de dernier recours, elle est indiquée pour des lésions à localisation médio-rénales sur un rein unique ou volumineuses avec un développement hilair quand une intervention de néphrectomie partielle n'est pas

possible in situ.

Le chirurgien procède initialement à une néphrectomie totale élargie, suivie immédiatement d'une perfusion de l'artère avec du liquide de conservation refroidit à 4°C.

La néphrectomie partielle sera réalisée ensuite sur table, sur un rein réfrigéré. Finalement, le rein sera réimplanté dans la région iliaque.

Cette chirurgie ne permet pas une meilleure qualité en matière de contrôle carcinologique, et il convient à considérer la durée opératoire allongée ainsi que le risque lié aux multiples anastomoses vasculaires qui doivent être réalisées lors de cette intervention ce qui aboutit à la limitation de cette intervention à des indications d'exception

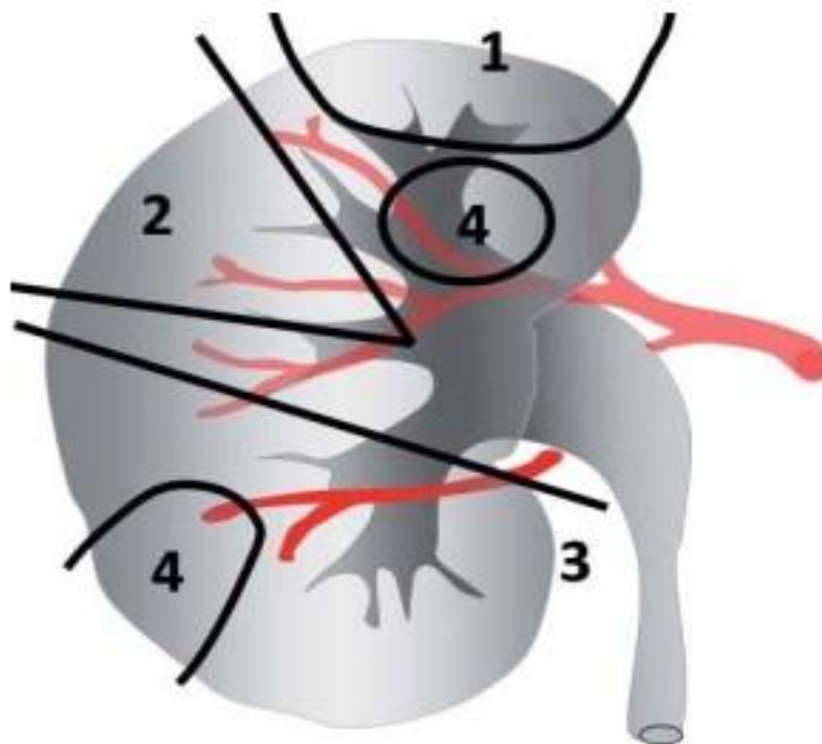


Figure 13 : Types de néphrectomies partielles : 1)- Néphrectomie polaire, 2)- Résection cunéiforme, 3)-Hémi-néphrectomie, 4)-Tumorectomie

2.3.2.3. Avantages et complications de la néphrectomie partielle :

Les avantages essentiels de ce type d'intervention :

- Limitation du temps d'ischémie chaude.
- De multiples possibilités en matière de réparation de la voie excrétrice et d'hémostase du parenchyme rénal.

Sinon, il est à toujours prendre en considération des complications possibles de ce type d'intervention :

- Fistule urinaire : La plus fréquente
- Hémorragie et hématome de la loge rénale.
- Faux anévrysmes artérioveineux
- Douleurs postopératoires précoces et à distance par le risque d'hypotonie de la paroi abdominale qui peuvent être prévenues des antalgiques et une fermeture pariétale de façon soignée favorisant une bonne cicatrisation

2.3.3. Chirurgie du néphroblastome avec extension dans la veine rénale ou la VCI :

La présence d'un envahissement de la veine rénale limitée à cette dernière, avec présence d'un thrombus peut être traité souvent par une néphrectomie totale élargie, avec parfois nécessité de réaliser un clampage de la VCI pour une extraction en toute sécurité du bourgeon.

La prise en charge d'une atteinte de la VCI pose des indications plus complexes et dépend de plusieurs critères : la localisation du bourgeon au sein de la VCI, la présence ou non d'un envahissement pariétal, l'extension à d'autres structures vasculaires affluentes à la veine cave inférieure (veines sus-hépatiques ...) ...

2.4. La chirurgie mini-invasive (CMI) (38-62-63-64) :

Suivant le progrès important que la chirurgie mini invasive a achevé en matière du diagnostic et du traitement des maladies malignes chez les adultes arrivant à ses multiples applications dans la chirurgie oncologique de l'adulte, y compris les interventions portant sur des adénopathies médiastinales et rétropéritonéales, la stadification des lésions malignes abdominales, pelviennes et thoraciques, et biopsie et résection des tumeurs malignes de poumon et d'abdomen. L'utilisation de la CMI chez les enfants a fait de grands pas grâce à ses bons résultats, et elle a évolué avec la disponibilité d'instruments plus petits et d'équipements plus appropriés pour les patients pédiatriques. En 1994, Blucher et Lobe ont d'abord rapporté l'utilisation du CMI pour le diagnostic et la stadification de lésions intra-abdominales suspectées, Depuis, beaucoup d'auteurs ont publié leur expérience réussie avec la laparoscopie chez les « enfants oncologiques » et ont également conclu que la CMI est sûre et efficace pour la biopsie et la résection des tumeurs abdominales. En 2004 et 2009, Duarte et autres ont édité 2 et 15 cas, respectivement, de néphrectomie laparoscopique pour des néphroblastomes unilatérales chez des enfants avec de bons résultats. D'autres rapports ont montré l'innocuité et la fiabilité de l'approche laparoscopique pour le néphroblastome

Par rapport à la néphrectomie totale élargie à ciel ouvert, la chirurgie mini-invasive présente moins de douleur postopératoire, une durée d'hospitalisation moins prolongée, une utilisation moindre des analgésiques, un risque réduit d'infections et d'éventrations, sans oublier les avantages sur le plan esthétique de plus que l'approche laparoscopique peut accélérer le rétablissement et ainsi réduire le temps requis pour commencer ou reprendre la chimiothérapie ou la radiothérapie postopératoires.

Évidemment pas tous les patients avec Néphroblastome ne sont candidats pour une CMI. La chimiothérapie préopératoire, comme indiqué par le protocole de SIOF 2001, est essentielle pour réduire le volume tumoral, et pour former une capsule fibreuse qui permet la manipulation plus sûre de tumeur sans déversement. Un autre critère important est la taille de tumeur : il n'y a toujours aucune limite de taille pour l'excision laparoscopique de tumeur de rein chez les enfants. Duarte et autres ont rapporté l'excision tumorale réussie du néphroblastome avec un diamètre de 10 cm après chimiothérapie préopératoire (64)

La CMI peut être réalisée par voie rétro péritonéale permettant un accès rapide au rein et au pédicule rénal mais avec moins d'espace de travail, ou par voie transpéritonéale permettant d'avoir un espace de travail présent de façon naturelle (L'espace intrapéritonéale) avec facilité d'exploration des autres organes de voisinage, mais présentant un risque de lésion accidentel des organes de voisinage avec difficulté d'accès à l'artère rénale comparativement à la voie rétro-péritonéale



Figure 14 : Extraction de la pièce opératoire (38)

2.5. Autres aspects chirurgicaux particuliers :

2.5.1. Chirurgie sur tumeur bilatérale ou sur rein unique :

La prise en charge d'un néphroblastome bilatéral, ou portant sur rein unique, pose un dilemme entre l'approche conservatrice visant à garder une masse néphronique fonctionnelle, et l'obtention de la meilleure sécurité carcinologique.

Le but de l'approche conservatrice et de garder une masse néphronique équivalent au 1/3 de la masse néphronique totale, soit les 2/3 d'un rein normal

Dans notre série, un enfant était porteur de néphroblastome bilatéral, avec réalisation de néphrectomie totale élargie du côté droit et d'une néphrectomie partielle conservatrice (polaire supérieur) du côté controlatérale avec rémission complète continue à 1 an après arrêt du traitement

2.5.2. La chirurgie en urgence :

Il peut s'agir d'un contexte de traumatisme ou un syndrome d'un tableau abdominal aigu, avec réalisation d'un examen d'imagerie (échographie et/ou scanner) montrant l'aspect de la tumeur et permettant le transfert de l'enfant en milieu spécialisé.

Dans l'hypothèse d'une laparotomie en urgence, l'état de la tumeur permettra de décider de la suite de conduite à tenir (65) :

- En cas de tumeur non rompue, la biopsie est contre-indiquée, mieux vaut refermer et confier l'enfant pour continuer la prise en charge par une équipe spécialisée.
- En cas de tumeur rompue, il est important de réaliser un prélèvement d'épanchement péritonéal, d'effectuer une néphrectomie selon les règles du protocole, de laisser comme repères par des clips en titane au niveau des zones contaminées par la tumeur et de contacter rapidement une équipe d'oncologie pédiatrique (66).

2.5.3. Chirurgie des néphroblastomes métastatiques (STADE IV) :

Les métastases persistantes après une chimiothérapie préopératoire seront traitées chirurgicalement. Souvent il s'agit de métastases pulmonaires ou hépatiques, où des exérèses atypiques (résections cunéiformes) sont souvent suffisantes. Parfois Une segmentectomie ou une lobectomie pulmonaire, ou une résection hépatique réglée, seront nécessaires. Une pneumonectomie ou une mutilation, dans le cas d'une métastase osseuse par exemple, ne doivent pas être envisagées à ce stade (07)

2.5.3.1. Chirurgie de métastase pulmonaire (38–58) :

- Elle peut s'agir :
- soit d'une résection réglée type segmentectomie : avec exérèse d'un segment pulmonaire, ou lobectomie : exérèse d'un lobe pulmonaire des 3 lobes présents à droites où des 2 lobes présents à gauche, avec toujours un contrôle et dissection du pédicule segmentaire ou bronchique correspondant, ce type d'intervention est fait soit par thoracotomie ou thoracosopie en fonction de la taille, le nombre, la localisation des métastases et la nécessité d'explorer les

autres parties pulmonaires. Ce type d'intervention est indiquée en cas de :

- Métastase lobaire unique.
- Métastases de taille importante
- Soit d'une résection atypique (type Wedge) avec excision d'une partie du parenchyme pulmonaire, de petite taille, avec respect des bronches, artères et veines pulmonaires importantes. Ce type d'interventions peut être fait soit par thoracotomie ou thoracosopie en fonction de la taille, le nombre, la localisation des métastases et la nécessité d'explorer les autres parties pulmonaires

2.5.3.2. Chirurgie de métastase hépatique (38-67) :

Les métastases hépatiques seront opérées soit par une résection réglée ou atypique (énucléation), avec un progrès notable de la ceolio-chirurgie, le but ultime est de réaliser une résection de toutes les masses tumorales en préservant une masse hépatique fonctionnelle pour éviter une insuffisance hépatique post-opératoire. Le concept de "la résécabilité " de la tumeur est une notion importante à préciser avant toute intervention et elle peut varier d'une équipe chirurgicale à une autre et qui peut dépendre notamment de du nombre de métastases, leurs tailles, les marges de résection, l'existence de métastases extra-hépatiques ...

2.5.3.3. Chirurgie des métastases osseuses (38-68-69) :

Les métastases osseuses sont notablement rares chez les patients porteurs de néphroblastome classique, avec une incidence réelle inférieure à 2%

La résection a pour but d'emporter l'ensemble de la masse tumorale, avec une zone de sécurité permettant d'assurer la sécurité carcinologique qui est le but prioritaire, suivie d'une reconstruction qui dépend des possibilités présentes après la résection

2.5.4. Chirurgie de néphroblastome sur rein en fer à cheval (59-70-71) :

Un rein en fer à cheval se produit à la suite d'une fusion anormale des blastèmes métanéphriques droit et gauche pendant les 6^{ème} et 7^{ème} semaines de gestation. Dans 95 % des cas, ce sont les pôles inférieurs qui fusionnent formant une jonction appelé isthme. La fusion anormale des 2 reins entraîne l'échec de la rotation normale ainsi que l'ascension des reins à leur position anatomique normale. Il en résulte un rein en forme de fer à cheval avec un système pelvi-caliciel placé en antérieur et des uretères se trouvant plus bas dans l'abdomen. Dans la majorité des cas, les anomalies du développement rénal conduisent également à des anomalies du réseau vasculaire.

En 1895, Hildebrandt décrit le néphroblastome sur rein en fer à cheval pour la première fois, depuis lors, une centaine de cas ont été rapportés dans la littérature anglaise. L'incidence du néphroblastome chez les patients atteints de rein en fer à cheval est presque deux fois plus élevée que dans la population générale. Le néphroblastome sur rein en fer à cheval représente 0,5 % de toutes les néphroblastomes

Un indice élevé de suspicion devrait être maintenu, et la surveillance de routine devrait être mise en place chez des patients porteurs de RFC. Bien que l'étiologie de néphroblastome dans les RFC soit inconnue, certains spéculent que le néphroblastome se développe à partir des blastèmes métanéphriques séquestrés au niveau de l'isthme, qui abritent un potentiel malin. D'autres ont suggéré que la lésion embryologique favorisant le RFC peut prédisposer le rein à un deuxième événement entraînant le néphroblastome

L'existence d'une vascularisation anormale et une taille souvent élargie de la tumeur, ainsi que l'anatomie peu familière du système pelvi-caliciel, rendent la chirurgie difficile. Une évaluation préopératoire complète de la tumeur, du rein résiduel

ainsi que de sa vascularisation sous forme d'imagerie multimodale et de planification préopératoire précise sont nécessaires pour une exérèse avec succès du néphroblastome dans un rein en fer à cheval. La localisation de la tumeur dans le rein doit être définie par des une imagerie préopératoire avec précision des marges de résection, selon le site tumoral, par exemple isthme, pôle inférieur ou pôle supérieur et la taille.

Le traitement multimodal a été employé avec un succès notable dans le traitement du néphroblastome. On note quelques essais cliniques qui ont été menés par le NWTSG (maintenant incorporé dans le COG) et l'International Society of Pediatric Oncology (SIOP) dans le but de déterminer le rôle adéquat des modalités thérapeutiques disponibles. Le stade et l'histopathologie sont considérés les déterminants les plus importants des résultats obtenus chez les enfants avec néphroblastome. Actuellement, on rapporte deux systèmes de stadification qui reflètent les différences de traitement

Le système utilisé par le COG reflète la stadification à la chirurgie initiale. Alternativement, la stadification par le SIOP est effectuée après chimiothérapie préopératoire. Une des principales controverses dans le traitement des enfants atteints de néphroblastomes est de savoir s'il faut introduire la chimiothérapie préopératoire, comme le suggère le SIOP.

