



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 067

# NEUROBLASTOME À DOUBLE LOCALISATION : DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES (À PROPOS DE 2 CAS)

*Thèse*

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

**Monsieur MALKI Marouane**

*Né le 08 Octobre 1997 à Rabat*

Pour l'Obtention du Diplôme de

**Docteur en Médecine**

**Mots Clés : neuroblastome à double localisation, difficultés diagnostiques.**

**Membres du Jury :**

**Monsieur KISRA MOUNIR**

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

**Monsieur TLIGUI HOUSSAIN**

Professeur de Parasitologie

**Monsieur ERRAJI MOUNIR**

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

**Monsieur ZERHOUNI HICHAM**

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

**Président & Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلِ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ  
وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَى  
عَالِمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ  
بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْحَقِّمِ



**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ORGANISATION DÉCANALE :**

**Doyen**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA**

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

**Chef du Service des Affaires Administratives**

Mr. Abdellah KHALED

**Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats**

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

**Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages**

Mr. Najib MOUNIR

**Chef du service des Finances**

Mr. Rachid BENNIS

\*Enseignant militaire

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

### Décembre 1984

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

Médecine interne – [Clinique Royale](#)  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat. Orangers](#)

### Rabat

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

### Mars 1994

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

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

### FMPA

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

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

\*Enseignant militaire

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

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

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

### **Décembre 1996**

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

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

### **Novembre 1997**

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

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

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

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

\*Enseignant militaire

|                                    |                        |
|------------------------------------|------------------------|
| Pr. ABID Ahmed*                    | Pneumo-phtisiologie    |
| Pr. AIT OUAMAR Hassan              | Pédiatrie              |
| Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd | Pédiatrie              |
| Pr. BOURKADI Jamal-Eddine          | Pneumo-phtisiologie    |
| Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale     |
| Pr. ECHARRAB El Mahjoub            | Chirurgie Générale     |
| Pr. EL FTOUH Mustapha              | Pneumo-phtisiologie    |
| Pr. EL MOSTARCHID Brahim*          | Neurochirurgie         |
| Pr. TACHINANTE Rajae               | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. TAZI MEZALEK Zoubida           | Médecine interne       |

### **Novembre 2000**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Pr. AIDI Saadia                 | Ne Urologie   |
| Pr. AJANA Fatima Zohra          | Gastro-Entérologie                                      |
| Pr. BENAMR Said                 | Chirurgie Générale                                      |
| Pr. CHERTI Mohammed             | Cardiologie   |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation                                  |
| Pr. EL HASSANI Amine            | Pédiatrie - <a href="#">Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</a> |
| Pr. EL KHADER Khalid            | Urologie  |
| Pr. GHARBI Mohamed El Hassan    | Endocrinologie et Maladies Métaboliques                 |
| Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae        | Pédiatrie   |

### **Décembre 2001**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Pr. BALKHI Hicham*              | Anesthésie-Réanimation  |
| Pr. BENABDELJLIL Maria          | Ne Urologie   |
| Pr. BENAMAR Loubna              | Néphrologie   |
| Pr. BENAMOR Jouda               | Pneumo-phtisiologie   |
| Pr. BENELBARHDADI Imane         | Gastro-Entérologie  |
| Pr. BENNANI Rajae               | Cardiologie   |
| Pr. BENOUACHANE Thami           | Pédiatrie   |
| Pr. BEZZA Ahmed*                | Rhumatologie  |
| Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie  |
| Pr. BOUMDIN El Hassane*         | Radiologie  |
| Pr. CHAT Latifa                 | Radiologie  |
| Pr. EL HIJRI Ahmed              | Anesthésie-Réanimation  |
| Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid    | Neuro-chirurgie   |
| Pr. EL MADHI Tarik              | Chirurgie-Pédiatrique <a href="#">Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</a> |
| Pr. EL OUNANI Mohamed           | Chirurgie Générale  |
| Pr. ETTAIR Said                 | Pédiatrie -   |
| Pr. GAZZAZ Miloudi*             | Neuro-chirurgie   |
| Pr. HRORA Abdelmalek            | Chirurgie Générale <a href="#">Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</a>    |
| Pr. KABIRI EL Hassane*          | Chirurgie Thoracique  |
| Pr. LAMRANI Moulay Omar         | Traumatologie Orthopédie  |
| Pr. LEKEHAL Brahim              | Chirurgie Vasculaire Périphérique <a href="#">V-D. Aff Acad.</a>  |
| <b>Est.</b>                     |   |
| Pr. MEDARHRI Jalil              | Chirurgie Générale  |
| Pr. MOHSINE Raouf               | Chirurgie Générale  |
| Pr. NOUINI Yassine              | Urologie  |
| Pr. SABBAH Farid                | Chirurgie Générale  |

\*Enseignant militaire

Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURLARH Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-](#)

### **Meknès**

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

### **Janvier 2004**

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

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

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie

\*Enseignant militaire

Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUCI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie  
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

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

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina](#)

#### **Marr.**

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

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

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique

\*Enseignant militaire

Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie Médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-Chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGADR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités Rabat](#)  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire

\*Enseignant militaire

Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

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

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie

\*Enseignant militaire

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

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

\*Enseignant militaire

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\* Toxicologie

### **MARS 2014**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Pr. ACHIR Abdellah              | Chirurgie Thoracique                     |
| Pr. BENCHAKROUN Mohammed*       | Traumatologie- Orthopédie                |
| Pr. BOUCHIKH Mohammed           | Chirurgie Thoracique                     |
| Pr. EL KABBAJ Driss*            | Néphrologie                              |
| Pr. FILALI Karim*               | Anesthésie-Réanimation <b>Dir. ERSSM</b> |
| Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira* | Biochimie-Chimie                         |
| Pr. HARDIZI Houyam              | Histologie- Embryologie-Cytogénétique    |
| Pr. HASSANI Amale*              | Pédiatrie                                |
| Pr. HERRAK Laila                | Pneumologie                              |
| Pr. JEAIDI Anass*               | Hématologie Biologique                   |
| Pr. KOUACH Jaouad*              | Génécologie-Obstétrique                  |
| Pr. MAKRAM Sanaa*               | Pharmacologie                            |
| Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar    | CCV                                      |
| Pr. SEKKACH Youssef*            | Médecine interne                         |
| Pr. TAZI MOUKHA Zakia           | Génécologie-Obstétrique                  |

### **DECEMBRE 2014**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Pr. ABILKACEM Rachid*           | Pédiatrie                                   |
| Pr. AIT BOUGHIMA Fadila         | Médecine Légale                             |
| Pr. BEKKALI Hicham*             | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. BENAZZOU Salma              | Chirurgie Maxillo-Faciale                   |
| Pr. BOUABDELLAH Mounya          | Biochimie-Chimie                            |
| Pr. BOUCHRIK Mourad*            | Parasitologie                               |
| Pr. DERRAJI Soufiane*           | Pharmacie Clinique                          |
| Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali    | Anatomie                                    |
| Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim* | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. EL MARJANY Mohammed*        | Radiothérapie                               |
| Pr. FEJJAL Nawfal               | Chirurgie réparatrice et plastique          |
| Pr. JAHIDI Mohamed*             | O.R.L                                       |
| Pr. LAKHAL Zouhair*             | Cardiologie                                 |
| Pr. OUDGHIRI NEZHA              | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. RAMI Mohamed                | Chirurgie Pédiatrique                       |
| Pr. SABIR Maria                 | Psychiatrie                                 |
| Pr. SBAI IDRISSE Karim*         | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |

### **AOUT 2015**

|                    |              |
|--------------------|--------------|
| Pr. MEZIANE Meryem | Dermatologie |
| Pr. TAHIRI Latifa  | Rhumatologie |

### **JANVIER 2016**

|                       |                    |
|-----------------------|--------------------|
| Pr. BENKABBOU Amine   | Chirurgie Générale |
| Pr. EL ASRI Fouad*    | Ophtalmologie      |
| Pr. ERRAMI Nouredine* | O.R.L              |

\*Enseignant militaire

### **JUIN 2017**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Pr. ABI Rachid*          | Microbiologie                               |
| Pr. ASFALOU Ilyasse*     | Cardiologie                                 |
| Pr. BOUAITI El Arbi*     | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. BOUTAYEB Saber       | Oncologie Médicale                          |
| Pr. EL GHISSASSI Ibrahim | Oncologie Médicale                          |
| Pr. HAFIDI Jawad         | Anatomie                                    |
| Pr. MAJBAR Mohammed Anas | Chirurgie Générale                          |
| Pr. OURAINI Saloua*      | O.R.L                                       |
| Pr. RAZINE Rachid        | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. SOUADKA Amine        | Chirurgie Générale                          |
| Pr. ZRARA Abdelhamid*    | Immunologie                                 |

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2005**

|                 |                                     |
|-----------------|-------------------------------------|
| Pr. HAJJI Leila | Cardiologie (mise en disponibilité) |
|-----------------|-------------------------------------|

#### **MAI 2018**

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Pr. AMMOURI Wafa           | Médecine interne                            |
| Pr. BENTALHA Aziza         | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. EL AHMADI Brahim       | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. EL HARRECH Youness*    | Urologie                                    |
| Pr. EL KACEMI Hanan        | Radiothérapie                               |
| Pr. EL MAJJAOUI Sanaa      | Radiothérapie                               |
| Pr. FATIHI Jamal*          | Médecine interne                            |
| Pr. GHANNAM Abdel-Ilah     | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. JROUNDI Imane          | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil | Radiologie                                  |
| Pr. TADILI Sidi Jawad      | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. TANZ Rachid*           | Oncologie Médicale                          |

#### **NOVEMBRE 2018**

|                  |                                       |
|------------------|---------------------------------------|
| Pr. AMELLAL Mina | Anatomie                              |
| Pr. SOULY Karim  | Microbiologie                         |
| Pr. TAHRI Rajae  | Histologie-Embryologie--Cytogénétique |

#### **NOVEMBRE 2019**

|                                 |                                    |
|---------------------------------|------------------------------------|
| Pr. AATIF Taoufiq*              | Néphrologie                        |
| Pr. ACHBOUK Abdelhafid*         | Chirurgie réparatrice et plastique |
| Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid    | Radiothérapie                      |
| Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah* | Génycologie-Obstétrique            |
| Pr. BASSIR Rida Allah           | Anatomie                           |
| Pr. BOUATTAR Tarik              | Néphrologie                        |
| Pr. BOUFETTAL Monsef            | Anatomie                           |
| Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*  | Chirurgie-Générale                 |
| Pr. BOUZELMAT Hicham*           | Cardiologie                        |
| Pr. BOUKHRIS Jalal*             | Traumatologie-Orthopédie           |
| Pr. CHAFRY Bouchaib*            | Traumatologie-Orthopédie           |

\*Enseignant militaire

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Pr. CHAHDI Hafsa*               | Anatomie pathologique                       |
| Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*        | Neuro-chirurgie                             |
| Pr. DAMIRI Amal*                | Anatomie Pathologique                       |
| Pr. DOGHMI Nawfal*              | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir        | Pharmacie-Galénique                         |
| Pr. EL ANNAZ Hicham*            | Virologie                                   |
| Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi* | Gynécologie-Obstétrique                     |
| Pr. EL HJOUJI Abderrahman*      | Chirurgie Générale                          |
| Pr. EL KAOUI Hakim*             | Chirurgie Générale                          |
| Pr. EL WALI Abderrahman*        | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. EN-NAFAA Issam*             | Radiologie                                  |
| Pr. HAMAMA Jalal*               | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale   |
| Pr. HEMMAOUI Bouchaib*          | O.R.L                                       |
| Pr. HJIRA Naouafal*             | Dermatologie                                |
| Pr. JIRA Mohamed*               | Médecine interne                            |
| Pr. JNIENE Asmaa                | Physiologie                                 |
| Pr. LARAQUI Hicham*             | Chirurgie-Générale                          |
| Pr. MAHFOUD Tarik*              | Oncologie Médicale                          |
| Pr. MEZIANE Mohammed*           | Anesthésie-Réanimation                      |
| Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*       | Chirurgie Cardio-Vasculaire                 |
| Pr. MOUZARI Yassine*            | Ophtalmologie                               |
| Pr. NAOUI Hafida*               | Parasitologie-Mycologie                     |
| Pr. OBTEL MAJDOULINE            | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. OURRAI ABDELHAKIM*          | Pédiatrie                                   |
| Pr. SAOUAB RACHIDA*             | Radiologie                                  |
| Pr. SBITTI YASSIR*              | Oncologie Médicale                          |
| Pr. ZADDOUG OMAR*               | Traumatologie-Orthopédie                    |
| Pr. ZIDOUH SAAD*                | Anesthésie-Réanimation                      |

### **SEPTEMBRE 2021**

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Pr. ABABOU Karim*                  | Chirurgie réparatrice et plastique        |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*        | Oncologie Médicale                        |
| Pr. ATOUF OUFAA                    | Immunologie                               |
| Pr. BAKALI Youness                 | Chirurgie Générale                        |
| Pr. BAMOUS Mehdi*                  | CCV                                       |
| Pr. BELBACHIR Siham                | Psychiatrie                               |
| Pr. BELKOUCH Ahmed*                | Médecine des Urgences et des Catastrophes |
| Pr. BENNIS Azzelarab*              | Traumatologie-Orthopédie                  |
| Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham          | Génétique                                 |
| Pr. DOUMIRI Mouhssine              | Anesthésie-Réanimation                    |
| Pr. EDDERAI Meryem*                | Radiologie                                |
| Pr. EL KTAIBI Abderrahim*          | Anatomie Pathologique                     |
| Pr. EL MAAROUFI Hicham*            | Hématologie Clinique                      |
| Pr. EL OMRI Noual*                 | Médecine interne                          |
| Pr. ELQATNI Mohamed*               | Médecine interne                          |
| Pr. FAHRY Aicha*                   | Pharmacie Galénique                       |
| Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina* | Néphrologie                               |
| Pr. IKEN Maryem                    | Parasitologie                             |
| Pr. JAAFARI Abdelhamid*            | Anesthésie-Réanimation                    |

\*Enseignant militaire

Pr. KHALFI Lahcen\*  
Pr. KHEYI Jamal\*  
Pr. Khibri Hajar  
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
Pr. LABOUDI Fouad  
Pr. LAHKIM Mohamed\*  
Pr. MEKAOUI Nour  
Pr. MOJEMMI Brahim  
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
Pr. SATTE AMAL\*  
Pr. SOUHI Hicham\*  
Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
Pr. ZAHID Hafid\*  
Pr. ZAJJARI Yassir\*  
Pr. ZAKARYA Imane\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Cardiologie  
Médecine interne  
Radiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Chimie Analytique  
Neurochirurgie  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie  
Pharmacie Clinique  
Virologie  
Hématologie  
Néphrologie  
Pharmacognosie

\*Enseignant militaire

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Pr. ABOUDRAR Saadia            | Physiologie   |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima         | Biochimie-Chimie  |
| Pr. ALAOUI KATIM               | Pharmacologie   |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie  |
| Pr. ANSAR M'hammed             | Chimie Organique et Pharmacie Chimique                          |
| Pr. BARKIYOU Malika            | Histologie-Embryologie  |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed            | Génétique Humaine   |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz        | Applications Pharmaceutiques                                    |
| Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas     | Pharmacologie   |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine          | Biologie moléculaire/Biotechnologie                             |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique  |
| Pr. RIDHA Ahlam                | Chimie  |
| Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie  |
| Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie   |

### PROFESSEURS HABILITES :

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Pr. AANNIZ Tarik                | Microbiologie et Biologie moléculaire        |
| Pr. BENZEID Hanane              | Chimie                                       |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie-Chimie                             |
| Pr. CHERGUI Abdelhak            | Botanique, Biologie et physiologie végétales |
| Pr. DOUKKALI Anass              | Chimie Analytique                            |
| Pr. EL BAKKALI Mustapha         | Physiologie                                  |
| Pr. EL JASTIMI Jamila           | Chimie                                       |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Histologie-Embryologie                       |
| Pr. LAZRAK Fatima               | Chimie                                       |
| Pr. LYAHYAI Jaber               | Génétique                                    |
| Pr. OUADGHIRI Mouna             | Microbiologie et Biologie                    |
| Pr. RAMLI Youssef               | Chimie Organique Pharmaco-Chimie             |
| Pr. SERRAGUI Samira             | Pharmacologie                                |
| Pr. TAZI Ahnini                 | Génétique                                    |
| Pr. YAGOUBI Maamar              | Eau, Environnement                           |

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

\*Enseignant militaire



# **DEDICACES**



*AU NOM D'ALLAH ; LE TOUT MISÉRICORDIEUX LE  
TRÈS MISÉRICORDIEUX*

*LOUANGE A ALLAH ; SEIGNEUR DES MONDES*

*Lui, le seigneur, maître des cieux et de la terre*

*Qui gratifie qui il veut et quand il le veut Lui, sans qui, aucune œuvre n'est  
possible.*

*Nous lui rendons grâce de nous avoir donné vie et santé pour pouvoir réaliser  
ce travail.*

*Je dédie ce travail,*

## *À MON TRÈS CHER PÈRE*

*À celui qui m'a aidé à découvrir le 'savoir' le trésor inépuisable.*

*De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention,  
m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de  
l'honnêteté et de la responsabilité.*

*Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes  
études.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines,  
ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma  
considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.*

*Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau  
illuminant mon chemin...*

*Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le  
faire... Sans jamais te plaindre. J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la  
dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère  
au moins que ce mémoire y contribuera en partie...*

## *À MA TRÈS CHÈRE MÈRE*

*À la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.*

*À une personne qui m'a tout donné sans compter.*

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.*

*Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.*

*J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à te compenser tous les malheurs passés. Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur, car j'aurais encore besoin de ton amour.*

*Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.*

*Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements.*

*Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.*

*J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.*

*Puisse Dieu tout-puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime maman.*

*À ma chère sœur Maysaie et son époux Mehdi*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail que je vous le dédie avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite*

*À ma chère sœur Nermine*

*Plus qu'une sœur, tu es mon amie, ma confidente, ma complice. Ce témoignage de mon affection est bien peu de chose au regard de tout ce que je te dois. Toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.*

*À mon cher petit frère Othmane*

*Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail. Puisse Dieu le tout-puissant exhausser tous tes vœux,*

*À ma grand-mère maternelle*

*Merci pour toutes tes prières. Puisse le tout-puissant vous bénir, vous accorder une santé de fer et de vous garder de longues années encore parmi nous.*

*À la mémoire de mon grand-père maternel MOHAMED EL  
ABBASSI, paternel MOHAMED MALKI et à ma grand-mère  
paternelle FATNA BOUZIKI.*



*À ma tante Amina et son époux Alaoui*

*À ma tante Meryem et son époux Ali*

*À ma tante Fatima et son époux Ahmed*

*À mon oncle Hassan et son épouse Meryem*

*À mon oncle Abdallah et son épouse Amina*

*À mes cousins et cousines...*

*À mes amis Dr Yacine MAJID, Dr Mohamed EL GAABOURI, Dr  
Oissim MERNARI, Dr Karim BENMOUSSA*

*Merci pour votre présence et vos encouragements incessants. Je vous souhaite  
un avenir radieux et une vie heureuse.*

*À mes promotionnaires*

*Je n'aurai pas souhaité appartenir à une autre promotion que la nôtre. Nous  
avons été un exemple d'unité, d'entente et de solidarité en toutes  
circonstances. Je vous souhaite une vie épanouie autant sur les plans  
personnels que professionnel.*

*À ceux et celles qui ont contribué directement ou indirectement à la réalisation  
de ce travail.*



# **REMERCIEMENTS**



*A notre maître Président et Rapporteur de thèse*

*Monsieur KISRA MOUNIR*

*Professeur de Chirurgie Pédiatrique*

*Vous nous faites le très grand honneur de présider ce jury  
et de juger notre travail.*

*Votre humilité, votre dévouement, votre passion pour le travail et  
votre rigueur scientifique font de vous un maître exemplaire, respecté  
et admiré de tous.*

*Nous vous serons à jamais reconnaissants pour tout l'enseignement  
prodigue.*

*Veillez trouver ici, cher Professeur, l'expression de notre immense  
estime et de notre profonde gratitude.*

*A notre Maitre et juge de thèse*

*Monsieur TLIGUI HOUSSAIN*

*Professeur de Parasitologie*

*Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail  
et avoir veillé à son élaboration avec patience  
et grande disponibilité.*

*Votre courtoisie ainsi que vos qualités humaines  
et scientifiques nous ont beaucoup marqué.*

*Malgré vos multiples préoccupations, vous avez toujours trouvé le  
temps et les moyens de répondre à nos sollicitations. Veuillez croire,  
cher maitre, en notre sincère gratitude  
et notre profond respect.*

*À notre Maître et juge*  
*Monsieur ERRAJI MOUNIR*  
*Professeur de Chirurgie Pédiatrique*

*Nous sommes très heureux de vous compter parmi*  
*les membres de notre honorable jury.*

*Votre rigueur, votre sens des responsabilités et votre gout du travail*  
*bien fait font de vous un maître respecté. Nous vous remercions pour*  
*votre disponibilité*  
*et vous témoignons, cher Maître, notre reconnaissance et nos sincères*  
*remerciements.*

*À notre Maître et juge*  
*Monsieur ZERHOUNI HICHAM*  
*Professeur de Chirurgie Pédiatrique*

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

*Je vous remercie pour tous les efforts déployés pour le bien de  
vos étudiants.*

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

# LISTE DES ABREVIATIONS

**ADP** : Adenopathie

**AG** : Anesthésie générale

**ASP** : Abdomen sans préparation

**BOM** : biopsie ostéo-médullaire

**CADO** : Cyclophosphamide-adriamycine-vincristine

**CARBO** : Carboplatine

**CMT** : Chimiothérapie

**DD** : Décubitus dorsal

**DA** : dopamine

**LDH** : Lactate déshydrogénase

**FPPP** : fermeture plan par plan

**HVA** : Acide homovanillique

**IDRF** : Image defined risk factors

**INSS** : Internation neuroblastoma staging system

**IV** : Intubé/ventilé

**MIBG** : méta-iodo-benzyl-guanidine

**MKI** : Mitotic karyorrhectic index

**NB** : Neuroblastome

**NFS** : Numération formule sanguine

**TDM TAP** : Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

**VMA** : Acide vanylmandélique

**VP16** : Etoposide

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**VCI** : veine cave inférieure

**GG** : ganglion

**CHLP** : chromatographie liquide à haute performance

**CgA** : Chromogranine A

**NSE** : L'énolase spécifique des neurones

**kEV** : kiloélectronvolt

**mCI** : Millicurie

**PET scan** : Tomographie par émission de positron

**ACR** : arrêt cardio respiratoire

**INPC** : Classification internationale des pathologies du NB

**GNBi** : Ganglioneuroblastome mixte

**GN** : ganglioneurome

**GNBn** : ganglioneuroblastome d'aspect nodulaire

**ASCR** : autologous stem cell transplant

**CPM** : Cyclophosphamide

**CO** : Cyclophosphamide et Vincristine

**INRGSS** : International Neuroblastoma Risk Group Staging System

**ECG** : électrocardiogramme

**HTA** : hypertension artérielle

**EFR** : exploration fonctionnelle respiratoire

**INRC** : International Neuroblastoma Response Criteria



## **LISTE DES ILLUSTRATIONS**



# LISTE DES FIGURES

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Distribution des ganglions sympathiques .....  | 6  |
| Figure 2 : Anatomie de la région antérieure du cou .....  | 7  |
| Figure 3 : Les glandes surrénaliennes vues antérieures .....  | 9  |
| Figure 4 : Schémas montrant la neurulation.....   | 12 |
| Figure 5 : Schémas montrant la formation des crêtes neurales .....  | 12 |
| Figure 6 : image scanographique du NB chez Yassin.....  | 20 |
| Figure 7 : scintigraphie au MIBG de Yassin.....   | 21 |
| Figure 8 : radio thoracique de Khadija.....   | 28 |
| Figure 9 : image scanographique du NB chez khadija.....   | 29 |
| Figure 10 : tableau récapitulatif des cas cliniques.....  | 34 |
| Figure 11 : Chaîne sympathique et Localisation fréquente du Neuroblastome .....                                   | 37 |
| Figure 12 : patient ayant un neuroblastome .....  | 40 |
| Figure 13 : Neuroblastome néonatal .....  | 41 |
| Figure 14 : Métastases orbitaires chez un jeune enfant.....   | 42 |
| Figure 15 : Synthèse des catécholamines et des métanéphrines .....  | 44 |
| Figure 16 : les valeurs normales des catécholamines urinaires.....  | 44 |
| Figure 17 : Radio thoracique normale chez un enfant .....   | 47 |
| Figure 18 : Radio du thorax montrant un neuroblastome thoracique.....   | 47 |
| Figure 19 : Échographie montrant une masse surrénale/neuroblastome de l'enfant.....                               | 49 |
| Figure 20 : image scannographique objectivant un neuroblastome abdominale .....                                   | 51 |
| Figure 21 : image scannographique objectivant un neuroblastome abdominale avec des calcifications.....            | 51 |
| Figure 22 : Neuroblastome en IRM.....   | 53 |
| Figure 23 : Un enfant de 6 ans atteint d'un NB avec des métastases au niveau de l'os et de la moelle osseuse..... | 56 |
| Figure 24 : aspect macroscopique du neuroblastome.....  | 60 |
| Figure 25 : classification pronostic de Shimada.....  | 61 |
| Figure 26 : International Neuroblastoma Pathology Classification INPC .....                                       | 63 |

|  |    |
|--|----|
| Figure 27 : Différents types histologiques du Neuroblastome 1 .....  | 63 |
| Figure 28 : Différents types histologiques du Neuroblastome 2 .....  | 64 |
| Figure 29 : Différents types histologiques du Neuroblastome 3 .....  | 64 |
| Figure 30 : Modèle de succession des évènements génétiques rendant compte des différentes variétés de neuroblastome. Corrélation avec les caractéristiques anatomopathologiques, cliniques et évolutives. ....   | 69 |
| Figure 31 : Les stratégies thérapeutiques selon des critères de choix .....  | 73 |
| Figure 32 : TDM après l'administration du produit de contraste. Contact : il y a une implication de moins de 50 % de la circonférence des vaisseaux de l'aorte, de l'artère splénique et de l'axe cœliaque. .... | 75 |
| Figure 33 : TDM et IRM : il n'y a pas de couche visible de tissu normal entre la tumeur et le tronc cœliaque, aussi avec la veine porte. NB recouvre plus de 50 % de la circonférence de l'artère cœliaque.....  | 76 |
| Figure 34 : TDM après l'administration du produit de contraste. Infiltration de la veine cave : le tissu malin se développe dans la veine cave avec perte des marges définies.....                               | 77 |
| Figure 35 : TDM après l'administration du produit de contraste. Invasion avec englobement des vaisseaux rénaux. ....   | 78 |
| Figure 36 : Définitions des quatre stades de l'INRGSS.....   | 79 |
| Figure 37 : image montrant l'abord transmanubrial.....   | 82 |
| Figure 38 : abord transmanubrial .....   | 82 |
| Figure 39 : volumineuse masse bilobée se prolabant le long du pédicule vasculaire droit, opérée par voie sous costale droite. ....   | 83 |
| Figure 40 : Technique chirurgicale .....   | 85 |
| Figure 41 : position du malade et sites des trocarts pour une laparoscopie rétropéritonéale ...  | 85 |
| Figure 42 : image peropératoire montrant la dissection de la tumeur en utilisant un scalpel harmonique au cours de l'excision laparoscopique d'un NB .....   | 86 |
| Figure 43 : classification d'INSS .....  | 92 |
| Figure 44 : Classification TNM (CS : clinical staging). ....   | 93 |
| Figure 45 : Classification TNM post-chirurgicale (PS) .....  | 93 |
| Figure 46 : classification d'INRGSS.....   | 94 |

# SOMMAIRE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                                  | <b>1</b>  |
| <b>RAPPEL ANATOMIQUE</b> .....                             | <b>4</b>  |
| 1. La chaîne ganglionnaire sympathique : .....             | 5         |
| 2. Région cervicale : .....                                | 6         |
| 3. Anatomie de la glande surrénale : .....                 | 8         |
| <b>RAPPEL EMBRYOLOGIQUE</b> .....                          | <b>10</b> |
| <b>MATERIELS ET METHODES</b> .....                         | <b>13</b> |
| I.    TYPE ET PERIODE D’ETUDE.....                         | 14        |
| 1. Les signes cliniques évocateurs du NB : .....           | 14        |
| 2. Les examens paracliniques : .....                       | 14        |
| 3. Bilan d’extension : .....                               | 15        |
| II.   CRITERES DE NON-INCLUSION .....                      | 15        |
| <b>ÉTUDE DES CAS</b> .....                                 | <b>16</b> |
| Cas n°1 : Yassin.....                                      | 17        |
| Cas n°2 : Khadija.....                                     | 25        |
| <b>DISCUSSION</b> .....                                    | <b>35</b> |
| I.    ÉPIDEMIOLOGIE .....                                  | 36        |
| 1. Localisation et Fréquence : .....                       | 36        |
| 2. Age et sexe : .....                                     | 37        |
| II.   ÉTIOLOGIE .....                                      | 38        |
| III.  DIAGNOSTIC .....                                     | 39        |
| 1. Symptomatologie clinique : .....                        | 39        |
| 1.1. Les signes généraux : .....                           | 39        |
| 1.2. Symptômes en rapport avec la tumeur primitive : ..... | 39        |
| 1.3. Signes cliniques liés aux métastases : .....          | 41        |
| 2. Marqueurs biologiques : .....                           | 42        |
| 2.1. Catécholamines urinaires : .....                      | 42        |
| 2.2. Lactate déshydrogénase = LDH : .....                  | 45        |

|  |    |
|--|----|
| 2.3. Ferritine :   | 45 |
| 2.4. Chromogranine A (CgA):  | 45 |
| 2.5. L'énolase spécifique des neurones (NSE) :                                       | 45 |
| 3. Apport de l'imagerie :  | 46 |
| 3.1. La radiologie conventionnelle.....  | 46 |
| 3.1.1. La radio du thorax :  | 46 |
| 3.1.2. Les autres clichés standards :  | 48 |
| 3.2. L'échographie.....  | 48 |
| 3.3. La Tomodensitométrie (TDM) :  | 49 |
| 3.4. L'IRM =Imagerie par résonance magnétique :                                      | 52 |
| 3.5. La scintigraphie à la MIBG :  | 54 |
| 3.6. Tomographie par émission de positron (PET scan).....                            | 56 |
| 4. Apport de l'imagerie dans la surveillance :                                       | 58 |
| 4.1. La tumeur primitive.....  | 58 |
| 4.2. Les localisations secondaires.....  | 58 |
| 5. Les données anatomopathologiques :  | 58 |
| 6. Apport du bilan médullaire :  | 65 |
| 6.1. Le myélogramme :  | 65 |
| 6.2. La biopsie ostéo-médullaire :.....  | 65 |
| IV. LES CARACTERISTIQUES GENETIQUES ET MOLECULAIRES.....                             | 66 |
| 1. Amplification de l'oncogène N-myc :   | 66 |
| 2. Ploidie des cellules tumorales :.....   | 67 |
| 3. Aberrations chromosomiques segmentaires :   | 67 |
| 4. Neutrophines et récepteurs.....   | 68 |
| 5. Modification de l'expression de gènes suppresseurs de métastases : le CD44 :..... | 68 |
| V. LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :  | 70 |
| 1. Les protocoles :.....   | 70 |
| 1.1. Amérique du Nord :.....   | 70 |
| 1.2. En Europe :.....  | 70 |
| 1.3. Au Maroc :.....   | 71 |
| 2. Le traitement chirurgical :.....  | 74 |
| 2.1. Les facteurs de risque définis par l'imagerie (IDRF) :.....                     | 75 |
| 2.2. International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS):.....            | 79 |
| 2.3. La prise en charge préopératoire :.....   | 80 |
| 2.4. technique de chirurgie selon la localisation :.....                             | 80 |

|  |            |
|--|------------|
| 2.4.1. Neuroblastome cervical :.....             | 80         |
| 2.4.2. Neuroblastome cervico-thoracique : .....  | 81         |
| 2.4.3. Neuroblastome thoracique : .....          | 83         |
| 2.4.4. Neuroblastome abdominal et pelvien :..... | 84         |
| 2.5. Les complications chirurgicales:.....       | 86         |
| 3. Chimiothérapie : .....                        | 88         |
| 4. Radiothérapie :.....                          | 89         |
| VI. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES :.....          | 91         |
| 1. Classification d'Evans : .....                | 91         |
| 2. Classification INSS : .....                   | 92         |
| 3. Classification TNM : .....                    | 92         |
| 4. Classification INRGSS :.....                  | 94         |
| VII. SUIVI POST-THERAPEUTIQUE .....              | 95         |
| <b>CONCLUSION.....</b>                           | <b>96</b>  |
| <b>RESUMES.....</b>                              | <b>99</b>  |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                       | <b>103</b> |



# **INTRODUCTION**



Le neuroblastome est un cancer qui apparaît à partir des cellules dérivées de la crête neurale. Ces tumeurs peuvent se développer au niveau du système nerveux sympathique. (1)

Il s'agit de la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente chez l'enfant, sa prévalence mondiale est estimée à environ 8 à 10 % des cancers pédiatriques. (2) Aux États-Unis 700 cas sont diagnostiqués annuellement. (3)

La majorité des cas de neuroblastomes apparaissent avant l'âge de cinq ans et l'âge moyen de diagnostic est de 17 mois. (4)

Le neuroblastome à double localisation est extrêmement rare, les deux tumeurs peuvent être synchrones ou métachrones.

