



**EXHIBITION DES DONNEES ACTUELLES ET DES
PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES ET
PRONOSTIQUES DU NEUROBLASTOME DE HAUT
RISQUE**

Mémoire présenté par

Docteur GAIZI MERYEM

Née le 17/01/1990

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPÉCIALITÉ

Option : Pédiatrie

Sous la direction du Pr Benmiloud Sarra

Session Mai 2019

Dedicatoras



« A mes chers parents GAIZI ABDELALI et EL KHALIFI NEZHA »

Je dédie ce travail aux deux extraordinaires personnes qui ont toujours subvenu à mes besoins inconditionnellement. Ces deux anges qui m'ont aidé à surmonter les moindres obstacles qui le croisaient et qui m'ont appris la moralité, les principes mais aussi l'optimisme et la foi. Ma gratitude et mon amour pour vous ne peuvent être exprimés.....Que dieu vous bénisse, vous garde et vous éclaire la voie du paradis.

« A mon cher mari ADMI MOHAMMED »

Je te remercie pour ton amour inconditionnel et pour ta présence et soutien durant mes hauts et mes bas, et je remercie dieux à chaque instant de t'avoir inclus dans ma vie.

« A mon petit ange ADMI IMRAN et ma petite fille expectée »

Vous illuminez ma vie. vous m'avez introduit à un nouveau concept d'amour. J'ai appris avec vous le vrai sens de maternité et de responsabilité.

« A mon grand père EL KHALIFI MOHAMMED »

Continu à illuminer nos vis avec ton amour ton sourire et ton expérience

« A mes adorables frère et sœur ZOUHAIR et SARA GAIZI »

Vous m'avez procuré les plus beaux souvenirs de ma vie, Je suis très chanceuse de vous avoir à mes côtés. Je vous aime énormément.....

**« A ma belle sœur HASNAE ACHEFFANE, ma petite nièce LILIA et mon beau frère
ANAS GHORFI ABDERRAHMANI »**

Vous avez agrandi notre famille et apporté plein de joie à nos vies

« A Dr. ERRADI MARIEM »

Un grand merci spécial pour toi mon amie spéciale. Je suis très reconnaissante envers toi et Je te souhaite une vie pleine d'amour et de paix.

« A DR BOURAMDANE, Dr. TOUIL, Dr. GUENNIQUI, DR SEDIKI, Dr., DR AIT ALI, DR RAHMOUNI et tous ceux que j'ai omis de mettre les noms. »

On est passé par des hauts et des bas, on a partager des sourires et des larmes, vous resterez graver dans ma mémoire à jamais...

« A tous ceux que j'aime et que j'ai omis de citer les noms... »

« A tous ceux qui m'ont soutenu et aider à réaliser ce travail..... »

Remerciements



« A notre professeur Monsieur Hida Mustapha »

Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein de votre service. J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos qualités professionnelles et personnels ont fait de vous un grand maître de pédiatrie mais surtout un deuxième père pour nous tous. Ainsi vous serez toujours à nos yeux l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession et l'idole de l'art de l'écoute, l'attention et l'affection. Retrouvez dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

« A notre maître madame Sarra Benmiloud »

Au fil des années et jour après jours, vous étiez présente à mes cotés. Vous m'avez appris avec une énorme patience et dévouement et vous m'avez soutenu inconditionnellement durant mes moments de joie et de tristesse. Nul mot ne pourrait exprimer votre juste valeur à mes yeux. Je suis très touchée et reconnaissante par votre extrême courtoisie et dévouement avec lequel vous m'aviez encadré tout au long de ce travail. Vous m'avez fait un grand honneur d'accepter de diriger ce travail. Je vous remercie de votre attention, de votre écoute et de votre soutien. Votre rigueur scientifique et vos qualités pédagogiques m'ont aidé tout au long de la réalisation de ce travail. Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Veuillez trouver, ici, l'expression de ma sincère gratitude et de mon grand respect. Puisse Dieu Tout-Puissant vous accorder prospérité et bonheur.

« A notre maître Monsieur Bouharrou Abdelhak »

Votre rigueur exemplaire, et votre détermination à mener la réanimation néonatale de l'avant nous ont énormément touchées et influencées. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

« A notre maître madame Chaouki Sana »

Au cours de mes études, j'ai pu apprécier votre savoir et vos qualités pédagogiques, mais aussi je vous ai apprécié autant qu'une dame grande d'esprit et de cœur. Que dieu vous bénisse.

« A notre maître Le professeur SAMIR ATMANI »

Je vous remercie de vos efforts et dévouement continus. Votre amour pour le métier, votre bonté et votre foi ont tellement rajouté au service, à la vie de vos petits patients et à notre formation. Veuillez croire monsieur que vous êtes un exemple de modestie, générosité et de persévérance. Tout mot de remerciement ne pourrait exprimer notre grande reconnaissance. Vous nous avez marquer à jamais.

« A notre maître madame Mounia Idrissi Lakhdar »

Je tiens à vous remercier de votre accompagnement pédagogique et votre présence permanente. Vos compétences professionnelles valent le respect. Retrouvez dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

« A notre maître madame Sanae Abourazzak »

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Vous avez illuminé notre parcours par votre sourire et sympathie. Veuillez retrouver travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

« A notre maître madame Souilmi FZ »

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Veuillez retrouver travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

« A l'équipe d'oncologie : Pr Hbib, DR Tadmouri »

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Veuillez retrouver travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

« A l'équipe de néonatalogie et réanimation néonatale

Pr oulmaati, Pr Hmami Pr Kojman »

Je suis tellement reconnaissante envers vous. Vous fournissez un énorme effort avec dévouement et sincérité. Vous étiez toujours présentes, vous n'avez pas hésité à nous transmettre votre savoir et savoir faire dans un environnement très conviviale et joyeux. Veuillez retrouver travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

« A notre maître madame Pr.Hamass et Pr. Bobo »

Je vous remercie de votre coopération

« Merci spécial à

Mme Latifa, Mme Rachad, Mme Nadia et Mlle Jaouhari »

Je vous remercie pour votre aide et soutien au cours de notre parcours.

SOMMAIRE

**Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du
neuroblastome de haut risque**

Liste des figures	6
Liste des tableaux.....	10
INTRODUCTION	12
PATIENTS ET METHODES.....	15
1. Patients	16
2. Méthodes	17
RESULTAT.....	23
1. Données épidémiologiques	24
2. Données cliniques	31
3. EVALUATION PARACLINIQUE	38
4. LOCALISATIONS DE LA TUMEUR	53
5. CLASSIFICATION PRÉ-THÉRAPEUTIQUE	55
6. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	56
7. EVOLUTION	69
DISCUSSION.....	75
1. EPIDEMIOLOGIE	76
2. présentation clinique	78
3. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	87
4. CLASSIFICATIONS	112
5. FACTEURS PRONOSTIQUES	115
6. NOTION DE GROUPE DE RISQUE	123
7. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	125
8. EVOLUTION.....	138
CONCLUSION	141
RESUME	144
ABSTRACT	147
BIBLIOGRAPHIE.....	150
ANNEXES	175

Liste des abréviations

NHR : Neuroblastome de haut risque.

CHU : Centre hospitalier universitaire.

INSS : International neuroblastoma staging system.

INGRSS : International neuroblastoma risque groupe staging system.

PNN : Polynucléaires neutrophiles.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

MIBG: Méta-iodo-benzyl-guanidine.

13-cis-RA: Acide 13 cis rétinolique.

RC : Rémission complète.

VGPR : Très bonne rémission partielle.

RP : Rémission partielle.

SD : Stabilité de la maladie.

PD : Progression de la maladie.

G/P : Garçons/ Filles.

RAMED : Régime d'assistance médicale.

FAR: Forces armées royales.

CNSS: Caisse nationale de sécurité sociale.

AEG: Altération de l'état général.

HTA: Hypertension artérielle.

RSP: Retard stature-pondéral.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

DS: Déviation standard.

ROT: Reflexes ostéo-tendineux.

ADP: Adénopathies.

ORL: Orto-rhino-laryngée.

TDM: Tomodensitométrie.

TAP: Thoraco-abdomino-pélivienne.

PDC: Produit de contrast.

BOM: Biopsie ostéo-médullaire.

HVA: Acide homovalénique.

VMA: Acide vanylmandélique.

TEP-18FFDG: Tomography par émission de positrons-fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18.

LDH: Lactates déshydrogénases.

NSE : Neuron specific enolase.

HVB : hépatite B virus.

HVC : hépatite C virus.

HIV : Virus d'immunodéficience humaine.

SLT : Syndrome de lyse tumorale.

CG : Culots globulaires.

CP: Culots plaquettaires.

IALCH: Inkoski Albert Luthulicentral Hospital.

CCCG09: Chinese children's cancer groupe study 2009.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du
neuroblastome de haut risque

WDHA: watery diarrhea– hypokaliemia– achlorhydia.

VIP: Vasoactives intestinal peptide.

TEMP/TDM: Tomoscintigraphie couplée au scanner

F–DOPA–PET : Tomographie par émission de positrons à la fluorine–18–dihydroxy phénylalanine.

SNS : système nerveux sympathique

MKI : Index mitotique et caryorrhéxique.

INPC : International neuroblastoma pathology classification.

INRC : international neuroblastoma response criteria

Ci : Cisplatine

VCA : Vincristine –Cisplatine–Adriamycine.

I : Ifosfamide.

Ca : Carboplatine.

EFS: Event free survival

OS: Overall survival.

Liste des figures

Figure1 : répartition des NHR selon la classification INSS.

Figure2 : répartition des patients atteints de NHR selon le sexe.

Figure3 : répartition des patients selon l'âge au diagnostic du NHR.

Figure4 : répartition des patients atteints NHR selon le milieu rural et urbain.

Figure 5: répartition des cas selon leur origine géographique.

Figure 6 : niveau socio-économique des patients atteints de NHR dans notre série.

Figure 7 : couverture sociale des patients atteints de NHR

Figure 8: répartition des malades atteints de NHR selon le délai entre le début des symptômes et l'admission.

Figure 9 : circonstances de découverte.

Figure 10 : signes fonctionnels du NHR chez les patients.

Figure 11: image échographique un NHR surrénalien gauche hétérogène.

Figure 12 : images scannographiques thoraciques montrant une volumineuse masse médiastinale postéro- supérieure droite.

Figure 13 : images scannographiques cervicales montrant une masse latéro- cervicale gauche.

Figure 14 : répartition des patients en fonction du moyen diagnostic.

Figure 15 : répartition des NHR selon les modalités de biopsie de la masse tumorale.

Figure 16 : Image d'un neuroblastome peu différencié montrant une prolifération tumorale faite de nids et massifs, composée de petites cellules rondes, sans stroma schwannien chez un patient de notre série.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Figure 17 : Image d'un neuroblastome peu différencié montrant une prolifération tumorale faite de petites cellules rondes (neuroblastes; flèche), disposées sur un fond fibrillaire chez un patient de notre série.

Figure 18 : extension locorégionale et générale des NHR.

Figure 19 : images scannographiques thoraciques en coupe axiale montrant une masse médiastinale postérieure.