Si la tumeur intéresse un seul rein dans un rein en fer à cheval, l'isthme fonctionnel doit être retiré avec la tumeur, sinon on risque d'avoir le développement d'une fistule urinaire, quand la tumeur se développe à partir de l'isthme, une isthmectomie associée à une exérèse des 2 pôles inférieures des 2 reins devra être réalisé.

Pour des petites tumeurs unilatérales, des interventions chirurgicales mini-invasives peuvent être utilisées [87, 88]. Cependant, pour des tumeurs grandes ou multiples et pour des interventions chirurgicales économes en néphron, un abord transpéritonéal est préféré [89]

Dans notre série, on a noté un cas de néphroblastome sur rein en fer à cheval, soit 3.3% des cas.

2.6. CLASSIFICATION PAR STADE ET TYPE HISTOLOGIQUE :

La classification du néphroblastome par stade se fait après la chirurgie et est basée sur les données du compte rendu opératoire et les résultats anatomopathologiques et est essentiel pour décider de la suite de prise en charge (38-72-73-74)

2.6.1. Sagaing du protocole SIOP 93 (tableau 5):

Stades	Critères
Stade I	Tumeur non rompue limitée au rein et complètement enlevée : Ceci suppose qu'il n'y a eu ni rupture, ni biopsie. (une ponction biopsie avec une aiguille de diamètre inférieur ou égal à 18 G est tolérée). - La capsule ou la pseudo- capsule est intacte. - L'invasion par protrusion dans les cavités urinaires (calice, bassinet, et même l'uretère) reste un stade I à condition que l'exérèse ait été complète.
Stade II	Tumeur s'étendant en dehors du rein mais enlevée en totalité : <ul style="list-style-type: none"> a) Invasion de la graisse péri-rénale et /ou du sinus du rein. Adhérence de la tumeur, histologiquement confirmé, complètement réséqué. b) Invasion des ganglions du hile et/ou des ganglions aortiques locaux. Remaniements nécrotiques et/ou xanthomateux dans les ganglions considérés comme envahissement stérilisé par la chimiothérapie pré-opératoire. c) Invasion et/ou thrombose des vaisseaux extra-rénaux et thrombose d'apparence non tumorale, examinés systématiquement à la recherche de cellules tumorales. Résection complète du thrombus non adhérent. d) Invasion de la paroi urétérale totalement réséquée.
Stade III	Exérèse Incomplète, sans métastase hématogène : <ul style="list-style-type: none"> a) Biopsie tumorale chirurgicale. b) Rupture tumorale pré ou per-opératoire. c) Métastase péritonéale (à différencier des simples adhérences excisées du stade II). d) Invasion des ganglions au-delà des relais locaux. e) Excision incomplète.
Stade IV	Métastase (s) hématogène (s) dans les poumons, le foie, l'os..., quel que soit le stade local qui est déterminé à part.
Stade V	Tumeur bilatérale. Chacune des 2 tumeurs prise isolément doit être stadée localement en stade I, II ou III.

2.6.2. Saging selon la SIOP 2001 :

Stade I :

Tumeur **localisée, encapsulée, non rompue et complètement enlevée**. Pas de ganglions anormaux. La capsule peut être infiltrée par la tumeur mais cette dernière **n'atteint pas la surface extérieure de la capsule**, et est **complètement réséquée**.

La tumeur peut pénétrer dans le bassinet et plonger dans l'uretère, mais **n'infiltrer jamais leur parois**.

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

Une **atteinte des vaisseaux intra-rénaux peut être présente**.

Stade II :

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

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

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

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

Stade III :

Exérèse incomplète, thrombose veineuse tumorale, adhérences.

Ganglions locorégionaux envahis.

Rupture tumorale avant ou pendant l'intervention

La tumeur **atteint la surface du péritoine**

Stade IV :

Métastases (Poumons, foie, os, ganglions au-delà de la région abdomino-pelvienne)

Stade V :

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

2.6.3. Critères NWTSG pour la classification du néphroblastome (tableau 6) :

Stades :	Critères :
Stade I	La tumeur est limitée au rein ou entourée d'une pseudocapsule fibreuse. La capsule ou la pseudocapsule rénale peut être infiltrée par la tumeur mais elle n'atteint pas la surface externe et elle est complètement réséquée. La tumeur peut faire saillie (gonflement) dans le système pelvien et plonger dans l'uretère, mais elle n'infiltré pas leurs parois. Les vaisseaux du sinus rénal ne sont pas impliqués. Des vaisseaux intrarénaux peuvent être impliqués.
Stade II	La tumeur s'étend au-delà du rein ou pénètre à travers la capsule rénale et / ou la pseudocapsule fibreuse dans la graisse périrénale, mais est complètement réséquée. La tumeur infiltre le sinus rénal et / ou envahit les vaisseaux sanguins ou lymphatiques en dehors du parenchyme rénal, mais elle est complètement réséquée. La tumeur infiltre les organes adjacents ou la veine cave, mais est complètement réséquée. La tumeur a subi une biopsie chirurgicale ou il y a eu déversement de tumeur avant ou pendant la chirurgie qui est confiné au flanc et n'infiltré pas la surface péritonéale.
Stade III	Une tumeur non hématogène résiduelle est présente et confinée à l'abdomen. L'un des éléments suivants : Tous les ganglions lymphatiques abdominaux sont impliqués. La tumeur a pénétré à travers la surface péritonéale. Les implants tumoraux se trouvent sur la surface péritonéale. Une tumeur grossière ou microscopique reste postopératoire. La tumeur n'est pas résécable en raison de l'infiltration locale dans les structures vitales. Déversement de tumeur avant ou pendant la chirurgie.
Stade IV	Métastases hématogènes (poumons, foie, os, cerveau, etc.) ou métastases ganglionnaires à l'extérieur de la région abdominopélvique.
Stade V	Tumeurs rénales bilatérales au moment du diagnostic. Chaque côté doit être subdivisé selon les critères ci-dessus avant la biopsie ou le traitement.

2.6.4. Classification SIOP de l'histologie du Néphroblastome :

Tableau 7 : Niveaux de risque suivant le type histologique du Néphroblastome selon la classification SIOP

Tumeurs de bas risque	Tumeurs de risque intermédiaire :	Tumeurs de haut risque
-Néphroblastome cystique partiellement différencié	- Néphroblastome- type épithélial	- Néphroblastome- type blastémateux prédominant
-Néphroblastome complètement nécrotique	- Néphroblastome- type stromal	- Néphroblastome- anaplasie
	- Néphroblastome- type mixte	
	- Néphroblastome- type régressif	
	-Néphroblastome- anaplasie focal	

VIII. Perspectives thérapeutiques :

Immunothérapie (105) :

A. Vue générale :

Le système immunitaire joue un rôle essentiel dans la protection de l'hôte en prévenant l'entrée et en éliminant les agents pathogènes et les cellules étrangères exotiques. Les recherches en matière d'immunothérapie dans le traitement du cancer a exploité ce principe dans le but d'identifier et détruire les cellules cancéreuses, qui par leur transformation sont devenues quelque peu étrangères à l'hôte. Les progrès rapides dans notre connaissance de l'immunologie ont mené à plusieurs types d'immunothérapie, qui ont révolutionné les soins livrés aux patients cancéreux. Plusieurs agents immunothérapeutiques tels que **les vaccins contre le cancer, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ou les récepteurs d'antigènes chimériques des cellules T** sont actuellement utilisés ou en développement. En outre, des outils d'immunomodulation tels que la radiothérapie, les médicaments ciblés ou même la chimiothérapie conventionnelle sont employés pour améliorer l'efficacité de la stratégie thérapeutique d'une manière synergique (110).

B. Vaccins contre le cancer :

Les vaccins développés à l'aide de cellules tumorales du patient ou d'éléments produits par ces cellules améliorent la réponse immunitaire contre des antigènes spécifiques exprimés par les cellules cancéreuses. Le raisonnement mis en relief est la connaissance que les cellules NK et les cellules T s'infiltrant dans les cellules cancéreuses (119) Les cellules présentatrices d'antigènes tels que les cellules dendritiques et les lymphocytes T jouent un rôle important dans la formation des vaccins. Les lymphocytes T CD4+ libèrent des cytokines qui activent les lymphocytes T

cytotoxiques CD8+, qui finissent par détruire les cellules cancéreuses par l'intermédiaire de l'immunité à médiation cellulaire.

Le système immunitaire, dans l'environnement tumoral, peut cibler deux types spécifiques d'antigènes : antigènes spécifiques de la tumeur ou antigènes associés à la tumeur (120), Ce sont les antigènes spécifiques de la tumeur qui dirigent le système immunitaire à tuer les cellules cancéreuses plutôt que les cellules hôtes. Les antigènes spécifiques de la tumeur provoquent une réponse plus immunogène que les antigènes associés à la tumeur, car ces derniers sont également exprimés sur les cellules de l'hôte. Cependant, il est très difficile d'identifier des antigènes spécifiques de tumeur pour chaque type de cancer. La tumeur elle-même peut servir de vaccin car elle possède tous les néoantigènes uniques spécifiques à elle et probablement non partagés entre les tumeurs. C'est ce qu'on appelle la vaccination in situ (121) Les vaccins peuvent être exogènes : des antigènes sont injectés directement chez le patient, ou la vaccination peut procéder ex vivo : les cellules présentatrices d'antigènes comme les cellules dendritiques sont incubées avec de l'antigène puis réinfusé dans le patient. (110)

→ Glypican 3 et son rôle éventuel dans les tumeurs solides(105) :

Glypican-3 (GPC3), une protéine de 65 kD composée de 580 acides aminés, est un protéoglycane de sulfate d'héparane lié à la membrane cellulaire par le glycosylphosphatidylinositol. Cette protéine est exprimée dans le foie et le rein des fœtus en bonne santé, mais elle est à peine exprimée chez les adultes. Au contraire, GPC3 est spécifiquement exprimé dans le néphroblastome et d'autres tumeurs à savoir : le carcinome hépatocellulaire (HCC), carcinome ovarien à cellules claires, le mélanome, carcinome à cellules squameuses du poumon, hépatoblastome, tumeurs du sac vitellin, et quelques cancers pédiatriques. Bien que la fonction précise du GPC3 demeure imprécise, il a été fortement suggéré qu'elle est liée à la cancérogenèse. Le

GPC3 a été identifié comme une cible prometteuse pour l'immunothérapie du cancer et on assiste à plusieurs travaux d'essais cliniques concernant le développement d'agents immunothérapeutiques ciblant les cellules malignes (105).

Au Centre national de Cancer à Kashiwa, Japon, une équipe de chercheurs (Y. Shimizu et al) (105) a réalisé une série d'essais cliniques sur des patient porteurs de carcinome hépatocellulaire, carcinome ovariens à cellules claires et hépatoblastomes, et a révélé que les vaccins peptidiques GPC3 ayant été développés à partir d'HLA-A24 et HLA-A2 et de peptides dérivés du GPC3 pourraient induire des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques au GPC3 chez la plupart des patients vaccinés et ainsi améliorer leur pronostic. De plus, Afin d'améliorer davantage l'efficacité clinique de l'immunothérapie contre le cancer ciblant GPC3, d'autres stratégies thérapeutiques de prochaine génération sont en cours de développement utilisant des cellules T conçues pour exprimer le récepteur des cellules T (TCR) spécifique d'antigène ou le récepteur d'antigène chimérique (CAR-T).

En outre, l'équipe japonaise a réussi à surveiller les taux sériques du GPC 3, qui est en quelque sorte sécrété dans le sang. L'utilité de GPC3 comme biomarqueur pour prévoir la récurrence de tumeur et l'efficacité de traitement est maintenant considérée.

C. Les inhibiteurs des points de contrôle :

Les inhibiteurs des points de contrôle sont une nouvelle classe de médicaments qui visent à augmenter la réponse immunitaire d'un hôte contre les cellules cancéreuses. Le système immunitaire comprend diverses voies de contrôle qui jouent un rôle clé dans la modulation de l'immunité anti-tumorale. Ces voies intéressent l'activation des cellules T. L'activation des cellules T est déclenchée par deux signaux principaux : la reconnaissance des antigènes pour fournir une spécificité à la réponse immunitaire et un signal de co-stimulation qui peut activer ou désactiver les cellules T

(122). Parmi les signaux de co-stimulation importants impliqués dans la modulation de l'activation des lymphocytes T :

- B7-1 sur les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), qui sert de ligand pour les molécules CD28 et CTLA-4 (protéine A4 associée au lymphocyte T cytotoxique) à la surface des cellules T
- PD-L1 (programmed death ligand 1), PD-L2 au niveau des cellules tumorales qui servent de ligand pour une molécule appelée PD-1 (mort cellulaire programmée-1) sur les cellules T (123).

L'interaction entre B7-1 et CD28 provoque l'activation de la cellule T tandis que l'interaction CTLA-4 et B7-1 provoque l'inhibition des lymphocytes T (124). Le corps déteste l'auto-immunité, de sorte que le CTLA-4 a une affinité naturelle plus élevée pour B7-1 prenant ainsi le dessus favorisant l'inhibition de l'effet de mise à mort immunitaire sur les cellules cancéreuses, qui provenaient de l'hôte. De même, l'interaction entre la PD-L1 /PD-L2 et la PD-1 entraîne une réduction de la signalisation des récepteurs des lymphocytes T (TCR), ce qui entraîne une diminution de la production de cytokine, une lyse cellulaire moindre, et une motilité altérée des lymphocytes entraînant la désactivation de la cellule T (124). Des signaux de désactivation des cellules T sont nécessaires pour la tolérance immunitaire et prévention des dommages aux tissus de l'hôte. Cependant, les cellules cancéreuses utilisent ce phénomène pour échapper à la mort. Les agents inhibiteurs du point de contrôle immunitaire sont conçus pour amortir l'inhibiteur ou stimuler les signaux positifs pour l'activation des cellules T. (123).

D. Thérapie par cellules T à récepteurs d'antigènes chimérique (CAR-T) :
(106-107)

Il s'agit d'une forme de thérapie adoptive de transfert cellulaire dans laquelle les lymphocytes T du patient sont prélevés du sang du patient et sont ensuite génétiquement modifiés pour exprimer des récepteurs d'antigène chimériques (CAR), qui identifie l'antigène tumoral spécifique, et finalement réinfusé aux patients (125). Les cellules CAR-T aident à la reconnaissance immunitaire de l'antigène spécifique au cancer et aident à la destruction des cellules tumorales. Il s'agit d'un phénomène passionnant combinant la technologie génétique avec l'immunothérapie pour surmonter les obstacles tels que la suppression des principaux complexes d'histocompatibilité et la stimulation des signaux immuno-inhibiteurs par les cellules tumorales pour échapper à la réponse immunitaire.

