



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 154 15

**LA PRISE EN CHARGE DU GANGLIONEUROME
ABDOMINAL CHEZ L'ENFANT
(À PROPOS DE 15 CAS)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/10/2015

PAR

Mlle. MOUADDINE AMAL

Née le 05 Octobre 1988 à RIBATE EL KHEÏR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Ganglioneurome - Tumeurs neuroblastiques périphériques - Résection chirurgicale

JURY

M. ABDELHAK M'BAREK.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Chirurgie Pédiatrique	
M. MOUNIR KISRA	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Chirurgie Pédiatrique	
M. KHALID KHATTALA.....	JUGES
Professeur agrégé de Chirurgie Pédiatrique	
M. RACHID OULAHYANE.....	
Professeur agrégé de Chirurgie Pédiatrique	

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADP	: Adénopathie.
AEG	: altération d'état général
ABD	: abdominal
ART	: Artère
CA	: calcification
CADO	: Cyclophosphamide Adriamycine Vincristine.
CARBO	: Carboplatine.
COMT	: Catéchol-O-méthyltransférase
CMT	: Chimiothérapie
CELL	: cellulaire
DIFF	: différencié
DL	: dorso-lombaire
DOPA	: Dopamine.
GNN	: Ganglioneurome
GNB	: Ganglioneuroblastome
F	: féminin
HVA	: Acide homovanillique.
HISTO	: histologique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
INPC	: International Neuroblastoma Pathology Classification.
INRC	: International Neuroblastoma Response Criteria.
INRGSS	: International Neuroblastoma Risk Group Staging System.
INSS	: International Neuroblastoma Staging System.
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique.
IVE	: primitive
LDH	: Lactate déshydrogénase.
MEDULLO	: médullogramme
M	: masculin
MAO	: Monoamine oxydase
MIBG	: Méta-iodo-benzyl-guanidine.
MKI	: Mitosis-Karyorrhexis Index / Index mitose-caryorrexie.

MR	: Mixed Response / Réponse mixte au traitement.
META	: métastase
N	: normal
NF	: non fait
NB	: Neuroblastome.
NGF	: Neuronal growth factor.
PNT	: Tumeurs neuroblastiques périphériques
PDV	: perdue de vue.
PC	: prise de contraste
PERIPH	: peripherique
PUB	: pubienne
Vx	: vaisseaux
RAU	: rétention aigue des urines
Rx	: radiographie
RP	: retroperitonéal
TDM	: tom densitométrie
TM	: tumeur
SUP	: Supérieur
SD	: syndrome
S	: surveillance
SS	: sous surveillance
V	: veine
VCI	: veine cave inferieure
VCI	: Veine cave inférieure.
VMA	: Acide vanylmandélique.
VP16	: EtoposideVP16.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Le système nerveux autonome « Traité d'anesthésie générale » B.Dalens, 2004.

Figure 2. Synthèses des catécholamines.

Figure 3 : schéma montrant les voies de différenciation d'une cellule de crête neurale dont celle donnant naissance aux cellules des ganglions sympathiques et des cellules sécrétant les catécholamines

Figure 4 : Abdomen sans préparation chez deux patients différents

A : ASP, montre une masse para vertébral refoulant les structures digestives, quelques calcifications dispersées (observation 9)

B : ASP sans anomalies décelables.

Figure 5 : (observation 13) Radiographies du bassin et des os chez un patient présentant des douleurs osseuses, et suspect de neuroblastome métastatique à l'os, ne montrant pas des lésions suspectes; absence d'image lytique ou de condensation, respect de l'interligne articulaire, et respect des parties molles.

Figure 6 : Échographie abdominale montre: volumineuse masse rétro péritonéale, échogène, hétérogène, et bien limitée (flèche), correspondant respectivement à une taille de 85*68*43, et à 150*147*130mm de diamètre. (observation 10, 9)

Figure 7: TDM coupe transversale au temps injecté: Volumineux ganglioneurome rétropéritonéal droit mesurant 66*50*37 mm, de densité tissulaire hétérogène, rehaussé faiblement de façon hétérogène après injection du produit de contraste, refoulant intimement la veine cave inférieure. (observation 7)

Figure 8 (observation 9): TDM coupes transversales et reconstruction frontale et sagittale: Volumineux processus abdomino pelvien de 220*136*97mm, à contours nets, polylobés, hypodense, hétérogène, se rehausse faiblement après administration PC, renferme des zones de nécroses hypodenses ainsi que des calcifications.

La masse refoule les structures digestives, engaine l'aorte abdominale et ses branches, et envahit l'espace épidural antérolatéral gauche en regard de L3-L4 avec compression des vaisseaux épiduraux homolatéraux.

Figure 9 : (observation 15)

TDM en séquence injectée; montre une masse latérovértébrale gauche, mesurant 40*40*39, de densité tissulaire, légèrement hétérogène s'étend en endocanalaire dans espace épidural. Elle dépasse la ligne médiane et arrive au contact de l'aorte abdominale qui l'englobe.

Figures 10 : (observation 13)

TDM coupe transversale: Masse de densité tissulaire hétérogène, associée à de multiples images lytiques vertébrales d'origine très probablement secondaire (chez un patient de 12 ans admis initialement pour neuroblastome, qui a mûri en GGN suite à une chimiothérapie)

Figure. 11 : IRM en séquence T2 montre un ganglioneurome en hypersignal T2 par rapport au rein avec extension endocanalaire au niveau de D12, sans anomalie du signal médullaire en regard.

Figure 12 : (observation 13) Scintigraphie osseuse à la 123 mIBG, chez un patient présentant des localisations osseuses fémorale droite occipitale droite et dorsales, probablement d'origine secondaire

Figure.13 (observation 9) TDM abdominale d'un ganglioneurome RP avant et après 4 chimiothérapies (à base de deux cycles de CADO VP16 Cisplatine) montrant une régression de la taille tumorale estimée à 17% (de 220*136*97mm à 150*147*110mm)

Figure 14 : (observation 13) scintigraphie osseuse à la 123 mIBG, avant et après 4 mois de chimiothérapie néo-adjuvante (à base du protocole CADO-VP16-CARBO associé à l'endoxan oral 6 cp /jr, 1S/2 chez un patient présentant des localisations osseuses secondaires fémorale droite occipitale droite et dorsales

Figure 15 : Échographie. Masse bien limitée, hétérogène, avec présence d'échos hyperéchogènes en son sein, située dans la loge surrénalienne droite. (117)

Figure 16: Echographie abdominale montrant un processus lésionnel nodulaire polycyclique intér porto-cave de 31 mm de grand axe associé à de multiples adenopathies au niveau du hile hépatique et intér aorto-cave.

Figure 17 : Processus lésionnel de la loge surrénalienne mesurant 58*47mm de diamètre, hétérogène, avec quelques calcifications. Présence d'adénopathies de la loge péri pancréatique. Ce processus englobe l'aorte et le tronc cœliaque qui restent perméables sans présence de signal doppler au sein de la tumeur.

Figure 18: Aspects en échographie de contraste (Sonovue®). a : prise de contraste centrale de la lésion retardée par rapport au rein ; b : remplissage centripète; c : remplissage complet homogène ; d : temps veineux : lésion hypoéchogène par rapport au rein.

Figure 19 : Aspects tomodensitométriques. a : tumeur iso dense par rapport au rein ; b : tumeur hypodense par rapport au rein ; c : temps veineux : prise de contraste centrale ; d : temps tardif : augmentation de la densité de la zone centrale.

Figure 20 : TDM

a : vue sagittale, ganglioneurome hypodense retro péritonéal gauche responsable d'une compression du rein et de son pédicule rénale et de l'aorte abdominale

b : Lésion tumorale latérovértébrale gauche, s'étendant au foramen intervertébral gauche au niveau de L4-L5, elle comprime le nerf L4, avec élargissement du trou de conjugaison, mais, sans lyse osseuse en regard.

Figure 21 : TDM, coupe transversale, montrant une biopsie scano-guidée.

Figure. 22: IRM abdominale en coupe coronale T1 (a) et T2 (b)

a : T1 : hyposignal de la lésion par rapport au muscle psoas et au rein droit.

b : T2 : hypersignal central par rapport au rein droit et au muscle, et en coupe axiale après injection de Gadolinium (c) fait de façon hétérogène périphérique

Figure 23 : IRM montre les rapports vasculo-nerveux du ganglioneurome abdominal

A: Masse pelvienne présacrée, entre en rapport intime avec les racines nerveuses sacrées, sans envahissement osseux. B : Les images pondérées en T1 montrent une masse hétérogène rétro-péritonéale de 6 cm de grand axe avec compression de la veine cave inférieure et la veine porte.

Figure 24:Ganglioneurome surrénalien gauche, avec extension en sablier endocanalaire latéro-vertébral en regard de D12 , sans anomalies de signal médullaire

Figure.25. Moyenne et écart type (barres noires) de la valeur de l'ADC du neuroblastome (NB), et non-neuroblastome (NNB) (ganglioneurome et ganglioneuroblastome) ainsi que pour le muscle psoas. (126)

Figure 26 : 1-. Neuroblastome chez un nourrisson de 11 mois. Image (A) coupe axiale pondérée en T2 (TR / TE 14 140/118 ms). (B) Echo-plan l'image axiale pondérée en diffusion (TR / TE 5000/80 ms; b = 800). (C) cartographie de diffusion-ADC. (126)

2- Ganglioneurome chez une petite fille de 4 ans. (A) image en coupe sagittale, en pondération T2 (TR / TE 3470/73 ms). (B) Echo-plan l'image axiale pondérée en diffusion (TR / TE 5000/80 ms; b = 800). (C) cartographie de Diffusion ADC.

Figures. 27: IRM d'un ganglioneuome chez un enfant de 1 an. En couleur animation 3-D (d) déplacement de l'artère iliaque est démontrée. Les plans virtuels sont exactement corrélés à l'anatomie de la tumeur. (127)

Figure 28 : FDG-PET-CT: lésion modérément hyper métabolique.

Figure 29 : volumineux ganglioneurome bien circonscrits disséqué en deux, mesure 9 x 4 x 6 cm, homogène, de couleur jaunâtre, fermes, non-lobulée. Le tissu adipeux annexé à la lésion;

Figure 30 : Pièce d'exérèse d'un ganglioneurome rénal

Figure 31: cellules ganglionnaires matures (flèche blanche), au sein d'un stroma de cellules de Schwann (flèche noire). Aucune nécrose ou mitose.

Figure 32: Etude immunohistochimique montre des cellules ganglionnaires présentant une forte positivité cytoplasmique de la protéine S-100

Figure 33. Vim (a) et NSE (b) + : L'immunocoloration à la vimentine et à NSE confirme la présence de cellules ganglionnaires (flèches longues; grossissement $\times 20$).

figure.34: Ganglioneurome composite au phéochromocytome, dont l'IHC montre : a : la tumeur se compose de deux compartiments distincts: un phéochromocytome et ganglioneurome (H & E $\times 40$). b: Les cellules chromaffines sont fortement positives pour la chromogranine A, et les cellules ganglionnaires sont négatives ou faiblement positives pour la chromogranine A (Environ $\times 100$).

Figure.35 : Image microscopique d'un ganglioneurome lipomateux montrant un tissu adipeux abondant (flèche longue), des cellules de Schwann (pointes de flèche) et des fibres nerveuses observées dans la forme ondulée soit entrelacé (grossissement $\times 20$).

Figure.36. Aspects histologiques. (45)

A—B. Dans la muqueuse colique, des glandes sont dissociées par une prolifération de cellules fusiformes d'allure schwannienne

C. Des cellules ganglioneuronaires intramuqueuses sont visibles

D. Aspect hyperplasique des plexus sous-muqueux qui comportent de nombreuses cellules ganglioneuronales

Figure 37 : neuroblastome, étude macroscopique, et microscopique

Figure 38: Ganglioneuroblastome, étude microscopique

Figure 39. Classification selon l'INPC. D'après Peuchmaur. (169)

Figure 40: Modèle de succession des événements génétiques rendant compte des différentes variétés de neuroblastome. Corrélation avec les caractéristiques anatomopathologiques, cliniques et évolutives.

Figure 41: Figure 41: volumineuse masse bilobée se prolabant le long du pédicule vasculaire droit, opérée par voie sous costale droite.

Figure 42: image peropératoire montrant la dissection de la tumeur en utilisant un scalpel harmonique au cours de l'excision laparoscopique d'un ganglioneurome mesurant 17×10 cm (229)

Figure .43. Image illustrant les différentes étapes de dissection du ganglioneurome.

Figure 44. Stratégies thérapeutiques des neuroblastomes diagnostiqués chez des enfants de moins d'un an (selon l'institut Gustave-Roussy Septembre 2004).

Figure 45 : TDM abdominale d'un ganglioneurome RP avant et après 4 chmiothérapie (à base de deux cycles de CADO VP16 Cisplatine) montrant une régression de la taille tumoral estimée à 17% (de 220*136*97mm vers 150*147*110mm)

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau.1. Répartition géographique des patients.

Tableau 2 : caractéristique épidémio-cliniques des patients

Tableau 3 : caractéristiques biologiques et radiologiques des patients

Tableau 4 : caractéristiques anatomopathologiques des patients

Tableau 5 : Classification de l'International Neuroblastoma Staging System

Tableau 6 : prise en charge thérapeutique des patients

Tableau 7 : Classification du neuroblastome en sous-types.

Tableau 8. Classification INRG/INRGSS

Tableau 9. Classification TNM (CS : clinical staging).

Tableau 10. Classification TNM post-chirurgicale (PS).

Tableau 11. Classification INRC.

SOMMAIRE

INTRODUCTION :	14
RAPPELS :	16
I. ANATOMIQUE.....	16
II. PHYSIOLOGIQUE	19
III. EMBRYOLOGIQUE	21
MATERIELS ET METHODES	24
I. CRITERES D'INCLUSION.....	24
II. CRITERES D'EXCLUSION	24
III. FICHE D'EXPLOITATION	25
RESULTATS	31
I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	31
1. Age	31
2. Sexe.....	32
3. Répartition géographique.....	33
4. Localisations	34
5. Manifestations cliniques	35
II. MOYENS DIAGNOSTIQUES.....	39
1. Imagerie	39
2. Biologie.....	48
3. Analyse anatomopathologique.....	49
3-1 Préopératoire	49
3-2 Postopératoire	51
4. Etude génétique	52
III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	56
1.Chirurgie	56
1-1 Voie d'abord chirurgicale	56
1-2 Résultats opératoires	57
2. Chimiothérapie	58
2-1 Néo-adjuvante.....	58
2-2 Adjuvante	61
2-3 Palliative	62
IV. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE.....	63
V- CRITERES DE SURVEILLANCE	65

VI- EVOLUTION.....	66
VII- REcul	67
DISCUSSION	69
I. EPIDEMIOLOGIE.....	69
1. Fréquence.....	69
2. L'âge.....	70
3 Le sexe	71
4. Localisation	71
5. Ethnie et environnement	74
6. Facteurs épidémiologiques.....	75
II. PATHOGENIE.....	75
III. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	78
1. Les signes généraux	78
2. Les signes fonctionnels	79
3. Les signes physiques	84
IV. EXAMENS PARACLINIQUES.....	85
1. Bilan biologique	85
2. Bilan radiologique	89
3. Etude anatomopathologique	112
3-1-Prélèvements anatomopathologiques	112
• Prélèvements cytologiques	112
• Biopsie endoscopique ou chirurgicale.....	113
• Analyse de la pièce chirurgicale d'exérèse.....	114
3-2-Analyse anatomopathologique	115
• Etude macroscopique.....	115
• Etude microscopique.....	117
• Analyse immunohistochimique.....	120
• Variétés histologiques.....	122
• Classification SHIMADA.....	124
4. Apports de la cytogénétique et de la biologie moléculaire	130
V- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	134
1. Ganglioneurome rétroperitoneal	135
2. Ganglioneurome surrénalien	138

VI- ASSOCIATIONS LESIONNELLES.....	139
VII- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	144
1. Traitement chirurgical	144
a. But.....	144
b. Etude de la résécabilité de la tumeur	145
c. Impératifs préopératoires.....	146
d. Voie d'abord chirurgicale	146
e. Geste chirurgical.....	153
f. Indication chirurgicale.....	154
g. Difficultés et complications chirurgicales.....	155
2. Chimiothérapie.....	158
3. Radiothérapie	162
a. Radiothérapie externe.....	162
b. Radiothérapie ciblée par 131 I-MIBG.....	163
VIII. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES.....	164
1. Classification INSS	164
2. Classification INRG/INRGSS.....	165
3. Classification TNM.....	167
4. Classification INRC	168
IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC	168
1. Evolution	168
1-1 Préopératoire	168
1-2 Postopératoire	169
1-3 Modalités de surveillance	170
1-4 Possibilités évolutivités malignes	171
2. Pronostic.....	173
X. CONCLUSION	175
XI. RESUME	176
XII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	179

INTRODUCTION

Le ganglioneurome est une tumeur neuroblastique bénigne du système nerveux sympathique périphérique. Il est issu des cellules de la crête neurale et localisé le long de leur axe de migration, de la base du crâne au pelvis, en passant par le cou, médiastin postérieur et la région rétropéritonéale (1, 2, 3)

Il s'agit d'une tumeur rare, dont la fréquence représente 0,1 à 0,5% de l'ensemble des tumeurs nerveuses (4). Elle se voit plus fréquemment chez le grand enfant voire l'adolescent et l'adulte jeune au cours des deuxième ou troisième décennies (5).

Le ganglioneurome se développe silencieusement jusqu'à ce qu'il atteigne un volume considérable, entraînant une variété de symptômes non spécifiques attribués à des effets de masse locale sur les structures adjacentes (6, 7)

Ce sont des tumeurs bien différenciées faisant partie des neurocristopathies, qui tendent à reproduire l'architecture d'un ganglion sympathique(8). Elles sont formées de :

- cellules nerveuses ganglionnaires matures avec leurs cellules satellites
- fibres nerveuses
- cellules de Schwann
- fibroblastes accompagnés de tissu fibreux collagène (9)

Contrairement aux neuroblastomes et aux ganglioneuroblastomes, le ganglioneurome est constitué de cellules ganglionnaires matures, complètement différenciées, sans malignité potentielle et sans pouvoir métastatique (2, 6, 10).

La chirurgie représente le traitement de choix de ces tumeurs, son but est l'excision complète de la lésion sans endommager les structures environnantes tout en assurant un minimum de morbidité.

Le traitement néoadjuvant n'est pas justifié en raison de la nature bénigne de la maladie (6, 7, 11). Néanmoins, il est d'indication fréquente, vu l'incapacité d'affirmer avec certitude le caractère totalement bénin de la tumeur avant une étude détaillée de la pièce d'exérèse chirurgicale.

Ce sont des tumeurs qui, bien que bénignes, posent des problèmes parfois difficiles à résoudre, à savoir :

- problème de diagnostic clinique malgré les investigations complémentaires.
- problème de diagnostic histologique.
- problèmes thérapeutiques par l'intimité de leurs rapports avec les organes de voisinage, surtout vasculaires, rendant leur exérèse difficile, voire dangereuse (12).

Les objectifs de notre étude sont :

- D'étudier le profil épidémiologique, clinique et évolutif du ganglioneurome abdominal.
- D'évaluer les difficultés diagnostique liées à cette tumeur
- D'apprécier la place de la chirurgie dans le traitement du ganglioneurome.

RAPPELS

I- 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 médullo-surrénale 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. A 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.

2- Les rameaux communicants :

Les ganglions de la chaîne sympathique sont reliés au système nerveux cérébro-spinal par un ou plusieurs filets nerveux , connus sous le nom de rameaux communicants :

- Les rameaux communicants blancs allant des centres végétatifs du névraxe aux ganglions latéro-vertébraux.
- Les rameaux communicants gris allant des ganglions latéro-vertébraux aux nerfs rachidiens, ils assurent l'innervation sympathique du territoire de ces nerfs.

3- Les ganglions et nerfs périphériques :

Ces ganglions périphériques peuvent être répartis en deux catégories :

- les uns sont placés en avant de la colonne vertébrale à plus ou moins grande distance des organes qu'ils innervent, ce sont les ganglions prévertébraux .
- les autres occupent l'épaisseur même des viscères , ce sont les ganglions viscéraux ou intramuraux.

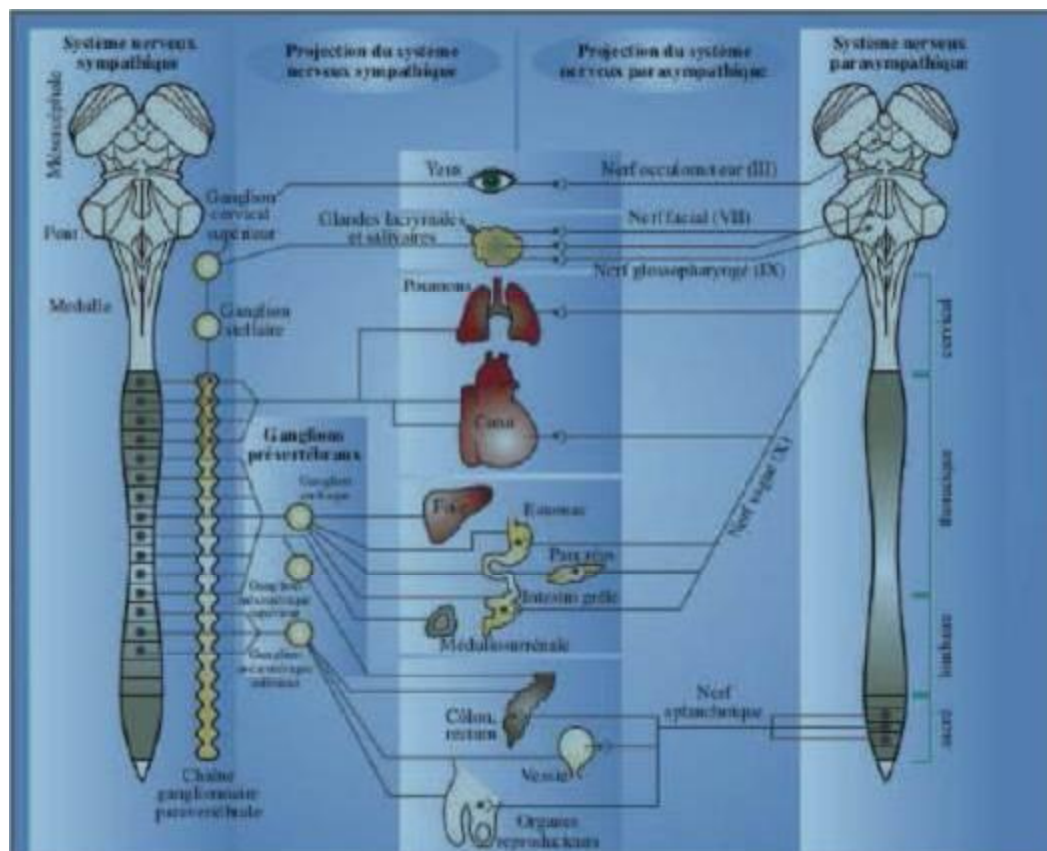


Figure 1. Le système nerveux autonome « Traité d'anesthésie générale » B.Dalens, 2004.

II -PHYSIOLOGIQUE

1 - Les catécholamines :

Les tumeurs neuroblastiques possèdent l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse et la dégradation des catécholamines dont les métabolites; l'acide vanylmandélique (VMA) et l'acide homovanilique (HVA) sont retrouvés dans les urines ou il peuvent être dosés. Le ganglioneurome mature est rarement sécrétant. Le caractère sécrétant de ces ganglioneuromes matures est affirmé sur la disparition des troubles liés à l'excrétion hormonale, après exérèse chirurgicale.

Les cellules tumorales peuvent synthétiser la noradrénaline, mais celle ci est habituellement déjà dégradée dans la cellule tumorale, grâce à son équipement enzymatique, libérée dans la circulation sous forme de méthoxy-hydroxy-phényl-glycol, et éliminée dans les urines sous forme de VMA. D'autres cellules ne synthétisent que la dopamine, qui peut être éliminée sous forme de HVA.

A noter que ces métabolites n'ont aucune activité hypertensive. Ils peuvent être dosés sur des urines de 24 heures à l'aide de la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), qui donne des résultats fiables. Des faux positifs sont favorisés par certains aliments (banane, vanille, chocolat) ou médicaments (tétracyclines, inhibiteurs de la monoamine oxydase [IMAO] .

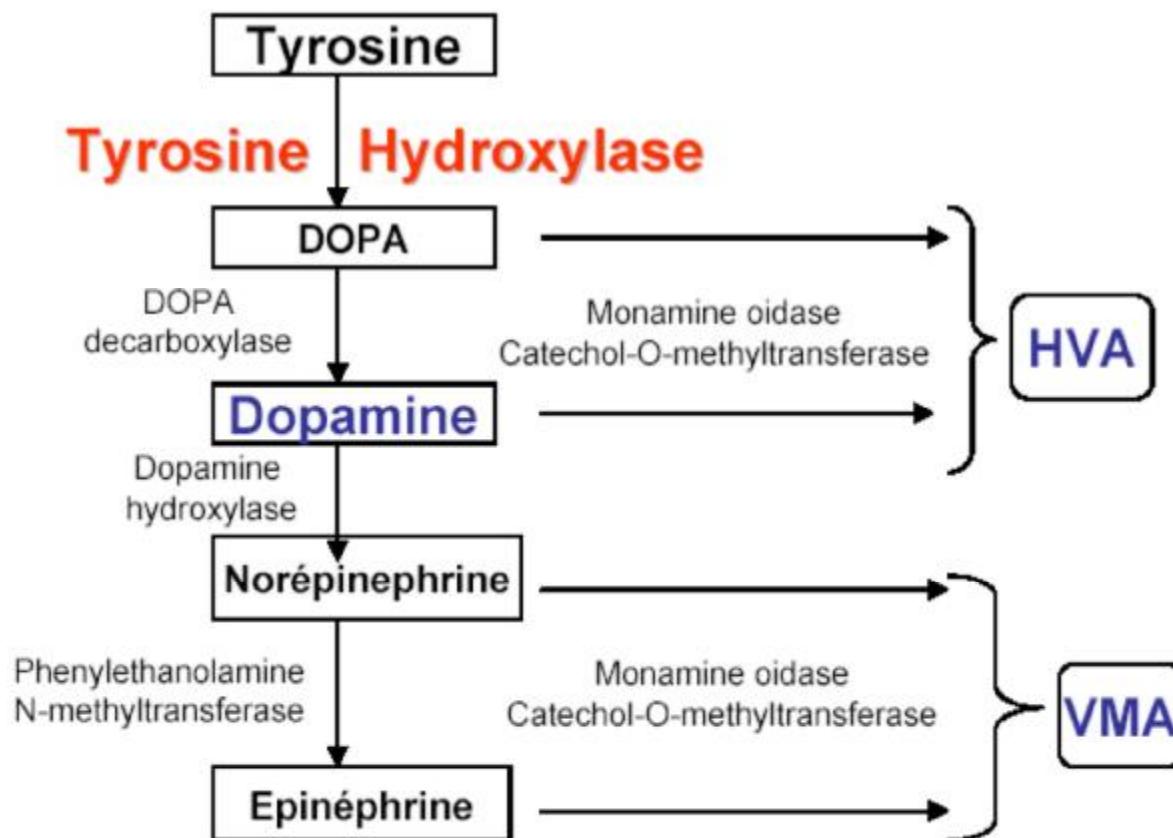


Figure 2. Synthèses des catécholamines.

2- Peptide vasoactif intestinal ou 'VIP' :

Le VIP est un polypeptide qui présente des effets vasodilatateurs périphériques notamment mésentériques d'où sa dénomination: peptide vasoactif intestinal.

Il stimule la production d'adényl cyclase par les cellules muqueuses de l'intestin grêle et augmente la synthèse d'AMP cyclique, ce qui augmente la sécrétion d'eau et d'électrolytes par la muqueuse intestinale entraînant une diarrhée liquidienne chronique.

Cette association n'est retrouvée que dans 2% des tumeurs neuroblastiques.

III - EMBRYOLOGIQUE :

Une connaissance fine sur les tumeurs neuroblastiques et en particulier du ganglioneurome, implique une bonne compréhension de l'origine embryologique de cette tumeur, ce qui nous aide à élucider les différents degrés de maturation possibles, ainsi que la grande variété de ses localisations.

Tout commence à partir de l'organogénèse des dérivés ectoblastiques où on assiste à un rapprochement des crêtes neurales pour former la gouttière neurale qui donnera le tube neural au 21^{ème} jour. C'est la neurulation. Juste avant la fermeture complète de la gouttière neurale, se détachent des deux crêtes nerveuses des groupes de cellules qui formeront de part et d'autre le tube neural : les crêtes ganglionnaires ou crêtes neurales qui deviendront les bandelettes ganglionnaires, qui donneront :

- les ganglions sympathiques
- les para ganglions et en particulier la médullo-surrénale.

Quant au tube neural, il donnera le névraxe.

Sur le plan cellulaire, les sympathogonies, cellules souches indifférenciées issues des crêtes neurales, migreront dès la 5^{ème} semaine du développement, le long de la corde dorsale, et donneront deux lignées cellulaires :

- les phéochromoblastes : à l'origine des cellules des para ganglions (tissus chromaffines) se trouvant dans la région rétro-péritonéale; en particulier dans la surrénale, les chaînes sympathiques thoraciques et abdominales, les glandes génitales et l'épicarde. Les cellules sécrètent toutes des catécholamines.
- les sympathoblastes : qui vont subir une maturation, pour donner les cellules des ganglions sympathiques latérovértébraux, s'étendant de la région cervicale à la région lombo-sacrée, et les ganglions viscéraux (ganglions pré viscéraux,

comme le plexus solaire et intra -viscéral comme le plexus de Meissner et d'Auerbach).

Les cellules de la crête neurale sont initialement des cellules souches pluripotentes, mais leur potentiel de différenciation se restreint avec le développement. Elles peuvent demeurer indifférenciées, elles sont alors appelées neuroblastes, ou se différencier en cellules ganglionnaires et en cellules de Schwann; elles sont alors considérées matures.

Les cellules de la crête neurale peuvent subir une transformation maligne; il s'agit alors de tumeurs neuroblastiques, qui comprennent les tumeurs des ganglions du système nerveux sympathique et de la médullosurrénale. Certaines caractéristiques communes se retrouvent dans la famille des tumeurs neuroblastiques: la différenciation spontanée ou induite par thérapie des neuroblastes primitifs en éléments matures donnant ainsi au ganglioneurome la possibilité de régression spontanée et une vaste hétérogénéité des comportements clinique et pronostic.

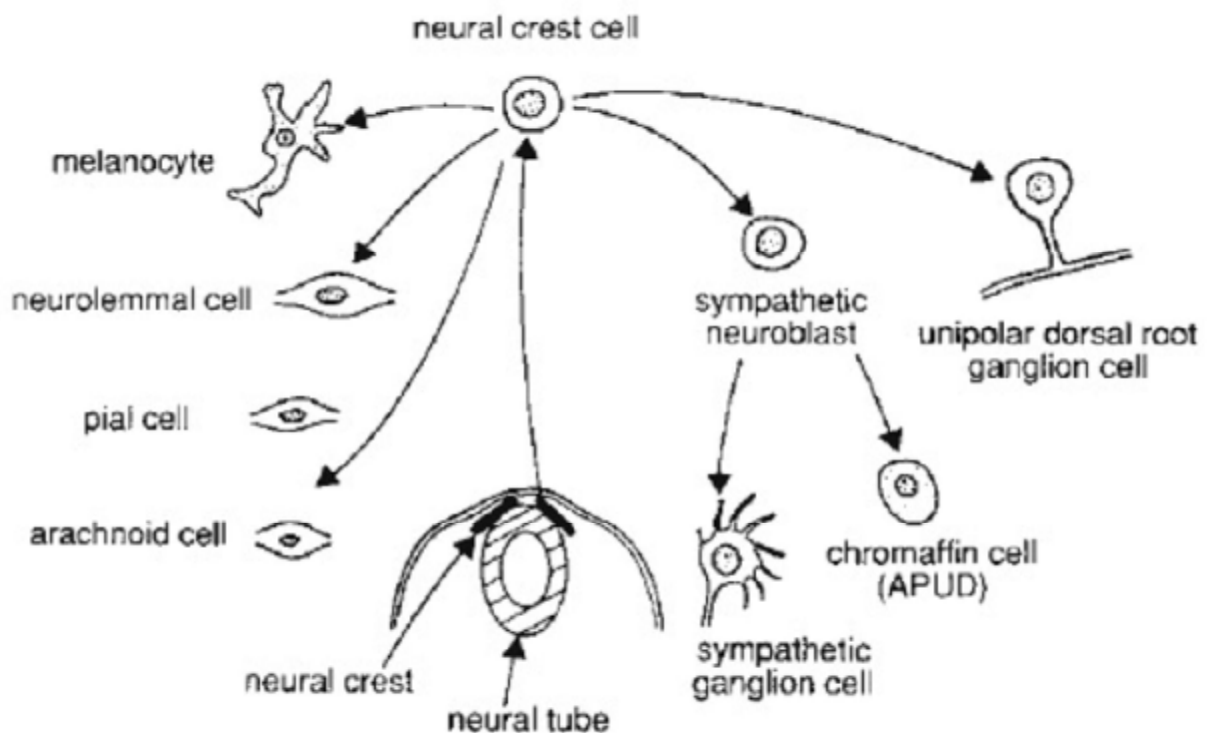


Figure 3 : schéma montrant les voies de différenciation d'une cellule de crête neurale dont

Celle donnant naissance aux cellules des ganglions sympathiques et des cellules sécrétant les catécholamines.

MATERIELS ET METHODES

Notre travail se base sur une étude rétrospective, regroupant des patients pris en charge au Service de la Chirurgie A Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants du CHU IBN SINA de Rabat, en collaboration avec le Service d'Hémo-oncologie du même Hôpital.

Notre série s'étale sur une période de 14 ans, allant de mars 2000 au mois de juillet 2014.

Les dossiers ont été sélectionnés selon les critères suivants :

I - CRITERES D'INCLUSION :

- o Les cas de ganglioneurome à localisation abdominale chez les enfants (âge moins de 15 ans)
- o Les patients traités chirurgicalement, quel que soit la technique chirurgicale ;
- o Les patients chez lesquels la prise en charge a été faite entièrement par l'équipe du service
- o Un recul postopératoire minimum de 02 mois.

II - CRITERES D'EXCLUSION :

- o les patients ne répondant pas à la définition d'un ganglioneurome abdominal rétro-péritonéal
- o un âge supérieur à 15 ans
- o Recul insuffisant

Ont été ainsi retenu 15 dossiers d'enfants suivis pour ganglioneurome abdominal. Les dossiers médicaux de chaque patient ont été consultés, nous avons pu recueillir des informations concernant l'âge, le sexe, le bilan radio-clinique, le type histologique et le stade de la maladie. ont été analysé les différents moyens thérapeutiques et les résultats obtenus selon la fiche d'exploitation suivante :

III - FICHE D'EXPLOITATION :

I. Identité:

Nom/ Prenom : ,Age : ,Sexe: ,Ville de résidence :

N° de dossier : ,N° hospitalisation

II. Antécédents :

1- Personnels :

2- Familiaux :

III. Clinique :

1- Circonstances du diagnostic :

1-1 Age du diagnostic: Avant 7 ans ☐ , Apres 7 ans ☐

1-2 Découverte: fortuite ☐ lors des signes d'appels ☐ , type :

1-2-1 Signes généraux :

*Altération de l'état général: oui ☐ non ☐

**Perte ou stagnation pondérale: oui ☐ non ☐

**Courbe thermique

1-2-2 Signes fonctionnels

*Signe de compression : oui ☐ non ☐

- Digestive : oui ☐ non ☐

- Urinaire: oui ☐ non ☐

- Gynécologiques : oui ☐ non ☐

- Vasculaire : oui ☐ non ☐

- Nerveuse : oui ☐ non ☐

-Signes de compression Médullaire : oui ☐ non ☐

*Douleur abdominale oui ☐ non ☐ (siège : Irradiation :)

*Signe d'envahissement tumoral: oui ☐ non ☐

-adénopathies périphérique : oui ☐ non ☐

-nodule sous cutanée oui ☐ non ☐

-douleurs osseuses : oui ☐ non ☐ (siège :)

-signes d'insuffisance médullaire : oui ☐ non ☐

*Signe d'imprégnation hormonale: oui ☐ non ☐

* Syndrome associées: oui ☐ non ☐ (type :)

1-2-3 Signes physiques :

*Masse abdominale: oui ☐ non ☐ (caractères : ☐)

**Hépatomégalie : oui ☐ non ☐ (caractéristiques :)

**Splénomégalie : oui ☐ non ☐ (caractéristiques :)

*Adénopathies oui ☐ non ☐ (caractéristiques :)

IV. Examens paracliniques :

1- Biologie :

1-1 Numération formule sanguine :

1-2 Ferretine

1-3 Dosage hormonal: oui ☐ non ☐

Catécholamines urinaires: oui ☐ non ☐ (Taux :)

LDH : oui ☐ non ☐ (Taux :)

VIP : oui ☐ non ☐ (Taux :)

Androgènes : oui ☐ non ☐ (Taux :)

Autre :

1-5 medollugramme : oui ☐ non ☐

Métastase médullaire : oui ☐ non ☐

2-Radiologie :

2-1 Abdomen sans préparation : Opacité para vertébrale oui ☐ non ☐

Syndrome de masse refoulant les clartés digestives oui ☐ non ☐

Calcification oui ☐ non ☐

Atteinte osseuse oui ☐ non ☐ (type :)

2-2 Radiographie thorax : oui ☐ non ☐

Masse pulmonaire : oui ☐ non ☐

Masse médiastinale : oui ☐ non ☐

Masse pleurale : oui ☐ non ☐

Signe d'atteinte osseuse : oui ☐ non ☐

2-3 Radiographie squelette osseux oui ☐ non ☐

Signe de lyse osseuse oui ☐ non ☐

Condensation oui ☐ non ☐

Lacune osseuse oui ☐ non ☐

2-4 Echographie abdominale : oui ☐ non ☐ (date :)

Taille : inf à 50 mm ☐ sup à 50 mm ☐

Localisation : Surrénale : oui ☐ non ☐ (droit ☐ , gauche ☐ , bilatérale ☐)

Rétro péritoine : oui ☐ non ☐

Masse tissulaire : oui ☐ non ☐

Bien limitée : oui ☐ non ☐

Échogène : oui ☐ non ☐

Hétérogène: oui ☐ non ☐

2-5 Tomodensitométrie abdominale:

-Taille : inf. à 50mm ☐ , sup à 50mm ☐ (taille : mm)

- Localisation -surrénale : oui ☐ non ☐

- Retro péritoine oui ☐ non ☐

-Densité tissulaire : oui ☐ non ☐

-Hétérogène oui ☐ non ☐

- Prise de contraste hétérogène oui ☐ non ☐

-Calcifications oui ☐ non ☐

-Nécrose tissulaire oui ☐ non ☐

-Envahissement vasculaire oui ☐ non ☐

-Extension endocanalaire oui ☐ non ☐

-Localisations secondaires oui ☐ non ☐

à Adénopathies oui ☐ non ☐ (siège : taille : mm)

à signes d'atteinte osseuse : oui ☐ non ☐ (siège :)

à Autres : oui ☐ non ☐ ()

2-6 IRM abdominale: oui ☐ non ☐ (date :)

Masse hypo intense en séquence T1 oui ☐ non ☐

Masse hyper intense en séquence T2 oui ☐ non ☐

Extension tumorale en sablier oui ☐ non ☐

2-7 Scintigraphie osseuse à la 123 I-MIBG : oui ☐ non ☐

Localisations secondaire détectées : oui ☐ non ☐ (site :)

3-Analyse anatomopathologique

3-1 préopératoire : oui ☐ non ☐ (dates :)

3-1-1-Biopsie réalisée au niveau de: *La masse abdominale : oui ☐ non ☐

*Ganglion périphérique : oui ☐ non ☐

*Nodule cutané : oui ☐ non ☐

3-1-2- Type histologique : neuroblastome ☐ ganglioneuroblastome ☐ GGN ☐

3-1-3-différentiation: bien différenciée ☐ moyennement différenciée ☐ mal diff ☐

4-Etude génétique : oui ☐ non ☐; Amplification N-myc : oui ☐ non ☐

V.Traitement :

1- Traitement néo-adjuvant :

1-1-Chimiothérapie: oui ☐ non ☐ (Date de début : date de fin :)

1-1-1 Protocole :

* CADO : oui ☐ non ☐ ,nombre de cures/cycles:

*VP16 –Cis platine: oui ☐ non ☐ ,nombre de cures/cycles:

*VP16 –CARBO: oui ☐ , non ☐ ,nombre de cures/cycles:

*Autres protocoles : ,nombre de cures/cycles :

1-1-2 durée : mois (Date de début : date de fin :)

1-2-Radiothérapie : oui ☐ non ☐ (dose : date de début : date de fin :)

* Evaluation après traitement néo-adjuvant (TNA) :

**Tumeur primitive : taille initiale : mm, taille après TNA : mm

***Localisation secondaire : oui ☐ non ☐ (taille initiale , taille après TNA :)

2- Traitement Chirurgical oui ☐ non ☐ (date :)

2-1-Voie d'abord chirurgicale:

2-1-1- cœlioscopie : oui ☐ non ☐

2-1-2- laparotomie : oui ☐ non ☐

2-1-2-1- Type Transversale sus-ombilicale : oui ☐ non ☐

2-1-2-2- Autre type :

2-2- Résection : complète ☐ incomplète ☐ (cause:)

3- Traitement adjuvant oui ☐ non ☐

3-1 Chimiothérapie: non ☐ oui ☐

3-1-1Protocole :

* CADO : oui ☐ non ☐ ,nombre de cures/cycles:

*VP16 –Cis platine: oui ☐ non ☐ ,nombre de cures/cycles:

*VP16 –CARBO: oui ☐ , non ☐ ,nombre de cures/cycles:

*Autres protocoles : ,nombre de cures/cycles :

3-1-2 durée : mois (Date de début : date de fin :)

3-2-Radiothérapie : oui non (dose : date de début : date de fin :)

VI. Anatomopathologie pièce chirurgicale : oui ☐ non ☐ (date :)

Limite d'exérèse saine : oui ☐ non ☐

Présence de cellules matures : oui ☐ non ☐

Présence de Calcifications : oui ☐ non ☐

Présence de nécrose : oui ☐ non ☐

Présence d'atypies cellulaire : oui ☐ non ☐

Présence de blastes : oui ☐ non ☐

Type histologique : neuroblastome ☐ ganglioneuroblastome ☐ ganglioneurome ☐

Différenciation : bien différenciée ☐ moyennement différenciée ☐ mal diff ☐

VII.Evolution :

1-Recul : de mois

2- Rémission : oui ☐ non ☐

3-Complication : oui ☐ non ☐

4-Récidive : oui ☐ non ☐ ,

5-Transformation maligne : oui ☐ non ☐

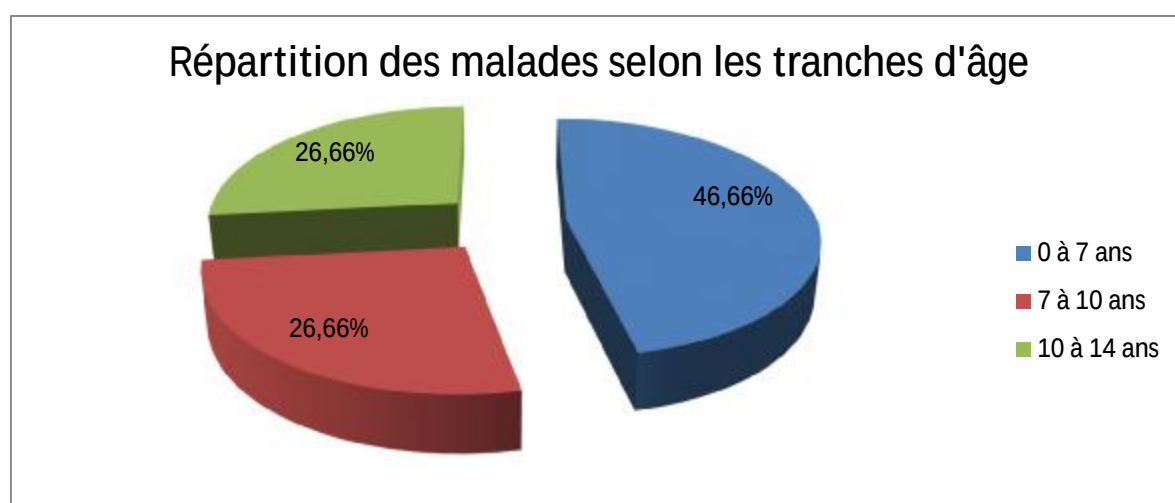
6-Survie : mois

RESULTATS :

I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS :

1 - Age :

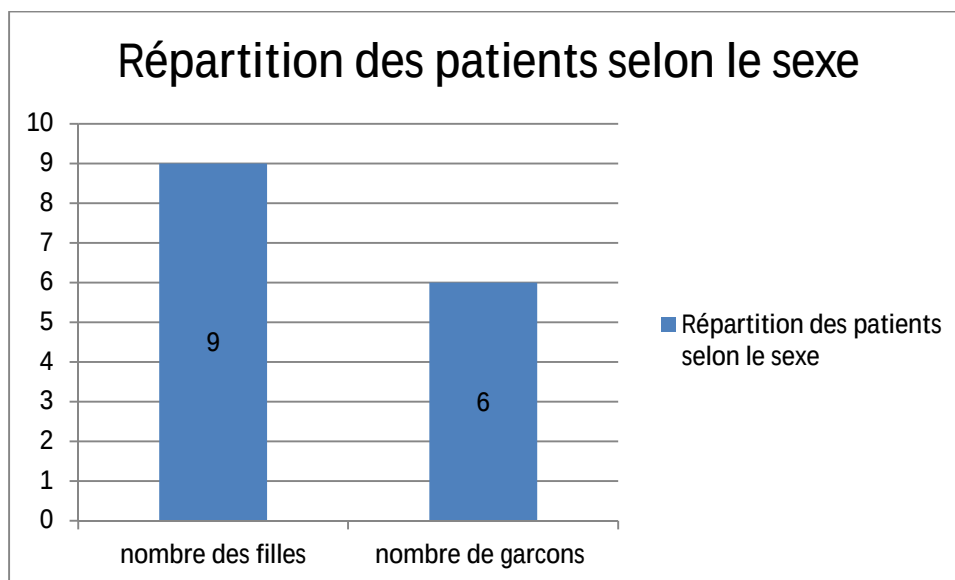
Notre travail a concerné 15 enfants, dont l'âge se situe dans une fourchette allant de 11 mois à 14 ans, avec une moyenne d'âge de 6 ans et demi (78 semaines).



Graphique 1: Répartition selon les tranches d'âge

2-Sexe :

Parmi nos 15 patients le nombre de filles est de 9 et celui des garçons est de 6, ce qui montre une prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 1,5 .



Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe

3-Répartition géographique :

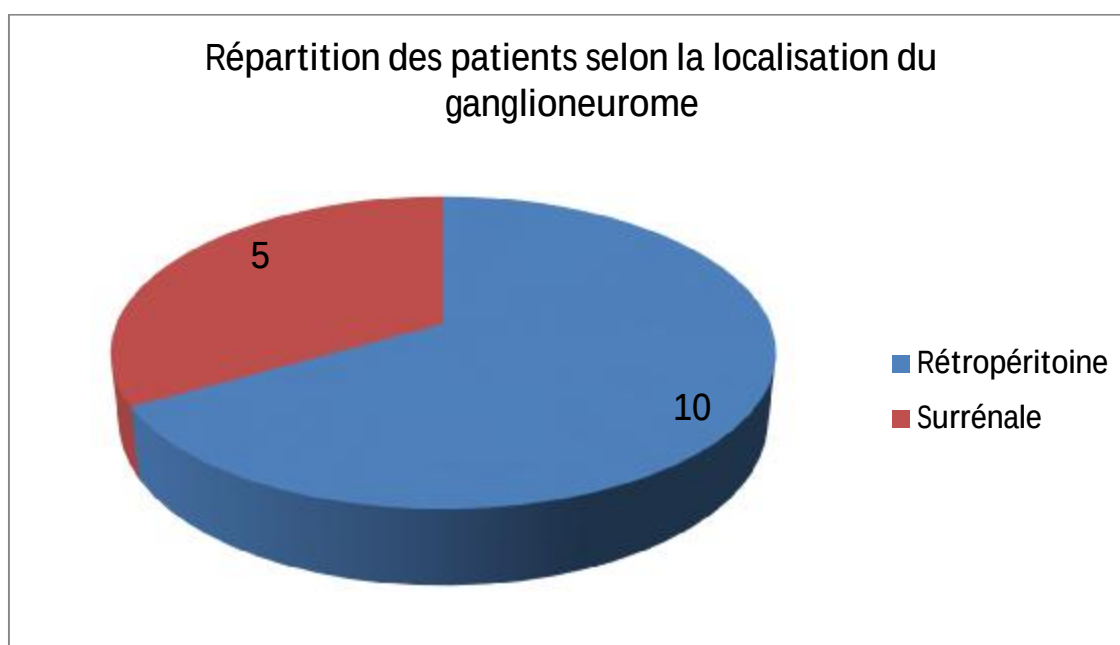


Tableau.1. Répartition géographique des patients.