Figure 20 : images scannographiques abdominales montrant l'englobement vasculaire d'une masse retro-péritonéale gauche.

Figure 21 : répartition des cas selon les données de la biopsie ostéo-médullaire.

Figure 22 : images IRM en séquence sagittale T2 et T1 gado montrant une masse épидurale antérieure en regard de S1-S2.

Figure 23 : localisation primitive du NHR.

Figure 24 : localisations des métastases neuroblastiques.

Figure 25 : délai entre la 1^{ère} consultation et le diagnostic du NHR.

Figure 26 : délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et chirurgie.

Figure 27: répartition des NHR selon le type d'exérèse chirurgicale.

Figure 28: réponse à la chimiothérapie de consolidation.

Figure 29 : répartition des NHR selon le type de rémission.

Figure 30 : répartition des patients ayant progressé en fonction de la phase du traitement.

Figure 31: répartition des décès du NHR selon la période de survenu.

Figure 32: fréquence du décès des NHR par année.

Figure 33: Evolution des patients de notre série.

Figure 34 : (A) localisations primitives du NHR. (B) signes cliniques en rapport avec

les localisations secondaires du NHR.

Figure 35 : Syndrome de Hutchinson.

Figure 36 : les localisations métastatique les plus fréquentes d'un neuroblastome.

Figure 37 : abdomen sans préparation montrant des calcifications déchiquetées

Figure 38: échographie abdominale montrant la présence d'une volumineuse masse abdominale pré vertébrale.

Figure 39 : images scannographiques abdominales en coupe axiale montrant une masse rétro-péritonéale gauche.

Figure 40 : images scannographiques abdominales en coupe axiale montrant un magma d'ADPs avec 02 masses tissulaires rétro-péritonéales gauches.

Figure 41 : images scannographiques abdominales en coupe axiale montrant une volumineuse masse tissulaire rétro-péritonéale de la loge surrénalienne droite.

Figure 42: images scannographiques abdominales montrant un processus tissulaire de la loge surrénalienne gauche et des adénopathies coelio-mésentériques.

Figure 43 : images scannographiques cérébrales en coupe axiale montrant des processus tumoraux en rapport avec des localisations secondaires orbitaires et crâniennes.

Figure 44: image IRM abdominale montrant une extension endocanalaire en sablier.

Figure 45 : images de Scintigraphie osseuse chez une fille de 5 ans de notre série.

Figure 46: images de scintigraphie à la MIBG-iode 131 d'un neuroblastome rétro-péritonéal métastatique après traitement.

Figure 47: TEP au 18F-FDG réalisé à l'étage abdomino-pelvien chez une fille âgée de 6 ans (un patient de notre série) atteinte d'un neuroblastome à double

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

localisation thoracique et restropéritonéale métastatique montrant un hypermétabolisme pathologique au niveau de la loge surrénalienne droite.

Figure 48: imagerie par résonance magnétique des extrémités inférieures des fémurs objectivant des métastases ostéo-médullaires.

Figure 49 : aspect macroscopique d'un neuroblastome nodulaire post chimiothérapie chez un patient de notre série.

Figure 50 : Image d'un neuroblastome montrant la présence de nombreuses cellules ganglionnaires (flèche rouge) chez un patient de notre série.

Figure 51: amplification MYCN en technique de FISH.

Figure 52 : survie sans évènement des patients du POG et CCG entre 1986 et 2001 en fonction du groupe de risque POG/CCG

Figure 53 : images IRM en séquence sagittale T2 et T1 gado montrant une disparition de la masse épidurale sacrée antérieure sous chimiothérapie chez un enfant de 4 ans de notre série.

Figure 54 : mécanismes d'angiogenèse dans le neuroblastome

Figure 55 : survie sans évènement des enfants âgés de plus de 1 an avec un neuroblastome métastatique.

Liste des tableaux

- Tableau 1** : fréquence annuelle du neuroblastome par rapport aux autres cancers pédiatriques.
- Tableau 2** : répartition annuelle du NHR stade III.
- Tableau 3** : répartition annuelle du NHR stade IV.
- Tableau 4**: caractéristiques échographiques des masses abdominales neuroblastiques.
- Tableau 5** : localisations scannographiques du NHR.
- Tableau 6** : caractéristiques scannographiques du NHR.
- Tableau 7** : classification INSS des patients atteints de neuroblastome.
- Tableau 8** : effets secondaires de la chimiothérapie d'induction.
- Tableau 9**: évolution de la tumeur primitive après administration de la chimiothérapie néo-adjuvante.
- Tableau 10**: évolution des métastases après administration de la chimiothérapie néo- adjuvante.
- Tableau 11** : étude anatomopathologique post opératoire du NHR.
- Tableau 12** : répartition des NHR de notre série selon les résultats de la classification postopératoire
- Tableau 13** : siège de la progression du NHR
- Tableau 14** : répartition des décès du NHR selon le stade INSS
- Tableau 15** : tableau comparatif de l'âge moyen et sexe-ratio du NHR entre l'étude du CCCG09 et la notre.
- Tableau 16** : circonstances de découverte du NHR selon les séries.
- Tableau 17** : fréquence des localisations du neuroblastome selon les séries.
- Tableau 18** : récapitulatif des anomalies objectivées par l'échographie selon les études.
- Tableau 19** : la survie du neuroblastome dans différentes études en fonction du stade INSS.
- Tableau 20** : la survie du NHR selon Daniel A.Morgenstern et al en fonction du site primitif.
- Tableau 21** : survie sans évènement et survie totale du NHR en fonction de l'âge

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

(étude Daniel A.Morgenstern).

Tableau 22 : survie sans évènement à long terme selon l'âge au diagnostic et le stade (étude GB.Aydin).

Tableau 23 : survie du NHR en fonction des marqueurs biologiques (étude Daniel A.Morgenstern).

Tableau 24 : survie du neuroblastome en fonction de classification INPC.

Tableau 25 : survie du neuroblastome selon le statut MYCN.

Tableau 26 : anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les neuroblastomes.

Tableau 27 : classification pré-thérapeutique du risque selon l'INRG.

INTRODUCTION

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Le neuroblastome est une tumeur embryonnaire maligne du jeune enfant développée à partir du tissu nerveux sympathique (crête neurale) et ayant la particularité de sécréter des catécholamines. C'est la tumeur solide extra crânienne la plus fréquente de l'enfant âgé de moins de 5 ans [1]. Elle représente environ 9 % des cancers de l'enfant et vient au 3ème rang après les hémopathies malignes et les tumeurs du système nerveux central. Son incidence est de 1/10 000 naissances, avec 8 à 9 nouveaux cas par an par million d'enfants (soit 130-150 nouveaux cas/an en France) [2]. 90 % des neuroblastomes ont moins de 6 ans au diagnostic et 30% ont moins de 1 an [1].

Le neuroblastome peut se développer à n'importe quel point de l'organisme où existent des structures nerveuses sympathiques, c'est à dire tout le long du rachis et au niveau de la surrénale et réaliser une tumeur parfois extrêmement évolutive et volumineuse. La localisation la plus fréquente est le rétro-péritoine, en particulier la surrénale [4]. Les formes métastatiques sont les plus fréquentes et les métastases sont principalement osseuses et médullaires après l'âge de 1 an et hépatiques chez le nourrisson. On peut observer des régressions spontanées, des transformations en ganglioneurome, une variante bénigne du neuroblastome, ou des maladies métastatiques et hautement agressives [3]. Cette diversité est étroitement liée aux nombreux facteurs cliniques et biologiques, comprenant le stade de la maladie, l'âge du patient, l'histologie et les anomalies génétiques. Certaines formes localisées rares ont cependant une évolution péjorative liées à certaines anomalies génétiques tumorales, en particulier l'amplification du gène Nmyc [5].

Si en absence de métastases, les problèmes thérapeutiques sont essentiellement représentés par les difficultés à réaliser une exérèse complète, qui permet la guérison la plupart du temps, le pronostic des formes métastatiques est

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

fonction de l'âge. Chez les nourrissons, les métastases hépatiques ont un pronostic habituellement favorable et peuvent même parfois régresser sans traitement, alors que chez l'enfant plus grand, la présence de métastases confère un pronostic redoutable à cette tumeur. L'amplification de l'oncogène Nmyc, la délétion du bras court du chromosome 1 et la ploïdie des cellules tumorales sont des facteurs pronostiques essentiels, qui avec l'âge de l'enfant, le caractère localisé ou disséminé, et l'opérabilité permettent de définir le traitement optimal adapté au risque [1].

Le neuroblastome de haut risque (NHR) correspond aux neuroblastome métastatique (stade IV) ou aux neuroblastomes localisés avec des facteurs pronostics défavorables chez des enfants âgés de plus de 1 an [1]. Le pronostic de ce groupe de patients est très réservé. Aux pays développés, la survie globale est passée de moins de 10% à 30% à 5 ans malgré un traitement très intensif [1].

Nos objectifs consistent à :

- Etudier les éléments diagnostiques et les facteurs pronostiques chez les patients porteurs d'un NHR.
- Recenser les problèmes rencontrés au cours de la prise en charge des patients atteints de NHR et proposer des solutions.
- Evaluer la réponse thérapeutique et la survie des patients atteints de NHR.
- Soulever les difficultés de prise en charge de ces patients.

PATIENTS ET METHODES

1. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, portant sur tous les enfants porteurs d'un NHR, colligés au sein de l'unité d'hémo- oncologie du service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire CHU Hassan II de Fès, sur une durée de 7ans allant du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2018.

- Critères d'inclusion :

Sont inclus dans cette étude :

- Patients âgés de plus de 1an et moins de 15 ans atteints d'un NHR, traités par le protocole HR-NBL-2010.
- Stade IV de la classification INSS
- Stade III INSS avec conditions biologiques défavorables, gène NMYC amplifié et/ou LDH>750 U/L et/ou Ferritinémie>143 ng/mL et/ou DNA Index <1 et/ ou histologie défavorable.
- Tout patient porteur d'une amplification de l'oncogène Nmyc.

- Critères d'exclusion :

Sont exclus de cette étude les cas présentant un des critères suivants :

- Patients âgés de moins de 1 an ou plus de 15 ans.
- Les autres stades de la classification INSS.
- Enfants traités par un autre protocole que le HR-NBL-MA 2010.
- Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.
- Refus de consentement du parent ou du tuteur légal de l'enfant.

2. Méthodes :

2.1. Collecte des données :

a. Sources de collecte des données :

Le recueil des données a été établi rétrospectivement à partir :

- Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- Des fiches de prescriptions médicales.
- Des fiches de bilans.
- Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.
- Des cahiers de suivi des patients.

Nous avons revu rétrospectivement les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques, les traitements reçus, la tolérance et l'évolution des patients. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, l'abandon du traitement, la perte de suivi, ou bien la fin de la période d'étude (31/12/18).

b. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan de travail (Annexe 1). Nous nous sommes intéressés aux :

- Données générales concernant les patients dont l'identité, l'âge au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le type de l'éventuelle assurance maladie.
- Les antécédents des patients inclus dans notre étude.
- Les caractéristiques cliniques au diagnostic : masse abdominale, syndromes compressifs notamment la compression médullaire, signes d'envahissement médullaire, syndrome paranéoplasique....etc.
- Les éléments du diagnostic : l'imagerie, la biopsie de la masse avec étude

anatomopathologique, les catécholamines urinaires.