Les signes cliniques varient en fonction de la localisation de la tumeur primitive, qui peuvent être des douleurs ou une masse abdominale, une détresse respiratoire ou des signes neurologiques. (5)

L'évolution est marquée par la régression spontanée de la tumeur ou le développement d'une tumeur invasive résistante au traitement, qui est la circonstance de découverte la plus fréquente chez l'enfant.

Le neuroblastome est très complexe et hétérogène. Cette hétérogénéité est associée à de nombreux facteurs. Au cours des deux dernières décennies un réel progrès a été observé dans le diagnostic et également la prise en charge, de multiples examens d'imageries tels que l'échographie, TDM, IRM, scintigraphie au MIBG ont été développés, ajoutant à ceci le rôle important des critères histologiques, et des marqueurs biologiques, génétiques et chromosomiques dans l'amélioration des classifications de groupes de patients.

La chirurgie est le seul moyen thérapeutique de certains neuroblastomes à bas risque, elle peut être précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante.

L'objectif de la chirurgie est de réaliser la résection la plus complète possible de la tumeur avec un minimum de risques et de séquelles.

Au Maroc, peu d'études ont été réalisées sur le neuroblastome de l'enfant, c'est la raison pour laquelle nous avons jugé opportun de réaliser ce travail concernant les difficultés du diagnostic

de neuroblastome à double localisation.

Pour atteindre ces objectifs nous allons élaborer notre méthodologie d'étude, ensuite nous présentons les résultats que nous allons discuter et en tirer une conclusion.

❖ L'objectif de notre étude :

- Faire le point sur les difficultés du diagnostic de neuroblastome à double localisation.
- Connaître les différents examens nécessaires pour le diagnostic.
- Savoir choisir les bons examens complémentaires pour le diagnostic.



## **RAPPEL ANATOMIQUE**



Le système nerveux sympathique se compose de :

- Neurones centraux, placés dans les centres végétatifs médullaires de la moelle dorsale et de la partie supérieure de la moelle lombaire. Ces centres médullaires sont reliés aux centres végétatifs intracérébraux.
- Deux chaînes de ganglions échelonnés de chaque côté de la colonne vertébrale, depuis la base du crâne jusqu'au coccyx, et reliés entre eux par un cordon nerveux intermédiaire ou inter- ganglionnaire.
- Filets nerveux appelés rameaux communicants qui vont de la moelle aux ganglions de la chaîne sympathique et des ganglions aux organes.

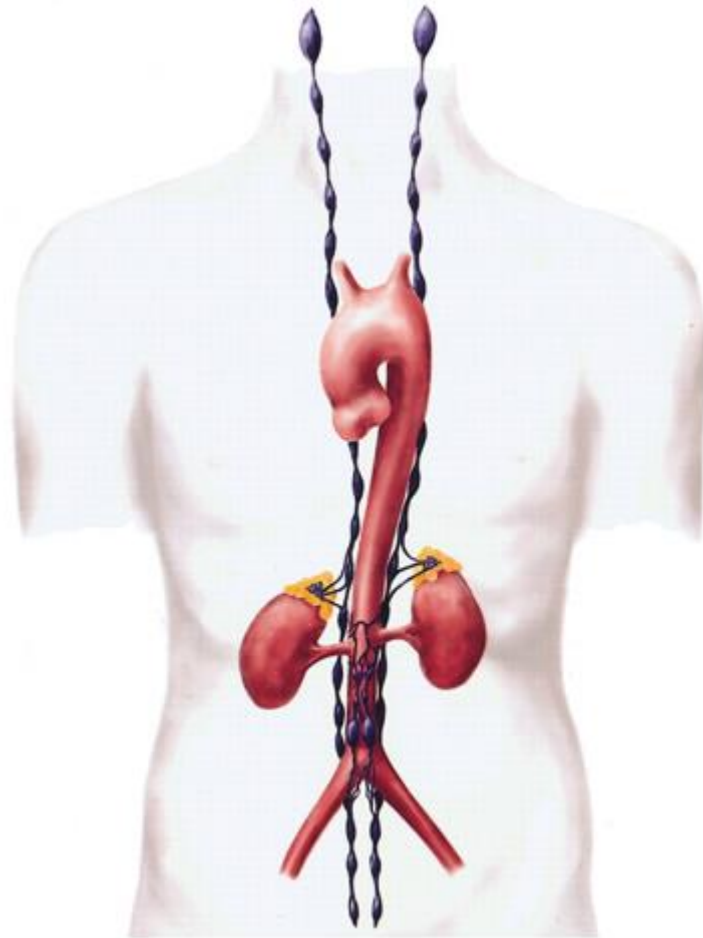
La médullosurrénale peut être considérée comme une structure nerveuse appartenant au système sympathique car elle est directement contrôlée par des neurones situés dans la moelle épinière.

### **1. La chaîne ganglionnaire sympathique :**

Les ganglions de la chaîne sympathique, appelés ganglions latéro-vertébraux, sont placés le long de la colonne vertébrale, de chaque côté de la ligne médiane du cou, jusqu'au coccyx.

Les ganglions sympathiques latéro-vertébraux de chaque chaîne latérale sont reliés entre eux par un mince cordon nerveux intermédiaire ou interganglionnaire.

À son extrémité inférieure, le cordon intermédiaire s'unit à celui du côté opposé en formant une anse nerveuse, au sommet de laquelle siège le ganglion coccygien sympathique terminal.



**Figure 1 : Distribution des ganglions sympathiques**

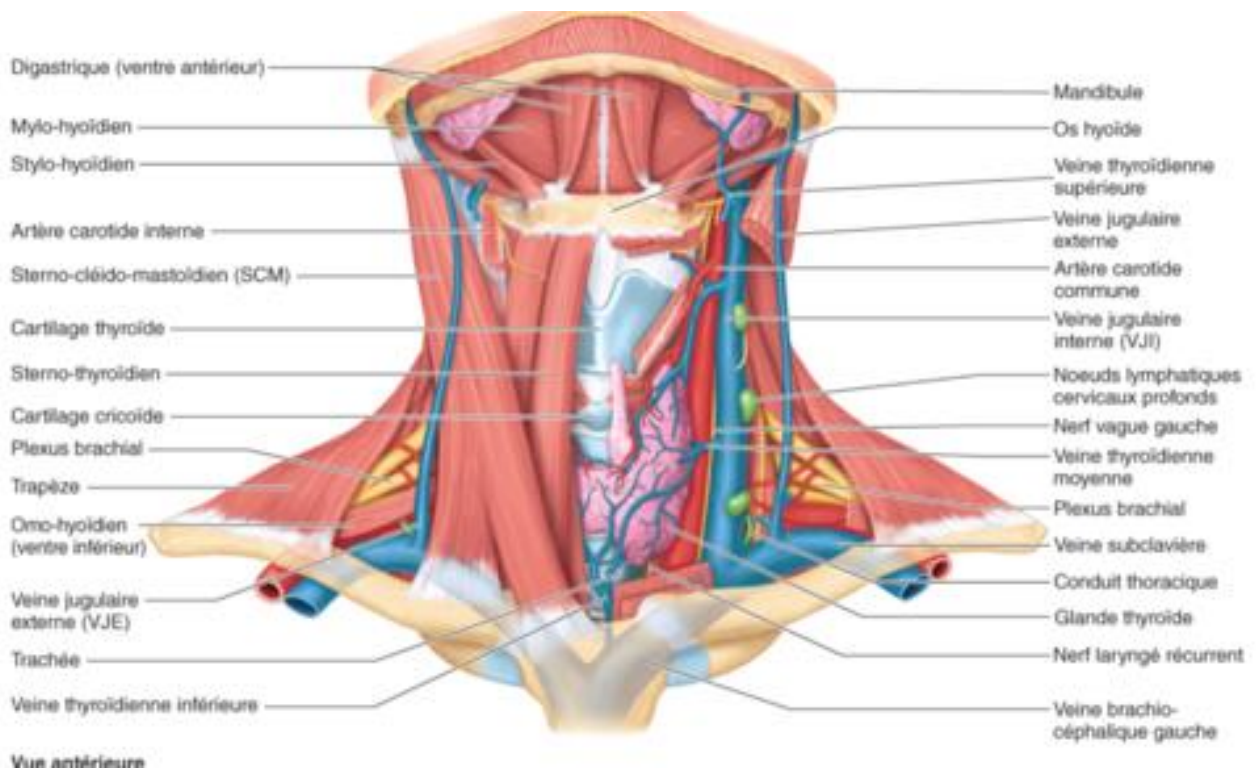
## **2. Région cervicale :**

Le cou est constitué de deux parties, qui sont :

- La partie antérieure, qui est constituée de tissus mous, et d'organes digestifs, respiratoires, vocaux (pharynx, l'œsophage, larynx, trachée), ainsi que des éléments endocriniens (thyroïde). Il y a aussi une gaine carotidienne qui contient de gros vaisseaux.
- La partie postérieure, constituée de la colonne vertébrale et du système nerveux (moelle épinière).

La région du cou est délimitée :

- En bas par le bord supérieur du thorax,
- Derrière par l'apophyse épineuse de la vertèbre C7,
- Latéralement par les deux articulations acromio-claviculaires,
- En avant par la clavicule et le manubrium,
- Le bord supérieur est délimité par le bord inférieur de la tête. Ce dernier se compose de la ligne nuchale supérieure, d'apophyse mastoïde et de l'os hyoïde. (6)



**Figure 2 : Anatomie de la région antérieure du cou**

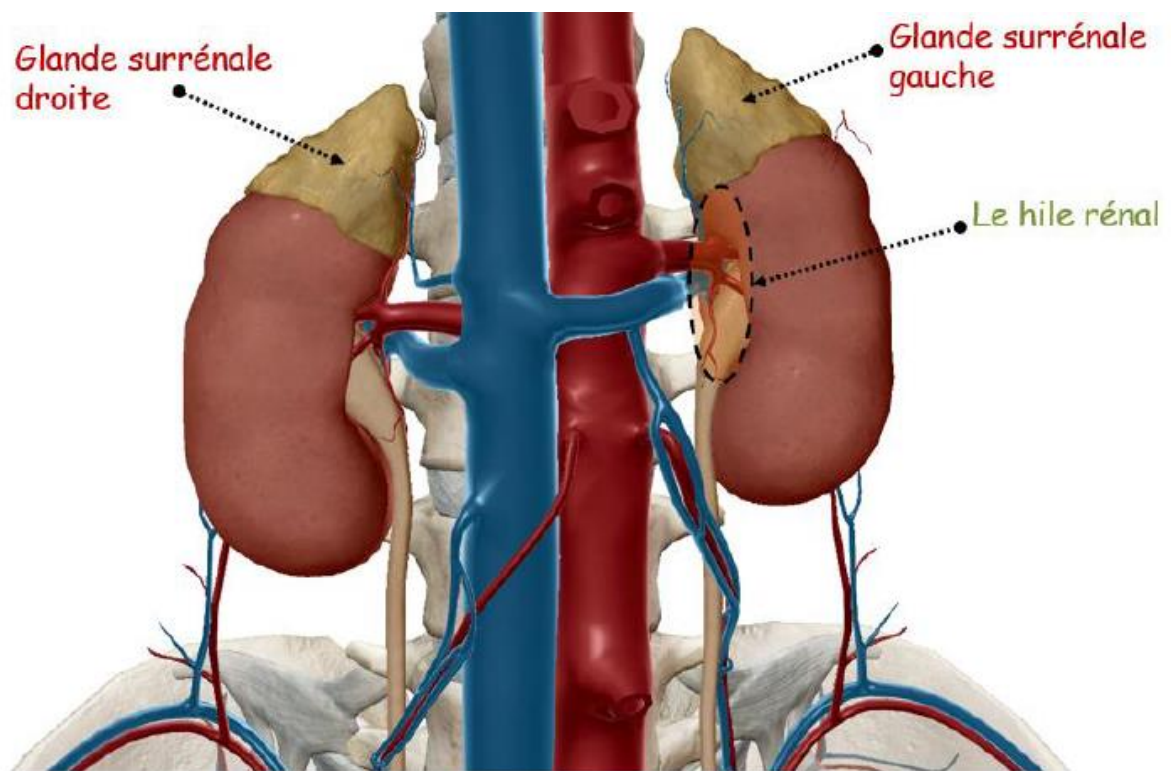
### **3. Anatomie de la glande surrénale :**

Les glandes surrénales sont des glandes endocrines. Ils sont situés dans l'abdomen lombaire en position rétropéritonéale. Ils recouvrent le pôle supérieur de chaque rein.

Les reins et les glandes surrénales sont séparés par du tissu adipeux mais contenus dans la même capsule graisseuse.

Leurs rapports sont :

- Le bord supérieur : le diaphragme.
- La face postérieure : le rein puis la partie postéro-inférieure du thorax qui se poursuit en bas par la paroi lombaire.
- Le bord médial :
  - À droite : la veine cave inférieure,
  - À gauche : l'aorte.
- La face antérieure :
  - À droite : en rapport par l'intermédiaire du péritoine avec (de haut en bas) : la face postérieure du foie, le bloc duodéno-pancréatique, l'angle colique supérieur droit.
  - À gauche : en rapport par l'intermédiaire du péritoine avec (de haut en bas) : la rate et la queue du pancréas, l'angle colique gauche.



**Figure 3 : Les glandes surrénaliennes vues antérieures (7)**



## **RAPPEL EMBRYOLOGIQUE**



Une connaissance des tumeurs neuroblastiques, en particulier des Neuroblastome, implique une bonne compréhension de l'origine évolutive de cette tumeur, avec différentes maturités possibles et une grande variété de sa localisation.

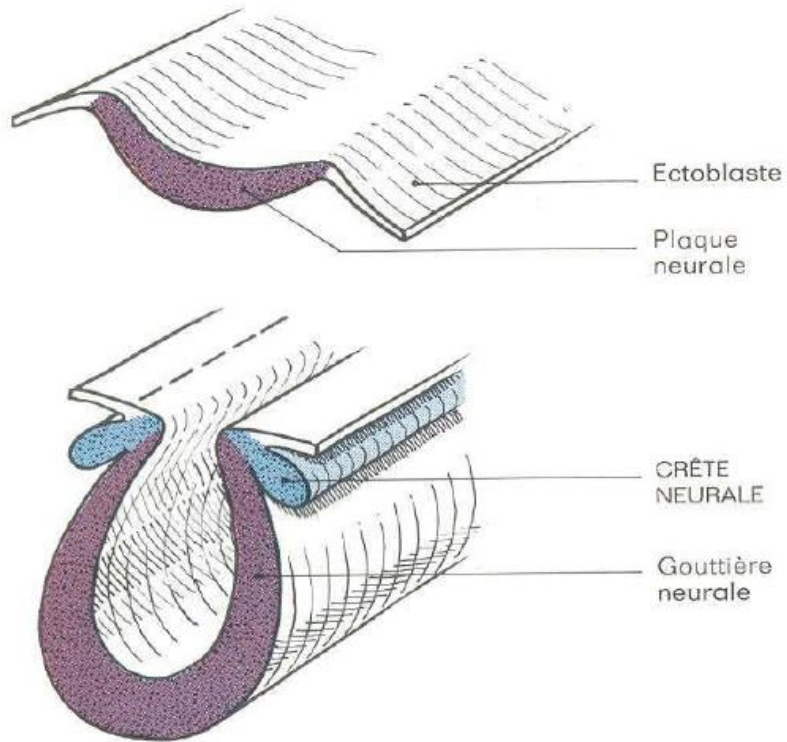
Tout commence par une organogenèse des dérivés ectoblastiques. Au 19<sup>e</sup> jour, la crête neurale converge pour former la gouttière neurale et former le tube neural ; C'est la neurulation. Juste avant la fermeture complète du sillon neural, des groupes de cellules se séparent des deux crêtes neurales qui composent le tube neural de part et d'autre.

Les cellules de la crête neurale sont initialement des cellules souches pluripotentes, mais leur potentiel de différenciation décline au cours du développement. Ils peuvent rester indifférenciés, dans ce cas ils sont appelés neuroblastes ou se différencier en cellules ganglionnaires et cellules de Schwann. Ils sont alors considérés comme matures. (8) (9)

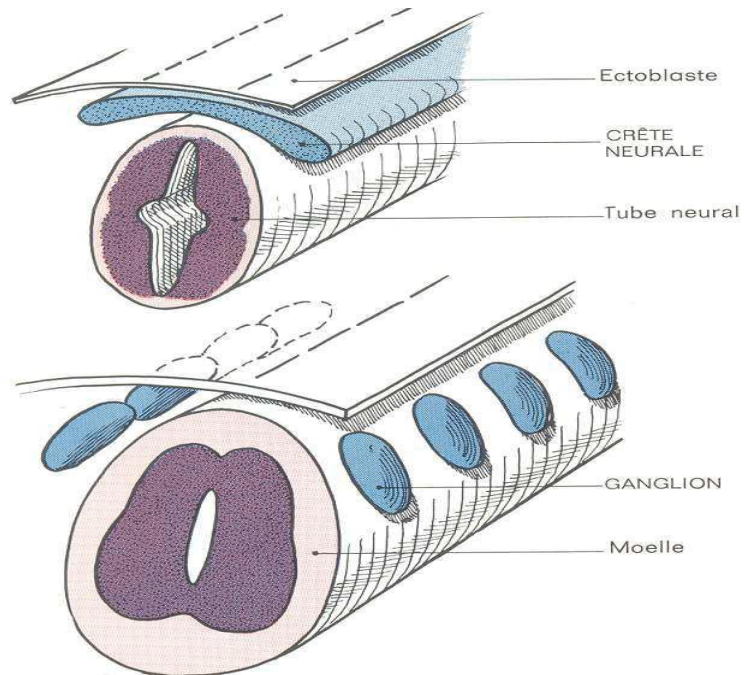
Les cellules de la crête neurale peuvent devenir malignes. Ce sont des tumeurs neuroblastiques, notamment des tumeurs du ganglion du système nerveux sympathique et de la médullosurrénale.

Plusieurs caractéristiques communes sont observées dans la famille des neuroblastomes :

- Différenciation spontanée ou induite par le traitement des neuroblastes primitifs en éléments matures,
- Potentiel de régression spontanée,
- Grande hétérogénéité clinique et pronostic.



**Figure 4 : Schémas montrant la neurulation**



**Figure 5 : Schémas montrant la formation des crêtes neurales**



## **MATERIELS ET METHODES**



# **I. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective transversale, monocentrique, descriptive, et analytique sur une période de 5ans (2015 à 2020)

## **Critères d'inclusion**

Dans notre étude les critères d'inclusions sont les suivants :

- Tout enfant porteur de neuroblastome à double localisation suivi au service de la chirurgie pédiatrique, en collaboration avec le service d'hémato-oncologie pédiatrique de L'Hôpital (S.H.O.P) d'enfants de Rabat.
- Diagnostic basé sur :

### **1. Les signes cliniques évocateurs du NB :**

- Signes en rapport avec la tumeur primitive.
- Signes cliniques liés aux métastases.

### **2. Les examens paracliniques :**

#### ***La biologie :***

- Les catécholamines : le taux de l'acide homovanillique (HVA), l'acide vanyl mandélique (VMA) et dosage de la dopamine (DA).
- Lactate déshydrogénase = LDH
- Ferritine

#### ***La cytologie :***

- Myélogramme essentiellement cytoponction d'une masse ou d'un nodule cutané.

### ***L'histologie :***

- Biopsie Ostéo médullaires, biopsie ganglionnaire ou cutanée, résultat anatomopathologique de la résection tumorale par laparotomie ou thoracotomie.
- L'indice caryo-picnotique (MKI)

### ***L'imagerie :***

- Échographie abdominale, cervicale ou pelvienne.
- La tomodensitométrie (TDM)

### **3. Bilan d'extension :**

- Cliché d'Abdomen sans préparation (A.S.P) et Radiographie pulmonaire.
- Radiographie du squelette complétée si possible par la scintigraphie osseuse au Technétium ou une scintigraphie à la MIBG.
- L'IRM

## **II. Critères de non-inclusion**

Les dossiers incomplets, inexploitable ou perdus



## **ÉTUDE DES CAS**



## Cas n°1 : Yassin

- Yassin né 07/07/2015, date de prise en charge 04/01/2019.
- Âgé de 3ans et demi, 3<sup>e</sup> d'une fratrie de 3, habitant à Salé, originaire d'Er-Rachidia, CNOPISTE.
- Motif de consultation était une adénopathie cervicale.

### - **ANTÉCÉDENTS :**

#### *Personnels :*

- Pas de consanguinité
- Vaccination en cours
- Bon développement psychomoteur
- Pas de notion de contagé tuberculeux
- Pas de pathologie médicale
- Grossesse suivie

#### *Familiaux :*

- Fratrie bien portable
- Cousine décédée par leucémie

#### *Chirurgicaux :*

- Jamais opéré

### - **HISTOIRE DE LA MALADIE :**

La symptomatologie remonte à 8 mois par la constatation de la maman d'une tuméfaction cervicale, sans signes de compression, l'évolution a été marquée par l'installation d'une douleur abdominale et d'une constipation depuis 15 jours. Ce qui a motivé la maman a consulté chez un pédiatre, qui a demandé une échographie (29/12/2018) qui était en faveur de deux masses, une cervicale et l'autre surrénalienne droite évoquant en 1<sup>er</sup> un Neuroblastome.

- **EXAMEN CLINIQUE :**

*Examen général :*

- Poids = 18 kg
- Conjonctives normo- colorés
- Conscient
- Pas de détresse respiratoire

*Examen abdominal :*

- Souple
- Pas une circulation veineuse collatérale
- Pas de voussure
- Pas de masse palpable
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

*Examen cervical :*

Adénopathie cervicale, BI cervicale gauche, 2.5` 3 cm mobiles sans signes inflammatoire

*Examen ganglionnaire :*

Les aires ganglionnaires sont libres.

*Examen ostéoarticulaire :*

- Marche possible
- Pas de déficit moteur
- Mobilisation possible et non douloureuse

*Examen pleuro-pulmonaire :*

- Pas de déformation thoracique
- Bonne transmission des vibrations vocales
- Murmure vésiculaire bien perçu

*Examen cardiovasculaire :*

- B1/B2 bien perçus
- Pas de souffle
- Pas de bruits surajoutés

*Autres :*

Cryptorchidie droite, testicule en position inguinale haute

- **BILANS :**

1- Marqueurs biologiques :

- Les catécholamines : le taux de l'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanyl mandélique (VMA) été élevés chez Yassin, aussi que la dopamine s'est révélée élevée avec un taux de 2393 UI\L.
- Le lactate déshydrogénase (LDH) a été dosé, et s'est révélé élevé [527 U/L (unités par litre)].
- La concentration de ferritine a été normale [62 ng/ml (nanogrammes par millilitre)]

2- MYÉLOGRAMME et Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

- Myélogramme : Il n'a pas été observé de cellules ou d'amas métastatiques au niveau des 2 crêtes.
- BOM : il n'avait pas montré de localisation médullaire secondaire.

3- Apport de l'imagerie :

- La radio du thorax :

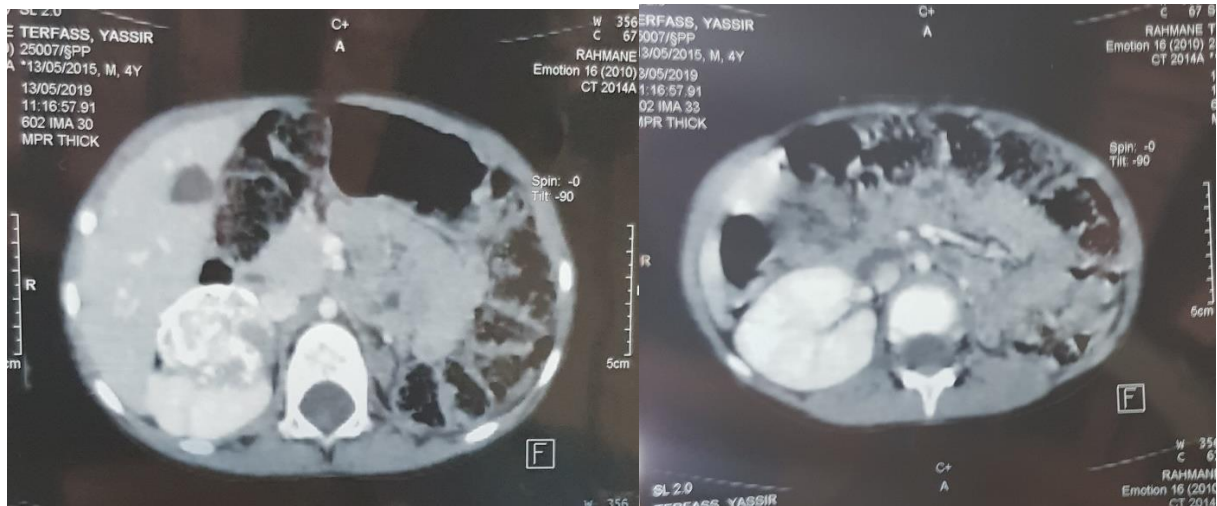
Néanmoins les clichés radiologiques n'ont pas objectivé d'opacité médiastinale, pulmonaire ou pleurale, ni des signes de compression et de localisations secondaires osseuses ou des organes de voisinages chez l'enfant Yassine.

- L'échographie abdominale :

L'aspect échographique était celui d'une masse tissulaire solide bien limitée échogène, hétérogène ; en faveur d'une masse volumineuse rétropéritonéale évoquant en 1<sup>er</sup> un NB.

- La Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne avait montré deux processus tumoraux, l'un cervical et l'autre abdominal avec un rein droit unique.

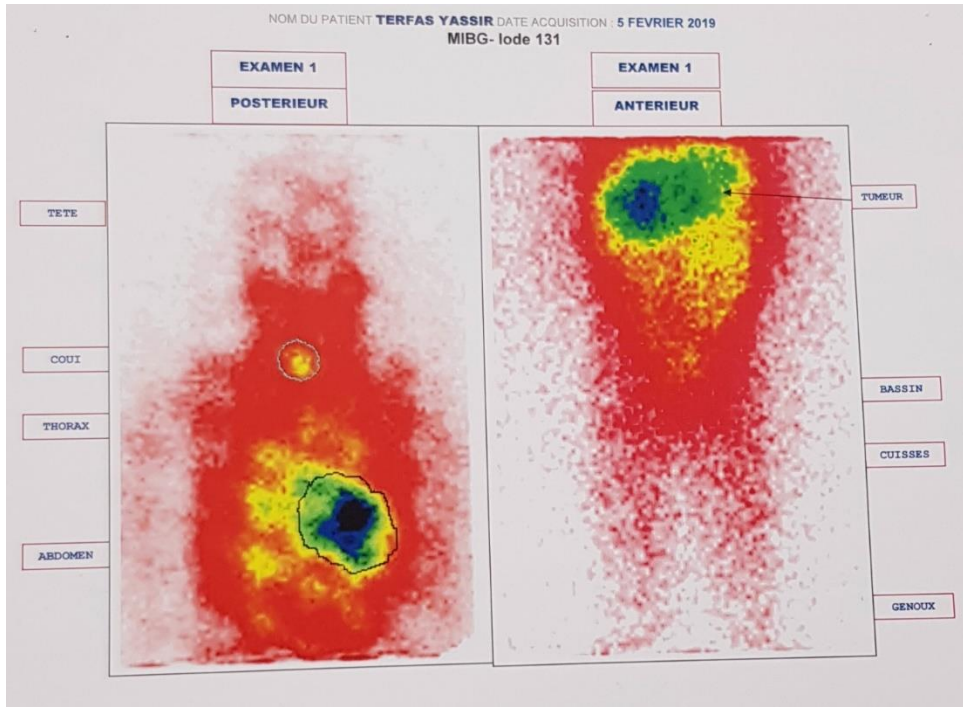


**Figure 6 : image scanographique du NB chez Yassin**

- La scintigraphie à la MIBG :

La scintigraphie à la MIBG-Iode 131 a été faite, et était en faveur de deux masses fixant intensément le produit (MIBG-I 131) :

- L'une basi-latéro cervicale gauche ;
- L'autre sous diaphragmatique rétro péritonéal droit débordant à gauche ;
- Absence de localisation suspecte par ailleurs.