Villes	Nombre de cas
Kenitra	3 cas
Rabat - Salé	3 cas
Tanger	2 cas
Oulmès	1 cas
Taounât	1 cas
Séfrou	1 cas
Oujda	1 cas
Chaouen	1 cas
Ouazzane	1 cas
Sidi- kacem	1 cas

4-Localisation :

Site de la tumeur	Nombre de cas
Rétro péritoine gauche	8
Rétro péritoine droit	2
Surrénale gauche	2
Surrénale droite	3

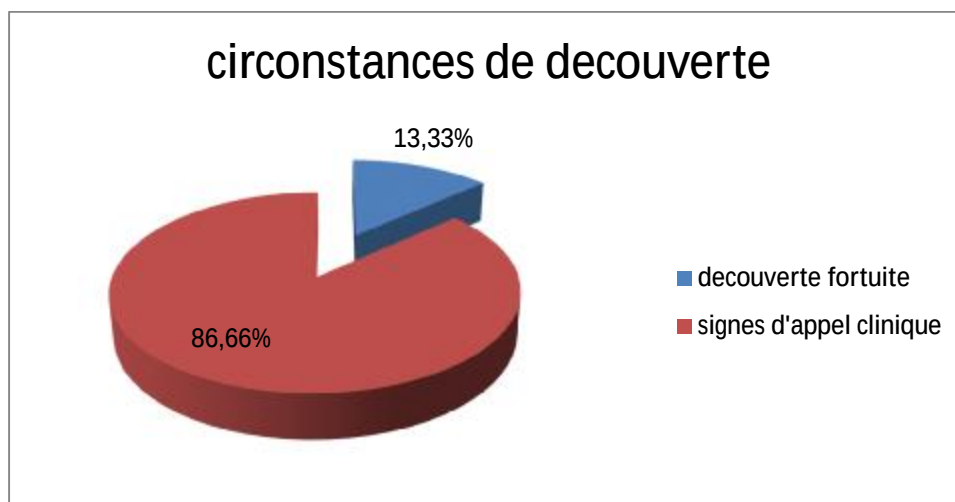


Graphique.3: Repartition des patients selon la localisation du ganglioneurome

5. Manifestations cliniques :

La découverte est fortuite chez 2 de nos patients, au décours d'un bilan radiologique intéressant une autre affection (observation 8, 15).

Elle est suscitée par des signes d'appels clinique est chez 13 patients



Graphique 4 : circonstances de découverte

Le mode de révélation le plus fréquent chez nos malades, il est fait de symptômes non spécifiques :

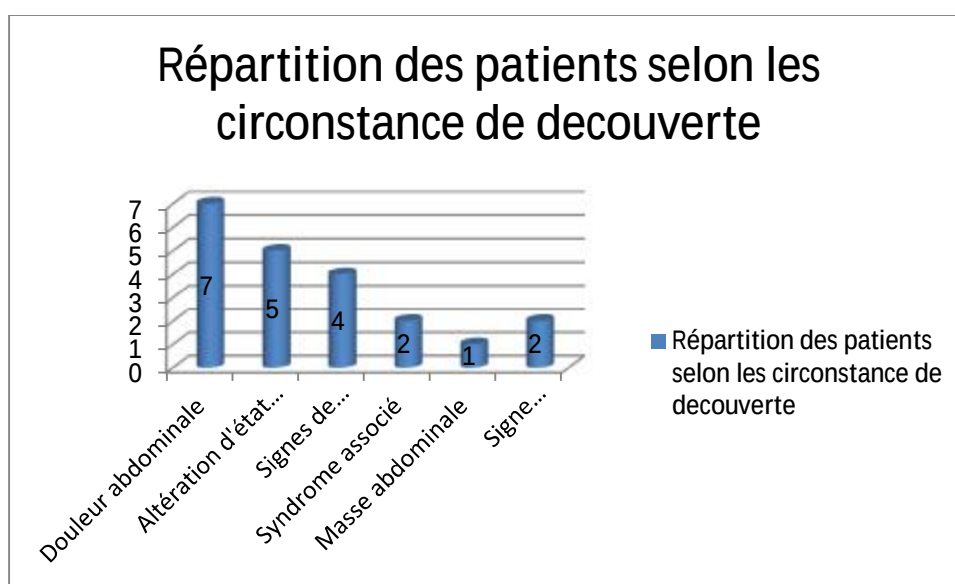
-La douleur abdominale diffuse ou localisée, présente chez 7 patients, est le signe le plus fréquent dans notre série :

- 2 cas de douleurs abdominale diffuse,
- 1 cas de douleur péri -ombilicale,
- 1 cas de douleur au niveau de hypochondre droit,
- 2 cas de douleur au niveau des flancs droit et gauche, dont un associé à une altération d'état général,

- 1 cas de douleur épigastrique, associant des signe de compression digestive
 - o dont 4 cas sont révélés par des douleurs diffuses, du flanc gauche et péri ombilicales.
 - o dont 3 cas révélés par des douleurs localisées au niveau de l'hypochondre droit, épigastrique, et flanc droit
- Altération de l'état général presente chez 5 cas ; perte ou stagnation du poids, amaigrissement, syndrome anémique ou autre..
- Signes de compression chez 4 cas : digestives (2 cas), urinaire (2 cas)
- Les maladies et les syndromes associés, type Syndrome ataxo-opso-myoclonique, ou syndrome de Kinsbourne : mouvements oculaires chaotiques multidirectionnels (dancing eyes) myoclonies et ataxie cérébelleuse (dancing feet) sont très évocateurs de neuroblastome. Ils ont été observé chez un patient dans notre série (observation 1). Egalement, une association avec la maladie de Von Recklinghausen est suspecte chez un patient (observation 6) qui présente en plus des signes d'envahissement cutané de multiples taches café au lait.
- Dans un seul cas (observation 9), le diagnostic a été évoqué devant une masse abdominale sensible, dure, bosselée, fixée et bien limitée n'associant pas d'organomégalie.
- Des signes relatifs à l'envahissement tumoral métastatique sont retrouvés chez 2 patients (observation 6, 13).

Localisations	Manifestations
Os (rachis, os long)	Douleurs articulaire et osseuse diffuses
Cutanées	Nodules blanchâtres (au nombre de 2)
Ganglionnaires	Adénopathies périphériques
Moelle osseuse	Syndrome anémique et syndrome hémorragique

- Par ailleurs, les signes fonctionnels d'hypersécrétion hormonale (diarrhée, hypertension artérielle) n'ont été retrouvé chez aucun cas dans notre série.



Graphique 5 : Répartition des patients selon les circonstance de decouverte

Tableau 2 : caractéristique épidémio-cliniques des patients

patient	Age	Sexe	Répartition géographique	Localisation	Circonstances de découverte
1	11 mois	F	Rabat	Rétro péritoine gauche	Syndrome associé (syndrome de Kinsbourne)
2	2 ans et 7 mois	M	Tanger	Retro-peritoine droit	Signe de compression urinaire (coliques néphrétiques) Amaigrissement
3	3 ans	M	Chaouen	Rétro-péritoine gauche	Douleur abdominale (Diffuse) AEG ; Amaigrissement
4	3 ans et 8 mois	M	Séfrou	Surrénale gauche	Signe de compression digestive Douleur abdominale (Epigastrique) Amaigrissement
5	4 ans	F	Kenitra	Surrénale droite	Douleur abdominale (F.D) Amaigrissement
6	5 ans	M	Sidi Kassem	Surrénale gauche	Signe d'envahissement cutanée (2 nodules persistants 4 ans) + taches café au lait
7	5 ans	F	Salé	Retro-péritoine gauche	Douleur abdominale(P.O)
8	7 ans et 6 mois	F	Kenitra	Rétro-péritoine gauche	Découverte fortuite (échographie abdominale lors d'une appendicite)
9	8 ans	F	Tanger	Rétro-péritoine gauche+ perticipation pelvienne	Masse abdominale Douleur abdominale(F.G)
10	7 ans	F	Taounât	Rétro-péritoine gauche	Signe de compression digestive
11	9 ans	M	Oulémas	Surrénale droite	Douleur abdominale(HCD)
12	10 ans	M	Oujda	Rétro-péritoine droit	Signe de compression urinaire (colique néphrétique)
13	10 ans	M	Salé	Surrénale droite	*Signe d'envahissement (ganglionnaire, osseux) *Signe insuff. médullaire : Sd anémique + Sd hémorragique *AEG
14	8 ans	F	Ouazzane	Rétro-péritoine gauche	Douleur abdominale (diffuse)
15	14 ans	F	Kenitra	Rétro-péritoine droit	Découverte fortuite (échographie hépatique lors d'une hépatite A)

II. MOYENS DIAGNOSTIQUES:

1. Imagerie :

1-1 Abdomen sans préparation :

L'abdomen sans préparation demandée chez 6 malades, montre dans un seul cas (observation 9) un syndrome de masse opaque refoulant les clartés digestives avec présence de calcifications dispersées au sein de la tumeur (figure : 4A)



Figure 4 : Abdomen sans préparation chez deux patients différents

A : ASP, montre une masse para vertébral refoulant les structures digestives, quelques calcifications dispersées (observation 9)

B : ASP sans anomalies décelables.

1-2- Radiographie thoracique :

Dans notre série tous nos malades ont bénéficié d'une radiographie thoracique; 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.

1-3- Radiographie squelette osseux :

Réalisée chez 5 patients, elle ne montre dans aucun cas des images suspectes de localisation osseuse secondaire .



Figure 5 : (observation 13) Radiographies du bassin et des os chez un patient présentant des douleurs osseuses, et suspect de neuroblastome métastatique à l'os, ne montrant pas des lésions suspectes; absence d'image lytique ou de condensation, respect de l'interligne articulaire, et respect des parties molles.

1-4- Echographie abdominale : réalisée chez tous nos patients

L'aspect échographique exclusif était celui d'une masse tissulaire solide bien limitée échogène, hétérogène dans 80% des cas, et homogène dans 20 % des cas (Figure.6).

Quant au volume de la masse: celles dont le diamètre est égal ou supérieur à 10 cm représentent 2 cas, celle de 9 malades a un diamètre moyen entre 5 et 10cm,

alors que celle dont le diamètre est inférieur à 5cm représente 4 tumeurs dont 1 mesure moins de 3cm. (Figure. 6)



Figure 6 : Échographie abdominale montre: volumineuse masse rétro péritonéale, échogène, hétérogène, et bien limitée (flèche), correspondant respectivement à une taille de 85*68*43, et à 150*147*130mm de diamètre. (observation 10, 9)

1-5- Tomodensimètre (TDM) :

La TDM abdominale a été réalisée chez 14 cas dans notre série.

L'aspect tomodensitométrique était celui d'une masse de densité tissulaire, hétérogène chez 12 patients et homogène chez 3 patients.

La prise de contraste de la masse se fait de façon hétérogène chez 13 patients, et de façon homogène chez un seul patient(observation 15) (figure.7)

Des calcifications caractéristiques ont été retrouvées dans 8 cas sur 14, soit 57.1% de nos patients qui ont bénéficié de TDM. La présence des adénopathies profondes est notée dans 4 cas. Les rapports vasculaires intimes sont présents chez 9 cas. Les zones de nécrose tumorale sont également présentes chez un cas. (figure 8). Une extension endocanalaire a été trouvée chez 3 patients de notre série (figure.8. 9).

Des images évoquant des métastases au niveau du rachis dorsolombaire et des parties molles sont présentes dans 1 seul cas (figure.10), néanmoins la TDM n'a montrée, dans notre étude aucun signe en faveur d'un syndrome de Pepper, ni d'extensions au reste des organes de voisinage (rein, pancréas, rate).



Figure 7: TDM coupe transversale au temps injecté: Volumineux ganglioneurome rétropéritonéal droit mesurant 66*50*37 mm, de densité tissulaire hétérogène, rehaussé faiblement de façon hétérogène après injection du produit de contraste, refoulant intimement la veine cave inférieure. (observation 7)

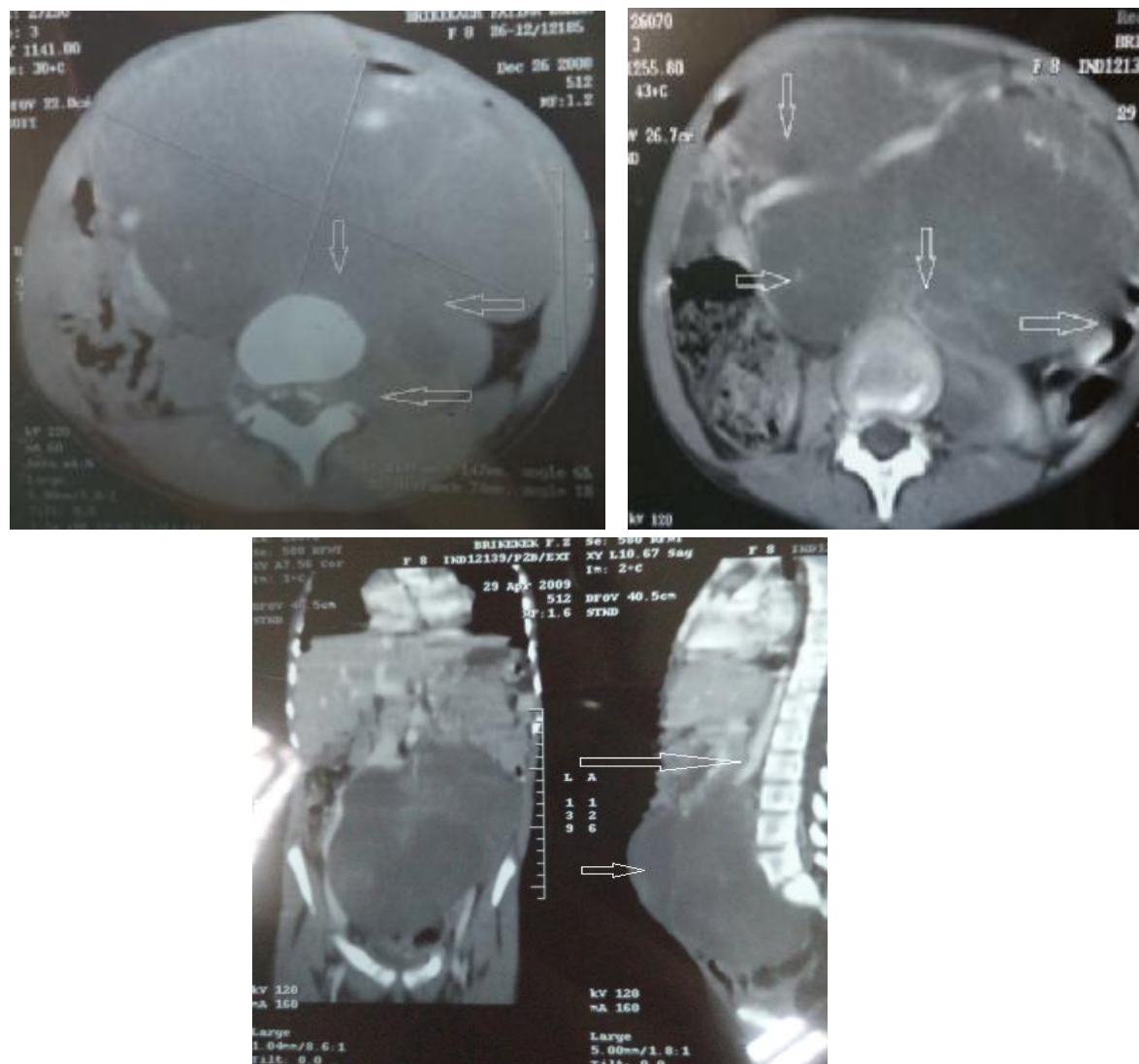


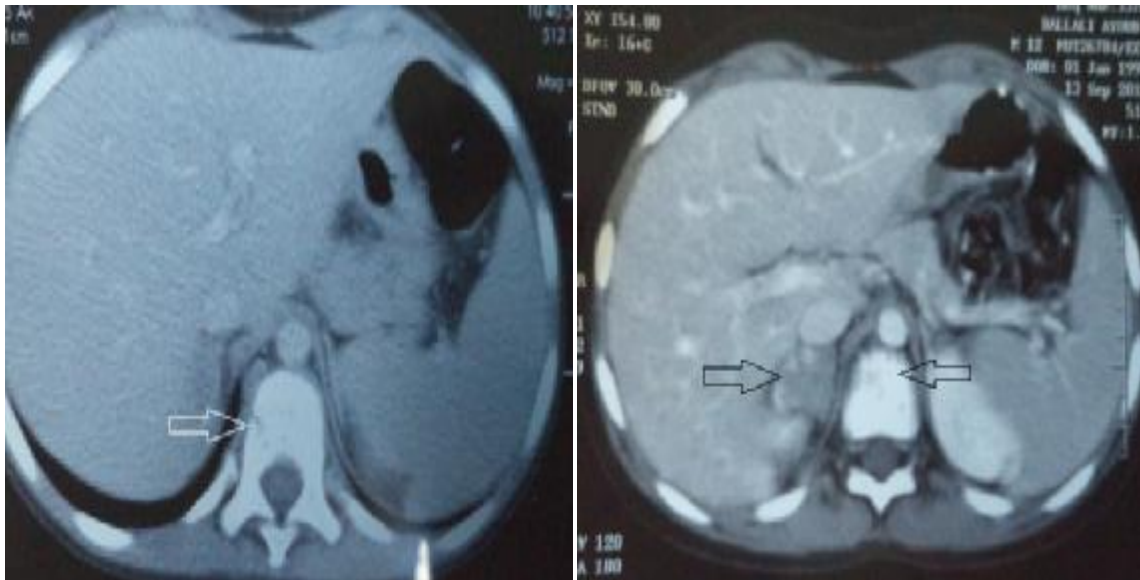
Figure 8 (observation 9): TDM coupes transversales et reconstruction frontale et sagittale: Volumineux processus abdominal mesurant 220*136*97mm, à contours nets, polylobés, hypodense, hétérogène, se rehausse faiblement après administration PC, renferme des zones de nécroses hypodenses ainsi que des calcifications.

La masse refoule les structures digestives, engaine l'aorte abdominale et ses branches, et envahit l'espace épidual antérolatéral gauche en regard de L3-L4 avec compression des vaisseaux épiduraux homolatéraux.



Figure 9 : (observation 15)

TDM en séquence injectée; montre une masse latérovértébrale gauche, mesurant 40*40*39, de densité tissulaire, légèrement hétérogène s'étend en endocanalaire dans espace épidural. Elle dépasse la ligne médiane et arrive au contact de l'aorte abdominale qui l'englobe.



Figures 10 : (observation 13)

TDM coupe transversale: Masse de densité tissulaire hétérogène, associée à de multiples images lytiques vertébrales d'origine très probablement secondaire (chez un patient de 12 ans admis initialement pour neuroblastome, qui a mûri en GGN suite à une chimiothérapie)

1-6- Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Dans notre série, l'imagerie par résonance magnétique n'a été réalisée que chez un seul patient. Elle a objectivé une masse bien limitée hétérogène, hyper-signal en T1 et relatif hyper-signal en T2 par rapport au muscle et se rehaussant de façon hétérogène, avec présence de calcifications et d'une extension tumorale endocanalaire en sablier au niveau de l'étage thoracique, sans signes de compression de la moelle épinière (figure.11)

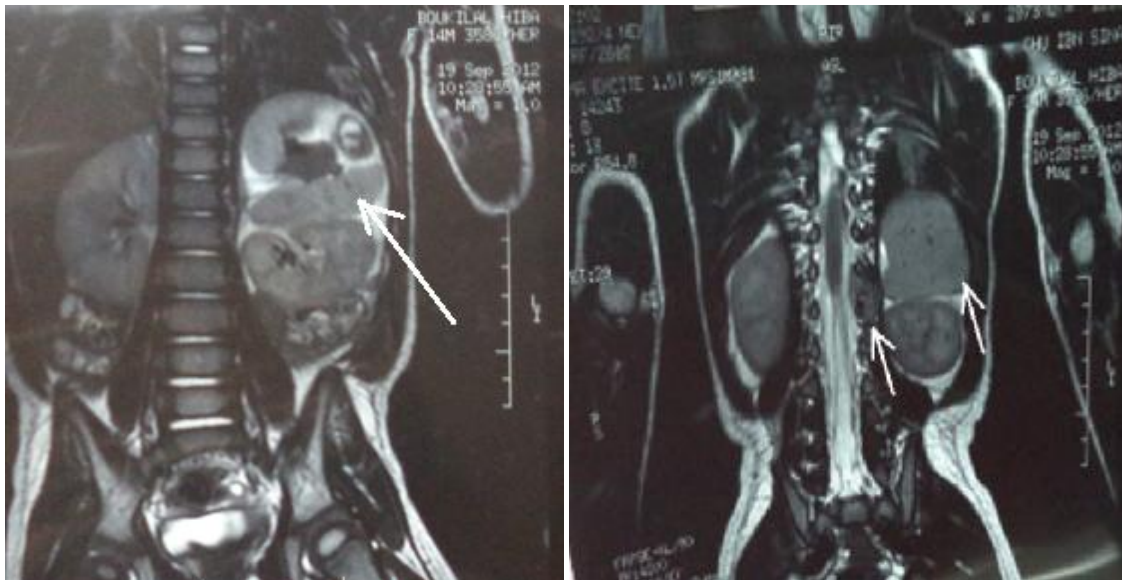


Figure. 11 :

IRM en séquence T2 montre un ganglioneurome en hypersignal T2 par rapport au rein avec extension endocanalaire au niveau de D12, sans anomalie du signal médullaire en regard.

1-7- La scintigraphie osseuse MIBG (méta-iodobenzylguanidine) à l'Iode 123 :

Dans notre série, 12 patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse au MIBG dont seulement un cas (observation 13) montre une localisation osseuse secondaire au niveau fémoral droit et occipital, rachis dorso lombaire et parties molles (figure.12)

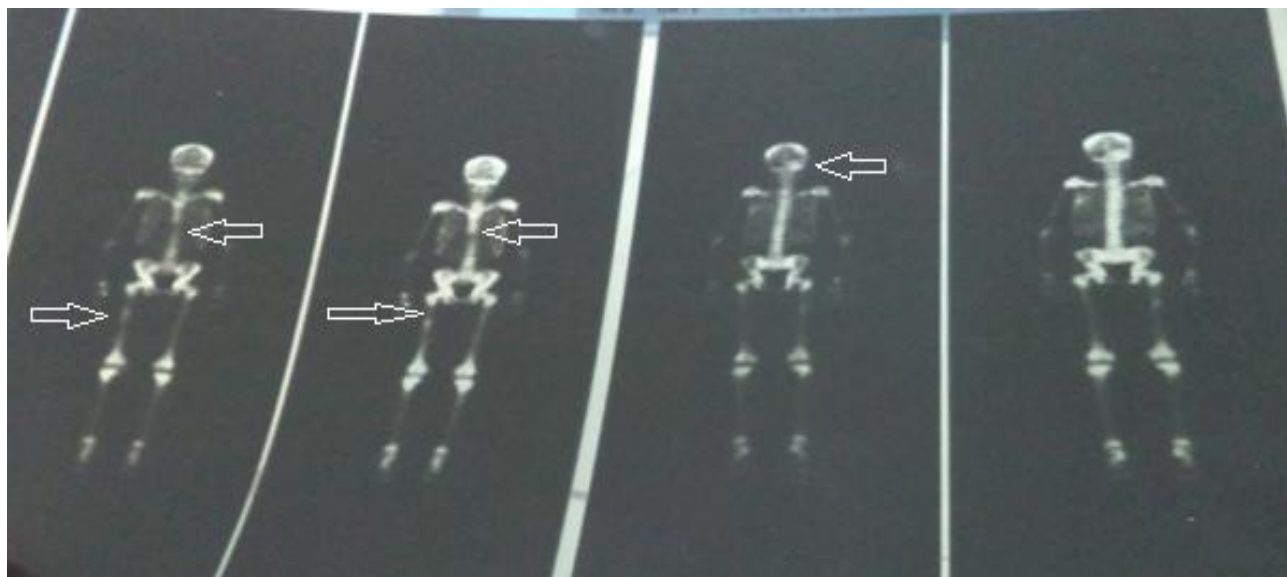
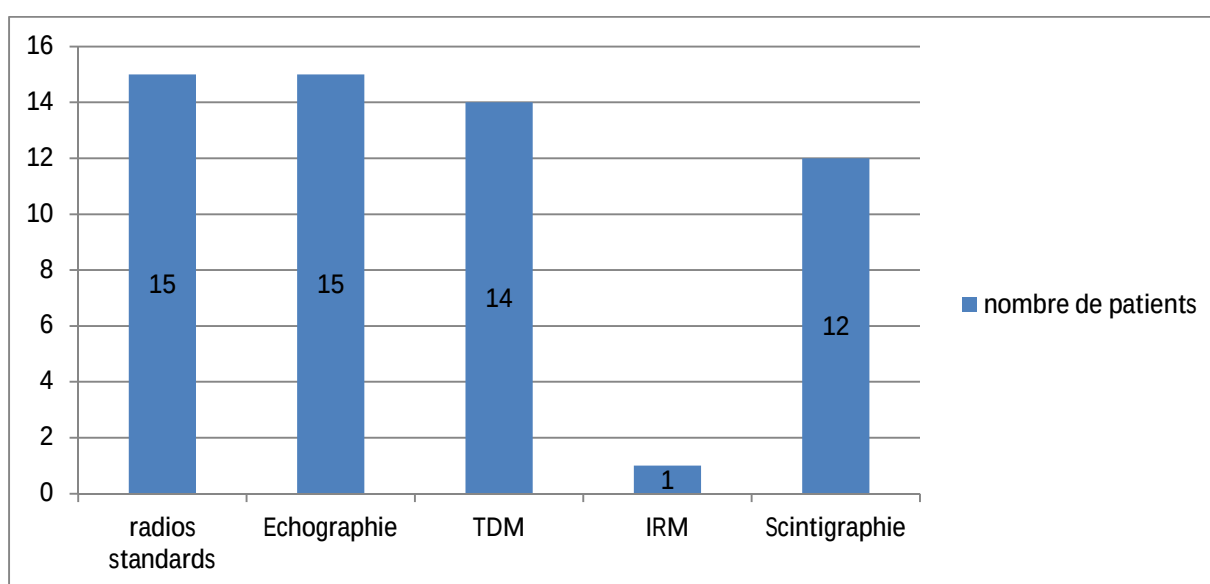


Figure 12 : (observation 13) Scintigraphie osseuse à la 123 mIBG, chez un patient présentant des localisations osseuses fémorale droite occipitale droite et dorsales, probablement d'origine secondaire

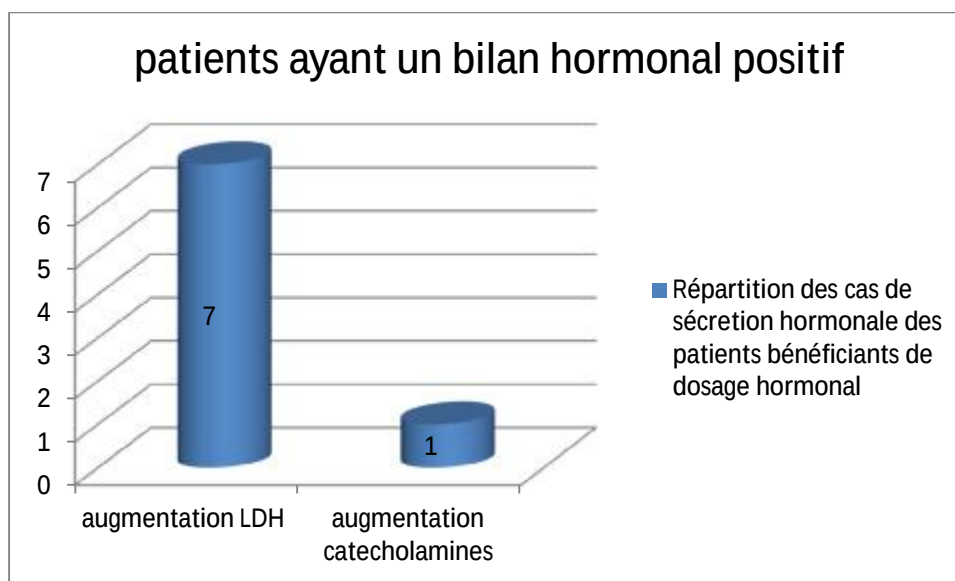


Graphique 6 : Bilans radiologiques réalisés chez nos patients

2. Biologie :

2.1 Dosage hormonal : il est réalisé chez 12 malades (80% des cas),

- o Les catécholamines : le taux de l'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanyl mandélique (VMA) est normal chez les 6 malades parmi 7 qui ont pu bénéficier de dosage des catécholamines urinaires, en contrepartie, la dopamine s'est révélée élevée chez un seul patient avec un taux de 2393 UI/L. : (observation 9)
- o La lactate-déshydrogénase (LDH) a été dosée chez 8 de nos malades, et s'est révélée élevée chez 7 malades, avec des extrêmes de : 480UI/L (observation 3) et 277UI/L (observation 2) et une moyenne de 378.5UI/L.



Graphique 7 : Répartition des tumeurs sécrétantes chez les patients bénéficiants de dosage hormonal.

2.2.Médullogramme:

Réalisé dans le but d'évaluer l'extension médullaire de la tumeur. Pratiqué chez 11 malades, il a montré un seul cas la localisation médullaire secondaire (observation 13)

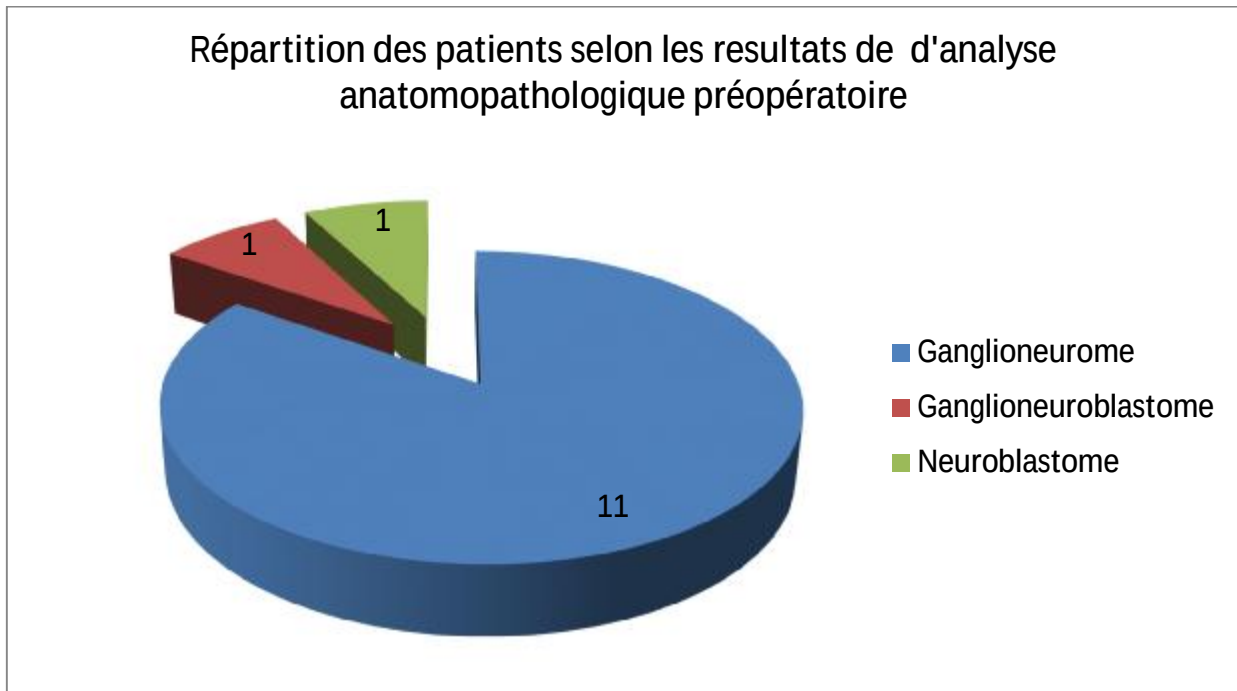
3. Analyse anatomopathologique :

3.1 préopératoire :

- Tous nos malades ont bénéficié d'une analyse anatomopathologique préopératoire.
- 13 malades ont bénéficié d'une biopsie réalisée par ponction écho-guidée ou scano-guidée à l'aiguille fine, sans aucune complication retrouvée (hématurie...).
- Le compte rendu anatomopathologique n'a pas été trouvé chez les 2 patients restants.

Les fragments biopsiques sont réalisés à partir de:

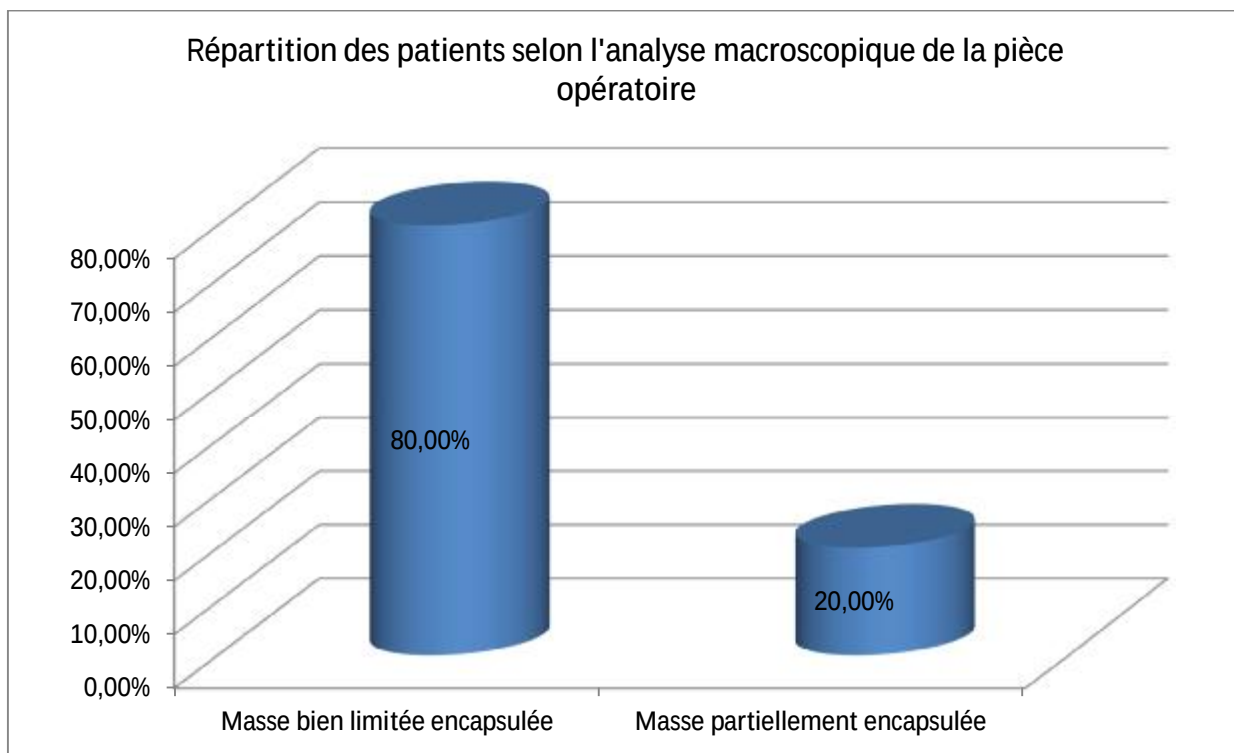
- o la masse abdominale chez 11 patients
- o un nodule cutané chez 1 patient (observation 6)
- o une adénopathie périphérique cervicale chez 1 cas (observation 13)
- Les types anatomopathologiques retrouvés sont :
 - o Ganglioneurome : 11 malades, dont un cas de ganglioneurome métastatique
 - o Neuroblastome chez un cas (qui a mûri en ganglioneurome après chimiothérapie néo-adjuvante) : (observation 13)
 - o Ganglioneuroblastome chez un cas (qui a mûri en GGN sous chimiothérapie) (observation 3)



Graphique 8: Repartition des patients bénéficiant d'analyse anatomopathologique preoperatoire

3.2 postopératoire: Elle a été réalisé chez tous les patients, elle révèle :

Ø A l'étude macroscopique : une masse bien limitée, ferme homogène, blanc-grisâtre, encapsulée dans 12 cas et non ou partiellement encapsulée chez 3 patients



Graphique 9: Repartition des patients selon l'analyse macroscopique anatomopathologique de la piece opératoire d'exérèse.

Ø A l'étude microscopique: on note :

La présence de calcifications tumorale chez 8 patients parmi 15

La présence de nécrose cellulaire chez une patiente (observation 9),

La confirmation histologique du ganglioneurome avec bonne différenciation cellulaire chez tous les patients et une marges d'exérèse saine chez 7 patients

- o chez 13 patients, l'analyse histologique de la pièce d'exérèse chirurgicale confirme le diagnostic d'un ganglioneurome mature précédemment suspecté à l'examen histologique préopératoire

- o L'analyse anatomopathologique définitive confirme 2 cas de transformation de la nature histologique tumorale, du neuroblastome métastatique et de ganglioneuroblastome respectivement en ganglioneurome mature (observation 13) et un ganglioneurome maturant (observation 3) .

4. Etude génétique :

Dans notre série, seulement un patient (observation 13) a bénéficié de cette étude , chez qui on a cherché l'amplification de l'oncogène N-MYC qui est revenu négatif.

	Bilan (B) hormonal positif	Médullogramme : Meta suspectées	ASP	Rx thorac- ique	Rx squelette osseux (NF : non fait)	Caractéristiques échographique			
						Masse tissulaire bien limitée	Masse tissulaire bien limitée	Masse tissulaire bien limitée	Masse tissulaire bien limitée
1	oui (LDH)	Non	N	N	N.F	Oui	27*22	oui	Oui
2	oui (LDH)	Non	N.F	N	N.F	Oui	95*72*58	oui	Oui
3	oui (LDH)	Non	N	N	N	Oui	37*32*25	oui	Oui
4	bilan N	Non	N.F	N	N.F	Oui	57,8*47	oui	Oui
5	oui (LDH)	Non	N.F	N	N	Oui	53*23*19	oui	Oui
6	Bilan N.F	Non	N.F	N	N	Oui	83*76*68	oui	Oui
7	Bilan N	Non	N	N	N	Oui	60	Hypo- échogène	Non
8	Oui (LDH)	Non	N.F	N	N.F	Oui	55*50*37	oui	Non
9	Oui: Dopa augmentée	Non	Sd de masse Ca	N	N	Oui	220*136*9 7mm	oui	Oui
10	B. normal	Non	N	N	N.F	Oui	85*68*43	oui	Oui
11	Oui (LDH)	Non	N.F	N	N.F	Oui	96*91*52	Hypo- échogène	Oui
12	Bilan N.F	Non	N	N	N.F	Oui	60*38*30	oui	Oui
13	Oui (LDH)	oui	N	N	N	Oui	40*36*35	oui	Oui
14	Bilan N.F	Non	N.F	N	N.F	Oui	100*81*72	oui	Non
15	Bilan N	Non	N.F	N	N.F	Oui	40*40*39	Oui	Oui

Tableau 3 : caractéristiques biologiques et radiologiques des patients

	Caractéristiques radiologiques : TDM / IRM						Scintigraphie osseuse à la mIBG
	Masse de caractère hétérogène avec P.C hétérogène	Rapports vasculaires intimes	Nécrose Tissulaire	Ca*	Localisations secondaires	Extension en sablier	Métastases osseuses suspectées
1	Oui	Non	Non	Non	Oui (ADP inter Aorto -cave)	Oui	Non
2	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
3	Oui	Non	Non	Non	Oui (ADP abdominales profondes)	Non	Non
4	Oui	Oui : tronc cœliaque, Art. mésentérique sup	NON	Oui	Oui : ADP Cœlio- mésentérique	Non	Non
5	Oui	Oui : VCI	Non	Non	Non	Non	Non
6	TDM IRM N.F	TDM IRM N.F	TDM IRMN..F	TDM IRM N.F	TDM IRM N.F	TDM IRM N.F	Non
7	Homogène PC hétéro	Oui : VCI	Non	Non	Non	Non	Non
8	Homogène PC hétéro	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
9	Oui	Oui : Aorte Art iliaque l.ve	Oui	Oui	Non	Oui	Non
10	Oui	Oui :Aorte, VCI	Non	Oui	Non	Non	Non
11	Oui	Oui : VCI, Pédicule rénal	Non	Oui	Non	Non	Non
12	Oui	Oui : V. rénale	Non	Non	Non	Non	Non
13	Oui	Oui. Art. mésentérique	Non	Oui	Oui : *Rachis D-L *Parties molles *ADP coelio- mésentérique	Non	Oui : fémoral occipital Rachis et parties molles,
14	Homogène PC hétéro	Oui : pédicule rénal	Non	Oui	Non	Non	Non
15	P. Contraste homogène	Non	Non	Non	Non	oui	Non

Tableau 4 : caractéristiques anatomopathologiques des patients

	Etude anatomopathologique préopératoire			Etude génétique	Etude anatomopathologique de la pièce d'excérèse chirurgicale				
	Site biopsie	Diff cellulaire	Type histolog- ique		Etude macroscopique	Etude microscopique			
					Masse encapsulée, ferme, homogène, blanche-grise	Résection totale microscopique	Blaste, hémorragie, atypies cellulaires, nécrose, Ca*	Bonne différenci- ation cellulaire	Type histo : GGN mature
1	Non. documenté	N. documenté	N. documenté	N.F	Non encapsulée	Non	Non	Oui	Oui
2	Masse abd	bien	GGN	N.F	Partiellem-ent encapsulée	Non	Ca*	Oui	Oui
3	Masse abd	moyenne	GNB	N.F	oui	Oui	Non	Oui	GGN maturant
4	Masse abd	bien	GGN	N.F	oui	Non	Ca*	Oui	Oui
5	Non documenté	Non. documenté	Non. documenté	N.F	oui	Non	Non	Oui	Oui
6	Cutané-e	bien	GGN	N.F	oui	Non	Non	Oui	Oui
7	Masse abd	Bien	GGN	N.F	Oui	Non	Non	Oui	Oui
8	Masse abd	bien	GGN	N.F	Oui	Oui	Ca*	Oui	Oui
9	Masse abd	bien	GGN	N.F	Partiellement encapsulée	Non	Nécrose	Oui	Oui
10	Masse abd	bien	GGN	N.F	Oui	Non	Ca	Oui	Oui
11	Masse abd	bien	GGN	N.F	Oui	Oui	Ca	Oui	Oui
12	Masse abd	bien	GGN	N.F	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
13	ADP périph	moyen	NB	Absence amplification N- myc	Oui	Oui	Ca	Oui	Oui
14	Masse	Bien diff	GGN	N.F	Oui	Oui	Ca	Oui	Oui
15	Masse	Bien diff	N.F	N.F	Oui	Oui	Ca	Oui	Oui

III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1. Chirurgie :

Le traitement chirurgical a été réalisé chez la totalité de nos patients.

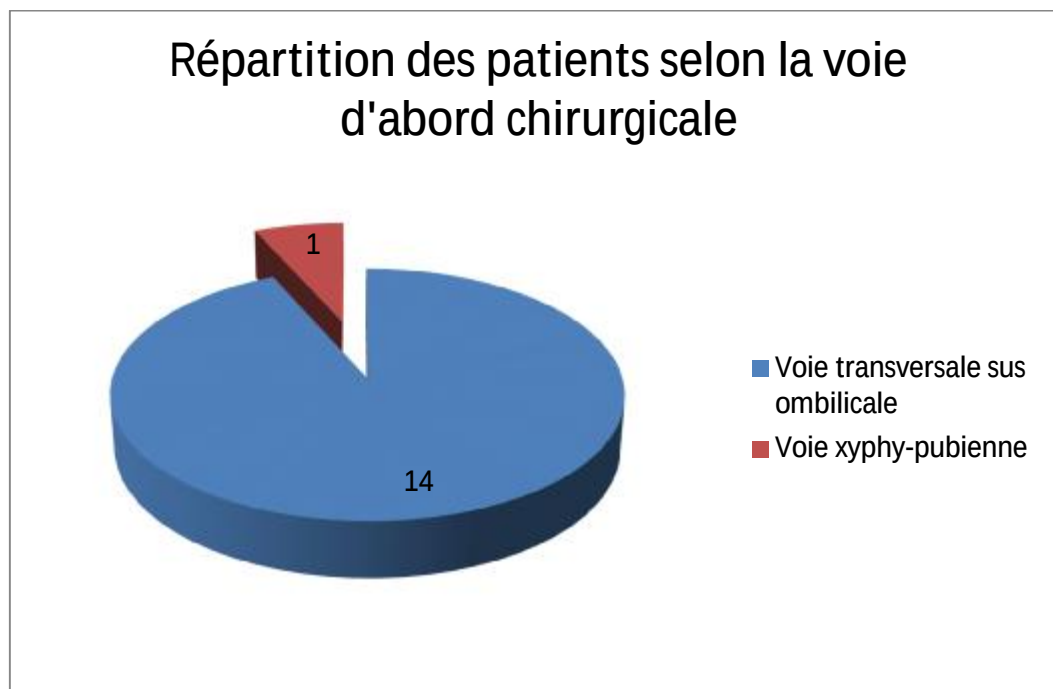
1-1 Voie d'abord chirurgicale :

Les 15 enfants ont été opérés par une laparotomie, et aucun patient n'a eu de coelioscopie.