- Les éléments pronostic: ferritinémie et LDH sanguines, bilan d'extension radiologique et biologique.
- Le traitement reçu, la date du début et les modalités du traitement ou chimiothérapie préopératoire.
- Les données des évaluations pré et post opératoires.
- les modalités du traitement post opératoire.
- L'évaluation de fin de traitement.
- La date ainsi que l'état des patients aux dernières nouvelles.

2.2. Outils de stadification :

La classification utilisée dans notre étude est la suivante l'international Neuroblastoma Staging System ou INSS (annexe2):

➤ Stade 1

- La tumeur se trouve seulement dans la région où elle a pris naissance et uniquement du côté droit ou du côté gauche du corps. On peut l'enlever complètement par chirurgie.

➤ Stade 2A

- La tumeur se trouve seulement dans la région où elle a pris naissance et d'un seul côté du corps, mais on ne peut pas l'enlever complètement par chirurgie.

➤ Stade 2B

- Le cancer se trouve d'un seul côté du corps et il est possible qu'on puisse l'enlever complètement par chirurgie.
- Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques voisins situés du même côté du corps que la tumeur (ganglions homolatéraux).

➤ Stade 3

- On ne peut pas enlever complètement le cancer par chirurgie et l'un des énoncés suivants s'applique :
 - La tumeur a traversé la ligne médiane du corps (définie par la colonne vertébrale) et il peut aussi s'être propagé aux ganglions lymphatiques voisins.
 - La tumeur principale se trouve d'un seul côté du corps, mais le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques voisins situés de l'autre côté du corps.
 - La tumeur se développe sur la ligne médiane du corps et le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques ou aux tissus des deux côtés du corps.

➤ Stade 4

- Le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (métastases à distance), comme à des ganglions lymphatiques éloignés, des os, la moelle osseuse, le foie, la peau ou d'autres organes. On parle aussi de neuroblastome métastatique. Le stade 4 ne comprend pas les tumeurs de stade 4S.

➤ Stade 4S (neuroblastome spécial)

- Ce stade est réservé aux enfants de moins de 1 an.
- La tumeur principale se trouve seulement dans la région où elle a pris naissance et on la classe sous le stade 1, 2A ou 2B. Mais le cancer s'est propagé au foie, à la peau ou à la moelle osseuse. S'il s'est propagé à la moelle osseuse, moins de 10 % des cellules dans la moelle sont cancéreuses.

Il existe également une deuxième classification dite INGRSS ou International neuroblastoma risk group staging system. (annexe2)

2.3. Principes du traitement du protocole HR-NBL-MA 2010 :

- Induction : 5 cures de chimiothérapie à base de Cisplatine et Etoposide ou Vincristine, Cyclophosphamide et Adriamycine à faire tous les 21 jours, à condition d'avoir des PNN ≥ 750 éléments/mm³ et des plaquettes $\geq 75\ 000$ éléments/mm³.
- Evaluation après la chimiothérapie d'induction par :
 - Au niveau du site de la tumeur primitive par scanner ou IRM, échographie, Scintigraphie MIBG,
 - Au niveau de la moelle: 2 myélogrammes et 2 biopsies médullaires.
- La chirurgie doit avoir lieu après la cure 5, si les métastases sont en rémission complète ou partielle (métastase ayant un score <5 à la scintigraphie MIBG et moelle osseuse normale).
- Evaluation après chirurgie au niveau du site de la tumeur primitive par scanner.
- consolidation :
 - Les patients avec NMYC amplifié, stade 2, 3, 4 ou 4s et tous les stades 4 >18 mois avec une réponse complète ou partielle après traitement d'induction vont recevoir une chimiothérapie haute dose à base de Busilvex et Melphalan avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
 - Les patients n'ayant pas répondu même partiellement en fin d'induction, les stades 3 de plus de 18 mois sans amplification MYCN mais avec d'autres facteurs défavorables (histologie, ferritinémie, ou

LDH) et les patients qui ne peuvent pas avoir l'autogreffe vont recevoir une chimiothérapie à base de Topotecan et Cyclophosphamide.

- Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques:
 - la Greffe de cellules souches autologues est pratiquée 48 heures après le Melphalan : J0
 - Le G-CSF est recommandé à partir de J+5, à recevoir tous les jours et ce jusqu'à PNN >500 pendant 3 jours.
- La Radiothérapie doit être réalisée après la chimiothérapie post opératoire. Cette irradiation doit inclure le site de la tumeur primitive, les ganglions envahis et les sites métastatiques. La tumeur primitive doit être irradiée si une chirurgie macroscopiquement complète a été réalisée.
- Traitement de la maladie résiduelle (13-cis RA)
 - Acide rétinoïque à répéter tous les 28 jours x 6 cycles.

2.4. Evaluation de la réponse thérapeutique :

- Réponse complète (RC) : disparition totale de la maladie ainsi que de tous les symptômes et les signes qui lui sont associés.
- Bonne rémission partielle (VGPR) : indique que la masse primaire est réduite (entre 60 à 90%), absence de métastases à distance excepté des résidus intra-osseux et que les niveaux de catécholamines sont normaux.
- Réponse partielle (RP) : réduction supérieure à 50% de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables et sans aucun signe de nouvelles lésions.
- Stabilisation de la maladie (SD) : absence de progression tumorale soit réduction de 25% de la somme des produits des diamètres perpendiculaires

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

de toutes les lésions mesurables sans signes radiologiques de lésions nouvelles.

- Rechute : si bonne régression de la tumeur sous chimiothérapie puis flambée au cours ou après arrêt du traitement ;
- Maladie progressive (PD) : augmentation de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toute lésion mesurée par plus de 25% de la taille par rapport à l'admission dans l'étude ou l'apparition de nouvelles lésions.
- Abandon : si un patient n'a pas terminé son traitement et qui arrête le protocole avant sa fin.
- Perte de vue : si un patient a arrêté son suivi après la fin du traitement.
- Complication ou décès.

2.5. Analyse statistique

- Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme papiers et la forme informatisée, les cahiers de liaison, et les fiches de prescriptions.
- Les données recueillies ont été consignées sur un tableau Excel, à l'aide de la fiche d'exploitation ci-dessous. Elles ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique, qui a été réalisée en utilisant l'Excel.

2.6. Ethique :

- Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients. Un consentement oral pour l'inclusion des enfants dans cette étude a été obtenu des parents ou tuteurs légaux. La confidentialité des données a été respectée tout au long de notre étude

RESULTAT

1. Données épidémiologiques :

1.1. Pourcentage annuel du neuroblastome par rapport aux autres cancers pédiatriques:

Durant notre période d'étude, l'unité d'oncologie pédiatrique a admis 875 nouveaux cas de cancers. Parmi eux 87 cas de neuroblastome. Ainsi, la fréquence du neuroblastome par rapport au nombre total des cancers est estimée à 9,9% (Tableau1). Cette fréquence est répartie chaque année en :

- 12,5% des cas pendant l'année 2012.
- 8,5% des cas pendant l'année 2013.
- 9,3% des cas pendant l'année 2014.
- 7,3% des cas pendant l'année 2015.
- 12,8% des cas pendant l'année 2016.
- 10,4% des cas pendant l'année 2017.
- 8,5% des cas pendant l'année 2018.

1.2. Répartition annuelle du NHR:

Parmi les 87 cas de neuroblastomes colligés sur 7 ans, 32 cas sont classés haut risque soit un pourcentage de 36,8% (Figure1).

Les patients porteurs de NHR stade III sont en nombre de 6 soit un pourcentage de 18,7% des cas de NHR (tableau2). Cette fréquence est répartie chaque année en :

- 3,1% des cas pendant l'année 2013.
- 3,1% des cas pendant l'année 2014.
- 0% des cas pendant l'année 2015.
- 6,2% des cas pendant l'année 2016.
- 6,2% des cas pendant l'année 2017.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Tableau 1: fréquence annuelle du neuroblastome par rapport aux autres cancers pédiatriques.

année	Nombre de cancer	Nombre de cas de neuroblastome	Pourcentage du neuroblastome par rapport au nombre total de cancers pédiatriques
2012	128	16	12,5%
2013	140	12	8,5%
2014	107	10	9,3%
2015	122	9	7,3%
2016	125	16	12,8%
2017	125	13	10,4%
2018	128	11	8,5%
Total	875	87	9,9%

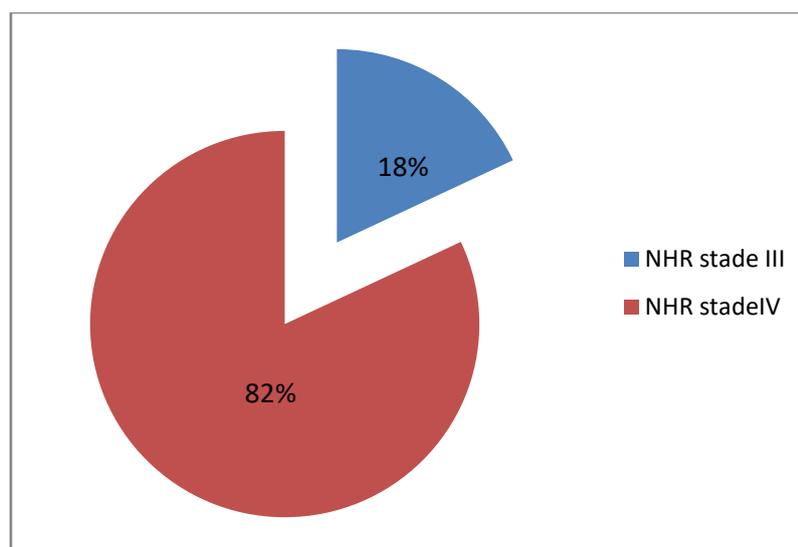


Figure1 : répartition des NHR selon la classification INSS.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du
neuroblastome de haut risque

Tableau 2 : répartition annuelle du NHR stade III.

année	Nombre de cas	pourcentage
2012	0	0%
2013	1	3,1%
2014	1	3,1%
2015	0	0%
2016	2	6,2%
2017	2	6,2%
2018	0	0%
Total	6	18,7%

Les patients porteurs de NHR stade IV sont en nombre de 26 soit un pourcentage de 81,2% des cas de NHR (tableau3). Cette fréquence est répartie chaque année en :

- 18,7% des cas pendant l'année 2012.
- 6,2% des cas pendant l'année 2013.
- 18,7% des cas pendant l'année 2014.
- 9,4% des cas pendant l'année 2015.
- 6,2% des cas pendant l'année 2016.
- 9,4% des cas pendant l'année 2017.
- 12,5% des cas pendant l'année 2018.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Tableau 3 : répartition annuelle du NHR stade IV.

Année	Nombre de cas	pourcentage
2012	6	18,7%
2013	2	6,2%
2014	6	18,7%
2015	3	9,4%
2016	2	6,2%
2017	3	9,4%
2018	4	12,5%
Total	26	81,2%

1.3. Sexe

Les patients de notre série sont en nombre de 32, ils sont répartis en 13 filles, soit 40,6% des cas, et 19 garçons, soit 59,4% des cas. Le sexe ratio (G/F) est de 1,5 (figure2).