**Figure 7 : scintigraphie au MIBG de Yassin**

## **4- Analyse anatomopathologique :**

### **4.1-préopératoire :**

Notre malade a bénéficié d'une analyse anatomopathologique préopératoire, par une biopsie avec une ponction écho-guidée ou scano-guidée à l'aiguille fine. Chez Yassine une seule ponction au niveau surrénalien a été effectuée, après le refus des parents, suite à un arrêt cardiorespiratoire survenu lors de la première biopsie.

Compte rendu de la masse surrénalienne :

- Présence d'une population cellulaire ronde aux noyaux hyperchromatiques au sein d'un cytologique peu abondant sur un fond neurofibrillaire parsemer de calcifications ; en faveur Neuroblastome différenciante a stroma pauvre.
- L'indice MKI est faible < 1 %
- Absence de maturation ganglionnaire.

### **4.2 Postopératoire :**

Elle a été réalisée chez notre patient, elle révèle :

#### La masse surrénalienne droite :

- *À l'étude macroscopique* : tumorectomie de 10,5 g, mesure 8x6x5 cm. Partiellement encapsulée avec présence à l'un des pôles une collerette de tissu surrénalien de 4x0.3 cm. À la coupe, présence d'un nodule hétérogène blanc, grisâtre avec foyer de nécrose et de calcification représentant 20 % de la surface globale.
- *À l'étude microscopique* : il s'agit d'une prolifération tumorale faite de cellule d'assez grande taille disposée en nappes diffuses traversées par de fins septa fibreux. Ces cellules au cytoplasme assez abondant baignant au sein d'un stroma fibrillaire peu abondant. Présence de larges foyers de calcifiantes et de remaniements fibreux. En périphérie, la tumeur passe par endroits à ras de la limite d'exérèse. La surrénale paraît séparée de la tumeur par des bandes fibreuses (limite incertaine).

### Pour la masse cervicale gauche :

- *À l'étude macroscopique* : un fragment nodulaire de 9 g, mesure 4x3x1.5 cm encapsulée, ferme, blanc- grisâtre amas foyer de nécrose.
- *À l'étude microscopique* : il s'agit d'une tumeur encapsulée faite de lobules séparés par des septa fibreux. Ces lobules sont faits de cellules d'assez grande taille au cytoplasme assez abondant aux noyaux arrondis. L'indice caryo-picnotique MKI est faible < 1 %. Présence de quelques foyers de remaniements fibreux.

#### - **TRAITEMENT :**

Quatre cures de chimiothérapies ont été administrées en préopératoire selon le protocole CADO à base de VP16 /CARBO :

- 1<sup>ère</sup> cure le : 16/01/2019
- 2<sup>ème</sup> cure le : 07/02/2019
- 3<sup>ème</sup> cure le : 04/04/2019
- 4<sup>ème</sup> cure le : 29/04/2019

Une TDM a été faite après les 4 cures avec comme résultat une évolution favorable avec régression de 30 % pour le neuroblastome abdominale et de 50 % pour le neuroblastome cervicale.

Puis Le staff avait décidé de passer au traitement chirurgical

Le malade a été opéré le 27/05/2019. La résection chirurgicale de la tumeur a été complète.

Le compte rendu opératoire est le suivant :

1<sup>er</sup> temps :

- Malade sous AG /DD/IV billot basi-thoracique ;
- Laparotomie transversale sus-ombilicale droite ;
- Ouverture musculo-aponévrotique ;
- Ouverture du péritoine ;
- Ouverture du fascia de Toldt ;

- L'exploration trouve une masse encapsulée de la surrenale adhérente à la veine cave inférieure ;
- La glande surrenale droite est saine ;
- Résection de la masse en monobloc après ligature / section de la veine principale et des différentes artères nourricières ;
- FPPP.

2ème temps :

- Incision transversale cervicale gauche
- réclinaison du muscle sterno-cléido-mastoïdien
- L'exploration trouve une masse au dépend de la chaîne cervicale sympathique situé au niveau de la face postérieure du pédicule vasculaire du cou.
- Dissection de la masse par rapport à la veine jugulaire interne
- Résection de la masse
- Pièces adressées à l'anatomopathologiste.

Les suites postopératoires étaient simples.

En postopératoire le malade a reçu deux cycles supplémentaires de chimiothérapie, à base de CADO/VP16/CARBO.

La TDM postopératoire a confirmé l'absence de lésion suspecte.

Aussi une échographie cervicale et abdominale postopératoire a été faite le 23/07/2019 et est revenue sans anomalie et a conclu à une absence de récurrence lésionnelle cervicale ou abdominopelvienne.

En novembre 2019, l'équipe médicale a décidé d'arrêter le traitement et surveiller le malade par échographie abdominale et cervicale.

Le patient fut suivi grâce à un rendez-vous annuel.

## Cas n°2 : Khadija

- Khadija née 05/04/2012 date de prise en charge 15/03/2017  
Âgée de 5ans, 3<sup>e</sup> d'une fratrie de 3, habitante et originaire de Sidi Slimane, RAMEDISTE.
- MOTIF DE CONSULTATION était une masse abdominale
- **ANTÉCÉDENTS :**

### *Personnels :*

- Pas de consanguinité
- Vaccination en cours
- Bon développement
- Psychomoteur
- Pas de notion de contagé tuberculeux
- Pas de pathologie médicale
- Grossesse suivie

### *Familiaux :*

- Fratrie bien portable
- Pas de notion de néoplasie dans la famille

### *Chirurgicaux :*

- Jamais opérée
- **HISTOIRE DE LA MALADIE :**

La symptomatologie remonte à 20 jours par une augmentation du volume abdominale constaté par les parents, associée à des douleurs abdominales intermittentes, intense à prédominance nocturne, non calmée par les antalgiques habituels. Associée à une constipation depuis 6 jours, avec des selles dures, sans vomissement. Des douleurs au niveau du membre inférieur gauche exactement au niveau de la jambe avec impotence fonctionnelle.

Le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général avec une fièvre, un appétit conservé et une perte de poids non chiffrés. Ce qui a motivé les parents a consulté 3 fois à CHP SIDI SLIMANE, les médecins l'ont prescrit une antibiothérapie mais sans amélioration, dans la dernière consultation ; une échographie a été demandée ; qui a mis en évidence une masse abdominale, transférée vers CHOPS pour complément de prise en charge.

## - EXAMEN CLINIQUE

### *Examen général :*

- Poids = 15 kg
- Pale
- Conscient
- Pas de détresse respiratoire

### *Examen abdominal :*

- Distension abdominale, localisé, avec voussure de l'hypochondre et du flanc droit, avec une circulation veineuse collatérale.
- Masse dure, fixe, indolore à la palpation.
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

### *Examen cervical :*

Normale, pas d'adénopathie

### *Examen ganglionnaire :*

Les aires ganglionnaires sont libres.

### *Examen ostéoarticulaire :*

- Marche possible
- Pas de déficit moteur
- Mobilisation possible et non douloureuse

### *Examen pleuro-pulmonaire :*

- Pas de déformation thoracique
- Bonne transmission des vibrations vocales
- Murmure vésiculaire bien perçu

### *Examen cardiovasculaire :*

- B1/B2 bien perçus
- Pas de souffle
- Pas de bruits surajoutés

### - **BILANS**

#### 1- Marqueurs biologiques :

- Elle n'a pas pu bénéficier de dosage des catécholamines urinaires.
- Le lactate déshydrogénase (LDH) a été dosé chez notre malade, et s'est révélé élevé [1995 U/L (unités par litre)].
- La concentration de ferritine a été élevée [1583 ng/ml (nanogrammes par millilitre)]

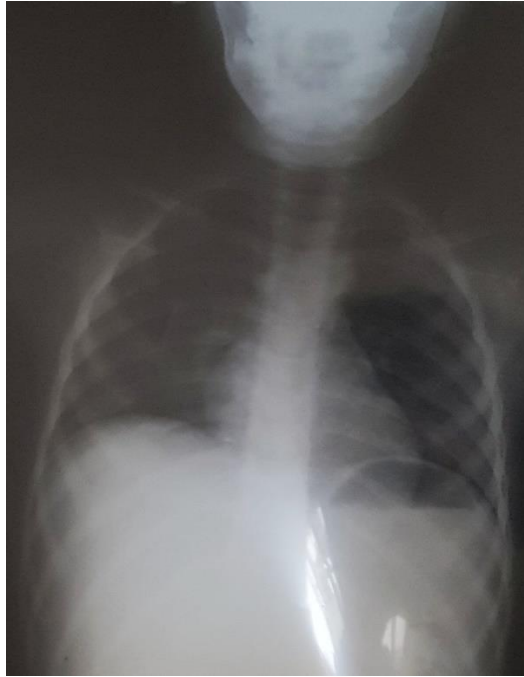
#### 2- MYÉLOGRAMME et Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

- Myélogramme : Il n'a pas été observé de cellules ou d'amas métastatiques au niveau des 2 crêtes.
- BOM : il n'avait pas montré de localisation médullaire secondaire.

#### 3- Apport de l'imagerie :

- La radio du thorax :

Notre malade a bénéficiée d'une radiographie thoracique, qui a mis en évidence une ascension de la coupole diaphragmatique droite probablement en rapport avec la compression exercée par la masse surrénalienne.



**Figure 8 : radio thoracique de Khadija**

- **ASP :**

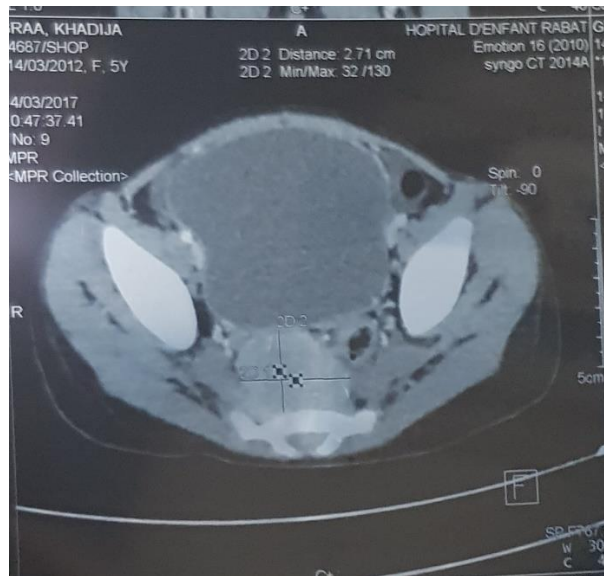
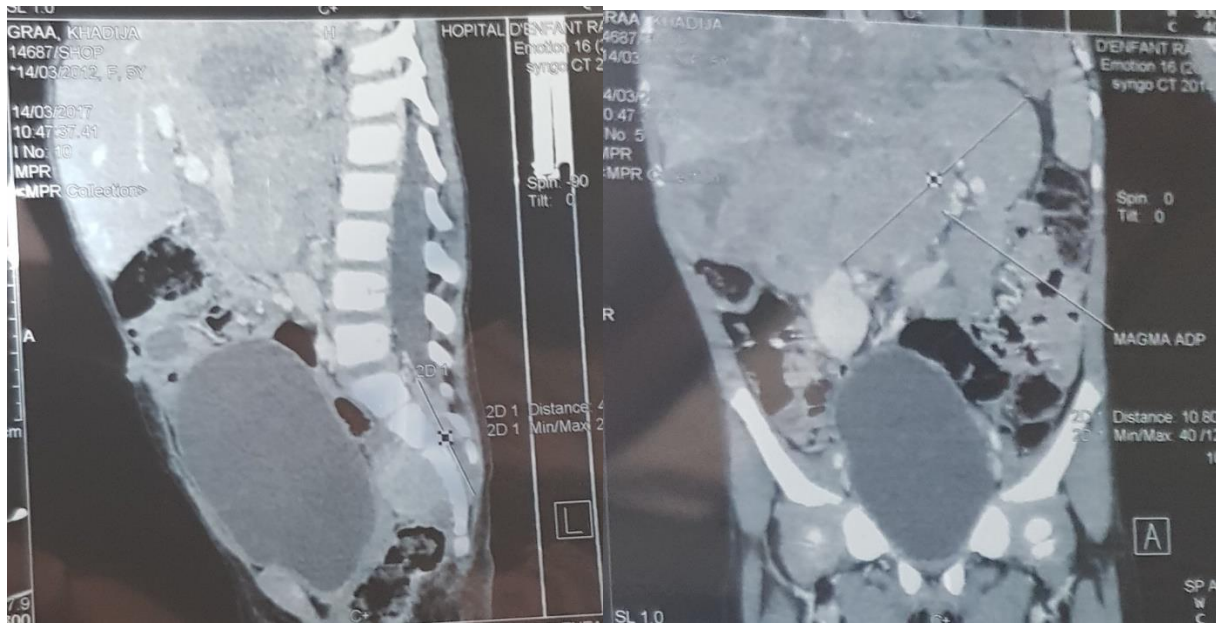
L'abdomen sans préparation a été demandé, et avait objectivé un refoulement des structures intestinales vers le bas avec présence de calcifications dispersées au sein de la tumeur.

- **L'échographie abdominale :**

L'aspect échographique était celui d'une masse tissulaire solide bien limitée échogène, hétérogène ; en faveur d'une masse volumineuse rétropéritonéale évoquant en 1<sup>er</sup> un NB.

- **La Tomodensitométrie (TDM) :**

La TDM abdominopelvienne avait montré un NB à double localisation surrénalien droit mesurant (104 mm x 120 x 24) et présacré mesurant (33 mm x 37 x 27) avec magma d'ADP profonde avec des nodules rétro péritonéaux, infiltration endo-calanaire sacrée avec aspect homogène de l'os.



**Figure 9 : image scanographique du NB chez khadija**

- **La scintigraphie à la MIBG :**

La scintigraphie est revenue sans particularités et donc pas de métastases.

## **4- Analyse anatomopathologique :**

### **4.1-préopératoire :**

Notre malade a bénéficié d'une analyse anatomopathologique préopératoire, par une biopsie avec une ponction écho-guidée ou scano-guidée à l'aiguille fine. On avait ponctionné au niveau de deux sites.

#### Compte rendu de la masse surrenalienne :

-il s'agit d'une prolifération tumorale faite de nappes et lobules de cellules tumorales rondes de petite taille.

-les cellules tumorales sont pourvues d'un cytoplasme réduit, les noyaux sont ovalaires hyperchromatiques et nucléolés. Présence des figures de mitose ; en faveur d'un NB peu différencié à stroma pauvre.

-le fond est fibro-inflammatoire avec des suffusions hémorragiques.

- L'indice MKI est modéré 4 %.

-absence d'éléments matures.

-Absence de parenchyme surrenalien.

#### Pour la masse présacrée :

Le compte rendu anatomopathologique n'était pas retrouvé

### **4.2 Postopératoire :**

Elle a été réalisée, et le compte rendu anatomopathologique n'était pas retrouvé.

#### **- TRAITEMENT :**

Cinq cures de chimiothérapie ont été administrées en préopératoire selon le protocole NBL-MA 2010 (ci/VP) = NBL/HR car :

- 1- Âge > 5ans
- 2- Histologie défavorable
- 3- Biologie défavorable

Les 5 cures reçues :

- 1<sup>ère</sup> cure le : 28/03/2017
- 2<sup>ème</sup> cure le : 19/04/2017
- 3<sup>ème</sup> cure le : 04/05/2017
- 4<sup>ème</sup> cure le : 06/06/2017
- 5<sup>ème</sup> cure le : 29/06/2017

L'évaluation post-chimiothérapie a été faite sur la base d'une TDM

Abdominopelvienne qui a signalé une évolution favorable avec régression partielle du processus surrénalien (76x77x90 mm) et surtout présacré (25x16x30mm).

L'équipe médicale multidisciplinaire a décidé de transférer la patiente dans le service de chirurgie pour discuter l'opérabilité des tumeurs.

La patiente a été opérée le 26/10/2017, ceci était le compte rendu opératoire :

- Malade sous AG/IV/DD sonde urinaire ;
- Incision médiane à cheval sur l'ombilic continue en sous costal droit ;
- Dissection sous cutané, ouverture de la ligne blanche ;
- Dissection musculo-aponévrotique ;
- Ouverture du péritoine ;
- L'exploration trouve une énorme masse rompue adhérente au diaphragme en haut au pédicule (VCI + aorte) rein : envahissement du pôle supérieur avec magma GG latéro aortique droit ;
- Repérage de l'uretère et sa section + ligature le plus bas possible ;
- Repérage du pédicule envahi et sa section-ligature ;
- Dissection de la masse au différent plan d'adhérence ;
- Résection partielle de la masse avec néphrectomie droite ;
- Impossibilité du curage GG (envahissement du pédicule, saignement) ;
- FPPP sur drain de Redon.

Les suites opératoires ont été simples, La patiente a été transférée au SHOP pour poursuivre la chimiothérapie.

Après un bref suivi clinique, la patiente a été perdue de vue.

|                                 |   | Cas 1 : Yassin                                      | Cas 2 : Khadija   |  |
|---------------------------------|---|---|---|--|
| <b>Données épidémiologiques</b> | <b>Âge</b>  | 3 ans et demi                                       | 5 ans   |  |
|                                 | <b>Sexe</b>                                       | M   | F   |  |
|                                 | <b>Origine</b>                                    | Salé  | Sidi Slimane  |  |
|                                 | <b>Localisation des tumeurs</b>                   | Basicervical gauche + surrénal droit                | Surrénal droit + présacré   |  |
| <b>Données cliniques</b>        | <b>Antécédents</b>                                | Cousine décédée par une leucémie                    | Pas d'antécédents notables  |  |
|                                 | <b>Signes en rapport avec la tumeur primitive</b> | Tuméfaction<br>Douleurs abdominales<br>constipation |   |  |
|                                 | <b>Les signes cliniques liés aux métastases</b>   | RAS   | Des douleurs osseuses au niveau du membre inférieur avec une impotence relative   |  |
| <b>Paraclinique</b>             | <b>Biologie</b>                                   | <b>Catécholamines urinaires</b>                     | Élevés  | Non réalisés                                     |
|                                 |   | <b>LDH</b>  | Élevé   | élevé  |
|                                 |   | <b>Ferritine</b>                                    | Normale   | Élevé  |
|                                 | <b>Cytologie/Myélogramme</b>                      |   | Il n'a pas été observé de cellules ou d'amas métastatiques au niveau des 2 crêtes |  |
|                                 | <b>Biopsie ostéo-médullaire</b>                   |   | il n'avait pas montré de localisation médullaire secondaire                       |  |
|                                 | <b>Histologie</b>                                 |   | - NBL différenciant, stroma pauvre<br>- MKI bas                                   | - NBL peu différencié, stroma pauvre<br>- MKI 4% |

|                   |                         |             |  |  |
|-------------------|-------------------------|-------------|--|--|
|                   | Imagerie                | Echographie | L'aspect échographique était celui d'une masse tissulaire solide bien limitée échogène, hétérogène ; en faveur d'une masse volumineuse rétropéritonéale évoquant en 1 <sup>er</sup> un NB. |  |
|                   |                         | TDM         | Deux processus tumoraux, l'un cervical et l'autre abdominal  | NB à double localisation surrénalien droit mesurant et présacré avec magma d'ADP profonde avec des nodules rétro-péritonéaux, infiltration endo-calanaire sacrée |
| Bilan d'extension | ASP                     |             | Non réalisé  | Refoulement des structures intestinales vers le bas avec présence de calcifications dispersées au sein de la tumeur  |
|                   | Radio thorax            |             | Normale  | Une ascension de la coupole diaphragmatique droite   |
|                   | Scintigraphie à la MIBG |             | Absence de localisation secondaire   |  |
| Traitement        |                         |             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMT pré op : 4 cures CARBOVP16</li> <li>- Chirurgie : résection complète</li> <li>- CMT post op : 2 cycles CADO/VP16-CARBO</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMT pré op : 5 cures</li> <li>- Chirurgie : incomplète</li> <li>- CMT post op</li> </ul>                                |
| Evolution         |                         |             | Rémission  | Perdue de vue  |

**Figure 10 : tableau récapitulatif des cas cliniques.**



## **DISCUSSION**



# I. Épidémiologie

## 1. Localisation et Fréquence :

La fréquence du NB a augmenté ces dernières années par l'élévation du taux de détection des fortuitomes, suite à l'augmentation de l'utilisation des techniques d'imageries.

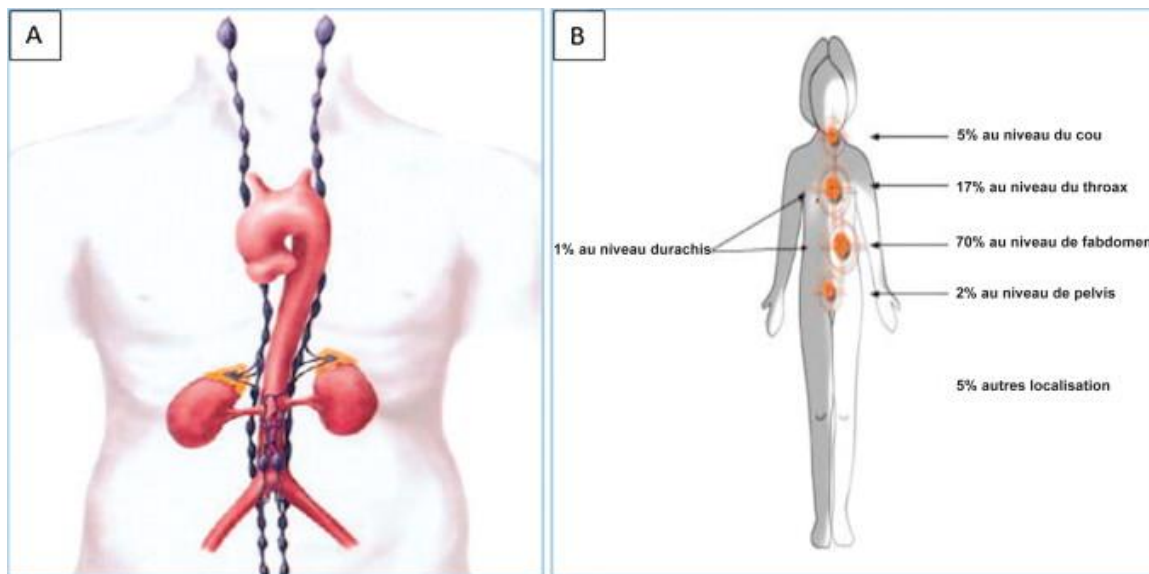
Le neuroblastome représente environ 10 % des tumeurs solides chez les enfants de moins de 15 ans, soit 130 à 150 nouveaux cas chaque année en France. C'est la tumeur maligne néonatale la plus fréquente : 50 % des enfants touchés ont moins de 1 an et 90 % des cas ont moins de 5 ans. Plus de la moitié des enfants ont une maladie métastatique au moment du diagnostic. (10)

Au Maroc, le neuroblastome occupe la troisième place après le lymphome et le néphroblastome. (11)

Si la localisation abdominale est la plus fréquente et représente près de 70 % des cas, la localisation thoracique arrive en seconde position et représente près de 17 % des cas. (12)

Hôpital des enfants Rabat a pris en charge 82 enfants entre 2015 et 2020, dont 2 enfants qui ont un NB double localisation ; donc la fréquence de ce dernier est de 2.4 %.

En règle générale, il semble difficile de situer exactement la place de NB par rapport aux autres tumeurs nerveuses sympathiques en raison de sa croissance lente, de ses caractéristiques latentes et de l'absence de symptômes qui font que cette tumeur passe souvent inaperçue. Ce qui rend pratiquement impossible de donner une moyenne exacte de fréquence de cette tumeur.



**Figure 11 : Chaîne sympathique et Localisation fréquente du Neuroblastome**

- (a) Chaîne sympathique du corps humain
- (b) Localisation fréquente du Neuroblastome

## 2. Age et sexe :

L'âge moyen des malades au moment du diagnostic du neuroblastome, y compris toute localisation, est de deux ans. Il survient dans 90 % des cas avant l'âge de 5 ans et dans 30 % des cas avant l'âge d'un an. (13)

Le neuroblastome est la tumeur maligne la plus fréquente chez les nourrissons de moins d'un an. Elle représente environ 10 % de toutes les tumeurs infantiles. (14)

Selon une étude française au service de pédiatrie du CHU de Treichville effectuée en 2019 l'âge moyen des cas était compris entre 2 et 8 ans et le sexe ratio était de 1.

Dans notre étude, l'âge de diagnostic était entre 3 et 5 ans, et le sexe ratio était de 1.

## II. Étiologie

L'étiologie du neuroblastome est encore inconnue, selon les recherches de Shojaei, certains cas sont liés à une susceptibilité génétique. En effet, des cas familiaux de NB ont été rapportés, et des troubles génétiques tels que la maladie de Hirschsprung, des syndromes de prolifération comme le syndrome de Beckwith-Wiedmann, le syndrome de Rubinstein-Taybi ou encore la neurofibromatose de type I semblent avoir une prédisposition à la maladie NB. Le neuroblastome a également été décrit dans le syndrome de Li-Fraumeni. (15)

Selon Japanese Journal of Clinical Oncology 2018, des avancées récentes ont révélé la présence de plusieurs modifications lors de l'atteinte au NB. Ceux-ci incluent l'amplification de MYCN, mutations d'ALK et aberrations chromosomiques segmentaires.

Le NB agressif abrite souvent une amplification MYCN (dans ~20 % des tumeurs), délétions d'une partie distale du bras court du chromosome 1 (perte 1p), un gain du bras long du chromosome 17 (gain de 17q) et une perte d'une partie du bras long du chromosome 11 (perte 11q). Bien que ces cas montrent généralement un caryotype diploïde ou quasi-tétraploïde. (16) (17)

Dans une autre étude, le neuroblastome à double localisation a été décrit chez 20 % des patients ayant un neuroblastome familiale.

Cependant, dans notre étude, aucun cas de neuroblastome familial n'a été rapporté.

### **III. Diagnostic**

Le NB est diagnostiqué, comme les autres cancers, à l'aide d'une combinaison de tests biologiques, d'imageries radiographiques et anatomopathologiques. Puis évaluer en premier temps. Ensuite, le patient est classé comme étant à très faible risque, à faible risque, intermédiaire, à haut risque ou à très haut risque basé sur les facteurs de risque cliniques et moléculaires, pour aider les cliniciens à décider le meilleur traitement.

#### **1. Symptomatologie clinique :**

La symptomatologie clinique du NB est instable. On retrouve les symptômes en rapport avec la masse tumorale et ceux en rapport avec les métastases.

##### **1.1. Les signes généraux :**

L'état général est souvent conservé, on peut trouver parfois des sueurs profuses, une asthénie ou un amaigrissement. La fièvre est généralement présente dans le Neuroblastome, et due aux métastases osseuses chez les enfants le plus souvent.

Dans notre étude, l'état général a été conservé chez un patient et chez l'autre on a retrouvé une perte de poids avec une fièvre.

##### **1.2. Symptômes en rapport avec la tumeur primitive :**

Les neuroblastomes abdominaux correspondent à 70 % des cas et se développent dans l'espace rétropéritonéal (deux tiers aux dépend de la glande surrénale et un tiers au dépend des chaînes ganglionnaires paravertébrales). Ils peuvent rester longtemps latents. Les signes et symptômes les plus fréquents du neuroblastome sont :

- Masse à l'abdomen fixé en profondeur, ferme, dure, irrégulière, accompagnée parfois d'une distension abdominale ou de signes de compression digestive.
- Diarrhée ;
- Pression artérielle élevée, dues à une compression de l'artère rénale par la tumeur ou une hypersécrétion des catécholamines.
- Syndrome anémique (pâleur, fatigue, essoufflement) ;

Le neuroblastome peut provoquer différents signes et symptômes selon sa localisation: (18)

Le **neuroblastome thoracique** peut entraîner la douleur thoracique, une dyspnée, l'essoufflement ou la toux, parfois une dysphagie si compression œsophagienne. (18)

Le **neuroblastome cervical** peut causer la formation d'une tuméfaction du cou, une dyspnée, ou peut entrer dans un cadre de syndrome de Claude-Bernard Horner avec myosis, ptôsis et énophtalmie comme signe d'appel. (18)

Une compression médullaire peut révéler invasion intrarachidienne en « sablier » de la tumeur. Plus fréquemment associée aux tumeurs thoraciques, cette extension doit être cependant recherchée systématiquement.

Dans notre étude, on a objectivé une tuméfaction cervicale chez un patient et chez l'autre une tuméfaction abdominale, avec des douleurs osseuses et des signes de compression comme la présence d'une constipation.



**Figure 12 : patient ayant un neuroblastome**



**Figure 13 : Neuroblastome néonatal**

### **1.3. Signes cliniques liés aux métastases :**

Le neuroblastome est métastatique dans 50 à 60 % des cas au moment du diagnostic. (19) Son ostéophilie et sa lymphophilie expliquent la fréquence des métastases dont l'atteinte hépatique (30 %). (20)

Même en période prénatale le NB peut se manifester lors de la grossesse par un hydramnios ou par une anasarque foeto-placentaire et le diagnostic de Neuroblastome est porté en prénatal grâce à l'échographie. (21) (22)

- **Métastases ostéo-médullaires et osseuses :** Des douleurs osseuses, d'horaire variable, souvent nocturnes, de type inflammatoires dont l'expression physique peut être une boiterie, ou ne se manifestait que par un changement comportemental de l'enfant (irritabilité, diminution des heures de sommeil). Une aplasie médullaire d'origine centrale, se manifestant essentiellement par un syndrome anémique, un syndrome hémorragique (purpura) ou un syndrome infectieux (dû à la neutropénie). Une fracture pathologique peut être révélatrice dans un nombre restreint de cas.
- **Les métastases ganglionnaires :** se traduisent par la palpation d'adénopathies qui sont le plus souvent volumineuses et de consistance dure. Cette découverte doit faire penser à rechercher une pathologie tumorale sous-jacente.

- **Les métastases orbitaires** : assez fréquentes, en particulier chez le jeune enfant. Elles peuvent avoir une localisation dans les os de l'orbite, ou alors dans les tissus mous orbitaires, sans atteinte de l'os. Ces métastases se manifestent par une exophtalmie ou encore pas une ecchymose orbitaire correspondant au syndrome de Hutchinson (hématome périorbitaire bilatéral).

Le neuroblastome de stade 4S ou syndrome de Pepper (5 %) (23), est une forme particulière du nourrisson correspondant à l'association d'hépatomégalie métastatique à une tumeur surrénalienne pouvant être associée à des métastases cutanées (nodules fermes mobiles sous la peau, parfois bleutés) et d'une atteinte de la moelle osseuse sans atteinte osseuse. (24) (25)

Dans notre série, un patient avait présenté des signes en rapport avec une éventuelle métastase notamment osseuse qui a entraîné comme manifestation des douleurs au niveau des membres inférieurs avec une impotence fonctionnelle relative.