14 enfants ont été opérés par voie transversale sus ombilicale,

- Dont 5 cas de ganglioneuromes surrénaliens, chez qui un élargissement de la voie d'abord est réalisé chez 4 patients
- 9 cas de ganglioneuromes rétro-péritonéaux, dont 3 cas ont subi un élargissement de la voie chirurgicale

1 enfant (observation 7), présentant un ganglioneurome rétro péritonéal gauche, a été opéré par voie médiane xipho-pubienne

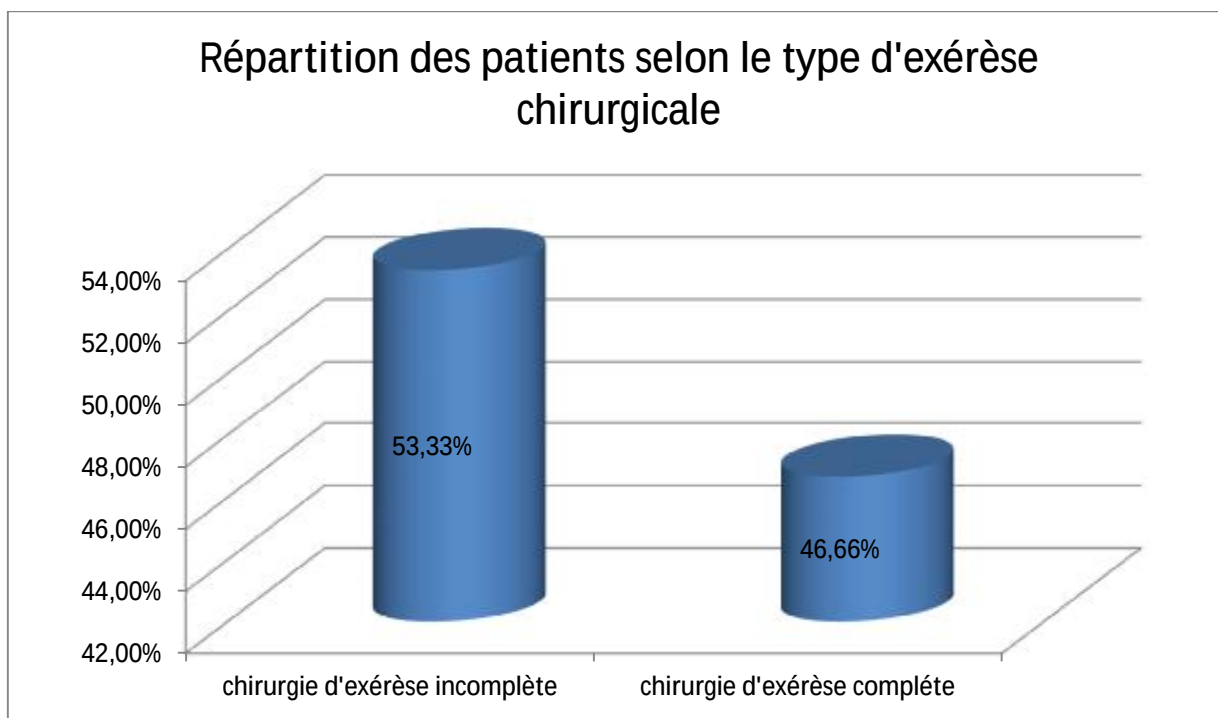


Graphique 10: Répartition selon la voie d'exérèse chirurgicale

1-2 Résultat chirurgical :

Une chirurgie d'exérèse complète est réalisée chez 7 Patients (46.667% des cas), et incomplète chez 8 patients (53.33 % des cas), dont :

- 2 cas d'extension endocanalaire en sablier,
- 4 cas d'extension vasculaire,
- un cas associant une extension endocanalaire en sablier et des rapports vasculaires intimes, (observation 9)
- ainsi qu'un cas de ganglioneurome surrénalien gauche associé à deux nodules infiltrant le plan musculaire sous cutané (observation 6)



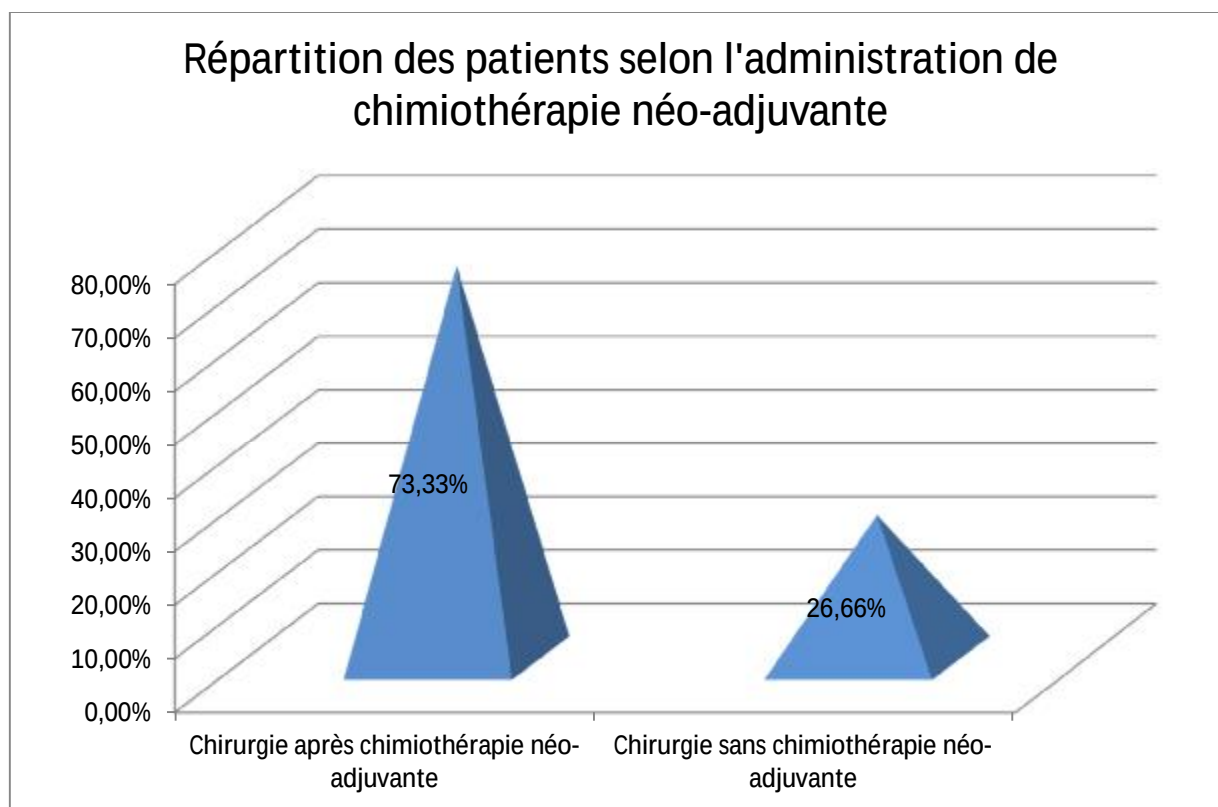
Graphique 11 : Répartition selon le type d'exérèse chirurgicale

11 malades (73.33%) ont été opérés après une chimiothérapie néo-adjuvante pour réduire le volume tumoral.

2. Chimiothérapie

2.1 Chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie initiale a été administrée chez 11 de nos malades (73.33%).

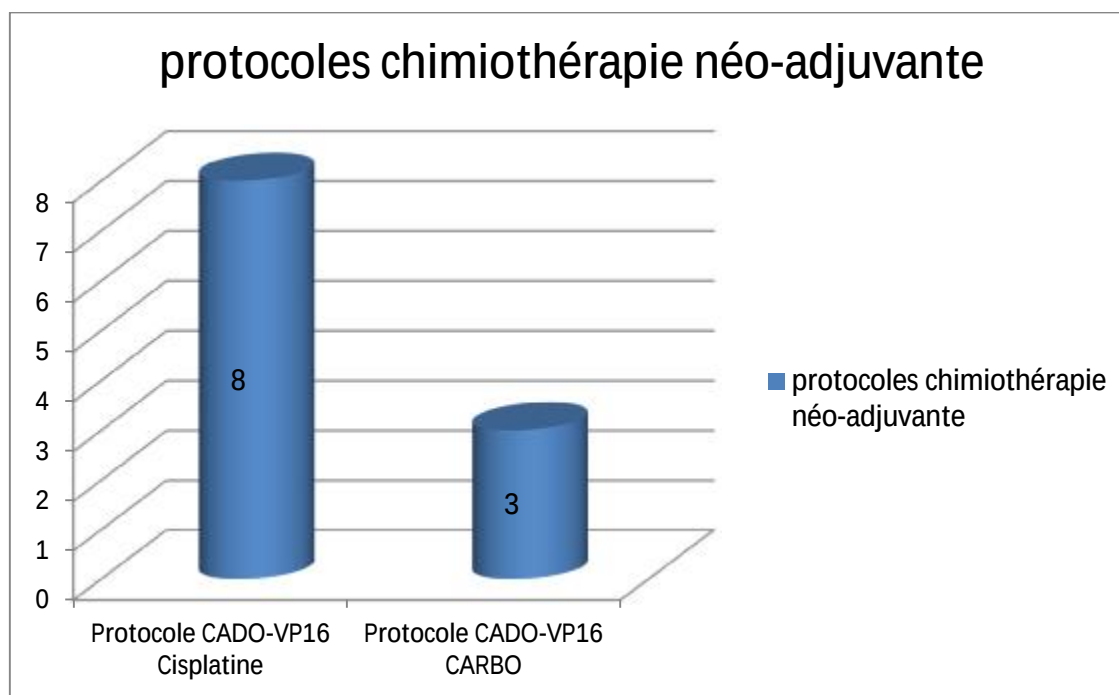


Graphique 12: Répartition des patients selon l'administration de chimiothérapie néo-adjuvante.

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

8 malades (72.2%) ont bénéficié d'un traitement à base de 2 cycles du protocole alternant : CADO-VP16-CISPLATINE

Le protocole CADO-VP16-CARBO, adopté dernièrement, a été administré chez 3 patients, dont un seul patient a reçu un traitement à base du protocole CADO-VP16-CARBO associé à un traitement palliatif à base d'endoxan oral.



Graphique 13: Repartition des patients selon les protocoles de chimiothérapies néo-adjuvante.

Ø Evolution après chimiothérapie néo adjuvante :

Une régression du volume de la tumeur primitive a été observée chez 2 patients estimée à 5 (observation 14) et à 17 % (observation 9) (Figure.13)

Une stabilisation du volume de la tumeur primitive après traitement chez 9 patients.

4 patients présentent une extension lymphatique dont l'évolution a été marquée par une stabilisation dans deux cas, une régression du volume des adénopathies chez un seul cas, et une disparition des localisations secondaires ganglionnaires associées aux localisations métastatiques osseuses, médullaires et des parties molles chez un cas (figure. 14).

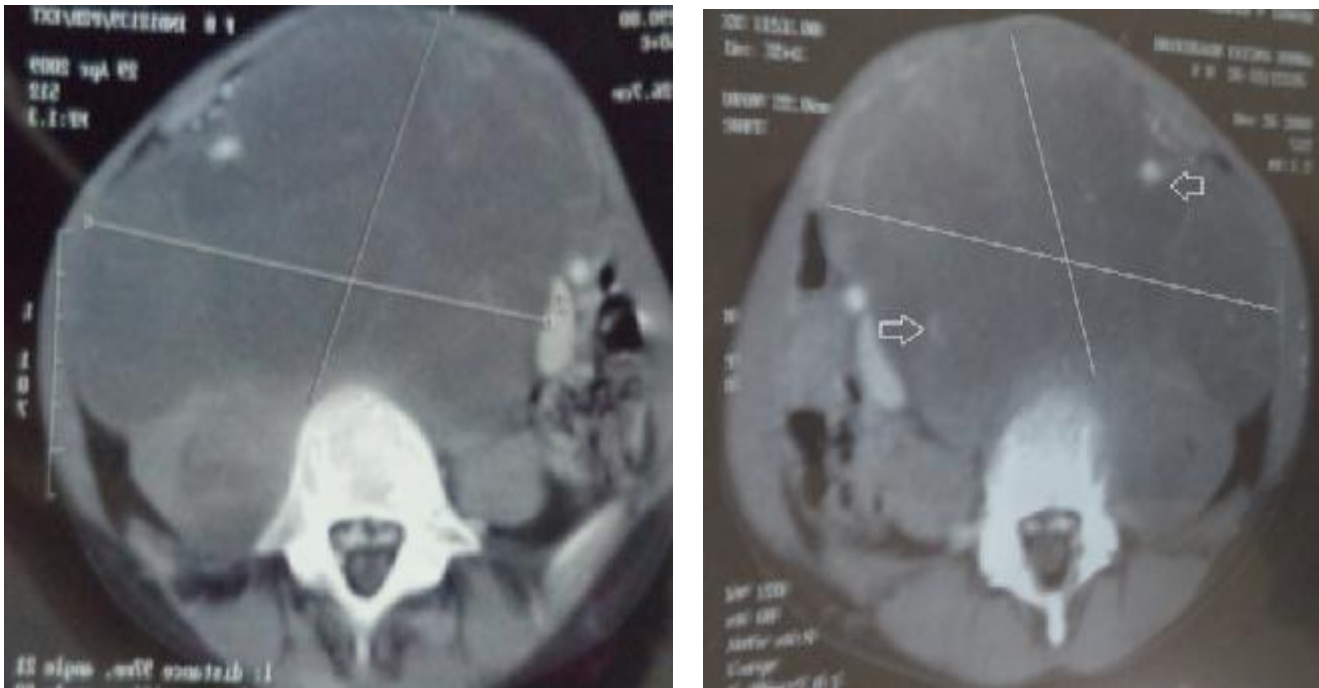
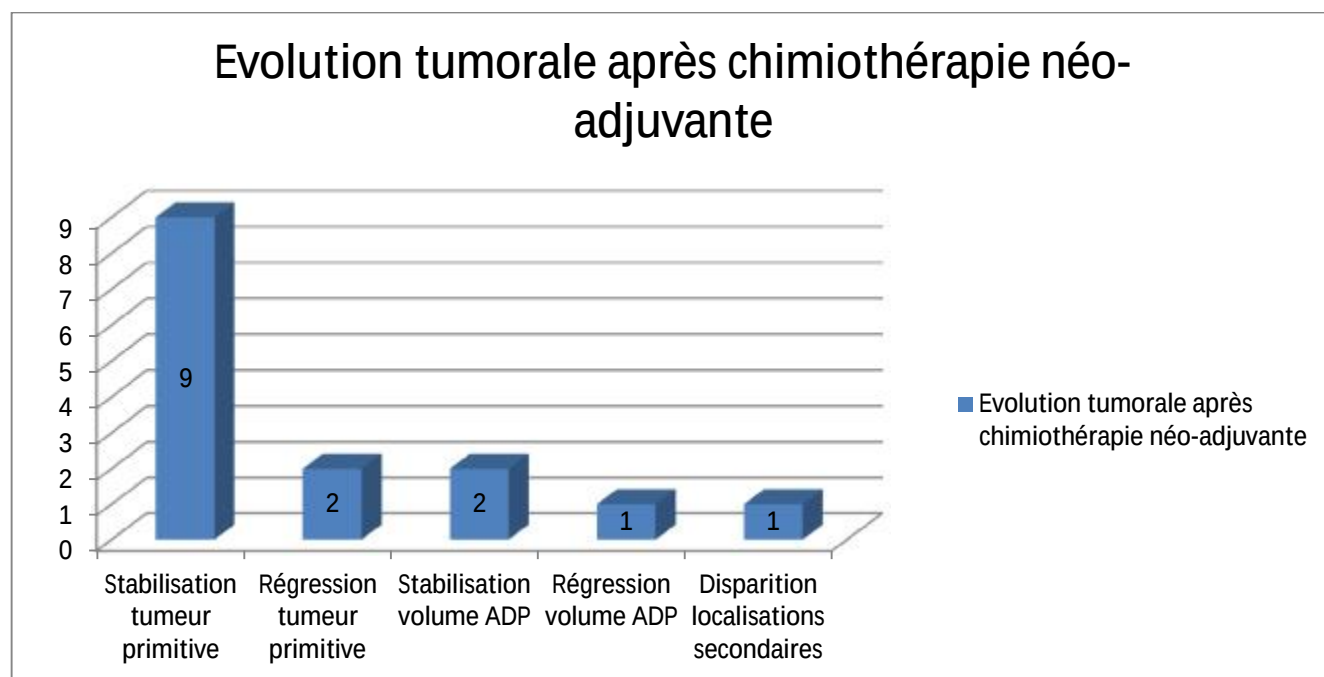


Figure.13 (observation 9) TDM abdominale d'un ganglioneurome RP avant et après 4 chimiothérapies (à base de deux cycles de CADO VP16 Cisplatine) montrant une régression de la taille tumorale estimée à 17% (de 220*136*97mm à 150*147*110mm)



Figure 14 : (observation 13) scintigraphie osseuse à la 123 mIBG, avant et après 4 mois de chimiothérapie néo-adjuvante (à base du protocole CADO-VP16-CARBO associé à l'endoxan oral 6 cp /jr, 1S/2 chez un patient présentant des localisations osseuses secondaires fémorale droite occipitale droite et dorsales



Graphique 14 : Evolution tumorale chez les patients traités par chimiothérapie néo-adjuvante

2-2. Chimiothérapie adjuvante :

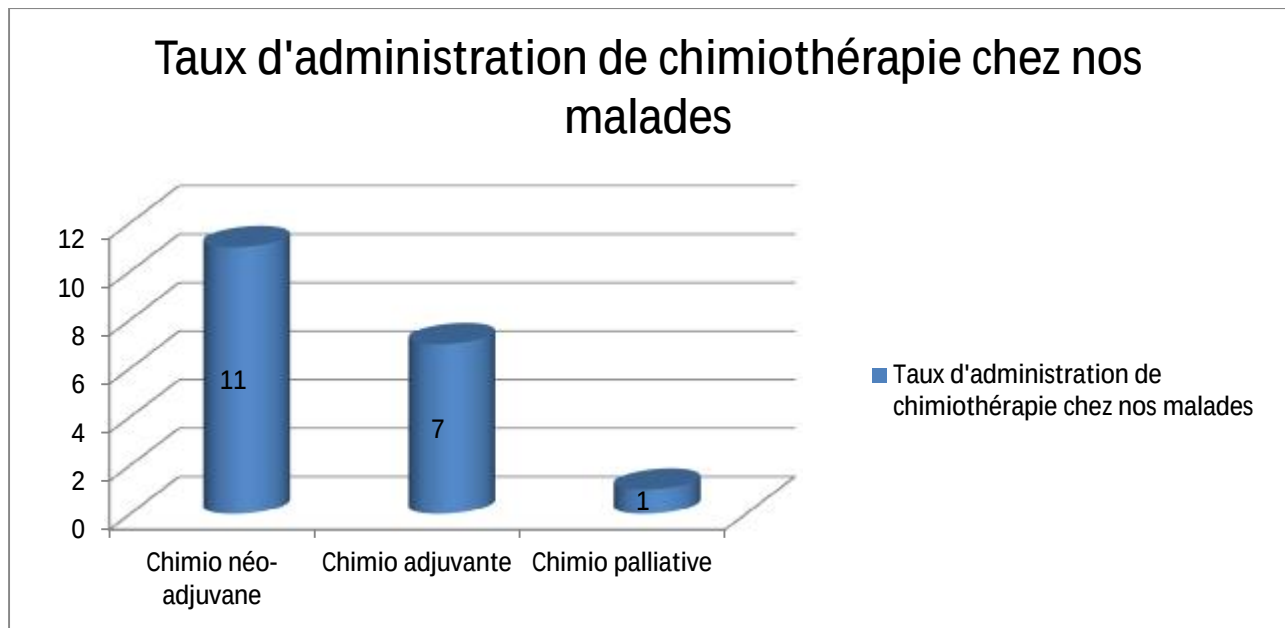
Le recours à cette chimiothérapie à eu lieu chez 7 malades , en raison de l'exérèse tumorale incomplète ou au caractère histologique maturant de la tumeur (observation 3).

Les protocoles utilisés sont :

- o CADO-VP16-CISPLATINE chez 5 patients,
- o le protocole CADO-VP16-CARBO chez les 2 .

2.3 Chimiothérapie palliative :

Le recours à une chimiothérapie palliative utilisant l'Endoxan per os (10 mg/j 1 semaine/2) associé au protocole CADO-VP16-CARBO a été indiqué chez un seul patient (observation 13) qui a présenté un neuroblastome métastatique à l'os, qui a mûri sous chimiothérapie néo-adjuvante.



Graphique 15 a: Administration de différents types de chimiothérapie chez nos patients

IV. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE :

Pour faire une meilleure évaluation du pronostic de nos malades, on s'est basé sur la classification internationale du Neuroblastome (INSS), qui tient compte du type d'exérèse, complète ou incomplète, et des données de l'exploration chirurgicale.

On rappelle dans le tableau ci-dessous la classification INSS :

Tableau 5 : Classification de l'International Neuroblastoma Staging System

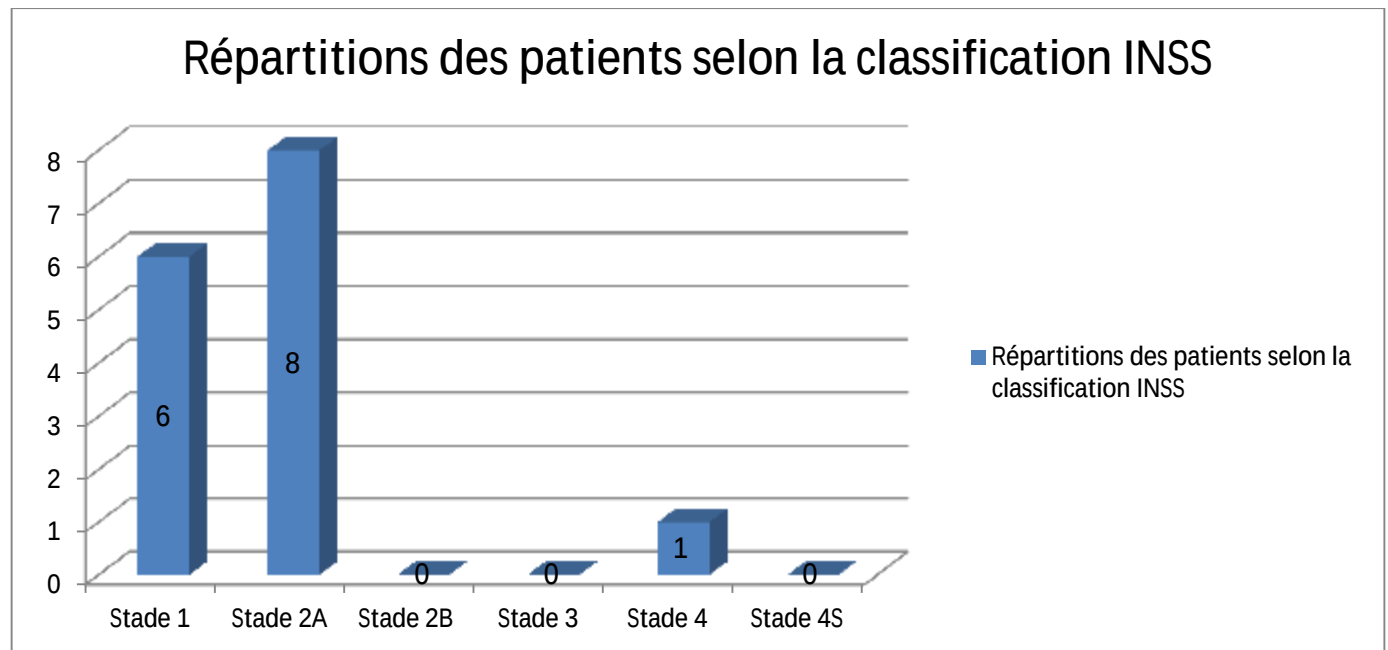
Stade	Tumeur	Exérèse macroscopique	Ganglions régionaux	Métastases à distance
1	Localisée	Complète	Non	Non
2A	Localisée	Incomplète	Non	Non
2B	Localisée	Complète-Incomplète	Oui, envahis (homolatéraux)	Non
3	Unilatérale infiltrant la ligne médiane	Non résécable	Oui/Non	Non
	Ou unilatérale	Oui/Non	Oui, envahis (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 -peau -foie -moelle (envahissement < 10%)

On constate d'après les données de notre étude que :

à 6 patients parmi les 15 (40 %) sont classés stade 1 de la classification de l'INSS, ils présentent des tumeurs localisées et ont bénéficié d'une exérèse macroscopique complète, sans extension aux ganglions homolatéraux et controlatéraux. 1 cas classé initialement stade 4 est devenu stade 1 après chimiothérapie néo adjuvante.

à 8 patients parmi les 15 (53.33 %) sont classés stade 2A, avaient des tumeurs localisées dont l'exérèse a été macroscopiquement incomplète. Les ganglions homolatéraux n'étaient pas envahis (négatifs en histologie).

à 1 patient classé en stade 4 présentent une dissémination cutanée métastatique au moment du diagnostic



Graphique 15 b : Classification pronostic INSS

V- CRITERES DE SURVEILLANCE:

Dans notre série la surveillance était basée essentiellement sur l'examen clinique et échographique. Tous les patients ont en bénéficié.

3 patients ont bénéficié également d'un suivi TDM, il s'agit :

- d'un cas de ganglioneurome retropéritonéal en sablier (observation 1),
- un cas de ganglioneurome pelvien en sablier (observation 2),
- -1 cas de suspicion de transformation maligne(observation 13).

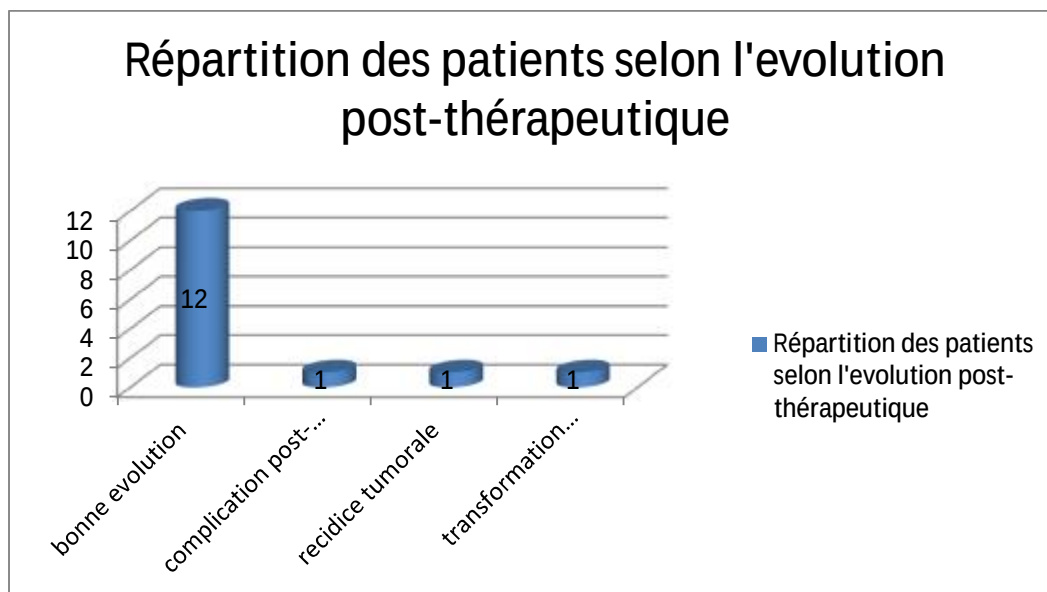
L'IRM post opératoire à été faite chez un seul patient qui a présenté une augmentation du volume du résidu tumoral (observation 9),

Le bilan hormonal a été fait chez 3 patients au cours du suivi post opératoire

VI- EVOLUTION :

12 cas ont évolué favorablement, pour les 3 restants :

- o un cas (observation 11) a présenté en post opératoire précoce, une atrophie corticale avec une mauvaise différenciation rénale découverte lors du suivi radiologique
- o un cas (observation 13) a présenté une transformation maligne en ganglioneuroblastome, observée après chirurgie dite complète,
- o le 3eme cas a présenté une augmentation du volume tumoral dès le 7eme mois d'évolution après excision chirurgicale incomplète (observation 9).



Graphique 16 : Repartition des patients selon l'evolution post- thérapeutique précoce et tardive

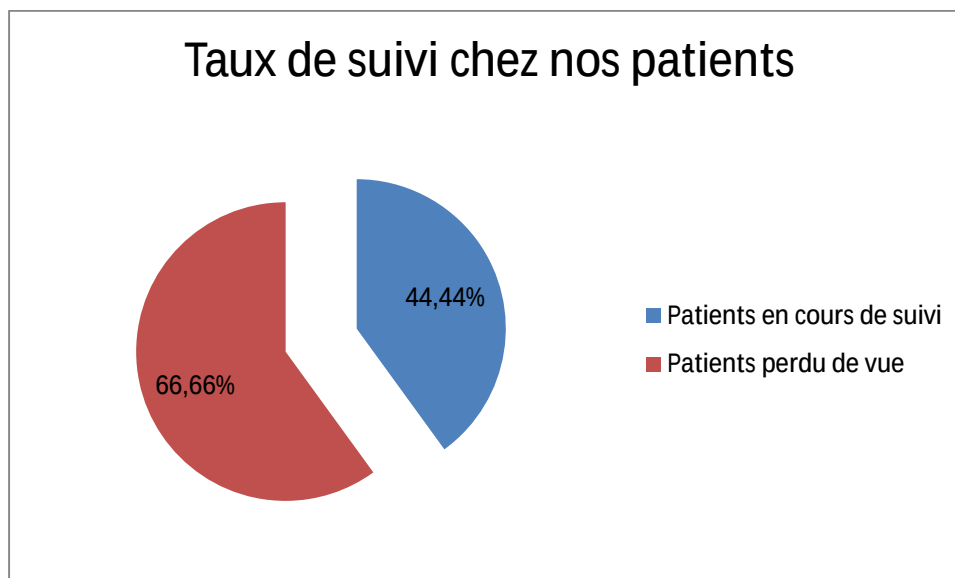
VII- REcul :

Le recul moyen était de 3 ans et 3 mois avec des extrêmes de 2 mois (observation 11) et 8 ans (observation 7).

- 5 cas sont sous suivi au sein de l'hôpital d'enfant de Rabat,

- 10 cas sont perdus de vue après un suivi minimal de 2 mois et maximal de 8 ans , et un suivi moyen de 2 ans et 9 mois.

à parmi les 10 patients perdus de vue; 2 patients été référés pour suivi annuel chez leur médecin traitant et 1 cas présentant une transformation maligne en ganglioneuroblastome a été référé pour prise en charge en France pour greffe de moelle (observation 13).



Graphique 17 : Répartition des patients selon le taux de suivi post-thérapeutique.

Tableau 6 : prise en charge thérapeutique des patients.

	Chirurgie		Chimio néo- adjuvante				Chimio adjuvante	Evolution (et recul)
	Laparotomie par voie Transversale sus ombilicale	Résection totale macroscopique	Type du TTT néo- adjuvant	Protocole chimio néo adjuvante	No de cycle	Evaluation traitement néo- adjuvant		
1	Oui	Non : GGN en sablier (sabl)	Chimio	CADO-VP16-CARBO	2	*Stabilisation Tm primitive *Diminution taille ADP	2cures CADO-VP16-CARB	*Rémission *Sous Surveillance (SS) depuis 2 ans 2 mois
2	Non : Voie de Pfannensteil	Non (extension en sablier)	Chimio	CADO-VP16-Cisplatine	2	*Stabilisation Tm primitive	Non	*Rémission *SS depuis 8 mois
3	Oui élargie à droite	Oui	Chimio	CADO-VP16-CARBO	2	*Stabilisation Tm primitive *Stabilisation taille adénopathie	2cures CADO VP16-CARBO	*Rémission *SS depuis 7 ans et 2 mois
4	Oui	Non (Vx)	Chimio	CADO-VP16-Cisplatine	2	*Stabilisation Tm primitive *Stabilisation taille adénopathie	2cures CADO VP16-Cisplatine	Perdu de vue (PDV) après 5 mois de S
5	Oui élargie à droite	Non (Vx)	N.F	N.F (non fait)	N.F	N.F	2cures CADO VP16-CARBO	*Rémission *SS depuis 4ans et 7mois
6	Oui élargie à gauche + exérèse des 2 nodules sous cutanée	Non (nodule sous cutané étendu au muscle)	N.F	N.F	N.F	N.F	Non	PDV après 2 ans de Surveillance
7	Non : voie Médiane xipho-pub	Non (Vx)	Chimio	CADO-VP16-Cisplatine	2	*Stabilisation Tm primitive	2cures CADO VP16-Cis platine	PDV après 8 ans de surveillance
8	Oui	OUI	Chimio	CADO-VP16-Cisplatine	2	*Stabilisation Tm primitive	Non	PDV après 3 ans de surveillance
9	Oui élargie à gauche	Non (VX , extension sablier)	Chimio	CADO-VP16-Cisplatine	2	*Régression Tm Ive de 17%	2cures CADO VP16-Cisplatine	Récidive SS depuis 5 ans 10 mois
10	Oui	Non (Vx)	Chimio	CADO-VP16-Cisplatine	2	*Stabilisation Tm primitive	Non	PDV après 2 ans 1 mois De Surveillance
11	Oui élargie à droite	Oui	N.F	N.F	N.F	N.F	Non	<u>Complication</u> (hypotrophie rénale) PDV apes 2 mois de S
12	Oui élargie droite	Oui	Chimio	CADO-VP16-Cisplatine	2	*Stabilisation Tm primitive	Non	PDV après 6 ans 2 mois de suivi
13	Oui élargie à gauche	Oui	Chimio	protocole CADO-VP16-CARBO associé à l'endoxan oral 6 cp /jr, 1S/2 pendant 4 mois	2	*Stabilisation taille Tm primitive *Disparition localisations secondaires	2cures CADO VP16-Cisplatine	Transformation maligne après 1 an 2mois de suivi, puis Transféré en France
14	Oui	Oui	Chimio	CADO-VP16-Cisplatine	2	Régression Tm I-ve de de 5%	Non	Rémission, suivi pendant 3 ans et 4 mois, puis référé chez le médecin traitant (PV)
15	Oui	Oui	N.F	N.F	N.F	N.F	Non	Rémission , suivi pendant 3 ans 2 mois, puis référé pour suivi chez le médecin traitant (PV)

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE

1. Fréquence:

La fréquence du ganglioneurome a augmenté ces dernières années par l'augmentation du taux de détection des incidentalomes suite à l'augmentation de l'utilisation des techniques d'imageries (2, 13, 14)

Par ailleurs, le ganglioneurome reste une tumeur rare du système nerveux sympathique, sa fréquence est entre 0,1 et 0,5% de l'ensemble des tumeurs nerveuses (4, 15, 16, 17) et entre 0,7 et 1,6 % des tumeurs rétro péritonéales primitives qui quant à elles, constituent moins de 1 % de l'ensemble des tumeurs (18). Par conséquent, la fréquence du ganglioneurome par rapport à l'ensemble des tumeurs est estimée à sept pour un million d'individus, voire 0.07% à 0.2% des tumeurs (12, 19).

Il a été également rapporté que la prévalence du ganglioneurome varie selon l'âge ; Miller et Al estiment la fréquence des ganglioneuromes à 10 pour un million d'enfants de 0 à 4ans et à 4 pour un million d'enfants de 5 à 9 ans (4).

Au Maroc, si l'on se réfère aux cas publiés, on dénombre 28 cas de ganglioneuromes abdominaux de 2008 jusqu'au 2013.

En règle générale, il paraît difficile de situer avec précision la place du ganglioneurome bénin mature par rapport aux autres tumeurs nerveuses sympathiques du fait de son développement lent, le caractère latent et asymptomatique qui fait passer cette tumeur souvent inaperçue (20). Ce qui rend pratiquement impossible de donner une moyenne exacte de fréquence de cette tumeur.

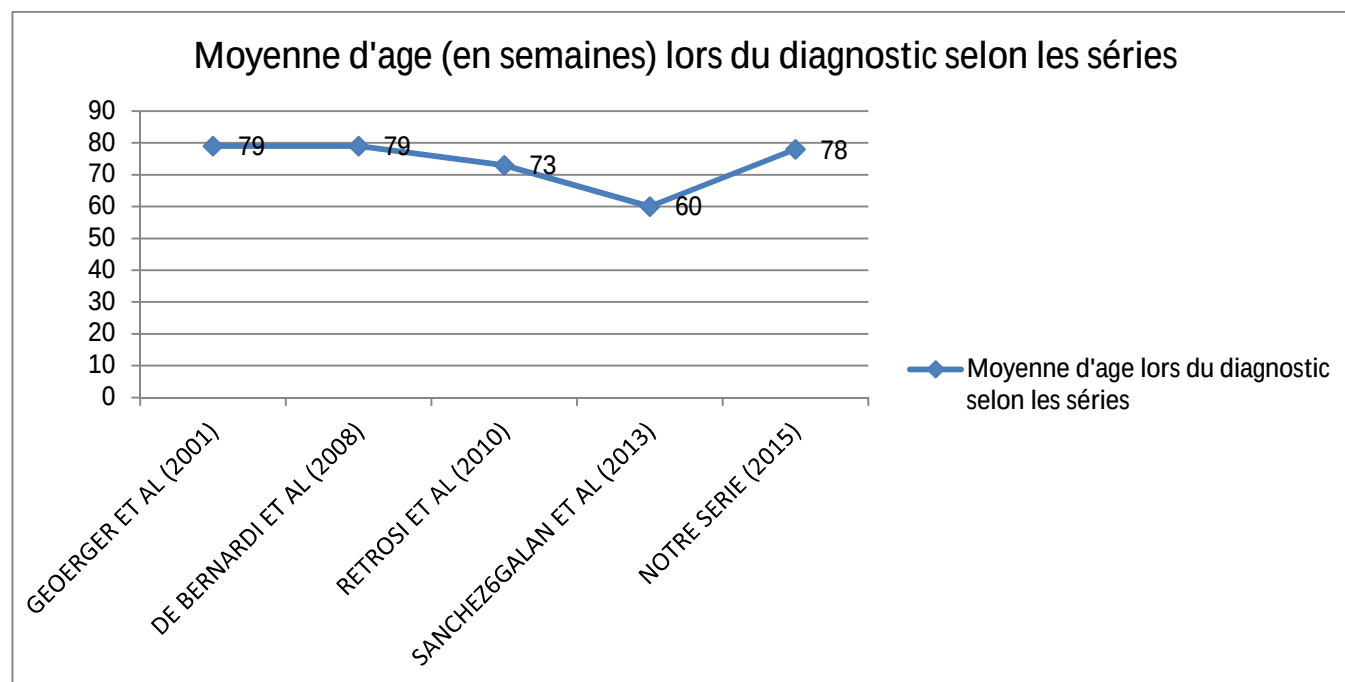
2. L'âge :

Tumeur à croissance lente, le ganglioneurome affecte l'enfant à un âge moyen entre 7 et 10 ans (11, 13, 14, 15, 22, 23, 24). Ainsi que l'enfant de plus de 10 ans selon certains auteurs (5, 17, 21, 25, 26)

Selon la littérature Japonaise et Taïwanaise, cette tumeur touche des enfants et les jeunes adolescents dans 58% des cas (21, 27), contrairement au neuroblastome qui se manifeste fréquemment chez les enfants de moins de 4 ans (28).

Conformément aux données de la littérature, la moyenne d'âge chez les 15 cas admis dans notre étude est de 6ans et demi, avec une fourchette allant de 11 mois à 14 ans.

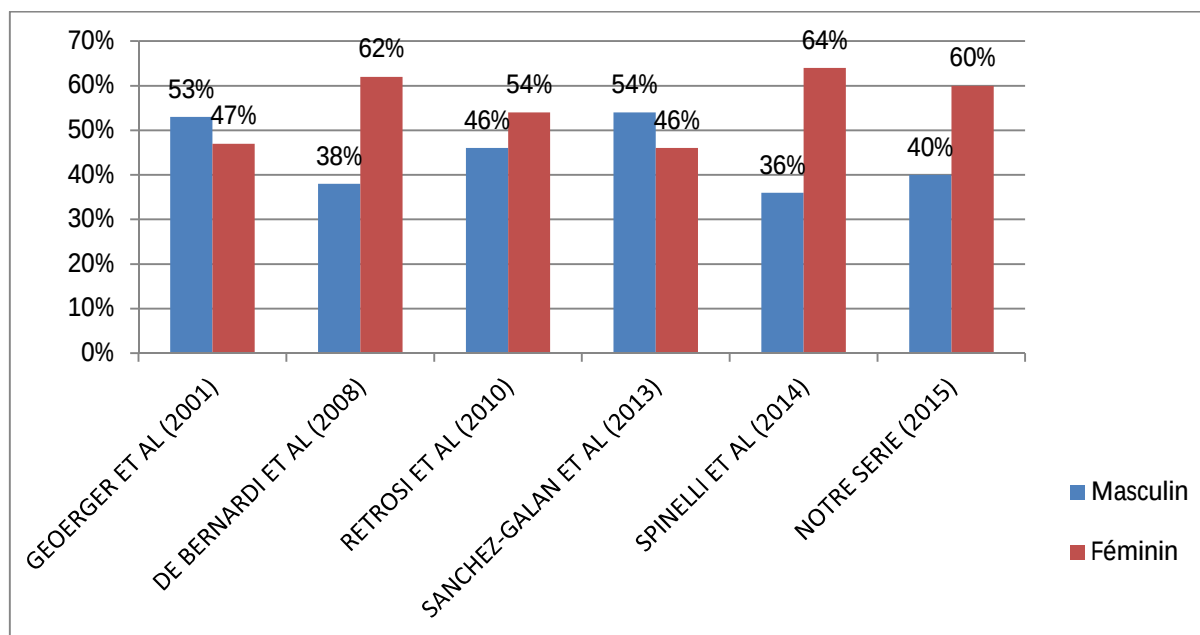
Il semblerait que cette différence d'âge entre le neuroblastome et le ganglioneurome coïnciderait avec une période de latence nécessaire pour la maturation des cellules ganglionnaires issues d'un neuroblastome peu agressif (14).



Graphique 18 : Moyenne d'âge lors du diagnostic selon les série

3. Le sexe:

Concernant le sexe, la plupart des auteurs font état d'une légère prédominance féminine avec un sex -ratio inférieur à 1,5 sex -ratio (3, 13,14,15, 29). Comme c'est le cas dans notre étude ou on note une prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 1,5.



Graphique 19 : Répartition selon de sexe dans les séries

Néanmoins le caractère limité des travaux ne permet pas de tirer conclusion par rapport à la prédilection de sexe (2, 11, 30).

4. La localisation:

Originaire de la crête neurale, les ganglions sympathiques s'étendent de la région cervicale à la région lombaire en plus des ganglions pré et intra viscéraux.

La tumeur peut se développer dans n'importe quel endroit où le tissu sympathique est présent (21), notamment le long de la chaîne sympathique para

vertébrale (31, 32); ce qui explique les localisations multiples tout au long du rachis, depuis la base du crâne jusqu'au coccyx (11, 14, 33).

Ils sont généralement localisés dans le médiastin postérieur, suivi par le rétropéritoine, et la glande surrénale (34, 35, 36).

Les deux localisations retro péritonéale et médiastinale sont les plus fréquentes, et représentent environ 60 % des cas (19, 21).

Le médiastin posterieur est considéré comme le siège le plus habituel par la pluparts des auteurs, constituant 39- 45% des cas (30, 37, 38).

Le rétro péritoine représente 37% des localisations (11, 20, 39). Néanmoins d'autres auteurs, prétendent que le rétro péritoine est le site le plus fréquent pour ces tumeurs avec 52% des cas (18, 33, 37, 38).

La glande surrénale constitue le siège de prédilection du neuroblastome, contrairement au ganglioneurome, pour lequel elle représente la 3ème localisation après le médiastin et le rétro péritoine, avec 21% des localisations selon la plupart des auteurs (11, 30, 39).

La participation pelvienne est extrêmement rare, et très peu de cas ont été publiés moins de 20 cas rapportés dans la littérature à ce jour (29, 40, 41, 42) et sont estimés à 5% par certains auteurs (43).

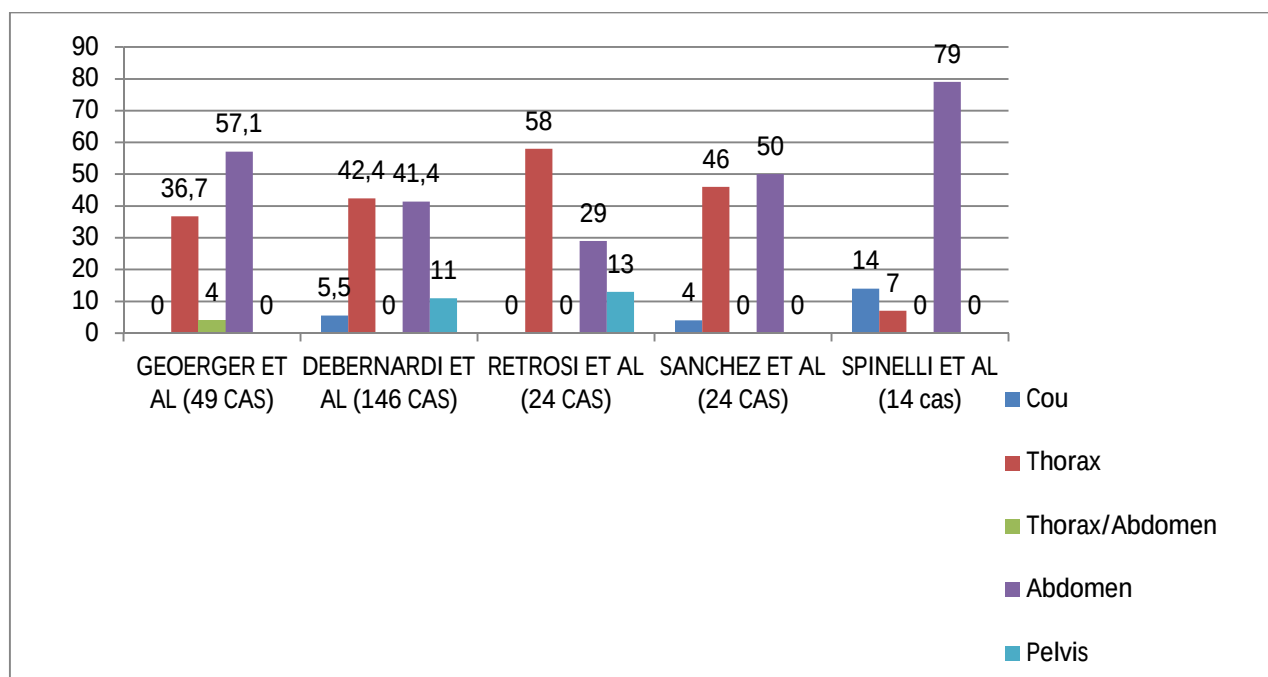
Ainsi, ces différentes localisations réunis, il est estimé que l'abdomen et le pelvis représentent 61% de l'ensemble des autres localisations (11, 19).

Dans notre travail traitant les ganglioneuromes abdominaux, les résultats épidémiologiques rejoignent les données de la littérature avec une localisation rétro péritonéale prédominante estimée à 66.66% des cas, l'emplacement surrénalien par contre est en deuxième lieu avec 33.33% des cas

Bien qu'il soit difficile de se faire une idée exacte de la répartition de ces tumeurs aux différents étages on peut admettre que celle-ci s'opère de la façon suivante :

- 2/3 des cas siègent avec prédilection au niveau de l'abdomen ou du pelvis. Au sein desquels la localisation surrénalienne sera susceptible d'atteindre les 30 %

- L'autre tiers des tumeurs siège avant tout dans le médiastin.
- Les autres localisations n'intervenant que rarement (2, 10, 37):
 - o la région cervicale représente 5% à 8% des localisations (11, 34, 38).
 - o la localisation oculaire (25, 35, 44) et l'oreille (24).
 - o les localisations digestives : gastriques, iléo-colique (45, 46, 47, 48) et vésicule biliaire (49)
 - o les organes génitaux : les testicules (50) et l'utérus (51).
 - o le tractus urinaire : le rein (52), la prostate et la vessie (53).
 - o l'emplacement lingual (23), labiale (54) et maxillaires.
 - o l'atteinte osseuse (22, 55).
 - o l'atteinte cutanée (56).
 - o l'atteinte cérébrale (24).
 - o le médiastin antérieur, larynx et pharynx.



Graphique 20 : Localisations du ganglioneurome selon les études.

5. Ethnie et environnement :

Aucune prépondérance raciale n'a été notée, Ainsi, nous n'avons pas noté d'incidence significative d'un pays à l'autre.

Par ailleurs l'incidence des ganglioneurome reste faible, malgré l'importance que lui accordent les Japonais.

Néanmoins il a été rapporté que l'exposition à certains facteurs environnementaux joue un rôle majeur: L'exposition prénatale à certaines substances comme le phénobarbital et l'hydantoin peut augmenter le risque de survenue d'une tumeur neuroblastique. Certaines études (57) parlent d'une relation entre le ganglioneurome et la profession du père (domaine électronique) qui multiplierait par six son risque de survenue (15) ou l'utilisation maternelle de certains produits de coloration des cheveux. Néanmoins aucune de ces associations n'est prouvée.

6. Facteurs épidémiologiques :

Aucun facteur épidémiologique ne semble intervenir dans cette affection.

La notion de cas familiaux est également classique, mais il semble s'agir d'une éventualité rare.

II. LA PATHOGENIE :

La pathogénie du ganglioneurome et ses relations avec les autres tumeurs nerveuses sympathiques n'est pas clairement établie (58). En effet, ces variétés tumorales sont bien souvent imbriquées vu l'origine commune et la possibilité de transformation d'une tumeur à une autre. Et dans ce sens, Il existe une controverse quant à savoir si le ganglioneurome peut se produire de novo, ou peut être le résultat de la différenciation et la maturation spontanée ou induite d'une tumeur neuroblastique maligne (11, 25, 35, 59, 60).

De nombreuses études ont essayé de répondre à cette question, la plupart d'entre elles affirment que la tumorigenèse du ganglioneurome se fait suite à la différenciation d'un neuroblastome, et d'un ganglioneuroblastome pendant les premiers stades de développement tumoral (24).

Parallèlement pour l'INPC, le ganglioneurome ne serait pas considéré comme une entité à part mais plutôt comme une forme de tumeur neuroblastique parvenue au stade final de maturation complète de toutes les cellules blastiques (aussi bien au niveau des tumeurs profondes que périphériques) (8, 61, 62).