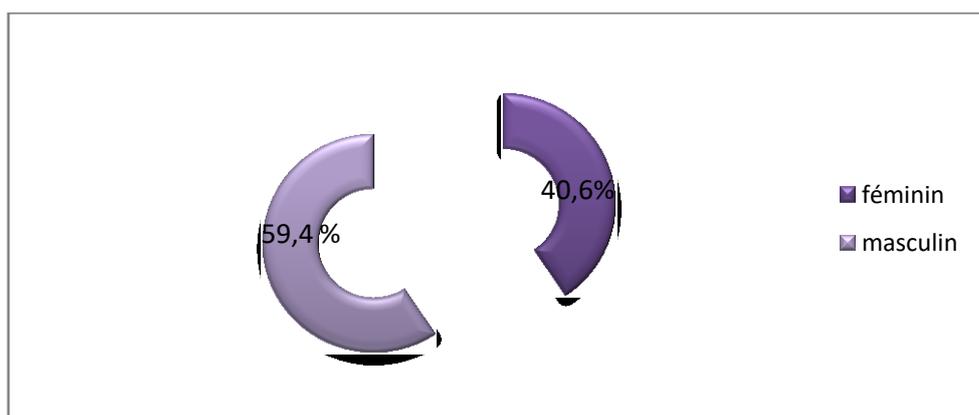


Figure2 : répartition des patients atteints de NHR selon le sexe

1.4. Age :

L'âge médian au moment du diagnostic est de 4 ans avec des âges extrêmes de 1,5 et 9ans. La majorité des patients (21 cas) sont âgés entre 2 et 5 ans soit un pourcentage de 65,6% des cas. (Figure3)

- Trois patients ont un âge entre 1 an et 18 mois, soit 9,4% des cas.
- Cinq patients ont un âge entre 18mois et 2 ans, soit 15,6% des cas.
- Vingt et un patients ont un âge entre 2 et 5 ans, soit 65,6% des cas.
- trois patients ont un âge entre 5 et 10 ans soit 9,4% des cas.

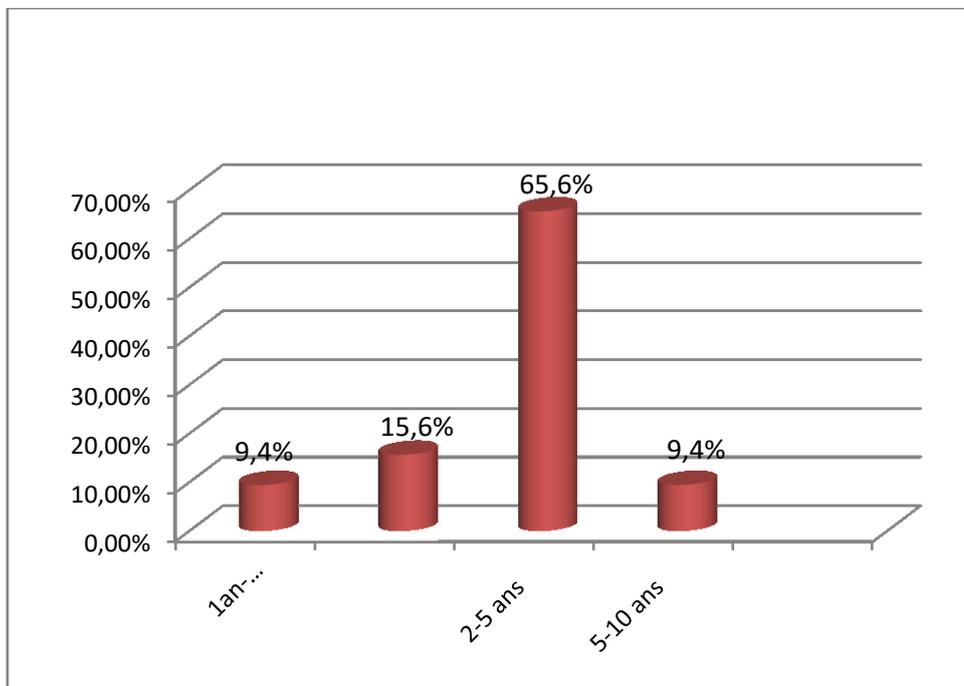


Figure3 : répartition des patients selon l'âge au diagnostic du NHR

1.5. Origine géographique :

Dans notre série, 26 enfants sont issus du milieu urbain, soit 81,2% des cas, et 6 enfants sont issus du milieu rural, soit 18,7% des cas (Figure 10). L'origine des patients est variable, il s'agit de (figure 4) :

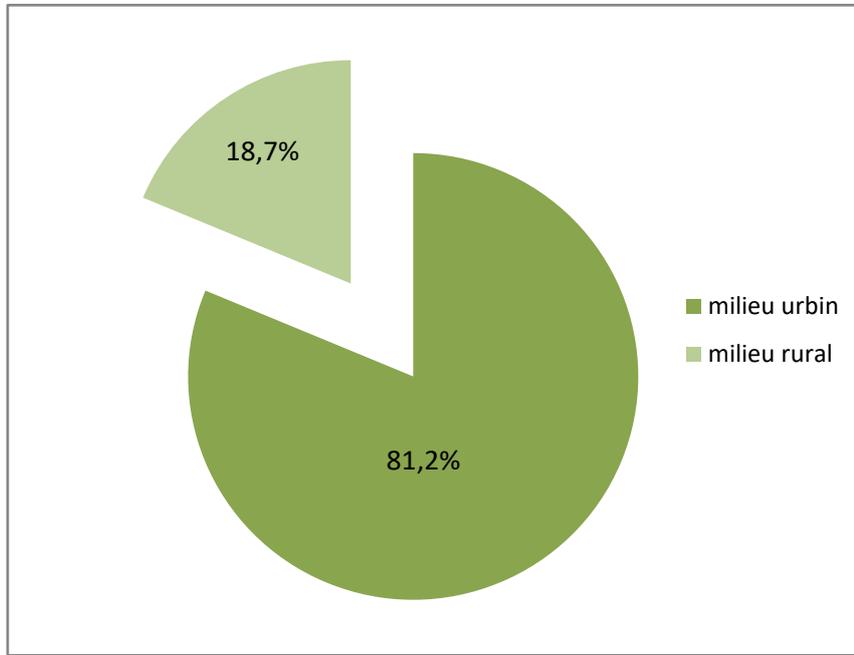


Figure 4 : répartition des patients atteints NHR selon le milieu rural et urbain

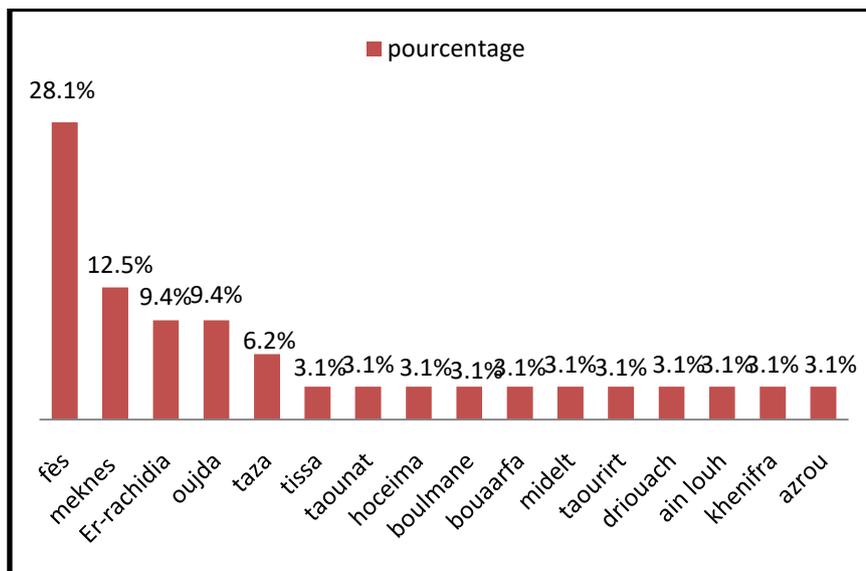


Figure 5: répartition des cas selon leur origine géographique

1.6. Niveau socio-économique :

Dans notre série, 27 patients sont de bas niveau socio-économique et ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale « RAMED », soit 84,4% des cas, et 5 patients sont de classe moyenne, soit 15,6% cas. Ces patients sont mutualistes, il s'agit de (Figure 6, 7)

- Trois patients, soit 9,4% des cas, sont couverts par la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS).
- Deux patients, soit 3,4% des cas, sont couverts par la mutuelle des forces armées royales (FAR).

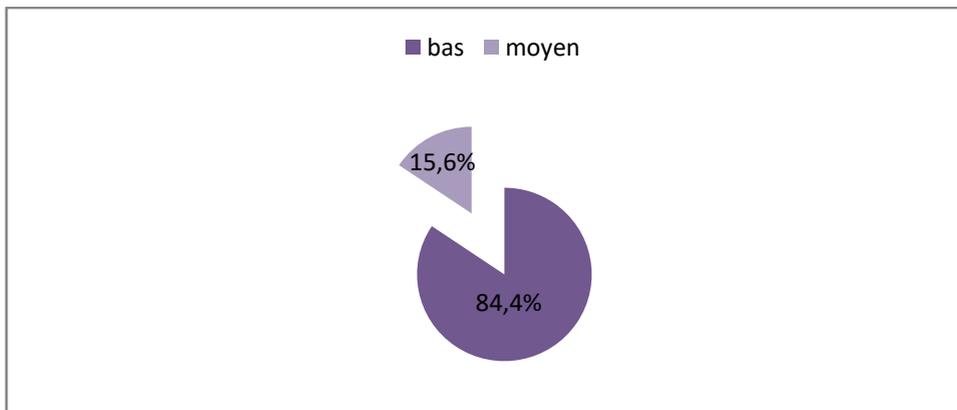


Figure 6 : niveau socio-économique des patients atteints de NHR

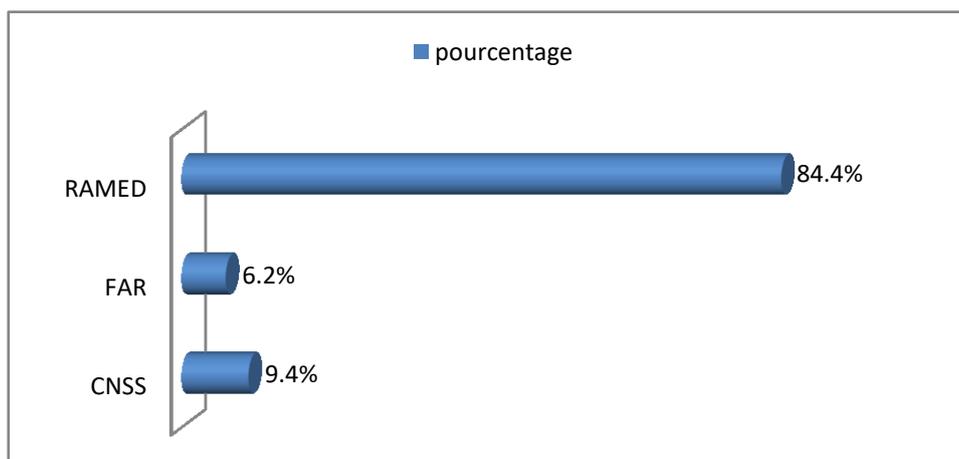


Figure 7 : couverture sociale des patients atteints de NHR

2. Données cliniques :

2.1. Durée d'évolution avant la consultation:

Le délai entre l'apparition des premières manifestations cliniques en rapport avec le NHR et l'admission dans notre formation a varié entre 7 jours et 1 an avec une médiane de 74 jours (Figure 8).