Les essais cliniques précoces dans les malignités hématologiques ont montré des résultats extraordinaires dans les leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA) pédiatriques rechutés/réfractaires et le lymphome diffus réfractaire à grandes cellules B (126-127-128). Il y avait une réponse complète remarquable de 92% avec la thérapie de cellules de CTL019 CAR-T chez les patients pédiatriques présentant avec LAA réfractaire à 6 mois avec un patient toujours vivant à 3 ans après thérapie (126).

E. Immunothérapies basés sur virus oncolytiques :

Les techniques thérapeutiques basées sur le virus oncolytique (OV) induisent l'immunité anti-tumeur en injectant un OV qui a une prédilection pour infecter et se reproduire sélectivement dans les cellules cancéreuses en provoquant ainsi leurs nécroses (129). Les cellules cancéreuses nécrosées libèrent alors l'OV, qui peut continuer à infecter le reste de la tumeur sans affecter le tissu normal. En outre, les cellules cancéreuses nécrosées produisent des néo-antigènes qui peuvent stimuler la réponse immunitaire dans tout le corps contre la tumeur. La base du tropisme tumoral d'OV est basée sur des différences dans la biologie des cellules tumorales par rapport au tissu normal, en effet, les cellules normales peuvent réguler négativement le métabolisme du virus, voire déclencher l'apoptose tandis que les cellules tumorales ont des mécanismes pour éviter l'apoptose favorisant ainsi la réplication de virus (129).

F. Environnement immunitaire du Néphroblastome (111) :

Avec le recul dont on se dispose, et les progrès réalisés en matière d'immunothérapie, l'avènement et l'apport de l'immunothérapie dans la prise en charge du néphroblastome ne cesse de couler de l'encre.

E.K.HOLL et al (111) ont réalisé entre 2016 et 2017 une étude exploratrice, descriptive et analytique de l'environnement immunitaire du néphroblastome et ont démontré l'infiltration des néphroblastomes par les cellules immunitaires (CD45+) avant et après la chimiothérapie. Des niveaux élevés des cellules de NK infiltrant les spécimens de tumeur, qui quantitativement ont été augmentés comparés aux niveaux des cellules de NK circulant dans le sang, ont été notés. Les lymphocytes T, en particulier les lymphocytes T CD4+ et de CD8+, étaient présentes dans des spécimens de tumeur. Les lymphocytes T CD4 et CD8 de infiltrant la tumeur ont montré un phénotype activé comme défini par la plus grande expression de l'isotype HLA-DR, de

la protéine programmée 1 de mort cellulaire (PD1), et de CD57. Ensemble, ces résultats suggèrent que le microenvironnement du néphroblastome soit engagé immunitairement et puisse être susceptible à l'immunothérapie de façon similaire à d'autres malignités.

G. L'immunothérapie comme perspective réelle dans le traitement du néphroblastome :

L'immunothérapie pour le cancer a parcouru un long chemin et les progrès récents ont le potentiel de changer la façon dont le traitement de nombreux types diversifiés de tumeurs solides est abordé. Ce domaine est encore en évolution et de nombreuses voies qui jouent un rôle impertinent dans l'immunité anti-tumorale n'ont pas encore été explorées. Avec l'avènement de l'immunothérapie, la guérison semble une réelle possibilité pour un plus grand nombre de patients. La mise au point d'inhibiteurs de points de contrôle, de vaccins contre le cancer, de cellules CAR-T et d'immunothérapies à base d'OV a donné de l'espoir aux patients atteints de cancer. Des recherches en cours sont nécessaires pour élaborer des stratégies visant à surmonter divers mécanismes de tolérance immunitaire et à améliorer les mécanismes d'activation des cellules T. Ceux-ci peuvent être réalisés en développant de nouvelles stratégies combinées, qui synergisent la réponse immunitaire.

Certaines thérapies, comme la chimiothérapie, la radiothérapie, les vaccins et l'interleukine à haute dose, ont le potentiel de générer un effet synergique lorsqu'elles sont associées avec des inhibiteurs de point de contrôle. De même, certains agents ciblés ayant un effet immunomodulateur comme le cabozantinib, l'inhibiteur du BRAF et les agents antiangiogéniques peuvent également produire des effets synergiques lorsqu'ils sont combinés avec des inhibiteurs de point de contrôle. L'avenir de l'immunothérapie réside dans l'approche d'association tout comme cette approche a

fonctionné pour les drogues cytotoxiques conventionnels. Il existe de nombreux essais cliniques en différentes phases testant ces combinaisons et ces résultats nous aideraient à comprendre l'interaction entre chacune de ces associations et le système immunitaire de l'hôte. Des recherches sont menées pour mettre au point des biomarqueurs qui peuvent jouer un rôle prédictif dans la sélection des patients atteints de cancer pour le traitement.

Comme pour d'autres thérapies antinéoplasiques, les résistances aux agents d'immunothérapie se produisent et la recherche est en cours pour trouver des moyens de les surmonter. Comprendre pourquoi les thérapies réussissent ou échouent nous permettra, espérons-le, de surmonter ces obstacles de sorte que plus de patients avec différents types de tumeurs tireront un réel avantage en termes de réponse, la durabilité de la réponse et la guérison.

IX. Evolution et facteurs pronostiques :

Le Néphroblastome est une maladie curable chez la plupart des enfants affectés. Depuis les années 1980, le taux de survie à 5 ans du néphroblastome avec **une histologie favorable** est resté toujours égal ou supérieur à 90% aux états unis d'Amérique selon les données de "National Cancer Institute" [37–75]. Cette amélioration remarquable s'est produit avec des changements thérapeutiques qui ont inclus des réductions de la longueur de la thérapie, de la dose de rayonnement, de l'étendue des champs irradiés, et du pourcentage de patients recevant la radiothérapie (76).

Le protocole SIOP–9 rapporte des taux de survie sans récurrence (Event free survival (EFS)) et survie globale (Overall survival (OS)) pour les tumeurs localisées à 5 ans respectivement à : 100% pour les stades I d'histologie de bas risque, 86 % et 93% pour les stades I d'histologie anaplasique ou standard, 82% et 87% pour les stades II d'histologie standard sans atteintes ganglionnaires, 77% et 89% pour les stades II avec atteinte ganglionnaire associée et les stades III à 64% et 79% pour les tumeurs avec histologie défavorable. [94]

Dans l'étude SIOP–9 la survie sans événement est de 66% et la survie globale de 75% [93]

Une étude du GFAOP du 2005 à 2011 portant sur 161 patient a trouvé une survie sans événement est de 69% et la survie globale de 72% (104)

Dans notre série, l'évolution était favorable chez **73.7% des patients (survie sans événement (EFS))** (22 patients), 22 patients en rémission complète, 2 rechutes ont été enregistré dont une (rechute pleurale) est compliquée de décès et une rechute local qui a été réopéré, actuellement sous chimiothérapie post-opératoire; Aucune perdue de vu n'a été enregistré (0%). 7 patients sont décédés (23.3%), **La survie globale (Overall**

survival (OS) était à 76.6%

Les causes de décès étaient comme suit :

- 2 en peropératoire par arrêt cardio-respiratoire (les 2 présentaient des masses énormes adhérant solidement aux organes et structures digestives et vasculaires)
 - 1 par engagement cérébral par métastase cérébrale.
 - 1 par rechute métastatique pleurale précoce non répondante au traitement
 - 1 par métastases hépatiques nombreuses non répondantes au traitement
 - 1 par arrêt cardio-respiratoire en réanimation, 2 jours en post-opératoires
 - 1 par pneumopathie post-radiothérapie sur champs pulmonaires sur un terrain d'immunodéprimé (radiothérapie effectué sur des métastases pulmonaires)
- Pour ce qui est des résultats en fonction du stade SIOP et type histologique :
- Pour les stades I (5 patients), tous étaient d'histologie à risque bas ou intermédiaire : – l'évolution était favorable dans 80% des cas avec rechute local dans 1 cas (20%) en rémission incomplète actuellement (toujours sous chimiothérapie post-opératoire (de la rechute))
 - Pour les stades II (11 patients), tous avaient un type histologique de risque bas ou intermédiaire, et l'évolution était favorable chez 90.9% des cas (10 patients) (rémission complète continue), avec décès d'un patient suite à une rechute pleurale métastatique (9.1%)
 - Pour les stades SIOP III (7 patients), l'évolution était favorable chez tous les patients avec histologie de risque bas et intermédiaire (**4 patients : 100% des cas**) (rémission complète continue), et était favorable chez 50% des patients avec histologie à haut risque (**2 patient : 1 en rémission complète et 1 décès**),

et 1 patiente n'a pas eu son examen anatomopathologique vu un décès peropératoire

- Pour les formes métastatiques classés stades IV (6 patients), l'évolution était favorable chez 2 patients (33.3% des cas) en rémission complète, avec décès chez 4 patients (66.67% des cas)
- On a eu un seul cas de néphroblastome bilatéral (stade V), chez qui l'évolution était favorable (100% des cas), en rémission complète actuellement.
- Le pronostic chez les patients porteurs du néphroblastome dépend des critères suivants : [77–78]
 - Le type histologique de la tumeur (Tumeurs de risque histologique bas ou intermédiaire vs tumeur à haut risque).

La classification SIOP définit 3 niveaux de risque suivant le type histologique de la tumeur : **Tableau 7**

L'histologie anaplasique est le prédicteur histologique le plus important de la réponse et de la survie dans les patients présentant le néphroblastome (37). Des tumeurs chez les patients plus âgés (âgés 10–16 ans) ont une incidence plus élevée d'histologie anaplasique. [83], Dans les tumeurs bilatérales, 12% à 14% ont été rapportées ayant une histologie anaplasique dans un rein. [84.85] Les deux critères histologiques suivants doivent être présents pour confirmer le diagnostic de l'anaplasie :

- Présence des figures mitotiques polyploïdes multipolaires avec agrandissement nucléaire marqué.
- Hyperchromie.

L'anaplasie est mieux corrélée avec la réponse à la thérapie plutôt qu'à l'agressivité tumorale. Il est le plus uniformément associé au pronostic pauvre quand

il est distribué diffusément et une fois identifiée aux stades avancés. Ces tumeurs sont plus résistantes à la chimiothérapie traditionnellement employée chez les enfants avec des néphroblastomes avec histologie favorable (37)

- Stade d'extension de la maladie (incluant l'envahissement ganglionnaire) : Dans notre étude on utilise le stade selon le protocole GFA-Nephro-2005 relevant du SIOP 2001
- Des caractères moléculaires de la tumeur tels que le gain de 1q et la perte de l'hétérozygotie de 1p et de 16q. gain de 1q, affectant 28% des néphroblastomes, constituent un élément prédicteur puissant des résultats et est associé à un résultat défavorable. [79-80]
- âge. L'âge plus avancé est associé à un pronostic défavorable. [81]
- Le volume de la tumeur et surtout le volume tumoral après chimiothérapie préopératoire semble avoir un rôle pronostique d'après une étude allemande du groupe "Germain Pediatric Oncology hematology " (82)

CONCLUSION

Le néphroblastome reste la tumeur rénale maligne la plus fréquente de l'enfant, elle atteint les enfants surtout entre 1 et 5 ans.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie à savoir : l'échographie abdominale, pouvant être complétée par la TDM abdominale, plus rarement l'IRM

La prise en charge est multidisciplinaire, elle a bénéficié des progrès thérapeutiques réalisés, et repose sur la chimiothérapie plus la chirurgie avec parfois une radiothérapie

La chirurgie demeure un temps essentiel de la prise en charge qui doit être autant conservatrice que possible.

L'immunothérapie est une véritable perspective thérapeutique en cours de développement.

Le pronostic est multifactoriel et dépend essentiellement de l'histologie et le stade de la tumeur.

RESUME

Résumé

Le néphroblastome, (ou tumeur de Wilms'), reste la tumeur rénale maligne la plus fréquente de l'enfant et qui a bénéficié d'importants progrès thérapeutiques. Dans les pays en voie de développement, il constitue un véritable challenge pour les oncologues pédiatres. Dans ce travail, nous rapportons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients traités pour néphroblastome pris en charge au service chirurgie A et au service d'oncologie pédiatrique du CHU Ibn Sina de Rabat.

De Janvier 2017 à Décembre 2019, nous avons colligé 30 cas de néphroblastome. Le diagnostic était basé sur l'examen clinique, l'échographie et/ou la TDM abdominales. Le bilan d'extension s'est basé sur l'échographie abdominale, la radiographie du thorax et parfois la TDM thoracique.

L'âge moyen de nos patients était de 3 ans, le sex-ratio était de 1,14, Le néphroblastome était unilatéral chez 96.7% des patients (50% du côté droit, 47% du côté gauche) et bilatéral chez 1 patient (3.3%). Le délai moyen au diagnostic était de 50 jours, la symptomatologie fonctionnelle était dominé par la distension abdominale (73.3% des cas), une masse abdominale était trouvée chez 93.3% des cas. Il y avait 6 cas de métastases au diagnostic. Le traitement s'est fait selon le protocole GFA-Nephro 2005 largement inspiré du protocole SIOP-9 (2001). Dans les tumeurs localisées, nous avons noté 5 cas de stade I (16.7%), 11 cas de stade II (36.7%), 7 cas de stade III (23.3%). L'histologie était à risque intermédiaire chez 25 cas (83.3%) et à haut risque dans 3 cas (10%), 2 cas n'ont pas bénéficié d'examen anatomopathologiques vu des adhérences vasculaires et structurelles importantes. Le geste réalisé était une urétéro-néphrectomie totale élargie dans 90% des cas. La néphrectomie partielle conservatrice seule était réalisée dans 2 cas (6.7% des cas) dont un cas correspond au cas de

néphroblastome bilatéral (où une UNTE a été aussi réalisé dans l'autre rein). 2 cas n'ont pas réalisée de geste vu des adhérences vasculaires et structurelles importantes. Aucune chirurgie sur les métastases n'a été réalisée.

La chimiothérapie post-opératoire s'est faite selon le protocole en vigueur. Au cours du suivi, nous avons noté 2 cas de rechutes dont 1 pleurale et 1 locale, Aucune perdu de vu n'a été enregistré et 7 décès ont été notés. Après un recul moyen de 1 an et demi, La survie globale était à 76.6%

Le néphroblastome est une tumeur à évolution rapide dont le pronostic dépend fortement du type histologique et du stade d'extension de la tumeur, d'où l'intérêt du diagnostic précoce. Beaucoup d'efforts restent à réaliser pour optimiser la prise en charge. Les progrès thérapeutiques ne cessent de s'actualiser et on assiste à différentes perspectives thérapeutiques prometteuses.

Abstract

Nephroblastoma (or Wilms' tumour) remains the most common malignant renal tumour in children and has benefited from significant therapeutic advances. In developing countries, it is a real challenge for pediatric oncologists. In this work, we report the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic characteristics of patients treated for nephroblastoma treated in the department of surgery A and the pediatric oncology department of the Ibn Sina University Hospital in Rabat. From January 2017 to December 2019, we collected 30 cases of nephroblastoma. Diagnosis was based on clinical examination, ultrasonography and/or abdominal CT. The extension assessment was based on abdominal ultrasound, chest X-ray and sometimes thoracic CT.