En effet, La transformation d'une tumeur neuroblastique en tumeur mature est un phénomène bien connu et remonte au siècle dernier et a été décrite par Cushing et Wolbach (63) en 1927. Cette transformation se fait soit spontanément, soit sous l'influence de la radiothérapie et/ou chimiothérapie. Ces deux facteurs induisent la différenciation cellulaire et la destruction des cellules malignes avec conservation des

cellules ganglionnaires normales et inhibition des facteurs stimulant la prolifération des cellules malignes.

D'autres rapports reconforte cette théorie, tel le cas présenté par Kulatunge (64) qui a rapporté la maturation induite d'un neuroblastome en ganglioneurome chez une patiente de 5 ans. Rozmus et Langer (65) ont également rapporté un cas de maturation spontanée d'un neuroblastome métastatique en multiples ganglioneuromes, décrits chez un enfant de 10 ans. Comme ce fut le cas dans notre étude, pour deux patients présentant respectivement un neuroblastome et un ganglioneuroblastome qui ont mûrir sous chimiothérapie néo adjuvante.

Parallèlement, notre série présente un cas de ganglioneurome surrénalien révélé par des localisations cutanées multiples, ce qui contraste avec le caractère bénin et mature de cette tumeur n'ayant qu'une faible capacité de multiplication cellulaire et un quasi nul pouvoir métastatique. Celles-ci paraissent très probablement dues à l'existence d'une tumeur neuroblastique maligne préalable caractérisée par la présence de cellules blastiques à haut pouvoir de multiplication responsable de ces métastases cutanées et qui après maturation, se manifeste par des nodules cutanés de ganglioneurome mature. Le caractère latent de ces lésions ainsi que l'évolution chronique et inchangée reconforte cette hypothèse.

Dans ce sens, il est estimé que 30% des patients ayant des neuroblastomes ont une évolution favorable, et cela s'explique par ses caractéristiques biologiques uniques de régression et de maturation spontanée ou sous traitement (11).

Les mécanismes de cette évolution favorable ne sont pas entièrement élucidés. Hellstron et al ont trouvé en 1970 que les lymphocytes chez les enfants atteints de neuroblastome inhibent la formation de colonies de cellules neuroblastiques mise en culture, grâce à un effet cytotoxique (1)

La maturation des NB en GNN peut également dépendre des facteurs environnementaux de l'hôte. Divers agents altèrent le pouvoir prolifératif des cellules neuroblastiques mises en culture et de produire des changements morphologiques indicatives de différenciation. Parmi ces agents, le facteur de croissance neural (NGF), qui est une protéine isolée des glandes maxillaires des murins. La régression des NB pourrait être la conséquence de taux bas de NGF. L'investigation sur le rôle du NGF dans la différenciation spontanée du NB peut être utile dans la prise en charge des maladies grâce à la différenciation cellulaire.(9)

Des études plus récente débouchent sur un certain nombre de théories incriminant des mécanismes variables (43, 66). Ainsi il est signalé que certains facteurs ont un rapport avec la différenciation des tumeurs neuroblastiques. Telle :

- la baisse du taux des enzymes de la phosphorylation oxydative et de la masse mitochondriale (67)
- le déficit en facteurs de croissance neurotrophiques spécifiques ainsi que d'autres facteurs (43, 68)
- la production de facteurs cellulaire, tel le facteur antiprolifératifs secretés par les cellules de Schwann (57, 70)
- la surexpression des récepteurs aux neurotrophines (Trk A) en présence de facteurs de croissance nerveux (Nerve Growth Factor) dans la régression/maturation neuroblastique (69, 72),
- le rôle de l'hypoxie chronique dans l'induction de cette différenciation tumorale (73)

D'autres études analytiques signalent des changements structuraux au niveau cellulaire, tel l'expression et l'accumulation nucléaire de la galectine-3 (Gal-3) (71).

Sur le plan histologique, le caractère kystique du neuroblastome est un facteur de bon pronostic possédant la propriété de régresser spontanément. La majorité des

tumeurs ont des caractéristiques biologiques correspondant au type 1 selon la classification proposée par G.M Brodeur (69).

Certains faits suggèrent une certaine prédisposition génétique dans l'évolution favorable des tumeurs neuroblastiques, incluant une absence de lésion du bras court du chromosome 1, l'absence d'amplification du gène N-MYC et une triploïdie partielle de l'ADN cellulaire (voir chapitre génétique) (74, 75, 76).

La première théorie n'est pas totalement exclue (NOVO) (22, 25, 59, 77), certains auteurs estiment que le ganglioneurome ne provient pas nécessairement de la maturation d'un neuroblastome préexistant et il peut survenir de novo. Ainsi pour Drago (77), le ganglioneurome, le ganglioneuroblastome et le neuroblastome sont considérés comme trois affections différentes d'un même système.

Cette approche est réconfortée par les différences de distribution entre les neuroblastomes et le ganglioneurome, indiquant que le développement de novo de ces tumeurs existe et est plus fréquent (22).

Pour certains auteurs, ce mode de révélation s'observe habituellement avant l'âge de 2 ans, et jamais chez l'adulte (78). D'après ces auteurs, la possibilité de découvrir à l'âge adulte un ganglioneurome issu de la maturation d'un neuroblastome est très théorique.

III. MANIFESTATIONS CLINIQUES:

1- Les signes généraux :

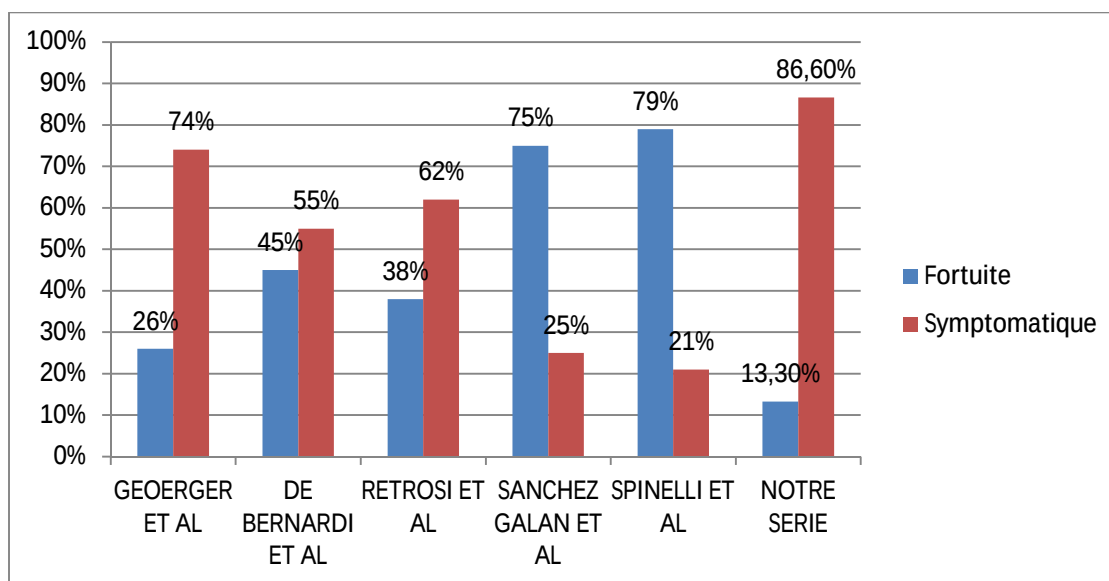
L'état général est souvent conservé, dans de très rares cas on peut trouver des sueurs profuses, une asthénie ou un amaigrissement. La fièvre est exceptionnelle dans le ganglioneurome, alors qu'elle est un signe classique des tumeurs rétro péritonéales (84, 89).

5 cas de notre série présentent une altération de l'état général fait d'un amaigrissement, syndrome anémique..

2- Les signes fonctionnels :

Le ganglioneurome est une tumeur asymptomatique à développement lent et insidieux, rentrant dans le cadre des fortuitomes (29, 30, 39).

L'espace rétro péritonéale est large, la tumeur évolue à bas bruit et reste longtemps latente et asymptomatique (11, 79) et elle est donc de découverte le plus souvent fortuite à l'occasion d'un examen radiologique de routine, lors de la palpation abdominale, lors d'une laparotomie exploratrice ou même lors d'une autopsie (3, 30, 80). Dans notre série 2 cas de ganglioneuromes ont été découvert fortuitement.



Graphique 21 : Circonstances de decouverte selon les études

Le ganglioneurome se développe silencieusement jusqu'à ce qu'il atteigne un volume considérable, entraînant une variété de symptômes non spécifiques (6, 7, 81) attribués à un effet de masse local sur les structures adjacentes, ce qui marque la difficulté du diagnostic, fait le plus souvent tardivement (3, 11, 78).

Le ganglioneurome peut être révélé par des douleurs localisées ou par d'autres symptômes dûs à la compression des structures avoisinantes (14) :

2-1 la douleur :

Signe fréquent, le GGN peut provoquer des douleurs abdominales ou lombaires diffuses, de sémilogie non spécifiques et souvent variable d'un siège à l'autre (7, 18, 80). Tel est le cas pour 46.66% des malades de notre série, présentant des douleurs abdominales à l'admission.

Les ganglioneuromes rétro péritonéaux pararachidiens : peuvent se manifester par des douleurs abdominales, souvent sourdes, de type et de siège parfois trompeur :

- Douleurs abdominales, non spécifiques, péri ombilicale, sous-costales ou iliaques. Le plus souvent, c'est une sensation de pesanteur et d'inconfort abdominale plus que des douleurs vraies (15).
- douleurs lombaires localisées ou à irradiation descendantes, elles sont en quelque sorte providentielles puisqu'elles conduisent à réaliser des explorations paracliniques urologiques. Dans notre série 4 cas de ganglioneuromes rétro péritonéaux sont révélés par des douleurs diffuses, du flanc gauche et péri ombilicales.

Le GGN de localisation surrénalienne peut être révélé par des douleurs localisées à l'hypochondre ou au flanc, ce qui est le cas pour 3 cas de ganglioneuromes surrénaliens rapportés dans notre série, révélés par des douleurs localisées au niveau de l'hypochondre droit, épigastrique et flanc droit.

Dans le cas du ganglioneurome pelvien, les symptômes sont souvent des douleurs pelviennes vagues et non spécifiques souvent sans irradiation particulière, à type de pesanteur et pouvant associer des signes de compression mécanique des organes de voisinage (11, 79).

2-2 Un syndrome de compression d'organes:

Des signes cliniques en rapport avec la compression ou le refoulement des organes adjacents (82) et témoins indirects de la présence de la tumeur, sont habituellement frustes, trompeurs et souvent de manifestation tardive. D'où le retard du diagnostic:

- Les signes de compression digestifs : les premiers symptômes sont le plus souvent digestifs : épreintes, ténésme, constipation, nausées, vomissements, ballonnement abdominal, et parfois un syndrome subocclusif.

Cronin et al. Rapportent un cas d'occlusion intestinale par un ganglioneurome survenant 18 ans après le diagnostic initial (18, 83). Dans notre série, les signes de compression digestive sont présentés par 2 cas.

- Les signes urinaires : Signes d'irritation vésicale, hématurie, dysurie ou des coliques néphrétiques. Ils sont rares mais ont l'avantage de motiver la demande d'explorations paracliniques urologiques (11, 18), comme c'était le cas pour 2 de nos malades ainsi que le cas colligés par Pelletier et Manzoni (84) qui ont rapporté un cas de ganglioneurome révélé par une colique néphrétique compliquée d'une pyélite et d'un abcès rénal.

- Les signes neurologiques font la gravité de la maladie. Ils témoignent de l'extension de la tumeur vers les structures neurogènes; racine nerveuse et moelle épinière; se manifestant par des névralgies (notamment du nerf fémoro-cutané) voire un syndrome de la queue de cheval ou un syndrome de compression médullaire lente. (18, 22, 79).

Ces signes peuvent se voir dans les ganglioneuromes en sablier. Sobowale et Ibrahim (86) ont présenté un cas d'une ganglioneurome en sablier intra durale extra médullaire au niveau de la colonne lombaire présentant des signes neurologiques de compression tumorale.

Les ganglioneuromes en sablier même considérés extrêmement rares, par la plupart des auteurs (0,8 à 3,5% de l'ensemble des ganglioneuromes (85)), sont présents chez 3 cas de notre série soit chez 20% des cas colligés.

à Les signes respiratoires en rapport avec le refoulement et la compression de la coupole diaphragmatique (82).

à Les signes de compression des organes génitaux, rapportés par plusieurs auteurs (29) Il peut se manifester entre autres, par un trouble cycle menstruel, une infertilité, ou des complications obstétricales

à Les signes de compression du système veineux : Il peut se manifester par une varicocèle, un œdème des membres inférieurs ou une circulation collatérale abdominale (40).

2-3 Les symptômes liés aux métastases:

De rares cas de ganglioneuromes métastatiques ont été rapportés dans la littérature. Ces cas seraient le résultat de la dissémination de NB ou GNB ayant par la suite maturé en GNN.

C'est le motif de consultation dans 15% des cas, il est aussi présent à l'examen clinique dans plus d'une fois sur deux. Chez nos patients, le diagnostic a été évoqué devant des signes d'envahissement tumoral métastatiques chez 2 patients.

2-4 Signes sécrétoires:

Les ganglioneuromes sont habituellement non sécrétants (30, 88) mais parfois ces tumeurs peuvent produire des hormones, induisant des signes et symptômes spécifiques (11, 39) tels :

Des signes digestifs à type de diarrhée chronique (14, 89) en rapport avec la sécrétion de sérum vasoactif intestinal peptide (VIP) (81, 90) qui entraîne des pertes importantes d'eau, de sel de potassium et de bicarbonates, sans accélération du transit, par défaut du transfert membranaire d'eau et d'électrolytes (91).

Des signes en rapport avec une HTA, observés chez les patients atteints de tumeurs productrices de catécholamines, tels les maux de tête sévères, les palpitations, la transpiration abondante, le flush syndrome (flushing) ou sensation de chaleur, douleur ou oppression thoracique (11, 81, 92). Cependant, il est rapporté que dans la plupart des cas, l'hypertension est liée à la compression vasculaire du pédicule rénal plutôt qu'à la sécrétion des catécholamines (14).

Des signes de virilisation (81, 92) sont observés dans les GN médullosurrénale contenant des cellules de leydig, productrices de testostérone, et responsable d'un syndrome de virilisation (14).

Dans la présente étude, les patients ne présentent pas des signes cliniques de sécrétion hormonale.

2-5 Signes associés :

Parfois, dans certaines circonstances, le ganglioneurome peut s'enrichir de la sympathologie de maladie associée permettant de suspecter le diagnostic, ainsi ces tumeurs peuvent être révélées par:

2-5-1 Le syndrome ataxo-opso-myoclonique, ou syndrome de Kinsbourne:

Il se manifeste par des mouvements oculaires chaotiques multidirectionnels (dancing eyes) myoclonies et ataxie cérébelleuse (dancing feet), associant une atrophie cérébelleuse progressive et la présence des anticorps anti-Hu positifs (des anticorps dirigés contre certaines protéines neuronales (87) comme c'était le cas chez un patient dans notre série, dont le syndrome était orientateur vers les tumeurs neuroblastiques périphériques.

2-5-2 La maladie de Von Recklinghausen:

Les ganglioneuromes sont parfois révélés par des manifestations associées à une maladie de Von Recklinghausen, dont on recherchera les signes cutanés : taches

café au lait, nodosité sous cutanée le long des trajets nerveux et la survenue familiale dans quelques cas. Dans notre rapport de cas, un patient présentait des taches café au lait qui ont fait suspecter cette maladie, néanmoins il n'a pas bénéficié d'une confirmation génétique.

3- Les signes physiques :

Une masse abdominale palpable est présente une fois sur deux surtout chez le petit enfant (7, 11, 89). Les caractères de la tumeur sont si différents d'un malade à l'autre qu'ils échappent à toute description : la masse abdominale peut être mobile, souple, fluctuante ou dure, fixe, douloureuse, lisse, polylobée, insensible, etc. Elle peut donner le contact lombaire ou au contraire paraître purement antérieure et occuper la région épigastrique, le flanc ou l'hypochondre (15). Dans notre rapport de cas, un seul patient a présenté à l'examen clinique une masse abdominale sensible, dure, fixe, bien limitée et bosselée.

Les touchers pelviens peuvent aussi mettre en évidence une masse en cas de localisation pré sacrée.

******Au total, le GGN est une tumeur qui reste longtemps asymptomatique, de découverte fortuite ou à l'occasion de signes d'emprunt lorsque la taille tumorale est importante. Ces signes sont communs à toutes les tumeurs retro péritonéales.

Certains signes, bien qu'exceptionnels, paraissent plus spécifiques, tel est le cas de la diarrhée chronique en rapport avec la sécrétion de VIP et l'hypertension artérielle en rapport avec la sécrétion de catécholamines (89).

Néanmoins, le diagnostic de ganglioneurome reste difficile en raison de sa rareté et de l'absence de symptômes spécifiques et de caractère d'orientation particulier.

IV. EXAMENS PARACLINIQUES:

1. Bilan biologique:

La plupart des ganglioneuromes sont des tumeurs non sécrétantes, d'où la nécessité du recueil d'urines devant toute masse rétro péritonéale (18, 90, 93, 94).

Selon certains auteurs, 20 à 30% de ces tumeurs peuvent produire des hormones (11, 39, 81) avec une certaine prédominance chez les enfants selon certains auteurs, contrairement à ce qu'on peut constater chez l'adulte. A ce jour, Seulement quatre cas de ganglioneuromes sécrétants chez l'adulte ont été rapportés dans la littérature anglaise (95).

1-1 Catécholamines :

La plupart des auteurs assurent que la sécrétion des catécholamines par le ganglioneurome est exceptionnelle (14, 99, 100) ;

Néanmoins, des cas présentant un taux anormalement élevé de dopamine sont précédemment rapportés dans la littérature (94, 104, 105). selon Geoerger et al (21), ainsi que d'autres auteurs (21, 81, 89, 90), les catécholamines et leurs métabolites peuvent être augmentés jusqu'à 30%, voire 39% des cas (88, 101).

Dans la série présentée par Geoerger et al. portant sur 49 cas de ganglioneuromes, 37% des patients avaient une augmentation des catécholamines urinaires (81). Camelo (104) a également présenté le cas d'une patiente âgée de 15 ans ayant un ganglioneurome surrénalien gauche, et chez qui les examens biologiques ont révélé un taux de dopamine urinaire élevé.

Des patients ayant un GGN avec un taux plasmatique et urinaire de catécholamines élevés, présentent rarement des symptômes de l'excès de catécholamines (21, 96, 102). Cependant dans le cas de ganglioneurome composite au phéochromocytome, la plupart des cas sont fonctionnels, avec des niveaux accrus de catécholamines, des androgènes ou des corticotrophines, se manifestant

cliniquement par des symptômes de sécrétion hormonale à composante cellulaire chromaffine (11, 93, 94, 103).

Dans notre série, les taux de métabolites urinaires de catécholamines, d'acide HomoVanillique (HVA) et d'acide vanyl mandélique (VMA) sont normaux chez 6 cas parmi les 7 qui ont pu bénéficier de ce dosage hormonal. En contrepartie la dopamine s'est révélée élevée chez un seul patient avec un taux dépassant 2300 UI\L. Néanmoins, et conformément à ce qui été décrit dans la littérature, aucun d'entre eux ne présente des signes cliniques d'imprégnation hormonale.

Bien que l'augmentation des catécholamines au cours du GGN reste généralement en dessous de celle observée au cours du neuroblastome (14, 99, 100), cette activité pose un problème de diagnostic différentiel avec les tumeurs neuroblastiques malignes (81), dont la production de catécholamines se produit dans les 90 à 95% des cas (15).

Le GGN peut également produire et sécréter d'autres hormones, indiquant la pluripotence des cellules de son précurseur (39). Telles que :

1-2 Peptide vasoactif intestinal ou VIP :

Le VIP est un polypeptide qui présente des effets vasodilatateurs périphériques, notamment mésentériques d'où sa dénomination. Il stimule la production d'adényl cyclase par les cellules muqueuses de l'intestin grêle et augmente la synthèse d'AMP-cyclique extracellulaire, ce qui augmente la sécrétion d'eau et d'électrolytes par la muqueuse intestinale, responsable de diarrhées observées dans certains cas (96, 97).

Il a été trouvé principalement dans les composants neuronaux des tumeurs composites avec le syndrome de diarrhée aqueuse-hypokaliémie-achlorhydrie. Cependant, VIP a également été positif dans les cellules de phéochromocytome (96, 97). Des cas de ganglioneuromatoses iléo-colique avec hypersécrétion de VIP

responsables d'un syndrome de Verner-Morrison, définit comme une hypersécrétion tumorale de VIP et se caractérise par une diarrhée hydrique profuse avec hypokaliémie et achlorhydrie(72).

Koch et al. (98) assure que la plupart des GGN avec un taux de VIP élevé, présentant des symptômes de sécrétion hormonale. Néanmoins, les patients ayant un GGN sécrétant le VIP peuvent rester cliniquement asymptomatiques (39).

1-3 Lactate deshydrogénase (LDH) :

La LDH est une enzyme qui catalyse la conversion réversible du pyruvate en lactate. Dans les neuroblastomes cette élévation est observée dans plus de 75% des cas.

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). Ainsi, dans l'étude récente du Pediatric Oncology Group (POG), les enfants porteurs d'un neuroblastome avec un dosage de LDH élevé ont une probabilité de survie à 20% alors que chez les autres elle est à 80 % (84, 106).

La LDH a été dosée chez 8 de nos malades, et s'est révélée élevée chez 7 malades avec une moyenne de 378.5UI/L et des extrêmes de : 480UI/L et 277UI/L.

1-4 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 situations tumorales, on observe des taux élevés notamment dans le neuroblastome(107). 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 au diagnostic alors que ce n'est pas le cas chez les enfants ayant un stade 4S.

1-5 Testostérone (81) :

Cette hormone est responsable de virilisation chez la femme, son taux est augmenté dans les GGN de la médullo-surrénale contenant des cellules de Leydig (39, 93, 94).

1-6 Cortisol libre urinaire :

Précédemment rapporté dans la littérature (103, 93, 94), les cellules neuroendocrines du ganglioneurome peuvent sécréter l'ACTH par un effet paracrine, et sont parfois responsable d'un syndrome de Cushing, c'est le cas présenté par Corcuff et Deminiere (108) qui ont décrit un syndrome de cushing du à une ganglioneurome surrénalien.

1-7 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.

1-8 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 (84).

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

En pratique, les examens biologiques ne représentent aucun intérêt en dehors parfois d'un syndrome inflammatoire aspécifique (augmentation de la vitesse de sédimentation, augmentation de fibrinogène sanguin et hyperalpha 2 globulinémie). L'anémie modérée, souvent retrouvée est peu caractéristique.

La suspicion clinique d'une tumeur de l'espace rétro péritonéal, impose évidemment des dosages hormonaux qui constituent quant à eux une importance

capitale dans le diagnostic différentiel du ganglioneurome et pour l'adaptation de la prise en charge thérapeutique.

2. Bilan radiologique :

2-1 Radiographies standards (14) :

2-1-1 Abdomen sans préparation (ASP):

Elle peut fournir des renseignements précieux :

Le ganglioneurome se présente sous forme d'une masse opaque dont le contour est fréquemment bien visible à son pôle inférieur, surmontée d'une plage d'aspect délavé, homogène peu opaque, de limite supérieure imprécise, se confondant avec le foie ou la rate et refoulant les clartés digestives avec déplacement de l'air contenu dans les viscères.

Un décollement de la ligne para vertébrale postérieure par la masse, un élargissement d'un espace inter pédiculaire sur le rachis sont évocateurs d'une extension en sablier. Un soulèvement de la coupole diaphragmatique peut être noté (82)

Un cliché très pénétré montre dans 20 % des cas (21) des calcifications, qui, lorsqu'elles existent, constituent un élément d'orientation de choix en faveur d'une tumeur neurogène. Elles peuvent être de type poudreuses, tantôt disséminées dans toute la tumeur, tantôt groupées dans une partie seulement en para vertébrale. De profil, ces calcifications sont postérieures et rétro péritonéales

L'abdomen sans préparation, demandé chez 6 malades dans notre étude, a révélé des calcifications et un syndrome de masse opaque refoulant les clartés digestives chez 1 patient.

2-1-2- Radiographie thoracique: (82)

Elle est le plus souvent strictement 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 osseuses secondaires.

2-1-3 Radiographies du rachis dorso lombaire : faites de face et de profil:

Elles peuvent être strictement normales ;

Des calcifications radiologiques peuvent être présentes, ainsi qu'une opacité para vertébrale (145). Il peut aussi montrer, sur la radiographie de face un élargissement de l'espace inter pédiculaire des vertèbres.

Sur le profil, des érosions régulières convexes en avant ou un élargissement des trous de conjugaison témoignent d'un processus à développement intra et extra rachidien

2-1-3- Radiographies standards du bassin : faites de face et profil peuvent

objectiver une dysgraphie (Spina bifida), des calcifications, un élargissent de l'espace pré sacré (sur le profil) : un élargissement et/ou érosion des trous sacrés témoignant de l'extension de la tumeur en intra-canalair .

-elles peuvent néanmoins être tout à fait normales,

La radiographie standard est normale pour tous les patients de notre étude. A signaler le cas d'un patient initialement admis pour neuroblastome surrénalien droit, présentant des signes cliniques de métastases osseuses et dont les radiographies standards ne révèlent pas de signes suspects individualisables de localisations métastatiques osseuses, contrairement aux explorations

scanographiques qui ont objectivé des métastases osseuses de diverses localisations, ce qui remet en question l'utilité de cette imagerie pour la détection de lésions métastatiques surtout de petite taille.

Actuellement, il faut d'emblée pratiquer des examens complémentaires qui visualisent la tumeur d'autant plus si on découvre une masse palpable à l'examen clinique :

- Echographie
- TDM
- IRM

2-2 L'échographie :

L'échographie est l'examen de première intention pour l'exploration des masses abdominales de l'enfant. C'est un procédé non agressif, rapide, facile, répétitif, et peu coûteux permettant de :

- Reconnaître la masse et son siège avec des difficultés d'affirmer le point de départ réel en cas de tumeurs volumineuses.
- Reconnaître les petites tumeurs : un diamètre de 3 cm représenté la limite inférieure déterminée actuellement par l'échographie pour l'espace rétro péritonéal (12).
- Préciser la nature solide ou liquide d'une masse, analyser l'échostructure tumorale, apprécier son volume, sa forme, ses limites et ses mensurations ainsi que ses rapports avec les organes de voisinage (surtout avec les vaisseaux).
- La prise en charge diagnostique, elle guide la ponction biopsie (14)
- Effectuer la surveillance post chirurgicale et guetter la modification de l'échostructure et/ou du volume tumoral.

Un protocole d'exploration échographique des tumeurs rétro péritonéales, comprend:

Une analyse de la masse tissulaire :

En cas de ganglioneurome, l'échographie montre une masse ferme, d'écho structure tissulaire, hypo échogène, homogène ou hétérogène (figure.15) (3, 11, 102). Dans notre étude, l'aspect échographique exclusif était celui d'une masse tissulaire bien limitée échogène. Cependant, 80 % des cas présentaient une masse à caractère hétérogène contre 20% des patients ayant une masse d'échostructure homogène.

Elle précise, en plus, les limites et le contour régulier de la masse tumorale (19, 110), étudie ses rapports avec les gros vaisseaux et les organes voisins, tels que les vaisseaux, les reins, les surrénales et le rachis, ainsi que le retentissement sur les structures et les organes adjacents.

L'échographie est d'utilité pour l'évaluation du volume tumoral du ganglioneurome ; qui est une tumeur d'un développement lent, d'une croissance rapide et d'une taille supérieure à 5 cm est évocatrice de malignité (6, 39, 109).

Zografos (2) rapporte le cas d'un ganglioneurome surrénalien mesurant 13 cm chez une femme adulte de 23 ans. Dans notre série, 11 cas de ganglioneurome ont un diamètre moyen supérieur à 5 cm, alors que celles dont le diamètre est inférieur à 5cm n'est présent que chez 4 cas.

Toujours dans notre série, 2 patients présentant initialement un neuroblastome et un ganglioneuroblastome confirmé à l'examen histologique avaient une taille tumorale inférieure à 5 cm, élément qui remet en question la corrélation entre la taille et la malignité tumorale.



Figure 15 : Échographie. Masse bien limitée, hétérogène, avec présence d'échos hyperéchogènes en son sein, située dans la loge surrénalienne droite. (117)

Analyse de l'extension tumorale :

Elle permet d'analyser sa position par rapport à la ligne médiane, l'état des gros vaisseaux (veine cave inférieure et aorte), l'état des cavités rénales homolatérales et du rein controlatéral, de rechercher les adénopathies et les métastases hépatiques (figure.16).

Pour les ganglioneurome abdomino-pelviens, l'échographie morphologique en temps réel peut être complétée par la technique Doppler, qui a largement supplanté les opacifications vasculaires. Elle est utile pour étudier la vascularisation tumorale (minime en cas de ganglioneurome) et pour évaluer les rapports vasculaires et éliminer d'éventuels envahissements des structures vasculaires (figure 17) ou des organes adjacents, reins, surrénales et rachis (102).



Figure 16 : Echographie abdominale montrant un processus lésionnel nodulaire polycyclique inter porto-cave de 37 mm de grand axe associé à de multiples adenopathies au niveau du hile hépatique et inter aorto-cave. (Observation 3)

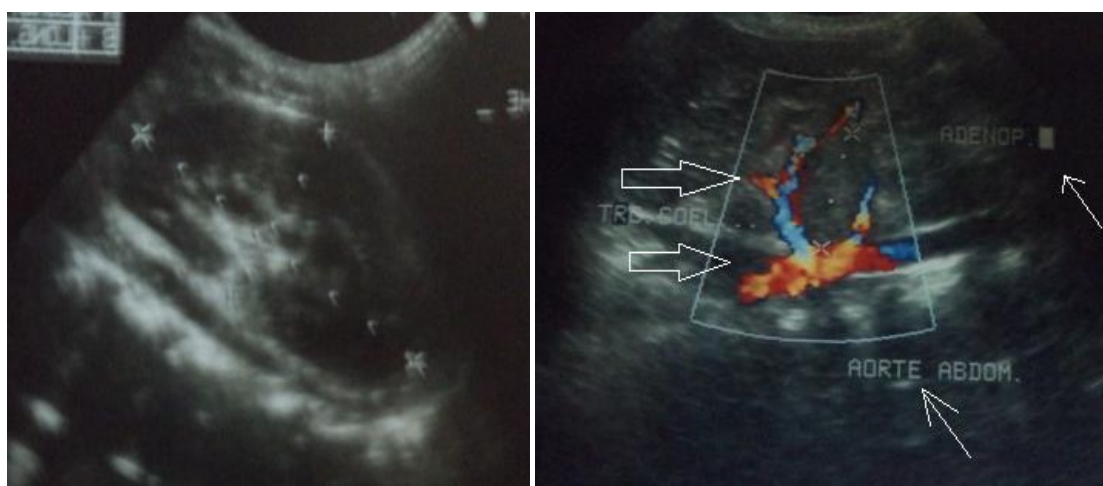
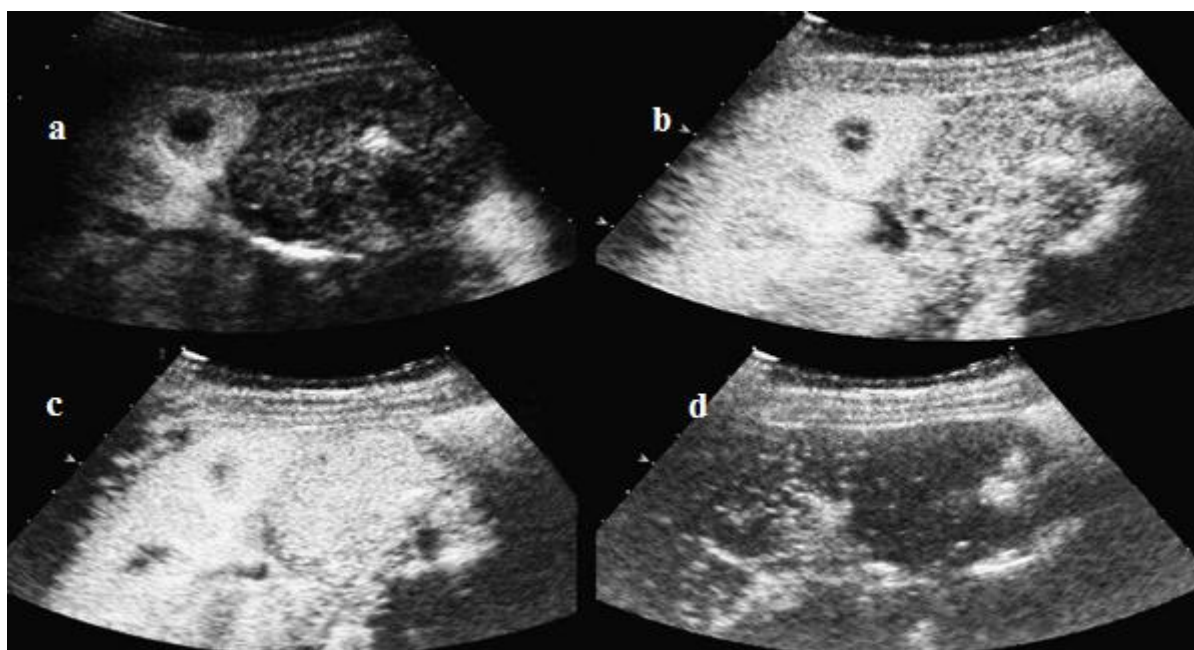


Figure 17 : Processus lésionnel de la loge surrénalienne mesurant 58*47mm de diamètre, hétérogène, avec quelques calcifications. Présence d'adenopathies de la loge péri pancréatique. Ce processus englobe l'aorte et le tronc cœliaque qui restent perméables sans présence de signal doppler au sein de la tumeur (observation 4).

L'échographie peut être complétée par l'injection intraveineuse d'un produit de contraste (Figure.18) (2,5 ml de Sonovue). Cette technique appelée échographie de contraste peut déceler avec plus de sensibilité que le mode Doppler la présence de néoangiogenèse. Dans le cas du GGN, elle permet de visualiser un rehaussement centripète tardif de la tumeur par rapport au parenchyme rénal, qui devient homogène au temps artériel tardif. Avec une prise de contraste hétérogène (figure.18).

L'intérêt de cette nouvelle technique dans l'orientation diagnostique devrait être confirmé par une étude sur plusieurs cas (102).



Figure

18 : Aspects en échographie de contraste (Sonovue®). a : prise de contraste centrale de la lésion retardée par rapport au rein ; b : remplissage centripète; c : remplissage complet homogène ; d : temps veineux : lésion hypoéchogène par rapport au rein.(84)

2-3 La Tomodensitométrie abdominale (TDM abdominale) :

Examen rapide, peu agressif et particulièrement fiable, elle apporte au chirurgien des éléments diagnostiques et de technique opératoires (111).

La TDM apportera des renseignements encore plus précis que l'échographie (16, 17). Elle s'impose dans l'étude des tumeurs rétro péritonéales, ainsi que pour la détection des caractéristiques radiologiques du ganglioneurome (2, 30, 112). 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 (12).
- Le contour qui paraît plus ou moins régulier, arrondi, 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 (14, 99, 100),
- 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 et l'évaluation des adénopathies locorégionales et d'autres atteintes métastatiques (4, 15).

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

Le diagnostic radiologique de ces tumeurs est délicat. Otal et al (110) ont décrit les aspects tomodensitométriques du ganglioneurome comme étant une masse

tissulaire, homogène, solide, circonscrite et bien limitée, de forme ovale ou lobulée, et qui entourent ou refoulent les gros vaisseaux sanguins (30, 113).

C'est une tumeur iso ou légèrement hypodense par rapport au muscle psoas sur les images scanographiques non injectées, avec une atténuation faible (généralement moins de 40 unités Hounsfield) et une capsule fibreuse (11, 113).

L'aspect tomодensitométrique chez les patients de notre série, était celui d'une masse de densité tissulaire, hétérogène chez 11 patients parmi les 14 qui ont bénéficié de TDM, en contrepartie seulement 3 malades restants présentaient une masse à caractère homogène.

Le ganglioneurome a une prise de contraste faible, retardée et hétérogène (19, 102, 114), donnant un aspect : (figure. 19).

à hypodense, avec rehaussement faible au temps artériel, (figure 5.b)

à au temps veineux, une prise de contraste centrale. (figure: 19.c)

à au temps tardif, intensification de la prise de contraste centrale de façon hétérogène avec augmentation de la densité donnant un aspect fortement rehaussé au temps tardif (figure 19.c et 19.d).

La prise de contraste retardée diffuse en tomодensitométrie s'explique sans doute par un passage interstitiel du produit de contraste, ce qui n'a pas été observé en échographie.

Dans notre série, la prise de contraste scanographique était hétérogène chez 13 patients (92.8%), et homogène chez une seule patiente.

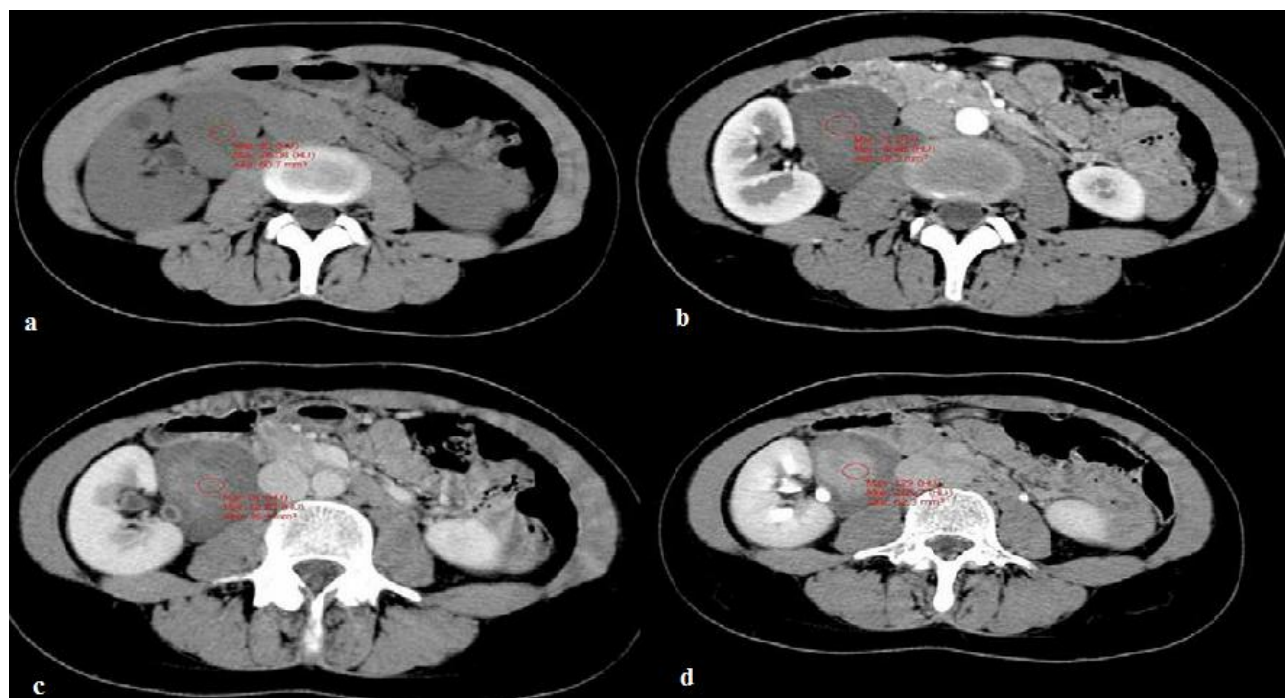


Figure 19 : Aspects tomodensitométriques. a : tumeur iso dense par rapport au rein ; b : tumeur hypodense par rapport au rein ; c : temps veineux : prise de contraste centrale ; d : temps tardif : augmentation de la densité de la zone centrale. (84)

Johnson et al, ainsi que d'autre auteurs, admettent la possibilité de présence de calcifications intra tumorales dans 42 à 60% des cas (16, 17, 21, 114, 115, 119). Néanmoins d'autres auteurs, affirment que les calcifications intra-tumorale sont beaucoup moins fréquentes dans le ganglioneurome, elles sont present dans 0% à 29% des cas (17, 19, 39).

Conformément à la littérature, les résultats de notre étude montre des calcifications caractéristiques retrouvées dans 8 cas parmi 14, soit chez 57.1% des patients qui ont bénéficié d'exploration tomodensitométrique.

Par contre, les calcifications dans les tumeurs neuroblastiques malignes sont plus fréquemment rapportées, 79 % des cas, selon Stark (116). Elles sont fines et irrégulières

Il est admis que les calcifications en grains sont en faveur des lésions bénignes, tandis que la grande calcification inégale ou irrégulière implique une tendance maligne (19). Dans le ganglioneurome, les calcifications sont de type fines

mouchetées, rarement grossières (19) pouvant donner un aspect hétérogène après administration du produit de contraste (10, 117, 118, 119).

Un certain nombre d'auteurs admettent que la caractère hétérogène de la tumeur et la présence de calcifications peuvent suggérer la malignité (6, 39, 109), néanmoins 80 % des cas de notre série présentent une hétérogénéité tissulaire et 57.1% des calcifications dispersées, chose qui permet de discuter la corrélation entre le caractère hétérogène et la malignité tissulaire.

Le ganglioneurome associe parfois des zones de nécrose centrale hypodense, comme ce fut le cas pour une patiente parmi les 15 cas colligés de notre série. Généralement, l'absence de composante adipeuse ou kystique (114), cependant, certains auteurs considèrent que la possibilité de composante adipeuse ganglioneuromatose, constitue une caractéristique en faveur de cette tumeur (120, 121, 122)

Le scanner permet de préciser les rapports de la tumeur avec les structures de voisinage, notamment les structures vasculaires (figure 20.a), la recherche d'extension tumorale en sablier (figure 20.b), et des éventuelles localisations secondaires, constituant un argument en faveur de la malignité tumorale (19, 30). La présence des adénopathies profondes dans cette étude est notée dans 4 cas, des rapports vasculaires intimes dans 9 cas (60%), une extension endocanalaire a été trouvée chez 3 patients, des images évoquant des métastases au niveau rachis dorso lombaire et des parties molles dans 1 seul cas.

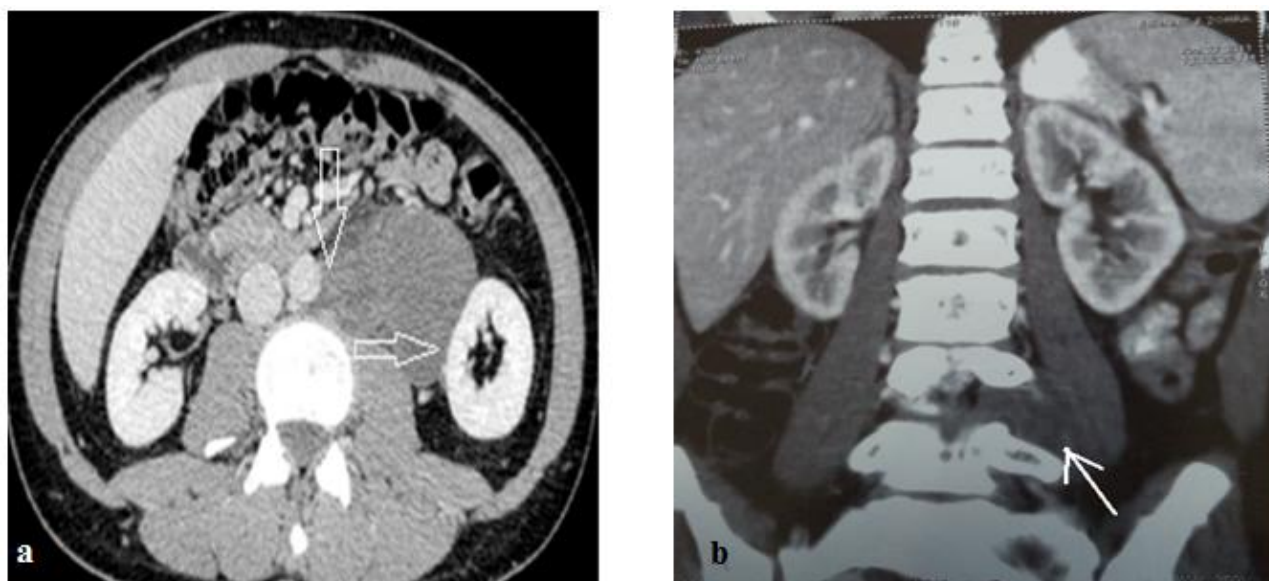


Figure 20 : TDM

- a : vue sagittale, ganglioneurome hypodense retro péritonéal gauche responsable d'une compression du rein et de son pédicule rénale et de l'aorte abdominale
- b : Lésion tumorale latérovértébrale gauche, s'étendant au foramen intervertébral gauche au niveau de L4 -L5, elle comprime le nerf L4, avec élargissement du trou de conjugaison, mais, sans lyse osseuse en regard. Observation 15)

La TDM est également utile pour la localisation tumorale, elle guide le praticien pour l'étude anatomopathologique préopératoire (souvent plus précise que par échographie) (figure.21)



Figure 21 : TDM, coupe transversale, montrant une biopsie scano-guidée. D'un ganglioneurome médiastinal postérieur

Cependant, cet examen a des limites, à savoir la difficulté de déterminer l'organe d'origine devant une tumeur très volumineuse.

L'appréciation de la perméabilité de la veine cave inférieure peut être gênée par des artefacts du flux.

Enfin, les images radiologiques manquent de spécificité, et elles sont souvent incapables de donner un diagnostic précis. Dans le cas de notre patient, la TDM avait montré une masse de densité hétérogène lombo-iliaque droite.

2-4 Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM est considéré comme l'enquête radiologique de choix (79). 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. Otal et al, ainsi que d'autres auteurs ont décrit les aspects du ganglioneurome en IRM (2, 4, 115) : (figure 22, 23, 24).

Cette imagerie montre une tumeur relativement homogène, et bien limitée, avec un signal de faible à moyenne intensité en séquence T1 par rapport au muscle psoas, au foie ou au rein (25, 17), ce qui fait la différence avec le neuroblastome en imagerie pondérée T1, qui apparaît sous un signal légèrement supérieur à celui du muscle (figure 22.a). (123)

Intensité du signal est légèrement élevée et hétérogène sur les images pondérées en T2, central par rapport aux mêmes éléments : muscle psoas et rein (11, 39, 79, 94, 124, 125).

La prise de contraste en gadolinium est faite de façon retardée et progressive à l'IRM. Elle est faible au temps précoce, intense et périphérique au temps tardif (figure 22.b) (7, 102, 124). Les images après administration du produit de contraste sont évocatrices du diagnostic et devraient attirer l'attention du clinicien vers la possibilité d'un ganglioneurome (24)

La quantité de stroma contenue dans la tumeur et la combinaison du matériel myxoïde aux cellules de Schwann et aux cellules ganglionnaires, sont les résultats des images pondérées en T2 qui sont spécifiques pour le ganglioneurome (7, 30, 114, 124). Dans certains cas, le mélange des cellules de Schwann et des fibres de collagène dans la tumeur donne un signal hétérogène, iso- et hyper intense en séquence T2 (124).

Il est suggéré que l'hétérogénéité peut aider à distinguer le ganglioneurome des autres tumeurs ayant aussi un hypersignal en T2 (19). Une taille de tumeur de plus de 5 cm, l'hétérogénéité et la présence de calcifications peuvent également suggérer la malignité (109).