**Figure 14 : Métastases orbitaires chez un jeune enfant**

## **2. Marqueurs biologiques :**

### **2.1. Catécholamines urinaires :**

Le dosage des catécholamines urinaires, réalisé depuis les années 80, est indispensable au diagnostic des neuroblastomes. (26)

L'analyse des catécholamines urinaires se fait par la chromatographie liquide à haute performance (CHLP) et les valeurs doivent être rapportées à la créatinine urinaire. Le prélèvement doit être réalisé, sur des urines de 24h, recueillies sur tube EDTA disodique à 10 %. (27)

Le NB est désigné comme une tumeur neuroendocrinienne avec les caractéristiques de sécréter divers peptides régulateurs.

Augmentation des niveaux des catécholamines plasmatiques, la dopamine (DA) et la noradrénaline, ainsi que car leurs métabolites dans l'urine, tels que HVA et VMA, ont été utilisés dans le diagnostic clinique et pour la détection précoce dans les programmes de dépistage du NB.

Faibles niveaux de VMA urinaire et de rapports VMA/HVA ou des niveaux élevés de rapports DA/VMA et DA/HVA sont associés à caractéristiques défavorables et mauvais pronostic chez les NB agressifs. (28)

La persistance d'une excrétion élevée d'un ou plusieurs métabolites des catécholamines au cours du suivi thérapeutique est défavorable, alors que la normalisation des catécholamines urinaires n'est pas nécessairement synonyme de rémission : elle est utile dans le suivi de l'évolution. Un score de 15 ou plus à un pronostic favorable. (29)

L'examen urinaire des malades avec un neuroblastome à double localisation a montré des concentrations très élevées des catécholamines. (30)

Dans notre série, il s'est révélé élevé chez un malade et était non réalisé chez l'autre malade faute de moyens et de couverture médicale.

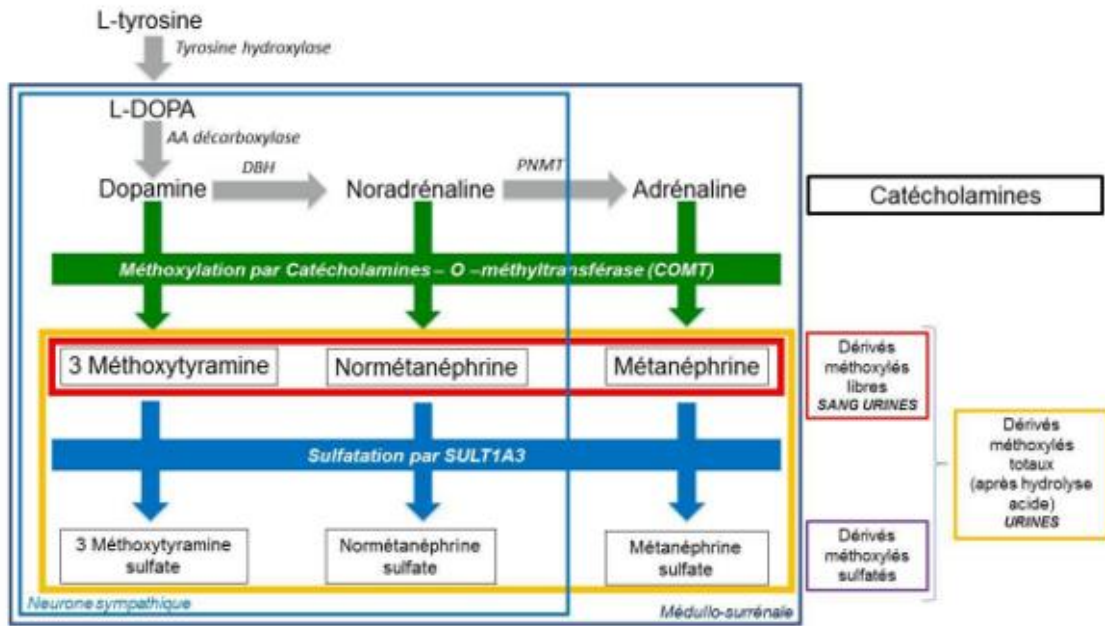


Figure 15 : Synthèse des catécholamines et des métanéphrines

| Age    | Créatinine urinaire | VMA       |                      | HVA       |                      |
|--------|---------------------|-----------|----------------------|-----------|----------------------|
|        | nmol/24h            | nmol/24 h | nmol/mmol créatinine | nmol/24 h | nmol/mmol créatinine |
| 3 mois | 0,24-1,2            | < 10      | < 45                 | < 12      | < 50                 |
| 6 mois | 0,32-1,6            | < 10      | < 35                 | < 12      | < 40                 |
| 9 mois | 0,36-1,8            | < 10      | < 32                 | < 12      | < 35                 |
| 1 an   | 0,38-2,0            | < 10      | < 30                 | < 12      | < 32                 |
| 2 ans  | 0,52-2,6            | < 11,5    | < 25                 | < 15      | < 30                 |
| 3 ans  | 0,58-2,9            | < 11,5    | < 25                 | < 15      | < 30                 |
| 5 ans  | 0,72-3,6            | < 11,5    | < 25                 | < 15      | < 30                 |
| 7 ans  | 0,92-4,6            | < 19      | < 20                 | < 26      | < 25                 |
| 10 ans | 1,4-6,2             | < 19      | < 20                 | < 26      | < 25                 |
| 13 ans | 1,7-8,8             | < 19      | < 20                 | < 26      | < 25                 |
| 16 ans | 2,2-11,2            | < 20      | < 9                  | < 26      | < 12                 |
| Adulte | 5,0 – 15,0          | < 29      | < 7                  | < 49      | < 9                  |

Figure 16 : les valeurs normales des catécholamines urinaires

## **2.2. Lactate déshydrogénase = LDH :**

La LDH (enzyme) c'est un catalyseur de la conversion réversible du pyruvate en lactate. Dans les neuroblastomes cette élévation est observée dans plus de 75 % des cas. (31)

C'est un examen qui sert surtout à la surveillance du traitement par des dosages répétés. Il a aussi un grand intérêt pronostic. Certains auteurs ont établi une corrélation entre l'augmentation des LDH et d'autres facteurs péjoratifs (ploïdie, amplification N-Myc).

Une étude menée par le Pediatric Oncology Group (POG) montre que les enfants atteints de NB ont un taux de survie de 20 % avec une dose élevée de LDH et un taux de survie de 80 % pour les autres enfants. (32) (33)

La LDH a été dosée chez nos 2 malades, et s'est révélée élevée chez les deux avec respectivement (527 U/L et 1995 U/L).

## **2.3. Ferritine :**

Chez l'enfant, la ferritine (protéine de liaison du fer) circule habituellement en faible quantité dans le sérum, proportionnellement aux réserves en fer. Dans certaines tumeurs, on observe une hyperferritinémie notamment dans le neuroblastome. Cette élévation est étroitement liée au pronostic. Dans plus de la moitié des stades 3 et 4 de la classification INSS, la ferritine est augmentée alors que ce n'est pas le cas chez les enfants ayant un stade 4S. (34)

Dans notre étude, le dosage de la ferritine a été fait chez les 2 patients, et est avéré élevée à  $1\ 583\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  dans un cas.

## **2.4. Chromogranine A (CgA):**

Le dosage de la CgA circulante permet d'affirmer le caractère sécrétant ou non de la lésion et d'orienter vers les tumeurs neuroendocrines.

## **2.5. L'énolase spécifique des neurones (NSE) :**

La NSE est un marqueur de tumeurs exprimées par les neurones et les cellules du système APUD « amine précurseur uptake and decarboxylation » et a un intérêt pour le diagnostic de neuroblastome.

Au terme de ce bilan paraclinique, on constate que les examens biologiques manquent de spécificité, et qu'ils ne permettent pas le diagnostic de NB abdominal. (35)

### **3. Apport de l'imagerie :**

La radiographie est un outil de diagnostic, utile pour la visualisation de la tumeur primitive et évaluation métastatique du NB.

Tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est fréquemment utilisée pour l'évaluation locale des tumeurs primitive, fournissant des informations pour l'exérèse chirurgicale ainsi que la stadification de la tumeur.

L'étendue des lésions métastatiques est principalement évaluée à l'aide de la scintigraphie à MIBG (123I), basé sur le fait que MIBG a une structure destinée au neurotransmetteur noradrénaline.

#### **3.1. La radiologie conventionnelle**

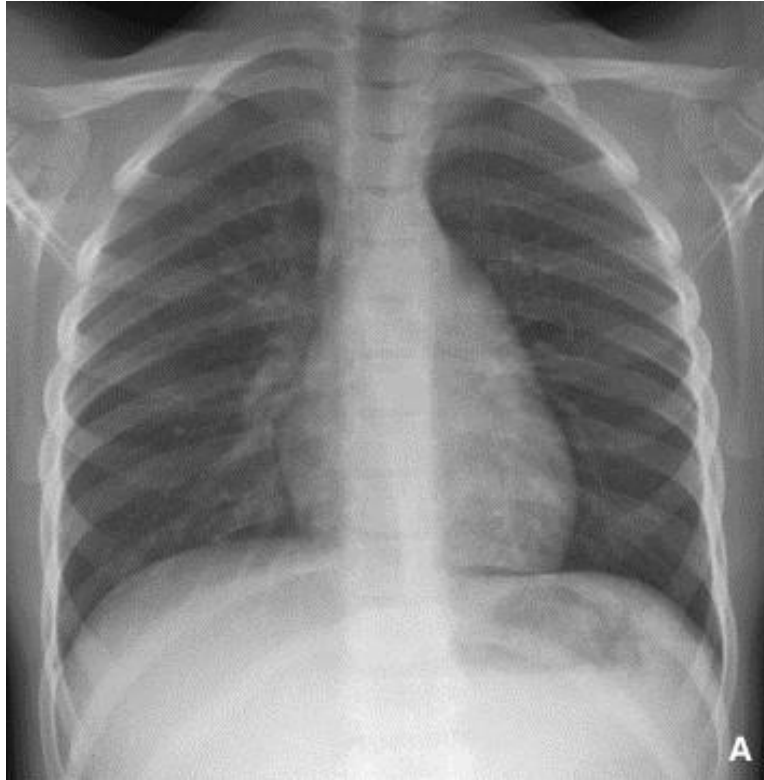
##### **3.1.1. La radio du thorax :**

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

Elle est le plus souvent normale. Dans certains cas, elle peut montrer les signes indirects d'une tumeur à localisation abdominale, notamment une ascension de la coupole diaphragmatique en cas de tumeur de volume important. Elle aura le mérite d'éliminer une localisation thoracique associée.

Dans notre série, la radiographie thoracique a été réalisée chez tous les patients.

Elle n'a pas mis en évidence d'opacité médiastinale, pulmonaire, pleurale, ni de localisations secondaires de la tumeur chez un patient. Cependant, elle avait montré une ascension de la coupole diaphragmatique en rapport avec une masse surrenalienne dans un cas.



**Figure 17 : Radio thoracique normale chez un enfant**



**Figure 18 : Radio du thorax montrant un neuroblastome thoracique**

### **3.1.2. Les autres clichés standards :**

Ils sont utilisés pour étudier le risque de destruction osseuse et de fractures pathologiques, et ne sont pratiqués qu'en cas de suspicion lésions osseuses malignes, qui sont particulièrement localisés au niveau de la colonne vertébrale, le crâne, le bassin et les membres inférieurs. Leur aspect radiologique est clair et hétérogène sans condensation osseuse périphérique, et une lyse corticale et périostée avec « bulbe d'oignon », « feu d'herbes », ou « poils de brosse ». (36) Chez l'enfant < 1 an, des radiographies standards du squelette sont systématiquement réalisées, la détection de lésions osseuses radiographiques à cet âge étant un facteur pronostique. (37) (38)

### **3.2. L'échographie**

L'**échographie** est un examen médical indolore qui repose sur l'utilisation d'une sonde émettant des ondes sonores à haute fréquence (ultrasons) pour visualiser les organes, les vaisseaux ainsi que des tumeurs.

L'échographie est le premier test pour les tumeurs de l'abdomen ou du bassin. (39) Il s'agit d'un test simple, inoffensif et reproductible qui ne nécessite pas de prémédication, (40) Il est non invasif et utile pour la surveillance pendant le traitement.

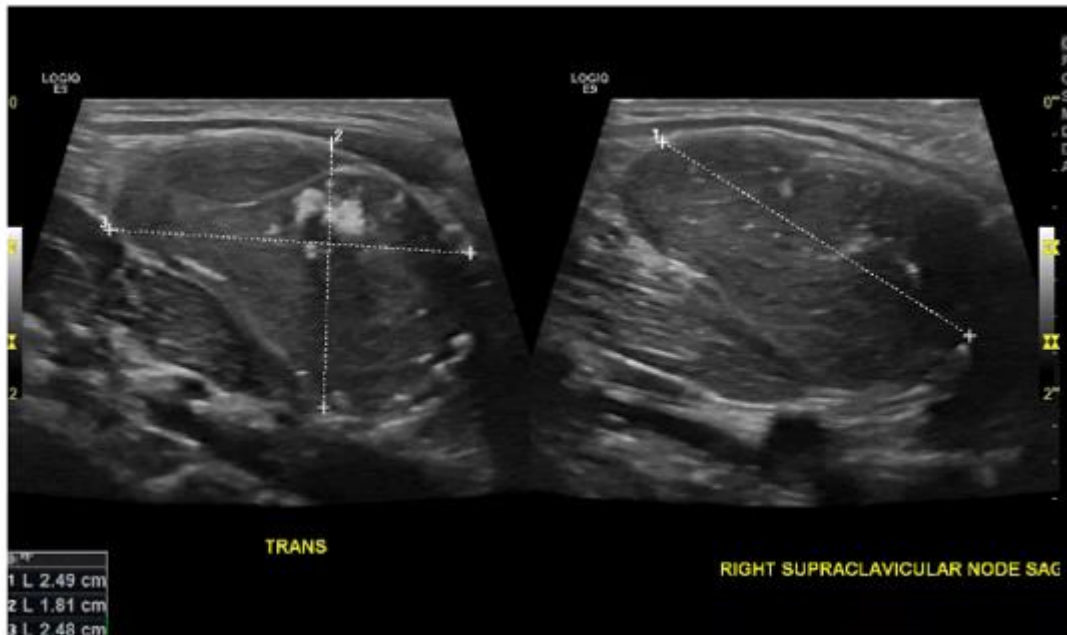
Le neuroblastome se présente comme une masse indépendante du rein et présente une échogénicité hétérogène avec des zones hyperéchogènes associées à des calcifications. La présence de régions transsoniques est moins fréquente que dans les tumeurs de Wilms, mais les tumeurs kystiques sont prédominantes. (41)

La tumeur peut sembler bien bordée, mais dans la plupart des cas elle est mal limitée, ce qui rend difficile la détermination de sa taille et de ses bords et la distinction d'une adénopathie, y compris l'axe, qui est très évocateur du diagnostic. (42)

Cet exam guide souvent le diagnostic mais doit être complété par un scanner ou une IRM. (39)

Dans notre série, tous nos malades ont bénéficié d'une échographie abdominale, qui avait objectivé une masse d'échostructure tissulaire renfermant des micro-calcifications au niveau de la surrénale avec la présence des ADP dans tous les cas.

Une échographie cervicale avait montré une masse tumorale dans un cas.



**Figure 19 : Échographie montrant une masse surrénale/neuroblastome de l'enfant**

### **3.3. La Tomodensitométrie (TDM) :**

Examen rapide, peu agressif et particulièrement fiable. Elle apporte au chirurgien des éléments diagnostiques et de technique opératoire. (43)

La TDM apportera des renseignements encore plus précis que l'échographie. (44) (45) Elle s'impose dans l'étude des tumeurs rétro péritonéales, ainsi que pour la détection des caractéristiques radiologiques du NB. Elle permet d'affirmer avant tout, l'origine rétro péritonéale de la masse et d'apprécier :

- La taille de la tumeur un diamètre de 1.5 cm représenter la limite inférieure déterminée actuellement par la TDM pour l'espace retro péritonéal.
- Le contour qui paraît plus ou moins régulier, arrondie, évoquant une capsule a priori favorable pour une dissection facile.
- La densité permet de faire une analyse de la structure tumorale (homogène ou hétérogène), de même qu'elle permet de juger la densité tissulaire avant et après injection du produit de contraste.

- Les rapports avec les structures de voisinage qui peuvent être comprimées ou refoulées par la tumeur, en particulier avec les gros vaisseaux,
- Elle permet de préciser l'existence de calcifications (moyen d'imagerie le plus sensible), ainsi que des zones d'hémorragie ou de nécrose hypodense.

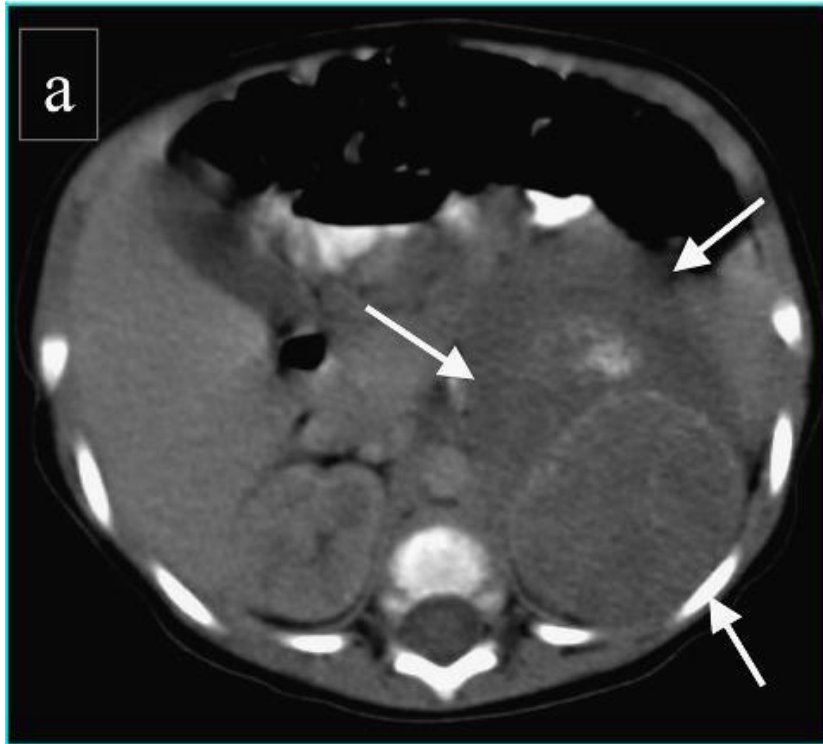
La TDM est utile dans le diagnostic différentiel, notamment l'élimination d'une tumeur maligne, l'évaluation des adénopathies locorégionales et d'autres atteintes métastatiques. (46)

Elle permet également le diagnostic histologique (ponction biopsie parfois plus précise que sous échographie), l'évaluation de l'opéabilité, et le contrôle postopératoire (permet de vérifier l'absence de résidu macroscopique).

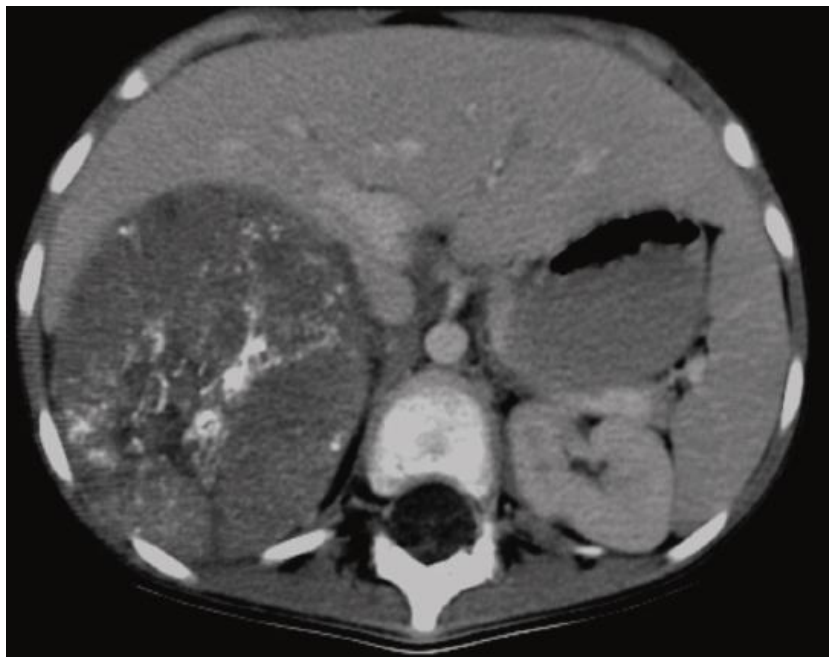
Les neuroblastomes se présentent sous la forme de masses de densité tissulaire uniforme ou hétérogène, légèrement rehaussées par l'injection, et intéressent les axes vasculaires, associés ou non à une adénopathie locorégionale. (47)

Le neuroblastome abdominal se présente le plus souvent au scanner sous la forme d'une masse surrénalienne irrégulière d'architecture hétérogène due à une hémorragie et à une nécrose, avec calcification dans 85 % des cas. (48) (49)

Dans notre étude, tous nos patients ont bénéficié d'une TDM, qui a permis la confirmation du diagnostic, l'évaluation de l'opéabilité (comparaison de la taille de la tumeur avant et après la chimiothérapie) et suivi postopératoire.



**Figure 20 : image scannographique objectivant un neuroblastome abdominale**



**Figure 21 : image scannographique objectivant un neuroblastome abdominale avec des calcifications**

### **3.4. L'IRM =Imagerie par résonance magnétique :**

L'IRM est considérée comme l'enquête radiologique de choix. Elle donne une appréciation très précise de la morphologie de la tumeur dans tous les plans de l'espace et à différentes séquences T1-T2. L'injection du gadolinium permet d'affiner encore cette approche diagnostique. (50)

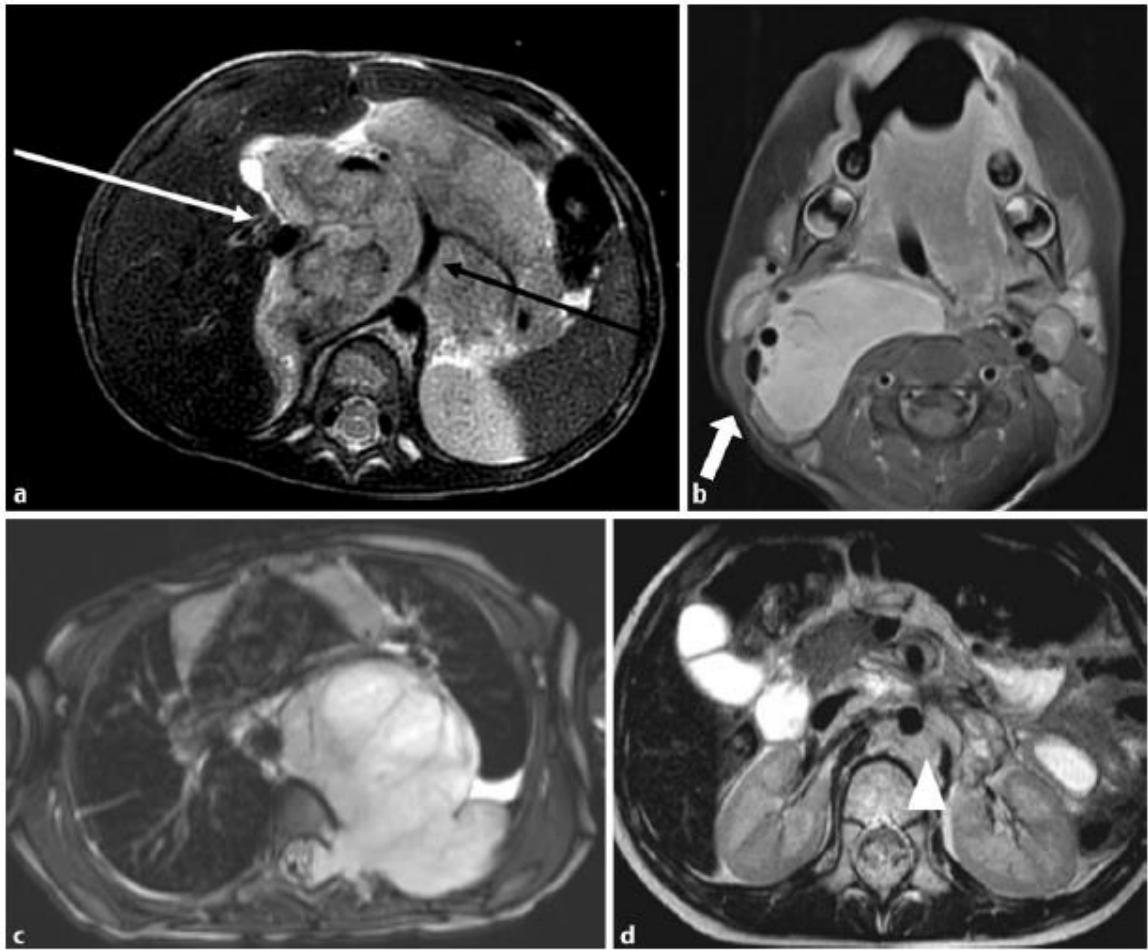
Le neuroblastome présente un signal **plus élevé que le** du muscle en pondération T1, et en T2 un relatif hypersignal. (51) Les calcifications tumorales mineures ne sont pas discernables. Après injection de chélates de Gadolinium, le Neuroblastome est rehaussé de façon diffuse et souvent hétérogène. (52)

L'IRM est aussi un examen très sensible dans l'exploration des atteintes ostéomédullaires, mais elle ne permet pas une étude globale du squelette. (53)

L'IRM s'est montrée supérieure à l'échographie et à la TDM dans l'étude des tissus mous et du système nerveux. Elle donne une nouvelle appréciation de l'anatomie, des structures, la vascularisation, des rapports anatomiques de la tumeur et d'une éventuelle extension du processus dans le canal rachidien, donnant l'aspect d'une tumeur en sablier. (54)

Contrairement au scanner, la mise en évidence des calcifications semble difficile sur IRM.

Cet examen n'a été réalisé chez aucun de nos malades à cause de son coût élevé.



**Figure 22 : Neuroblastome en IRM (55)**

- (a) Neuroblastome abdominale en T2 avec enrobage des gros vaisseaux abdominaux et infiltration de la veine porte.
- (b) Neuroblastome cervical droit en T1 avec injection de produit de contraste
- (c) Neuroblastome thoracique gauche avec extension intrarachidien en T1 avec injection de produit de contraste
- (d) Neuroblastome rétro crural gauche en T2

### **3.5. La scintigraphie à la MIBG :**

La scintigraphie à la <sup>123</sup>I-MIBG constitue une méthode simple, fiable, peu irradiante et peu invasive pour la détection de tumeurs neuroblastiques. Permet aussi l'appréciation des localisations secondaires à distance. (56) (57)

Elle est fondée sur la capacité des cellules neuroblastiques à incorporer de faux neurotransmetteurs tels que la MIBG. Après avoir saturé la thyroïde par l'iode, injection de MIBG est réalisée, et la lecture sera faite 24 heures plus tard. La fixation MIBG est concentrée par les granules chromaffine et se concentre ainsi sélectivement dans les tissus adrénergiques.

La spécificité de cette technique approche les 100 % pour la détection des tumeurs neuroblastiques et sa sensibilité est de 73 %, mais chute à 45 % lorsque la tumeur primitive est non sécrétante.

La sensibilité de la scintigraphie au MIBG pour détecter les métastases ostéo-médullaires est de 90 %. Cependant cette technique ne différencie pas les infiltrations médullaires (liées aux métastases osseuses) des tumeurs neuroblastiques. (58)

En plus de l'intérêt diagnostique, la scintigraphie à la MIBG joue un rôle essentiel dans le suivi thérapeutique. La diminution ou la disparition de la fixation permet d'apprécier l'efficacité d'un traitement médical ou la qualité d'une exérèse chirurgicale.

Le <sup>123</sup>I-MIBG à une meilleure qualité d'image que le <sup>131</sup>I-MIBG. Le <sup>131</sup>I-MIBG a été approuvé par US Food and Drug Administration comme outil de diagnostic en 1994, soit 14 ans avant l'approbation du <sup>123</sup>I-MIBG. (59)

Cependant, en raison des propriétés du <sup>131</sup>I-MIBG, notamment une énergie plus élevée du photon de 364 keV contre 159 keV pour le <sup>123</sup>I-MIBG, et une demi-vie plus longue. Le <sup>123</sup>I-MIBG présente une meilleure qualité d'image avec une diffusion plus faible. (60)

Ces propriétés physiques ont été bien étudiées et maintenant il est bien accepté que les images produites par le <sup>123</sup>I-MIBG offrent un taux de détection plus élevé que le <sup>131</sup>I-MIBG. (61)

Pour ces raisons, le <sup>123</sup>I-MIBG s'est imposée comme l'examen de première intention pour le diagnostic du neuroblastome.

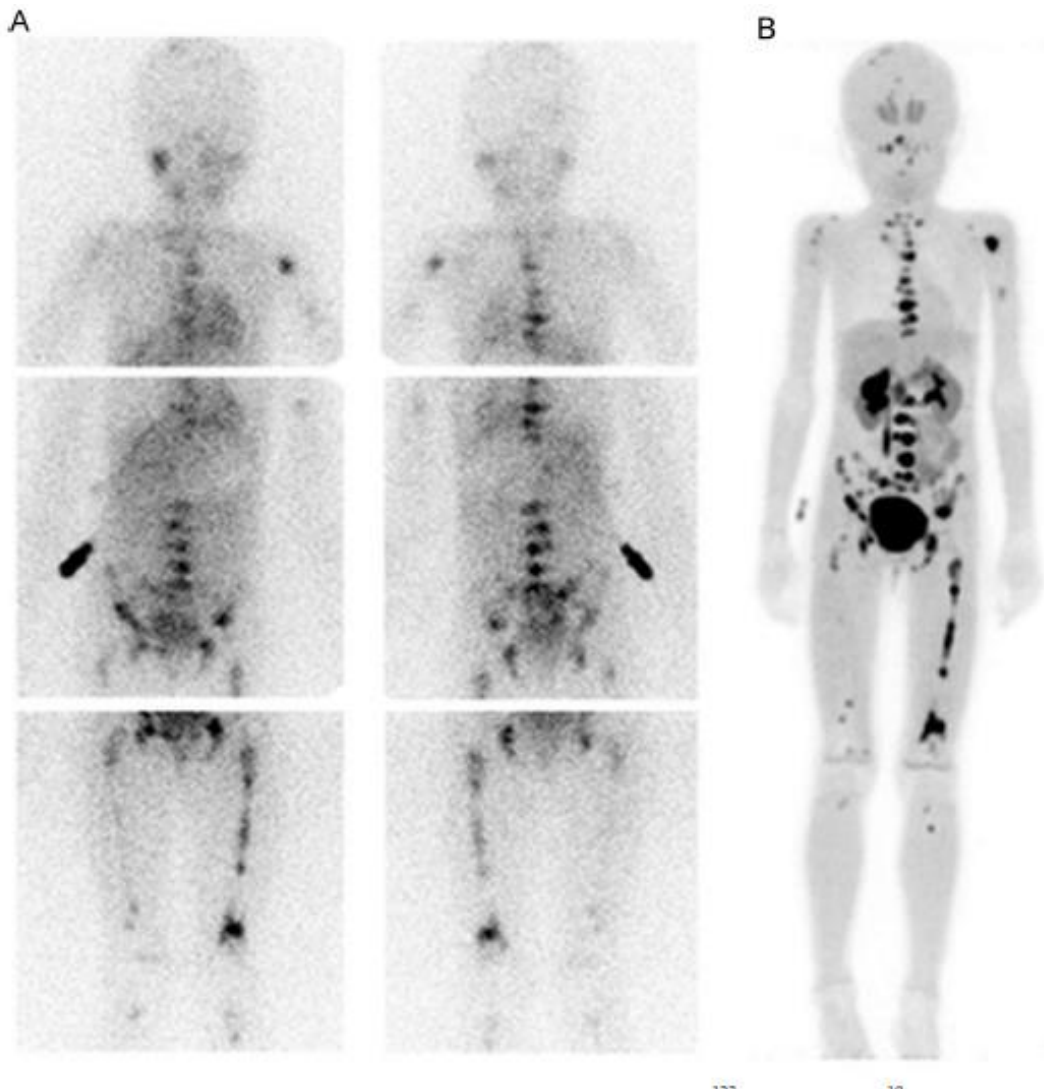
L'interprétation de la <sup>123</sup>I-MIBG est qualitative, la captation focale au-dessus de la plage de distribution normale du radiotracer étant considérée comme pathologique. Encore une fois, l'avidité du MIBG dans le squelette et la moelle osseuse n'est jamais un résultat normal, ce qui revêt une importance clinique dans le cas du neuroblastome.