The mean age of our patients was 3 years, the sex ratio was 1.14, Nephroblastoma was unilateral in 96.7% of patients (50% on the right side, 47% on the left side) and bilateral in 1 patient (3.3%). The mean time to diagnosis was 50 days, the functional symptomatology was dominated by abdominal distention (73.3% of cases), an abdominal mass was found in 93.3% of cases. There were 6 cases of metastases at diagnosis. The treatment was done according to the GFA-Nephro 2005 protocol largely inspired by the SIOP-9 protocol (2001). In localized tumors, we noted 5 cases of stage I (16.7%), 11 cases of stage II (36.7%), 7 cases of stage III (23.3%). Histology was at intermediate risk in 25 cases (67.7%) and at high risk in 3 cases (10%), 2 cases did not benefit from anatomopathological examination due to intraoperative cardio-respiratory arrests. The gesture performed was an enlarged total ureteronephrectomy in either 90% of cases. Conservative partial nephrectomy alone was performed in 2 cases (6.7% of cases) of which one case corresponds to the case of bilateral nephroblastoma (where a ETUN was also performed in the other kidney). 2 cases did

not make any gestures due to significant vascular and structural adhesions. No surgery on the metastases was performed.

Post-operative chemotherapy was done according to the current protocol. During follow-up, we noted 2 cases of relapses including 1 pleural and 1 local, No lost sight was recorded and 7 deaths were noted. After an average decline of 1 year and half, overall survival was at 76.6%.

Nephroblastoma is a rapidly evolving tumor whose prognosis depends strongly on the histological type and stage of extension of the tumor, hence the interest of early diagnosis. A lot of work remains to be done to optimize therapeutic care. Therapeutic progress is constantly being made and there are various promising therapeutic prospects.

ملخص

يبقى الورم الأرومي الكلوي (أو ورم ويلمز) الورم الكلوي الخبيث الأكثر شيوعا لدى الأطفال وقد استفاد من التقدم العلاجي الكبير.

في البلدان النامية، يشكل الورم الأرومي تحديا حقيقيا لأطباء أورام الأطفال. في هذا العمل، نبلغ عن الخصائص الابدmiولوجية والسريرية وشبه السريرية والعلاجية للمرضى الذين عولجوا من الورم الأرومي الكلوي المعالج في قسم الجراحة أ وقسم أورام الأطفال في مستشفى ابن سينا الجامعي بالرباط. في الفترة من يناير 2017 إلى ديسمبر 2019، جمعنا 30 حالة من الورم الأرومي الكلوي. واستند التشخيص على الفحص السريري، والتصوير فوق الصوتي و / أو التصوير المقطعي البطني. واستند تقييم التمديد على الموجات فوق الصوتية في البطن، والأشعة السينية الصدرية وأحيانا الأشعة المقطعية الصدرية

كان متوسط عمر مرضانا 3 سنوات، وكانت النسبة بين الجنسين 1.14، وكان الورم الأرومي الكلوي أحادي الجانب عند 96.7% من المرضى (50% على الجانب الأيمن، و47% على الجانب الأيسر) وثنائي الجانب عند مريض واحد (3.3%). كان متوسط وقت التشخيص 50 يوما، وكان يهيمن على الأعراض الوظيفية انتفاخ البطن (73.3% من الحالات)، وتم العثور على كتلة في البطن في الفحص عند 93.3% من الحالات. كانت هناك 6 حالات من الانبثاث عند التشخيص. وقد تم العلاج وفقا لبروتوكول GFA-Nephro 2005 المستوحى إلى حد كبير من بروتوكول SIOP-9 (2001). في الأورام الموضعية، لاحظنا 5 حالات من المرحلة الأولى (16.7%)، 11 حالة من المرحلة الثانية (36.7%)، 7 حالات من المرحلة الثالثة (23.3%)، (وكان الدراسة النسيجية متناسبة مع خطر متوسط في 25 حالة (83.3%) و متناسبة مع حالات عالية الخطورة في 3 حالات (10%)، لم تستفد حالتان من الفحص التشريحي بسبب الالتصاقات الوعائية والهيكلية الكبيرة. كانت التدخل الجراحي الذي تم إجراؤه عبارة عن استئصال الإحليل والكلية الكلي الموسع في 90% من الحالات. و تم إجراء استئصال كلية الجزئي المحافظ وحده في حالتين (6.7% من الحالات) (منها حالة واحدة تتوافق مع حالة ورم ويلمز الثنائي) (حيث تم إجراء استئصال إحليل وكلية الكلي الموسع أيضا في الكلية الأخرى). (2 من الحالات لم تخضع لتدخل جراحي بسبب الالتصاقات الوعائية والهيكلية الكبيرة. لم يتم إجراء أي عملية جراحية على الانبثاثات.

تم العلاج الكيميائي بعد الجراحة وفقا للبروتوكول الحالي المعتمد . وأثناء المتابعة، لاحظنا حالتين من حالات الانتكاس، بما في ذلك حالة من حالات الانتكاسات الجنبية وحالة واحدة محلية، لم تسجل أي حالة تم فقدان التواصل معها، ولوحظت 7 حالات وفاة. ، بعد تتبع بعد-علاجي بلغ في المتوسط سنة و نصف بلغ إجمالي البقاء على قيد الحياة بين المرضى 76.6 في المائة.

ورم ويلمز الكلوي هو ورم يتطور بسرعة ويعتمد التكهن بخطورته بقوة على النوع النسيجي ومرحلة تمديد الورم ، و من هنا تنبثق أهمية التشخيص المبكر. ولا يزال هناك الكثير من العمل الذي يتعين القيام به لتحسين الرعاية العلاجية. ويجري باستمرار إحراز تقدم علاجي، وهناك العديد من الآفاق العلاجية الواعدة.

الخصائص الابدmiولوجية والسريرية وشبه السريرية والعلاجية

(30 حالة)

الكلمات المفتاحية

ورم ويلمز - انكولوجيا الأطفال - الجراحة

ANNEXES

ANNEXE 1 : Protocole suivie au Service hospitalier d'oncologie pédiatrique à Rabat
correspondant au protocole GFA Nephro 2005 dérivant su SIOF 9

PROTOCOLE GFA- Nephro- 2005
Néphroblastome

Plan du traitement :

- ❑ Chimiothérapie pré opératoire, qui est la même pour les formes localisées (Stades I, II et III), et différente pour les formes métastatiques (Stade IV).
- ❑ Néphrectomie, détermination du stade par chirurgie + pathologie.
- ❑ Chimiothérapie post opératoire en fonction du stade, et du type histologique.
- ❑ Radiothérapie éventuellement (Voir indications sur le protocole)

Définition des stades

Stade I :

Tumeur localisée, encapsulée, non rompue et complètement enlevée. Pas de ganglions anormaux.
La capsule peut être infiltrée par la tumeur mais cette dernière n'atteint pas la surface extérieure de la capsule, et est complètement réséquée.
La tumeur peut pénétrer dans le bassinnet et plonger dans l'uretère, mais n'infiltré jamais leur paroi.
Les vaisseaux du sinus rénal ne sont pas atteints.
Une atteinte des vaisseaux intra rénaux peut être présente.

Stade II :

Tumeur s'étendant au delà du rein mais non rompue et complètement enlevée. Pas de ganglions envahis.
La tumeur s'étend au-delà du rein ou pénètre à travers la capsule rénale et/ou la pseudo capsule fibreuse dans la graisse péri rénale mais est complètement réséquée.
La tumeur infiltre le sinus rénal et/ou envahit les vaisseaux lymphatiques ou sanguins en dehors du parenchyme rénal mais est complètement réséquée.
La tumeur infiltre les organes adjacents ou la veine cave mais est complètement réséquée.

Stade III :

Exérèse incomplète, thrombose veineuse tumorale, adhérences.
Ganglions locorégionaux envahis.
Rupture tumorale avant ou pendant l'intervention.
La tumeur atteint la surface du péritoine.

Stade IV :

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

Stade V :

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

CLASSIFICATION SIOP DE L'HISTOLOGIE DES TUMEURS DU REIN

I. TUMEURS DE BAS RISQUE	- Néphrome mésoblastique - Néphroblastome cystique partiellement différencié - Néphroblastome complètement nécrotique
II. TUMEURS DE RISQUE INTERMEDIAIRE	- Néphroblastome – type épithélial - Néphroblastome – type stromal - Néphroblastome – type mixte - Néphroblastome – type régressif - Néphroblastome – anaplasie focale
III. TUMEURS DE HAUT RISQUE	- Néphroblastome – type blastémateux prédominant (vivable après chimiothérapie) - Néphroblastome – anaplasie diffuse - Sarcome à cellules claires du rein - Tumeur rhabdoïde du rein

RADIOTHERAPIE ABDOMINALE

- Doit être commencée pendant les 15 premiers jours post opératoires.
- Seulement pour les Stades III.
- Attention : Pendant l'irradiation donner l'Actinomycine à 2/3 de dose.
- La dose d'Irradiation varie selon qu'il y a rupture tumorale ou pas, résidu > 3 cm ou pas :
 - Pas de rupture : 15 Gy. Sur la loge rénale seulement.
 - Rupture : 15 Gy. Sur l'abdomen entier, rein sain protégé à 10 Gy.
 - Résidu tumoral > 3 cm : 15 Gy. Sur la loge rénale avec une surimpression localisée, de 10 à 15 Gy.

Pour les métastases :

- Si le poumon et ou le foie se sont normalisés, poursuite de la chimiothérapie à 3 drogues comme les stade III → Attention : la dose cumulée maximale pour la Doxorubicine est 300 mg/m².
Pas de radiothérapie sur poumons et/ou foie.
- En cas de métastases persistantes au bilan de la 7^{ème} semaine : exérèse chirurgicale des métastases.
 - Si métastasectomie complète d'après le chirurgien, l'imagerie et l'histologie, on poursuit la chimiothérapie à 3 drogues, comme pour les stades III.
 - Si métastasectomie non faite (métastases multiples, chirurgie illusoire), et/ou si métastasectomie incomplète :
 - Irradiation des 2 poumons à 15 Gy, avec éventuellement surimpression très localisée de 10 Gy.
 - Chimiothérapie des histologies à haut risque.

CHIMIOThERAPIE PREOPERATOIRE
PROTOCOLE GFA- Nephro- 2005
Néphroblastome localisé (non métastatique)

Nom & Prénom :N°HO :Age:

Poids : Kg Taille :cm Surface Corporelle : m²

Prescripteur : Dr..... Date de prescription S1:/...../.....

Drogues	Dates						Evaluation C H I R U R G I E à S 5
/...../..... S 1/...../..... S 2/...../..... S 3/...../..... S 4/...../..... S 5**/...../..... S 6**	
Onset:mg/inj en IVD	△	△	△	△			
Actinomycine D: 45 γ/kg /semaine =γ / en IVDL Dose max = 2 mg (2000γ) / inj	△		△				
Vincristine :1,5 mg/m ² /semaine =mg en IVDL Dose max = 2mg /inj	△	△	△	△			

*Onset: 2 mg/inj si poids ≤ 10kg
4 mg/inj si 10kg < Poids < 25 Kg
8 mg/inj si poids ≥ 25kg

Recommandations générales:

** Semaine 5 et/ ou semaine 6 : exceptionnellement si retard à la chirurgie (→ Vincristine seule)

- 1- Vincristine : Solution 1mg/1ml, A diluer dans 10 cc de SS 9%
- 2- Actinomycine (Dactinomycine) : Amp 0,5 mg = 500 γ
 - A reconstituer avec 1 ml de SS 9% pour une concentration de 0,5 mg/ml (500 μg/ml).
 - A diluer dans 10 ml de du SS 9% ou 5G 5%
 - Après dilution se conserve entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière.
- 3- Chez les enfants de moins de 6 mois : VCR seule 1mg/m²/semaine
- 4- Chez les enfants de moins de < 1 an et/ou < 12 kg : Réduire les doses de 1/3

CHIMIOThERAPIE PREOPERATOIRE
PROTOCOLE GFA- Nephro- 2005
Néphroblastome métastatique (Stade IV)

Nom & Prénom : N°HO : Age:

Poids : Kg Taille :cm Surface Corporelle : m²

Prescripteur : Dr..... Date de prescription S1:/...../.....

Drogues	Semaines						E V A L U A T I O N C H I R U R G I E
/..... S 1/..... S 2/..... S 3/..... S 4/..... S 5/..... S 6	
Onset*:mg/inj en IVD	△	△	△	△	△	△	
Actinomycine D: 45 γ/kg/semaine =.....γ en IVDL Dose max = 2 mg (2000γ) / inj	△	△	△		△		
Vincristine :1,5 mg/m ² /semaine =.....mg en IVDL Dose max = 2 mg /inj	△	△	△	△	△	△	
Doxorubicine : 50 mg/m ² /inj =.....mg/inj En perfusion de 1 Heure Dose max = 60 mg/inj	△				△		

Recommandations générales:

*Onset: 2 mg/inj si poids ≤ 10kg
4 mg/inj si 10kg < Poids < 25 Kg
8 mg/inj si poids ≥ 25kg

- 1- Vincristine : Solution 1mg/1ml , A diluer dans 10 cc de SS 9%
- 2- Actinomycine (Dactinomycine) : Amp 0,5 mg = 500 γ
 - A reconstituer avec 1 ml de SS 9% pour une concentration de 0,5 mg/ml (500 µg/ml).
 - A diluer dans 10 ml de du SS 9% ou SG 5%
 - Après dilution se conserve entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière.
- 3- Doxorubicine (adriamycine) : Amp 10mg, 20mg, 50mg.
 - A reconstituer à la concentration de 2mg/ml (=20mg/10ml),
 - A diluer dans 100 cc de SS9%
- 4- Chez les enfants de moins de 6 mois : Se référer au protocole
- 5- Chez les enfants de moins de < 1 an et/ou < 12 kg : Réduire les doses de 1/3

CHIMIOThERAPIE POST OPERATOIRE
PROTOCOLE GFA- Nephro- 2005
Néphroblastome /Risques bas et intermédiaire /Stade I

Nom & Prénom : N°HO : Age:

Poids : Kg Taille :cm Surface Corporelle : m²

Prescripteur : Dr..... Date de prescription S1:/...../.....