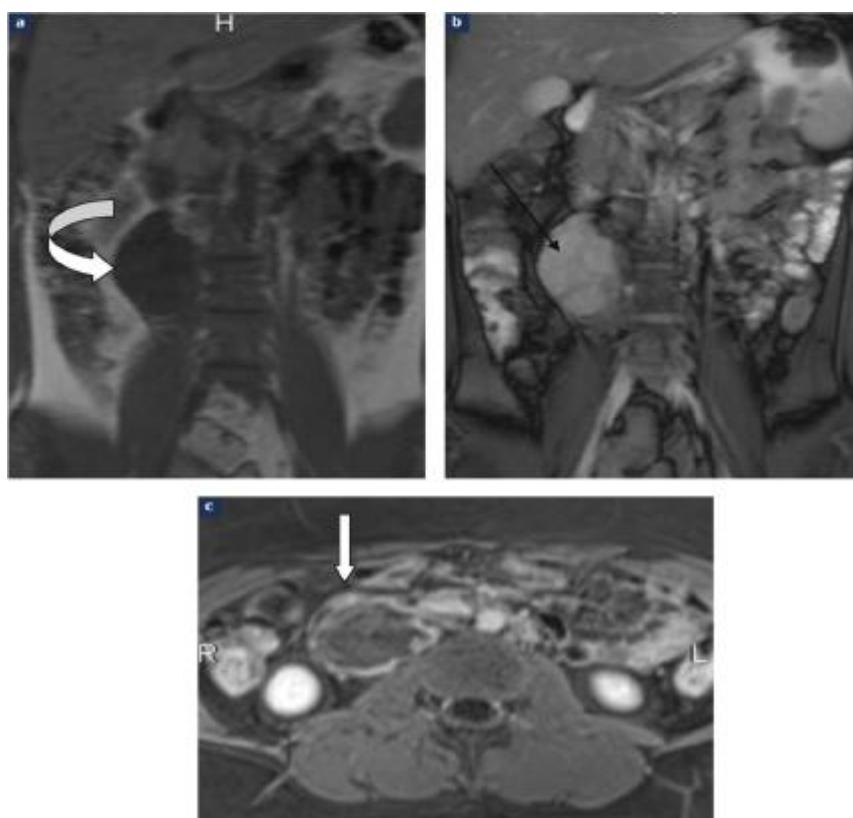


Figure. 22 : IRM abdominale en coupe coronale T1 (a) et T2 (b) (102)

a : T1 : hyposignal de la lésion par rapport au muscle psoas et au rein droit ;

b : T2 : hypersignal central par rapport au rein droit et au muscle, et en coupe axiale après injection de Gadolinium (c) fait de façon hétérogène périphérique

L'IRM s'est montrée supérieure à l'échographie et à la TDM dans l'étude des tissus mous et du système nerveux (4) (figure 23). Elle donne une nouvelle appréciation de l'anatomie, des structures, et la vascularisation, des rapports anatomiques de la tumeur et d'une éventuelle extension du processus dans le canal rachidien (4), donnant l'aspect d'une tumeur en sablier (Dumbbell Mass) (76). (figure.24)

C'est l'examen de choix pour les tumeurs en sablier, dans notre série, l'IRM n'a été réalisée que chez un seul patient dans notre étude, rapportant une extension tumorale endocanalaire en sablier au niveau de l'étage thoracique, sans signes de compression de la moelle épinière.

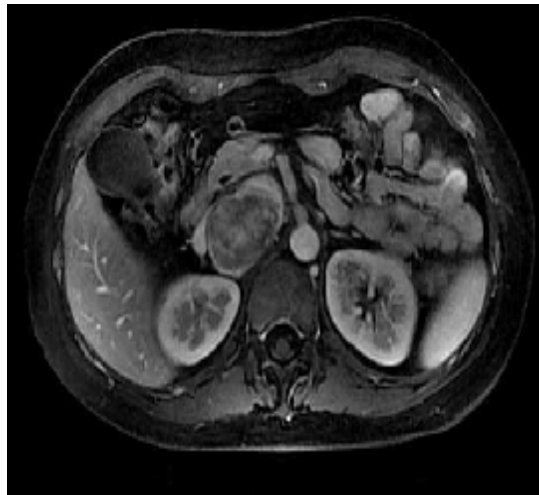


Figure 23 : IRM montre les rapports vasculo-nerveux du ganglioneurome abdominal (96): Les images pondérées en T1 montrent une masse hétérogène rétro-péritonéale de 6 cm de grand axe avec compression de la veine cave inférieure et la veine porte.

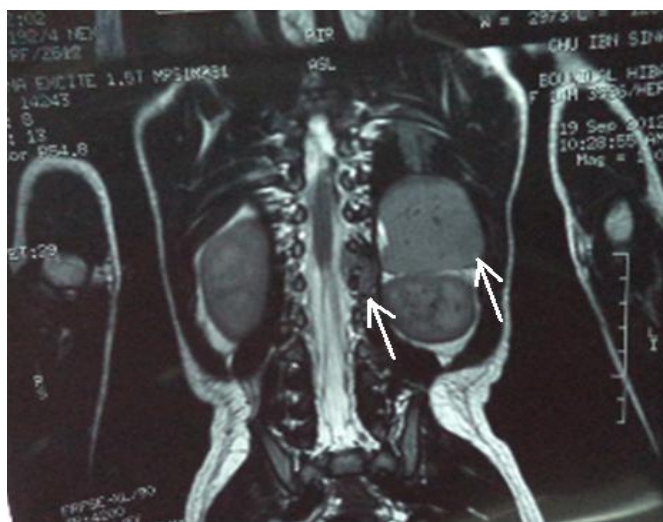


Figure 24 : Ganglioneurome surrénalien gauche, avec extension en sablier endocanalaire latéro-vertébral en regard de D12 , sans anomalies de signal médullaire

Gahr et Darge (126) rapportent le rôle de l'imagerie pondérée en diffusion dans la discrimination des différents types de tumeurs neuroblastiques (figure.25)

Une étude multicentrique, réalisée de manière prospective sur 15 enfants (4 filles, et garçons) présentant des tumeurs neuroblastique de différents stades de maturation, affirme qu'il existe une différence significative entre le coefficient de diffusion apparent (ADC) de neuroblastome par rapport à l'ADC de ganglioneurome / ganglioneuroblastome.

Selon les résultats de cette étude: le coefficient de diffusion apparent (ADC) moyenne des 10 neuroblastomes était de $0,81 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $0,29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, marge de $0,39$ à $1,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). La moyenne de l'ADC quatre ganglioneurome et deux ganglioneuroblastome était de $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (SD $0,340 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, marge de $1,13$ à $1,99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). La différence a été significative, le t-test ($p = 0,01$). On ne trouve pas de ganglioneurome ou ganglioneuroblastome avec un ADC au-dessous à $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. (figure 26 a.b)

Ces premiers résultats suggèrent que l'imagerie pondérée en diffusion pourrait différencier le neuroblastome et ganglioneurome / ganglioneuroblastome en calculant le coefficient de diffusion apparent (ADC).

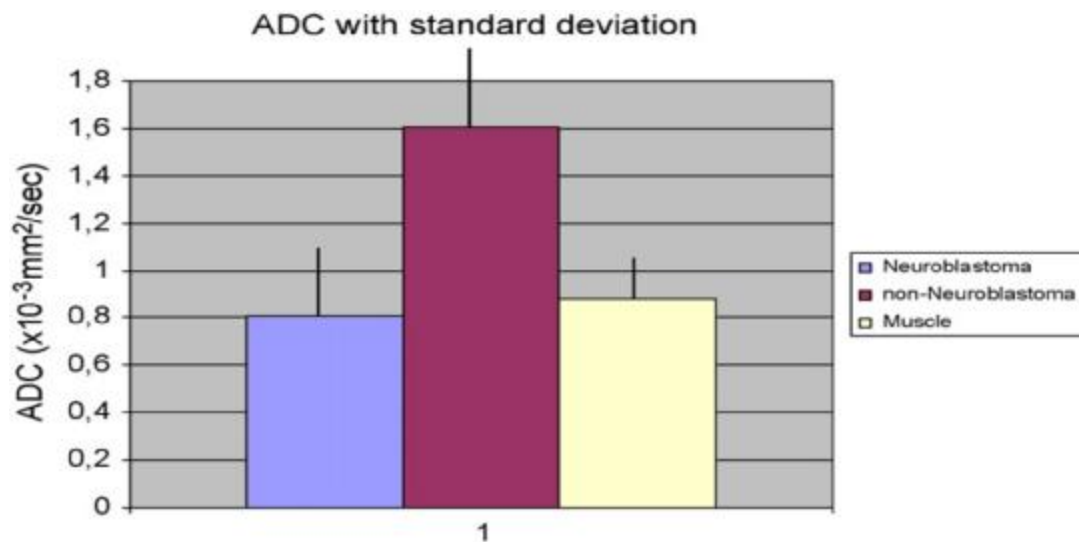


Figure.25. Moyenne et écart type (barres noires) de la valeur de l'ADC du neuroblastome (NB), et non-neuroblastome (NNB) (ganglioneurome et ganglioneuroblastome) ainsi que pour le muscle psoas. (126)

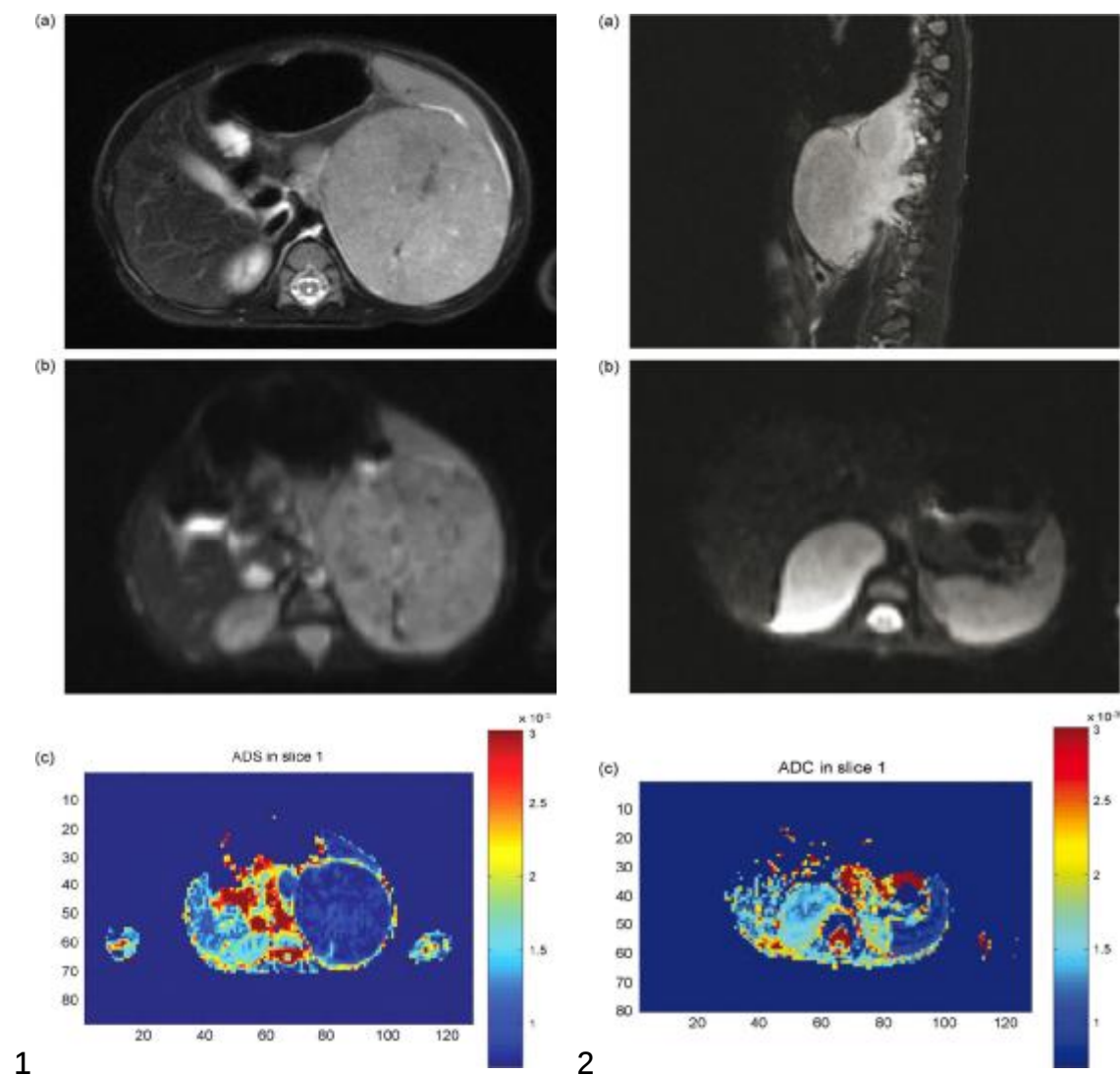


Figure 26 : (126)

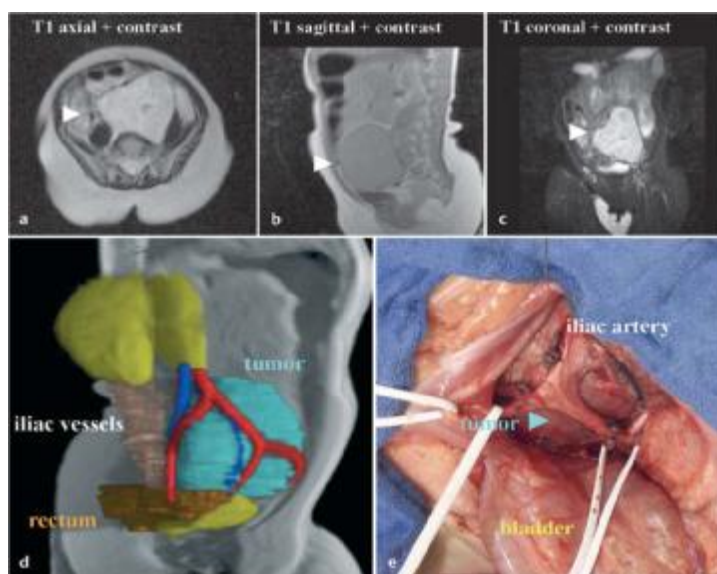
1- . Neuroblastome chez un nourisson de 11 mois. Image (A) coupe axiale pondérée en T2 (TR / TE 14 140/118 ms). (B) Echo-plan l'image axiale pondérée en diffusion (TR / TE 5000/80 ms; b = 800). (C) cartographie de diffusion-ADC. (126)

2- Ganglioneurome chez une petite fille de 4 ans. (A) image en coupe sagittale, en pondération T2 (TR / TE 3470/73 ms). (B) Echo-plan l'image axiale pondérée en diffusion (TR / TE 5000/80 ms; b = 800). (C) cartographie de Diffusion ADC.

L'IRM est souvent employée pour le diagnostic chez l'enfant. L'utilisation des informations radiologiques pour déterminer la chirurgie est souvent difficile en utilisant les méthodes conventionnelles.

Technique nouvelle, l'utilisation du 3 D est maintenant utilisable pour la reconstruction de l'anatomie tumorale. En raison des complications per-opératoires fréquentes décrites dans la littérature, une visualisation pré-opératoire optimale semble impérative.(128) (figure.27)

L'expérience menée par Günther et Schenk (127) montre qu'une meilleure compréhension de l'anatomie concernant, en particulier, les organes de voisinage et la vascularisation est très utile pour diminuer les complications per-opératoires.



Figures. 27: IRM d'un ganglioneurome chez un enfant de 1 an. En couleur animation 3-D (d) déplacement de l'artère iliaque est démontrée. Les plans virtuels sont exactement corrélés à l'anatomie de la tumeur. (127)

Bien que les caractéristiques radiologiques du ganglioneurome à la TDM et à l'IRM soient bien décrites, le diagnostic précis de GGN est difficile. La plupart des

auteurs affirment qu'une discrimination radiologique sûre de la tumeur n'est pas possible (21, 121, 129)

Qing et al. indiquent que le taux de diagnostic erroné du GGN surrénalien sur TDM et l'IRM avant la chirurgie est de 64,7% (17).

2-5 Scintigraphie à la 123 I-MIBG :

La scintigraphie à la 123 I-MIBG constitue une méthode simple, fiable, peu irradiante et peu invasive pour la détection de tumeurs neuroblastiques, et l'appréciation des localisations secondaires à distance (130, 131).

Elle est fondée sur la capacité des cellules neuroblastiques à incorporer de faux neurotransmetteurs tels que la MIBG. Après avoir saturé la thyroïde par de l'iode, l'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 100 % pour la détection de tumeurs neuroblastiques, sa sensibilité est de 73 %, mais elle baisse à 45 % lorsque la tumeur primitive n'est pas sécrétante (132). Ainsi le ganglioneurome, peut accumuler la métaiodobenzylguanidine (MIBG) dans un maximum de 57% des cas (81)

Contrairement à certains auteurs qui affirment que toutes les tumeurs neuroblastiques peuvent accumuler la 123 I-MIBG et que cette propriété ne permet pas le diagnostic différentiel entre ces entités (30), Fendler (131) affirme l'utilité de la scintigraphie à la 123I- dans le diagnostic différentiel (133), en montrant par une étude, la corrélation entre l'intensité de l'absorption de 123 I-MIBG et l'histologie des tumeurs neuroblastiques. Ainsi une forte absorption du traceur 123 I-MIBG indique une histopathologie défavorable (30)

La sensibilité de la scintigraphie à MIBG pour la détection des métastases ostéomédullaires est de 90 %. Cependant cette technique ne différencie pas les

infiltrations médullaires des métastases osseuses des tumeurs neuroblastiques (132). La sensibilité de la scintigraphie pour le diagnostic des localisations hépatiques reste faible, elle est estimée à 50 % (132).

En cas de ganglioneurome les métastases osseuses sont très rares, jusqu'au uniquement 3 cas de métastases osseuses sont décrites (134)

Dans notre série, la scintigraphie est réalisée chez 80% de nos malades (12 cas), montrant dans un seul cas des signes de localisations osseuses secondaires au niveau fémoral droit et occipital, rachis dorso lombaire et parties molles

L'utilisation de ces isotopes pour localisation tumorale, et pour guider le chirurgien en préopératoire à l'aide de sondes de détection a été signalé, ce fut le cas publié par van Hulsteijn (135) d'un patient porteur d'un ganglioneurome rétro péritonéal para aortique, dont la résection chirurgicale a été guidée par la sonde marquée à ¹²³I-MIBG.

En résumé, et selon une étude publiée par Zaabara et Ben Sellem (136), la scintigraphie oriente le diagnostic dans 58 % des cas, guide la prise en charge spécialisée jusqu'à la régression totale de la masse tumorale, et est d'utilité dans la prise en charge chirurgicale, ainsi que dans le dépistage post thérapeutique des récurrence tumorale dans 82 % des cas (137, 138)

Néanmoins, l'accumulation MIBG n'indique pas nécessairement la présence de tumeur neurogène périphérique. Des faux positifs à la scintigraphie ¹²³I-MIBG en raison de l'hyperplasie nodulaire focale multiple ont été rapportés. Comme ce fut le cas pour une patiente âgée de 16 ans, rapporté par Kulatunge (64) chez qui trois tumeurs MIBG-avidées dans le foie ont été révélés, et dont l'analyse histopathologique a montré une hyperplasie nodulaire focale .

2-6 Tomographie par émission de positron (PET scan) :

Le Maroc a connu le passage du premier malade sous la caméra PET le 26 novembre 2010 à La clinique privée d'oncologie médicale « Al Azhar » de Rabat (139)

Le PET scan permet d'améliorer de manière très significative la précision du diagnostic (139). Il aide à compléter l'image obtenue par TDM et l'IRM (39) en précisant la nature uni-focal de la lésion, qui est une étape essentielle dans le diagnostic pathologique et du diagnostic différentiel du GGN (2, 39, 102, 114)

Le SUV (standard uptake value), qui est un indicateur du métabolisme tumoral, modéré dans le ganglioneurome, il est fréquemment estimé à 1.8 (140) ou entre 1.5 et 2.9 selon Mine Adas et Bora Koc (39). Cette valeur aide pour distinguer les tumeurs neurogènes bénignes de tumeurs malignes dont le SUV est souvent élevé (généralement supérieur à 3) (140) (figure.28).

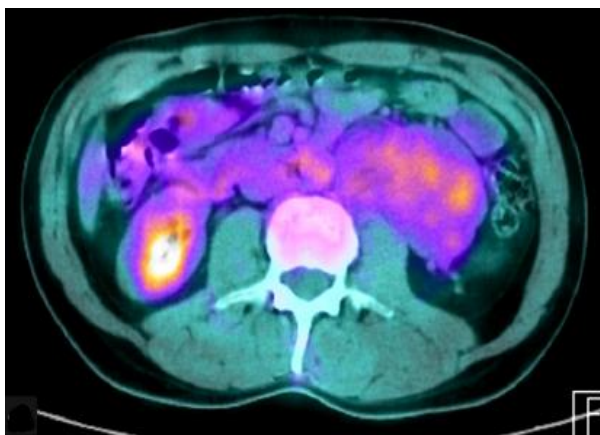


Figure 28 : FDG-PET-CT: lésion modérément hyper métabolique. (114)

Le PET-scan est l'une des modalités les plus utiles pour évaluer le diagnostic différentiel. Il est admis qu'il présente une excellente sensibilité et spécificité, s'approchant des 100%, pour distinguer entre ce diagnostic et les lésions malignes (39, 141), cependant, il peut encore tromper le médecin (39) en raison de la possibilité de faux positifs, selon Kenji Yorita, la présence de tissu adipeux brun est connue pour être liée à des résultats faussement positifs des ganglioneuromes au PET-scan (142).

Il a été aussi signalé par Derlin et Hagel (137) que la neurofibromatose de type 1 constitue une cause des faux-positifs de ganglioneurome au PET scan.

Cette technique peut encore manquer de spécificité, Mine Adas et Bora Koc (39) ont rapporté un cas d'un patient, dont les examens radiologiques ont suspecté une tumeur surrénalienne fort probablement maligne (Taille supérieure à 6cm et le niveau de SUV sur PET-scan était au-dessus de 3,0) alors que l'examen anatomopathologique a confirmé un cas de ganglioneurome mature

À ce jour, les données de l'apprt du PET scan dans le ganglioneurome sont limitées (143) en raison des limites de son intégration dans le bilan diagnostique, du coût onéreux qu'impose cette imagerie pour les patients ainsi que pour les hôpitaux, de la complexité de son installation, son fonctionnement et le maintien de la machine. Ce qui explique le défaut de sa disponibilité au Maroc, (on compte environ cinq Pet Scans entre le public et le privé). Dans notre étude, aucun patient n'a bénéficié d'imagerie PET-scan.

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 (19, 84) et permettre une surveillance évolutive.

Malheureusement, le PET scan n'est pas de pratique courante dans notre pays, il représente un examen couteux mais, apporte des renseignements plus affinés que la TDM et l'IRM en terme de diagnostique différentiel en pratique(81). En l'absence de masse palpable, le choix des examens dépend de la symptomatologie clinique

révélatrice. Si la tumeur retro péritonéale est palpée cliniquement, il faut, après un éventuel examen d'abdomen sans préparation de débrouillage, demander d'emblée une échographie et/ou un scanner, ce qui permet dans l'immense majorité des cas, non seulement le diagnostic de la tumeur retropéritonéale, mais aussi le bilan d'extension et d'opérabilité, rendant superflus tous les autres examens. Ce n'est qu'ultérieurement, à titre de complément, que d'autres examens seront parfois demandés pour étudier la réséquabilité tumorale, et déterminer la tactique opératoire avant l'exérèse de la tumeur.

Néanmoins, les données radiologiques ne sont pas spécifiques à ces tumeurs, et ne permettent pas, le plus souvent, de prédire avec certitude leur bénignité ou leur malignité (19).

Une étude récente (17) a révélé que 65% environ des ganglioneuromes surrénaliens ont été mal diagnostiqués en préopératoire sur la base de l'imagerie et interprétés comme étant malins (119)

Le diagnostic de confirmation n'est posé qu'à l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire (84)

3. Etude anatomopathologique :

Le choix du type de prélèvement est discuté en fonction, notamment, du patient (état général, antécédents, urgence, souhaits), des hypothèses diagnostiques et des possibilités thérapeutiques.

3-1 Prélèvements anatomopathologiques :

3-1-1 Prélèvements cytologiques :

Ils peuvent être rapidement obtenues, et sont souvent utiles pour déterminer le geste le plus approprié pour la suite de la démarche diagnostique (biopsie, chirurgie,

chimiothérapie première). Elles sont parfois suffisantes pour décider de la thérapeutique (99, 146, 76).

Dim et Nugent (147) présentent un cas de ganglioneurome qui a été diagnostiqué par analyse cytologique par aspiration à l'aiguille fine guidée par échographie endoscopique

Cette approche est jugée utile, et moins traumatisante, orientant le diagnostic préopératoire des ganglioneuromes essentiellement surrenaliens (148, 149).

Néanmoins les prélèvements cytologiques par cytoponction sont limités par la possibilité de lésions malignes (117, 118).

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 (150).

3-1-2 Biopsie endoscopique ou chirurgicale :

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 (11, 19, 114, 149)

Cette ponction est faite dans le but est d'identifier les bio-marqueurs 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 N-MYC dans le neuroblastome. Elle est donc inutile si l'imagerie préopératoire fournit des informations suffisantes pour permettre une chirurgie appropriée. (151)

Son intérêt consiste à éviter une laparotomie chez un malade avec métastases ou ayant des contre-indications opératoires. Les arguments adverses sont :

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 variable prédictives essentielles sont l'exérèse complète et le grade histologique.

Dans notre étude, les biopsies tumorales ont révélé 11 cas de ganglioneurome et 2 cas de neuroblastome et da ganglioneuroblastome, ces deux derniers patients ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant qui a permis une maturation tumorale confirmée lors de l'analyse de la pièce chirurgicale d'exérèse ultérieure. Le compte rendu anatomopathologique n'a pas été trouvé pour 2 patients dans notre étude.

Cependant, ce geste doit être pesé car il n'est pas dénué de risques d'échec, qui sont estimés de 10 à 20 % (152) et de risque de complications liées au geste et à la voie d'abord : pneumothorax, pancréatite aigue, hémorragie, infections et lésion des organes de voisinages (18)

3-1-3 Analyse de la pièce chirurgicale d'exérèse :

L'examen de la pièce de résection chirurgicale est la méthode la plus utilisée, elle a un double intérêt, diagnostique et thérapeutique (14, 15).

Le diagnostic de certitude ne sera porté qu'après une étude histologique soigneuse de la pièce d'exérèse chirurgicale (59, 101, 102) complétée éventuellement par une étude immunohistochimique (59)

Cette analyse complète de la pièce d'exérèse reste nécessaire en raison de la possibilité de contingents neuroblastiques et la possibilité d'une tumeur composite (6, 18, 59). La moindre suspicion de contingent immature neuroblastique associés, ferait basculer le diagnostic vers un ganglioneuroblastome (59).

Dans notre étude, l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire a été réalisée chez tous les patients

3-2 Analyse anatomopathologique:

3-2-1- Etude macroscopique: (3, 29, 96, 102, 153)

Le ganglioneurome est 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, se présentant sous forme unique ou variable: sphérique, ovoïde, polycyclique ayant un aspect uniforme et homogène à la coupe, souvent parsemée de calcifications. (figure.29, 30)

12 de nos malades, soit 80% des cas de notre étude, présentent une masse macroscopiquement bien limitée ferme homogène, blanche-grisâtre encapsulée, tandis que chez 3 patient (20%) la masse était partiellement ou non encapsulée.

Le poids moyen est de 300 grammes avec des extrêmes allant de 90 à 600g. La masse peut parfois atteindre un volume considérable, allant jusqu'à plusieurs kilogrammes et se présentant sous forme unique ou multiple

Elle varie en taille de 5 cm à 8 cm de grand axe, et de 5 à 15 cm de diamètre selon d'autres auteurs, pouvant aller jusqu'à 18 cm en taille. Tel est le cas d'une patiente rapportée dans notre série qui présente une masse tissulaire de 220 mm de grand axe et qui s'est révélée être un ganglioneurome mature après examen histologique définitif

Il est rapporté dans la littérature, le caractère suspect des tumeurs supérieurs à 5 cm (154), ce qui ne correspond pas aux résultats de notre série puisque la majorité (73.33%) des ganglioneurome colligés présentent une taille supérieure à 5cm.

Les zones de couleur ou de consistance qui différent du reste de la masse, surtout zone friable nécrotiques ou hémorragiques, doivent être prélevés pour être bien examinées à la recherche de stigmates de ganglioneuroblastome ou de neuroblastome.

Les ganglioneurome tendent à reproduire l'architecture d'un ganglion sympathique

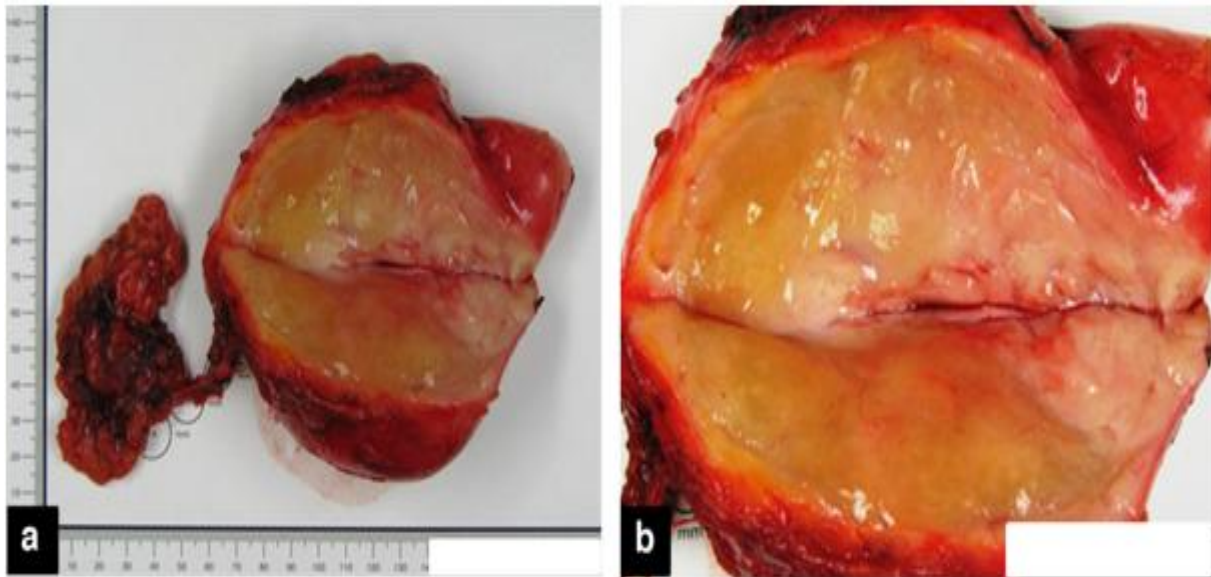


Figure 29 : volumineux ganglioneurome bien circonscrits disséqué en deux, mesure 9 x 4 x 6 cm, homogène, de couleur jaunâtre, fermes, non-lobulée. Le tissu adipeux annexé à la lésion; (114)



Figure 30 : Pièce d'exérèse d'un ganglioneurome rénal (52)

3-2-2- Etude microscopique : (figure.31)

Ce sont des tumeurs bien différenciées faisant partie des neurocristopathies, qui tendent à reproduire l'architecture d'un ganglion sympathique(8). Elles sont formées de :

- cellules nerveuses ganglionnaires matures avec leurs cellules satellites
- cellules de Schwann disposées en faisceaux
- des cellules satellites
- fibroblastes accompagnés de tissu fibreux collagène (9)

Histologiquement (25, 80, 155, 156, 157), le ganglioneurome est décrit comme étant une tumeur d'apparence entièrement uniforme d'un bout à l'autre, de grande taille présentant un abondant feutrage de filets nerveux, souvent myélinisés, réalisant des faisceaux entrecroisés englobant une prolifération de cellules de Schwann, et des cellules ganglionnaires matures. Ces dernières sont bien différenciées, parfaitement reconnaissables à un gros noyau clair nucléolé vésiculeux central ou excentré et un cytoplasme abondant brillant, de couleur rose éosinophile. Elles sont rares et volumineuses (102), quelque fois monstrueuses avec des aspects de binucléation, contenant des neurofilaments, des microtubules et des vésicules, ponctuées de quelques corps de Nissel et de lipofuscine. Ces cellules ganglionnaires matures forment de petits groupes ou dispersées (19), mêlées à une prolifération des cellules de Schwann. Ces cellules de Schwann ont des noyaux sombres ondulés et des nucléoles discrètes avec un cytoplasme monobroche (92), organisées en bandes d'orientation longitudinale et transversale, irrégulièrement entrelacées en tourbillon (58), associés à des cylindraxes et croisant les autres structures selon un mode irrégulier. Ils baignent dans un stroma neurofibromateux lâche (39, 92), pouvant parfois évoquer un schwannome.

La matrice fibreuse est formée de fibres de collagène (3, 12) organisée en stroma compact et œdémateux avec parfois présence d'une infiltration lymphocytaire, de fibroblastes et quelques éléments inflammatoires (59), auxquels s'associent des fibres de réticuline, et des capillaires à parois hyalinisées.

Les calcifications peuvent être présentes. Elles apparaissent comme des dépôts denses et basophiles ou du matériel granulaire amorphe (145). Les signes de malignité tumorale sont absents, ainsi que les atypies cellulaires ou les signes d'activité mitotique élevée (22, 30, 114, 153). Les foyers d'hémorragie ou de zones de nécrose intra tumorale ne sont pas des caractéristiques du ganglioneurome (21) et doivent faire évoquer et rechercher systématiquement une composante blastique associée (21, 96).

Notre étude a montré des calcifications tumorales dans 53.33% des cas, et la présence de zones de nécrose tumorale dans un seul cas. Aucun patient n'a présenté des lésions hémorragiques, des atypies cellulaires ou autres signes de malignité

La plupart des auteurs admettent que les ganglioneuromes ne sont pas complètement matures et qu'ils peuvent présenter un certain degré d'atypie cellulaire. Qing et al (17) ont rapporté les résultats d'une étude montrant que des hémorragies centrales focales ont été observées chez 2 des 17 ganglioneuromes surrénaliens.

Ainsi, les ganglioneuromes peuvent être classés en deux groupes principaux (39) en fonction de leur degré de maturation (102) :

à Le ganglioneurome mature composé uniquement de cellules ganglionnaires matures, de cellules de Schwann matures et de cellules perineurales. Ceci a été constaté chez 14 patients dans notre série.

à Le ganglioneurome en voie de maturation (maturing) est constitué de cellules ayant différents niveaux de maturation et correspond au ganglioneuroblastome

borderline. Les cellules neuroblastiques sont rares et isolées. C'est le cas pour un patient de notre série.

Parfois la présence de pigments intracellulaire évoque la production de catécholamines, les vacuoles lipidiques de ces pigments s'auto-oxydent en substance mélanine-like (neuro-mélanine). Même si ces pigments ont une propriété tinctoriale de mélanine dermique (Fontana +), l'étude ultra-structurale au microscope électronique montre qu'il s'agit de lysosomes hétérogènes et non de mélanosome (158). Des larges structures lysosomiales avec de la myéline ont été aussi décelées, avec dans de rares cas des zones microscopiques ou macroscopiques de phéochromocytome.

La plupart des auteurs mettent en garde contre le diagnostic difficile d'un ganglioneurome. L'importance du volume tumoral et le caractère hétérogène de la tumeur constitue un obstacle pour la détection de contingents immatures pouvant d'échapper à l'examen histologique. La survenue de transformation maligne pour l'un de nos patients conforte cette hypothèse (observation 13)

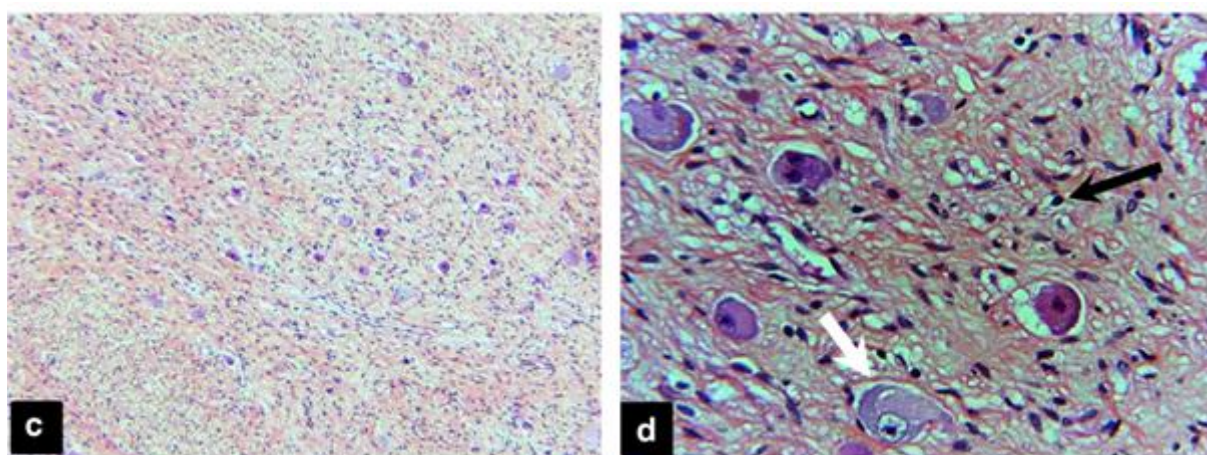


Figure 31: cellules ganglionnaires matures (flèche blanche), au sein d'un stroma de cellules de Schwann (flèche noire). Aucune nécrose ou mitose. (114)

3-2-3- Analyse immunohistochimique :

Elle permet de confirmer le diagnostic d'un GGN mature, d'éliminer les diagnostics différentiels et d'identifier des associations lésionnelles (59, 159)

Cette tumeur présente les caractéristiques précises à l'étude immunohistochimique (11, 25, 45, 94, 102) :

Le caractère neurogène est révélé par une positivité des cellules de schwann et des cellules de soutien pour le marquage de la protéine S100 tout comme par la GFAP : (Glial fibrillary acidic protein) présente au niveau des cellules de Schwann(20) (figure.32)

Les cellules ganglionnaires sont également positives pour le NSE (Neuronal Spécific Enolase), ainsi que pour des marqueurs de différenciation neuronaux tel la synaptophysine, chromogranine A, CD56, neurofilaments-protéine, Neu-N. (figure 33.b).

La coloration à la chromogranine A et à la synaptophysine est faible ou focale dans les tumeurs neuroblastiques. En revanche elle est diffuse en cas de phéochromocytome ou de paragangliome (160). Cette différence était utile dans l'identification des foyers de neuroblastome dans les tumeurs mixtes et pour distinguer les neuroblastes du phéochromocyte de même taille (figure .34). Parallèlement il est à signaler qu'une immunoréactivité à la VIP est principalement trouvée dans les composants neuronaux des ganglioneuromes mixtes (96, 97)

D'autre part, la réactivité à la vimentine permet de marquer le cytosquelette des cellules du tissu conjonctif (figure 33.a).

En conclusion, le profil immunohistochimique complet du GGN est le suivant (11): la synaptophysine (+), l'énolase spécifique des neurones (+), S-100 (+), neurofilaments (+), un polypeptide intestinal vasoactif (+), protéine 27 (+), la protéine basique de myéline (-), et l'antigène de membrane épithéliale (-)

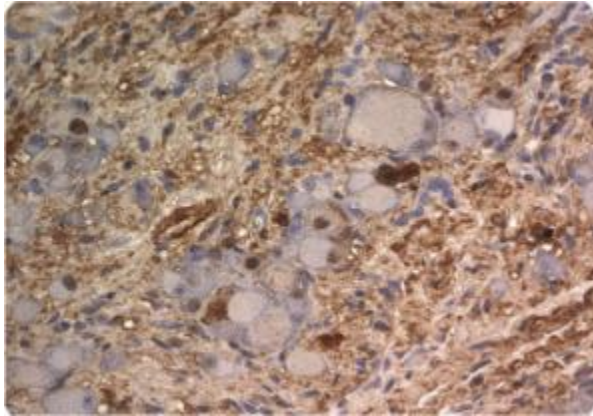
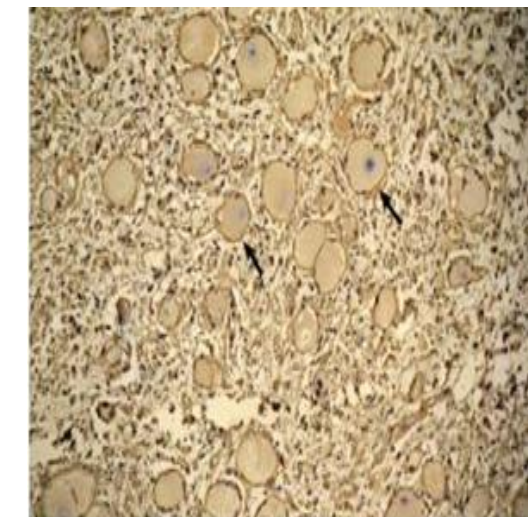
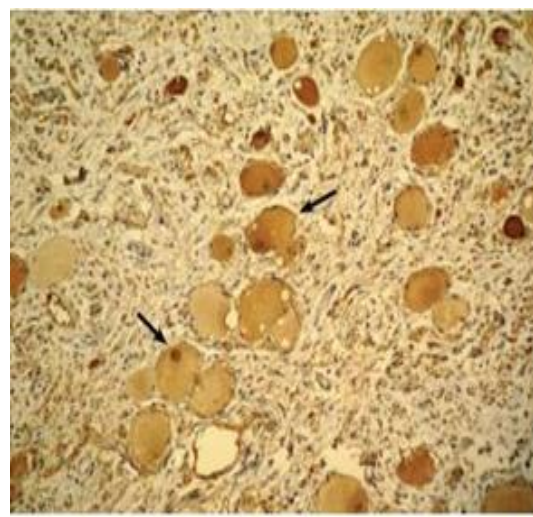


Figure 32 : Etude immunohistochimique montre des cellules ganglionnaires présentant une forte positivité cytoplasmique de la proteine S- 100 (34)



a



b

Figure 33. Vim (a) et NSE (b) + : L' immunocoloration à la vimentine et à NSE confirme la présence de cellules ganglionnaires (flèches longues; grossissement × 20).

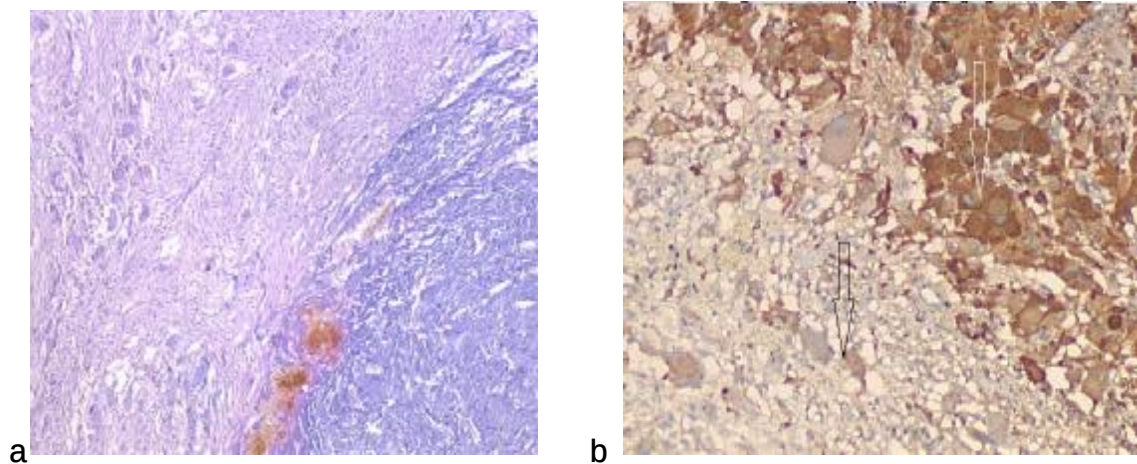


figure.34 : Ganglioneurome composite au phéochromocytome, dont l'IHC montre :

a : la tumeur se compose de deux compartiments distincts: un phéochromocytome et ganglioneurome (H & E $\times$ 40).

b: Les cellules chromaffines sont fortement positives pour la chromogranine A, et les cellules ganglionnaires sont négatives ou faiblement positives pour la chromogranine A (Environ $\times$ 100). (96)

3-2-4- Variétés histologique :

Le ganglioneurome lipomateux (GL):

Le GL est une variante rare de ganglioneurome histologiquement caractérisée par un composant adipocytaire mûr mélangé de manière diffuse et aléatoire aux composantes d'un ganglioneurome conventionnel (162, 163). les ganglioneuromes avec remplacement de graisse sont rares et seulement cinq cas ont été signalés à ce jour dans la littérature japonaise et anglaise (122, 162, 164) (figure.35).

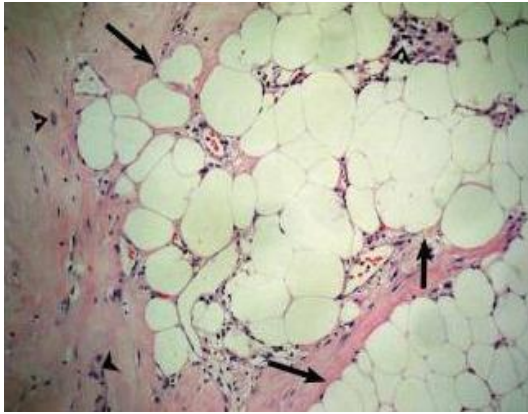


Figure.35 : Image microscopique d'un ganglioneurome lipomateux montrant un tissu adipeux abondant (flèche longue), des cellules de Schwann (pointes de flèche) et des fibres nerveuses observées dans la forme ondulée soit entrelacé (grossissement $\times 20$). (164)

è Le ganglioneurome digestif :

Les ganglioneurome de localisation intestinale sont également rares, et peuvent se présenter sous trois formes anatomocliniques: (45, 165, 166)

- La polypose ganglioneuromatose, avec de nombreuses formations polyploïdes
- La ganglioneuromatose diffuse, pouvant être à l'origine de sténoses segmentaires avec épaissement de l'intestin (figure.36)
- Le ganglioneurome polyploïde solitaire, avec petite sessiles ou polypes pédiculés, endoscopie indiscernable de polypes hyperplasiques ou adénomateux

Le ganglioneurome polyploïde est une lésion localisée dont l'histologie est similaire aux ganglioneurome d'autres localisations, tandis que les deux autres formes, se caractérisent par une hyperplasie ou une prolifération exubérante mal limitée, nodulaire ou diffuse des fibres nerveuses du plexus myentérique, des cellules ganglionnaires et des cellules de soutien du système nerveux entérique.

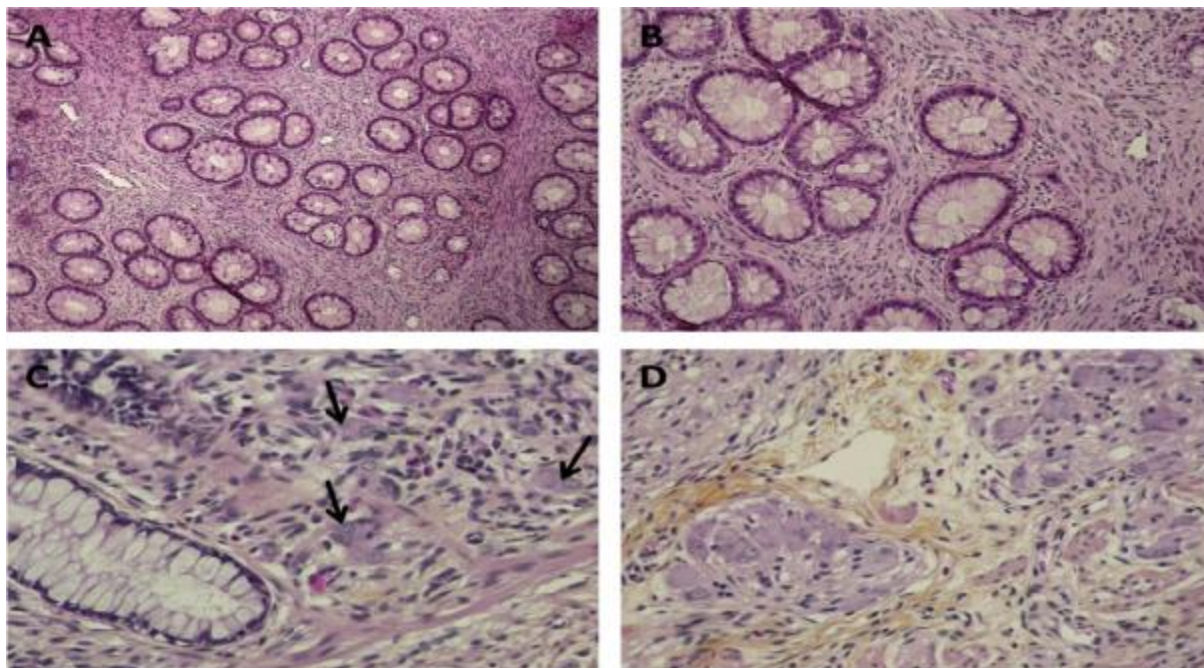


Figure.36. Aspects histologiques. (45)

- A—B. Dans la muqueuse colique, des glandes sont dissociées par une prolifération de cellules fusiformes d'allure schwannienne
- C. Des cellules ganglioneuronaires intramuqueuses sont visibles
- D. Aspect hyperplasique des plexus sous-muqueux qui comportent de nombreuses cellules ganglioneuronales

3-2-5 Classification histopronostique de Shimada :

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

Les tumeurs neuroblastiques périphériques sont connues par leur large éventail de comportements cliniques. Le pronostic pourrait changer selon la progression, la régression, ou la maturation de la tumeur (69, 167).