Étant donné que l'<sup>123</sup>I-MIBG a pris le rôle de l'évaluation diagnostique du neuroblastome. Une grande quantité d'enquête a eu lieu, pour déterminer l'utilisation et le rôle de <sup>131</sup>I-MIBG comme traitement du neuroblastome à haut risque.

Des essais ont été menés à partir des années 1990 pour déterminer la dose maximale tolérée de <sup>131</sup>I-MIBG ainsi que ses effets secondaires. Ces études ont été toutes réalisées chez des patients résistants aux traitements ou en rechute. Et comme résultat de cette étude, le taux de réponse aux <sup>131</sup>I-MIBG était complet ou partiel (une réduction d'au moins 50 % des lésions tumorales) (62). La plupart des études avaient un taux de réponse favorable d'environ 30 %. (63)

Matthay et al ont réalisé une étude sur 30 patients qui ont reçu des doses de <sup>131</sup>I-MIBG basées sur le poids de 18,2 mCi/kg (90 – 819 mCi). Cette étude a révélé que des doses allant jusqu'à 12 mCi/kg ne nécessitaient pas de transplantations de cellules souches hématopoïétiques autologues, avec un taux de réponse favorable de 37 %. (64)

Bien que de nombreux essais aient inclus un nombre restreint de patients, l'un des plus grands essais de phase II de <sup>131</sup>I-MIBG incluant des cas réfractaires (148 patients), sous 18 mCi/KG et 12 mCi/kg. Cette étude avait conclu à une réponse favorable de 36 % des cas, et identifier la population cible, qui comprenait : âge (12 ans), patients ayant subi peu de traitements, et ceux dont le neuroblastome est localisé uniquement soit dans les tissus mous soit dans la moelle osseuse. (65)



**Figure 23 : Un enfant de 6 ans atteint d'un NB avec des métastases au niveau de l'os et de la moelle osseuse (66)**

### **3.6. Tomographie par émission de positron (PET scan)**

Le PET scan permet d'améliorer de manière très significative la précision du diagnostic. Il aide à compléter l'image obtenue par TDM et l'IRM (39) en précisant la nature uni focale de la lésion, qui est une étape essentielle dans le diagnostic pathologique et du diagnostic différentiel.

À ce jour, les données sur l'apport de la TEP sur le neuroblastome sont limitées en raison de son intégration limitée dans les bilans diagnostiques, (67) du coût onéreux de cette imagerie pour les patients et les hôpitaux, aussi de sa complexité, de l'installation des machines, de son

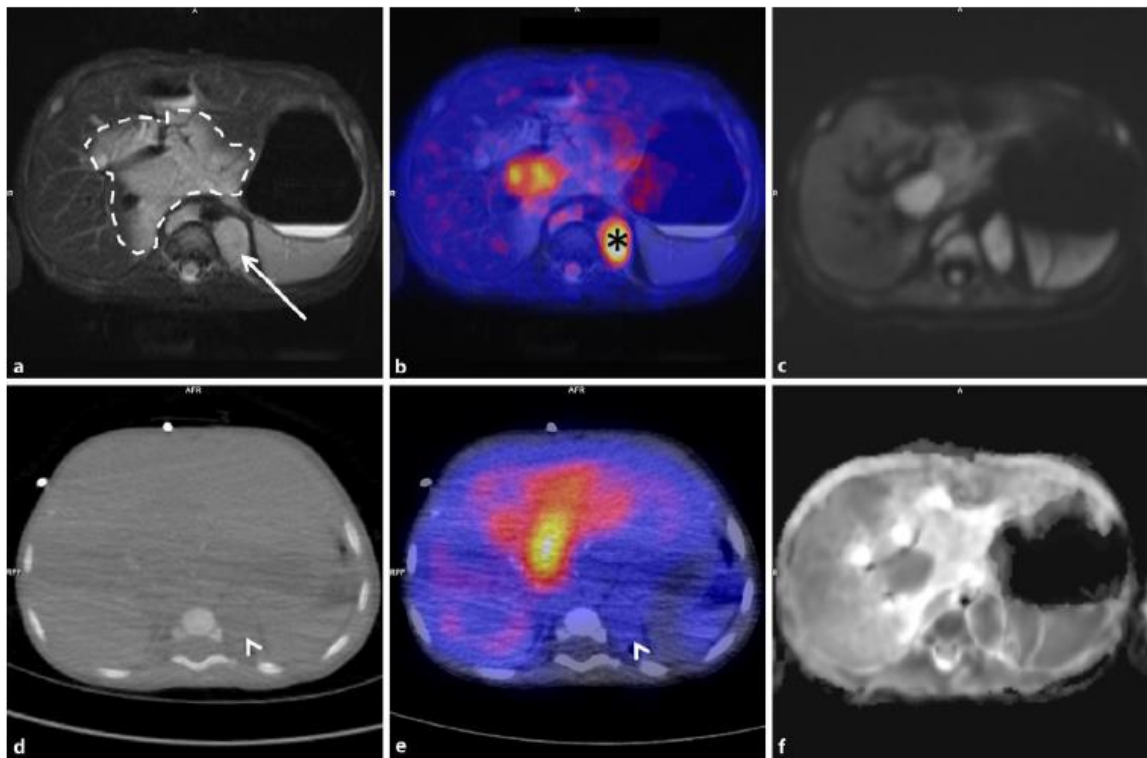
fonctionnement et de sa maintenance. Ceci explique son manque de disponibilité au Maroc.

Au terme de ce bilan radiologique, on constate la valeur de la radiologie et son importance pour le diagnostic des tumeurs abdominales.

L'échographie représente le premier examen à demander devant la découverte d'une masse abdominale, grâce à sa totale innocuité et aux renseignements originaux et irremplaçables qu'elle fournit.

La TDM et l'IRM, quant à elles, possèdent une meilleure performance par rapport à l'échographie dans l'étude du retro-péritoine. Elle peut à la fois suspecter le diagnostic et permettre une surveillance évolutive.

Dans notre étude, aucun patient n'avait réalisé un PET-scan.



**Figure 24 : image de PET scan d'un Neuroblastome surrénalien droit (68)**

## **4. Apport de l'imagerie dans la surveillance :**

### **4.1. La tumeur primitive**

Pour la région abdomino-pelvienne, la réduction du volume tumoral sous chimiothérapie a été évaluée par échographie et TDM. Pour les autres localisations, le suivi de la tumeur primitive est basé sur la technique initialement choisie. La fréquence des contrôles dépend des protocoles.

L'imagerie postopératoire doit être réalisée environ 1 mois après la chirurgie, en utilisant les mêmes techniques d'imagerie qu'en préopératoire, pour rechercher une éventuelle tumeur résiduelle.

La présence de zones tissulaires mal limitées dans le lit opératoire, sans effet de masse, correspond à de simples remaniements inflammatoires ou fibreux, qui disparaissent généralement progressivement lors des examens de surveillance. (69)

### **4.2. Les localisations secondaires**

Le suivi de la localisation médullaire secondaire repose sur la scintigraphie au MIBG si disponible, et l'IRM dans le cas contraire. La localisation hépatique est basée sur l'échographie.

L'hétérogénéité hépatique à l'échographie ou au scanner peut persister longtemps après la résolution du syndrome de Pepper et un diagnostic de rémission complète n'est pas exclu. (70)

## **5. Les données anatomopathologiques :**

Le diagnostic de neuroblastome était fortement suspecté sur la base de tous les arguments cliniques, biologiques et radiologiques précédemment décrits. Elle doit être confirmée par l'analyse histologique de la biopsie ou par la présence de cellules tumorales typiques dans la moelle osseuse (aspiration ou biopsie).

Les prélèvements cytologiques, peuvent être rapidement obtenus, et sont souvent utiles pour déterminer le geste le plus approprié pour la suite de la démarche diagnostique (biopsie, chirurgie, chimiothérapie) et thérapeutique.

Cette approche est jugée utile, et moins traumatisante, orientant le diagnostic préopératoire des NB essentiellement surrenaliens.

Cependant, et selon la plupart des auteurs, la cytoponction n'est pas fiable et elle peut mener à un diagnostic inexact donnant parfois de faux résultats de neuroblastome.

Son intérêt consiste à éviter une laparotomie chez un malade avec métastases ou ayant des contre-indications opératoires. L'objection est :

- À l'existence possible de types cellulaires différents au sein d'une tumeur, rendant aléatoire une analyse complète par une biopsie percutanée localisée.
- À la valeur pronostic, une relative du type histologique puisque les deux variables prédictives essentielles sont l'exérèse complète et le grade histologique.

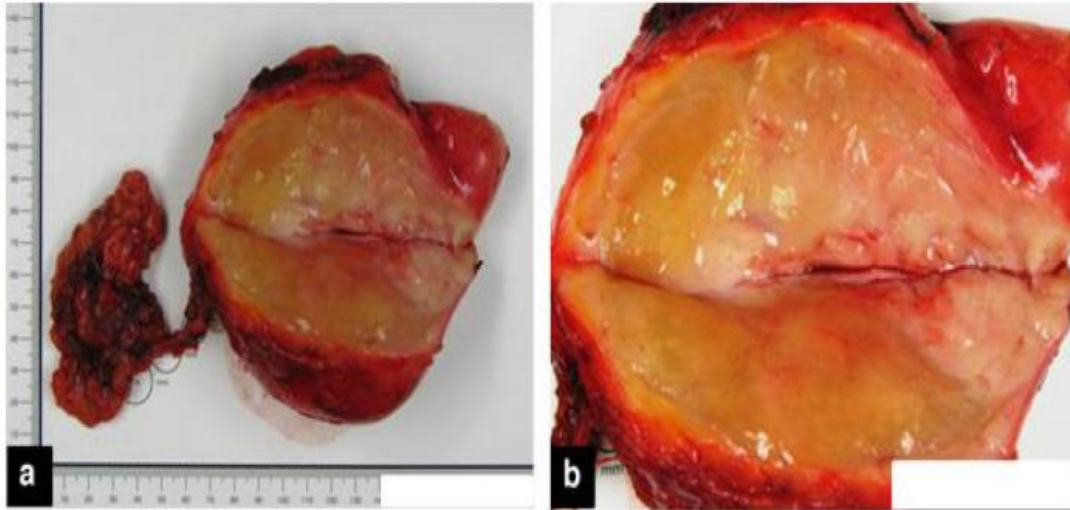
Pour biopsie endoscopique ou chirurgicale, elle permet l'orientation du diagnostic histologique des masses rétro péritonéales, peut être effectuée par une ponction biopsie le plus souvent endoscopique, percutanée par voie postérieure réalisée sous contrôle échographique ou tomodensitométrique.

Cette ponction est faite dans le but est d'identifier les biomarqueurs qui permettront de classer la tumeur dans des groupes de risques différents, et d'adapter le traitement, comme par exemple la recherche d'une amplification de l'oncogène NMYC. Elle est donc inutile si l'imagerie préopératoire fournit des informations suffisantes pour permettre une chirurgie appropriée.

Cependant, ce geste doit être pesé car il n'est pas dénué de risques d'échec, qui sont estimés de 10 à 20 % et de risque de complications liées au geste et à la voie d'abord : pneumothorax, pancréatite aiguë, hémorragie, infections et lésion des organes de voisinages.

Dans notre série, un des patients avait fait un arrêt cardiorespiratoire après une biopsie de la masse abdominale.

Le NB prend un **aspect macroscopique** d'une tumeur bien limitée, entourée d'une capsule fibreuse (mais pouvant entourer ou devenir intimement liée à des structures importantes réduisant alors les chances d'exérèse complète), de consistance ferme, dure ou élastique, de couleur grise blanchâtre, parfois jaunâtre. Il se présentant sous forme unique ou variable : sphérique, ovoïde, polycyclique ayant un aspect uniforme et homogène à la coupe. Souvent on retrouve également des remaniements nécrotico-hémorragiques ainsi que des calcifications sous forme de ponctuations blanc-jaunâtre.



**Figure 25 : aspect macroscopique du neuroblastome**

Pour **aspect microscopique**, le neuroblastome est composé de petites cellules rondes ou neuroblastes, volontiers groupés en rosettes.

Les neuroblastes ont un noyau, excentré plus volumineux, renfermant un large nucléole, et un cytoplasme éosinophile, abondant (la cellule est 2 fois plus grande que le noyau). L'acquisition de l'expansion cytoplasmique ou des neurites est également une caractéristique de la différenciation des neuroblastes.

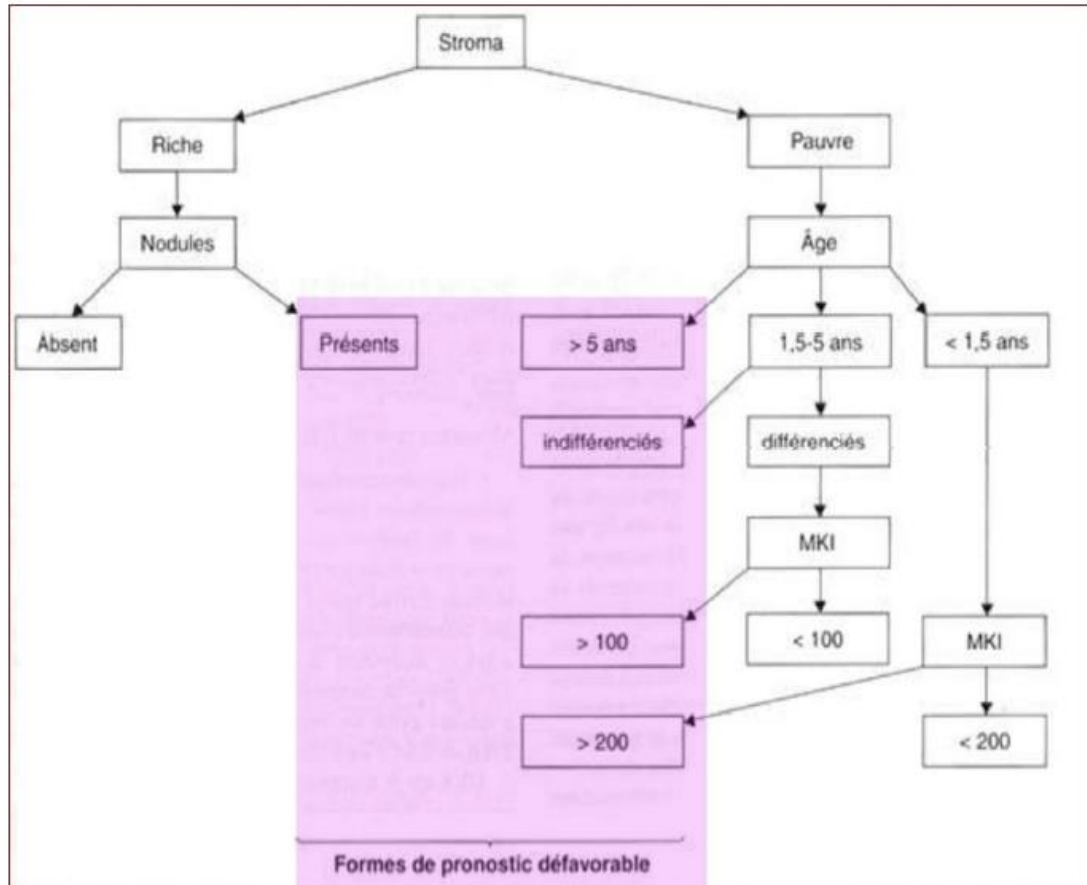
Les cellules se regroupent plus ou moins en arrangements concentriques autour d'un centre occupé par les prolongements cytoplasmiques, où se disposent sans ordre sur un fond fibrillaire, né de la juxtaposition des prolongements cytoplasmiques. Cette matrice fibreuse est à distinguer de la matrice de Schwann. L'équilibre entre deux types cellulaires (neuroblastes et les cellules ganglionnaires) conditionne l'évolution vers la malignité ou la maturation.

En 1984 Shimada et Al ont développé la première classification histologique des tumeurs neuroblastiques, en se basant sur la quantité de stroma, le degré de différenciation des cellules, l'âge et l'indice de mitose caryorrhexis (MKI). (71) Ce dernier correspond au pourcentage de cellules en mitose et en processus de caryorrhexie. Les cellules caryorrhétiques sont des cellules possédant du matériel nucléaire condensé, fragmenté et souvent un cytoplasme condensé éosinophile. On distingue alors :

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

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

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



**Figure 26 : classification pronostic de Shimada**

Dans le schéma au-dessus, on peut distinguer les critères histologiques de mauvais pronostic, qui sont :

- Neuroblastome avec un stroma riche nodulaire.
- Neuroblastome avec un stroma pauvre si :
  - Âge au-delà de 5 ans.
  - Histologie indifférenciée après 1 an et demi.
  - Index mitotique et carrhyorectique=MKI > 100 après 1 an et demi.
  - Index mitotique et carrhyorectique =MKI > 200 avant 1 an et demi.

Classification internationale des pathologies du neuroblastome

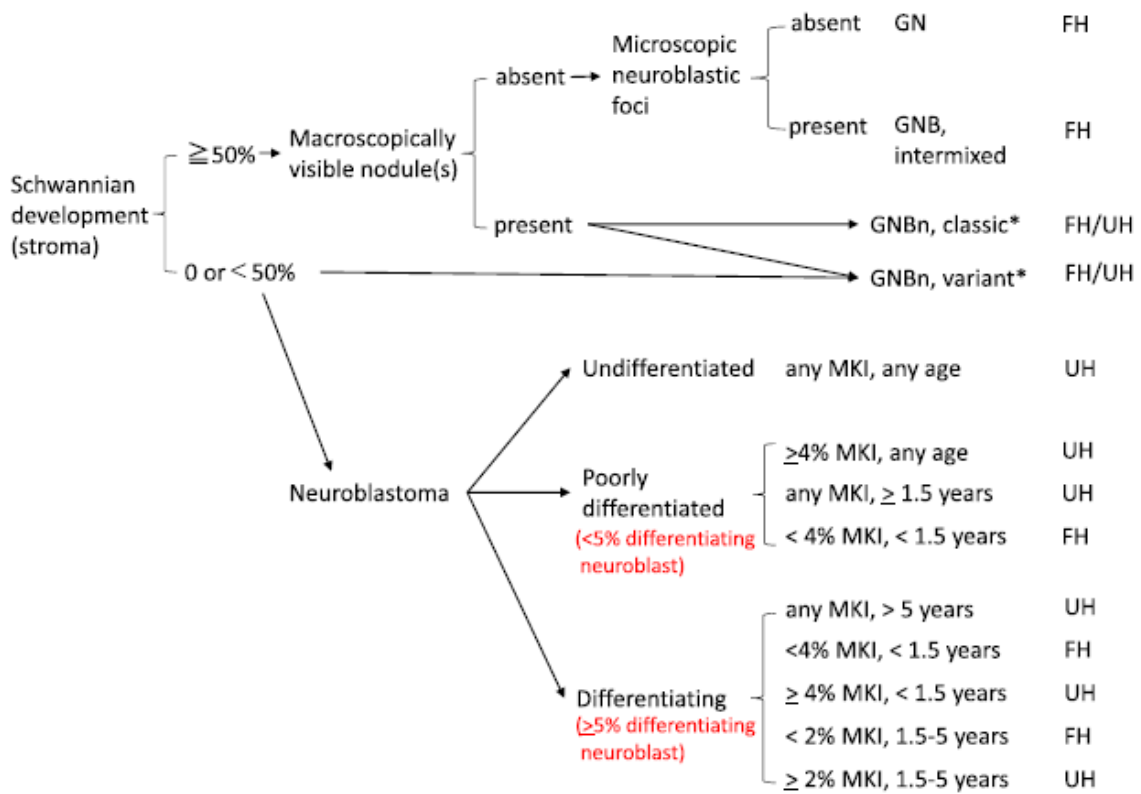
(INPC) a été créé en 1999 avec l'adoption de la classification originale de Shimada (72) et partiellement révisée en 2003. (73)

L'INPC est une classification morphologique considérée comme important sur le plan pronostique et biologiquement pertinent.

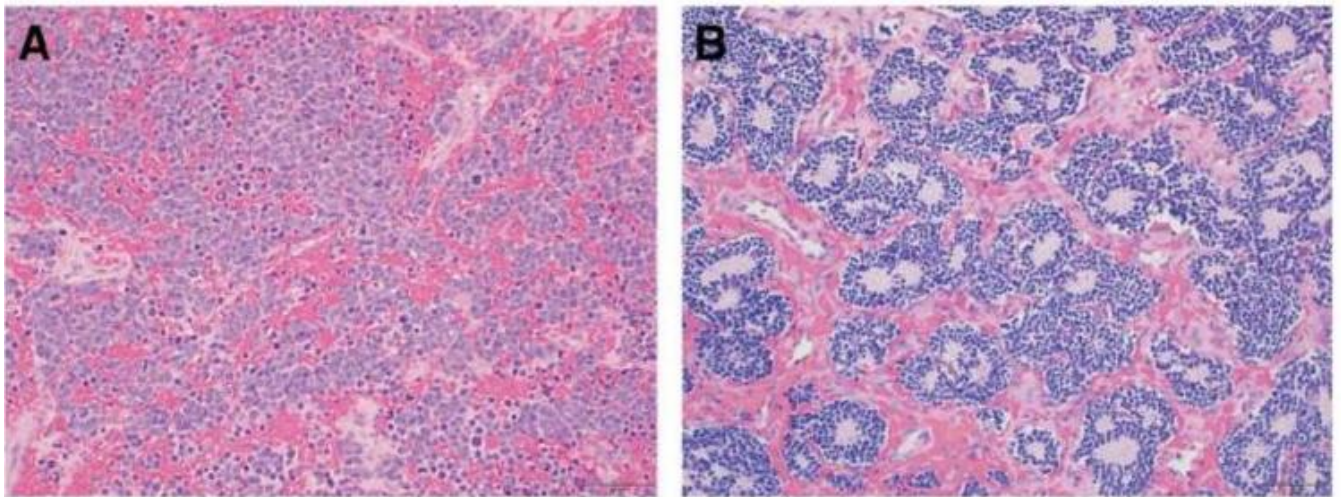
L'INPC décrit quatre catégories tumeurs neuroblastiques périphériques (71) (74):

- 1- neuroblastome (NB, pauvre en stroma) ;
- 2- Ganglioneuroblastome, mixte (Riche en stroma) ; c'est une forme passagère entre le neuroblastome et le ganglioneurome, la tumeur est en voie de différenciation pourtant le processus est incomplet.
- 3- ganglioneurome (GN, riche en stroma) : sont répartis en deux sous-types : maturant ou mature. Ils sont constitués principalement de cellules ganglionnaires dites matures, avec des neuroblastes d'aspect éparpillés se différenciant et/ou de cellules ganglionnaires en voie de maturation. Ce sont des tumeurs totalement bénignes, non classées parmi les neuroblastomes susceptible de guérir en cas d'exérèse chirurgicale.
- 4- ganglioneuroblastome, d'aspect nodulaire (avec un stroma mixte à la fois riche et pauvre) = constitué de nodules macroscopiques de stroma pauvre qui cohabitent avec des plages de stroma riche (GNB mélangé) ou bien des plages de stroma dominant (GN).

Il existe trois sous-types de NB (indifférencié, peu différencié ou Différenciant) selon le degré de différenciation neuroblastiques.

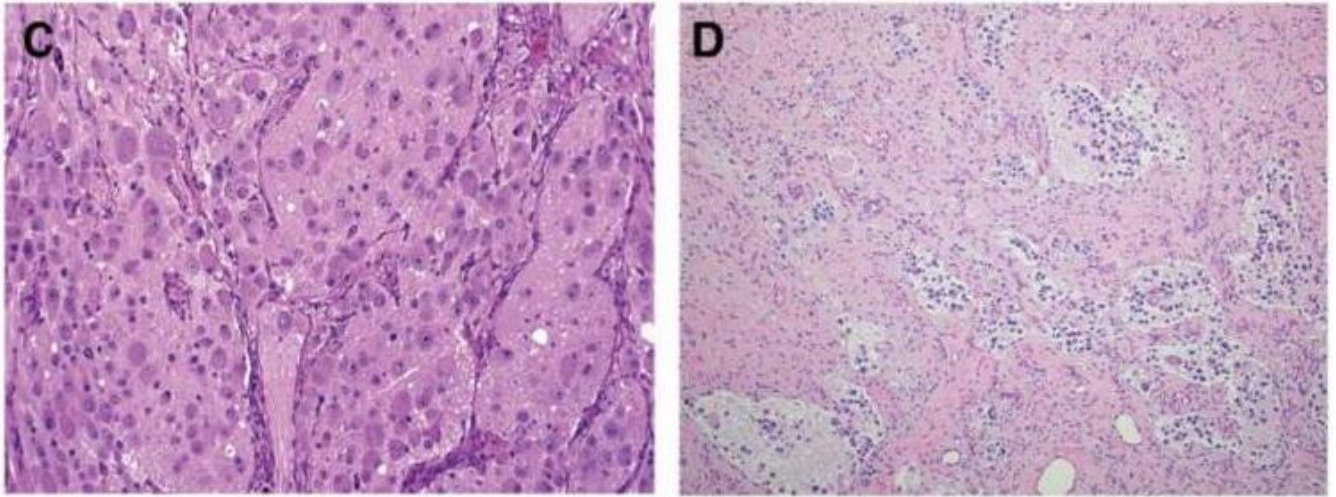


**Figure 27 : International Neuroblastoma Pathology Classification INPC (75)**



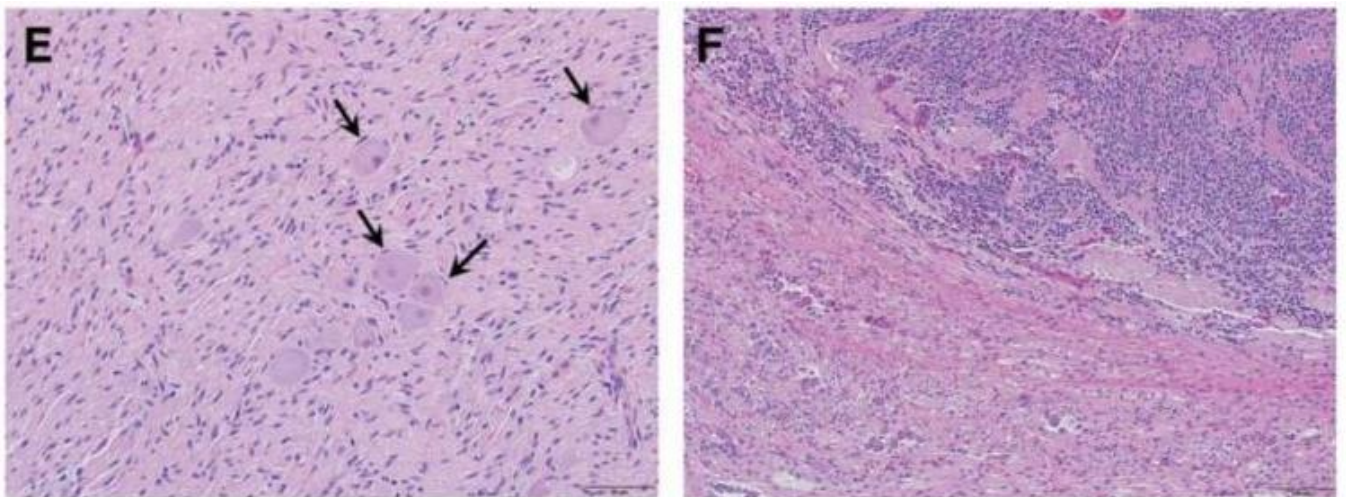
**Figure 28 : Différents types histologiques du Neuroblastome 1 (76)**

- (A) neuroblastome (pauvre en stroma), sous-type indifférencié (original,  $\times 200$ )
- (B) neuroblastome (pauvre en stroma), sous-type peu différencié (original,  $\times 200$ )



**Figure 29 : Différents types histologiques du Neuroblastome 2 (76)**

- (C) neuroblastome (stroma pauvre), sous-type différenciant (original,  $\times 200$ )
- (D) ganglioneuroblastome, mixte (riche en stroma) (original,  $\times 100$ )



**Figure 30 : Différents types histologiques du Neuroblastome 3 (76)**

- (E) ganglioneurome (riche en stroma) notez que les cellules ganglionnaires complètement matures sont indiquées par des flèches (original,  $\times 200$ ) ;
- (F) ganglioneuroblastome, nodulaire (avec un stroma mixte à la fois riche et pauvre)

## **6. Apport du bilan médullaire :**

### **6.1. Le myélogramme :**

Le myélogramme permet la mise en évidence d'une infiltration par des cellules tumorales en rosette.

Dans notre étude, tous patients avaient réalisé le myélogramme, qui avait confirmé l'absence de cellules métastatiques.

### **6.2. La biopsie ostéo-médullaire :**

La sensibilité de la biopsie ostéo-médullaire est meilleure par rapport au myélogramme pour l'évaluation de la moelle osseuse. Elle permet la mise en évidence des cellules tumorales. (77)

La biopsie ostéo-médullaire reste le seul moyen permettant l'estimation de la trame réticulinique et collagénique ainsi que la fibrose médullaire.

Dans notre étude, les 2 patients avaient effectué cet examen, qui avait objectivé une absence de localisation médullaire secondaire.

## **IV. Les caractéristiques génétiques et moléculaires**

Les manifestations cliniques de ces tumeurs sont liées aux facteurs cytogénétiques, et l'analyse chromosomique est primordiale dans la compréhension et l'évolution du neuroblastome.