- Treize patients, soit 40,6% des cas, ont consulté au cours du premier mois d'évolution.
- dix patients, soit 31,2% des cas ont consulté au cours d'une période d'évolution allant de 1 à 3 mois.
- cinq patients soit 15,6 % des cas ont consulté après une durée d'évolution allant de 3 à 6 mois.
- un patient soit 3,1 % des cas a consulté après une durée d'évolution de plus de 6 mois.
- trois patients soit 9,4% des cas ont consulté après une durée d'évolution imprécise.

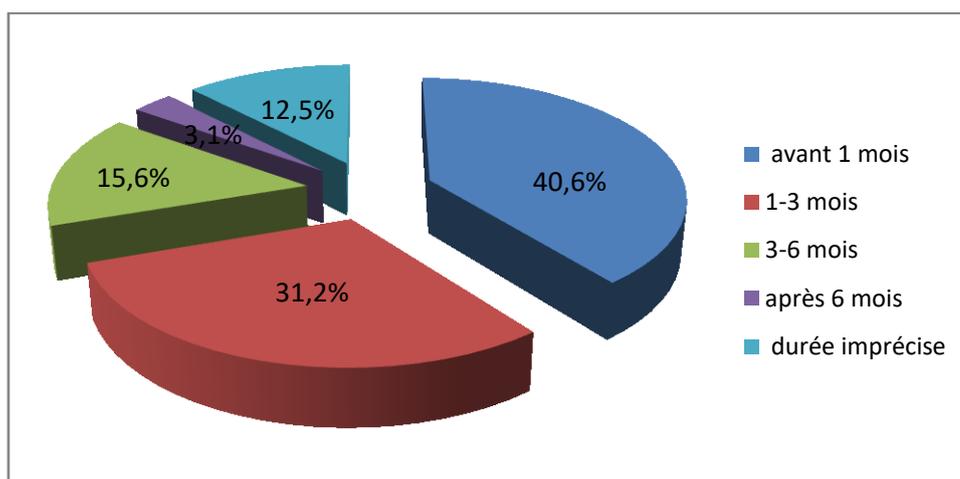


Figure 8 : répartition des malades atteints de NHR selon le délai entre le début des symptômes et l'admission

2.2. Circonstances de découverte :

Dans notre expérience, les circonstances de découverte du NHR ont été dominées par l'installation d'une distension abdominale (Figure 9) :

- huit patients ont présenté une distension abdominale comme motif de consultation, soit 25% des cas.
- quatre patients ont présenté un syndrome de Hutchinson, soit 12,5% des cas.
- cinq patients ont présenté des douleurs abdominales, soit 15,6% des cas.
- trois patients ont présenté une masse latéro-cervicale, soit 9,4% des cas.
- un patient a présenté une masse temporale gauche, soit 3,1% des cas.
- six patients ont présenté des douleurs osseuses, soit 18,75% des cas.
- un patient a présenté une boiterie du membre inférieur gauche, soit 3,1% des cas.
- un patient a présenté une toux trainante, soit 3,1 % des cas.
- trois patients ont présenté une fièvre prolongée, soit 9,3% des cas.

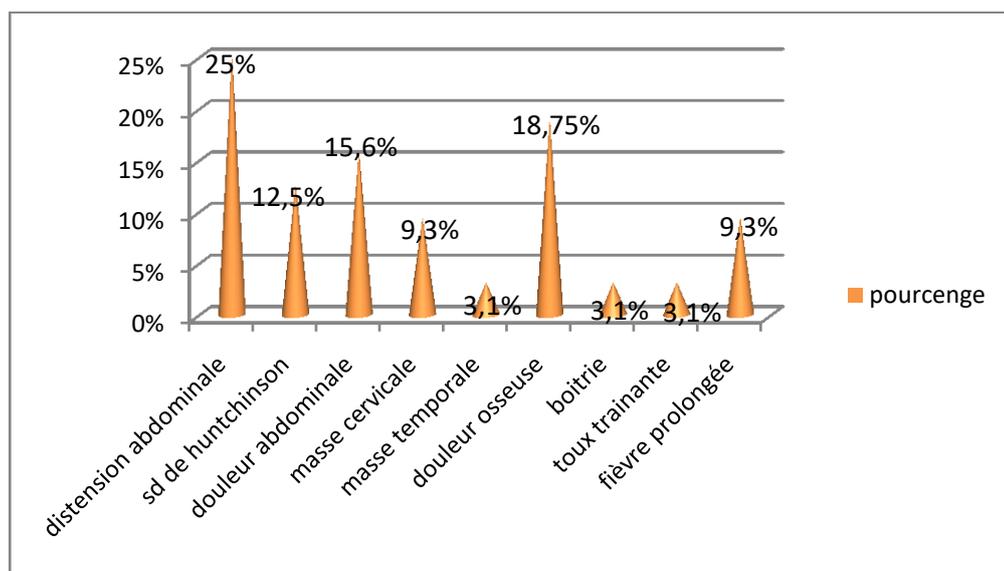


Figure 9 : circonstances de découverte du NHR chez les patients de notre série.

2.3. Signes fonctionnels :

- Dans notre série, les signes fonctionnels du NHR sont dominés par l'apparition d'une masse abdominale (Figure 10) :
 - Sept (21,8%) patients ont présenté une masse abdominale.
 - Deux patients (6,2 %) ont présenté une masse cervicale.
 - Douze patients (37,5 %) ont présenté un syndrome fébrile.
 - Quatorze patients (43,75 %) ont présenté une altération de l'état général (AEG).
 - Vingt et un patients (65,6%) ont consulté suite à la sensation de douleurs, se répartissant en douleurs abdominales chez 9 patients (28,1%), en douleurs osseuses chez 10 patients (31,2%), et en douleurs thoraciques chez 2 patients (6,2%).
 - Deux patients (6,2%) ont présenté des troubles respiratoires. 1 patient (3,1%) a consulté pour une dyspnée et 1 patient (3,1%) a consulté pour une toux trainante avec des infections respiratoires récidivantes.
 - Quatre (12,5%) patients ont présenté un syndrome de Hutchinson.
 - Un patient (3,1%) a présenté des troubles mictionnels sous forme de dysurie.
 - Quatre patients (12,5%) ont présenté une pâleur cutané-muqueuse.
 - Quatre patients ont présenté des signes digestifs. 3 patients (9,3%) ont présenté des vomissements et un patient (3,1%) a présenté une anorexie.
 - deux patients (6,2%) ont présenté une paraparésie, soit 6,2% des cas.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

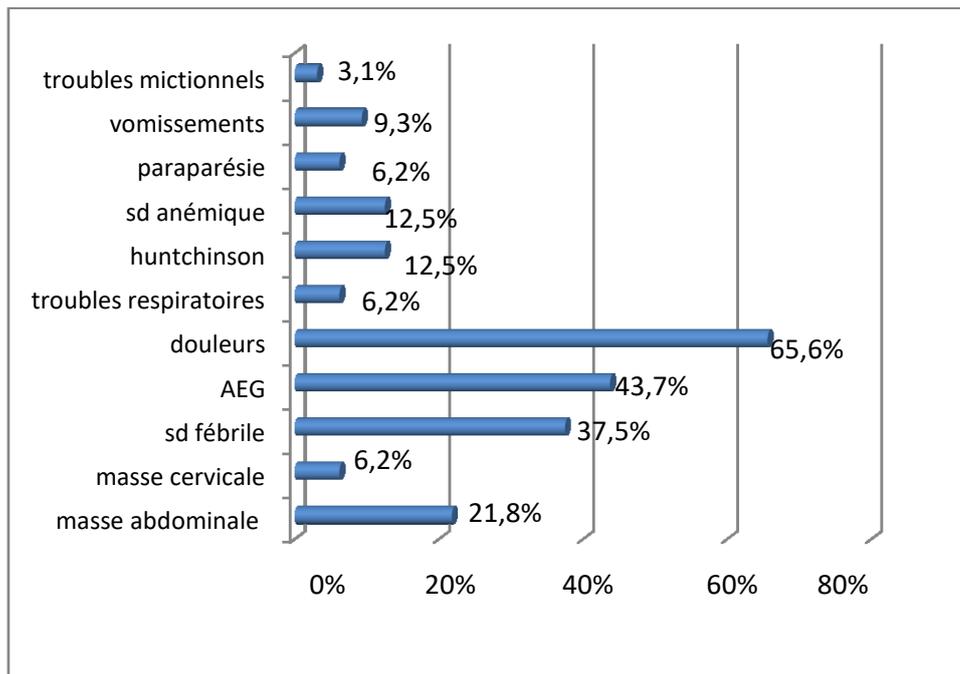


Figure 10: Signes fonctionnels du NHR chez les patients de notre série

2.4. Données de l'examen clinique :

a. Examen général :

- **Hypertension artérielle (HTA) :** Dans la présente étude, 5 patients ont présenté une HTA, soit 15,6 % des cas, cette HTA a varié entre 120/80 mmHg et 180/70 mmHg.
- **Retard Staturo-pondéral (RSP) :** Dans notre étude, 3 patients, soit 9,3 % des cas, ont présenté un RSP. Concernant le poids et la taille et variant entre -1 et -3 déviations standards (DS).
- **Dysmorphie faciale :** La dysmorphie faciale a été présente chez 1 patient, soit 3,1% des cas. Il s'agit d'un patient qui a un hypertélorisme, un aplatissement du nez et des bosses frontaux.

b. Atteinte abdominale :

vingt quatre patients ont une localisation abdominale, soit 75% des cas.

l'examen clinique de ces patients a objectivé

- Une distension abdominale chez 7 patients, soit 21,8% des cas.
- Une sensibilité abdominale à la palpation chez 4 patients, soit 12,5% des cas.
- Un Contact lombaire chez 2 patients, soit 6,2 % des cas.
- Une masse abdominale chez 15 patients, soit 46,8% des cas. Sa taille a varié entre 4 et 25cm avec une médiane de 10,9cm. Le siège de la masse est variable, il est réparti comme suit :
 - Hypocondre droit chez 2 patients, soit 6,2% des cas.
 - Hypocondre gauche chez 3 patients, soit 9,4% des cas.
 - Flanc gauche chez 4 patients, soit 12,5% des malades.
 - Flanc droit chez 5 patients, soit 15,6% des cas.
 - Hypogastre chez 1 patient, soit 3,1% des cas.

c. Atteinte pleuro-pulmonaire :

Six patients ont présenté une atteinte pleuro-pulmonaire, soit 18,7% des cas.