Semaines	...J...	...J...	...J...	...J...	Repos	...J...	...J...	...J...	...J...
	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7	S 8	S 9
Onset*:mg/inj en IVD	△	△	△	△		△	△	△	△
Actinomycine D: 45 γ/kg / semaine en IVDL =γ/semaine Dose max = 2 mg (2000γ) /inj	△					△			
Vincristine: 1,5 mg/m ² /semaine en IVDL =mg/semaine Dose max = 2mg /inj	△	△	△	△		△	△	△	△

*Onset: 2 mg/inj si poids ≤ 10kg

4 mg/inj si 10kg < Poids < 25 Kg

8 mg/inj si poids ≥ 25kg

Recommandations générales:

- 1- Vincristine : Solution 1mg/1ml, A diluer dans 10 cc de SS 9%
- 2- Actinomycine (Dactinomycine) : Amp 0,5 mg = 500 γ
 - A reconstituer avec 1 ml de SS 9% pour une concentration de 0,5 mg/ml (500 µg/ml).
 - A diluer dans 10 cc de du SS 9% ou SG 5%
 - Après dilution se conserve entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière.
- 3- Chez les enfants de moins de < 1 an et/ou < 12 kg : Prescrire à 2/3 dose
- 4- Chez les enfants âgés de moins de 6 mois : se référer au protocole

CHIMIOThERAPIE POST OPERATOIRE

PROTOCOLE GFA- NEPHRO- 2005

**Néphroblastome /Stades II et III Risques bas et intermédiaire /Stade I HR
Fiche 1 (Semaine 1 à Semaine 10)**

Nom & Prénom : N°HO : Age:

Poids : Kg Taille :cm Surface Corporelle : m²

Prescripteur : Dr..... Date de prescription S1:/...../.....

Semaines	...J...	...J...	...J...	...J...	Repos	...J...	...J...	S1-S9-S10
	S 1	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6	S 7	
Onset*:mg/inj en IVD	△	△	△	△	△	△	△	R E P O S
Actinomycine D: 45 γ/kg/sem =.....γ/se men IVD Dose max = 2 mg (2000γ) / inj	△		△		△		△	
Vincristine:1,5 mg/m ² en IVD =.....mg/sem Dose max = 2mg /inj	△	△	△	△	△	△	△	
Doxorubicine: 50 mg/m ² /inj =.....mg/inj En perfusion de 1H Dose max = 60 mg/inj		△				△		

←.....Radiothérapie.....→
Si stade III

*Onset: 2 mg/inj si poids ≤ 10kg
4 mg/inj si 10kg < Poids < 25 Kg
8 mg/inj si poids ≥ 25kg

Recommandations générales:

- 1- Vincristine : Solution 1mg/1ml, A diluer dans 10 cc de SS 9%
- 2- Actinomycine (Dactinomycine) : Amp 0,5 mg = 500 γ
 - A reconstituer avec 1 ml de SS 9% pour une concentration de 0,5 mg/ml (500 μg/ml).
 - A diluer dans 10 cc de du SS 9% ou SG 5%
 - Après dilution se conserve entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière.
- 3- Doxorubicine (Adriamycine) : Amp 10mg, 20mg, 50mg.
 - A reconstituer à la concentration de 2 mg/ml (=20 mg/10ml), A diluer dans 48 cc de SS9%
- 4- Chez les enfants de moins de 6 mois : Se référer au protocole
- 5- Chez les enfants de moins de < 1 an et/ou < 12 kg : Réduire les doses de 1/3

NB: après la semaine 10, utiliser la fiche 2 (S11 à S27) pour la suite du traitement

CHIMIOThERAPIE POST OPERATOIRE
PROTOCOLE GFA- NEPHRO- 2005
Néphroblastome /Stades II et III Risques bas et intermédiaires/ Stade I HR
Fiche 2 (Semaine 11 à Semaine 27)

Nom & Prénom : N°HO : Age:
Poids : Kg Taille :cm Surface Corporelle : m²
Prescripteur : Dr..... Date de prescription S11:/...../.....

Drogues	Semaines						S28
	S 11 S 17 S 23	S 12 S 18 S 24	S 13 S 19 S 25	S 14 S 20 S 26	S 15 S 21 S 27	S 16 S 22	
Onset*:mg/inj en IVD	△ △ △	△ △ △			△ △ △	△ △ △	S T O P C H I M I O <small>Fin du traitement</small>
Actinomycine D: 45 γ/kg/sem =γ/sem en IVD Dose max = 2 mg (2000γ) / injection	△ △ △		R E P O S	△ △ △		R E P O S	
Vincristine: 1,5 mg/m ² en IVD =mg/semaine Dose max = 2mg /injection	△ △ △	△ △ △		△ △ △	△ △ △		
Doxorubicine: 50 mg/m ² /semaine =mg/inj En perfusion de 1H Dose max = 60 mg/injection	△ △ △						

- Les 3 triangles de chaque case correspondent à la chimio pour chaque semaine. Ex: S11, S17 et S23
- Prenez SVP le soin de mettre une date pour chaque semaine (chaque triangle) de façon fine et lisible pour que la fiche soit utilisable durant les 27 semaines de traitement.

*Onset: 2 mg/inj si poids ≤ 10kg
4 mg/inj si 10kg < Poids < 25 Kg

Voir suite au verso

Recommandations générales:

- 1- Vincristine : Solution 1mg/1ml, A diluer dans 10 cc de SS 9‰
- 2- Actinomycine (Dactinomycine) : Amp 0,5 mg = 500 μ g
 - A reconstituer avec 1 ml de SS 9‰ pour une concentration de 0,5 mg/ml (500 μ g/ml).
 - A diluer dans 10 ml de du SS 9‰ ou SG 5%
 - Après dilution se conserve entre +2°C et +8°C à l'abri de la lumière.
- 3- Doxorubicine (Adriamycine) : Amp 10mg, 20mg, 50mg.
 - A reconstituer à la concentration de 2 mg/ml (=20 mg/10ml), A diluer dans 100 cc de SS9‰
- 4- Chez les enfants de moins de 6 mois : Se référer au protocole
- 5- Chez les enfants de moins de < 1 an et/ou < 12 kg : Réduire les doses de 1/3

CHIMIOThERAPIE POST OPERATOIRE / PROTOCOLE GFA- NEPHRO- 2005
Néphroblastome / Stades II, III et IV Haut risque
Semaine 1 à Semaine 16

Nom & Prénom : N°HO : Age: Poids: Kg Taille : cm
Surface Corporelle : m² Prescripteur : Dr..... Date de prescription S1 :/...../.....

Drogues	Semaines	Jours/...../.....					
			S 1	S 4	S 7	S 10	S 13	S 16
Onset*:mg/inj en IVD		J1 J2 J3	△ △ △	△ △ △	△ △ △	△ △ △	△ △ △	△ △ △
VP16 : 150 mg/m ² /j =.....mg/j, en perf de 1H		J1 J2 J3		△ △ △		△ △ △		△ △ △
Carboplatine: 200 mg/m ² /j =.....mg/j, en perf de 1 H		J1 J2 J3		△ △ △		△ △ △		△ △ △
Cyclophosphamide: 450 mg/m ² /j =mg/j ,en perf de 1H		J1 J2 J3	△ △ △		△ △ △		△ △ △	
Adriamycine: 50 mg/m ² /j =.....mg/j , en perf de 1H		J1	△		△		△	

Recommandations générales :

- 1- *Onset : 2 mg x 2/inj si poids ≤ 10kg
4 mg x 2/inj si 10kg < Poids < 25 Kg
8 mg x 2/inj si poids ≥ 25kg
- 2- VP16 (Etoposide) : Amp 100 mg/5ml
 - A diluer dans du SS 9%
 - Ne pas dépasser une concentration de 0,4 mg/ml soit 40 mg/100 ml → Risque de précipitation à des concentrations > 0,5 mg/ml
 - La quantité en cc de SS 9% à utiliser pour 150 mg/m² est : 375 x Surface cutanée en m²
- 3- Carboplatine : Solution de 50 mg (5ml), 150 mg (15 ml) et 450 mg (45 ml)
 - A diluer avec : 50 cc de SG 5% si dose < 100 mg
 - 100 cc de SG 5% si dose 100 – 200 mg
 - 250 cc de SG 5% si dose 200 – 500 mg
 - 500 cc de SG 5% si dose 500 - 1000 mg
- 4- Doxorubicine (Adriamycine) : Amp 10mg, 20mg, 50mg.
 - A reconstituer à la concentration de 2 mg/ml (=20 mg/10ml), A diluer dans 100 cc de SS9%
- 5- Cyclophosphamide (Endoxan): Poudre 100 mg, 500 mg, 1g
 - A reconstituer avec du SS 9% de façon à ramener la concentration finale à 20 mg/ml: 200 mg/10 cc, 500 mg/25 cc, 1000 mg 50 cc
 - Diluer la dose prescrite dans du SS 9% avec un volume total de :
 - 250 cc si poids < 30 Kg
 - 500 cc si poids ≥ 30 Kg.

CHIMIOThERAPIE POST OPERATOIRE / PROTOCOLE GFA- NEPHRO- 2005
Néphroblastome / Stades II, III et IV Haut risque
Semaine 19 à Semaine 34

Nom & Prénom : N°HO : Age: Poids: Kg Taille : cm
 Surface Corporelle : m² Prescripteur : Dr..... Date de prescription S19 :/...../.....

Drogues	Semaines	Jours/.....						
			S 19	S 22	S 25	S 28	S 31	S 34	
Onset*:mg/inj en IVD		J1 J2 J3	△ △ △	△ △ △	△ △ △	△ △ △	△ △ △	△ △ △	
VP16: 150 mg/m ² /j =.....mg/j, en perf de 1H		J1 J2 J3		△ △ △		△ △ △		△ △ △	
Carboplatine: 200 mg/m ² /j =.....mg/j, en perf de 1 H		J1 J2 J3		△ △ △		△ △ △		△ △ △	
Cyclophosphamide: 450 mg/m ² /j =mg/j ,en perf de 1H		J1 J2 J3	△ △ △		△ △ △		△ △ △		
Adriamycine: 50 mg/m ² /j =.....mg/j , en perf de 1H		J1	△		△		△		

Recommandations générales :

- 2- *Onset : 2 mg x 2/inj si poids ≤ 10kg
4 mg x 2/inj si 10kg < Poids < 25 Kg
8 mg x 2/inj si poids ≥ 25kg

2- VP16 (Etoposide) : Amp 100 mg/5ml

- A diluer dans du SS 9%
- Ne pas dépasser une concentration de 0,4 mg/ml soit 40 mg/100ml → Risque de précipitation à des concentrations > 0,5 mg/ml
- La quantité en cc de SS 9% à utiliser pour 150 mg/m² est : 375 x Surface cutanée en m²

3- Carboplatine : Solution de 50 mg (5ml), 150 mg (15 ml) et 450 mg (45 ml)

- A diluer avec :
- | | |
|-----------------|-----------------------|
| 50 cc de SG 5% | si dose < 100 mg |
| 100 cc de SG 5% | si dose 100 – 200 mg |
| 250 cc de SG 5% | si dose 200 – 500 mg |
| 500 de SG 5% | si dose 500 - 1000 mg |

4- Doxorubicine (Adriamycine) : Amp 10mg, 20mg, 50mg.

- A reconstituer à la concentration de 2 mg/ml (=20 mg/10ml), A diluer dans 100 cc de SS9%

5- Cyclophosphamide (Endoxan): Poudre 100 mg, 500 mg, 1g

- A reconstituer avec du SS 9% de façon à ramener la concentration finale à 20 mg/ml : 200 mg/10 cc, 500 mg/25 cc, 1000 mg 50 cc
- Diluer la dose prescrite dans du SS 9% avec un volume total de :
 - 250 cc si poids < 30 Kg
 - 500 cc si poids ≥ 30 Kg.

ANNEXE 2 :

Fiche d'exploitation

Identité :

Nom et prénom : Age : Sexe : M / F

IP :

Originaire de : Ville :

Assurance médicale : RAMED CNOPS CNSS FAR AUTRES

Milieu : rural / urbain

Niveau socio-économique : bas moyen élevé

Date de diagnostic :

ATCD personnels :

RAS / présents :

MEDICAUX :

.....
CHIRURGICAUX :

.....
ATCD familiaux :

.....
Cas similaires dans la famille : Non / Oui :

Consanguinité: Non / Oui : degré :

circonstances de découverte: fortuite / signes fonctionnels :

Date de début des symptômes:

durée d'évolution des symptômes:

Signes fonctionnels :

Masses : siège :, diamètre de la masse :, diamètre ombilical.....,

Douleur : aigue chronique

Siège : fosse lombaire droite fosse lombaire gauche bilatérale

Troubles mictionnels : hématurie dysurie énurésie anurie

Troubles de transit : Constipation diarrhées

Fièvre AEG AMG

Autres :

Signes généraux

état général : Conservé / Altéré / Assez Bon état général

Fièvre : Oui Non

Anorexie : Oui Non

Maigreur : Oui Non

Examen physique :

Examen général:

TA :/..... élevé normale

T°=..... FC : FR :

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

Conjonctives : (0) Normo colorées (1) décolorées

Sd dysmorphique : oui Non

Examen abdominal :

Distension abdominale :	Oui	non
CVC :	Oui	non
Masses abdominales	Oui	non
	siège :	
	Dimensions:.....	
Hépatomégalie :	Oui	non

Contact lombaire :	Oui non	
Sensibilité abdominale :	Oui non	
Globe vésical :	Oui non	
Orifices herniaires :	Libres	Hernie : siège :.....

Examen pleuro pulmonaire :

Déformation thoracique : oui non
 Masse : oui non
 Détresse respiratoire : oui non
 Syndrome d'épanchement liquidien : oui non
 Syndrome d'épanchement aérien : oui non

Examen cardiovasculaire :

Pouls : réguliers irréguliers
 Souffle cardiaque : oui non
 Turgescence spontanée des veines jugulaires : oui non
 OMI : oui non

Examen neurologique :

Déficit moteur : oui non
 Déficit sensitif : oui non
 Troubles sphinctériens : oui non
 ROT : présents : normaux vifs abolis
 Paires crâniennes : intacts atteinte d'un nerf crânien

Examen des OGE :

Normal
 Ambiguïté sexuelle
 Aires ganglionnaires : Libres ADP siège :.....
 Les malformations : Non Oui

Reste de l'examen clinique :

Imagerie :

ASP : Non faite faite
 Normale
 Calcifications refoulement de clartés digestives
 Autres anomalies :
 Rx Thorax: Non faite faite
 Normale
 Métastases siège

Echographie abdominale: Oui Non

Métastases hépatiques : Oui Non
 Description du Néphroblastome :
 +siège : unilatéral Bilatéral
 Rein droit
 Rein gauche
 Pole sup
 Pole inf.
 Pole medio rénale
 + Taille
 + Nécrose : Oui Non

+Envahissement de la veine cave inférieure : Oui Non
+Envahissement des veines rénales : Oui Non

.....
TDM : Oui Non TAP : Oui Non
Siège de la tumeur : Taille :

Extension locale : Nécrose.....
+Envahissement de la veine cave inférieure : Oui (0) Non
+Envahissement des veines rénales : Oui (0) Non

Localisations secondaires ;
Métastases hépatiques : Oui Non
Siège ;
Nombre :
Taille :

Métastase pulmonaire : Oui Non
Siège ;
Nombre :
Taille :

Autres :
.....