Classification histopronostique de Shimada et Joshi adoptée en 1984, modifiée en 1999 (11, 168), et en 2003 (169) reste aujourd'hui la référence. Elle est faite sur une pièce d'exérèse complète et avant chimiothérapie (Shimada 1984) (170)

La révision de la classification pathologique de l'INPC (International pathology classification system = INPC) est réalisée en 1999 en adoptant le système SHIMADA (11, 23, 168) avec de petites modifications pour l'évaluation pronostic des tumeurs neuroblastiques. Elle tient compte de l'âge pour classer les neuroblastome selon le pronostic (23, 171, 172), ainsi plus le neuroblastome est découvert à un âge avancé, plus le pronostic est défavorable.

En plus de l'âge, elle se base sur 3 critères histologiques dont, la richesse du stroma schwannien, le grade de différenciation neuroblastique et l'index mitotique et caryorrhexique (MKI : Mitosis-Karyorrhexis Index : MKI) (11, 173, 174).

Pour rappel, lacaryorrhexie est l'éclatement du noyau de la cellule en débris basophiles et aboutit à la caryolyse (stade de mort dunoyau de la cellule, au cours duquel il ne fixe plus les colorants). Le MKI peut être faible (<2 % ou <100 pour 5 000 cellules), intermédiaire (2 à 4 % ou 100 à 200 pour 5 000 cellules) ou élevé(>4% ou >200 pour 5 000 cellules).

Nous développerons tout d'abord la classification histopronostique puis laclassification générale.

3-2-5-1 Classification histopronostique :

Il existe deux sous-groupes donnant le pronostic et corrélés à la survie (175) : celui d'histologie favorable (HF), dont la survie est de l'ordre de 80 % à 5 ans, et celui d'histologie défavorable (HD) dont la survie est de l'ordre de 40 % à 5 ans.

* Groupe histologiquement favorable, dont fait partie le ganglioneurome (4 sous groupes):

- (1)- Age inférieur à 1,5 ans : Neuroblastome (stroma schwannien pauvre) peu différencié avec un MKI bas ou intermédiaire ;
- (2)- Age entre 1,5 et 5 ans : Neuroblastome (stroma schwannien pauvre), différencié avec MKI bas ;

- (3)- Ganglioneuroblastome intermédiaire (stroma schwannien riche). Se voit souvent chez les enfants âgés ;
- (4)- Ganglioneurome, mature ou en voie de maturation (stroma schwannien dominant) se voit souvent chez des enfants plus âgés.

* Groupe histologiquement défavorable : qui comprend 6 sous groupes.

- (1)- Quel que soit l'âge : neuroblastome (stroma schwannien pauvre) sous type indifférencié ;
- (2)- Age entre 1,5 et 5 ans : neuroblastome (stroma schwannien pauvre) sous type peu différencié ;
- (3)- Quel que soit l'âge : neuroblastome (stroma schwannien pauvre) avec haut MKI ;
- (4)- Age entre 1,5 et 5 ans : neuroblastome (stroma schwannien pauvre) et MKI intermédiaire ;
- (5)- Age supérieur ou égal à 5 ans : tous les sous types de neuroblastome ;
- (6)- Ganglioneuroblastome nodulaire (composé de stroma schwannien riche et dominant et de stroma schwannien pauvre).

Tableau 7 : Classification du neuroblastome en sous-types. Histologie défavorable (HD) ; Histologie favorable (HF) ; Mitosis-Karyorrhexis Index (MKI). L'âge pris en compte est celui de la découverte .

Indifférencié	Peu différencié			Se différenciant		
HD	MKI>4%	Tout âge	HD	Tout MKI	>5 ans	HD
Tout âge	Tout MKI	>1,5 ans	HD	MKI<4%	<1,5 ans	HF
	MKI<4%	<1,5 ans	HF	MKI>4%	<1,5 ans	HD
				MKI<2%	[1,5-5 ans]	HF
				MKI>2%	[1,5-5 ans]	HD

En conclusion, selon la classification de l'INPC (International Neuroblastoma Pathology Committee), il existe quatre grandes catégories de tumeurs neuroblastiques, qui sont (6, 57, 70) :

3-2-5-2 Catégories et sous-types :

Dans ce chapitre, nous préciserons entre parenthèses la quantification du stroma et la classification histopronostique.

- les Neuroblastomes (stroma schwannien pauvre) qui représentent 83.7% des tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP).
- les Ganglioneuroblastomes intermédiaires (stroma schwannien riche) qui représentent 2.2% des TNP,
- les Ganglioneuroblastomes nodulaires (composites de stroma schwannien riche/dominant et de stroma schwannien pauvre) 8,4% des TNP.
- les Ganglioneuromes (stroma schwannien dominant) 0.4% des TNP

Ø Les Neuroblastomes : Définis comme des tumeurs

neuroblastiques à stroma schwannien pauvre. Les cellules schwanniennes peuvent être détectées dans les septas fibrovasculaires entourant les lobules de cellules neuroblastiques disposées en rosettes (15) (figure 37). Il existe trois sous-types de neuroblastomes:

le NB indifférencié respresente 3.4% des NB (toujours HD), composé de cellules tumorales neurales sans aucun prolongement neurofibrillaire (neuropiles), le NB peu différencié respresente 88.1% des NB (HF ou HD) lorsqu'il existe des neuropiles, et le NB se différenciant qui respresente 8.5% des NB (HF ou HD) lorsqu'au moins 5 % des cellules tumorales sont de types ganglionnaires.

Il est généralement nécessaire de recourir à des investigations plus spécifiques : Immunohistochimie, microscopie électronique et cytogénétique pour les différencier (11, 21, 57). Il est important de différencier le sous-groupe des neuroblastomes

indifférenciés parce qu'ils sont d'un pronostic sombre et nécessitent une conduite thérapeutique spécifique (68).

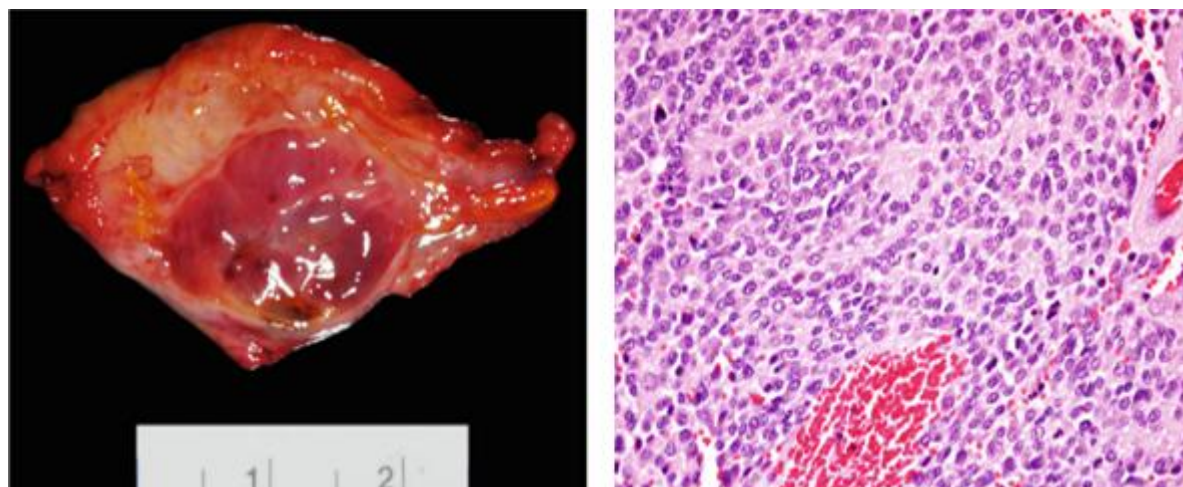


Figure 37 : neuroblastome, étude macroscopique, et microscopique

Ø Les Ganglioneuroblastomes mélangé (stroma composite :

riche et pauvre, toujours HF) est une forme transitionnelle entre le neuroblastome et le ganglioneurome.

La tumeur est en cours de différenciation mais le processus est incomplet. Elle est composée de groupes neuroblastomateux épars, contenant un nombre variable de cellules neuroblastiques avec différents stades de maturation (neuroblastes, neuroblastes se différenciant et cellules ganglionnaires). Ces groupes représentent moins de 50 % du volume total d'une coupe microscopique représentative de la tumeur. La composante ganglioneuromateuse est dominante.

Ils constituent 2,2% dans la série de l'INPC. Ils sont appelés également « intermédiaires » car elles montrent un aspect transitionnel vers une différenciation/maturation. Ils sont composés de cellules matures et immatures, parfois à l'origine des métastases (25, 158)

La proportion du composé ganglioneuromateux peut excéder 50% du volume de la tumeur (70).

Ø Les Ganglioneuroblastomes nodulaires : (stroma composite

riche, dominant et pauvre) est composé de nodules macroscopiques de stroma pauvre, coexistant avec des zones de stroma riche (GNB mélangé) ou des zones de stroma dominant (GN). La proportion de nodules varie en fonction des cas.

Elles constituent 8,4% dans la série de l'INPC et se caractérisent par l'existence de nodules souvent hémorragiques. Le nodule neuroblastique est une tumeur mature possédant des rosettes et des cellules grandes, matures qui sont séparées par des fibres épaisses de tissu nerveux (25, 158), et considéré comme le fruit de l'évolution de certains clones de cellules agressifs, suite à des aberrations génétiques acquises ou par la persistance de quelques clones génétiquement et biologiquement différents (175).(figure.38)

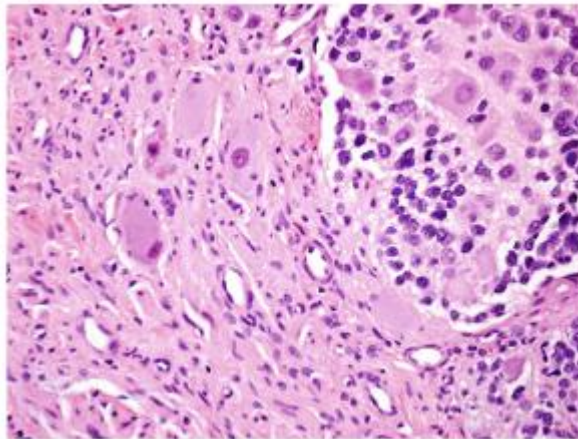


Figure 38: Ganglioneuroblastome, étude microscopique

Les Ganglioneuromes : (stroma dominant, toujours HF). Ce sont des tumeurs neuroblastiques à stroma schwannien dominant. Ils ne représentent que 0,4% dans la série de l'INPC. Il existe deux sous types (43, 57) :

- le ganglioneurome en voie de maturation : qui est principalement composé de stroma ganglioneuromateux, avec quelques neuroblastes en voie de

différenciation et quelques cellules ganglionnaires en voie de maturation, en plus de cellules ganglionnaires complètement différenciées.

- le ganglioneurome mature : composé de stroma schwannien mature et de cellules ganglionnaires, l'absence de tout composé neuroblastomateux est indispensable pour classer une tumeur neuroblastique dans ce sous-type (figure 25).

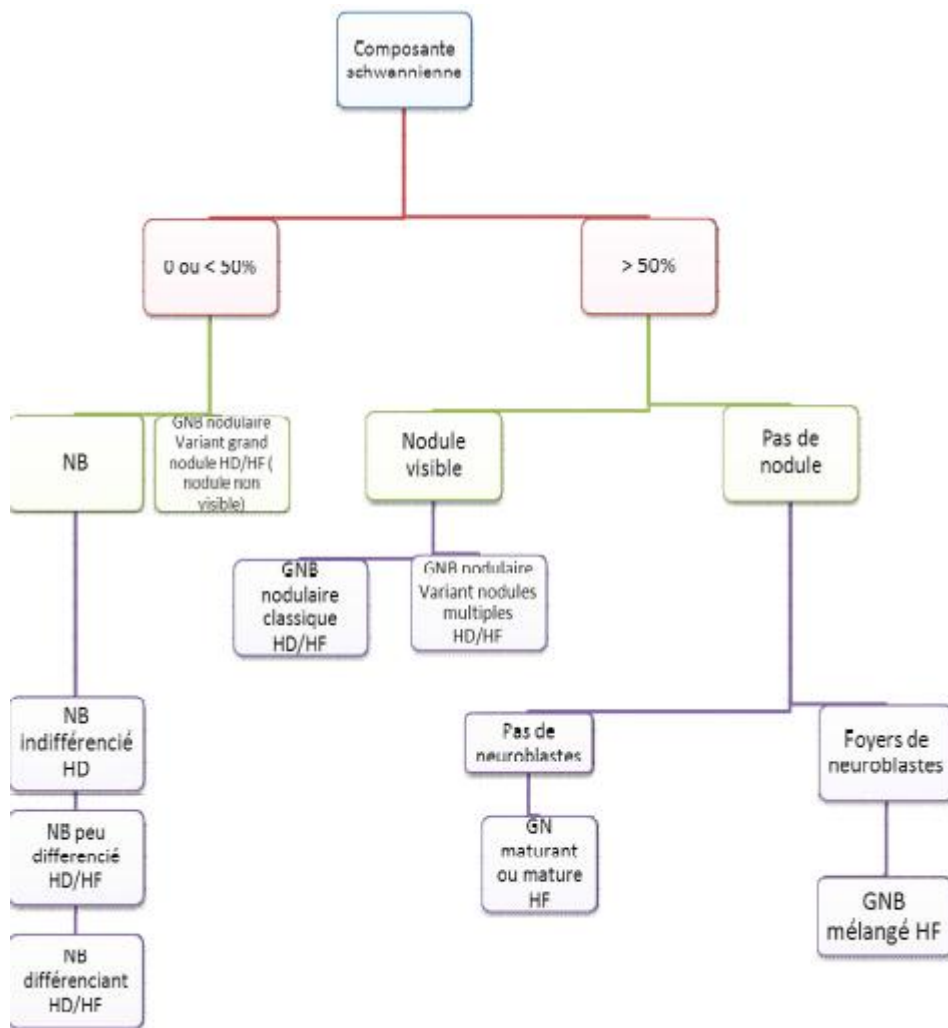


Figure 39. Classification selon l'INPC. D'après Peuchmaur. (169)

4. Apports de la cytogénétique et de la biologie moléculaire (19, 82, 100)

Le large éventail des manifestations cliniques de ces tumeurs est fortement corrélé aux facteurs cytogénétique, ainsi l'analyse chromosomique constitue une

pierre angulaire dans la compréhension et la prévision du comportement des tumeurs neuroblastiques. On dénombre des facteurs pronostiques défavorables :

-L'amplification de l'oncogène N-MYC, premier oncogène relevant dans le neuroblastome, Il se situe sur la partie distale du bras court du chromosome 2(2p24) dont l'amplification est liée au comportement agressif des tumeurs avec une histologie défavorable (15, 43, 176, 177).

Environ 20% des neuroblastomes présentent une amplification de l'oncogène N-MYC, c'est-à-dire la présence de multiples copies de ce gène dans les cellules de la tumeur. Cette anomalie, considérée aujourd'hui comme le marqueur biologique de référence, est généralement associée à une tumeur métastatique, à un âge de L 2 ans lors du diagnostic, et est corrélée avec un pronostic très défavorable en termes de survie (178).

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

Des études récentes suggèrent le rôle de la N-MYC protéine dans l'apoptose. Il semble que le neuroblastome avec une haute expression de la N-MYC protéine, a un dysfonctionnement apoptotique qui pourrait être relié au changement génomique, tel les délétions. La définition des mécanismes de l'apoptose et dysfonctionnement apoptotique pourrait mener à une compréhension supplémentaire de la pathogénie du neuroblastome.

Des études ont aussi montré une forte corrélation entre N-MYC amplifié et les autres facteurs péjoratifs décrits tels que la délétion 1p (57), ou les tumeurs diploïdes.

-Le contenu en ADN des cellules malignes joue un rôle pronostic surtout chez les enfants pendant leur première année de vie, exemple de la diploïdie (présence de trois copies de chaque chromosome) qui est un facteur en faveur de l'agressivité tumorale.

-La délétion d'une partie du bras court du chromosome 1 (Del 1p) est souvent associée à des caractéristiques de haut risque du neuroblastome, telles qu'un âge avancé, une dissémination métastatique, et l'amplification de l'oncogene N-MYC (179, 180).

-Le gain, ou surreprésentation du bras long du chromosome 17 (17q gain) a été identifié comme l'altération génétique la plus fréquente du neuroblastome. Les gains du chromosome 17q, retrouvés dans 50 à 70% des tumeurs semblent être associés à un mauvais pronostic (181)

-D'autres anomalies génétiques telles que des pertes au niveau 3p et 11q ont été récemment identifiées comme des facteurs pronostic défavorables (181, 182)

Les récepteurs aux neurotrophines sont des tyrosines kinases (Trk), dont l'expression est perturbée dans le neuroblastome. Ils jouent un rôle essentiel dans le développement normal du système nerveux (183).

La présence des récepteurs aux neurotrophines de type de la tyrosines kinases B (TrkB), le BDNF, représente un facteur défavorable prédictif développement tumoral (183).

Des facteurs pronostic favorable, sont à signaler :

- L'expression de tyrosines kinases A (Trk A), le récepteur à haute affinité du facteur de croissance nerveux (NGF) est inversement corrélé avec l'amplification de N-MYC. Son expression est donc associée à un bon pronostic (182)
- L'hyperdiploïdie, le plus souvent une triploïdie, (présence de trois copies de chaque chromosome) est fréquente dans le neuroblastome localisé, chez l'enfant jeune et équivaut à une excellente survie à long terme (184)

Il est aussi admis (185) que l'expression de la protéines CD44s définit un sous-groupe tumoral neuroblastique, sans amplification de l'oncogène N-MYC. Son

association avec de faibles stades de l'INSS et l'histologie favorable Shimada, il constitue ainsi un marqueur de bon pronostic et suggèrent que son expression puisse être prise en considération dans les approches thérapeutiques ciblant des métastases afin d'induire la différenciation cellulaire

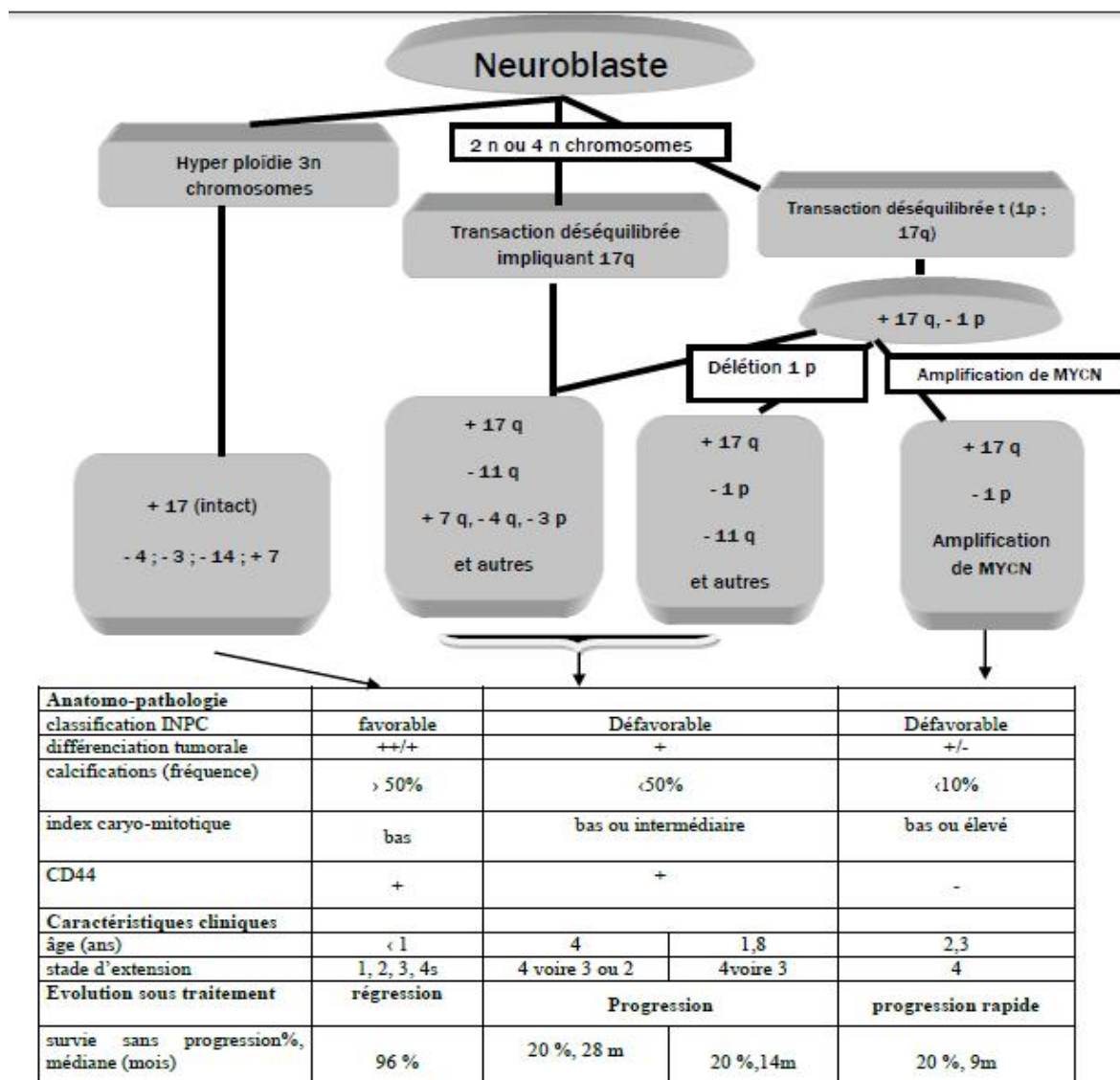


Figure 40: Modèle de succession des événements génétiques rendant compte des différentes variétés de neuroblastome. Corrélation avec les caractéristiques anatomopathologiques, cliniques et évolutives.

Au total, le neuroblastome est connu par son large éventail de comportement clinique. Le pronostic pourrait changer dans chaque cas par une régression, une maturation, ou une progression tumorale. La variété de comportement clinique est

associée à des malformations cytogénétiques spécifiques : ainsi la délétion chromosomique 1p, 11q, le gain de 17q, l'amplification de l'oncogène N-ADN-ploïdie, la délétion chromosomique 1p, 11q, le gain de 17q et le grade histologique, l'âge, différenciation de la tumeur, sont associés aux différents résultats cliniques (186).

Dans notre étude un cas de neuroblastome métastatique chez un patient présentant une régression totale sous chimiothérapie avec disparition complète des localisations secondaires, a bénéficié de l'étude de l'amplification de l'oncogène N-MYC. Elle est revenue négative. La relation entre la bonne évolution tumorale et le manque de cette anomalie génétique est intéressant à discuter. Pour le reste des patients de notre étude, aucun cas n'a bénéficié de l'étude génétique. D'où l'intérêt d'insister sur l'importance des données génétiques dans la prévision du comportement tumorale ainsi qu'une adaptation thérapeutique éventuelle.

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Bien qu'elle ne représente que 0 à 6 % des incidentalomes (149), le ganglioneurome mérite d'être connu, car il entre dans le cadre du diagnostic différentiel d'une masse abdominale et rétro péritonéale. On aura discuté outre les tumeurs ectodermiques, les tumeurs mésodermiques et les tumeurs vestigiales.

Les tumeurs du rein, les métastases des cancers les adénopathies des lymphomes, sont habituellement exclues de ce cadre nosologique, leur fréquence et leurs caractères propres leur donnant une place nettement à part.

1- Diagnostic différentiel du ganglioneurome rétro-péritonéal

1-1 Les tumeurs malignes à localisation rétro-péritonéale

§ Les tumeurs nerveuses ectodermiques malignes (14) : font aussi partie des neurochristopathies, regroupant les affections développées au dépend des cellules dérivées de la crête neurale. Elles constituent le diagnostic différentiel le plus significatif du ganglioneurome (84), à savoir le neuroblastome, et principalement le neuroblastome stade I, et ganglioneuroblastome (84) qui constituent la tumeur solide plus fréquente chez l'enfant de découverte souvent avant l'âge de 5 ans

Cliniquement ; elles se manifestent fréquemment par une altération de l'état général, des douleurs osseuses, une masse abdominale ou une localisation secondaire.

Radiologiquement, ces tumeurs apparaissent hyperdenses spontanément au scanner et hypointenses en T2 à l'IRM. Elles se rehaussent précocement au temps artériel et se lavent (187), elles sont souvent calcifiées avec des zones nécrotique-hémorragiques. Ils peuvent présenter un envahissement métastatique dans plus de 50% des cas, principalement osseux.

Sur le plan biologique, les tumeurs neuroblastiques périphériques malignes sont caractérisées par l'augmentation du taux des catécholamines dans 90 % des cas, alors que ce taux est habituellement normal dans le ganglioneurome (69, 84) .

Les tumeurs neuroblastiques malignes sont susceptibles d'engendrer certains désordres de l'hémostase, comme l'ont montré les travaux de GIROLAMI depuis plus de 50 ans (188). Il s'agit de thrombopénies, voire de stigmates d'une fibrinolyse chez 22 patients atteints de neuroblastome avec métastases.

Sur le plan anatomopathologique le ganglioneuroblastome pose un problème de diagnostic différentiel. Vu la difficulté de mise en évidence des foyers blastiques, si un ganglioneuroblastome comporte des îlots de cellules neuroblastiques non biopsiés, le diagnostic serait faux et paradoxalement des métastases vont apparaître au cours de l'évolution ; ce qui ferait reclasser la tumeur dans la catégorie des tumeurs neuroblastiques malignes (79)

§ Les tumeurs mésodermiques malignes : Les sarcomes (14)

C'est la variété la plus fréquente des tumeurs rétro péritonéales, réalisant au hasard diverses associations de lipo-fibro-neuro-myxo-leiomyo ou rhabdomyosarcomes. Cette variété adhère aux vaisseaux et aux organes de voisinages, bien qu'il apparaisse parfois encapsulé, bien limité par un plan de clivage qui rend l'ablation plus facile.

§ Les tumeurs nerveuses ectodermiques malignes type Schwannome malins (14):

Il siège de préférence sur les gros troncs nerveux de la racine des membres et s'observe le plus souvent dans le cadre d'une neurofibromatose,

§ Tumeurs rénales (14): néphroblastome ...

§ Tumeurs germinales rétro péritonéale (14) : Le séminome s'accompagne d'une détérioration de l'état général du patient .

1-2 Les tumeurs bénignes à localisation rétro-péritonéale (189, 84, 79) :

Discriminées les unes des autres pour des raisons sémiologiques, épidémiologiques, cliniques, radiologique ou anatomopathologique, on évoque :

§ Les tumeurs vestigiales (14):

- Kystes wolffiens ou mullériens dont le revêtement épithélial est cilié.
- Kystes dermoïdes (tumeur male circonscrite)
- Tératomes rétro péritonéaux (composante grasse)...

- Kyste phylogénique extra-rénal dont la compression manuelle, entraîne la diminution du volume tumoral : signe pathognomonique.
- Kystes entérogéniques, l'aspect histologique analogue au tube digestif original.

§ Les tumeurs mésodermiques bénignes :

- les lipomes rétro péritonéaux, de localisation rare, présentent une composante grasse,
- les léiomyomes, rare, se développent à partir des fibres musculaires lisses.
- les tumeurs vasculaires bénignes regroupent plusieurs types histologiques :

à les lymphangiomes, bénins kystiques, de couleur brunâtre ou chyleuse dont le revêtement endothélial est doublé de tissu conjonctif et d'amas lymphoïdes.

à les hémangiomes réalisent un aspect très vasculaire.

§ Les tumeurs nerveuses ectodermiques bénigne (14):

le schwannome bénin: pose un problème diagnostique histologique, se développent à partir des cellules de la gaine de schwann. il peut survenir à n'importe quel âge, et s'associant à la NE1 dans 20% des cas.

Morphologiquement, il s'agit d'une tumeur encapsulée, bien limitée, souvent remaniée voire kystique (79). Histologiquement, il présente un aspect pléxiforme avec des nodules de VEROCAY (empilement des cellules fusiformes)

le neurofibrome bénin se présente en général chez l'adolescent ou l'adulte jeune, c'est une tumeur bien limitée mais non encapsulée, rarement isolée, et s'associant habituellement à la maladie de Von reckling ghausen.

Elle constitue le principal diagnostic différentiel histologique du ganglioneurome. Le neurofibrome présente une structure histologique très proche de celle du ganglioneurome mais ne contient pas de cellules ganglionnaires. Le diagnostic peut

être compliqué par la présence de cellules ganglionnaires normales au sein du neurofibrome, même si généralement elles sont plus petites que les cellules ganglionnaires du ganglioneurome.

- § les malformations rénales (14): rein multi kystique, syndrome de jonction pyélo-urétérale ...
- § les malformations vasculaires (14, 190): anévrisme de l'aorte abdominale, anévrisme de la veine cave inférieur
- § la maladie de type Castleman : ce diagnostic est plausible chez un patient asymptomatique, présentant une masse tissulaire solide homogène, de grande taille, hypovascularisée, à localisation rétro péritonéale
- § le paragangliome non sécrétant est évoqué devant une tumeur présentant les mêmes caractéristiques que la maladie de Castleman, mais avec une hyper vascularisation tissulaire tumorale.

2- Diagnostics différentiels du ganglioneurome surrénalien: se posent principalement avec : (19, 30, 39)

- § le neurofibrome est le principale diagnostique différentiel du GGN surrénalien, et qui est fréquemment découvert au cours d'une neurofibromatose (14, 76).
- § Les tumeurs neuroblastiques malignes constituant un diagnostic différentiel radiologique biologique, et histologique comme cité auparavant
- § Le phéochromocytome dont les caractéristiques radiologiques sont dans certains cas semblables à celles du GGN (17, 39), constituant ainsi un diagnostic différentiel radiologique et biologique, vu que le phéochromocytome est une tumeur sécrétant des catécholamines et ce diagnostic est suspecté chez les patients jeunes souffrant d'hypertension. Modalités d'imagerie transversales

révèlent amélioration précoce intense dans le phéochromocytome et l'amélioration progressive retardée GGN (90)

§ d'autre lésions surrénaliennes, dont on évoque (17, 39):

- le carcinome corticosurrénale, le cancer métastatique
- le lipome, le myélolipome, le kyste rénal et adénome surrénalien,

Il y a plusieurs diagnostics différentiels évoqués devant une masse à localisation abdominale, mais quand les critères épidémiologiques ainsi que les nuances sémiologiques, et le contexte paucisymptomatique dans lequel la lésion a été découverte, ainsi que les caractéristiques biologiques et radiologiques sont pris en considération, le diagnostic de GGN doit être évoqué (191)

VI- ASSOCIATIONS LESIONNELLES :

1. La localisation retro péritonéale peut être accompagnée d'une localisation thoracique (69) :

C'est le cas rapporté par TROMBATI (82) et qui avait une double localisation médiastinale et retroperitoneale.

2. La neurofibromatose de type 1 (NF1) :

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une neuro-ectodermose hérédofamiliale, d'origine génétique autosomique dominante, à pénétrance complète et à expressivité variable, caractérisée par la présence de malformations de tumeurs de taches et naevis pigmentaires au niveau des organes d'origines ectodermiques (peau et système nerveux), mais accompagnée également d'une atteinte plus ou moins marquée du mésoderme,

Dans la littérature, de multiples cas d'association de ganglioneurome et de la maladie de Von recklinghausen sont rapportés (21, 22). Ishijima et Kase (192) a rapporté en 2011 un cas de NF-1 chez un garçon de 7 ans associé à un ganglioneurome de localisation choroïdienne. Kannu (193) rapporte un cas pareil, ainsi que Papp (194), Bolande (195), ou Prakash (166).

Plusieurs auteurs rapportent l'association de la neurofibromatose de type 1 (NF1) aux tumeurs composites (ganglioneurome et phéochromocytome / paragangliome) (96, 196, 197)

L'association du ganglioneurome à la maladie de Von Recklinghausen rend le pronostic préoccupant du fait du risque de dégénérescence des tumeurs bénignes (14).

Dans notre étude, le diagnostic de ganglioneurome est fait chez un patient présentant des signes cutanés de la maladie de Von Recklinghausen avec des taches café au lait multiples (supérieures à 6 taches) disséminées sur tout le corps. Cette association n'a pas été confirmée par étude génétique, et le patient est perdu de vue.

Les manifestations gastro-intestinale dans la neurofibromatose sont rares, elles ne sont présentes que chez 25% des cas, et elles comprennent parmi d'autres la ganglioneuromatose digestive (165, 198). Le GGN intestinales associé à la neurofibromatose de type 1 est précédemment rapporté dans la littérature (45, 166, 199).

3. Association des GGN et des phéochromocytomes (96) :

Le phéochromocytome est une tumeur neuroendocrine et le ganglioneurome une tumeur nerveuse habituellement non sécrétant. L'association est expliquée par l'origine commune des pheochromoblastes, cellules ganglionnaires (96). Ainsi les deux tumeurs issues des cellules de la crête neurale s'associent pour former des

tumeurs composites (96, 133, 159). Cette association rare a été décrite pour la première fois en 1992 quand Yoshimi (200) a publié un cas de ganglioneurome – phéochromocytome extra surrénalien

La littérature montre que 71% des phéochromocytomes composites coexiste avec le ganglioneurome (Pheo-GGN) (39, 201). Néanmoins cette association est rare, et constitue moins de 3% de l'ensemble des phéochromocytomes surrénaliens(159). Moins de 70 cas ont été rapportés dans la littérature médicale. La plupart étaient situés dans les glandes surrénales. Les phéochromocytomes composites extra-surrénaliens (paragangliome) n'ont été signalé qu'exceptionnellement (197, 201, 202, 203, 204, 205, 206)

Les signes cliniques, biologiques et radiologiques sont ceux du phéochromocytome (96, 159, 197, 206). Aucune anomalie génétique n'a été trouvée pour distinguer les tumeurs composites à partir de phéochromocytome ou paragangliome pure (96, 207).

Le diagnostic est établi par l'histologie qui montre des contingents médullosurrénaliens associés à des territoires de ganglioneurome, comme signalé au chapitre « histologie ».

Les ganglioneuromes composites avec phéochromocytomes / paragangliome sont souvent associés à la neurofibromatose de type 1 (96, 192, 197) ou à la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (MEN 2A) (208). Le pronostic est déterminé par le phéochromocytome (133).

4. L'association du ganglioneurome à un phéochromocytome surrénalien et à un adénome corticale surrénalien

Lau.SK et Chu.PG (209) ont rapporté le cas d'un adénome cortical de la surrénale associé à un composite phéochromocytome-ganglioneurome, Sur le plan

histologique, la tumeur est composée de zones entremêlées de la prolifération des cellules corticales compatibles avec un adénome cortical surrénalien, cellules chromaffines néoplasiques compatibles avec phéochromocytome et un stroma ganglioneuromateux. La présence de la corticale, de la médullaire et des composants neuronaux à l'intérieur de la tumeur a été confirmée par des études immunohistochimiques

5. L'association du ganglioneurome à un phéochromocytome bilatéral et au carcinome médullaire de la thyroïde :

Rapportée par L.GIROUX (8), cette association s'explique par le concept de neurocrostopathies complexes du système APUD proposé par Bolande auparavant décrit depuis plus de 40 ans (195) Ainsi, le ganglioneurome peut s'intégrer dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples (NEM), imposant, en cas de ganglioneurome, la recherche d'autres affections faisant partie des néoplasies endocriniennes multiples.

6. Néoplasies endocriniennes multiples :

Le syndrome de prédisposition aux tumeurs type néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1 ou syndrome de Wermer) est un syndrome héréditaire, de transmission autosomique dominante. Il est dû à des mutations inactivant le gène suppresseur de tumeurs MEN1. Ce gène est situé sur le chromosome 11q13.

Les NEM peuvent être associés aux ganglioneuromes (22, 49, 186, 210, 211), ainsi que d'autres tumeurs d'origine nerveuse (161).

L'association des tumeurs composites phéochromocytome / paragangliome - ganglioneurome au syndrome endocrinienne multiple de type néoplasie 2A (MEN 2A) a été signalée (208)

7. Association ganglioneurome avec le syndrome de Kinsbourne, ou ataxo-opso-myoclonique (212, 213) :

C'est un syndrome paranéoplasique responsable de troubles neurologiques. Il est souvent associé ou révélateur d'un neuroblastome occulte, de bas grade chez l'enfant. Ce syndrome est constitué par un syndrome cérébelleux, de mouvements involontaires (myoclonies) survenant par salves mais disparaissent pendant le sommeil, ainsi que des myoclonies oculaires ou opsoclonies (mouvements de rotation très rapides en salves différentes du nystagmus). Il peut guérir avec la tumeur, mais laisse souvent des séquelles psycho-intellectuelles chez l'enfant.

Dans notre étude, un patient présentant un syndrome ataxo-opso-myoclonique a été révélateur d'un ganglioneurome.

8. L'association du GGN au syndrome d'Albright :

Ce syndrome est de cause inconnue, associe une dysplasie fibreuse des os (dégénérescence fibreuse de la moelle avec formation d'ilots cartilagineux et osseux atypiques), des troubles pigmentaires (taches étendues, en nappe, de couleur café au lait, siégeant sur la nuque, le dos et les fesses) et des troubles endocriniens dont le plus fréquent est la puberté précoce (8).

9. Ganglioneurome et syndrome de Turner :

Cette association a été rapportée par plusieurs auteurs (22, 30). Wikiera et Nocoń (214) ont publié le cas d'une patiente âgée de 11 ans, présentant un retard staturo-pondéral secondaire à un syndrome de Turner, chez qui des examens complémentaires, ont révélé un GGN confirmé à l'examen histopathologique

En conclusion, dans notre étude on rapporte deux cas d'affiliations syndromiques associées au ganglioneurome. Un cas de ganglioneurome associant un

syndrome opso-myoclonie, qui a régressé après résection tumorale, sans complications ni séquelles psychocognitives. Un deuxième cas de ganglioneurome associé à la maladie de Von Recklinghausen potentiellement suspectée devant la présence des taches café au lait multiples et disséminées sur tout le corps. Malheureusement cette association n'a pas été confirmée par l'étude génétique dans le but de modifier la prise en charge et de renforcer le surveillance pour dépistage précoce d'éventuelles dégénérescences sarcomateuse des neurofibromes en cas de cette association (14).

VII- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE:

1. Traitement chirurgical :

La chirurgie représente le traitement de choix du ganglioneurome. Son intérêt ne se limite pas à la confirmation de la nature de la masse et à l'établissement d'un diagnostic histologique définitif (151, 215), mais aussi à la prévention des complications compressives (216, 18) et d'éventuelles transformations malignes de la tumeur (4, 19).

1-1 But :

Notre objectif est d'évaluer l'apport de la chirurgie dans la prise en charge des ganglioneuromes. Nous avons choisi deux angles d'étude, qui concernent des situations assez opposées :

1 : l'analyse du bénéfice d'une exérèse complète et le risque des complications dans une localisation particulière de ganglioneurome où le risque des séquelles fonctionnelles est important (le ganglioneurome pelvien).

2 : l'intérêt de la chirurgie mini-invasive dans les tumeurs solides de l'enfant, avec une évaluation de l'efficacité de la laparoscopie dans les ganglioneuromes abdominaux.

1-2 Etude de la réséquabilité de la tumeur :

L'ablation chirurgicale est le traitement de choix. Son but est une excision complète de la lésion sans endommager les structures environnantes tout en assurant un minimum de morbidité (29, 186, 216).

Cependant, il a été constaté que les complications postopératoires et les séquelles pourraient l'emporter sur les avantages de cette approche (217). D'où l'intérêt de l'évaluation de l'opérabilité tumorale, qui est une étape majeure de la prise en charge chirurgicale du ganglioneurome abdominal, dont l'exérèse est susceptible de produire des séquelles fonctionnelles importantes. (217)

Une décision inappropriée d'entreprendre une résection chirurgicale peut conduire à une exérèse incomplète ou à des séquelles fonctionnelles. Dans notre étude, 53.33% des enfants chez lesquels a été entreprise une chirurgie avaient un résidu macroscopique postopératoire, suggérant que la décision de les considérer comme <<résecables>> n'était peut être pas adéquate.

La définition de << l'inopérabilité>> est le résultat d'une évaluation basée sur la précision des techniques d'imagerie, de l'expertise des équipes chirurgicales lors de l'exploration préopératoire qui permet de juger de la réséquabilité tumorale, de sa taille et de ses rapports avec les structures avoisinantes (218). Le traitement chirurgical est d'autant plus difficile que la tumeur est de grande taille et présente des rapports intimes avec les structures voisines, notamment les gros vaisseaux (VCI et aorte) (18)

Les explorations préopératoires permettent de prédire dans 8 fois sur 10 la réséquabilité d'une tumeur RP (61). Dans les séries publiées avant 1980, les taux de resequabilité n'excédaient pas 40%. Par contre dans les séries les plus récentes, ces taux sont de l'ordre de 60 à 70% (61).

Au total, nos données soulignent le risque de séquelles post opératoire à long terme. La question de l'opérabilité doit être considérée très attentivement en fonction du bilan diagnostic, plutôt que d'envisager une chirurgie d'emblé aux résultats parfois aléatoires, avec un risque de séquelles potentiellement lourdes. L'excellent pronostic chez les enfants en rémission partielle, autorise à laisser un résidu postopératoire acceptable.

1-3 Impératifs pré- opératoires :

Dans la mesure où le diagnostic précis de ganglioneurome en préopératoire n'est jamais porté, il est important de réaliser un bilan préopératoire, à savoir les :

- § dosages hormonaux ; 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'épreuves fonctionnelles rénales (urographie intraveineuse et scintigraphie) , car l'adhérence au rein nécessitera peut être son exérèse, il faut donc être sur en préopératoire du bon fonctionnement du rein opposé. C'est aussi le cas d'éventuelles complications postopératoires, et l'évaluation de la résequabilité tumorale.

1-4 La voie d'abord chirurgicale:

Elle doit répondre à trois impératifs :

- l'accès aisé aux gros vaisseaux.
- la nécessité d'une exérèse large et complète.
- la possibilité de vérification en per-opératoire d'autres localisations, lombo-abdominales en particulier, à la recherche de ganglioneurome multiples.

La voie d'abord chirurgicale doit toujours être choisie de telle façon que son agrandissement soit aisé, afin de permettre une bonne exposition du lit tumoral. Elle dépendra du niveau lésionnel, de la situation et du volume de la tumeur, et peut nécessiter une prise en charge polydisciplinaire (chirurgien général, urologue, gynécologue, orthopédiste...)

1-4-1 Laparotomie :

Ø Ganglioneurome rétro péritonéal :

La voie d'abord antérieure est la plus fréquemment choisie en cas de tumeurs rétro péritonéales (19). Elle peut se faire par voie abdominale transpéritonéale transversale, médiane ou combinée (61). Des algorithmes spécifiques ont été réalisés afin d'unifier l'approche de ces tumeurs rétro péritonéales para rachidiennes et surrénalienne.

Pour les tumeurs sus-rénales droites, la préférence de tous les auteurs va à la voie antérieure, transpéritonéale, éventuellement prolongées en thoraco-phréno-laparotomie. Pour les tumeurs situées à gauche, la voie sous-costale, facile à agrandir en volet pariéto-sous costale peut suffire.

En cas de tumeurs basses sous-rénales, l'abord se fait par voie abdominale lombaire ou latérale, ou encore par voie médiane sous-ombilicale prolongée en oblique dans le flanc.

Conformément à ce qui est décrit dans la littérature, la plupart des cas de ganglioneuromes rétropéritonéaux dans notre série 14 patients ont bénéficié d'une laparotomie transversale sus ombilicale, dont 53.8% ont eu un élargissement de la voie d'abord chirurgicale. En contrepartie, seulement un cas de ganglioneurome RP a bénéficié d'une laparotomie médiane xipho-pubienne.



Figure 41: volumineuse masse bilobée se prolabant le long du pédicule vasculaire droit, opérée par voie sous costale droite.

Ø Ganglioneurome presacré :

Les tumeurs rétrorectales sont rares et peuvent représenter un défi chirurgical.

L'abord chirurgical des tumeurs rétro rectales est souvent par laparotomie, et comprend trois approches différentes :

- l'approche abdominale avec mobilisation antérieure du rectum, est la voie la plus souvent utilisée et la plus sûre pour dissection des faces de la tumeur, spécialement en cas de tumeurs volumineuses à développement abdomino-pelvien (219, 220) en réalisant une incision de Pfannenstiel, le patient étant dans la position Lloyd-Davies modifié (11, 79).
- la voie périnéale, ou sacro-périnéale est effectué dans la position Jack-Knife (11). Le recours à cette voie est décrite par A.Pena pour la cure des malformations anorectales (221). Elle a montré son grand intérêt pour la dissection de tumeurs , notamment de petite taille adhérentes au sacrum distal (222)
- l'approche chirurgicale postérieure de Kraske ou voie trans-sacrococcygienne , elle est indiquée dans l'atteinte des racines nerveuses sacrées(79)

Des algorithmes spécifiques ont été publiés afin de minimiser les complications. Selon ceux-ci, toutes les lésions au-dessus du niveau S3 doivent être excisées par un abord abdominal (42, 151, 223). Au dessous du niveau S3, un abord postérieur, ou combiné est le traitement idéal, sauf en cas de participation des viscères pelviens ou un abord abdominal en bloc avec excision des viscères impliqués est le traitement de choix (151)

Ø le ganglioneurome en sablier : nécessite généralement deux voies d'abords en deux temps ou en un seul temps (15)

- Une laminectomie aussi limitée que possible, en monobloc, permet la décompression médullaire, de traiter le prolongement intrarachidien, de contrôler une hémorragie à ce niveau ainsi qu'une ouverture du fourreau dural (15). Lorsqu'une laminectomie étendue est nécessaire, une fixation postérieure peut être réalisée dans le même temps opératoire pour éviter une éventuelle déformation rachidienne ultérieure.

- L'abord du reste extra rachidien de la tumeur est fait en un 2^{ème} temps par une laparotomie pour la localisation rétro péritonéale (175) et par une thoracotomie/thoracoscopie ou médiastinoscopie pour la localisation médiastinale (224).

1-4-2 La video-chirurgie:

Ø Ganglioneurome rétro péritonéal.

L'exérèse des ganglioneuromes thoraciques et abdominopelviens est l'intervention qui historiquement a bénéficié le plus tôt de la vidéo-chirurgie.

Plusieurs cas rapportés d'exérèse des ganglioneuromes par voie laparoscopique (7, 225), notamment par des équipes japonaises qui ont été à l'origine de ce

développement (226), profitant ainsi des larges cohortes de nourrissons ayant bénéficié d'un dépistage systématique (227)

Les meilleures indications sont par définition des tumeurs sans risque chirurgical majeur, dont l'exérèse en chirurgie conventionnelle a une morbidité propre assez faible. Ainsi établie, la voie coelioscopique est privilégiée pour les petites masses rétro péritonéales bien définies sans rapport intime avec les gros vaisseaux (16, 18).

Cette technique a montré une haute fiabilité chez les patients atteints de tumeurs rétro péritonéales (7) et les avantages escomptés sont une moindre agression pariétale (éventration, éviscération postopératoire, occlusions sur bride), un bénéfice esthétique et un moindre retentissement postopératoire (douleurs, délai de réanimation, délai de reprise de la chimiothérapie).

Nasseh, et Shahab (228), rapportent un cas de ganglioneurome rétro péritonéal imitant une masse surrénalienne sur l'imagerie et qui a été réséqué par chirurgie laparoscopique.

Cependant, ces avantages sont difficiles à mettre en évidence avec les effectifs actuels. Ils sont évidents quand on parle de la chirurgie thoracique, mais peut être moins clairs dans la chirurgie abdominale de l'enfant où l'incidence des complications postopératoires (éventrations par exemple) est largement inférieure à celle rapportée chez l'adulte.

Ø GGN surrénalien :

L'approche laparoscopique a progressivement gagné en popularité dans la gestion des lésions surrénaliennes (229). Elle est devenue la procédure de choix pour toute la pathologie surrénalienne, vue la réduction du séjour hospitalier et la diminution de la morbidité post opératoire.