Les manifestations cliniques de l'atteinte pleuro-pulmonaire sont :

- Une dyspnée chez 1 patient, soit 3,1% des cas.
- Un syndrome d'épanchement liquidien chez 1 patient, soit 3,1% des cas.
- Une masse pariétale chez 2 patients, soit 6,2% (une masse en regard du 7eme espace inter costal mesurant 1cm, et l'autre para-vertébrale mesurant 10 cm).
- Un syndrome de condensation chez 1 patient, soit 3,1% des cas.

d. Atteinte neurologique :

Cinq malades ont présenté une atteinte neurologique, soit 15,6% des cas. Les manifestations initiales de l'atteinte neurologique sont :

- Un déficit moteur chez 3 patients, soit 9,4% des cas,
 - Le déficit siège au niveau des membres inférieurs chez 2 patients (6,2%), et au niveau du membre supérieur gauche chez 1 patient (3,1%).
 - Le type du déficit moteur est sous forme de paraparésie des membres inférieurs chez 1 patient (3,1%), Une parésie du membre supérieur chez 1 patient (3,1%), Une paraplégie flasque chez 1 patient, (3,1%).
- un patient a présenté des anomalies au niveau des reflexe ostéotendineux (ROT), soit 3,1% des cas. Il s'agit de ROT faibles.
- Un patient a présenté des troubles sphinctériens type dysurie.

e. Atteinte ophtalmologique :

Neuf patients ont présenté une atteinte ophtalmologique, soit 28,1% des cas, répartis comme suit :

- Quatre patients ont présenté des ecchymoses périorbitaires, soit 12,5 % des cas.
- Trois patients ont présenté une exophtalmie bilatérale, soit 9,4 % des cas.
- Deux patients ont présenté une exophtalmie unilatérale, soit 6,3% des cas.
- On n'a pas noté de syndrome de Claude Bernard–Horner.

f. Atteinte de l'appareil locomoteur:

Douze patients ont présenté une atteinte de l'appareil locomoteur, soit 37,5% des cas, répartis comme suit :

- Deux patients ont présenté une boiterie, soit 6,2% des cas.
- Dix patients ont présenté des douleurs osseuses à la palpation, soit 31,2%

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

des cas. (ces douleurs ont siégé au niveau du fémur gauche chez 3 patients (9,4%), au niveau du genou gauche chez 2 patients (6,2%), au niveau du rachis chez 2 patients (6,2%), au niveau de la ceinture pelvienne chez 2 patients (6,2%), et au niveau du membre supérieur gauche chez 1 patient (3,1%).

g. Nodule sous cutané

Un patient (3,1%) a présenté un nodule sous cutané, mesurant 1 cm.

h. Aires ganglionnaires :

Six patients (18,75 %) ont présenté des adénopathies (ADP).

i. Autres atteintes :

Masses crâniennes: trois patients (9,4%) ont présenté une masse crânienne, répartis selon les territoires suivants :

- Temporo-pariétale : 2 patients (6,2%).
- Périorbitaire : 1 patients (3,1%).

Masses Oto-Rhino-Laryngologiques (ORL): Cinq patients (15,6 %) ont présenté une masse aux dépens de la sphère ORL, répartis selon les territoires suivants :

- Cervicale : 2 patients (6,2%)
- Jugale et sous mandibulaire : 2 patients (6,2%).
- Tuméfaction gingivale : 1 patient (3,1%)

3. EVALUATION PARACLINIQUE :

3.1. Bilan d'orientation diagnostique :

a. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique de face et profil a été réalisée chez tous les patients. Elle a objectivé des anomalies dans 5 cas, soit 15,6 % des cas. Il s'agit de :

- Une masse médiastinale postérieure chez 3 patients (9,4 %).
- Une ostéolyse des côtes chez 1 patient (3,1%).
- Une pleurésie chez 1 patient (3,1%).

b. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 27 patients, soit 84,3 % des cas.

Elle a objectivé :

- Des masses tissulaires abdominales chez 20 patients (62,5%). Ces masses abdominales siègent :
 - Au niveau de la surrénale droite chez 6 patients, soit 18,7% des cas.
 - Au niveau de la surrénale gauche chez 10 patients, soit 31,2% des cas.
 - Au niveau de la région para-vertébrale abdominale chez 3 patients, soit 9,4% des cas.
 - Au niveau de l'hypogastre chez 1 patient, soit 3,1% des cas.
- Des ADP profondes dans 11 cas (34,3%).
- Des métastases hépatiques dans 3 cas (9,3%).

L'échographie abdominale n'a objectivé aucune anomalie chez 1 patient, soit 3,1% des cas. Les Caractéristiques des masses tissulaires abdominales sont comme suit (tableau 4, figure 11).

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque



Figure 11 : image échographique montrant un NHR surrénalien gauche. Il s'agit d'une masse tissulaire surrénalienne gauche mesurant 5,3*5,8cm d'Echogénéicité hétérogène.

Tableau 4: caractéristiques échographiques NHR de notre série.

Caractéristiques échographiques		effectifs	Pourcentages
Echogénéicité	hyperéchogène	8	25%
	hypoéchogène	12	37,5%
	Total	20	62,5%
Limites	régulières	7	21,9%
	irrégulières	13	40,6%
	Total	20	62,5%
Englobement vasculaire	présent	9	28,1%
	absent	11	34,4%
	Total	20	62,5%
calcifications	présent	5	15,6%
	absent	15	46,9%
	Total	20	62,5%
Localisations	Surrénale droite	6	18,7%
	Surrénale gauche	10	31,2%

c. Tomodensitométrie (TDM-TAP) :

La TDM thoraco- abdomino-pelvienne a été réalisée chez tous les patients. Elle a mis en évidence un processus tumoral à localisation unique chez 24 patients, soit 75% des cas et à double localisation chez 7 patients, soit 22% des cas, et absence de visualisation de la tumeur primitive chez un patient, soit 3,1% des cas. Ils sont répartis selon les localisations suivantes (tableau 5):

Les NHR à localisation unique :

- Au niveau de la surrénale droite chez 10 patients (31,2%).
- Au niveau de la surrénale gauche chez 6 patients (18,75%).
- Au niveau de la région para-vertébrale abdominale chez 4 patients (12,5%).
- Au niveau médiastinal postérieur chez 4 patients (12,5%).

Les NHR à double localisation:

- Au niveau surrénal gauche+ médiastin postérieur 2 patients (6,2%).
- Au niveau surrénal gauche+ pelvis chez 1 patient (3,1%).
- Au niveau surrénal droit+ médiastin postérieur chez 1 patient (3,1%)
- Au niveau para-vertébral abdominal+ médiastin postérieur chez 2 patients (6,2%).
- Au niveau para-vertébral abdominal + pelvien chez 1 patient (3,1%).

La taille du processus a varié entre 7 mm et 160 mm du plus grand diamètre avec une taille tumorale scannographique moyenne de 78,4mm de grand axe.

La TDM nous a permis d'étudier les caractéristiques scannographiques des masses neuroblastiques, il s'agit de (tableau 6, figure 12,13):

- Masses de densité tissulaire dans 84,4% % des cas. (27 patients)
- Rehaussement hétérogène dans 75 % des cas. (24 patients)

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

- Prise de contraste a été objectivée dans 62,5% des cas. (20 patients)
- Calcifications dans 56,2 % des cas. (18 patients)
- Nécrose tissulaire dans 43,7 % des cas. (14 patients)

Tableau 5 : localisations scannographiques des NHR dans notre série.

	Localisations	effectifs	pourcentages
Une seule localisation	Surrénale gauche	6	18,7%
	Surrénale droite	10	31,2%
	Médiastinale postérieure	4	12,5%
	Para-vertébrale abdominale	4	12,5%
	Total	24	75%
Double localisation	Para-vertébral abdominal et médiastinal post	2	6,2%
	Para-vertébrale abdominal et pelvien	1	3,1%
	Surrénale gauche+médiastin post	2	6,2%
	Surrénale gauche+pelvien	1	3,1%
	Surrénale droite+médiastin postérieur	1	3,1%
	Total	7	21,9%
Localisation indéterminée	-	1	3,1%

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Tableau 6 : caractéristiques scannographiques des NHR de notre série

caractéristiques	effectifs	pourcentages
Densité tissulaire	27	84,4%
Rehaussement hétérogène	24	75%
Prise de contraste	20	62,5%
calcifications	18	56,2%
Nécrose tissulaire	14	43,7%

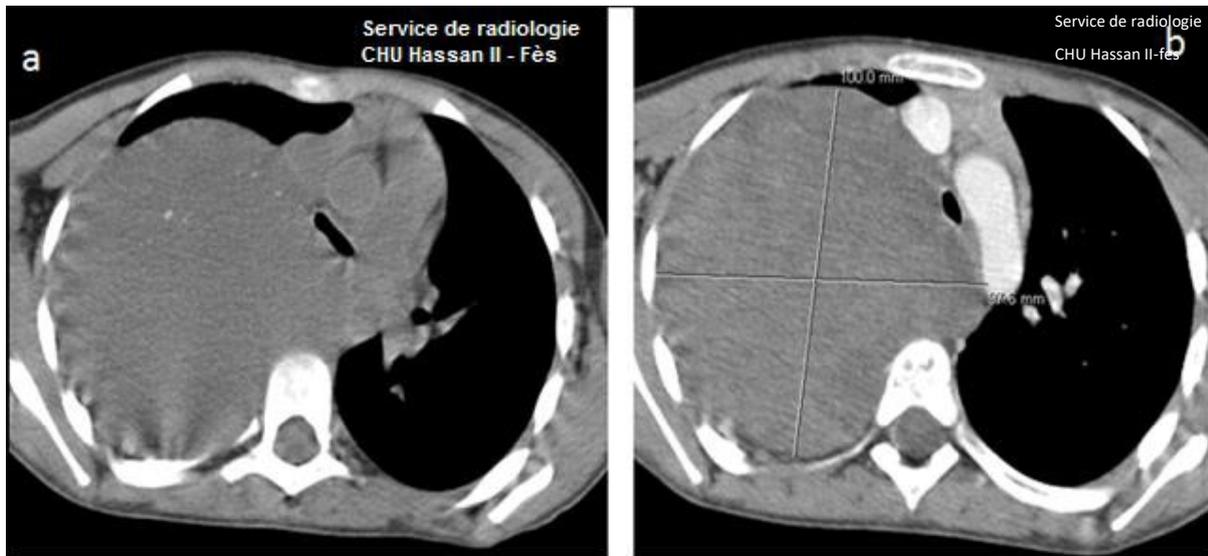


Figure 12 : images scannographiques thoraciques montrant une volumineuse masse médiastinale postéro- supérieure droite, hypodense contenant des calcifications, faiblement rehaussée après contraste. Elle vient au contact de la VCS, la trachée, l'artère sus Clavière, la crosse de l'aorte et l'aorte descendante avec perte du liseré de séparation, les murs antérieurs des CV de D1 à D6 sans extension canalaire, les arcs postérieurs de la 1ère à la 4ème côte droite, et les arcs moyens de la 1ère à la 5ème côte droite chez une fille de 6 ans présentant un NHR dans notre étude