Toutes les caractéristiques moléculaires et génétiques constituent des facteurs pronostiques, qui influencent la propagation des cellules malignes du neuroblastome. Elles sont causées par des mutations entraînant une surexpression de gènes (oncogènes), ou une inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs ou une altération de leur expression.

### **1. Amplification de l'oncogène N-myc :**

Environ 20 % des patients atteints de NB présentent une amplification du locus MYCN situé sur le chromosome 2p24. Le degré de l'amplification est fortement corrélé au stade avancé de la maladie, caractéristiques biologiques défavorable et mauvais pronostique. (78) (79)

MYCN code le facteur de transcription N-Myc, de la famille Myc de proto-oncogènes, qui comprend c-Myc et L-Myc.

L'expression de N-Myc est limitée principalement au système nerveux et aux tissus mésenchymateux lors de stades embryonnaires. (80) (81)

N-Myc joue un rôle essentiel dans le développement normal du cerveau. En raison des fortes homologues de structure et de séquence au sein du Famille Myc. Il partage avec c-Myc, un rôle dans la régulation transcriptionnelle de gènes impliqués dans diverses fonctions cellulaires telles que la croissance et la prolifération cellulaire, le métabolisme, apoptose et différenciation. (82)

Protéine N-Myc élevée est fortement corrélée à une tumeur cliniquement agressive, à un stade avancé et à un échec thérapeutique. (83)

Cette amplification peut être détectée par : Southern blot, PCR quantitative ou autres techniques.

Des études sur des souris transgéniques, ont montré l'expression de N-myc par les crêtes neurales provoquent le développement de NB. (84)

Les gènes N-Myc sont responsables du développement et de la progression du neuroblastome. (82) (85)

Une autre amplification génique dans le neuroblastome est celle du gène ALK situé en 2p23.2. ALK est un récepteur de la tyrosine kinase normalement exprimée uniquement dans le développement embryonnaire et cerveau néonatal. (86) (87) (88)

Des mutations dans le domaine tyrosine kinase d'ALK ont été découvertes comme principale cause de la plupart des cas de NB familial, et ces mutations sont également acquises somatiquement dans 7 à 12 % des cas sporadiques, et associée à un mauvais pronostic.

## **2. Ploidie des cellules tumorales :**

Le niveau de ploïdie de l'ADN affecte les taux de survie chez neuroblastome. Les tumeurs quasi-triploïdes sont significativement associées à des patients de moins de 1 an, stades 1, 2 et 4S et pas d'amplification MYCN.

Patients quasi-triploïdes ont un taux de survie de 2 ans de 94 %, par rapport aux patients avec tumeurs diploïdes ou quasi-diploïdes qui ont un taux de survie respectivement de 45 % et 11 %, avec ou sans MYCN amplification.

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

## **3. Aberrations chromosomiques segmentaires :**

Les enfants de moins d'un an avec un NB localisé, ont un très bon pronostic et généralement ont des gains chromosomiques entiers, sans réarrangements structurels. (89)

Cependant, les enfants de plus d'un an atteints de NB à un stade avancé ont une évolution agressive et rapide et présentent des variations récurrentes du nombre de copies chromosomiques segmentaires (89), y compris des pertes alléliques de 1p, 3p, 4p, 6q, 11q et 14q et gains de 1q, 2p et 17q. (90)

Plus de la moitié des cas de NB ont un gain de 17q (91) Tandis que des pertes de 1p et 11q ont été observées dans environ 20 % et 30 % des NB. (92)

Le gain de 17q et la perte de 1p sont corrélés à l'amplification de MYCN et sont de mauvais pronostics, (91) tandis que la perte de 11q est inversement corrélée à l'amplification de MYCN et est associée à un haut risque. (93)

De plus, des pertes de 6q, 11q et 17p sont fréquemment associées à une rechute du NB. (94)

Les réarrangements génomiques récurrents qui affectent la région chromosomique en 5p15.33, à proximité du gène de la TERT (Telomérase reverse transcriptase), se produisent chez environ 25 % des NB à haut risque. (95) (96)

#### **4. Neutrophines et récepteurs**

Les récepteurs aux neurotrophines (NGF et BDNF) sont des tyrosines kinases (Trk), dont l'expression est altérée dans le neuroblastome. Ils jouent un rôle essentiel dans le développement normal du système nerveux.

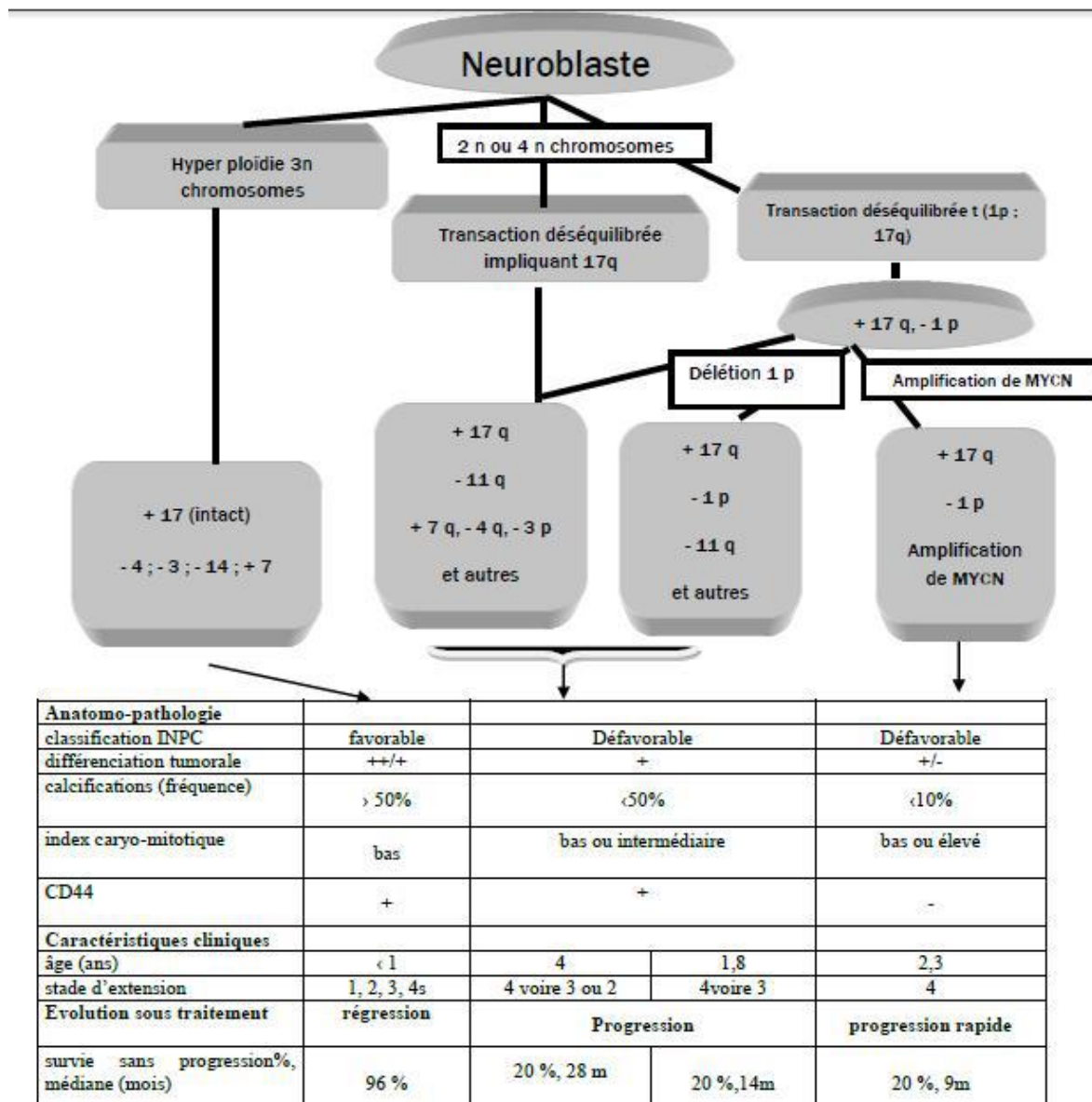
L'expression de TrkA (NTRK1) dans les tumeurs du neuroblastome contribue à un pronostic favorable.

Le récepteur TrkA favorise la différenciation cellulaire en présence du facteur de croissance nerveuse (NGF) dans le neuroblastome. Néanmoins en absence de NGF la régression du NB est spontanée.

Le gène UNC5D directement ciblé par p53, interagit avec la protéine E2F1, déclenchant la transcription de gènes pro-apoptotiques et entraînant l'apoptose des cellules neuroblastiques, et provoquant régression de la tumeur.

#### **5. Modification de l'expression de gènes suppresseurs de métastases : le CD44 :**

L'absence d'expression du CD44 est associée à un pronostic défavorable chez les patients atteints de NB. Au contraire, l'expression du CD44 permet de définir un sous-groupe de patients de bon pronostic, même parmi les stades 3 et 4. Son expression est inversement corrélée à l'amplification du MYCN.



**Figure 31 : Modèle de succession des évènements génétiques rendant compte des différentes variétés de neuroblastome. Corrélation avec les caractéristiques anatomopathologiques, cliniques et évolutives.**

## **V. LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :**

### **1. Les protocoles :**

#### **1.1. Amérique du Nord :**

Le protocole général du traitement en Amérique du Nord comprend cinq cures d'une chimiothérapie d'induction à base de six médicaments : Topotécan, Cyclophosphamide, Cisplatine, Etoposide, Doxorubicine et Vincristine. Une résection maximale de la tumeur primitive est effectuée après quatre cures de chimiothérapie. (97)

La chimiothérapie est suivie de la transplantation de cellules souches hématopoïétique autologues (CSHA), et de l'immunothérapie avec alternance de Dinutuximab/GM-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages) et Dinutuximab/interleukine-2 (IL-2). (97)

Ce protocole permet d'obtenir des taux de survie d'environ 60 % à cinq ans et a été développé sur la base des résultats d'une série d'essais cliniques menés par le Children's Oncology Group (COG). (97)

L'immunothérapie joue un rôle primordial dans l'amélioration du pronostic.

Le neuroblastome est l'un des rares cancers où il a été démontré que l'immunothérapie est plus bénéfique que la chimiothérapie conventionnelle seule.

Actuellement, 131I-MIBG et de petites molécules ciblées sont de nouvelles recommandations thérapeutiques.

#### **1.2. En Europe :**

Les agents alkylants, les analogues du platine, les vinca-alcaloïdes, les épipodophyllotoxines et les anthracyclines sont considérés comme des molécules de base la chimiothérapie. En outre, quelques nouveaux médicaments ont été introduits ces dernières années, notamment le topotécan, l'irinotécan et le témozolomide. (98)

L'essai SIOPEN HR-NBL1 a comparé la chimiothérapie RAPID COJEC (vincristine, carboplatine, étoposide, cisplatine et cyclophosphamide) à celui de N7 modifié du Sloan Kettering (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, cisplatine et étoposide). Les résultats sont similaires (taux de survie, métastase). (99)

Cependant, la chimiothérapie RAPID COJEC était moins toxique que N7 modifié.

### **1.3. Au Maroc :**

Les protocoles et la réponse au traitement sont variables d'un cas à l'autre.

Le traitement au Maroc est basé sur la chimiothérapie suivie d'un traitement chirurgical.

Un traitement préopératoire est débuté 2 à 3 jours avant la chimiothérapie :

- Le patient est mis sous hypo-uricémiants per os à raison de 10 à 15 mg/Kg/j durant 7 jours et sous boissons alcalines à raison de 31ml /m<sup>2</sup>/jour pendant 7 jours.
- Les sites infectieux sont traités (caries dentaires, otites, angines, parasitoses,...) et l'hygiène bucco-dentaire est surveillée.
- On administre habituellement à l'enfant, souvent porteur de parasites ou de germes :

\*\*\* Des Nitro Imidazolés per os 25 à 40 mg/Kg/jour pendant 7 jours.

\*\*\* Albendazole –per os- 0,4g en prise unique, renouvelé 15 jours plus tard.

\*\*\* Triméthoprim- Sulfaméthoxazol –per os- 40mg/kg/jour pendant 7 jours

La prise en charge thérapeutique varie selon le stade (stade IV ou IVs) et l'âge (âge supérieur ou inférieur à 1 an). Chez le nourrisson âgé de moins de 1 an, nous utilisons une chimiothérapie douce type CO, quel que soit le stade du NB.

Les protocoles de chimiothérapie :

- CADO
- CO
- Cyclophosphamide seul (CPM)

Modalités d'administration :

- CADO :
  - Cyclophosphamide 300mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5
  - Vincristine 1,5mg/m<sup>2</sup> à J1 et à J5
  - Doxorubicine 60mg/m<sup>2</sup> à J5
  - 6 à 8 cures sont données avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure.
- CO :
  - Cyclophosphamide 150mg/m<sup>2</sup> de J1 à J5
  - Vincristine 1,5mg/m<sup>2</sup> à J1
- CPM :
  - 10mg/kg/jour une semaine sur deux
  - Traitement administré en ambulatoire et donné aussi longtemps qu'il est efficace et bien supporté.

Autres moyens de traitement :

- Abstention thérapeutique
- Radiothérapie

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

Figure 32 : Les stratégies thérapeutiques selon des critères de choix

## **2. Le traitement chirurgical :**

La chirurgie représente le traitement de choix du NB. Son intérêt ne se limite pas à la confirmation de la nature de la masse et à l'établissement d'un diagnostic histologique définitif, mais aussi à la prévention des complications compressives.

Le but du traitement chirurgical est d'évaluer son apport dans la prise en charge des NB.

Cependant, il a été constaté que les complications postopératoires et les séquelles pourraient l'emporter sur les avantages de cette approche. D'où l'intérêt de l'évaluation de l'opéabilité tumorale, qui est une étape majeure de la prise en charge chirurgicale du NB, dont l'exérèse est susceptible de produire des séquelles fonctionnelles importantes.

En 2005, la première étude européenne sur le neuroblastome localisé menée par le groupe de neuroblastome de la Société internationale d'oncologie pédiatrique européenne a proposé des indications chirurgicales spécifiques pour la gestion du neuroblastome localisé.

Les facteurs de risque chirurgicaux (qui ont été adaptés par l'INRG en tant qu'IDRFs) ont été définis pour éviter les opérations susceptibles d'entraîner des complications ou une maladie résiduelle macroscopique. Une tentative de résection n'était recommandée que si ces facteurs étaient exclus par l'imagerie préopératoire. (100)

Par la suite, d'autres publications ont également rapporté que les IDRFs peuvent aider à identifier les patients qui conviennent à la chirurgie comme premier traitement, appelé ci-après « primitive surgery ».

L'absence d'IDRF (stade L1) prédit un faible risque de complications chirurgicales et une forte probabilité d'excision complète de la tumeur.

En présence d'IDRFs (stade L2), il est déconseillé d'effectuer « primitive surgery ». La chirurgie devrait être limitée à une biopsie après une chimiothérapie néoadjuvante. (101)

Cependant, Yoneda et Al ont constaté que les complications chirurgicales sont similaires, avec ou sans chimiothérapie néoadjuvante.

Simon et Al ont conclu que la présence d'IDRFs contre n'indiquait pas la résection du neuroblastome localisé.

Fumino et Al ont également confirmé que les IDRFs surestiment les risques chirurgicaux, et les facteurs de risque.

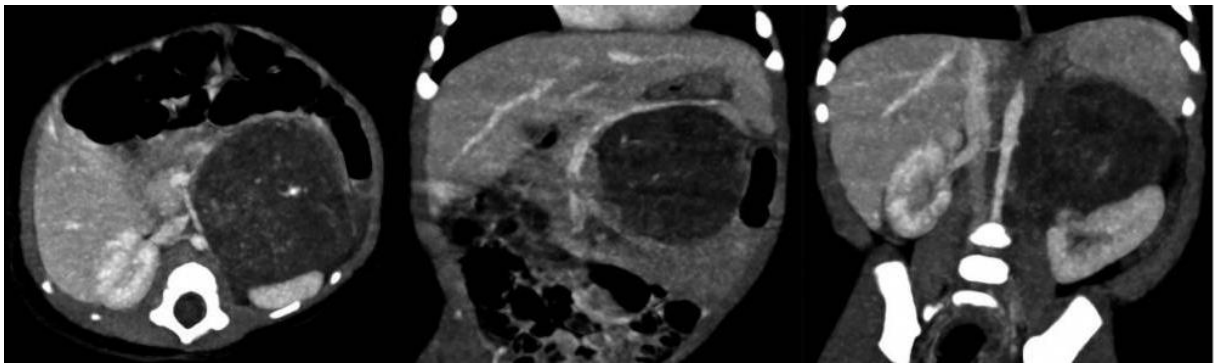
Les IDRFs permettent une communication entre les radiologues et les chirurgiens.

### **2.1. Les facteurs de risque définis par l'imagerie (IDRF) :**

Les IDRF sont également utiles pour le suivi, à la fois au cas d'abstention thérapeutique ou pour les patients traités par chimiothérapie, afin d'évaluer la régression de la tumeur et en préopératoire. (102)

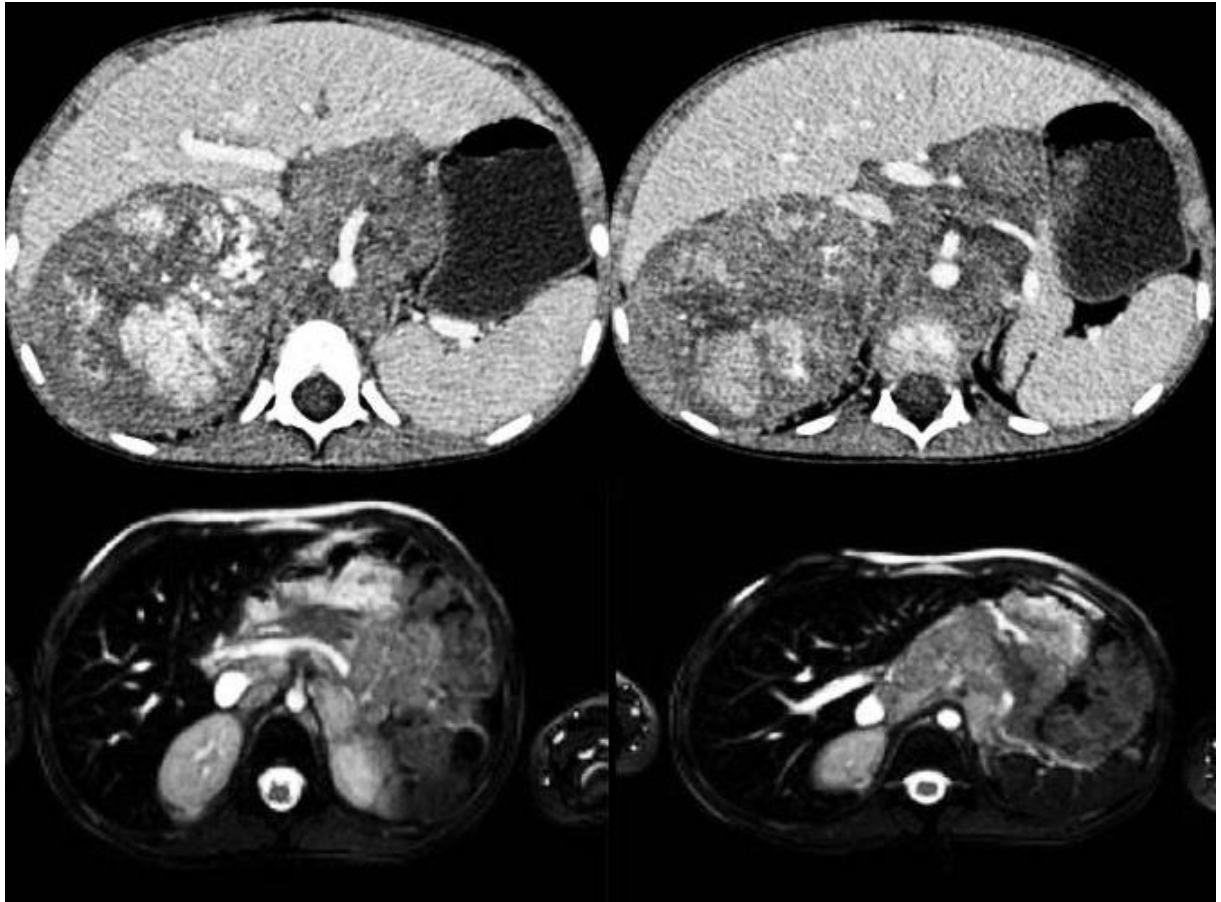
Les IDRF utilisés pour l'évaluation du neuroblastome abdominale sont (102):

- Contact : s'il n'y a pas de couche visible entre la tumeur et le tissu normal et/ou une implication de moins de 50 % de la circonférence du vaisseau. Le contact avec l'artère ou la veine rénale est considéré comme une invasion du rein ;



**Figure 33 : TDM après l'administration du produit de contraste. Contact : il y a une implication de moins de 50 % de la circonférence des vaisseaux de l'aorte, de l'artère splénique et de l'axe cœliaque. (103)**

- Des NB qui englobent les artères ou les veines : il n'y a pas de couche visible de tissu normal entre la tumeur et le vaisseau voisin ; ou il y a une implication de plus de 50 % de la circonférence des vaisseaux abdominaux,



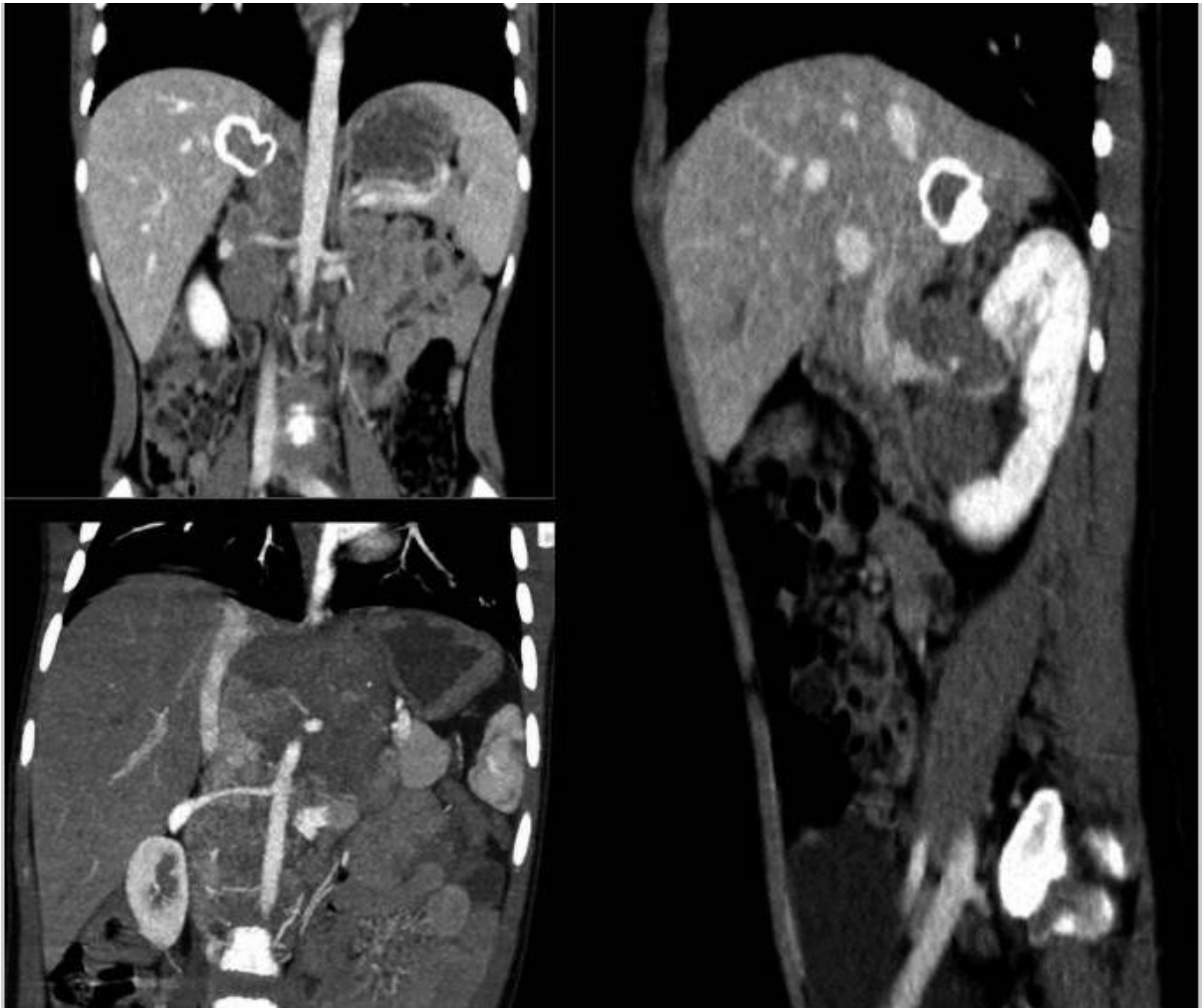
**Figure 34 : TDM et IRM : il n'y a pas de couche visible de tissu normal entre la tumeur et le tronc cœliaque, aussi avec la veine porte. NB recouvre plus de 50 % de la circonférence de l'artère cœliaque. (103)**

- Infiltration : le tissu malin se développe dans l'organe avec des marges mal définies.



**Figure 35 : TDM après l'administration du produit de contraste. Infiltration de la veine cave : le tissu malin se développe dans la veine cave avec perte des marges définies. (103)**

- Invasion : il y a un contact ou un englobement des vaisseaux rénaux.



**Figure 36 : TDM après l'administration du produit de contraste. Invasion avec englobement des vaisseaux rénaux. (103)**

Le point essentiel est d'établir le lien entre le NB localisé et les principaux vaisseaux abdominaux avant d'effectuer une chirurgie. D'autres IDRF sont :

Une infiltration de la veine porte et/ou du ligament hépatoduodéal ;

- Un englobement des branches de l'artère mésentérique supérieure au niveau de la racine mésentérique ;
- Englobement de l'origine de l'axe cœliaque et/ou des artères mésentériques supérieures;
- Invasion d'un ou des deux pédicules rénaux ;
- l'englobement de l'aorte et/ou de la veine cave.

- l'englobement des vaisseaux liliaques.

La bifocalité du NB (voire la multifocalité) elle seule n'est pas considérée comme un facteur de risque et le cancer doit être classé en fonction du site de la plus grande tumeur primaire.

## **2.2. International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS):**

INRGSS a été publié en 2008 comme un nouveau moyen de stratifier les patients avant une intervention chirurgicale (104).

Ce système est maintenant utilisé en parallèle avec l'ancien système international de classification des neuroblastomes (INSS). Il existe plusieurs différences entre l'INRGSS et l'INSS.

Tout d'abord, alors que l'INSS était destiné à la stadification post-chirurgicale, l'INRGSS se concentre sur la stratification du risque avant le traitement en fonction de critères cliniques avec de facteurs de risque définis par l'imagerie (IDRF).

| Stade | Description   |
|-------|---|
| L1    | Tumeur locorégionale n'envahissant pas les organes de voisinage avec absence de facteurs de risque à l'imagerie.  |
| L2    | Tumeur locorégionale avec présence d'un ou plusieurs facteurs de risques à l'imagerie.  |
| M     | Envahissement métastatique à distance (excepté MS), (scintigraphie à la MIBG obligatoire).  |
| MS    | Métastases limitées à la peau et/ou foie et/ou moelle osseuse (<10%) chez les enfants < 18 mois,<br><br>Scintigraphie (MIBG négative sur le squelette). |

**Figure 37 : Définitions des quatre stades de l'INRGSS (104)**

### **2.3. La prise en charge préopératoire :**

Il est important de réaliser un bilan préopératoire, à savoir les :

- Dosages hormonaux, dosage des marqueurs tumoraux urinaires et sanguins (VMA, HVA, LDH) ; particulièrement les catécholamines car il peut s'agir d'une tumeur sécrétante. Autant cette attitude coule de source devant une tumeur surrénalienne, autant elle peut être négligée dans une autre localisation.
- L'épreuve fonctionnelle rénale (urographie intraveineuse et scintigraphie), car l'adhérence au rein nécessitera peut-être son exérèse, il faut donc être sûr en préopératoire du bon fonctionnement du rein opposé. C'est aussi le cas d'éventuelles complications postopératoires, et l'évaluation de la résequabilité tumorale.

Le bilan préopératoire comprendra aussi donc : NFS, groupage sanguin, bilan de crase, ionogramme sanguin avec bilan rénal et hépatique, bilan cardiaque (ECG, échographie cardiaque), bilan respiratoire (Gaz du sang, EFR).

La préparation préopératoire comprend la détection et la correction des troubles électrolytiques, la correction de l'anémie ou de la thrombocytopénie (qui peut être secondaire à une éventuelle aplasie médullaire due à la chimiothérapie ou à la tumeur elle-même).

L'HTA peut être présente en préopératoire dans environ 10 à 19 % des cas. Ceci est principalement dû à la libération de catécholamines. Il convient donc de rechercher et de traiter différentes molécules, notamment les alpha-bloquants (phénoxybenzamine, phentolamine, prazosine, doxazosine). Ajouter un traitement  $\beta$ -bloquant pour la tachycardie. (105)

### **2.4. technique de chirurgie selon la localisation :**

#### **2.4.1. Neuroblastome cervical :**

Le neuroblastome cervical primitif représente environ 3 à 5 % de toutes les localisations. Il existe néanmoins, des cas de métastases des ganglions lymphatiques au niveau cervical. (106)

La tumeur primitive prend généralement naissance dans le ganglion cervical supérieur de la chaîne sympathique.

L'approche chirurgicale se fait par une incision cervicale transversale. L'extension et la position peuvent changer en fonction de la taille et de la profondeur de la masse ou le déroulement de l'opération.

Le patient est généralement positionné avec le cou étendu et la tête tournée vers le côté opposé de la masse.

Le risque principal de la résection du NB cervical est la dissection vasculaire et nerveuse, qui peut entraîner une hémorragie aiguë ou une atteinte des nerfs.

La compression ou le déplacement des voies respiratoires lié à la tumeur est peu fréquente. (107)

En fonction de l'extension de la tumeur, un bloc du plexus cervical échoguidé peut être réalisé, ce qui permet une anesthésie à la fois profonde et superficielle.