Le seuil de taille pour effectuer une surrénalectomie laparoscopique est discutable. Plusieurs auteurs limitent la surrénalectomie laparoscopique à des lésions de moins de 6 cm de taille (16, 18, 229). Cependant, pour d'autres, la laparoscopie est de moins en moins limitée par la taille tumorale (230). Ainsi, de nombreux auteurs rapportent des cas de surrénalectomie laparoscopique pour lésions plus étendues sans aucune morbidité importante (16, 231, 228, 229).

Shah et al, ont rapporté le cas d'une surrénalectomie laparoscopique réussie, pour une tumeur de 8,5× 7 cm de diamètre, chez une jeune fille de 12 ans (144). Chez l'adulte Zografos et al (2) rapportent le succès de l'approche laparoscopique dans l'exérèse d'un ganglioneurome surrénalien mesurant 13 cm chez une femme de 23 ans.

A son tour, George P Abraham (229) rapporte l'excision transperitoneale d'un ganglioneurome géant mesurant 17 × 10 cm par voie laparoscopique chez une femme âgée de 33 ans. Le spécimen a été extrait par incision de Pfannenstiel. La patiente a bien évolué en postopératoire sans complications significatives signalées.

A notre connaissance, ce cas représente le plus grand ganglioneurome surrénalien qui a été enlevée par laparoscopie jusqu'à aujourd'hui.

Il est admis que la surrénalectomie laparoscopique est une procédure sûre, avec un faible pourcentage de complications et une hospitalisation de courte durée. Le choix de cette approche dépendra de l'expérience du chirurgien, et de la taille de la lésion. Néanmoins, le rôle de la surrénalectomie laparoscopique chez les patients avec de grandes lésions surrénales ou une tumeur maligne potentielle reste controversé.

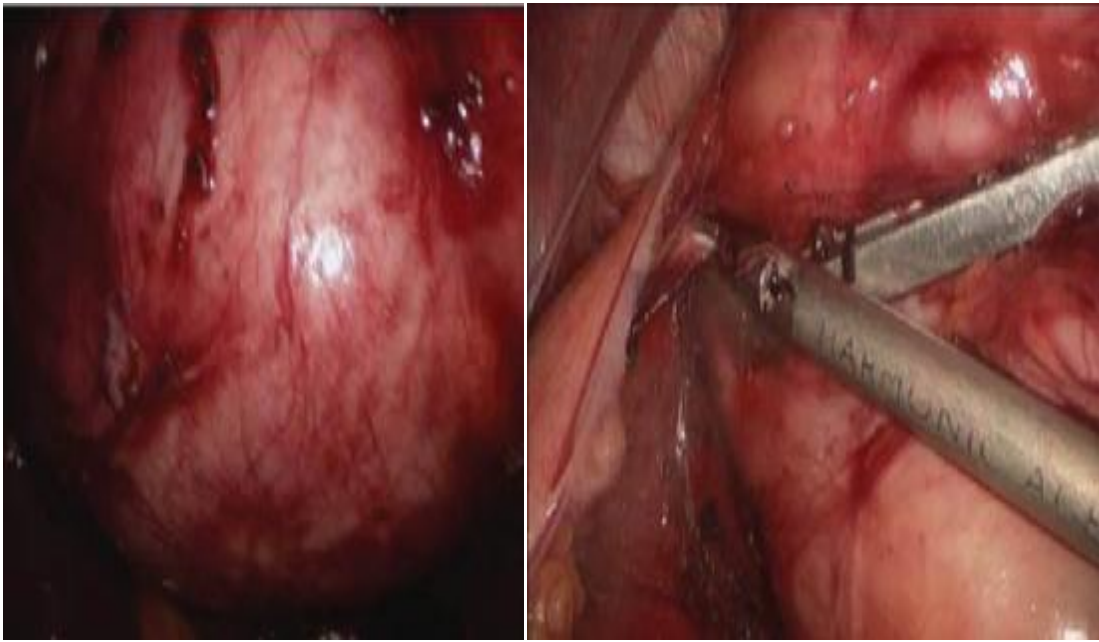


Figure 42 : image peropératoire montrant la dissection de la tumeur en utilisant un scalpel harmonique au cours de l'excision laparoscopique d'un ganglioneurome mesurant 17 × 10 cm (229)

Ø Ganglioneurome pelvien :

* La laparoscopie constitue une option faisable et sûre, elle réduit le risque de traumatisme chirurgical et offre un excellent outil pour une meilleure visualisation des structures profondes de l'espace pelvien. Cependant cette technique est très peu utilisée pour les tumeurs à localisation pelviennes et présacrées en raison de la complexité des rapports de cette localisation, nécessitant souvent une conversion à la chirurgie ouverte (29, 232).

* La chirurgie robotique a dernièrement gagné en popularité, montrant son intérêt surtout dans les endroits les plus inaccessibles par la chirurgie conventionnelle, telle la région presacrée (233), et ce grâce à une meilleure précision et aux caractéristiques de haute définition en trois dimensions (3D) optique, ainsi qu'à la large gamme de mouvements d'instruments robotiques présentés par cette technique, qui permet une intervention chirurgicale simple sans endommager des structures importantes, ce qui constitue un défi en chirurgie ouverte ou

laparoscopique pelvienne (29, 234). La chirurgie robotique est une technologie qui n'est pas encore disponible.

1-5 Gestes opératoires :

L'exérèse des tumeurs bénignes pose en général peu de problème. En cas de ganglioneurome, le geste opératoire consiste en une ablation de toute la tumeur avec exérèse des organes de voisinage en cas de leur envahissement (19).

L'intervention commence par une ouverture abdominale, incision des différents plans cutanés musculaires et aponévrotiques, et mobilisation des viscères de la cavité abdominale, afin d'établir une exploration minutieuse des connexions viscérales et vasculaires des structures avoisinantes avec la tumeur et une étude de la résequabilité en préopératoire.

La dissection est facile lorsque la tumeur est bien encapsulée mais peut-être difficile ou dangereuse en raison des connexions vasculaires, ce qui constitue un défi technique principalement en cas d'enrobage vasculaire. Dans ce cas, le chirurgien fait dégager l'adventice de chaque vaisseau sanguin en créant un plan de dissection entre la tumeur et la média avant d'inciser le long du vaisseau pour pénétrer dans le plan sous adventiciel. Ceci établit le plan de dissection pour le reste de la procédure (figure.44)

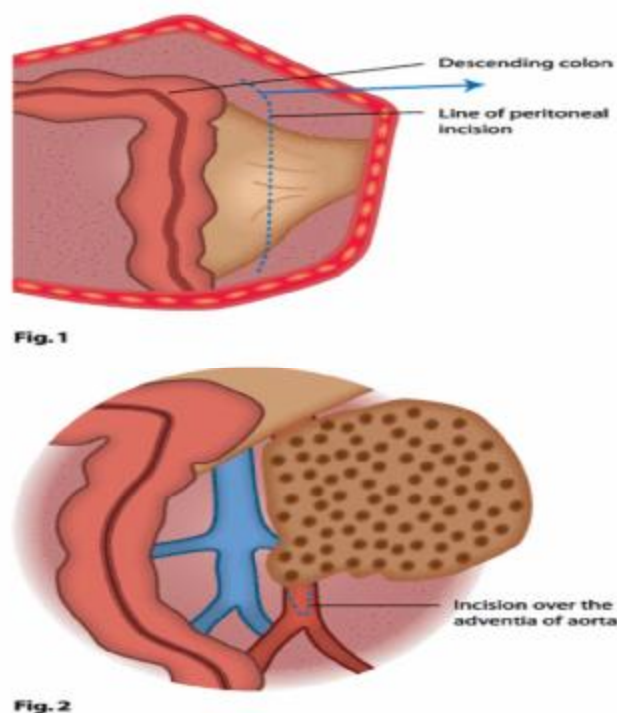


Figure .43. Image illustrant les différentes étapes de dissection du ganglioneurome.

Lorsqu'une extension intrarachidienne de la tumeur a été retrouvée en préopératoire, une chirurgie combinée en un temps doit être réalisée (235, 236). En pratique, une extension modérée de la tumeur dans le trou de conjugaison peut être tractée précautionneusement par un abord intra abdominale ou intrathoracique et bénéficier d'un abord unique. En revanche, une extension à l'intérieur du canal rachidien nécessite une laminectomie chirurgicale première, suivie d'une résection par voie abdominale ou thoracique, éventuellement en rapport avec le siège de l'extension canalaire (237). Dans tous les cas, la résection doit être complète. Dans notre série, la chirurgie a permis d'enlever la tumeur en totalité chez 7 patients.

1-6 Indication chirurgicale : Opérer ou ne pas opérer ?

L'exérèse chirurgicale donne le moyen de poser le diagnostic définitif du GNN contrairement à la ponction biopsie de la masse qui est non représentative. Elle permet également d'éviter la transformation maligne de la tumeur et l'augmentation de son volume (14), il est difficile d'éliminer la présence d'éléments neuroblastiques

en se basant sur les biopsies et même après étude de la pièce opératoire. L'étude rétrospective de De bernardi et al a permis de reclassifier le tiers des 76 GNN en GNB (13). 93% des 49 GNN étudiés par Georeger et al comportent des neuroblastes légèrement immatures (16).

L'indication opératoire ne se discute pas pour les ganglioneuromes symptomatiques de plus de 6 cm de diamètre (une incidence accrue de cancer a été vu dans ces lésions) ou présentant des caractéristiques radio-cliniques suspectes de malignité (16, 238). Elle constitue même une relative urgence devant l'existence de signes neurologiques, témoignant d'une compression médullaire (13, 14, 15, 215). Ainsi il est indiqué que l'excision doit être envisagée lorsque le diagnostic pathologique est incertain ou lorsque le pronostic fonctionnel est compromis par la tumeur (6, 114)

Néanmoins, pour la plupart des auteurs, il est raisonnable de renoncer à l'exérèse chirurgicale lorsque celle-ci comporte un risque majeur (14, 177, 216) ou en cas de lésions de moins de 4 cm ne posant aucun doute sur leur bénignité histologique (6, 114)

En règle générale, l'excision chirurgicale des ganglioneuromes est indiquée en raison du risque de complications mécaniques, d'évolution maligne et du très long suivi nécessaire avec l'angoisse que cela implique en cas d'abstention chirurgicale (16, 230). Dans notre étude l'indication chirurgicale a été posée dans tous les cas

1-7 Difficultés d'exérèse et complications thérapeutiques:

Pour le ganglioneurome, la résection chirurgicale est souvent facile lorsque la tumeur est peu volumineuse et bien encapsulée (84). Néanmoins, dans certains cas ce traitement peut être difficile, voir dangereux, du fait des difficultés chirurgicales rencontrées :

1-7-1 Probleme d'exerese tumorale :

Comme la certitude du diagnostic ne peut être obtenue qu'après analyse histologique détaillée de la pièce d'exérèse chirurgicale, la bénignité du processus ne peut pas être confirmée, et l'exérèse doit être aussi complète que possible. Elle doit quelques fois être élargie aux structures avoisinantes (19) soit parce qu'elles sont englobées dans la tumeur, soit parce que leur ablation rend l'acte plus facile.

Certaines exérèses peuvent être incomplètes devant un risque opératoire majeur mettant en jeu le pronostic fonctionnel voire vital du malade (15, 114). Tel est le cas des ganglioneuromes en sablier dits << Dumb-bell>> qui sont des GGN qui ne respectent pas leur type histologique, car bien que bénins, ils peuvent se développer agressivement le long de la colonne vertébrale et s'étendre au canal spinal à travers le trou intervertébral (27, 39).

Dans notre série, une chirurgie d'exérèse était incomplète chez les 3 cas d'extension tumorale endocanalaire en sablier

Ce type de ganglioneurome est classé en 4 catégories en se basant sur la relation anatomique de la tumeur avec les vertèbres et les cordons spinaux :

- intra dural et extradural
- intra dural – extradural et para vertébral
- extradural et para vertébral
- foraminal et para vertébral

1-7-2 Problemes vasculaires:

La tumeur elle même est avasculaire mais développe des connexions vasculaires. Il est indiqué que le premier facteur qui limite la résection complète des ganglioneuromes est le rapport intime de la tumeur avec les gros vaisseaux avoisinants et l'envahissement des gros troncs vasculaire (84). Ce qui explique l'exposition aux risques hémorragiques qui peuvent être mortels (15).

Dans notre étude, l'exérèse a été incomplète chez 5 patients, 4 cas à cause des rapports vasculaires intimes, et un 5eme cas à cause de association une extension vasculaire à une extension endocanalaire en sablier.

1-7-3 Complications : (99, 146, 215, 239)

Des complications immédiates peuvent mettre en jeu le pronostic vital:

- Choc hémorragique par lésions vasculaires;
- Collapsus cardio-vasculaire 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.

Une ascite chyleuse,

L'occlusion par iléus, strangulation, ou invagination,

Une rétention urinaire aiguë ,

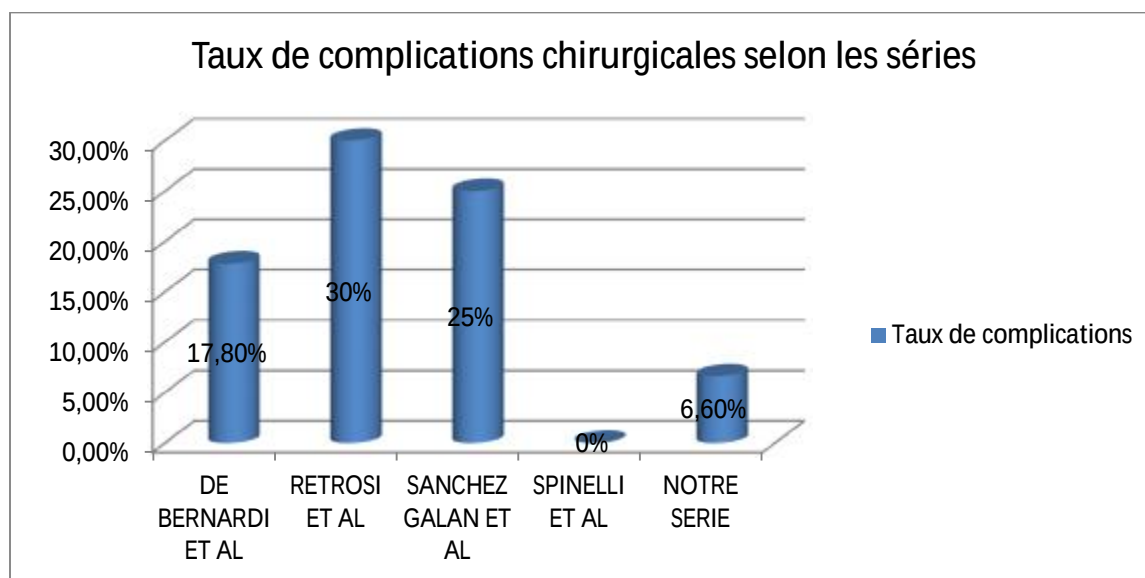
Une insuffisance rénale par atrophie rénale, c'est le cas chez un patient dans notre étude, présentant une atrophie corticale homolatérale au ganglioneurome surrénalien réséquée,

Des méningites à répétition sur brèche dure mérienne mal refermée,

Un pseudoméningocèle,

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

Des déformations rachidiennes.



Graphique 21 : Taux de complications chirurgicales selon les series.

2. Chimiothérapie :

La chimiothérapie est capitale dans la stratégie de traitement dans la pluparts 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.
- réaliser un traitement préventif, ou curatif des métastases.

Depuis plus de 40 ans déjà, dans différents essais thérapeutiques, des enfants avec neuroblastome jugé inopérable au début ont guéri grâce à une chimiothérapie conventionnelle associée à de la chirurgie (240). Cette guérison et/ou régression tumorale sont expliquées par la possibilité de maturation des tumeurs euroblastiques malignes spontanément ou sous induction thérapeutique.

La chimiothérapie doit être réalisée avant la chirurgie afin de la faciliter et de permettre une exérèse macroscopiquement complète, mais aussi afin de limiter les complications, améliorant ainsi le pronostic chez les enfants (184).

En cas du ganglioneurome, tumeur complètement différenciée, n'ayant pas de capacité métastatique, le traitement néo/adjuvant n'est pas indiqué en raison de la nature bénigne de la maladie (6, 7, 11, 22, 155, 164).

Cependant, l'importance du volume tumoral ainsi que le caractère hétérogène de la tumeur ne permettent pas d'éliminer l'existence de contingents cellulaires immatures par une biopsie, d'où l'intérêt d'un traitement néoadjuvant pour la maturation d'éventuels contingents immatures au sein de la tumeur, ainsi que pour la stabilité de la maladie. La chimiothérapie néo-adjuvante reçue par 73.33% des malades de notre série nous réconforte dans cette hypothèse.

Dans la présente étude, la chimiothérapie première 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. Elle a également permis la maturation des contingents immatures d'un cas de ganglioneuroblastome confirmé à l'étude histologique de la pièce opératoire.

Les stratégies thérapeutiques sont évaluées en fonction du stade INSS, l'amplification de MYCN, et l'âge du patient (figures, 45).

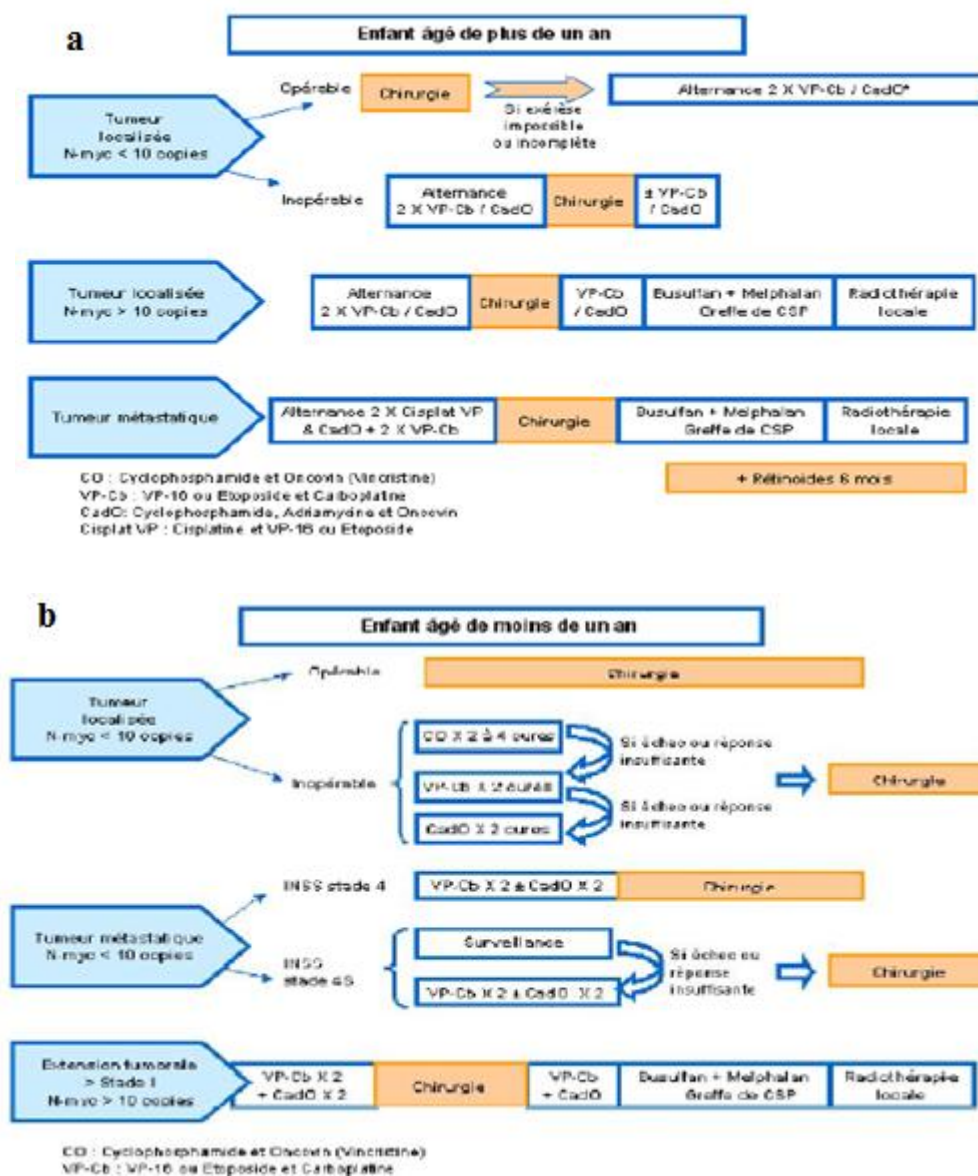


Figure 44.

a.Stratégies thérapeutiques des neuroblastomes diagnostiqués chez des enfants de plus d'un an (selon l'institut Gustave-Roussy Septembre 2004).

b.Stratégies thérapeutiques des neuroblastomes diagnostiqués chez des enfants de moins d'un an (selon l'institut Gustave-Roussy Septembre 2004).

Une chimiothérapie alternant des cures CADO et des cures VP16-CARBO comme celle utilisée actuellement en France, permet aux patients (sans amplification N-MYC) porteur de tumeur inopérable au bilan d'opérabilité initial, d'avoir un pronostic se rapprochant de celui des patients avec une tumeur opérable (154).

Dans notre série, 8 patients ont bénéficié de chimiothérapie néo-adjuvante à base du protocole alternant des cures de CADO et VP16-CISPLATINE, et seulement 3 patients ont bénéficié du nouveau protocole CADO et VP16-CARBO. Un seul patient a reçu ce dernier protocole associé à un traitement palliatif à base d'endoxan.

L'association du protocole CADO et VP16-CARBO paraît plus efficace, même si le nombre réduit de patients et la durée d'évaluation insuffisante ne permettent pas de bien juger les résultats.

Les principales hypothèses rapportent qu'une diminution modérée de la taille de la tumeur peut permettre une chirurgie radicale et que les tumeurs répondant le moins à la chimiothérapie sont les plus matures, et présentant donc un risque de rechute moins important.

Dans notre série, seuls 9 patients ont présenté une stabilisation du volume de la tumeur primitive après traitement néo adjuvant, dont une stabilisation du volume des adénopathies simultanées a été noté chez 2 patients, une régression du volume des adénopathies chez un deuxième patient, et une disparition total des localisations secondaires ganglionnaires, osseuses, médullaires et des parties molles chez un autre patient.

Une régression du volume de la tumeur primitive a été constatée 2 cas, estimée à 5% et 17% par rapport au volume tumoral initial (figure 46). Trois de nos patients ayant bénéficiés de deux cycles de chimiothérapie initiale ont eu une chirurgie complète malgré les rapports vasculaires intimes de la tumeur.

Quant à la Chimiothérapie adjuvante 7 malades on eu recours à ce traitement en raison de l'exérèse tumorale incomplète ou le caractère maturant de la tumeur. Les protocoles utilisés sont : Le CADO-VP16-CISPLATINE chez 5 patients, et le protocole CADO-VP16-CARBO chez les 2 restants avec une moyenne de 2 cycles.



Figure 45 : TDM abdominale d'un ganglioneurome RP avant et après 4 chimiothérapie (à base de deux cycles de CADO VP16 Cisplatine) montrant une régression de la taille tumoral estimée à 17% (de 220*136*97mm vers 150*147*110mm)

3. La radiothérapie :

3.1 Radiothérapie externe:

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible, cependant la place de la radiothérapie dans la prise en charge des formes localisées reste à définir. (241, 242).

Les plus anciennes études (243), 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 sont différents de ceux actuellement utilisés.

D'autres études plus récentes (244, 245), ne montrent pas de bénéfice lié à la radiothérapie dans la survie sans événement. A ce jour, il n'existe pas d'essai randomisé ayant étudié directement le rôle de la radiothérapie dans le contrôle local de la tumeur.

L'étude italienne d'A. Garaventa et al (245) rapportent, qu'après l'induction et la chirurgie, la radiothérapie n'a pas apporté de bénéfice aux patients par rapport à ceux traités par la chimiothérapie seule. Ces études réconfortent sur une attitude d'abstention de la radiothérapie chez les patients présentant une tumeur localisée inopérable. Aucun de nos patients n'a été traité par la radiothérapie dans notre série

3.2 Radiothérapie ciblée par ^{131}I -MIBG:

Bien que développée depuis les années 1980, la place de la ^{131}I -MIBG thérapeutique reste encore à définir. Ce traitement à une efficacité démontrée comme traitement antalgique dans les situations palliatives, il stabilise également la progression tumorale pendant un temps donné (246).

Garaventa et al (244) ont plus précisément étudié l'apport de cette thérapie chez les patients présentant une maladie de stade 3 avec une réponse tumorale partielle sur la scintigraphie à MIBG, après traitement initial. Onze des treize patients concernés ont subi une deuxième chirurgie avec une exérèse partielle pour 4 d'entre eux et une biopsie pour les 7 autres. Après traitement par une à quatre cures de ^{131}I -MIBG, 4 sont en rémission complète et 8 ont une maladie stable. Un patient présente une maladie progressive. Parmi les patients porteurs une maladie résiduelle, 4 ont une biopsie. Celles-ci montrent une maturation tumorale, avec deux ganglioneuromes.

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a été traité par radiothérapie ciblée par ^{131}I -MIBG.

VIII. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES :

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

1. Classification INSS :

Celle-ci a été publiée en 1988 et révisée en 1993, elle prend en compte les caractéristiques cliniques, radiologiques et chirurgicales de la tumeur.

Tableau 5 : Classification de l'International Neuroblastoma Staging System (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 -peau -foie -moelle (envahissement < 10%)

Dans notre étude, on constate que :

à 6 patients sont classés stade 1 de la classification de l'INSS, ils présentent des tumeurs localisées ayant bénéficié d'une exérèse macroscopique complète. Parmi ces cas figure 1 cas classé initialement stade 4, devenu stade 1 après chimiothérapie

néo adjuvante. Ces patients n'ont pas d'extension tumorale aux ganglions homolatéraux ni controlatéraux.

à 8 patients sont classés stade 2A. Ils ont des tumeurs localisées ayant subi une exérèse macroscopiquement incomplète avec ganglions homolatéraux histologiquement non envahis.

à 1 patient classé en stade 4, présentant une dissémination cutanée métastatique au moment du diagnostic,

2. Classification INRG/INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging system):

Cette classification est la dernière en date, et, est utilisée actuellement. Elle a été proposée en 2009. Elle décrit quatre stades : L1, L2, M et MS correspondants respectivement aux stades INSS 1, 2-3, 4 et 4S. Ce nouveau système de classification a été établi afin d'apporter une aide aux cliniciens pour stratifier les patients dans des groupes de risques pré-thérapeutiques (92).

Tableau 8 : Classification pré-thérapeutique d'après «The INRG classification system: an INRG Task force report » (NA : non amplifié, GGN : ganglioneurome, GNB: ganglioneuroblastome :

- L1 : tumeur localisée et absence IDRFs (image-defined risk factors).
- L2 : tumeur locorégionale avec un ou plus IDRFs-M : maladie métastatique
- MS : Syndrome de Pepper

Tableau 8. Classification INRG/INRGSS

Stade INRG	Âge (mois)	Histologie	Grade de différenciation de la tumeur	MYCN	Altération de 11q	Ploïdie	Groupe de risque avant traitement
L1/L2		GN mature GNB "intermixed"					A Très bas
L1		tous sauf GN mature ou GNB "intermixed"		NA			B Très bas
				Amp			K haut
L2	< 18	tous sauf GN mature ou GNB "intermixed"		NA	Non		D Bas
					Oui		G Intermédiaire
	> 18		Différencié	NA	Non		E Bas
					Oui		
		GNB Nodulaire ; NB	Peu différencié ou indifférencié	NA			H Intermédiaire
				A			N Haut
M	< 18			NA		Hyperdiploïde	F Bas
	< 12			NA		Diploïde	I Intermédiaire
	12 à < 18			NA		Diploïde	J Intermédiaire
	< 18			Amp			O Haut
	≥ 18						P Haut
MS				NA	Non		C Très bas
	< 18				Oui		Q Haut
				Amp			R Haut

3. Classification TNM (de l'UICC) :

Elle permet de faire une classification clinique de la tumeur primitive, des ganglions, des métastases ainsi d'inclure une description post-opératoire (247).

Ø La classification TNM clinique (CS) est la suivante :

(T : taille de la tumeur, Nx envahissement ganglionnaire, Mx : présence de métastases).

Tableau 9. Classification TNM (CS : clinical staging).

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

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

Tableau 10. Classification TNM post-chirurgicale (PS).

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

4. Classification INRC (International Neuroblastome Réponse Criteria) :

Cette classification définit la réponse au traitement

Tableau 11. Classification INRC.

Réponse	Tumeur primitive	Métastases
RC	Pas de tumeur	Pas de tumeur ; catécholamines normales.
BRP	Diminution de 90-99%	Pas de tumeur ; catécholamines normales. Hyperfixation 99 TC squelettiques résiduelle possible.
RP	Diminution > 50%	Diminution de tous les sites mesurables > 50% Os et moelle osseuse : diminution de nombre de sites positifs > 50% ; pas plus d'un territoire envahis*.
RM	Pas de nouvelles lésion : réduction d'une lésion mesurable > 50% (primitif ou métastases) et réduction des autres lésions < 50% ; progression < 25% de toute lésion.	
NR	Pas de nouvelles lésions, réduction < 50% et progression < 25% de toutes les lésions.	
MP	Toute nouvelle lésion ; augmentation > 25% d'une lésion. Envahissement médullaire secondaire.	

RC : Réponse complète

BRP : Bonne réponse partielle

RM : Réponse mixte

NR : Non réponse

MP : Maladie progressive

(*) Un territoire médullaire peut être encore positif pour être en RP si cela représente une diminution du nombre de sites.

IX. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

1. Evolution :

1-1 Evolution en préopératoire :

Les ganglioneurome sont des tumeurs bénignes, dont l'évolution et le pronostic préopératoire est essentiellement lié aux complications d'ordre mécaniques ou infectieux en rapport avec le volume tumoral (14).

Un Ganglioneurome peut entraîner des signes de compression médullaire (14), qui peuvent évoluer favorablement, ce qui est la règle à condition que la

compression évolue depuis peu de temps et qu'il n'y ait pas eu de troubles sphinctériens préopératoires (14, 215).

1-2 Evolution en postopératoire :

- La surveillance post opératoire immédiat est capitale, elle guette :
 - les complications d'ordre mécanique en rapport avec l'importance de la masse tumorale et de l'exérèse effectuée.
 - les accidents vasculaires per-opératoires possibles,
 - les collapsus cardio-vasculaire par brutale décompression abdominale,
 - les atteintes nerveuses du fait de la non identification des racines rachidiennes lors de l'intervention.
 - d'autres complications précoces en rapport avec l'acte chirurgical, comme c'est le cas pour un patient dans notre série qui a présenté une atrophie corticale avec mauvaise différenciation rénale découvert lors du suivi radiologique post opératoire (14)
- Evolution ultérieure:

Cette surveillance doit se prolonger à court terme par une surveillance radiologique postopératoire afin de s'assurer que les viscères refoulés par les tumeurs sont revenus en place, et que le résidu postopératoire s'est résorbé.

L'imagerie postopératoire doit être réalisée environ à un mois de l'intervention, avec la même technique d'imagerie qu'en préopératoire, à la recherche d'un reliquat tumoral. L'existence de plages tissulaires mal limitées dans le lit opératoire, sans effet de masse, correspond à de simples remaniements inflammatoires ou fibreux qui disparaissent en règle progressivement sur les examens de surveillance (248). La surveillance à long terme:

La possibilité, même rare, de récurrences tumorales ou de transformation maligne d'un ganglioneurome bénin impose une surveillance régulière clinique, biologique et radiologique.

Dans notre série, deux de nos patients ont présenté une évolution défavorable, l'un a présenté une récurrence tumorale, et l'autre une transformation tumorale maligne après exérèse dite complète.

Le potentiel évolutif malin d'un ganglioneurome dont l'exérèse chirurgicale dite complète est fortement rattaché à une mauvaise identification de la tumeur. La présence d'un cas de transformation maligne après un an d'évolution chez un patient ayant eu une résection complète d'un ganglioneurome secondaire à la maturation d'un neuroblastome oriente vers la possibilité de persistance de contingents immatures non décelés à l'examen histologique.

1-3 Modalités surveillance :

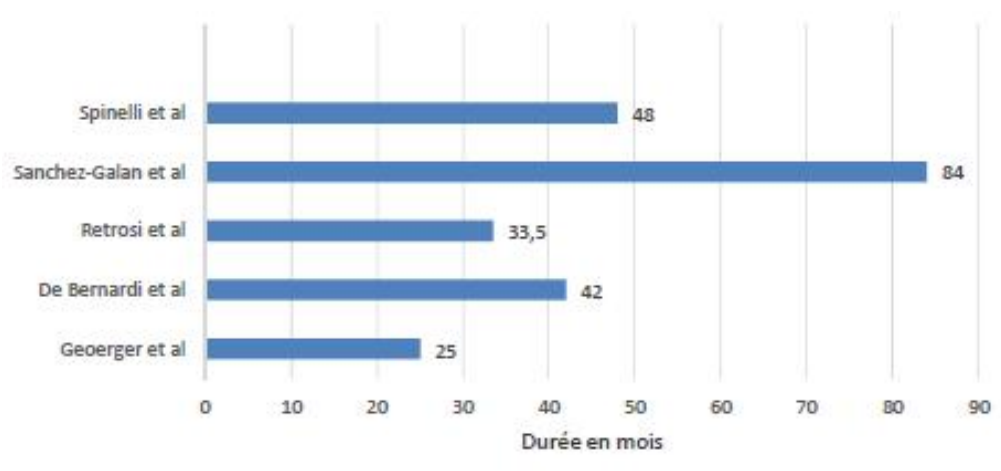
La surveillance clinique, biologique et radiologique prolongée est recommandée (19, 18, 39) pour le dépistage des récurrences tumorales (19) avec une mise en route d'un traitement en cas d'évolutivité tumorale.

Pour les localisations abdominopelviennes, l'évaluation de la réduction de volume tumoral est réalisée le plus souvent par échographie. Ou par imagerie par résonnance magnétique en cas de localisation pelvienne selon certains auteurs (11, 249, 79). La fréquence des contrôles est dictée par les protocoles. Des auteurs (79), suggèrent un suivi intensif pendant un an afin de s'assurer de toute preuve de récurrence locale, ainsi ; en cas de résection tumorale complète, il n'existe pas un protocole de suivi bien défini :

- Cerullo et al suggère un examen clinique annuel ainsi que la réalisation d'une IRM. (249)

- Modha et al recommande un suivi intensif au cours de la première année.

(150)



Graphique 22 : Durée moyenne de surveillance selon les séries

Les contrôles à long terme ne doivent pas être nécessairement très rapprochés. Généralement un suivi annuel est préconisé (11, 249). Il ne semble pas utile de faire un diagnostic précoce de l'évolution de la tumeur, et, il est important d'aider le patient à avoir la meilleure qualité de vie possible.

Le dépistage des localisations ostéomédullaires repose sur la scintigraphie à MIBG si elle est disponible, sinon sur l'IRM (248). Celle des localisations hépatiques repose sur l'échographie.

1-4 Possibilités évolutivités malignes :

Le GGN bien que bénin peut se développer agressivement, et subir une transformation maligne (3, 11, 24). Plusieurs autres cas de récurrence et de transformations du GGN ont été décrits (11, 39).

La transformation maligne du ganglioneurome se fait souvent en schwannome, rarement en neuroblastome.

Weiss (58) a rapporté un cas de GGN, chez une jeune femme, issu d'une maturation d'un neuroblastome et qui s'est transformé après 20 ans d'évolution en un schwannome

malin découvert à l'autopsie après le décès du patient (58). Ghali (250) rapporte un cas similaire, ainsi que, Damienis (251), Keller (252), Fletcher (253), Benks (254), Ricci (255).

Chandrasoma (256) suggère que cette transformation serait en relation avec un statut immunodéficient du patient (le cas qu'il a colligé était VIH positif).

Drago (77) rapporte la transformation spontanée d'un ganglioneurome de novo en schwannome malin, confirmé par immunohistochimie et par étude microscopique. Cette transformation a été rapportée chez une fille de 11ans qui ne présente aucun antécédent de neuroblastome ni stigmata de la neurofibromatose de Von Recklinghausen.

L'augmentation du risque d'une transformation maligne chez les patients avec une neurofibromatose de Von Recklinghausen ou d'un syndrome d'Albright, du risque de dégénérescence sarcomateuse des neurofibromes (14, 58), d'où l'intérêt de la surveillance forcée indiqué dans ces cas

En contrepartie, la transformation d'un ganglioneurome en neuroblastome est très rare. Seulement deux cas ont été rapportés à notre connaissance jusqu'à présent. Le premier fait par KULKARNI (257) en 1988 , il s'agit d'un cas de transformation d'un ganglioneurome en neuroblastome chez une femme de 21 ans qui a été traité initialement pour ganglioneurome à l'âge de 10 ans et qui a développé 11 ans plus tard un neuroblastome métastatique. Le deuxième a été colligé par Mehmet Osman Akcakaya (186) en 2015, chez un enfant de 13 ans après la chirurgie initiale.

Le mécanisme de la transformation maligne du ganglioneurome en tumeur neuroblastique maligne est discutable. Selon Kulkarni et al. (257), une transformation maligne de la tumeur serait principalement secondaire aux résidus neuroblastomateux, restés non diagnostiqués en post opératoire.

La longue période de survie dans les deux cas de transformation neuroblastomateuse des ganglioneuromes, à savoir 11 et 13 ans, ne plaide pas en faveur la dernière proposition. Cependant, avec une réévaluation minutieuse de l'ancien matériel

de biopsie, une zone cellulaire diagnostiquée avec des caractéristiques blastomateuses a été trouvée dans le cas présenté par Mehmet Osman Akcakaya (186). L'hypothèse d'Ichikawa et K.Ohtomo (258) qui avancent que 25% des ganglioneuromes ne sont pas vraiment bénins mais contiennent pauvrement des composants différenciés du ganglioneuroblastome et du neuroblastome.

Cette approche permet d'expliquer la possibilité de transformation d'un ganglioneurome en un ganglioneuroblastome ce qui est rapporté par la plupart des auteurs (18, 19). Dans notre série d'étude présente un cas similaire de transformation maligne d'un ganglioneurome surrenalien droit en ganglioneuroblastome (ce même ganglioneurome étant secondaire de la maturation d'un neuroblastome initial (observation 13)).

Ces cas démontrent que le comportement biologique de ces tumeurs est très variable, il pourrait être lié à des facteurs génétiques et moléculaires plutôt qu'aux seules les caractéristiques histopathologiques. Il serait intéressant d'analyser ces tumeurs sur ces plans dans le but d'identifier les facteurs déclencheurs d'une transformation maligne chez ces tumeurs qui, après avoir été à peu près quiescentes pendant de nombreuses années, reprennent un potentiel de croissance, avec notamment un caractère métastatique qui n'existait pas auparavant

2. Pronostic:

La majorité des auteurs s'accordent à dire que le pronostic des ganglioneurome est excellent (3, 18, 24, 259) en particulier après une exérèse chirurgicale complète (11, 39, 155).

Le pronostic en cas d'absence d'exérèse est limité aux complications d'ordre mécaniques ou infectieuses en rapport avec le volume tumoral (84, 260). Cependant, d'après des rapports récents, plusieurs auteurs reconnaissent la possibilité d'une

transformation maligne d'un ganglioneurome bénin même après traitement chirurgical (186, 252, 255). Ce qui a rendu le pronostic plus préoccupant. De ce fait, il faut insister sur la nécessité d'une exérèse chirurgicale complète de la tumeur, et de l'importance de la surveillance clinique, biologique et radiologique soigneuse, surtout en cas d'impossibilité d'exérèse ou de résection tumorale incomplète, afin de dépistager des récurrences tumorales, ou les transformations malignes (18, 19, 24, 39).

X. CONCLUSION

Les GNN sont des tumeurs bénignes et rares, développés à partir d'une cellule souche de la crête neurale et qui tendent à reproduire l'architecture d'un ganglion sympathique.

Ce sont des tumeurs de l'enfant et de l'adulte jeune. Ils touchent les 2 sexes avec une légère prédominance féminine.

Ils se localisent le plus souvent au niveau du médiastin postérieur et du rétropéritoine.

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

Les techniques d'imagerie récente ont permis de réaliser des progrès considérables dans le diagnostic du GNN.

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

Le traitement de choix reste l'exérèse chirurgicale complète de la tumeur, bien qu'elle puisse présenter un risque pour le patient.

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

XI. RESUME

Le ganglioneurome est une tumeur bénigne rare d'origine nerveuse sympathique. Elle touche le plus souvent l'enfant plutôt âgé de sexe féminin.

Nous rapportons 15 cas de ganglioneurome, colligées dans le Service de la Chirurgie A Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants du CHU IBN SINA de Rabat, en collaboration avec le Service d'Hémato-oncologie du même Hôpital. Nos patients ont bénéficié d'un bilan paraclinique et d'une exérèse de la tumeur. L'évolution post opératoires était bonne pour la quasi-totalité des cas.

Dans ce travail, nous apportons une contribution à l'étude clinique, anatomopathologique, thérapeutique et évolutive de ce groupe de tumeurs, en se basant sur une revue générale de la littérature à ce sujet.

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.

Le traitement de choix repose sur l'exérèse complète de la tumeur mais ce n'est pas toujours possible.

Une surveillance régulière et prolongée s'impose devant le risque potentiel, même minime, de transformation maligne.

SUMMARY

The ganglioneuroma is a rare benign tumor, its origin is sympathetic nervous. It affects the most often the female quite old child .

We report 15 cases of ganglioneuroma, collected at the Pediatric Surgery A department in the Children's in the hospital center IBN SINA Rabat, in collaboration with the Hematology-Oncology department of the same hospital. Our patients benefited from paraclinic complete physical examination and exeresis of the tumor. The postoperative evolution was good for almost of cases.

In this study, we tried to realize a clinic, anatomopathologic, therapeutic and evolutive study about this type of tumors, based on a general review of the literature.

The definitive diagnosis is based particularly on anatomopathologic and immunohistochemic examination, this requires at minimal a biopsic sampling or an exeresis of the tumor. The choice treatment is based on the complete exeresis of the tumor but this is not always possible.

The regular and continuous supervision is obligatory in front of the potential risk, even minimal, to become malignant.

مطابق

إننا لصديقل لعقبي ورم حميد ناور من أصل عدي وي. و صيبافيغا لب لطفلا لكبول لسن من جنس لانت.

ذتنول 15 حالات عديوم عقييتم حوها بصلحة جولة لأطفال أبا لوكزالس تشفائي لجامعي انسينا لرباطنا لتعلن مع مركز أوطل لدم لمل لأور امدافن لمد تشفي. و قلست فاد موانا من مجموعة فصشبه سوية واس تصال لورم. و كل لتطور ابعدهم لي تجيد لأغ لبية لوضي ال أهلبها لوكزالس تشفائي لجامعي إن رشب لدال لبضا. و قلست فاد موانا من مجموعة فصشبه سوية واس تصال لورم. و كل لتطور ابعدهم لي تجيد ا. و قتل لنافي ذا العمل، لمساهمة في لول اسلة لسوية، لتشويحية لوضيية لعلاجية و لتطوية له ذا النوع من لأور السم تناد لعلج اعة عامة للضطلطية. ولا يمكن الوصول إلى لتشخيص نهائي إلا بعد القيام بفص تشريحي موضي و مناعي نسجي كيميائي، وذي تلعب لى لأقل تزا عينة واس تصال لورم. لعلج لمذ تلويح تمدد لى لاس تصال تام للورم لكن هذا ليس ممكن ائما.

الفر اقلية منظمة و لمستوة ضرورية أمام لخطرا للممكن مهابا كليل لا، لتول لورام لى خبيث.

XII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Hellstron I, et al: Studies on cellular immunity 10 human neuroblastoma cells. Int J Cancer 6: 172-88, 1970.
- 2 Zografos GN, Kothonidis K, Ageli C, Kopanakis N, Dimitriou K, Papaliodi E, et al. Laparoscopic resection of large adrenal ganglioneuroma. JSLS. 2007;11:487--92.
- 3 Hakim Elkaoui, Ahmed Bounaim, Abdelmounaim Ait Ali, Aziz Zentar, Khalid Sair Sacral ganglioneuroma, Mohammed V Military Hospital, Mohammed V Medical School of Rabat, Department of Digestive Surgery I, Rabat, Morocco
- 4 Choi Y.H. Gangliocytoma of the spinal cord : a case report. Pediatr Radiol. 2001 , 31 : 377-80
- 5 Adrien C . Cas radiologique du mois . Archi . fr . Pédiatr . 1991 , 48 , 275-76
- 6 Cannon, T.C., Brown, H.H., Hughes, B.M., Wenger, A.N., Flynn, S.B., Westfall, C.T., 2004.
Orbital ganglioneuroma in a patient with chronic progressive proptosis. Arch. Ophthalmol. 122, 1712–1714.
- 7 Orhan Alimoglu, MD, Mujgan Caliskan, MD, Aylin Acar, MD, Mustafa Hasbahceci, MD, Tolga Canbak, MD, and Gurhan Bas, MD Laparoscopic Excision of a Retroperitoneal Ganglioneuroma. JSLS. 2012 Oct-Dec; 16(4): 668–670.
- 8 Mansouri.F, Mahassini.N, Gamra.L. Ganglioneurome à localisation multiple a proposd'un cas. Maroc medical, 1995, Tome XVII, n°3 et 4 : 52-59.
- 9 Evans AE, et al: Spontaneous regression of neuroblastoma. Natl Cancer Inst Monogr 44: 54,1976
- 10 Guo YK, Yang ZG, Li Y, Deng YP, Ma ES, Min PQ, et al. Uncommon adrenal masses: CT and MRI features with histopathologic correlation. Eur J radiol. 2007;62:359---70.
- 11 Konstantinos Vardas, Dimitrios Manganas, Georgios Papadimitriou, Vasileios Vougas, Athanasios Bakalis, Maria Chantziara, Dimitrios Exarhos, and Spiros Drakopoulos Presacral Ganglioneuroma: Diagnostic Considerations and Therapeutic Strategy Case Rep Oncol. 2013 Sep-Dec; 6(3): 561–568.

- 12 Perez.G, Coulange.C, Boubli.L, Sorentino.J. Les ganglioneuromes adultes aranéophoriques, à propos de 2 observations. - Journal d'urologie, 1982, 88,5 :313-315.
- 13 De Bernardi B, Gambini C, Haupt R, et al. Retrospective study of Childhood anglioneuroma. J Clin Oncol. 2008; 26:1710–1716
- 14 G. Retrosi, M. Bishay, E. M. Kiely, N. J. Sebire, J. Anderson, M. Elliott, D. P. Drake, P. de Coppi, S. Eaton, A. Pierro. Morbidity after ganglioneuroma excision: is surgery necessary? Eur J Pediatr Surg. 2011 January; 21(1): 33–37.
- 15 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
- 16 Georger B, Hero B, Harms D, et al: Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas. Cancer 2001May 15; 91(10):1905-13
- 17 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.
- 18 Hicham Baïzri, Youssef Zoubeir, Sanae Elhadri, Jihad Elanzaoui, Zakaria Chahbi, Said Kaddouri, Hassan Qacif, Driss Touiti, et Mohammad Zyani Pan Afr Med J. 2014; 17: 224.
- 19 Hajri M, Ben Moualli S, Ben Amna M, Bacha K, Chebil M, Ayed M. Le ganglioneurome rétropéritonéal : à propos d'un cas. Ann Urol (Paris) 2001;35:145–7.
- 20 Rani Kanthan, Jenna-Lynn Senger, and Selliah Kanthan . Three uncommon adrenal incidentalomas: a 13-year surgical pathology review. World J Surg Oncol. 2012; 10: 64.
- 21 Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologicpathologic correlation. Radiographics 2002;22:911–34.
- 22 E. Aktüre, M.S. Salamat, H. Korkmaz, and M.K. Başkaya. Ganglioneuroma of the sphenoid wing: a case report and literature review. Clin Neuropathol. 2011 Nov-Dec; 30 (6): 313-317. PMID: PMC3663467
- 23 Nidhi Mahajan, Jyotsna Naresh Bharti, Meeta Singh, Swapnil Agarwal, and Nita Khurana Ganglioneuroma, Base of Tongue: A Rare Entity. J Clin Diagn Res. 2013 Sep; 7(9): 2008–2009.