Biologie :

NFS :
Hémoglobine :
PLQ :
GB :
PNN :
Ionogramme
sanguin :
Na⁺ :
K⁺ :
Calcémie :
Urée :
Créatinine :

Acide urique :
Glycémie :
ASAT :
ALAT :
Protidémie :
Albuminémie :
PAL :
GGT :
Bilirubine totale :
Bilirubine
conjugué :
TP :
TCA :

Catécholamines :
VMA
HVA :
Dopamine :
VMA/HVA :
BHCG :
AFP :
LDH :
ECBU ;
compte d'ADDIS :

Chimiothérapie :

Protocole:.....
Date du début du traitement :.....
Chimiothérapie pré op : faite non faite
Evaluation pré opératoire par ;
Echographie
TDM
o Pourcentage de réduction
o Métastases pulmonaires :
Absente
Présente : Nombre:.....

Chirurgie :

Voie d'abord:.....
Exploration chirurgicale
:.....
.....

Geste réalisé :
Stade chirurgical :

Anapath de la pièce opératoire :

Protocole de chimiothérapie postopératoire

Stadification postopératoire:.....

Radiothérapie :

Faite non faite
Doses :
Dose totale :
Fractionnement :
Etalement :

Evolution :

- o Guérison : oui non
- o Rémission : complète partielle
- o Rechute : précocce tardive siège :
- o Complications
- o Reprise chirurgicale
- o Décès
- o perdu de vu : oui non
- o abandon thérapeutique : oui non
- o date de fin de TTT :
- o délai entre la consultation ou hospitalisation chez nous et le début du traitement :
- o délai entre la fin de la dernière cure pré opératoire et la chirurgie:.....
- o délai entre la chirurgie et le résultat Anapath :
- o Recul.....

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. WWW.EMBRYOLOGY.CH SITE D'EMRYOLOGIE DEVELOPE PAR LES UNIVERSITES DE FRIBOURG, LAUSANNE ET BERNE (SUISSE)
- [2]. M A WALLACE
"ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF THE KIDNEY" PMID: 9829131
- [3]. RICHARD J GLASSOCK, ANDREW D RULE
AGING AND THE KIDNEYS : ANATOMY, PHYSIOLOGY AND CONSEQUENCES FOR DEFINING CHRONIC KIDNEY DISEASE PMID : 27050529
DOI : [10.1159/000445450](https://doi.org/10.1159/000445450)
- [4]. ROUVIERE H ET DELMAS A, ANATOMIE HUMAINE, DESCRIPTIVE, TOPOGRAPHIQUE ET FONCTIONNELLE, TOME II, EDITION MASSON 1985
- [5]. KAMINA P
"ABDOMEN APPAREIL DIGESTIF ET REIN" TOME II, EDITION MALOINE, 1998
- [6]. TROUILLOUD P
"INTRODUCTION A L'ANATOMIE", EDITION ELLIPSES, 2010
- [7]. THAIFA. O,
« NEPHROBLATOME, EXPERIENCE DU SERVICE RADIOTHERAPIE », CHU HASSAN II FES, 2018
- [8]. SITE LE BIOLOGISTE.CA NALBLOG.COM PAR ZOUHAIR BENAMEUR, FACULTE DE MEDECINE TUNIS
- [9]. SITE DE FACULTE DE MEDECINE SORBONNE (PIERRE ET MARIE CURIE)
WWW.CHUPS.JUSSIEU.FR/POLYS/HISTO/HISTOP2/URIN.HTML
- [10]. PR PATRICE CAILLARD ARTICLE EN LIGNE SUR COLLEGE UNIVERSITAIRE DES ENSEIGNANTS EN NEPHROLOGIE, HISTOLOGIE RENALE
- [11]. DAVID G KING, SIU UNIVERSITY, DEPARTEMENT D'HISTOLOGIE

- [12]. ELSEVIER MASSON, LES REFERENCES DES COLLEGES (COLLEGE DES ENSEIGNANTS DE RADIOLOGIE EN FRANCE, COLLEGE NATIONAL DES ENSEIGNANTS DE BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 2019), IMAGERIE MEDICALE RADIOLOGIE ET MEDECINE NUCLEAIRE, 2EME EDITION, CHAPITRE 105
- [13]. WILLIAM M MURPHY, J BRUCE BECKWITH, GEORGE M FARROW, ATLAS OF TUMOR PATHOLOGY, TUMORS OF THE KIDNEY, BLADDER,
- [14]. RITCHEY ML. WILMS TUMOR.
DANS : PEDIATRIC SURGICAL ONCOLOGY. W.B. PHILADELPHIA, SAUNDERS COMPANY, 1995: PAGES 155-173
- [15]. CUNNINGHAM, MEGAN E. KLUG, THEODORE D. NUCHTERN, JED G. CHINTAGUMPALA, MURALI M. VENKATRAMANI, RAJKUMAR LUBEGA, JOSEPH, NAIK-MATHURIA, BINDI J. ARTICLE : GLOBAL DISPARITIES IN WILMS TUMOR, DATE : MARS 2020 JOURNAL TITLE: JOURNAL OF SURGICAL RESEARCH, COPYRIGHT : ELSEVIER INC 2019
- [16]. T.D.TREGER, J. BROK, K. PRITCHARD-JONES.
BIOLOGY AND TREATMENT OF WILMS TUMOUR IN CHILDHOOD, REVUE D'ONCOLOGIE HÉMATOLOGIE PÉDIATRIQUE (2016) 4, 170-181
- [17]. EBSCO DATABASE VERIFIED BY URAC; ACCESSED FROM MOUNT SINAI HOSPITAL, NEW YORK
- [18]. (18) BRESLOW N, OLSHAN A, BECKWITH JB, GREEN DM (1993). "EPIDEMIOLOGY OF WILMS TUMOR". MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY. 21 (3): 172-81. [DOI:10.1002/MPO.2950210305](https://doi.org/10.1002/MPO.2950210305). [PMID 7680412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7680412/)

- [19]. BRESLOW NE, BECKWITH JB, PERLMAN EJ, REEVE AE (SEPTEMBER 2006). "AGE DISTRIBUTIONS, BIRTH WEIGHTS, NEPHROGENIC RESTS, AND HETEROGENEITY IN THE PATHOGENESIS OF WILMS TUMOR ". *PEDIATRIC BLOOD & CANCER*. 47 (3): 2607. DOI:10.1002/PBC.20891. PMC 1543666. PMID 16700047.
- [20]. (20)R. NAKHLI
THESE D'OBTENTION DE DOCTORAT EN MEDECINE 29/03/2017 : LA PRISE EN CHARGE GLOBALE DU NEPHROBLASTOME AU SERVICE DE CHIRURGIE PEDIATRIQUE ET D'ONCOLOGIE A CHU MOHAMED VI DE MARRAKECH
- [21]. ABD EL-AAL HH, HABIB EE, MISHRIF MM .
WILMS' TUMOR : THE EXPERIENCE OF THE PEDIATRIC UNIT OF KASR EL AINI CENTER OF RADIOATION ONCOLOGY AND NUCLEAR. JOURNAL OF THE EGYPTIAN NAT. CANCER INST. 2005 ; 17 (4) :308-14.
- [22]. MADANI A, ZAFAD S, HARIF M ET AL.
TREATMENT OF WILMS TUMOR ACCORDING TO SIOP9 PROTOCOL IN CASABLANCA, MORROCO. PEDIATRIC BLOOD CANCER. 2006; 46: 472-5.
- [23]. STEVEN C. CAMPBELL, BRIAN R. LANE,
MALIGNANT RENAL TUMORS, *Abdominal Key*
- [24]. (24) GUARAGNA MS, SOARDI FC, ASSUMPCÃO JG, ZAMBALDI L, CARDINALLI IA, YUNES JA, DE MELLO MP, BRANDALISE SR, AGUIAR S (AUGUST 2010). "THE NOVEL WT1 GENE MUTATION P.H377N ASSOCIATED TO DENYS-DRASH SYNDROME". *JOURNAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY*. 32 (6): 486-8. DOI:10.1097/MPH.0B013E3181E5E20D. PMID 20562648. S2CID 2058609

- [25]. COPPES M J, PRITCHARD PD
PRINCIPLES OF WILMS TUMOR BIOLOGY UROLOGIE CLINICS OF NORTH
AMERICA : VOLUME 27.
NUMBER 3. AUGUST 2000
- [26]. SREDNI ST. MD, BEATRIZ DC. LUIZ FL. ET AL
IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION OF P53 PROTEIN EXPRESSION AS A
PROGNOSTIC INDICATOR IN WILMS TUMOR. MED PEDIATR ONCOL 2001 ;
37:455-458
- [27]. [27] DOME JS, GRAF N, GELLER JI, FERNANDEZ CV, MULLEN EA, SPREAFICO F,
VAN DEN HEUVEL-EIBRINK M, PRITCHARD-JONES K (SEPTEMBER
2015). "ADVANCES IN WILMS TUMOR TREATMENT AND BIOLOGY: PROGRESS
THROUGH INTERNATIONAL COLLABORATION". *JOURNAL OF CLINICAL
ONCOLOGY*. 33(27): 2999-
3007. DOI:[10.1200/JCO.2015.62.1888](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1888). PMC 4567702. PMID 26304882
- [28]. PICCIONE, MARIA ; GIOVANNI CORSELLO (DECEMBER 2006).
"PERLMAN SYNDROME (RENAL HAMARTOMAS, NEPHROBLASTOMATOSIS AND
FETAL GIGANTISM)". ATLAS GENET CYTOGENET ONCOL HAEMATOL.
RETRIEVED 2010-10-18.
- [29]. MAUREEN M SANZ, JAMES GERMAN,
*BLOOM'S SYNDROME IN GENETESTS : MEDICAL GENETICS INFORMATION
RESOURCE (DATABASE ONLINE)*. COPYRIGHT, UNIVERSITY OF WASHINGTON,
SEATTLE. 1993-2006

- [30]. BERGER, C., FRAPPAZ, D., LEROUX, D., BLEZ, F., VERCHERAT, M., BOUFFET, E., ... BRUNAT-MENTIGNY, M. (1996). *TUMEUR DE WILMS ET SYNDROME DE BLOOM. ARCHIVES DE PEDIATRIE*, 3(8), 802-805. DOI:10.1016/0929-693X(96)82165-8
- [31]. COPPES M J, PRITCHARD PD
PRINCIPLES OF WILMS TUMOR BIOLOGY UROLOGIE CLINICS OF NORTH AMERICA : VOLUME 27.
NUMBER 3. AUGUST 2000 (ETIOPATHOGENIE NEP SPORADIQUE)
- [32]. SREDNI ST. MD, BEATRIZ DC. LUIZ FL. ET AL
IMMUNOHISTOCHEMICAL DETECTION OF P53 PROTEIN EXPRESSION AS A PROGNOSTIC INDICATOR
IN WILMS TUMOR. *MED PEDIATR ONCOL* 2001 ; 37 :455-458
(ETIOPATHOGENIE NEP SPORADIQUE)
- [33]. CALL K, GLASER T, ITO C, BUCKLER A, PELLETIER J, HABER D, ROSE E, KRAL A, YEGER H, LEWIS W, « ISOLATION AND CHARACTERIZATION OF A ZINC FINGER POLYPEPTIDE GENE AT THE HUMAN CHROMOSOME 11 WILMS' TUMOR LOCUS », *CELL*, VOL. 60, N° 3,p. 509- ,1990
) 20PMID [2154335](#), DOI [10.1016/0092-8674\(90\)90601-A](#)
- [34]. HUFF V, « WILMS TUMOR GENETICS », *AM J MED GENET*, VOL. 79, N° 4,p. 260- ,1998
) 7PMID [9781905](#),DOI [10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19981002\)79:4<260::AID-AJMG6>3.0.CO;2-Q](#)
- [35]. TREGER TD, CHOWDHURY T, PRITCHARD-JONES K, BEHJATI S.
«THE GENETIC CHANGES OF WILMS TUMOUR. » *NAT REV NEPHROL*. APRIL 2019 15(4):240-251. DOI: 10.1038/S41581-019-0112-0.PMID: 30705419

[36]. ZIN MD R, MURCH A, AND CHARLES. A

PATHOLOGY, GENETICS AND CYTOGENETICS OF WILMS' TUMOUR. SCHOOL OF PATHOLOGY AND LABORATORY MEDICINE, UNIVERSITY OF WESTERN AUSTRALIA, QEII MEDICAL CENTRE, NEDLANDS, WESTERN AUSTRALIA, AUSTRALIA PATHOLOGY. 2011; 43(4): 302-312

[37]. PDQ PEDIATRIC TREATMENT EDITORIAL BOARD (2002).

WILMS TUMOR AND OTHER CHILDHOOD KIDNEY TUMORS TREATMENT (PDQ®): HEALTH PROFESSIONAL VERSION. PDQ CANCER INFORMATION SUMMARIES. NATIONAL CANCER INSTITUTE (US). PMID 26389282. RETRIEVED 2018-11-12.

[38]. R.FOUNOUN

THESE « :LE NEPHROBLASTOME : ASPECTS CHIRURGICAUX AU SEIN DU SERVICE DE CHIRURGIE INFANTILE DE CHU MOHAMED VI », 05/07/2017, FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARRAKECH

[39]. S. PIQUERES, P. STAEGER, O. PASCHE

« EXAMINATION OF THE ABDOMEN, LET'S TRAIN AGAIN ? », PMID: 28696625

[40]. (40) RITCHEY ML, SHAMBERGER RC, HAMILTON T, ET AL.:

FATE OF BILATERAL RENAL LESIONS MISSED ON PREOPERATIVE IMAGING: A REPORT FROM THE NATIONAL WILMS TUMOR STUDY GROUP. J UROL 174 (4 PT 2): 1519-21; DISCUSSION 1521, 2005.

- [41]. KHANNA G, ROSEN N, ANDERSON JR, ET AL.:
EVALUATION OF DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF CT FOR DETECTION OF
TUMOR THROMBUS IN CHILDREN WITH WILMS TUMOR: A REPORT FROM THE
CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP. PEDIATR BLOOD CANCER 58 (4): 551-5,
2012.
- [42]. SMETS MJB, TINTERM HV, BERGERON C, DE CAMARGO B, GRAF N, PRITCHARD-
JONES K AND AL.
THE CONTRIBUTION OF CHEST CT-SCAN AT DIAGNOSIS IN CHILDREN WITH
UNILATERAL WILMS' TUMOUR. RESULTS OF THE SIOP 2001 STUDY. EUROPEAN
JOURNAL OF CANCER. 2012; 48:1060-1065.
- [43]. GREEN DM, BRESLOW N, VAN TINTEREN H, ET AL.
EFFET OF DURATION OF TREATMENT ON OUTCOME AND COST OF TREATMENT
FOR WILMS' TUMOR: A REPORT FROM THE NATIONAL WILMS' TUMORS STUDY
GROUP. J CLIN ONCOL. 1998; 16: 3744-51.
- [44]. D'ANGIO GJ, BRESLOW N, BECKWITH JB, ET AL.: TREATMENT OF WILMS' TUMOR.
RESULTS OF THE THIRD NATIONAL WILMS' TUMOR STUDY. CANCER 64 (2):
349-60, 1989.
- [45]. GREEN DM:
THE TREATMENT OF STAGES I-IV FAVORABLE HISTOLOGY WILMS' TUMOR. J
CLIN ONCOL 22 (8): 1366-72, 2004.
- [46]. GRAF N, TOURNADE MF, DE KRAKER J:
THE ROLE OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF
WILMS' TUMOR. THE SIOP STUDIES. INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC
ONCOLOGY. UROL CLIN NORTH AM 27 (3): 443-54, 2000.