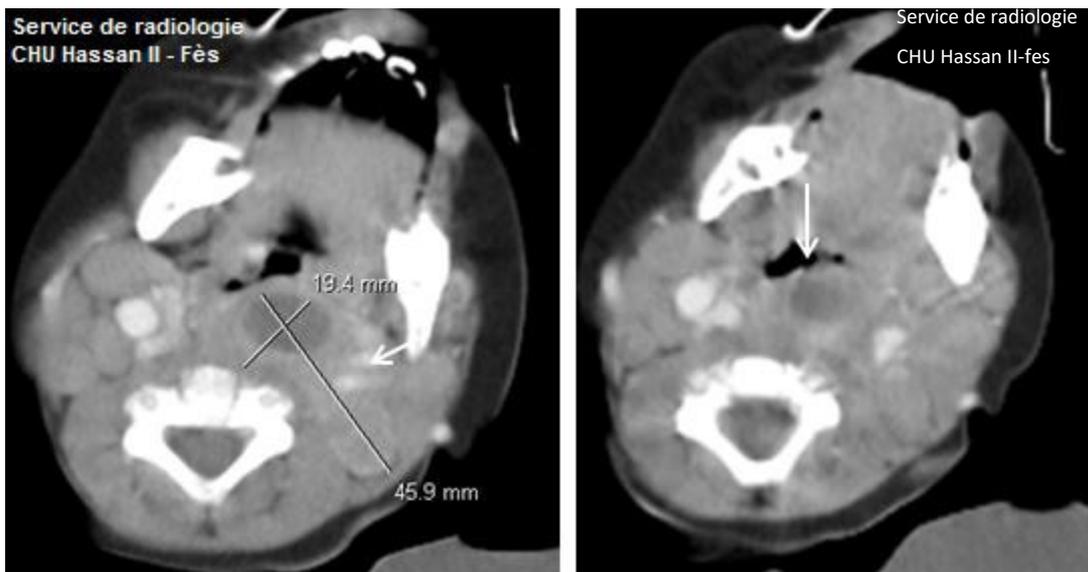


Figure 13 : images scannographiques cervicales montrant une masse latéro-cervicale gauche, rehaussée de façon hétérogène après injection du PC, massivement nécrosée. Cette masse englobe l'artère carotide interne homolatérale qui reste perméable et comprime la veine jugulaire interne homolatérale qui est collabée chez un garçon de 1an présentant un NHR dans notre série.

3.2. Bilan de confirmation diagnostique :

Le diagnostic de certitude est basé sur l'étude anatomo-pathologique et le dosage des catécholamines urinaires. Le diagnostic de neuroblastome a été confirmé par (figure 14) :

- Biopsie de la masse tumorale chez 23 patients, soit 71,9% des cas.
- Biopsie ostéo-médullaire (BOM) chez 9 patients, soit 28,1% des cas.

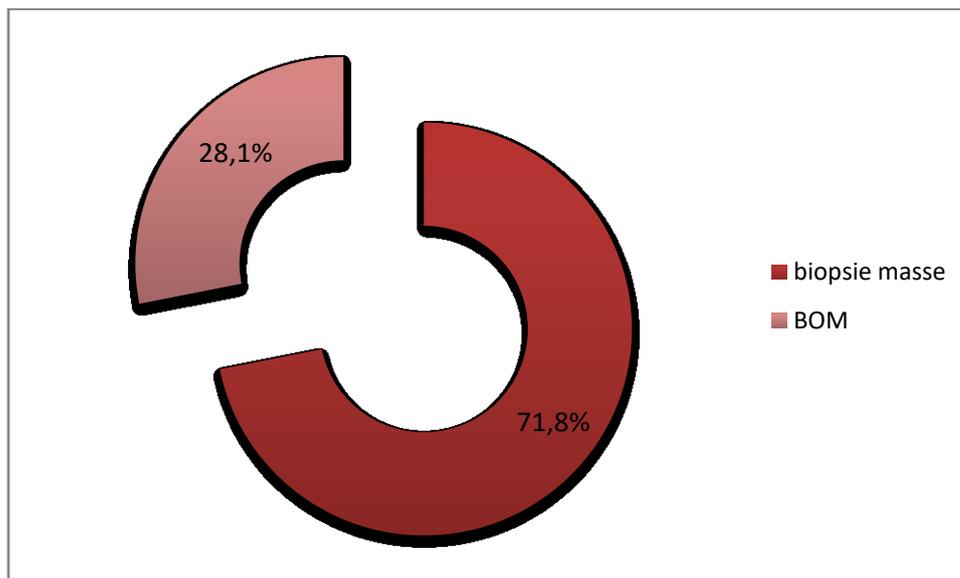


Figure 14 : répartition des patients en fonction du moyen diagnostique

a. Catécholamines urinaires

Dans la présente étude, le dosage des catécholamines a été réalisé chez 29 des patients, soit 90,6%. Le dosage a été demandé mais non réalisé chez 3 patients (9,4%). L'acide Homovanillique (HVA) et l'acide Vanyl Mandélique (VMA) ont été élevés chez 28 patients soit 87,5% et normaux chez 1 patient, soit 3,1% des cas.

b. Diagnostic histologique :

Parmi les 23 patients ayant bénéficié d'une biopsie de la masse soit 71,9% des cas, il y'a ceux qui ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale, d'autres qui ont bénéficié d'une biopsie écho ou scannoguidée et ceux qui ont bénéficié d'une

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

cytoponction (figure 15) : il s'agit de

- Biopsie chirurgicale chez 5 patients, soit 15,6% des cas.
- Biopsie échoguidée chez 11 patients, soit 34,4 % des cas.
- Biopsie Scannoguidée chez 6 patients, soit 18,7 % des cas.
- Une cytoponction chez 1 patient, soit 3,1 % des cas.

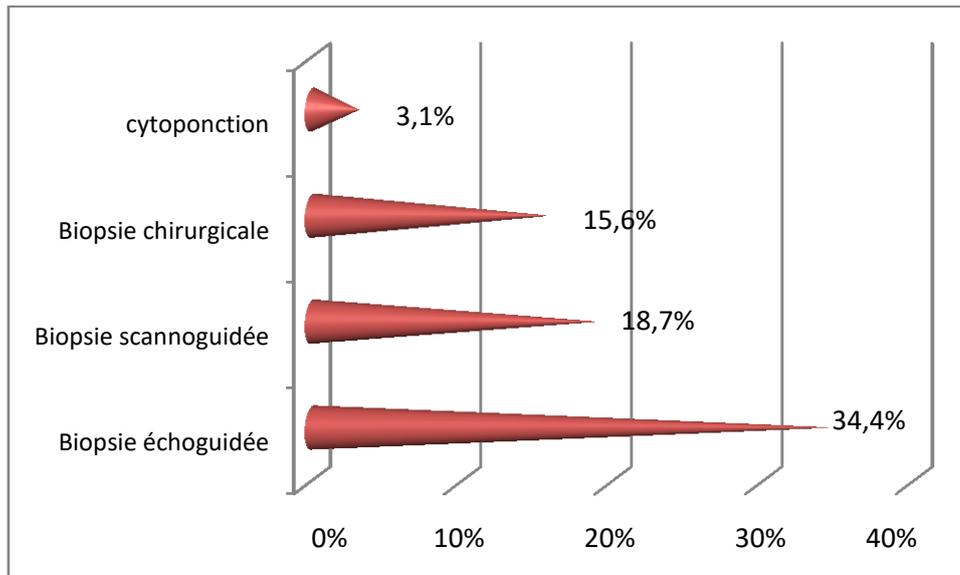


Figure 15 : répartition des NHR selon les modalités de biopsie de la masse tumorale.

L'analyse anatomopathologique a mis en évidence un neuroblastome peu différencié à stroma pauvre chez tous les patients ayant bénéficié d'une biopsie de la masse tumorale (Figure 16,17).

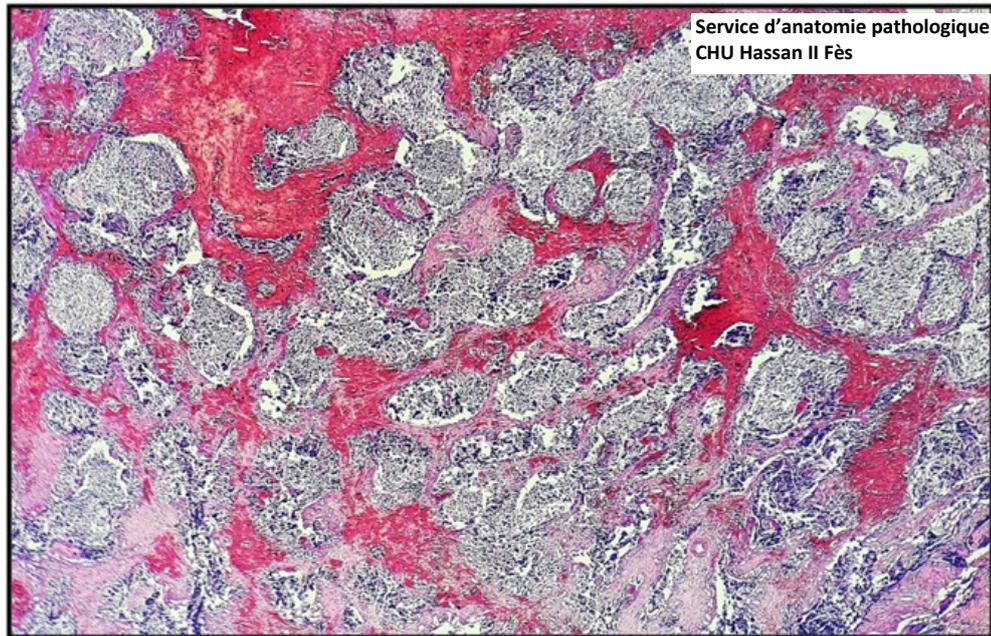


Figure 16 : Image d'un neuroblastome peu différencié montrant une prolifération tumorale faite de nids et massifs, composée de petites cellules rondes, sans stroma schwannien chez un patient de notre série.