#### **2.4.2. Neuroblastome cervico-thoracique :**

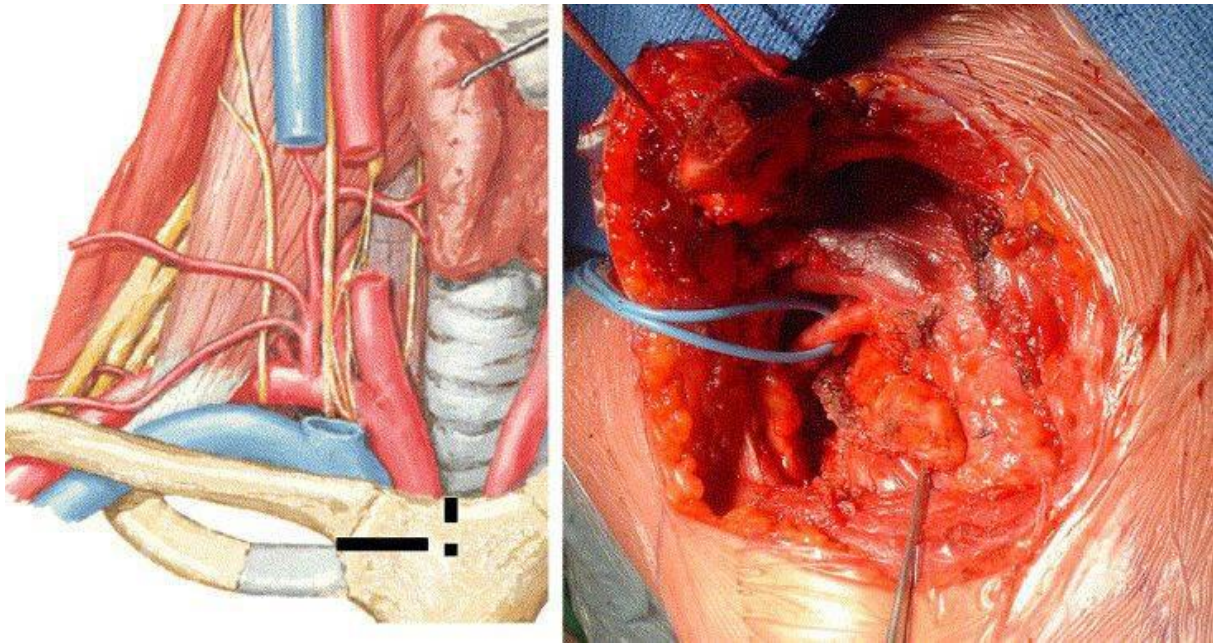
Le neuroblastome cervico-thoracique primitif prend naissance dans le ganglion stellaire. Il progresse en s'étendant dans les deux sens, vers le haut jusqu'à la base du crâne et vers le bas jusqu'au médiastin postérieur. L'accès à la masse peut être obtenu par deux approches principales, bien que similaires :

- Le transmanubrial cervical antérieur, impliquant une incision cervicale latérale prolongée par la ligne médiane du sternum jusqu'au deuxième espace intercostal comme une thoracotomie transversale (108);

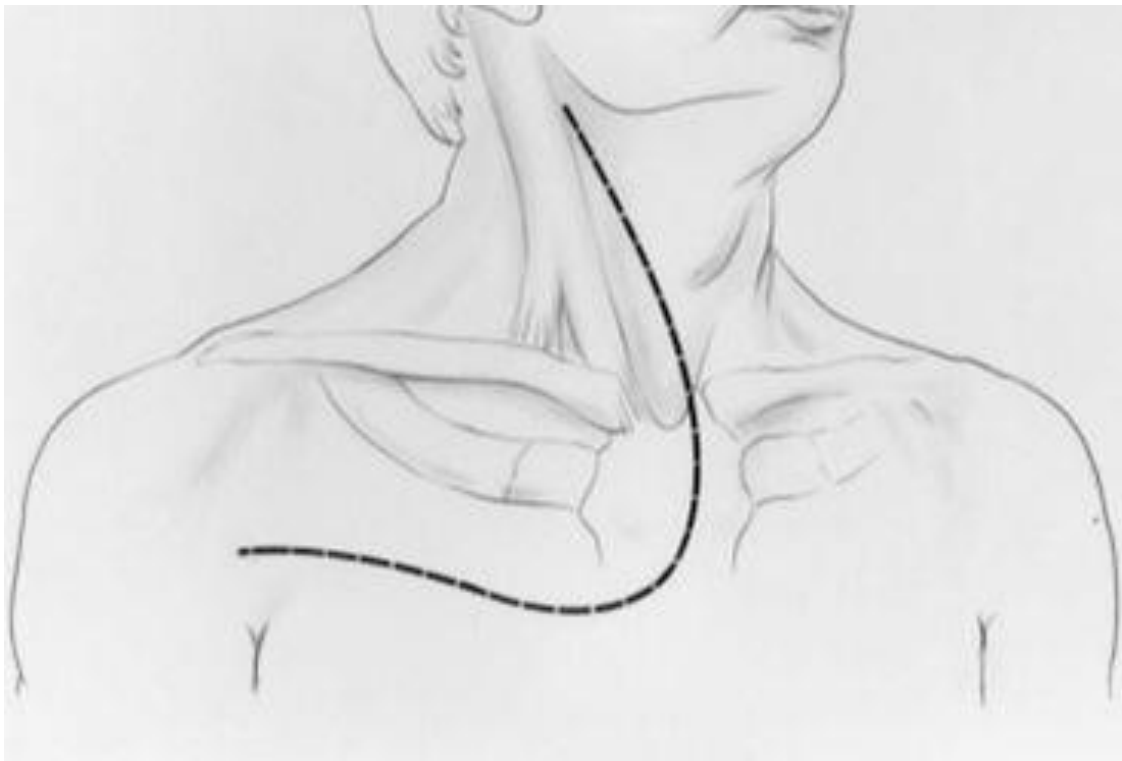
- La " trap-door ", qui consiste en une incision supraclaviculaire prolongée par la ligne médiane du sternum jusqu'au quatrième espace intercostal sous forme de thoracotomie transversale (109).

Dans les deux techniques, les complications sont la dissection des artères vertébrales ou des racines du plexus brachial, qui peut entraîner une hémorragie thoracique ou des lésions des racines du plexus brachial et du nerf vagal, engendrant un dysfonctionnement du pharynx.

L'anesthésie générale associée à la mise en place d'un cathéter épidural au niveau thoracique est effectuée en première intention dans le NB cervicothoracique.



**Figure 38 : image montrant l'abord transmanubrial (110)**



**Figure 39 : abord transmanubrial**

### **2.4.3. Neuroblastome thoracique :**

Le neuroblastome thoracique primitif représente environ 14 % des localisations du NB (111).

Il prend naissance dans la chaîne ganglionnaire sympathique thoracique et se développe dans le médiastin postérieur. Malgré la localisation de la tumeur, le déplacement des voies aériennes a rarement été rapporté. Lorsque la tumeur cause la déviation ou la compression de la trachée, l'évolution péroopératoire était toujours sans incident.

Si la tumeur comprime les voies aériennes, l'utilisation d'une bronchoscopie rigide pour l'intubation peut être utile. (112)

L'approche chirurgicale la plus courante est la thoracotomie postéro-latérale qui permet une résection complète de la tumeur.

La chirurgie thoracique vidéo-assistée est indiquée pour les tumeurs de petites tailles. (113)

La ventilation unipulmonaire (VUP) fait partie intégrante de l'approche mini-invasive. Lorsque la thoracotomie est pratiquée, l'anesthésie générale est associée à la pose d'un cathéter épidural, comme pour les tumeurs cervicothoraciques. Une anesthésie générale associée à un bloc loco-régional est réalisée lors des interventions thoracoscopiques.



**Figure 40 : volumineuse masse bilobée se prolabant le long du pédicule vasculaire droit, opérée par voie sous costale droite.**

#### **2.4.4. Neuroblastome abdominal et pelvien :**

Le rétropéritoine est la localisation la plus fréquente des neuroblastomes, les glandes surrénales étant impliquées dans 35 % des cas (114).

Moins de 5 % des masses proviennent du ganglion sympathique pelvien. Les approches chirurgicales changent en fonction du stade de la tumeur.

Les petites tumeurs sans facteurs de risque définis par l'imagerie (115) peuvent être traitées par une chirurgie peu invasive, par laparoscopie ou rétropéritonéoscopie.

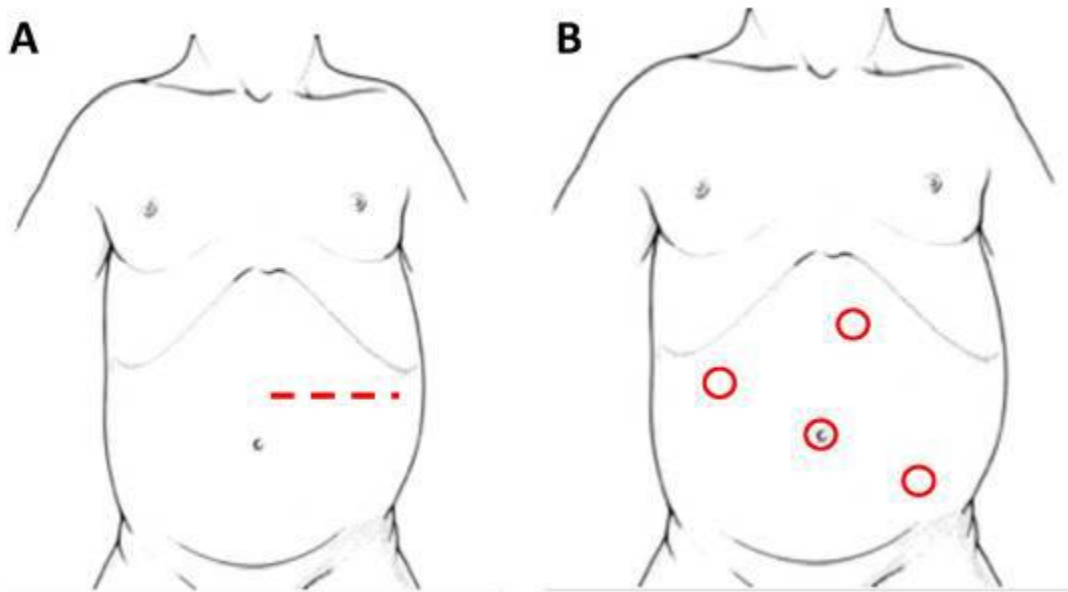
Les grandes masses avec un englobement vasculaire étendu ou une dissémination des ganglions lymphatiques nécessitent une chirurgie ouverte, consistant principalement en deux techniques différentes : laparotomie abdominale transversale ou exploration thoraco-abdominale (116).

Les masses pelviennes isolées sont traitées par laparotomie médiane inférieure ou par laparoscopie.

Les complications liées à la chirurgie ouverte et mini-invasive sont la dissection vasculaire. L'hémorragie est fréquente, surtout en cas d'englobement étendu des principaux vaisseaux rétropéritonéaux tels que l'aorte, la veine cave et le hile rénal.

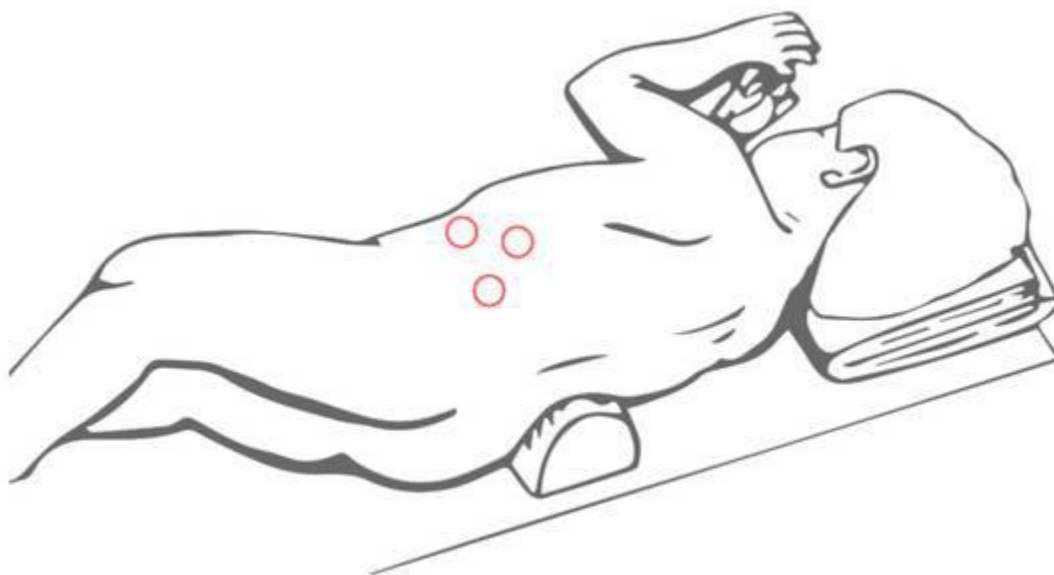
La néphrectomie est une complication chirurgicale possible, et l'atteinte des branches de l'aorte abdominale, comme l'artère cœliaque et l'artère mésentérique supérieure.

La chirurgie abdominale ouverte nécessite une anesthésie générale associée à un cathéter péridural lombaire pour l'analgésie per et postopératoire. Dans le cas d'une approche mini-invasive, l'anesthésie générale avec l'ajout d'un blocage locorégional guidé par échographie est une option faisable et fiable.

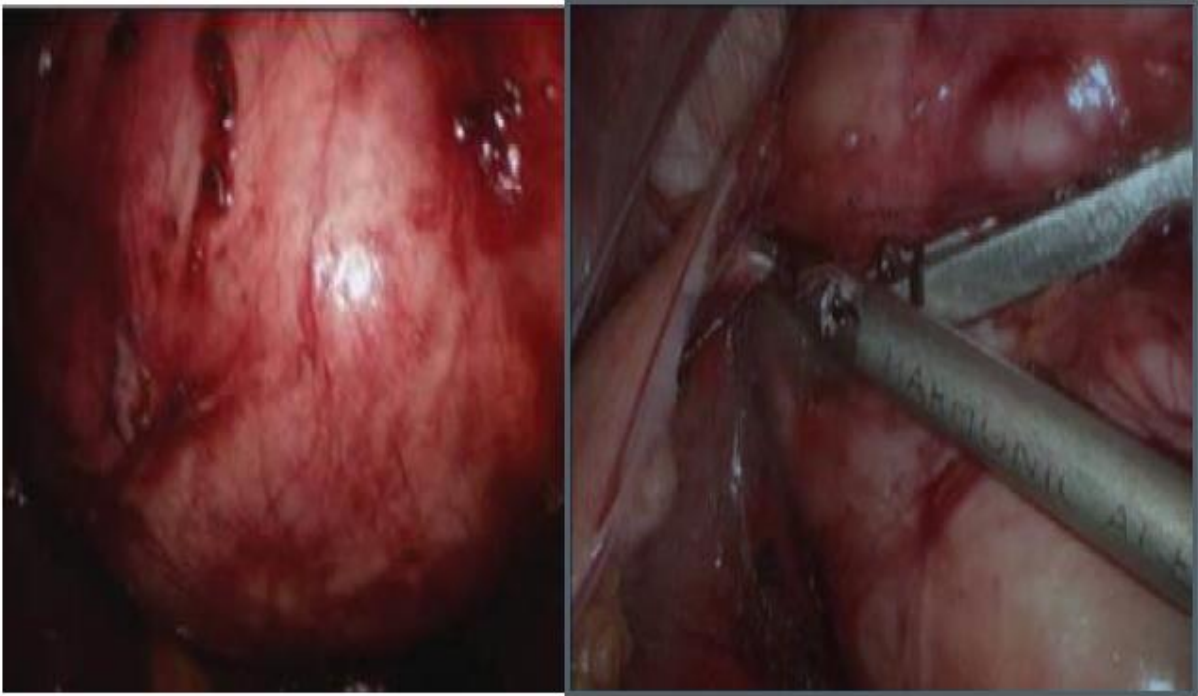


**Figure 41 : Technique chirurgicale (117)**

- (A) Incision abdominale transversale.
- (B) Incisions pour laparoscopie.



**Figure 42 : position du malade et sites des trocarts pour une laparoscopie rétro-péritonéale (117)**



**Figure 43 : image peropératoire montrant la dissection de la tumeur en utilisant un scalpel harmonique au cours de l'excision laparoscopique d'un NB**

## **2.5. Les complications chirurgicales: (118) (119) (120)**

- Des complications immédiates peuvent mettre en jeu le pronostic vital sont avant tout vasculaire :
  - Choc hémorragique par lésions vasculaires ;
  - Collapsus cardiovasculaire par brutale décompression abdominale ;
- L'atteinte nerveuse, surtout sensitive, soit secondaire à la non-identification des racines rachidiennes, soit pratiquée lors de l'intervention pour aboutir à une exérèse chirurgicale complète. Cette atteinte est souvent minime avec récupération lente et progressive.
- Risque de néphrectomie est une complication documentée de la chirurgie du neuroblastome, avec une incidence jusqu'à 15 %.
- L'occlusion par iléus, strangulation, ou invagination,

- Des complications neurologiques par traumatisme direct ou par hémorragie mal contrôlée, allant de la paresthésie à la tétraplégie,
- Des déformations rachidiennes.

La résection chirurgicale reste un pilier du traitement curatif du neuroblastome à haut risque. Dans **les protocoles nord-américains**, la résection chirurgicale définitive de la tumeur primitive est effectuée après quatre cures de chimiothérapie. Il a été démontré que la résection chirurgicale améliore la survie par rapport à la biopsie seule. (121)

Cependant, l'importance de la résection totale par rapport à la résection subtotalaire reste incertaine.

Deux études récentes ont suggéré une diminution du risque de mortalité, une amélioration de la survie et de l'absence de récurrence locale lorsque au moins 90 % de la tumeur a été résectée. (122) (123)

En conséquence, l'American Pediatric Surgical Association a conclu que la résection de > 90 % de la tumeur primitive avec préservation des organes adjacents et des structures neuro-vasculaires est l'approche préférée chez les patients atteints d'un neuroblastome à haut risque. (124)

Le protocole thérapeutique actuel du neuroblastome à haut risque **en Europe** implique la résection de la tumeur primitive après la fin de toute la chimiothérapie d'induction, plutôt que de suivre seulement quatre à cinq cures comme chez les Nord-Américains.

Ainsi, que l'intervention chirurgicale est indiquée à un stade avancé du traitement dans les protocoles européens. Le rôle de la chirurgie totale dans le neuroblastome à haut risque reste controversé. (125) (126)

### 3. Chimiothérapie :

La chimiothérapie est capitale dans la stratégie de traitement dans la plupart des tumeurs neuroblastiques. En effet, il s'agit de tumeurs chimiosensibles. Elle va donc permettre de :

- ▶ Réduire la taille de la tumeur et de faciliter l'exérèse complète pour les tumeurs non extirpables dans un premier temps. (127)
- ▶ Réaliser un traitement préventif, ou curatif des métastases.

La chimiothérapie néo adjuvante a contribué à rendre opérable un cas de neuroblastome métastatique jugé inopérable au début, mais qui a pu bénéficier d'une exérèse complète, avec disparition totale des métastases sous chimiothérapie néo adjuvante. (40)

Les associations utilisées actuellement sont : CO (cyclophosphamide et vincristine), CADO (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine), étoposide-carboplatine, étoposide-cisplatine. (40)

La classification de la réponse à la chimiothérapie selon l'International

Neuroblastoma Response Criteria (INRC) est comme suit: (128)

- Une réponse complète correspond à la disparition totale de toutes les tumeurs primaires avec disparition des métastases et normalisation des catécholamines ;
- La très bonne réponse partielle correspond à une régression du volume de la tumeur primaire à 90-99 % avec disparition des métastases et normalisation des catécholamines ;
- La réponse partielle correspond à une réduction du volume de la tumeur de plus de 50 % et une diminution de plus de 50 % de tous les sites métastatiques ;
- La réponse mixte correspond à une réponse supérieure à 50 % à certains sites, alors que d'autres ont une réduction du volume de moins de 50 % ;
- La non-réponse est une réduction inférieure à 50 % de tous les sites, mais pas d'augmentation supérieure à 25 % dans ces tumeurs ni apparition de nouvelles lésions.
- Une progression indique une augmentation de plus de 25 % du volume d'une lésion préexistante ou d'une nouvelle lésion.

Dans notre série chimiothérapie néoadjuvante reçue par nos deux malades nous réconforte dans cette hypothèse.

- Un malade avait reçu quatre cures de chimiothérapie néo adjuvante à base de CARBO-VP16/CADO et la réponse au traitement a été mixte (régression de 30 % pour le NBL surrénalien et plus de 50 % pour le NBL cervical).

-Le 2<sup>ème</sup> malade s'est vu administrer cinq cures de chimiothérapie à base de CARBO-VP16/CADO avec comme résultat une réponse mixte avec régression du processus surrénalien à 20 % et présacré à 65 %.

#### **4. Radiothérapie :**

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible, cependant la place de la radiothérapie dans la prise en charge des formes localisées reste à définir. (129) (130)

Les plus anciennes études (131), montrent un apport de la radiothérapie dans le contrôle local de la maladie, mais ces études ne tiennent pas compte des caractéristiques moléculaires des tumeurs et les traitements systémiques qui sont différents de ceux actuellement utilisés.

La majorité des études ont été portées sur le traitement par 131 I-MIBG seuls, en revanche quelques études ont évalué l'efficacité et les effets secondaires de doses multiples de 131 I-MIBG dans les neuroblastomes réfractaires et récidivants. Le taux de réponse au traitement par 131 I-MIBG seule dépendra de la dose. La théorie est que l'administration de plusieurs petites doses pourrait augmenter la dose totale de MIBG, tout en minimisant les effets secondaires et en maximisant le taux de réponse.

Les études sur l'administration de 131 I-MIBG, ont été portées sur une période de 14 jours à 100 jours entre les traitements. Des doses cumulatives allant jusqu'à 50mCi/kg ont été tolérées (conservation des cellules souches hématopoïétique autologues). (132)

La première perfusion avait la réponse la plus élevée, avec jusqu'à 39 %. (132) (133) (134)

Les neuroblastomes réfractaires et récurrents à haut risque doivent bénéficier des traitements séquentiels de 131 I MIBG, Matthay et Al ont trouvé une meilleure réponse chez les patients qui ont un NB localisé que chez les patients présentant des métastases osseuses avec des

traitements séquentiels de 131 I-MIBG à court terme (14 jours). (132)

Pour les NB récidivants et réfractaires plusieurs études associant la 131 I-MIBG, chimiothérapie et le sauvetage de cellules souches hématopoïétique autologues ont été menées, l'association du cisplatine (135) (136), du cyclophosphamide (137), du topotécan (138), et du melphalan (139), ont abouti à un taux de réponse allant de 27 % à 80 %. (135) (136) (140)

D'après les séries de la littérature l'association de la chimiothérapie et de 131 I-MIBG est tolérable et les effets secondaires sont similaires à ceux de la chimiothérapie seule. La myélosuppression (l'aplasie médullaire) étant la toxicité la plus fréquemment dans le cadre du traitement combiné. (141)

Une étude de phase II faite sur un traitement combiné comprenant du carboplatine, de l'étoposide et du melphalan (CEM), une autogreffe de cellules souches, une radiothérapie externe et du 131 I-MIBG 8-12 mCi/kg chez 50 patients, avec comme résultat un taux de réponse de 10 % a été observé chez les patients atteints de NB réfractaire et dans les cas de rechute. Un taux de réponse plus élevé a été observé chez des cas qui n'ont rien reçu avant ce protocole. Ce qui suggère que le rôle du 131 I-MIBG pourrait avoir plus d'effet au début du traitement d'un NB à haut risque. (142)

Une autre étude réalisée par Mastrangelo et Al en 2001 qui comprenait à la fois des patients déjà traités, ainsi qu'un sous-groupe constitué de 5 patients récemment diagnostiqués et jamais traités.

Dans cette étude, les patients ont reçu une chimiothérapie suivie de 131 I-MIBG à des doses de 200 mCi. Les patients atteints de NB réfractaires et récidivants étaient similaires à ceux des études précédentes, les 5 patients qui n'avaient jamais été traités avaient : 1 réponse complète, 2 réponses partielles très bonnes et 2 réponses partielles. Cette étude continue d'étayer les preuves de l'utilité potentielle du 131 I-MIBG dans un nouveau traitement. (137)

## **VI. Classifications pronostiques :**

De nombreuses classifications ont été développées pour permettre une meilleure approche thérapeutique du neuroblastome. Ils dépendent de plusieurs paramètres à savoir la présentation clinique et les éléments biologiques.

### **1. Classification d'Evans :**

Evans et Al ont proposé en 1971 une classification. (143)

- **Stade I :** Tumeur limitée à l'organe ou à la structure d'origine.
- **Stade II :** Tumeur s'étendant par continuité au-delà de l'organe ou de la structure d'origine, ne dépassant pas la ligne médiane, avec ou sans ganglions envahis unilatéraux.
- **Stade III :** Tumeur s'étendant par contiguïté au-delà de la ligne médiane, avec ou sans ganglions envahis bilatéraux de voisinage.
- **Stade IV :** Tumeur disséminée (ganglions, moelle, foie, autres organes).
- **Stade IVS :** Patients de moins d'un an, porteurs d'une tumeur primitive et des métastases à distance, sans atteinte du squelette sur la radiologique.

## 2. Classification INSS :

| Stade                                   | Tumeur                                  | Exérèse macroscopique | Ganglions régionaux           | Métastases à distance   |
|---|---|-----------------------|-------------------------------|---|
| 1                                       | Localisée                               | Complète              | Non                           | Non   |
| 2A                                      | Localisée                               | Incomplète            | Non                           | Non   |
| 2B                                      | Localisée                               | Complète-Incomplète   | Oui, envahis (homolatéraux)   | Non   |
| 3                                       | Unilatérale infiltrant la ligne médiane | Non résécable         | Oui/Non                       | Non   |
|   | Ou unilatérale                          | Oui/Non               | Oui, envahis (controlatéraux) | Non   |
|   | Ou médiane, bilatérale                  | Non résécable         | Oui/Non                       | Non   |
| 4                                       |   |                       |                               | Os, moelle, ganglions à distance, foie....                            |
| 4S « spécial », enfant de moins d'un an | Comme stade 1 et 2                      |                       |                               | Oui mais seulement<br>-peau<br>-foie<br>-moelle (envahissement < 10%) |

Figure 44 : classification d'INSS (144)

## 3. Classification TNM :

La classification TNM permet de faire une classification clinique de la tumeur primitive, des ganglions, des métastases, pour établir une classification préthérapeutique (CS), ainsi d'instaurer une description postopératoire (PS). (145)

Dans cette classification :

- T : la tumeur primitive ;
- N : les ganglions lymphatiques régionaux ;
- M : les métastases.

| Stade | Tumeur            | Ganglion      | Métastase     |
|-------|-------------------|---------------|---------------|
| CS1   | T1 : <5 cm        | N0 : absence  | M0 : absence  |
| CS2   | T2 : >5 cm <10 cm | N0 : absence  | M0 : absence  |
| CS3   | T3 : >10 cm       | N0 : absence  | M0 : absence  |
|       | tout T            | N1 : présence |               |
| CS4   | tout T            | tout N        | M1 : présence |

**Figure 45 : Classification TNM (CS : clinical staging).**

La classification TNM post-chirurgicale (PS) est la suivante :

| Stade | Qualité d'exérèse                                      | Métastases |
|-------|--|------------|
| PS1   | Exérèse complète de la tumeur sans ganglions envahis   | P M0       |
| PS2   | Exérèse complète de la tumeur et des ganglions envahis | P M0       |
| PS3A  | Résidu microscopique de la tumeur et/ou des ganglions  | P M0       |
| PS3B  | Résidu macroscopique de la tumeur et/ou des ganglions  | P M0       |
| PS3C  | Simple biopsie de la tumeur et/ou des ganglions        | P M0       |
| PS4   | Tout type d'exérèse                                    | P M1       |

**Figure 46 : Classification TNM post-chirurgicale (PS)**

#### 4. Classification INRGSS :

L'INRGSS (Système international de stadification par catégorie de risque du neuroblastome) se base sur des examens d'imageries faites avant le traitement. (146)

|           |   |
|-----------|---|
| <b>L1</b> | La tumeur est localisée. Elle n'a envahi aucune structure vitale (pas d'IDRF) et elle est confinée à une seule région du corps, comme le cou, le thorax, l'abdomen ou le pelvis.  |
| <b>L2</b> | La tumeur se trouve en deux localisations différentes dans le corps, souvent directement reliés, mais elle ne s'est pas propagée à des parties du corps éloignées de l'emplacement où elle a pris naissance. Elle peut s'être propagée du côté gauche du thorax au côté gauche de l'abdomen. Les examens d'imagerie montrent la présence d'un facteur de risque ou plus, pouvant rendre l'exérèse chirurgicale de la tumeur plus difficile. |
| <b>M</b>  | présence des métastases à distance.   |
| <b>MS</b> | L'enfant est âgé de moins de 18 mois. Métastase limitée à la peau, au foie, ou à la moelle osseuse. Si la tumeur s'est propagée à la moelle osseuse, moins de 10 % des cellules dans la moelle osseuse sont cancéreuses.  |

Figure 47 : classification d'INRGSS

## VII. Suivi post-thérapeutique

La surveillance clinique, biologique et radiologique prolongée est recommandée dont but de dépistage des récives tumorales qui sont fréquentes. Une mise en route d'un traitement en cas d'évolutivité tumorale.

L'augmentation de la morbidité et de la mortalité dans les populations à haut risque est largement due aux effets délétères tardifs du traitement. Leur diagnostic précoce permet une prise en charge optimale. (147)

L'évaluation de la réduction de volume tumoral est réalisée le plus souvent par échographie ou par un scanner pour les localisations abdominopelviennes. La fréquence des contrôles est dictée par les protocoles. Des auteurs suggèrent un suivi intensif pendant un an afin de s'assurer de toute preuve de récive locale.

Les contrôles à long terme ne doivent pas être nécessairement très rapprochés. Généralement un suivi annuel est suggéré.

Il ne semble pas utile de faire un diagnostic précoce de l'évolution de la tumeur. Notre but est d'aider le patient à avoir la meilleure qualité de vie possible.

Quel que soit le modèle de suivi, il est important de ne pas perdre de vue ces patients, qui représentent un groupe particulièrement à risque.

Le dépistage des localisations ostéomédullaires repose sur la scintigraphie à MIBG si elle est disponible, sinon sur l'IRM. Les localisations hépatiques reposent sur l'échographie.



## **CONCLUSION**



Le neuroblastome à double localisation est une tumeur maligne rare, et seulement un faible nombre de cas a été recensé dans la littérature. Il se développait à partir d'une cellule souche de la crête neurale.

La majorité des cas de neuroblastomes apparaissent avant l'âge de cinq ans et l'âge moyen de diagnostic est de 17 mois.

Ils se localisent le plus souvent au niveau du rétropéritoine. Ils touchent les 2 sexes de façon égale.

La symptomatologie reste fruste et insidieuse, les circonstances de découverte sont variées et sont liées à l'effet de masse.

La démarche du diagnostic du neuroblastome à double localisation est la même que le NB unilatéral.

Les renseignements biologiques permettent d'orienter vers le diagnostic.