- [47]. VUJANIC GM, D'HOOGE E, POPOV SD, ET AL.:
THE EFFECT OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY ON HISTOLOGICAL
SUBTYPING AND STAGING OF WILMS TUMORS: THE UNITED KINGDOM
CHILDREN'S CANCER STUDY GROUP (UKCCSG) WILMS TUMOR TRIAL 3 (UKW3)
EXPERIENCE. PEDIATR BLOOD CANCER 66 (3): E27549, 2019.
- [48]. VAN DEN HEUVEL-EIBRINK MM, HOL JA, PRITCHARD-JONES K, ET AL.:
POSITION PAPER: RATIONALE FOR THE TREATMENT OF WILMS TUMOUR IN THE
UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 PROTOCOL. NAT REV UROL 14 (12): 743-752,
2017.
- [49]. LEMERLE J. VALAYER J. TOURNADE M.F. ET AL
TUMEURS DU REIN. FLAMMARION MEDECINE SCIENCES
1989
- [50]. DR ANNE D'ANDON, PR GILLES VASSAL, DR OLIVIER HARTMANN, DR
DOMINIQUE COUANET, DR FRANÇOIS PEIN.
LE NEPHROBLASTOME OU TUMEUR DE WILMS, INSTITUT GUSTAVE-ROUSSY,
MAI 2003
- [51]. KIERAN K, ANDERSON JR, DOME JS, ET AL.:
LYMPH NODE INVOLVEMENT IN WILMS TUMOR: RESULTS FROM NATIONAL
WILMS TUMOR STUDIES 4 AND 5. J PEDIATR SURG 47 (4): 700-6, 2012
- [52]. WOTKOWICZ, CHAD; LIBERTINO, JOHN A. (2007). "RENAL CELL CANCER:
RADICAL NEPHRECTOMY". BJU INTERNATIONAL. 99 (5B): 1231-
1238. DOI:10.1111/J.1464-410X.2007.06825.X. ISSN 1464-
410X. PMID 17441916.

- [53]. KELLY, HOWARD A.; BURRAGE, WALTER L. (EDS.). "WOLCOTT, ERASTUS BRADLEY". AMERICAN MEDICAL BIOGRAPHIES. BALTIMORE: THE NORMAN, REMINGTON COMPANY.
- [54]. STODDARD, CHARLES L. (9 NOV 1861). "CASE OF ENCEPHALOID DISEASE OF THE KIDNEY, REMOVAL, ETC". THE MEDICAL AND SURGICAL REPORTER. 7 (6): 126-127.
- [55]. TINKER, MARTIN B. (AUG 1901). "THE FIRST NEPHRECTOMY AND THE FIRST CHOLECTYSTOMOY". BULLETIN OF THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL. 12 (125): 24-251.
- [56]. MOLL, F; KARENBERG, A (AUGUST 2000). "GUSTAV SIMON (1824-1877) AND THE DEVELOPMENT OF NEPHRECTOMY: THE SURGEON AND HIS INTENTION". JOURNAL OF MEDICAL BIOGRAPHY. 8 (3):_140_145. DOI:[10.1177/096777200000800303](https://doi.org/10.1177/096777200000800303). PMID [10954921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10954921/). S2CID [35896849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35896849/).
- [57]. AL-KHALIL, N.; PANCHEV, P.; KUMANOV, KH (1999). "[HISTORY OF NEPHRECTOMY]". KHIRURGIIA. 55(5): 38-39. ISSN [0450-2167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11194631/). PMID [11194631](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11194631/)
- [58]. H MARTELLI¹, S BRANCHEREAU, C CHARDOT, J GODZINSKI, F GAUTHIER
UPDATE ON KIDNEY TUMORS IN CHILDREN: ROLE OF THE PEDIATRIC SURGEON (2001), 11, 109-112
- [59]. S. COX . C.BÜYÜKÜNAL . ALASTAIR J. W. MILLAR SURGERY FOR THE COMPLEX WILMS TUMOUR, PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL [HTTPS://DOI.ORG/10.1007/S00383-019-04596-W](https://doi.org/10.1007/S00383-019-04596-W)

- [60]. EHRlich, P. F., RITCHEY, M. L., HAMILTON, T. E., HAASE, G. M., OU, S., BRESLOW, N., ... SHAMBERGER, R. C. (2005). *QUALITY ASSESSMENT FOR WILMS' TUMOR: A REPORT FROM THE NATIONAL WILMS' TUMOR STUDY-5. JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY, 40(1), 208 -213.* DOI :10.1016/J.JPESURG.2004.09.044
- [61]. K . EL ATIQUI THESE POUR OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE 17/ 03 /2014 « NEPHRECTOMIE PARTIELLE POUR TUMEUR RENALE ETUDE RETROSPECTIVE DE 14 CAS »
- [62]. CABEZALI BARBANCHO, D., GUERRERO RAMOS, F., LOPEZ VAZQUEZ, F., ARANSAY BRAMTOT, A., & GOMEZ FRAILE, A. (2014). *LAPAROSCOPIC APPROACH FOR WILMS TUMOR. SURGICAL LAPAROSCOPY, ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES, 24(1), 22-25.* DOI:10.1097/SLE.0B013E31829CEBF1
- [63]. DUARTE RJ, DENES F, CRISTOFANI M, ET AL. LAPAROSCOPIC NEPHRECTOMY FOR WILMS' TUMOR AFTER CHEMOTHERAPY: INITIAL EXPERIENCE. J UROL. 2004;172:1438-1440.
- [64]. DUARTE RJ, DENES F, CRISTOFANI M, ET AL. LAPAROSCOPIC NEPHRECTOMY FOR WILMS' TUMOR. EXPERT REV ANTICANCER THER. 2009;9:753-761.
- [65]. GODZINSKI J., WEIRICH A., TOURNADE M.F ., GAUTHIER F., BUERGER D., MOORMAN-VOESTERMANS C.G., DE KRAKER J., LUDWIG R., VOUTE P.A., SA WICZ-BIRKOWSKA K. PRIMARY NEPHRECTOMY FOR EMERGENCY IN THE SIOP-9 WILMS' TUMOR PATIENTS. MED. PEDIATR. ONCOL., 1996, 27, 219 (ABSTRACT).

- [66]. A.REGRAGUI, «URGENCES CHIRURGICALES DES TUMEURS RENALES CHEZ L'ENFANT», FACULTE DE MEDECINE DE RABAT THESE 2015
- [67]. LIOR ORBACH, IDO NACHMANY, YAACOV GOYKHMAN, GUY LAHAT, OFER YOSSEPOWITCH, AVI BERI, YANAI BEN-GAL, JOSEPH M KLAUSNER, NIR LUBEZKY
« SURGICAL APPROACH TO ABDOMINAL TUMORS INVOLVING THE INFERIOR VENA CAVA »
- [68]. S. GURURANGAN, J. A. WILIMAS, B. D. FLETCHER
BONE METASTASES IN WILMS' TUMOR – REPORT OF THREE CASES AND REVIEW OF LITERATURE PEDIATR RADIOL (1994) 24:85–87
- [69]. P. JOURNEAU, G. DAUTEL, P. LASCOMBES
PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES TUMEURS OSSEUSES CHEZ L'ENFANT ANNALES FRANÇAISES D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION 25 (2006) 432–439
- [70]. SANG HUN. L, MIN HO. B, SUNG HO.C, JIN SEOK.L, YOUNG SAM.C, KWAN JOONG.J, CHIL HUN.K, HEUNG JAE.P
"WILMS' TUMOR IN A HORSESHOE KIDNEY" DOI: [10.4111/KJU.2012.53.8.577](https://doi.org/10.4111/KJU.2012.53.8.577)
- [71]. TALPALLIKAR, M. C., SAWANT, V., HIRUGADE, S., BORWANKAR, S. S., & SANGHANI, H. (2001). WILMS' TUMOR ARISING IN A HORSESHOE KIDNEY. PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL, 17(5–6), 465–466. DOI:10.1007/S003830000472
- [72]. SUE C. KASTE & JEFFREY S. DOME & PAUL S. BABYN & NORBERT M. GRAF & PAUL GRUNDY & JAN GODZINSKI & GILL A. LEVITT & HELEN JENKINSON
WILMS TUMOUR: PROGNOSTIC FACTORS, STAGING, THERAPY AND LATE EFFECTS. PEDIATR RADIOL (2008) 38:2–17.

- [73]. JAN F.M. DELEMARRE, MD, PH D, AMSTERDAM, THE NETHERLANDS, BENGT SANDSTEDT, MD, PH D, STOCKHOLM, SWEDEN, DIETER HARMS, MD, PTM, KIEL, GERMANY, LILIANE BOCCON-GIBOD, MD, PARIS, FRANCE, GORDAN M. VUJANIC, MD, PH D, CARDIFF. U.K. LETTER TO THE EDITOR: THE NEW SIOP (STOCKHOLM) WORKING CLASSIFICATION OF RENAL TUMOURS OF CHILDHOOD MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 26: 145-146 (1996)
- [74]. VUJANIC, MD, GORDAN M. BENGT S. REVISED INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY (SIOP) WORKING CLASSIFICATION OF RENAL TUMORS OF CHILDHOOD. MED PEDIATR ONCOL 2002; 38:79-82
- [75]. SMITH MA, ALTEKRUSE SF, ADAMSON PC, ET AL.: DECLINING CHILDHOOD AND ADOLESCENT CANCER MORTALITY. CANCER 120 (16): 2497-506, 2014.
- [76]. GREEN DM, BRESLOW NE, BECKWITH JB, ET AL. : EFFECT OF DURATION OF TREATMENT ON TREATMENT OUTCOME AND COST OF TREATMENT FOR WILMS' TUMOR: A REPORT FROM THE NATIONAL WILMS' TUMOR STUDY GROUP. J CLIN ONCOL 16 (12): 3744-51, 1998.
- [77]. (KALAPURAKAL JA, DOME JS, PERLMAN EJ, ET AL.: MANAGEMENT OF WILMS' TUMOUR: CURRENT PRACTICE AND FUTURE GOALS. LANCET ONCOL 5 (1): 37-46, 2004.
- [78]. SHAMBERGER RC, ANDERSON JR, BRESLOW NE, ET AL.: LONG-TERM OUTCOMES FOR INFANTS WITH VERY LOW RISK WILMS TUMOR TREATED WITH SURGERY ALONE IN NATIONAL WILMS TUMOR STUDY-5. ANN SURG 251 (3): 555-8, 2010.

- [79]. GRATIAS EJ, DOME JS, JENNINGS LJ, ET AL.: ASSOCIATION OF CHROMOSOME 1Q GAIN WITH INFERIOR SURVIVAL IN FAVORABLE-HISTOLOGY WILMS TUMOR: A REPORT FROM THE CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP. J CLIN ONCOL 34 (26): 3189-94, 2016.
- [80]. GRUNDY PE, BRESLOW NE, LI S, ET AL.: LOSS OF HETEROZYGOSITY FOR CHROMOSOMES 1P AND 16Q IS AN ADVERSE PROGNOSTIC FACTOR IN FAVORABLE-HISTOLOGY WILMS TUMOR: A REPORT FROM THE NATIONAL WILMS TUMOR STUDY GROUP. J CLIN ONCOL 23 (29): 7312-21, 2005.
- [81]. HOL JA, LOPEZ-YURDA MI, VAN TINTEREN H, ET AL.: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF AGE IN 5631 PATIENTS WITH WILMS TUMOUR PROSPECTIVELY REGISTERED IN INTERNATIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY (SIOP) 93-01 AND 2001. PLOS ONE 14 (8): E0221373, 2019.
- [82]. GRAF N, ZOUBEK A, NIGGLI F ET AL.
TUMOR VOLUME AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH LOCALIZED UNILATERAL NEPHROBLASTOMA TREATED PREOPERATIVELY. MED PEDIATR ONCOL. 2003; 33: 229.
- [83]. POPOV SD, SEBIRE NJ, PRITCHARD-JONES K, ET AL: RENAL TUMORS IN CHILDREN AGED 10-16 YEARS: A REPORT FROM THE UNITED KINGDOM CHILDREN'S CANCER AND LEUKAEMIA GROUP. PEDIATR DEV PATHOL 14 (3): 189-93, 2011 MAY-JUN
- [84]. INDOLFI P, JENKNER A, TEREZIANI M, ET AL: SYNCHRONOUS BILATERAL WILMS TUMOR: A REPORT FROM THE ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA (AIEOP). CANCER 119 (8): 1586-92, 2013

- [85]. HAMILTON TE, RITCHEY ML, HAASE GM, ET AL: THE MANAGEMENT OF SYNCHRONOUS BILATERAL WILMS TUMOR: A REPORT FROM THE NATIONAL WILMS TUMOR STUDY GROUP. ANN SURG 253 (5): 1004–10, 2011.
- [86]. T. ISRAELS, C. MOREIRA, T. SCANLAN, L. MOLYNEUX, S. KAMPONDENI, P. HESSELING, H. HEIJ, E.BORGSTEIN, G. VUJANIC, K. PRITCHARD–JONES, AND L. HADLEY PEDIATR BLOOD CANCER 2013;60:5–11
SIOP PODC: CLINICAL GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH WILMS TUMOUR IN A LOW INCOME SETTING
- [87]. JAVID PJ, LENDVAY TS, ACIERNO S, GOW KW (2011) LAPAROSCOPIC NEPHROURETERECTOMY FOR WILMS' TUMOR: ONCOLOGIC CONSIDERATIONS. J PEDIATR SURG 46(5):978–982. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.JPESDURG.2011.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.01.014)
- [88]. DUARTE RJ, DENES FT, CRISTOFANI LM, SROUGI M (2009) LAPAROSCOPIC NEPHRECTOMY FOR WILMS' TUMOR. EXPERT REV ANTICANCER THER 9(6):753–761. [HTTPS://DOI.ORG/10.1586/ERA.09.44](https://doi.org/10.1586/ERA.09.44)
- [89]. EHRLICH PF, RITCHEY ML, HAMILTON TE, HAASE GM, OU S, BRESLOW N, GRUNDY P, GREEN D, NORKOOL P, BECKER J, SHAMBERGER RC (2005) QUALITY ASSESSMENT FOR WILMS' TUMOR: A REPORT FROM THE NATIONAL WILMS' TUMOR STUDY–5. J PEDIATR SURG 40(1):208– 212. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.JPESDURG.2004.09.044](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.09.044) (**DISCUSSION** 212–203)
- [90]. COPPES MJ, BECKWITH JB
CLINICAL APPROCH TO TO RENAL LESIONS IN CHILDREN WITH MULTIPLE NEPHROGENIC RESTS.
MEDICAL AND PEDIATRIC ONCOLOGY 35 :73–74 (2000).