- 24 Kimon Bekelis, M.D., Duncan A. Meiklejohn, M.D., Symeon Missios, M.D., Brent Harris, M.D., James E. Saunders, M.D., and Kadir Erkmen, M.D. Ganglioneuroma of the Internal Auditory Canal Presenting as a Vestibular Schwannoma. Skull Base Rep. 2011 Nov; 1(2): 89–94.
- 25 Primary orbital ganglioneuroma in a 2-year-old healthy boy King Saud University, Saudi Journal of Ophthalmology. References : Saudi Journal of Ophthalmology (2010) 24, 101–104
- 26 Rhondeau G, Nolet S, Latour M, Braschi S, Gaboury L, Lacroix A, Panzini B, Arjane P, Cohade C, Bourdeau I. Clinical and biochemical features of seven adult adrenal ganglioneuromas. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:3118–3125.
- 27 Hong chien lin, Wen tza lu, Chung pin sheih, Yang jann liao. A giant retroperitoneal ganglioneuroma with intraspinal involvement : report of one case.
- Zhonghu mntngu xiao' érke yiehui Z'zhi ; ISSN 0001-6578 ; Coden CHEKAL ; TAIWAN ; DA, 1997 ; VOL.38, 5 : 390-392.
- 28 Jost G, Frank S, Fischer N, Taub E, Mariani L. An epidural neuroblastoma causing spinal cord compression in a 67-year-old woman. Rare Tumors. 2010;2:e27
- 29 Jaydeep H. Palep, Sheetal Mistry, Abhaya Kumar, Mihir Munshi, Meenakshi Puranik, and Abhinav Pednekar · Robotic excision of a pre-coccygeal nerve root tumor . J Minim Access Surg. 2015 Jan-Mar; 11(1): 103–105.
- 30 Anass Mohammed Majbar, Sanae Elmouhadi, Mouna Elaloui, Mohamed Raiss, Farid Sabbah, Abdelmalek Hrora, and Mohamed Ahallat : Imaging features of adrenal ganglioneuroma: a case report. BMC Res Notes. 2014; 7: 791.
- 31 Nelms JK, Diner EK, Lack EE, Patel SV, Ghasemian SR, Verghese M. Retroperitoneal ganglioneuroma encasing the celiac and superior mesenteric arteries. Sci World J 2004;4:974–7.
- 32 Ponce-Camacho MA, Diaz de Leon-Medina R, Miranda-Maldonado I, Garza-Guajardo R, Hernandez-Salazar J, Barboza-Quintana O. A 5-year-old girl with a congenital ganglioneuroma diagnosed by fine needle aspiration biopsy: a case report. Cytojournal. 2008;5:5.
- 33 Cocieru A, Saldinger PF. Images in surgery: retroperitoneal gan- glioneurome. Am J Surg 2011;201:e3—4.

- 34 Al-Khiary H, Ayoubi A, Elkhamary SM. Primary orbital ganglioneuroma in a 2-year-old healthy boy. Saudi J Ophthalmol 2010;24:101-4.
- 35 Kang SH, Kim KH. Primary subconjunctival ganglioneuroma. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2013 Mar-Apr;29(2):e36-7.
- 36 Bhand AA. Ganglioneuroma of the cervical spine. J Coll Physicians Surg Pak. 2005;15:114–116.
- 37 Kim SK, Jeong MY, Kang HK, Yoon W. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Findings in a Patient with Trigeminal Ganglioneuroma. Korean J Radiol. 2013;14:118–21.
- 38 Erem C, Ucuncu O, Nuhoglu I, Cinel A, Cobanoglu U, Demirel A, Koc E, Kocak M, Guvendi GF. Adrenal ganglioneuroma: report of a new case. Endocrine. 2009;35:293–296.
- 39 Mine Adas, Bora Koc, Gokhan Adas, Filiz Ozulker, and Tamer Aydin Ganglioneuroma presenting as an adrenal incidentaloma: a case report J Med Case Rep. 2014; 8: 131.
- 40 MARMOR E Sacrococcygeal Ganglioneuroma, Case report, Spinal Disorders and Techniques. 2002, 15 : 265-268.
- 41 Dimou J, Russell JH, Jithoo R, Pitcher M. Sacral ganglioneuroma in a 19-year-old woman. J Clin Neurosci 2009;16:1692-4.
- 42 Buchs N, Taylor S, Roche B. The posterior approach for low retrorectal tumors in adults. Int J Colorectal Dis. 2007;22:381–385.
- 43 Cisneros B. Ganglioneurome orbitaire à propos d'un cas . Thèse Med Paris 2000.
- 44 Choi, H.Y., Lee, J.H., Park, J.M., Shin, M.K., 2009. Orbital ganglioneuroma in a young healthy person. Arch. Ophthalmol. 127 (2), 223–225.
- 45 Ganglioneuromatose iléo-colique diffuse avec hypersécrétion de peptide vaso-intestinal chez un nourrisson : une manifestation inaugurale exceptionnelle d'une NF1. Malik Kadria, Alexandre Fabreb, Carole Cozec, Laurent Daniela, Philippe Petit d, Sabine Sigaudye, Stéphane Pinsonf, Corinne Bouvier a, Arnauld Delarueg, Carla Fernandez, *Annales de pathologie (2012) 32, 58—64
- 46 Chambonniere ML, Porcheron J, Scoazec JY, Audigier JC, Mosnier JF. Intestinal ganglioneuromatosis diagnosed in adult patients. Gastroenterol Clin Biol 2003;27:219—24.

- 47 Thway K, Fisher C. Diffuse ganglioneuromatosis in small intestine associated with neurofibromatosis type 1. *Ann Diagn Pathol* 2009;13:50—4.
- 48 Ugeskr Laeger. [A ganglioneurome solitaire se produisant dans le côlon sigmoïde]. Rabjerg M1, Kolodziejczyk A. 2012 sept 24; 174 (39): 2305-6.
- 49 Sakuma T, Hirota M, H Ohashi, Kakudo K, Kawano K. Extensive ganglioneuromatosis of gallbladder. *Int J Surg Pathol*. 2011 Aug;19(4):524-6.
- 50 Jaiprakash P, Rao AC. Primary paratesticular ganglioneuroma: a rare case in an adult. *Turk Patoloji Derg*. 2012;28(2):165-7.
- 51 Do SI, Kim GY, Ki KD, Huh CY, Kim YW, Lee J, Park YK, Lim SJ. Ganglioneuroma of the uterine cervix - a case report. *Hum Pathol*. Oct 2011; 42 (10): 1573-5.
- 52 Shelby S. Cooper, Ross Baldwin, Carrie Mlynarczyk, Nicholas John Hellenthal. Renal Ganglioneuroma Presenting as an Apparent Renal Artery Aneurysm
- 53 Scheithauer BW, Santi M, Richter ER, Belman B, Rushing EJ. Diffuse ganglioneuromatosis and plexiform neurofibroma of the urinary bladder: report of a pediatric example and literature review. *Hum Pathol* 2008;39:1708—12
- 54 Tummers-de Lind van Wijngaarden RF¹, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Nodules on the tongue and thick lips. *Neth J Med*. 2012 Jun;70(5):231, 234.
- 55 Kang DG, Helgeson MD, Britt JD, Tracey RW, Bernstock JD. Multifocal intraosseous ganglioneuroma. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2014 PTOM; 43 (10): E232-6.
- 56 Reich MS, Anderson JR. Primary cutaneous ganglioneuroma of the finger mimicking verruca vulgaris: a case report. *J Hand Surg Eur Vol*. 2013 Mar;38(3):329-31.
- 57 Schawab M. Neuroblastic tumors of adrenal gland and sympathetic nervous System IWHO Pathol. Genet Editio IARC Press, Lyon, 2000.
- 58 Enzinger FM, Weiss SW. Tumors of the sympathetic nervous system. Soft tissue tumors, 2nd ed., the C.V. Mosby Company; 1988, Chapter 30, p. 828–31.
- 59 O. Ismail, E. Braham, A. Marghli, M. Zarrouk, S. Bousnina, A. Ayadi, T. Kilani, F. El Mezni. , Hôpital Abderrahman-Mami, Ariana, Tunisie Les ganglioneuromes du médiastin : à propos de 8 cas *Annales de pathologie* (2010) 30S, S159—S194
- 60 Przgora R, Perez-Canto A, Ertel W, Heyde CE. Ganglioneuroma: primary tumor or maturation of a suspected neuroblastoma. *Eur Spine J*. 2006;15:363–365.

- 61 Rossi D, Delpero J-R, Jacquemier J, Resbeut M, Viens P. Tumeurs rétropéritonéales primitives. Encyl. Méd. Chir. Néphrol. Urol., 18 083-A-10, Cancérol., 60-18-250-A-10, 1993.
- 62 Cabanne.F , Bonenfant.J.L <<Anatomie pathologique speciale- système nerveux>> -Chapitre 21, page 1299-1300-Deuxieme Edition, Maloine-Edition-Les presses de l'université LAVAL
- 63 Cushing H, Wolbach SB. The Transformation of a Malignant Paravertebral Sympathicoblastoma into a Benign Ganglioneuroma. Am J Pathol. 1927;3:203–216.
- 64 Kulatunge CR, Son H. Faux positif scintigraphie 123I-MIBG raison de hyperplasie nodulaire focale multiple. Clin Nucl Med. 2013 Dec;38(12):976-8.
- 65 Rozmus J, Langer M, Murphy JJ, Dix D. J Pediatr Hematol Oncol. 2012 Mar; 34 (2): 151-3.
- 66 Girgert R, Schweizer P, Schwäble J Neuroblastoma: induction of differentiation (Part I). Basical science in pediatric surgery. Eur J Pediatr Surg. 2000 Apr;10(2):79-82.
- 67 Feichtinger RG, Neureiter D, le juge Mayr, Zimmermann FA, Berthold F, N Jones, W Sperl, Kofler B. Perte des mitochondries dans ganglioneuromes. Avant Biosci (Elite Ed). 2011 janv 1; 3: 179-86.
- 68 SHIMADA H. Terminology and morphologic criteria of Neuroblastic Tumors Cancer 1999, 86 : 349-63.
- 69 Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer 2003;3:203–16.
- 70 SHIMADA H. The International Neuroblastoma pathology Classification (the shimada system) Cancer. 1999, 86 : 364-72.
- 71 V Veschi, M Petroni, A Bartolazzi, P Altavista, C Dominici, C Capalbo, R Boldrini, A Castellano, H P McDowell, B Pizer, L Frati, I Screpanti, A Gulino, and G Giannini. Galectin-3 is a marker of favorable prognosis and a biologically relevant molecule in neuroblastic tumors. Cell Death Dis. 2014 Mar; 5(3): e1100.
- 72 Moon SB, Park KW, Jung SE, Lee SC. Vasoactive intestinal polypeptide-producing ganglioneuromatosis involving the entire colon and rectum. J Pediatr Surg 2009;44:e19—21.
- 73 Fredrik Hedborg, Reiner Fischer-Colbrie, 3 Nurtena Östlin, 1 Bengt Sandstedt, 4 Go Maxine Tran, et Patrick H. Maxwell6. PLoS One. 2010; 5 (9): e12825.

- 74 Bozsakyova E . Gene expression profiling in senescent MYCN amplified neuroblastoma cells. Annales de Génétique. 2003, 46 : 149-56 .
- 75 Stock C. Differentiel gene expression in neurob.cell.lines. Ann. Genetique. 2003, 46: 154.
- 76 Udayakumar.M. Cytogenetics of Neuroblastomas : A study using Fine Needle Aspiration cultures. Annales de Génétique, 2001, 44 : 161-66.
- 77 Drago G, Pasquier B, Pasquier D. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a de novo ganglioneuroma, a case report and review of the literature. Med Pediatr Oncol 1997 ; 28 : 216-22.
- 78 Chevallier.B, Testant.J, Bastit.PH. Le sympathome abdominal de l'adulte. A propos de 3 cas avec revue de la littérature.-J.Chir., 1983 ; 120 : 623-627.J. Clin. Endocrinol
- 79 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.
- 80 Patel P, Fischer L, O'Connor J. Retroperitoneal ganglioneuromaincidentally found in a patient presenting with renal colic. Proc(Bayl Univ Med Cent) 2012;25:291—2.
- 81 Geoerger B, Hero B, Harms D, Grebe J, Scheidhauer K, Berthold F. Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas.Cancer 2001;91:1905–13.
- 82 Trombati N. Ganglioneurome retroperitoneal à expression thoracique. Rev. Mal. Resp. 1997, 14 : 905-11
- 83 Cronin EM, Coffey JC, Herlihy D, Romics L, Aftab F, Keohane C, et al. Massive retroperitoneal ganglioneuroma presenting with small bowel obstruction 18 years following initial diagnosis. Ir J Med Sci 2005;174: 63–6.
- 84 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
- 85 Dong Wuk Son, Geun Sung Song, Young Ha Kim, and Sang Weon Lee Ventrally Located Cervical Dumbbell Ganglioneuroma Producing Spinal Cord Compression Korean J Spine. 2013 Dec; 10(4): 246–248.

- 86 Sobowale O, Ibrahim I, du Plessis D, Herwadkar A, Tzerakis N.. Dumbbell ganglioneuroma mimicking lumbar neurofibroma: a case report and review of the literature. *Br J Neurosurg*. 2013 Aug;27(4):521-3.
- 87 Fancellu R, Corsini E, Bernardi G, Buzzo P, Ferrari ML, Lamantea E, Garaventa A, Truini M, Salvarani S. Paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-Hu antibodies and benign ganglioneuroma. *Funct Neurol*. 2014 Oct-Dec;29(4):277-80.
- 88 Lai MC, Wang CC, Lin WC, Liu KL, Huang KH. Huge adrenal ganglioneuroma. *Urology*. 2001;78:58–59.
- 89 Brouwers F, Eisenhofer G, Lenders J, Pacak K. Emergencies caused by pheochromocytoma, neuroblastoma or ganglioneuroma. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2006;35:699--724.
- 90 Rha SE, Byun JY, Jung SE, Chun HJ, Lee HG, Lee M. Neurogenictumors in the abdomen: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics* 2003;23:29—43.
- 91 Yves, Benhamou, Berrabi.B, Gargot.D. Les diarrhées chroniques hepato-gastro-enterologie, collection Med-line, 1997
- 92 Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, lehara T, Machin D et al: The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG. Task Force report. *J Clin Oncol* 2009, 27(2):289-297.
- 93 Charfi S, Ayadi L, Ellouze S, Ghorbel R, Khabir A, Gouiaa N, Bahri I, Fakhfakh I, Makni S, Sellami-Boudawra T. Composite pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Ann Pathol*. 2007;28:225–228.
- 94 Sasaki S, Yasuda T, Kaneto H, Otsuki M, Tabuchi Y, Fujita Y, Kubo F, Tsuji M, Fujisawa K, Kasami R, Kitamura T, Miyatsuka T, Katakami N, Kawamori D, Matsuoka TA, Imagawa A, Shimomura I. Large adrenal ganglioneuroma. *Intern Med*. 2012;51:2365–2370.
- 95 Erem C, Fidan M, Civan N, Cobanoglu U, Kangul F, Nuhoglu I, Alhan E. Hormone-secreting large adrenal ganglioneuroma in an adult patient: a case report and review of literature. *JBR-BTR*. 2014 Mar-Apr;97(Blood Press. 2014 Feb;23(1):64-9.

- 96 Jincheng Hu, Jitao Wu, Li Cai, Lei Jiang, Zhiqiang Lang, Guimei Qu, Houcai Liu, Weidong Yao, and Guohua Yu . Retroperitoneal composite pheochromocytoma-ganglioneuroma : a case report and review of literature Diagn Pathol. 2013; 8: 63.
- 97 Mahajan H, Lee D, Sharma R, Chin P, Watt WH, McBride G, Bilous M. Composite phaeochromocytoma-ganglioneuroma, an uncommon entity: report of two cases. Pathology. 2010;42:295–298.
- 98 Koch CA, Brouwers FM, Rosenblatt K, Burman KD, Davis MM, Vortmeyer AO, Pacak K. Adrenal ganglioneuroma in a patient presenting with severe hypertension and diarrhea. Endocr Relat Cancer.2003;10:99–107.
- 99 Califano L . Cervical Ganglioneuroma. Report of a case. Otolaryngology Head and Neck Surg. 2001, 124 : 115-16
- 100 Kaufman R. Ganglioneuroma of the parapharyngeal space in a pediatric patient. Otolaryngology Head and Neck Surg. 2001, 124 : 702-04 .
- 101 Allende DS, Hansel DE, MacLennan GT. Ganglioneuroma of the adrenal gland. J 2009;182:714–715.
- 102 Douleur fosse iliaque droite avec asthenie. M. Darouichi Departement de radiologie Neuchatel, 2300 Chaux de Fonds, Suisse 2013 . Feuillet de radiologie 2013;53:222-226
- 103 Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (CRH) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. Diagn Pathol. 2010;8:56.
- 104 Camelo M1, Aponte LF, Lugo-Vicente H. Dopamine-secreting adrenal ganglioneuroma in a child: beware of intraoperative rebound hypertension. J Pediatr Surg. 2012 sept; 47 (9): E29-32..
- 105 Polat AV, Polat AK, Aslan K, Atmaca H, Karagoz F. Hormonal secretion JBR-BTR. 2014 Mar-Apr; 97(2):109-12
- 106 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.
- 107 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
- 108 Corcuff JB, Deminiere C, Trouillas J, Puel O, Perel Y, Barat P. Ectopic Cushing's syndrome due to an adrenal ganglioneuroma. *Horm Res Paediatr.* 2010; 73 (5): 405-8.
 - 109 Fassnacht M, Kenn W, Allolio B. Adrenal tumors: how to establish malignancy? *J Endocrinol Invest.* 2004;27:387–399.
 - 110 Otal P, Mezghani S, Hassissene S, Maleux G, Colombier D, Rousseau, et al. Imaging of retroperitoneal ganglioneuroma. *Eur Radiol* 2001;11: 940–5.
 - 111 Geraci, A.P., de Csepe, 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.
 - 112 Witz.M, SHAPIRA.Y, DINBAR.A. Diagnostic and treatment of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *J.Dur.oncol.* 1991, 47 : 41-44.
 - 113 Linos D, Tsirlis T, Kapralou A, Kiriakopoulos A, Tsakayannis D, Papaioannou D. Adrenal ganglioneuromas: incidentalomas with misleading clinical and imaging features. *Surgery.* 2011;149:99–105.
 - 114 C. Balaj a, A. Olivera, C. Lemarieb, J. Hubertc, V. Laurenta, D. Regenta , Retroperitoneal ganglioneuroma revealed as an “incidentaloma” in a healthy volunteer (2015) 96, 93—96
 - 115 Yamaguchi K, Hara I, Takeda M, Tanaka Kazushi, Yamada Y, Fujisawa M et al. Two cases of ganglioneuroma. *Urology* 2006;67:622e1-4.
 - 116 Stark DD, Moss AA, Brasch RC et al. Neuroblastoma: diagnostic imaging and staging. *Radiology* 1983;148: 101-5.
 - 117 Dubois C, Jankowski A, Gay Jeune C, Chabre O, Pasquier D, Ferretti G. Imagerie du ganglioneurome surrénalien: a propos d'un cas. *J Radiol.* 2005;86:659-62.
 - 118 Arredondo Martínez F, Soto Delgado M, Benavente Fernández A, Basquero González B, Zurera Cosano A, Linares Armada R. Ganglioneuroma suprarrenal. Aportación de un nuevo caso. *Actas Urol Esp.* 2003;27:221- - -5.
 - 119 Maweja S, Materne R, Detrembleur N, De Leval L, Defecheroux T, Meurisse M, et al. Adrenal ganglioneuroma. *Am J Surg.* 2007;194:683- - -4.

- 120 Hara M, Ohba S, Andoh K, Kitase M, Sasaki S, Nakayama J, et al. A case of ganglioneuroma with fatty replacement: CT and MRI findings. *Radiat Med* 1999;17:431–4
- 121 Duffy S, Jhaveri M, Scudierre J, Cochran E, Huckman M. MR imaging of a posterior mediastinal ganglioneuroma: fat as a useful diagnostic sign. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:2658–2662.
- 122 Ko SM, Keum DY, Kang YN. Posterior mediastinal dumbbell ganglioneuroma with fatty replacement. *Br J Radiol*. 2007;80:e238–e240.
- 123 Sofka CM, Semelka RC, Kelekis NL et al. Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 193-8.
- 124 Cai J, Zeng Y, Zheng H, Qin Y, Zhao J. Retroperitoneal ganglioneuroma in children: CT and MRI features with histologic correlation. *Eur J Radiol* 2010;75:315–20.
- 125 Kato M, Hara M, Ozawa Y, Shimizu S, Shibamoto Y. Computed tomography and magnetic resonance imaging features of posterior mediastinal ganglioneuroma. *J Thorac Imaging*. 2012;27:100–106
- 126 Gahr N, Darge K, Hahn G, Kreher BW, von Buiren M, Uhl M. Diffusion-weighted MRI for differentiation of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma/ganglioneuroma. *Eur J Radiol*. 2011 Sep;79(3):443-6.
- 127 Günther P, Schenk JP, Wunsch R, J Tröger, Waag KL. Tumeurs abdominales chez l'enfant: visualisation en 3-D et de planification chirurgicale *Eur J Pediatr Surg*. Octobre 2004; 14 (5): 316-21.
- 128 Angerpointner TA. Abdominal tumours in children: 3-D visualisation and surgical planning. *J Pediatr Surg* 2005;40:1219.
- 129 Yoshida T, Saito J, Takao T, Ichimaru N, Takaha N, Nonomura N, Okuyama A, Tsujimoto Y, Aozasa K, Kondo M. Adrenal ganglioneuroma: a case report. *Hinyokika Kiyo*. 2005;51:93–96.
- 130 SFE Paris 2013 / Annales d'Endocrinologie 74 (2013) 322–344
- 131 Fendler WP, Melzer HI, Walz C, von Schweinitz D, Coppenrath E, Schmid I, Bartenstein P, Pfluger T. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Oct;40(11):1701-10.

- 132 Lumbroso JD, Guermazi F, Hartmann O et al. Meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma: sensitivity and specificity, a review of 115 scans. *Prog Clin Biol Res* 1988;271: 689-705.
- 133 A. Bertrona, F. Gobetb, E. Louisetc, P. Grised, G. Ozennea, S. Menona, J.-M. Kuhna, H. Lefebvrea , Tumeurs composites phéochromocytome/ganglioneurome de la surrénale : à propos de 2 observations. a Service d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, CHU de Rouen, Rouen cedex, France ; b service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU de Rouen, Rouen cedex, France ; c Inserm, U413/EA4310, IFRMP23, université de Rouen, Mont-Saint-Aignan, France ; d service d'urologie, CHU de Rouen, Rouen cedex, France
- 134 Mithofer K . Symptomatic Ganglioneuroma of Bone. *J. Bone and joint Surg.* 1999, 81-A, 1589-94.
- 135 Van Hulsteijn LT, van der Hiel B, Smit JW, Stokkel MP, Corssmit EP. .Intraoperative detection of ganglioneuromas with 123I-MIBG. *Clin Nucl Med.* 2012 Aug;37(8):768-71.
- 136 L. Zaabara, D. Ben Sellem, A. Sellem, H. Hammamia. janvier 2015
Service de médecine nucléaire, hôpital militaire de Tunis ; b service de médecine nucléaire, Institut Salah Azaiez, Tunis, Tunisie ,
- 137 Derlin T, Hagel C, Mautner VF. 2014 Jul
Ganglioneurome abdominale syndromique: une cause rare des résultats faux-positifs au PET scan de la neurofibromatose de type 1]. *Rofo.* 2014 Jul;186(7):706-7.
- 138 Martelli H, Ricard M, Larroquet M et al. Intraoperative localization of neuroblastoma in children with 123I- or 125I-radiolabeled metaiodobenzylguanidine. *Surgery* 1998; 123: 51-7.
- 139 A. Haddama, R. Ksyara, A. Bsissa, H. Guerrouja, I. Ghfira, N. Ben Raisaa Service de médecine nucléaire, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc situation du PETscan au maroc 2010 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jando.2013.07.348>
- 140 Cardona S, Schwarzbach M, Hinz U, Dimitrakopoulou-Strauss A, Attigah N. Meckersheimer section sign G, Lehnert T. Evaluation of F18-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) to assess the nature of neurogenic tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:536–541.

- 141 Mackie GC, Shulkin BL, Riberio RC, Worden FP, Gauger PG, Mody RJ, Connolly LP, Kunter G, Rodriguez-Galindo C, Wallis JW, Hurwitz CA, Schteingart DE. Use of [18]F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2665–2671.
- 142 Yeung HW, Grewal RK, Gonen M, Schoder H, Larson SM. Patterns of (18)F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: a potential source of false-positives for PET. *J Nucl Med.* 2003;44:1789–1796.
- 143 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
- 144 Shah SR, Purcell GP, Malek MM, Kane TD. Laparoscopic right adrenalectomy for a large ganglioneuroma in a 12-year-old. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2010;20:95–6.
- 145 Hoeffel J. C. Calcifications abdominales chez l'enfant. *Feuillets de Radiologie.* 2002, 42 : 305-20.
- 146 Leonardis M. Ganglioneuroma of the neck, masquerading as a goiter. *E. J. Surg. Oncol* 2003, 29 : 929-30.
- 147 Dim DC, Nugent SL, Peng HQ.. Ganglioneuroma presenting as a paraesophageal mass lesion diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology: a case report. *Acta Cytol.* 2010 May-Jun;54(3):321-4.
- 148 Jain M, Shubha BS, Sethi S, Banga V, Bagga D. Retroperitoneal ganglioneuroma: report of a case diagnosed by fine-needle aspiration cytology, with review of the literature. *Diagn Cytopathol* 1999;21:194–6.
- 149 Chang CY, Hsieh Y, et al. Ganglioneuroma presenting as an asymptomatic huge posterior mediastinal and retroperitoneal tumor. *J Chin Med Assoc* 2003;66:370–4.
- 150 Modha A, Paty P, Bilsky MH. Presacral ganglioneuromas. Report of five cases and review of the literature. *J Neurosurg Spine.* 2005;2:366–371.
- 151 Woodfield JC, Chalmers AG, Phillips N, Sagar PM. Algorithms for the surgical management of retrorectal tumours. *Br J Surg.* 2008;95:214–221.

- 152 GUIVAR'CH.M . tumeurs retroperitoneales primitives (paris France)
-E.M.C, Reins organes genito - urinaires.18102 -A10,7,1986,91.wey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1153 Ahn KS, Han HS, Yoon YS, et al. Laparoscopic resection of nonadrenal retroperitoneal tumors. Arch Surg. 2011; 146:162–167
- 154 Rubie H, Michon J, Plantaz D, Peyroulet MC, Cose C, Frappaz D, et al. Unresectable localized neuroblastoma : improved survival after primary chemotherapy including carboplatinetoposide. Neuroblastoma Study Group of the Societe française d'oncologie pediatrique (SFOP). Br J Cancer 1998, 77(12): 2310-7
- 155 Roganovi J. Pelvic ganglioneuroma – case report. Coll Antropol. 2010;34:683–685.
- 156 Gary C, Robertson H, Ruiz B, Zuzukin V, Walvekar RR. Retropharyngeal ganglioneuroma presenting with neck stiffness : report of a case and review of literature. Skull Base. 2010;20:371–374.
- 157 Kyoshima K, Sakai K, Kanaji M, Oikawa S, Kobayashi S, Sato A, et al. Symmetric dumbbell ganglioneuromas of bilateral C2 and C3 roots with intradural extension associated with von Recklinghausen's disease : case report. Surg Neurol. 2004;61:468–473.
- 158 Weiss SW, Goldblum JR. Ewing's sarcoma/PNET tumor family and related lesions. In: Weiss SW, Goldblum JR, editors. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. ed 5. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. pp. 945–987
- 159 Ram Nawal Rao, Nidhi Singla, and Kamlesh Yadav. Composite pheochromocytoma-ganglioneuroma of the adrenal gland: A case report with immunohistochemical study. Urol Ann. 2013 Apr-Jun; 5(2): 115–118.
- 160 Sun YH, Wen W, Wu JH, Song JM, Guan H, Wang KX, Xu MQ. Endolymphatic sac tumor: case report and review of the literature. Diagn Pathol. 2012;7:36.
- 161 Veronica Preda, Mark Sywak, and Diana Learoyd A new association – multiple endocrine neoplasia type 1 and malignant peripheral nerve sheath tumor
- 162 Hasegawa A, Kato K, Yamamoto H, Nishi H, Hiraki Y. A case of posterior mediastinal ganglioneuroma with fat tissue. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2001;39:792–796.

- 163 Adachi S, Kawamura N, Hatano K, Kakuta Y, Takada T, Hara T, Yamaguchi S. Lipomatous ganglioneuroma of the retroperitoneum. *Pathol Int*. 2008;58:183–186.
- 164 Meng QD, Ma XN, Wei H, Pan RH, Jiang W, Chen FS. Lipomatous ganglioneuroma of the retroperitoneum. *Asian J Surg*. 2013 Aug 23. pii: S1015-9584(13)00068-7.
- 165 Mates I1, Iosif C, D Dinu, Constantinoiu S. Ganglioneuromatose solitaire du côlon descendant, présentant une tumeur rétropéritonéale géant. *chirurgia (Bucur)*. Juillet-août 2013; 108 (4): 584-8.
- 166 K. Prakash, auteur Deepak Varma, GN Ramesh, Mathew Philip, et Pushpa Mahadevan correspondant. Ganglioneuromatose Ileal avec adénocarcinome chez un patient de neurofibromatose multiple. *J Surg indienne*. Oct 2011; 73 (5): 375-376.
- 167 Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369:2106–2120.
- 168 Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system) *Cancer*. 1999;86:364–72.
- 169 Peuchmaur M, D'Amore ES, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, Gerbing RB, Stram DO, Lukens JN, Matthay KK, Shimada H. Revision of international Neuroblastoma pathology classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer*. 2003;98:2274–2281.
- 170 Hervé Brisse, Jean Michon, Dominique Couanet, Sylvia Neuenschwander Institut Curie, Paris Institut Gustave Roussy, Villejuif
- 171 London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look AT, Seeger RC, Shimada H, Thorner P, Brodeur G, Maris JM, Reynolds CP, Cohn SL. Evidence for an Age cutoff greater than 365 days for Neuroblastoma risk group stratification in the Children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2005;3:6459–6465.
- 172 George RE, Variend S, Cullinane C, Cotterill SJ, McGuckin AG, Ellershaw C, Lunec J, Pearson ADJ. Relationship between histopathological features, MYCN amplification, and prognosis: a UKCCSG study. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:169–176.

- 173 Kleihues P, Cavenee WK. Classification of tumors, pathology and genetics of tumors of the nervous system. Lyon: World Health Organization; 2000. p. 153–61.
- 174 Peuchmaur M. Les tumeurs neuroblastiques périphériques, classification anatomo-pathologique. Ann Pathol. 2004;24(6):556–567. doi: 10.1016/S0242-6498(04)94018-7.
- 175 SAMPSON M.A. Case Report : Painless thoracic scoliosis due to Dumbbell Ganglioneuroma - CT and MRI appearances. Clinical Radiologie 1991, 44 : 359-60.
- 176 Guerbaoui M. Oncologie Anatomie Pathologique. Najah El Jadida, Casablanca 2002 : 87-98.
- 177 Osterhouse M.D. Ganglioneuroma Masquerading as Spinal Pain. J. Manipulative and physiological therapeutics, 2002, 25 : 184-87.
- 178 ShimadaH, Stram DO, Chatten J, et al. Identification of subsets of neuroblastomas by combined histopathologic and N-myc analysis. J Nat Cancer Inst 1995; 87:1470-6.
- 179 Caron H, van Sluis P, de Kraker J, et al. Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. N Engl J Med 1996; 334:225-30.
- 180 Maris JM, Weiss MJ, Guo C, et al. Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients: A Children"s Cancer Group study. J Clin Oncol 2000; 18:1888-99.
- 181 Vandesompele J, Baudis M, De Preter K, et al. Unequivocal delineation of clinicogenetic subgroups and development of a new model for improved outcome prediction in neuroblastoma. J Clin Oncol 2005; 23:2280-99.
- 182 Lastowska M, Cullinane C, Variend S, et al. Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumours. J Clin Oncol 2001; 19:3080-90.
- 183 Le Douarin NM. The avian embryo as a model to study the development of the neural crest: A long and still ongoing story. Mech Dev 2004; 121:1089-102.
- 184 Hayes FA, Green AA, Rao BN. Clinical manifestations of ganglioneurome. Cancer 1989;63(6):1211-4.

- 185 Imane Tabyaoui, Nadia Tahiri-Jouti, auteur1 correspondant Zineb Serhier, Mohamed Bennani 2-Othmani, Hicham Sibai, Mohamed Itri, Saïd Benchekroun, et Soumaya Zamiaty1,6. Immunohistochemical expression of CD44s in human neuroblastic tumors: Moroccan experience and highlights on current data. *Diagn Pathol.* 2013; 8: 39.
- 186 Mehmet Osman Akcakaya, M.D. Bilge Bilgic, M.D., Yavuz Aras, M.D., and Nail Izgi, M.D. A Malignant Transformation of a Spinal Epidural Mass from Ganglioneuroblastoma to Neuroblastoma. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015 Mar; 57(3): 211–214.
- 187 Brisse H, Edeline V, Michon J, Couanet D, Zucker J, Neuenschwander S. Stratégie actuelle d'imagerie des neuroblastomes. *J Radiol* 2001;82:447–54.
- 188 Girolami.A A coagulation study in patients with neuroblastoma tumor. 1967, 53 : 495-502,
- 189 Bonekamp D, Horton KM, Hruban RH, Fishman EK. Castlemandisease: the great mimic. *Radiographics* 2011;31:1793—807.
- 190 NISHINARI K. Idiopathic aneurysm of inferior vena cava associated with retroperitoneal ganglioneuroma. Case report. *J. Vasc. Surg.* 2003, 37 : 895-98.
- 191 Merran S, Karila-Cohen P, Vieillefond A. Tumeurs rétropéri-tonéales primitives. *J Radiol* 2004;85:252—64
- 192 Ishijima K, Kase S, Noda M, Ishida S. Intraocular neovascularization associated with choroidal ganglioneuroma in neurofibromatosis type 1.. *Eur J Ophthalmol.* 2011 Nov-Dec;21(6):837-40.
- 193 Kannu P, Nour M, Irving M, Xie J, Loder D, Lai J, Islam O, MacKenzie J, Messiaen L. Paraspinal ganglioneuroma in the proband of a large family with mild cutaneous manifestations of NF1, carrying a deep NF1 intronic mutation. *Clin Genet.* 2013 Feb;83(2):191-4.
- 194 Papp R, Baracs J, Papp A, Tornóczyki T, Vincze A, Horváth OP, Kelemen D. Ganglioneuroma in the papilla of Vater with neurofibromatosis type 1: report of a case. *Surg Today.* 2013 Jun;43(6):675-7.
- 195 BOLANDE.E.R.P. << The neurocristopathies : an unifying concept of disease arising in neural crest mal developments>> . *Human pathology*, 1974 ; 5 : 409-429

- 196 Kimura N, Watanabe T, Fukase M, Wakita A, Noshiro T, Kimura I. Neurofibromin and NF1 gene analysis in composite pheochromocytoma and tumors associated with von Recklinghausen's disease. *Mod Pathol.* 2002;15:183–188.
- 197 Majumder S, Grabska J, Trikudanathan G, Kowalczyk P, Stoica-Mustafa E, Dasanu CA. Functional 'composite' pheochromocytoma-ganglioneuroma presenting as a pancreatic mass. *Pancreatology.* 2012 May-Jun;12(3):211-4.PMID 22687375
- 198 Godoy N, Parodi R, Díaz M, J Valenti, Carlson D, Greca A. 2010 Jun; 40 (2): 151-5. [Diffuse ganglioneuromatose: communication de la pathologie rare et revue de la littérature].*Acta Gastroenterol Latinoam.*
- 199 Annales de pathologie (2012) 32, 58—64 E.M.C
doi:10.1016/j.annpat.2011.10.007
- 200 Yoshimi N, Tanaka T. Extra- adrenal pheochromocytoma-ganglioneuroma. *Path. Res. Pract.*, 1992, 188 : 1098-1100.-Sem. hop. Paris, 1985, 60, 29 : 2140-2144.
- 201 Khan AN, Solomon SS, Childress RD. Composite pheochromocytoma-ganglioneuroma: a rare experiment of nature. *Endocr Pract.* 2010;16:291–299.
- 202 Chen CH, Boag AH, Beiko DT, Siemens DR, Froese A, Isotalo PA. Composite paraganglioma-ganglioneuroma of the urinary bladder: a rare neoplasm causing hemodynamic crisis at tumour resection. *Can Urol Assoc J.* 2009;3:E45–E48.
- 203 Gong J, Wang X, Chen X, Chen N, Huang R, Lu C, Chen D, Zeng H, Zhou Q. Adrenal and extra-adrenal nonfunctioning composite pheochromocytoma/paraganglioma with immunohistochemical ectopic hormone expression: comparison of two cases. *Urol Int.* 2010;85:368–372.
- 204 Hirasaki S, Kanzaki H, Okuda M, Suzuki S, Fukuhara T, Hanaoka T. Composite paraganglioma-ganglioneuroma in the retroperitoneum. *World J Surg Oncol.* 2009;7:81.
- 205 Pytel P, Krausz T, Wollmann R, Utset MF. Ganglioneuromatous paraganglioma of the cauda equina—a pathological case study. *Hum Pathol.* 2005;36:444–446.
- 206 Tohme CA, Mattar WE, Ghorra CS. Extra-adrenal composite pheochromocytoma-ganglioneuroma. *Saudi Med J.* 2006;27:1594–1597.
- 207 Comstock JM, Willmore-Payne C, Holden JA, Coffin CM. Composite pheochromocytoma: a clinicopathologic and molecular comparison with

- ordinary pheochromocytoma and neuroblastoma. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:69–73.
- 208 Gullu S, Gursoy A, Erdogan MF, Dizbaysak S, Erdogan G, Kamel N. Multiple endocrine neoplasia type 2A/localized cutaneous lichen amyloidosis associated with malignant pheochromocytoma and ganglioneuroma. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:734–737.
- 209 Lau SK, Chu PG, Weiss LM. *Ann Diagn Pathol*. Mixed cortical adenoma and composite pheochromocytoma-ganglioneuroma: an unusual corticomedullary tumor of the adrenal gland. 2011 Jun;15(3):185-9.
- 210 Lora, M.S., Waguespack, S.G., Moley, J.F., Walvood, E.C., 2004. Adrenal ganglioneuroma in children with multiple endocrine neoplasia type 2: a report of two cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 90, 4383–4387.
- 211 Michalak S, Croue A, Valo I, Dib N, Boyer J. La polypose colique ganglioneuromateuse diffuse. *Ann Pathol* 2004;24:129—34.
- 212 Maranhão MV, de Holanda AC, Tavares FL. Kinsbourne syndrome: case report. *Braz J Anesthesiol*. 2013 May-Jun;63(3):287-9.
- 213 Venturelli C, Guerra A, Paolucci P, Iughetti L. Dancing eye syndrome as first symptom of neuroblastoma. *Acta Biomed*. 2013 Sep 1;84(2):162-6.
- 214 Wikiera B, Nocoń-Bohusz J, Godziński J, Noczyńska A. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. Ganglioneuroma in a patient with Turner syndrome. 2013;19(3):115-8.
- 215 Garrizal F. Bilateral and symetric C1C2 dumbbell Ganglioneuromas producing severe spinal cord compression. *Surg. Neurol*. 2001, 55 : 228-31.
- 216 Oyma N, Ikeda H, Shimizu Y, Takenchi A, Futami T, Nakano R. Retroperitoneal ganglioneuroma: a case report. *Hinyokika Kiyo* 1996;42:663–5.
- 217 Crucetti A, Kiely EM, Spitz L, et al: Pelvic neuroblastoma: low mortality and high morbidity. *J Pediatr surgery* 2000; 35: 724-728
- 218 Caraventa A, de Bernardi B, Pianca C, et al: localized an unresectable neuroblastoma: treatment and outcome of 145 cases . *J Clin Oncol* 1993; 11: 1770-1779
- 219 Hassan I, Wietfeldt DE. Presacral tumors: Diagnosis and management. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22:84–93.

- 220 Agorastos S, Alex A, Feldman J, Kuncewitch M, Deutsch G, Siskind E, et al. Robotic resection of retro-rectal tumor: An alternative to the Kraske procedure. *J Solid Tumors*. 2013;3:13–5.
- 221 Pena A, Devries PA: Posterior sagittal anorectoplasty: important technical considerations and new applications. *J Pediatr surg* 1982; 17: 796-811
- 222 Yamata A, Fujiwara T, Tsuchioka T, et al : Pelvic neuroblastoma safely excised using a combination of the abdominal and posterior sagittal routes. *J pediatr surg* 1996; 31: 223-224
- 223 Macafee DA, Sagar PM, El-Khoury T, Hyland R. Retrorectal tumours: optimization of surgical approach and outcome. *Colorectal Dis*. 2012;14:1411–1417.
- 224 HAN P.P. Thoracoscopic resection of thoracic neurogenic tumors . *J. Neurosurg (spine 3)*, 2002, 96 : 304-08.
- 225 Yoshida T, Inoue T, Nishida T, Kawakita S, Muguruma K, Murota T, Kinoshita H, Matsuda T. 2014 Jun
- 226 Bertani-Dziedzic L, Dziedzic SW, Gitlow SE: catecholamine metabolism In neuroblastoma in Pochedly C(ed): neuroblastoma: tumor biology and therapy. Boca Raton, FL, CRC, 1990, pp 69-90
- 227 Berthold F, trechow R, ustch S, et al. prognostic factors in metastatic neuroblastoma: a multivariate analysis of 182 cases. *Amm J, Pediatr hematol oncol* 1992; 14: 207-15
- 228 Nasseh H, Shahab E. ganglioneurome rétropéritonéale imitant masse surrénale droite. *send to:Urology*. 2013 Dec;82(6):e41-2.
- 229 George P Abraham, Avinash T Siddaiah, Krishanu Das, Ramaswami Krishnamohan, Datson P George, Jisha J Abraham, and Sreerenjini K Chandramathy . Laparoscopic extirpation of giant adrenal ganglioneuroma *J Minim Access Surg*. 2014 Jan-Mar; 10(1): 45–47.
- 230 Ramírez-Plaza CP, Rodríguez-Cañete A, Domínguez-López ME, Valle-Carbajo M, Jiménez-Mazure C, Marín-Camero N, et al. Desarrollo y evolución de la suprarrenalectomía laparoscópica en una unidad especializada: de los casos iniciales al hospital de día. *Endocrinol Nutr*. 2010;57:22--7.
- 231 Bingbing S, Han-zhong L, Cheng C, Shi R, Hua F, Jin W, et al. Differential diagnosis and laparoscopic treatment of adrenal pheochromocytoma and ganglioneuroma. *Chin Med J*. 2009;122:1790--3.

- 232 Nedelcu M, Andreica A, Skalli M, Pirlet I, Guillon F, Nocca D, Fabre JM. Surg Endosc. Approche laparoscopique pour les tumeurs rétrorectal.. 2013 Nov;27(11):4177-83.
- 233 Palep JH. Robotic assisted minimally invasive surgery. J Min Access Surg. 2009;5:1-7.
- 234 Wei TC, Chung HJ, Lin AT, Chen KK. Robot-assisted laparoscopic excision of a retroperitoneal paracaval tumor. J Chin Med Assoc. 2013;76:724-6.
- 235 Rzyman W, Skokowski J, Wilimski R, Kurowski K, Stempniewicz M. One step removal of dumb-bell tumors by posterolateral thoracotomy and extended foraminectomy. Eur J Cardiothorac Surg 2004;25:509-14.
- 236 Shadmehr MB, Gaissert HA, Wain JC, Moncure AC, Grillo HC, Borges LF, et al. The surgical approach to dumbbell tumors of the mediastinum. Ann Thorac Surg 2003; 76:1650-4.
- 237 Reynolds M, Shields TW. Benign and malignant neurogenic tumors of the mediastinum in children and in adults. In Shields. General Thoracic Surgery 2005;189:2729-56.
- 238 Joshi VV. Peripheral neuroblastic tumors: pathologic classification based on recommendations of international neuroblastoma pathology committee (modification of Shimada classification). Pediatr Dev Pathol. 2000;3:184-199
- 239 Sánchez-Galán A, Barrena S, Vilanova-Sánchez A, Martín SH, Lopez-Fernandez S, García P, Lopez-Santamaria M, Martínez L, Tovar JA. Ganglioneuroma: to operate or not to operate. Eur J Pediatr Surg. 2014 Feb;24(1):25-30.
- 240 Richards MJ, Joo P, Gilbert EF. The rare problem of late recurrence in neuroblastoma. Cancer 1976; 38(4): 1847-52.
- 241 Rubino C, Adjadj E, Guerin S, Guibout C, Shamsaldin A, Dondon MG, et al. Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood : role of treatment. Int J Cancer 2003 ; 107(5) :791-6.
- 242 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.
- 243 Castelberry RP, Kun LE, Shuster JJ, Altshuler G, Smith IE, Nitschke R, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. J Clin Oncol 1991 ; 9 : 789-95.

- 244 Garaventa A, De Bernardi B, Pianca C, Donfrancesco A, Cordero de Montezemolo L, Di tulli MT, et al. Localized but unresectable neuroblastoma : treatment and outcome of 145 cases. Italian cooperative.Group for Neuroblastoma, J Clin Oncol 1993 ; 11(9) : 1770-9.
- 245 Matthay KK, Perez C, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Atkinson JB, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging : a children's Cancer Group study. J Clin Oncol 1998; 16(4): 1256-64.
- 246 Lambroso J, Hartmann O, Schlumberger M. Therapeutic use of (131I) metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. SFOP and Nuclear Medecine Co-investgators. J Nucl Biol Med 1991; 35(4): 220-3.
- 247 Bergeron MPB-VeC: Pédiatrie II Neuroblastome et medulloblastome, Standards, Options et Recommandations edn; 1999.
- 248 Slovis TL, Meza MP, Cushing B, et al. Thoracic neuroblastoma: what is the best imaging modality for evaluating extent of disease? Pediatr Radiol 1997;27: 273-5.
- 249 Cerullo G, Marrelli D, Rampone B, Miracco C, Caruso S, Di Martino M, Mazzei MA, Roviello F. Presacral ganglioneuroma: a case report and review of literature. World J Gastroenterol. 2007;13:2129-2131.
- 250 Ghali VS, Gold JE, Vincent RA, Cosgrove JM. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising spontaneously from retroperitoneal ganglioneuroma : a case report, review of the literature, and immunohistochemical study. Hum Pathol. 1992;23:72-75
- 251 Damianis manelto : malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a « novo » ganglioneuroma. ONCO, 1991, 77 : 90-93.
- 252 Keller SM, Papazoglou S, McKeever P, Baker A, Roth JA. Late occurrence of malignancy in a ganglioneuroma 19 years following radiation therapy to a neuroblastoma. J Surg Oncol. 1984 Apr; 25(4):227-31.
- 253 Malignant nerve sheath tumour arising in a ganglioneuroma. Fletcher CD, Fernando IN, Braimbridge MV, McKee PH, Lyall JR Histopathology. 1988 Apr; 12(4):445-8.
- 254 Banks E, Yum M, Brodhecker C, Goheen M. A malignant peripheral nerve sheath tumor in association with a paratesticular ganglioneuroma. Cancer. 1989;64:1738-1742.

- 255 Malignant peripheral nerve sheath tumors arising from ganglioneuromas.
Ricci A Jr, Parham DM, Woodruff JM, Callihan T, Green A, Erlandson RA. Am J Surg Pathol. 1984 Jan; 8(1):19-29.
- 256 Malignant peripheral nerve sheath tumor arising in an adrenal ganglioneuroma in an adult male homosexual. Chandrasoma P, Shibata D, Radin R, Brown LP, Koss M Cancer. 1986 May 15; 57(10):2022-5.
- 257 Kulkarni AN, Bilbas JM, Cusimano MD, Muller PJ. Malignant transformation of ganglioneuroma into spinal neuroblastoma in an adult, case report. J Neurosurg 1998 ; 88 : 324-7.
- 258 ICHIKAWA T . , OHTOMO K. ganglioneuroma, computed tomography and magnetic resonance features. Rr. J. Radiol., 1996, 69 : 114-121.
- 259 Guzin K, Afsar S, Yigit A, Eren SA, Ozerden E, Kanadikirik F. Pelvic ganglioneuroma. Int J Gynecol Cancer. 2008;18:553–556.
- 260 PASTORE.C, MARCHIORI.G, D'ANNIBALE.A
- <<ganglioneuroma reteroperitoneale segnalazione di un caso e revisione della letteratura>>.
-Minerva Chir., 1994, 49 : 1129-32.