Les techniques d'imagerie récentes ont permis de réaliser des progrès considérables dans le diagnostic du NB, mais elles restent insuffisantes pour un diagnostic précoce, en raison de sa croissance lente, de ses caractéristiques latentes et de l'absence de symptômes au début qui font que cette tumeur passe souvent inaperçue.

L'examen histologique de la pièce opératoire ou de la biopsie est le seul à pouvoir poser le diagnostic du NB.

Par apport au bilan d'extension se constitue de cliché d'abdomen sans préparation (A.S.P), une radiographie pulmonaire, et radiographie du squelette complété si possible par la scintigraphie à la MIBG, ou une IRM si disponible, vu que le neuroblastome est métastatique dans 50 à 60 % des cas au moment du diagnostic.

Le traitement de choix reste l'exérèse chirurgicale la plus complète de la tumeur, bien qu'elle puisse présenter un risque pour le patient. Elle peut être précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante.

La surveillance clinique, biologique et radiologique prolongée est recommandée dont but de dépistage des récives tumorales qui sont fréquentes.

Leur pronostic est défavorable et il est conditionné par un diagnostic précoce et par l'attitude thérapeutique selon que la résection est complète ou non.



## **RESUMES**



## **RESUME**

**Titre :** neuroblastome à double localisation: difficultés diagnostiques (à propos de 2 cas).

**Auteur :** MALKI Marouane

**Rapporteur :** KISRA Mounir

**Mots clés :** neuroblastome à double localisation, difficultés diagnostiques.

Le neuroblastome est un cancer qui apparaît à partir des cellules dérivées de la crête neurale.

Nous rapportons 2 cas de Neuroblastome à double localisation, colligées dans le Service de la Chirurgie Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants du CHU IBN SINA de Rabat, en collaboration avec le Service d'Hémo-oncologie du même Hôpital (SHOP). Nos patients ont bénéficié d'un bilan paraclinique et d'une exérèse des deux tumeurs.

Dans ce travail, nous apportons la contribution de l'étude clinique, paraclinique, anatomopathologique dans le diagnostic de ces tumeurs, en se basant sur une revue générale de la littérature à ce sujet.

Les données cliniques et les renseignements paracliniques permettent d'orienter vers le diagnostic du Neuroblastome à double localisation, mais le diagnostic de certitude ne peut être porté qu'après un examen anatomopathologique et immunohistochimique, ce qui exige au minimum un prélèvement biopsique ou une exérèse de la tumeur.

## SUMMARY

**Title:** bifocal neuroblastoma: diagnostic difficulties (about 2 cases)

**Author:** MALKI Marouane

**Director:** KISRA Mounir

**Key words:** bifocal neuroblastoma, diagnostic difficulties.

Neuroblastoma is a cancer arising from neural crest derived cells.

We report 2 cases of bifocal neuroblastoma, collected in the Department of Pediatric Surgery of the Children's Hospital of the IBN SINA University Hospital of Rabat, in collaboration with the Department of Hemato-Oncology of the same Hospital (SHOP). Our patients benefited from a paraclinical assessment and an excision of both tumors.

In this work, we bring the contribution of the clinical, paraclinical, anatomopathological study in the diagnosis of these tumors, based on a general review of the literature on this subject.

The clinical data and paraclinical information orientate to the diagnosis of bifocal neuroblastoma, but the diagnosis of certainty can only be made after anatomopathological and immunohistochemical examination, which requires at least a biopsy or an excision of the tumor.

## ملخص

**العنوان:** ورم أرومي عصبي مزدوج التوطن: صعوبات تشخيصية (حوالي حالتين).

**المؤلف:** ملكي مروان

**المشرف:** كسرى منير

**الكلمات المفتاحية:** ورم أرومي عصبي مزدوج التوطن، صعوبات تشخيصية.

الورم الأرومي العصبي هو سرطان ينشأ من الخلايا المشتقة من القمة العصبية.

أبلغنا عن حالتين من الورم الأرومي العصبي مع توطن مزدوج، تم جمعهما في قسم جراحة الأطفال في الرباط، بالتعاون مع قسم أمراض الأورام الدموية في نفس المستشفى. استفاد مرضانا من التقييم السريري واستئصال الورمين.

في هذا العمل، نقدم مساهمة الدراسة السريرية، والتشريحية المرضية في تشخيص هذه الأورام، بناء على مراجعة عامة للأدبيات حول هذا الموضوع.

تتيح البيانات السريرية والمعلومات السريرية إمكانية التوجه نحو تشخيص الورم الأرومي العصبي بتوطن مزدوج، ولكن لا يمكن إجراء تشخيص اليقين إلا بعد الفحص التشريحي المرضي والكيميائي المناعي، والذي يتطلب على الأقل عينة خزعة أو استئصال الورم.



## **BIBLIOGRAPHIE**



1. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;362:2202-2211.
2. Smith MA, Seibel NL, Altekrouse SF, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: Challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol*. 2010;28:2625–34.
3. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:83-103.
4. Goodman MT GJ, Smith MA, Olshan AF, Sympathetic nervous system tumors. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program, 1975-1995*. Bethesda, MD; 1999.
5. Angstman KB, Miser JS. Neuroblastoma. *Am Fam Physician*. 1990;41: 238-244.
6. Cou. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cou&oldid=197966675>
7. Dahami PZ, Houssam DB. les glandes surrenales. :20.
8. Janoueix-Lerosey I, G Schleiermacher and O Delattre. Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors. *Oncogene* 2010, 29(11): 1566-1579.
9. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nature reviews. Cancer* 2003, 3(3): 203-216.
10. gustave roussy. Neuroblastome. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/neuroblastome#:~:text=Le%20neuroblastome%20repr%C3%A9sente%20environ%2010,l'%C3%A2ge%20de%205%20ans>.
11. S. Benchekroun et R. Alia, « Collection Medecines Sciences et Santé », p. 142.
12. Munier-Bousseton, Fabienne. « THESE Pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI », s. d., 190.
13. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL: Neuroblastoma. *Lancet* 2007, 369(9579):2106-2120.
14. cancers de l'enfant, Université Toulouse III, Paul Sabatie.
15. Shojaei-Brosseau, Taraneh, Agnès Chompret, Anne Abel, Florent de Vathaire, Marie-

Anne Raquin, Laurence Brugières, Jean Feunteun, Olivier Hartmann, et Catherine Bonaiti-Pellié. « Genetic Epidemiology of Neuroblastoma: A Study of 426 Cases at the Institut Gustave-Roussy in France ». *Pediatric Blood & Cancer* 42, no 1 (janvier 2004): 99–105. <https://doi.org/10.1002/pbc.10381>.

16. Tolbert VP, Coggins GE, Maris JM. Genetic susceptibility to neuroblastoma. *Curr Opin Genet Dev* 2017;42:81–90.
17. Kamihara J, Bourdeaut F, Foulkes WD, et al. Retinoblastoma and neuroblastoma predisposition and surveillance. *Clin Cancer Res* 2017; 23:e98–e106.
18. société canadienne du cancer. Symptômes du neuroblastome. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/neuroblastoma/signs-and-symptoms>
19. Neuroblastome - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/cancers-p%C3%A9diatriques/neuroblastome>
20. Hiorns MP, Owens CM (2001) Radiology of neuroblastoma in children. *Eur Radiol* 11:2071–81.
21. Bayle C., Allard T, RODARY C and coll. Detection of bone marrow involvement by neuroblastome: Comparaison of two cytological methods.
22. Hainaut F., Bouton J.M., PLOT C. and Coll. Anasarque foeto placentaire secondaire à un neuroblastome. *Diagnostic prenatal*.
23. Maher Wiese V.L., Wenner N.P., Grant-Kels J.M. Metastatic cutaneous lesions in children and adolescents with a case report of metastatic neuroblastome. *J.AM. ACAD. Dermatol.*, Vol 26 (1992) pp: 620-628.
24. Hartmann O., PEIN F., Caillaud J.M and Coll. Neuroblastomes *Encyclopédie des cancers*. Editions 1989 vol 25 pp. 387-427.
25. Michon J., *Recommandations de traitement pour les neuroblastomes 4s Amendement au protocole NBL 90 (1993) pp:1-16.*

26. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL: Neuroblastoma. *Lancet* 2007, 369(9579):2106-2120.
27. Costanzia, Romina. « Evolution de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des neuroblastomes métastatiques au cours des 25 dernières années. A propos de 55 cas traités au CHU de Nancy », s. d., 125.
28. apport de la biochimie dans l'exploration du neuroblastome, yargui L, S mokhtari , Z el mokhefi , A berhoune.
29. Echerki, Sara. « La prise en charge du neuroblastome médian chez l'enfant (à propos de 22 cas). », 2014. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14373>.
30. Yael M, Joel G, Allison K, Maris J, multifocal neuroblastoma.
31. Pein F, Bernard J, Couanet D et al., « Le neuroblastome ». 2004.
32. F. Pelletier a, P. Manzoni b, B. Heyd c, M.-P. Algros d, F. Ringenbach d, D. Delroeux c, F. Aubin a, C. Redoutey a, P. Humbert . Ganglioneurome rétropéritonéal révélé par une colique néphrétique compliquée. *La Revue de médecine interne* 27 (2006) 409–413.
33. Joshi VV, Cantor AB, Brodeur GM, Look AT, Schuster JJ, Altshuler G, et al.: Correlation between morphologic and other prognostic markers of neuroblastoma. A study of histologic grade, DNA index, N-Myc gene copy and lactic deshydrogenase in patients in the pediatric oncology group. *Cancer* 1993; 71: 3173-3181.
34. Hann HL, Stahlhut MW, Evans AE: Serum ferritin as a prognostic indicator in neuroblastoma: biological effects of isoferritins. In: AE Evans, GJ D'Angio, RC eds Seeger (Ed.) *Advances in neuroblastoma research*. New York: AR Liss: 1985; 331-345.
35. F. Pelletier a, P. Manzoni b, B. Heyd c, M.-P. Algros d, F. Ringenbach d, D. Delroeux c, F. Aubin a, C. Redoutey a, P. Humbert . Ganglioneurome rétropéritonéal révélé par une colique néphrétique compliquée. *La Revue de médecine interne* 27 (2006) 409–413.
36. M.J Siegel, H Schwara, B.D Fletcher et al.: Staging of neuroblastoma at imaging. Report of the radiology diagnostic oncology group *Radiology*, 223 (2002), pp. 168–175.
37. J.S Meyer, M.P Harty, Z. Khademian: Imaging of neuroblastoma and

Wilms'tumor Magn Reson Imaging. Clin N Am,10 (2002), pp. 275– 302.

38. G.J Lonergan, C.M Schwab, E.S Suarez, C.L Carlson: Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma radiologic pathologic. Correlation Radiographics, 22 (2002), pp. 911–934.
39. Couanet D, Valteau-Couanet D. Neuroblastome EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-100-E-80, 2006.
40. Rubi H. Neuroblastome Encycl Méd chir ( Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Pédiatrie, 4-100-E-80, 2001, 12p.
41. Meyer JS, Harty MP, Khademian Z. Imaging of neuroblastoma and wilm's tumor Magn Reson Imaging Clin N Am 2002 ;10 :275-302.
42. Siegel MJ, Ishwaran H, Fletcher BD, et al. Staging of neuroblastome at imagining : report of the radiology diagnostic oncology group Radiology 2002 ;223 :168-75.
43. Geraci, A.P., de Csepel, J., Shlasko, E., Wallace, S.A., 1998. Ganglioneuroblastoma and ganglioneuroma in association with neurofibromatosis type I: report of three cases. J. Child. Neurol. 13, 356–358.
44. Georger B, Hero B, Harms D, et al: Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas. Cancer 2001May 15; 91(10):1905-13.
45. Qing Y, Bin X, Jian W, Li G, Linhui W, Bing L, Huiqing W, Yinghao S. Adrenal ganglioneuromas: a 10-year experience in a Chinese population. Surgery. 2010;147:854–860. Qing Y, Bin X, Jian W, Li G, Linhui W, Bing L, Huiqing W, Yinghao S. Adrenal ganglioneuromas: a 10-year experience in a Chinese population. Surgery. 2010;147:854–860.
46. C. Spinelli, L. Rossi, A. Barbetta, C. Ugolini, and S. Strambi, “Incidental ganglioneuromas: a presentation of 14 surgical cases and literature review,” Journal of Endocrinological Investigation, 2014.
47. Meyer, James S., Mary Patricia Harty, et Zarir Khademian. « Imaging of Neuroblastoma and Wilms' Tumor ». Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America 10, no 2 (mai 2002): 275–302. [https://doi.org/10.1016/s1064-9689\(01\)00010-1](https://doi.org/10.1016/s1064-9689(01)00010-1).

48. Dahnert W. Renal, Adrenal Ureteral, Vesicle and Scrotal Disorders. In Radiology Review Manual, 3rd edition, Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:659-714.
49. Siegel MJ. Pediatric application. In Computed Body Tomography with MRI Correlation, 3rd edition, Philadelphia: Lippincott Raven, 1998:1493-560.
50. N.P. Lynch, P.M. Neary, J.F. Fitzgibbon, and E.J. Andrews . Successful management of presacral ganglioneuroma: A case report and a review of the literature Int J Surg Case Rep. 2013; 4(10): 933–935.
51. Cohen MD, Weetman R, Provisor A et al. Magnetic resonance imaging of neuroblastoma with a 0.15-T magnet. AJR 1984; 143: 1241-8.
52. Sofka CM, Semelka RC, Kelekis NL et al. Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques. Magn Reson Imaging 1999; 17: 193-8.
53. Couanet D, Geoffray A, Hartmann O, et al. Bone marrow metastases in children's neuroblastoma studied by magnetic resonance imaging Prog Clin Biol Res 1988 ;271 :547-55.
54. Choi Y.H. Gangliocytoma of the spinal cord : a case report. Pediatr Radiol. 2001 , 31 : 377-80.
55. Körber F, Schäfer JF. Radiologische Bildgebung des Neuroblastoms. Radiologe. juill 2021;61(7):639-48.
56. Fendler WP, Melzer HI, Walz C, von Schweinitz D, Copenrath E, Schmid I, Bartenstein P, Pfluger T. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Oct;40(11):1701- 10.
57. SFE Paris 2013 / Annales d'Endocrinologie 74 (2013) 322–344.
58. Lumbroso JD, Guermazi F, Hartmann O et al.: Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma. Sensitivity and specificity, a review of 115 scans. Prog Clin Biol Res 1988;271: 689-705.
59. Jacobson AF , Deng H , Lombard J , Lessig HJ , Black RR . 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab . 2010;95(6):2596–2606 .

60. Sharp SE , Trout AT , Weiss BD , Gelfand MJ . MIBG in neuroblastoma diagnostic imaging and therapy. *Radiographics* . 2016;36(1):258–278.
61. Liu B , Zhuang H , Servaes S . Comparison of [123I]MIBG and [131I]MIBG for imaging of neuroblastoma and other neural crest tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* . 2013;57(1):21–28 .
62. Matthay KK , Shulkin B , Ladenstein R , Michon J , Giammarile F , Lewington V , et al. Criteria for evaluation of disease extent by (123)I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) task force. *Br J Cancer* . 2010;102(9):1319–1326 .
63. Parisi MT , Eslamy H , Park JR , Shulkin BL , Yanik GA . 131 I-Metaiodobenzylguanidine theranostics in neuroblastoma: historical perspectives; practical applications. *Semin Nucl Med* . 2016;46(3):184–202 .
64. Matthay KK , DeSantes K , Hasegawa B , Huberty J , Hattner RS , Ablin A , et al. Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* . 1998;16(1):229–236 .
65. Matthay KK , Yanik G , Messina J , Quach A , Huberty J , Cheng SC , et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* . 2007;25(9):1054–1060 .
66. Pfluger T, Piccardo A. Neuroblastoma: MIBG Imaging and New Tracers. *Seminars in Nuclear Medicine*. mars 2017;47(2):143-57.
67. Miyake M, Tateishi U, Maeda T, Arai Y, Seki K, Hasegawa T, Sugimura K. A case of ganglioneuroma presenting abnormal FDG uptake. *Ann Nucl Med*. 2006;20:357–360.
68. Körber F, Schäfer JF. Radiologische Bildgebung des Neuroblastoms. *Radiologe*. juill 2021;61(7):639-48.
69. Y.Y Ng, J.E Kingston: The role of radiology in the staging of neuroblastoma. *Clinical Radiology*. 47 (1993), pp. 226–235.

70. T.L Slovis, M.P Meza, B Cushing et al.: Thoracic neuroblastoma: what is the best imaging modality for evaluating extent of disease? *Pediatr Radiol*, 27 (1997), pp. 273–275. 1.
71. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP et al. The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer*. 1999; 86: 364–72.
72. Shimada H, Chatten J, Newton WA et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 405–16.
73. Peuchmaur M, d'Amore ESG, Joshi VV et al. Revision of the international neuroblastoma pathology classification: Confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer*. 2003; 98: 2274–81.
74. Wang LL, Suganuma R, Ikegaki N et al. Neuroblastoma - undifferentiated subtype, prognostic significance of prominent nucleolar formation and MYC/MYCN protein expression: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2013; 119: 3718–26.
75. Nakazawa A. Biological categories of neuroblastoma based on the international neuroblastoma pathology classification for treatment stratification. *Pathology International*. avr 2021;71(4):232-44.
76. Shimada H, Ikegaki N. Genetic and Histopathological Heterogeneity of Neuroblastoma and Precision Therapeutic Approaches for Extremely Unfavorable Histology Subgroups. *Biomolecules*. 5 janv 2022;12(1):79.
77. Masson, Elsevier. « Cytologie et histologie médullaires ». EM-Consulte. Consulté le 26 mars 2021. <https://www.em-consulte.com/article/1097569/cytologie-et-histologiemedullaires>.
78. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science* 1984;224:1121–4.
79. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1985;313:1111–6.
80. Zimmerman KA, Yancopoulos GD, Collum RG, et al. Differential expression of myc family genes during murine development. *Nature* 1986;319: 780–3.

81. Stanton BR, Perkins AS, Tessarollo L, Sassoon DA, Parada LF. Loss of N-myc function results in embryonic lethality and failure of the epithelial component of the embryo to develop. *Genes Dev* 1992;6:2235–47.
82. Beltran H. The N-myc oncogene: maximizing its targets, regulation, and therapeutic potential. *Mol Cancer Res* 2014;12:815–22.
83. Schlisio S, Kenchappa RS, Vredeveld LC, et al. The kinesin KIF1Bbeta acts downstream from EglN3 to induce apoptosis and is a potential 1p36 tumor suppressor. *Genes Dev* 2008;22:884–93.
84. Weiss WA, Aldape K, Mohapatra G, Feuerstein BG, Bishop JM. Targeted expression of MYCN causes neuroblastoma in transgenic mice. *EMBO J* 1997;16:2985–95.
85. Buechner J, Einvik C. N-myc and noncoding RNAs in neuroblastoma. *Mol Cancer Res* 2012;10:1243–53.
86. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008;455:930–5.
87. Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugières L, et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature* 2008;455:967–70.
88. Hasan MK, Nafady A, Takatori A, et al. ALK is a MYCN target gene and regulates cell migration and invasion in neuroblastoma. *Sci Rep* 2013;3:3450.
89. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003;3:203–16.
90. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, et al. NEUROBLASTOMA. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16078.
91. Bown N, Cotterill S, Lastowska M, et al. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1999;340:1954–61.
92. Attiyeh EF, London WB, Mossé YP, et al. Children’s Oncology Group. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2005;353:2243–53.

93. Carén H, Kryh H, Nethander M, et al. High-risk neuroblastoma tumors with 11q-deletion display a poor prognostic, chromosome instability phenotype with later onset. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:4323–8.
94. Eleveld TF, Oldridge DA, Bernard V, et al. Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations. *Nat Genet* 2015;47:864–71.
95. Peifer M, Hertwig F, Roels F, et al. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature* 2015;526:700–4.
96. Valentijn LJ, Koster J, Zwijnenburg DA, et al. TERT rearrangements are frequent in neuroblastoma and identify aggressive tumors. *Nat Genet* 2015;47:1411–8.
97. Park JR, Kreissman SG, London WB, et al. A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): a Children’s Oncology Group (COG) study. *J Clin Oncol.* 2016;34:LBA3-LBA.
98. Amoroso L, Erminio G, Makin G, et al. Topotecan-vincristinedoxorubicin in stage 4 high-risk neuroblastoma patients failing to achieve a complete metastatic response to rapid COJEC: a SIOPEN study. *Cancer Res Treat.* 2018;50:148-155.
99. Garaventa A PU, Valteau-CouanetD, Castel V, Elliot M, Ash S, Chan G. Randomised induction for high-risk neuroblastoma comparing COJEC and theN5-MSKCC regimen. *J. Clin Oncol.* 36(15\_suppl):10507-10507.
100. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group(INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27:298-303. 10.1200/JCO.2008.16.6876.
101. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) classification system: an INRG task force report. *J Clin Oncol* 2009;27:289-97. 10.1200/JCO.2008.16.6785.
102. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. International Neuroblastoma Risk Group Project. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the

International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011;261:243-57.  
10.1148/radiol.11101352.

103. Lanza C, Galeazzi V, Carboni N, De Berardinis A, De Marino L, Barile A, et al. Neuroblastoma image-defined risk factors in adrenal neuroblastoma: role of radiologist. *Gland Surg.* sept 2019;8(S3):S168-77.

104. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27(2):298–303.

105. Pio, L.; Avanzini, S.; Mattioli, G.; Martucciello, G.; Sementa, A.R.; Conte, M.; Gigliotti, A.; Granata, C.; Leva, E.; Fagnani, A.M.; et al. Perioperative management of hypertensive neuroblastoma: A study from the Italian Group of Pediatric Surgical Oncologists (GICOP). *J. Pediatr. Surg.* 2017, 52, 1633–1636.

106. Jackson, J.R.; Tran, H.C.; Stein, J.E.; Shimada, H.; Patel, A.M.; Marachelian, A.; Kim, E.S. The clinical management and outcomes of cervical neuroblastic tumors. *J. Surg. Res.* 2016, 204, 109–113.

107. Kain, Z.N.; Shamberger, R.S.; Holzman, R.S. Anesthetic management of children with neuroblastoma. *J. Clin. Anesth.* 1993, 5, 486–491.

108. El Madi, A.; Irtan, S.; Sauvat, F.; Zérah, M.; Schleiermacher, G.; Galmiche-Roland, L.; Minard-Colin, V.; Brisse, H.; Sarnacki, S. Long-term results of the transmanubrial osteomuscular-sparing approach for pediatric tumors. *Pediatr. Blood Cancer* 2017, 64.

109. Chui, C.H.; Thirugnanam, A. Trapdoor anterior thoracotomy for cervicothoracic and apical thoracic neuroblastoma in children. *Pediatr. Surg. Int.* 2020, 36, 891–895.

110. Christison-Lagay ER, Darcy DG, Stanelle EJ, Dasilva S, Avila E, La Quaglia MP. “Trap-door” and “clamshell” surgical approaches for the management of pediatric tumors of the cervicothoracic junction and mediastinum. *J Pediatr Surg* 2014.

111. Young, D.G. Thoracic neuroblastoma/ganglioneuroma. *J. Pediatr. Surg.* 1983, 18, 37–41.

112. Pelton, J.J.; Ratner, I.A. Neuroblastoma of the thoracic inlet. *J. Pediatr. Surg.* 1990, 25,

547–549.

113. Petty, J.K.; Bensard, D.D.; Partrick, D.A.; Hendrickson, R.J.; Albano, E.A.; Karrer, F.M. Resection of neurogenic tumors in children: Is thoracoscopy superior to thoracotomy? *J. Am. Coll. Surg.* 2006, 203, 699–703.

114. Saad, D.F.; Gow, K.W.; Milas, Z.; Wulkan, M.L. Laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma in children: A report of 6 cases. *J. Pediatr. Surg.* 2005, 40, 1948–1950.

115. Cohn, S.L.; Pearson, A.D.J.; London, W.B.; Monclair, T.; Ambros, P.F.; Brodeur, G.M.; Faldum, A.; Hero, B.; Iehara, T.; Machin, D.; et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG Task Force report. *J. Clin. Oncol.* 2009, 27, 289–297.

116. Murphy, J.M.; La Quaglia, M.P. Advances in the surgical treatment of neuroblastoma: A review. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2014, 24, 450–456.

117. Surgical approaches to neuroblastome review of the operative techniques Federica Fati, Rebeca P, Irene P, Guiseppe M.

118. Califano L. Cervical Ganglioneuroma. Report of a case. *Otolaryngology Head and Neck Surg.* 2001, 124 : 115-16.

119. Leonardis M. Ganglioneuroma of the neck, masquerading as a goiter. *E. J. Surg. Oncol* 2003, 29 : 929-30.

120. Garrizal F. Bilateral and symmetric C1C2 dumbbell Ganglioneuromas producing severe spinal cord compression. *Surg. Neurol.* 2001, 55 : 228-31.

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

122. La Quaglia MP. State of the art in oncology: high risk neuroblastoma, alveolar rhabdomyosarcoma, desmoplastic small round cell tumor, and POST-TEXT 3 and 4 hepatoblastoma. *J Pediatr Surg.* 2014;49:233-240.

123. von Allmen D, Davidoff AM, London WB, et al. Impact of extent of resection on local

control and survival in patients from the COG A3973 study with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2017;35:208- 216.

124. Newman EA, Abdessalam S, Aldrink JH, et al. Update on neuroblastoma. *J Pediatr Surg*. 2018.

125. Holmes K PU, Sarnacki S, Monclair T, Cecchetto G, Gomez Chacon J, et al. Influence of surgical excision on survival in high-risk neuroblastoma revisited after introduction of ch14.18/CHO Immunotherapy in the HR-NBL1/SIOPEN Trial. ASCO2018.

126. Flandin I, Hartmann O, Michon J, et al. Impact of TBI on late effects in children treated by megatherapy for stage IV neuroblastoma. A study of the French Society of Pediatric Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:1424-1431.

127. IGR (2006), [http://www.igr.fr/?p\\_m=pediatrie&p\\_id=2907](http://www.igr.fr/?p_m=pediatrie&p_id=2907)(consulté le 18février 2013).

128. M. Guglielmi et al., «Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: Does it affect the clinical course? », *J. Clin. Oncol.* june 1996.

129. Rubino C Adjadj E, Guerin S, Guibout C, Shamsaldin A, Dondon Mg, et al. Longterm risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood : role of tretment. *Int J Cancer* 2003 ; 107(5) :791-6.

130. Menu-Branthomme A, Rubino C, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Dondon MG, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after tumors during childhood. *Int J Cancer* 2004 ; 110 : 87-93. In.

131. Castelberry RP, Kun LE, Shuster JJ, Altshuker G, Smith IE, Nitschke R, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 789-95. In.

132. Matthay KK , Quach A , Huberty J , Franc BL , Hawkins RA , Jackson H , et al. Iodine-131–metaiodobenzylguanidine double infusion with autologous stem-cell rescue for neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy phase I study. *J Clin Oncol* . 2009;27(7):1020–1025 .

133. Howard JP , Maris JM , Kersun LS , Huberty JP , Cheng SC , Hawkins RA , et al. Tu-

mor response and toxicity with multiple infusions of high dose <sup>131</sup>I-MIBG for refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* . 2005;44(3):232–239 .

134. Johnson K , McGlynn B , Saggio J , Baniewicz D , Zhuang H , Maris JM , et al. Safety and efficacy of tandem <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine infusions in relapsed/refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* . 2011;57(7):1124–1129 .

135. Mastrangelo R , Tornesello A , Lasorella A , Iavarone A , Mastrangelo S , Riccardi R , et al. Optimal use of the <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine and cisplatin combination in advanced neuroblastoma. *J Neurooncol* . 1997;31(1–2):153–158 .

136. Mastrangelo S , Tornesello A , Diociaiuti L , Riccardi R , Rufini V , Troncone L . Treatment with meta-[<sup>131</sup>I]iodobenzylguanidine and cisplatin in stage IV neuroblastoma. *Q J Nucl Med* . 1995;39(4 Suppl 1):69–71 .

137. Mastrangelo S , Tornesello A , Diociaiuti L , Pession A , Prete A , Rufini V , et al. Treatment of advanced neuroblastoma: feasibility and therapeutic potential of a novel approach combining <sup>131</sup>I-MIBG and multiple drug chemotherapy. *Br J Cancer* . 2001;84(4):460–464 .

138. Gaze MN , Chang YC , Flux GD , Mairs RJ , Saran FH , Meller ST . Feasibility of dosimetry-based high-dose <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. *Cancer Biother Radiopharm* . 2005;20(2):195–199.

139. Gaze MN , Wheldon TE , O'Donoghue JA , Hilditch TE , McNee SG , Simpson E , et al. Multi-modality megatherapy with [<sup>131</sup>I]meta-iodobenzylguanidine, high dose melphalan and total body irradiation with bone marrow rescue: feasibility study of a new strategy for advanced neuroblastoma. *Eur J Cancer* . 1995;31A(2):252–256 .

140. Matthay KK , Tan JC , Villablanca JG , Yanik GA , Veatch J , Franc B , et al. Phase I dose escalation of iodine-<sup>131</sup>-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy consortium study. *J Clin Oncol* . 2006;24(3):500–506 .

141. DuBois SG , Matthay KK . Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for the treatment of neuroblastoma. *Nucl Med Biol* . 2008;35(Suppl 1):S35–S48 .

142. Yanik GA , Villablanca JG , Maris JM , Weiss B , Groshen S , Marachelian A , et al. 131I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant* . 2015;21(4):673–681 .
143. Evans , A. E. , G. J. D'angio , J. Randolph «a proposed staging for children with neuroblastoma. » février 1971.
144. *Journal of clinical oncology* , The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report.
145. TNM classification--pediatric tumors Y Hayashi 1, R Ohi, I Okabe, S Todo, M Iwafuchi, Y Tsuchida, H Takahashi, N Ohnuma, K Hashizume, T Miyano, M Saeki, T Honna, J Yokoyama, T Nishi, A Toyosaka, S Suita, S Yamasaki.
146. Neuroblastoma - Childhood: Stages and Groups Approved by the Cancer.Net Editorial Board, 06/2021.
147. R. Blaauwbroek, K. H. Groenier, W. A. Kamps, B. Meyboom-de Jong, et A. Postma, « Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for lifelong follow-up », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 18, no 11, p. 1898-1902, nov. 2007).

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 067

## ورم أرومي عصبي مزدوج التوطين: صعوبات تشخيصية (حوالي حالتين).

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2023 / /

من طرفه

**السيد مروان ملكي**

المزاداد في : 08 أكتوبر 1997 بالرباط

**لنيل شهادة**

**دكتور في الطب**

الكلمات الأساسية: ورم أرومي عصبي مزدوج التوطين، صعوبات تشخيصية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس و مشرف

السيد : كسرى منير  
أستاذ في جراحة الأطفال

عضو

السيد التليكي حسين  
أستاذ في علم الطفيليات

عضو

السيد الراجي منير  
أستاذ في جراحة الأطفال

عضو

السيد زرهوني هشام  
أستاذ في جراحة الأطفال