- [91]. BOCCON GOBOD L.MD, ANNIE R,
COMPLETE NECROSIS INDUCED BY PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN WILMS
TUMORS AS AN INDICATOR OF LOW RISK. MEDICAL AND PEDIATRIC
ONCOLOGY 34 :183-190 (2000)
- [92]. LEMERLE J, VALAYER J, TOURNADE M.R. ET AL
TUMEURS DU REIN. FLAMMARION MEDECINE SCIENCES 1989
- [93]. L.BOCCON
GIBOD, A .REY,B.SANDSTEDT, J.ELEMARRE, D.HARMS, G.VUJANIC, J. D
KRAKER, A.WEIRICH, TOURNADE .M.F
COMPLETE NECROSIS INDUCED BY PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN WILMS
TUMOR AS AN INDICATOR OF LOW RISK: REPORT OF THE INTERNATIONAL
SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY (SIOP) NEPHROBLASTOMA TRIAL AND
STUDY 9, PMID: 10696124 ; DOI: 10.1002/ (SICI) 1096-
911X(200003)34:3<183::AID-MPO4>3.0.CO;2-O
- [94]. TOURNADE MF, COM-NOUCUE C, VOURP PA ET AL.
RESULTS OF THE SIXTH INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY,
WILMS' TUMOR TRIAL AND STUDY : A RISK-ADAPTED THERAPEUTIC
APPROACH IN WILMS' TUMOR. J CLIN ONCOL, 1993, 11, 1023
- [95]. K FUKUOKA, J WILTING, J F RODRIGUEZ-VAZQUEZ, G MURAKAMI, A
ISHIZAWA, A MATSUBARA
" THE EMBRYONIC ASCENT OF THE KIDNEY REVISITED "
- [96]. (96) A DAVIES, J B BARD
"THE DEVELOPMENT OF THE KIDNEY" PMID: 9476003 DOI: 10.1016/S0070-
2153(08)60458-5

- [97]. F.H. NETTER
"ALLAS D'ANATOMIE HUMAINE", 6EME EDITION, PAGE 311
- [98]. F.J. SAMPAIO
"RENAL ANATOMY ENDOUROLOGIC CONSIDERATIONS"
PMID: 11098758, DOI: [10.1016/S0094-0143\(05\)70109-9](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70109-9)
- [99]. M.SULEMANJI, K VAKILI
"NEONATAL RENAL PHYSIOLOGY" SEMINARS IN PEDIATRIC SURGERY, NOV
2013, PMID : 24331094
- [100]. M P.SAMANIEGO, J C.ESCUDERO, T A.GAGO, V
G.RODRIGUEZ, C.M.ARTEAGA, E.F.DEL BUSTO
[ADULT WILMS' TUMOR], "ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS" July/August,
2004, DOI: [10.1016/s0210-4806\(04\)73127-7](https://doi.org/10.1016/s0210-4806(04)73127-7)
- [101]. B.BAJER, A. BRASSIER, S. COHEN- 2008
PEDIATRIE- S. EDITIONS- PAGE 163
- [102]. BOUFFET, E. (2017).
*LA SOCIETE INTERNATIONALE D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE : PASSE, PRESENT
ET PERSPECTIVES D'AVENIR. REVUE D'ONCOLOGIE HEMATOLOGIE
PEDIATRIQUE, 5(1), 5-9. DOI:10.1016/J.ONCOHP.2016.12.001*
- [103]. A.JEAN-JACQUES
YAO, C.MOREIRA, F.TRAORE, S.KABORET, A.PONDY, M.LALA R.NARISON, K.M
GUEDENON, B.MALLON, C.PATTE
TREATMENT OF WILMS TUMOR IN SUB-SAHARAN AFRICA: RESULTS OF THE
SECOND FRENCH AFRICAN PEDIATRIC ONCOLOGY GROUP STUDY, JOURNAL
OF GLOBAL ONCOLOGY, (5), 1-8. DOI:10.1200/JGO.18.00204

- [104]. SHIMIZU, Y., SUZUKI, T., YOSHIKAWA, T., ENDO, I., & NAKATSURA, T. (2019). *NEXT-GENERATION CANCER IMMUNOTHERAPY TARGETING GLYPICAN-3. FRONTIERS IN ONCOLOGY, 9*. DOI:10.3389/FONC.2019.00248
- [105]. GATTINONI L, POWELL DJ JR, ROSENBERG SA, RESTIFO NP. ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY FOR CANCER: BUILDING ON SUCCESS. *NAT REV IMMUNOL*. (2006) 6:383-93. DOI: 10.1038/NRI184
- [106]. MAUDE SL, FREY N, SHAW PA, APLENC R, BARRETT DM, BUNIN NJ, ET AL. CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELLS FOR SUSTAINED REMISSIONS IN LEUKEMIA. *N ENGL J MED*. (2014) 371:1507-17. DOI: 10.1056/NEJMOA1407222
- [107]. OTT PA, HU Z, KESKIN DB, SHUKLA SA, SUN J, BOZYM DJ, ET AL. AN IMMUNOGENIC PERSONAL NEOANTIGEN VACCINE FOR PATIENTS WITH MELANOMA. *NATURE*. (2017) 547:217-21. DOI: 10.1038/NATURE2299
- [108]. KESKIN DB, ANANDAPPA AJ, SUN J, TIROSH I, MATHEWSON ND, LI S, ET AL. NEOANTIGEN VACCINE GENERATES INTRATUMORAL T CELL RESPONSES IN PHASE IB GLIOBLASTOMA TRIAL. *NATURE*. (2019) 565:234-9. DOI: 10.1038/S41586-018-0792-9
- [109]. M. JOSHI, S. K. PAL ET J. J. DRABICK, « NOVEL APPROACHES IN CANCER IMMUNOTHERAPY — A LIGHT AT THE END OF THE TUNNEL », DISCOVERY MEDICINE, VOL. 21, NO 118, JUIN 2016 CONSULTE LE 13 AVRIL 2017)
- [110]. E.K.HOLL, J.C.ROUTH, A.W.JOHNSTON, V.FRAZIER, H.E.RICE, E.T.TRACY, S.K.NAIR, 'IMMUNE EXPRESSION IN CHILDREN WITH WILMS TUMOR: A PILOT STUDY', JOURNAL OF PEDIATRIC UROLOGY, VOLUME 15, ISSUE 5, OCTOBER 2019, PAGES 441.E1-441.E8

- [111]. J.L. MACIASZEK, N. OAK, K.E. NICHOLS, « RECENT ADVANCES IN WILMS' TUMOR PREDISPOSITION », HUM. MOL. GENET., 29 (2020), R2 R138–R149
- [112]. N.BHUTANI, P.KAJAL, U.SHARMA
« MANY FACES OF WILMS TUMOR: RECENT ADVANCES AND FUTURE DIRECTIONS »
- [113]. P. E GRUNDY, N. E BRESLOW, S. LI, E. PERLMAN, J. B. BECKWITH, M. L RITCHEY, R. C SHAMBERGER, G. M HAASE, G. J D'ANGIO, M. DONALDSON, M. J COPPES, M. MALOGOLOWKIN, P. SHEARER, P. R M THOMAS, R. MACKLIS, G. TOMLINSON, V. HUFF, D. M GREEN, NATIONAL WILMS TUMOR STUDY GROUP
LOSS OF HETEROZYGOSITY FOR CHROMOSOMES 1P AND 16Q IS AN ADVERSE PROGNOSTIC FACTOR IN FAVORABLE–HISTOLOGY WILMS TUMOR: A REPORT FROM THE NATIONAL WILMS TUMOR STUDY GROUP
- [114]. YK Sarin, SK Rahul, S Sinha, N Khurana, and S Ramji
Antenatally Diagnosed Wilms' Tumour, Published online 2014 Jan 1.
PMID: [26023479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26023479/)
- [115]. S. OGAWA, C. H. SCHLAEPFER, J. WEAVER, B. MEENAKSHI-SUNDARAM, D. COPLEN, K. O ROVE, G. J VRICELLA
« ANTENATAL PRESENTATION OF WILMS' TUMOR », UROLOGY 00: 1–3, 2019.
© 2019 Elsevier Inc.
- [116]. RITCHEY ML, AZIZKHAN RG, BECKWITH JB, ET AL (1995), NEONATAL WILMS' TUMOR. J PEDIATR SURG 30: 856—859
- [117]. SURESH, I., SURESH, S., ARUMUGAM, R., GOVINDARAJAN, M., REDDY, M. P., & SULOCHANA, N. V. (1997). *ANTENATAL DIAGNOSIS OF WILMS TUMOR. JOURNAL OF ULTRASOUND IN MEDICINE*, 16(1), 69–72. DOI:10.7863/JUM.1997.16.1.69

- [118]. PALUCKA K, BANCHEREAU J. DENDRITIC-CELL-BASED THERAPEUTIC CANCER VACCINES. *IMMUNITY* 39(1):38-48, 2013.
- [119]. BUONAGURO L, PETRIZZO A, TORNESELLO ML, BUONAGURO FM. TRANSLATING TUMOR ANTIGENS INTO CANCER VACCINES. *CLIN VACCINE IMMUNOL* 18(1):23-34, 2011.
- [120]. NEVILLE ME, ROBB RJ, POPESCU MC. IN SITU VACCINATION AGAINST A NON-IMMUNOGENIC TUMOUR USING INTRATUMOURAL INJECTIONS OF LIPOSOMAL INTERLEUKIN 2. *CYTOKINE* 16(6):239-250, 2001.
- [121]. GAJEWSKI TF, SCHREIBER H, FU YX. INNATE AND ADAPTIVE IMMUNE CELLS IN THE TUMOR MICROENVIRONMENT. *NAT IMMUNOL* 14(10):1014-1022, 2013.
- [122]. FREEMAN GJ. STRUCTURES OF PD-1 WITH ITS LIGANDS: SIDEWAYS AND DANCING CHEEK TO CHEEK. *PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A.* 105(30):10275-10276, 2008.
- [123]. BUTTE MJ, KEIR ME, PHAMDUY TB, SHARPE AH, FREEMAN GJ. PROGRAMMED DEATH-1 LIGAND 1 INTERACTS SPECIFICALLY WITH THE B7-1 COSTIMULATORY MOLECULE TO INHIBIT T CELL RESPONSES. *IMMUNITY* 27(1):111-122, 2007.
- [124]. BROWER V. THE CAR T-CELL RACE. *THE SCIENTIST*. //WWW.THE-SCIENTIST.COM/?ARTICLES.VIEW/ARTICLENO/42462/TITLE/THE-CAR-T-CELL-RACE/. APR. 1, 2015.

- [125]. GRUPP SA, MAUDE SL, SHAW P, APLENC RA, BARRETT DM, CALLAHAN C, CHEW A, LACEY SF, LEVINE BL, MELENHORST JJ, MOTLEY L, RHEINGOLD SR, SHEN A, TEACHEY DT, WOOD PA, PORTER DL, JUNE CH. T CELLS ENGINEERED WITH A CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) TARGETING CD19 (CTL019) HAVE LONG TERM PERSISTENCE AND INDUCE DURABLE REMISSIONS IN CHILDREN WITH RELAPSED, REFRACTORY ALL. ASH 2014, ABSTRACT #380. 2014.
- [126]. KOCHENDERFER JN, DUDLEY ME, KASSIM SH, SOMERVILLE RP, CARPENTER RO, STETLER-STEVENSON M, YANG JC, PHAN GQ, HUGHES MS, SHERRY RM, RAFFELD M, FELDMAN S, LU L, LI YF, NGO LT, GOY A, FELDMAN T, SPANER DE, WANG ML, CHEN CC, ET AL. CHEMOTHERAPY-REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA AND INDOLENT B-CELL MALIGNANCIES CAN BE EFFECTIVELY TREATED WITH AUTOLOGOUS T CELLS EXPRESSING AN ANTI-CD19 CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR. *J CLIN ONCOL* 33(6):540-549, 2015.
- [127]. MAUDE SL, FREY N, SHAW PA, APLENC R, BARRETT DM, BUNIN NJ, CHEW A, GONZALEZ VE, ZHENG Z, LACEY SF, MAHNKE YD, MELENHORST JJ, RHEINGOLD SR, SHEN A, TEACHEY DT, LEVINE BL, JUNE CH, PORTER DL, GRUPP SA. CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELLS FOR SUSTAINED REMISSIONS IN LEUKEMIA. *N ENGL J MED* 371(16):1507-1517, 2014.
- [128]. RUSSELL SJ, PENG KW, BELL JC. ONCOLYTIC VIROTHERAPY. *NAT BIOTECHNOL* 30(7):658-670, 2012.
- [129]. PERLMAN, E., DIJOURD, F., & BOCCON-GIBOD, L. (2004). *RESTES NEPHROGENIQUES ET NEPHROBLASTOMATOSE. ANNALES DE PATHOLOGIE, 24(6), 510-515*. DOI:10.1016/S0242-6498(04)94015-1
- [130]. BECKWITH JB. PRECURSOR LESIONS OF WILMS TUMOR : CLINICALVAND BIOLOGICAL IMPLICATIONS. *MED PEDIATR ONCOL* 1993 ; 21 : 158-68

[131]. BOVE KE, MCADAMS AJ. THE NEPHROBLASTOMATOSIS COMPLEX AND ITS RELATIONSHIP TO WILMS' TUMOR : A CLINICOPATHOLOGIC TREATISE. *PERSPECT PEDIATR PATHOL* 1976 ; 3 : 185-2

[132]. B. Erginel.

« Wilms Tumor and Its Management in a Surgical Aspect », Chapter 4, Wilms Tumor, NCBI Bookshelf



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة

+0524604+ | +015115+ 8 +060X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/251

سنة 2021

الخصائص الإبيميولوجية والسريرية وشبه السريرية
والعلاجية لورم ويلمز
(بصدد 30 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/07/13

من طرف

السيد بوزهير آدم

المزاداد في 04 أبريل 1995 بالريش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

كلمات مفتاحية

ورم ويلمز – انكولوجيا الأطفال – الجراحة

اللجنة

الرئيس السيد بوعبد الله يوسف

أستاذ في جراحة الأطفال

المشرف السيد كسرى منير

أستاذ في جراحة الأطفال

أعضاء { السيد ختالة خالد

أستاذ في جراحة الأطفال

..... السيد محمودي عبد الحليم

أستاذ مبرز في جراحة الأطفال