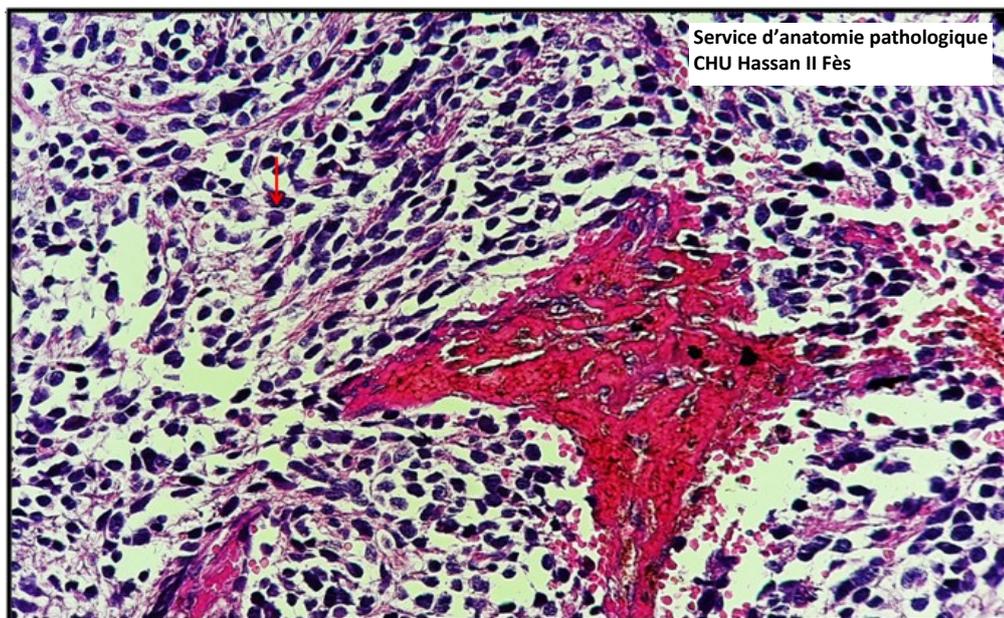


Figure 17 : Image d'un neuroblastome peu différencié montrant une prolifération tumorale faite de petites cellules rondes (neuroblastes; flèche), disposées sur un fond fibrillaire chez un patient de notre série.

3.3. Bilan d'extension :

a. Tomodensitométrie thoraco–abdomino pelvienne (TAP):

Dans la présente étude, la TDM TAP nous a permis de déceler les extensions locorégionales et générales suivantes (figure18, 19, 20) :

- Envahissement locorégionale:
 - Un envahissement vasculaire chez 2 patients, soit 6,2 % des cas.
 - Une extension endocanalaire chez 5 patients, soit 15,6% des cas.
- Métastases à distances :
 - Métastases hépatiques chez 4 patients, soit 12,5% des cas.
 - Métastases pulmonaires chez 4 patients, soit 12,5% des cas.
 - Métastases osseuses chez 16 patients, soit 50% des cas.
 - Métastases cérébrales chez 2 patients, soit 6,2% des cas.
 - Métastases orbitaires chez 8 patients, soit 25% des cas.
 - Métastases cutanées chez 2 patients, soit 6,2% des cas.
 - Adénopathies à distance chez 18 patients, soit 56,2% des cas.

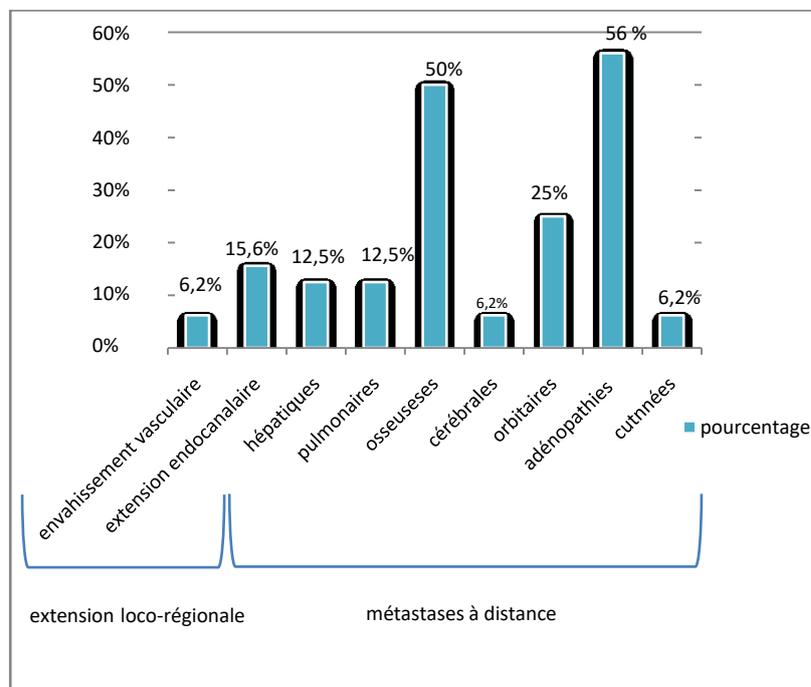


Figure18 : extension locorégionale et générale des NHR dans notre série.



Figure 19 : Coupe axiale c- (a), et c+ (b,c) montrant une masse médiastinale postérieure latéralisée à gauche, qui présente un contact intime avec l'œsophage thoracique, la crosse de l'aorte, la carotide commune gauche, avec liseré graisseux de séparation sans signe d'envahissement nettement visible avec extension endocanalaire chez une fille de 5 ans présentant un NHR dans notre série.

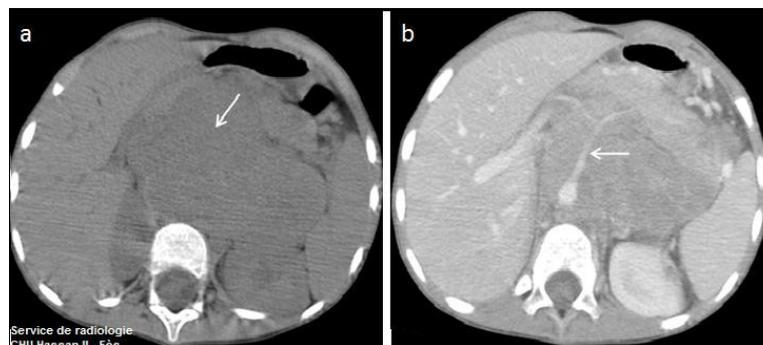


Figure 20 : Coupe axiale c- (a) et c+ (b): masse tissulaire retro péritonéale latéralisée à gauche, se rehaussant de façon hétérogène. Elle dépasse la ligne médiane arrivant jusqu'au hile hépatique, englobe l'aorte abdominale ainsi que le tronc cœliaque, l'artère mésentérique supérieure et les 02 artères rénales sur toute leur circonférence qui restent perméables chez une fille de 5 ans présentant un NHR dans notre série.

b. Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

La BOM a été faite chez 32 patients, soit 100% des cas, au niveau des deux crêtes droites et gauches (figure 21).

- Vingt et un patients, soit 65,6 % des cas, ont présenté une infiltration médullaire par des cellules tumorales neuroblastiques.
- Onze patients, soit 34,4 % des cas, ont présenté une moelle réactionnelle riche sans infiltration tumorale.

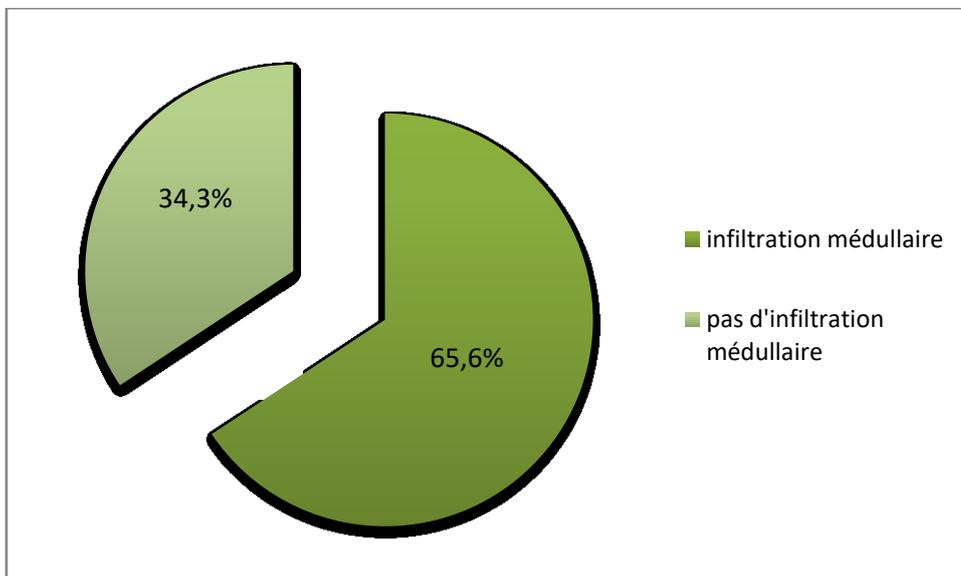


Figure 21 : répartition des cas atteints de NHR selon les données de la biopsie ostéo-médullaire dans notre série.

c. Myélogramme:

Le myélogramme a été réalisé chez tous les patients au niveau des deux crêtes droite et gauche.

- Vingt et un patients, soit 65,6 % des cas, ont présenté une moelle osseuse avec une infiltration métastatique par des cellules de neuroblastes.
- Onze patients, soit 34,4 % des cas, ont présenté une moelle riche avec absence d'infiltration métastatique.

d. Scintigraphie osseuse :

L'objectif spécifique de la scintigraphie osseuse est de déceler l'extension métastatique osseuse. En effet, elle a été réalisée chez 29 patients, soit 90,6% des cas. Elle a objectivé des métastases osseuses chez 24 cas (75%), il s'agit d'atteinte du rachis dorso-lombaire chez 13 patients, soit 40,6% des cas, du crâne chez 9 patients, soit 28,1% des cas, du membre supérieur chez 6 patients, soit 18,7% des cas, des côtes chez 10 patients, soit 31,2% des cas, de la ceinture pelvienne chez 10 patients, soit 31,2% des cas, du membre inférieur chez 8 patients, soit 25% des cas, des orbites chez 2 patients, soit 6,2% des cas. par ailleurs elle n'a objectivé aucune anomalie chez 8 patients, soit 25% des cas.

e. IRM médullaire :

L'IRM médullaire a été réalisée spécialement en cas de suspicion d'une extension endocanalaire. Sept patients, soit 21,8 % des cas, ont bénéficié de cet examen qui a objectivé une infiltration médullaire chez 5 patients parmi eux, soit 15,6% des cas (figure 22).



Figure 22 : Images IRM en séquence sagittale T2 et T1 gado montrant Masse épидurale antérieure en regard de S1–S2, en hypersignal T2, se rehaussant de façon homogène, mesurant 26 mm de hauteur et 23 mm de diamètre transverse et 12 mm de diamètre antéro-postérieure, refoulant les racines nerveuses de la queue de cheval, en rapport avec une localisation secondaire épидurale chez un enfant de 4 ans présentant un NHR dans notre série .

f. Explorations isotopiques :

La scintigraphie à la MIBG n'a été réalisée chez aucun patient en raison de sa non disponibilité et de son prix onéreux.

La Tomographie par émission de positons (TEP) au 18FFDG a été réalisée chez un seul patient en raison de sa non disponibilité et de son prix onéreux soit 3% des cas. Ce patient ne présentait pas de site tumoral primitif évident sur la TDM TAP réalisée. Cet examen aussi n'a pas pu objectiver de site tumoral primitif.

3.4. Facteurs pronostiques :

a. Ferritinémie :

Le dosage de la ferritinémie a été réalisé chez 29 patients soit 90,6% des cas. Celle-ci a varié entre 33,68 et 1706 ng/ml avec une moyenne de 475.21 ng/ml. Le taux de la ferritinémie a été élevé (≥ 143 ng/ml) chez 26 patients soit 81% des cas.

b. Lactate déshydrogénase (LDH) :

Le dosage de la LDH a été réalisé chez 29 patients soit 90,6% des cas. il a varié entre 298 et 5600 UI/L avec une moyenne de 2986UI/L. Le taux de LDH a été élevé (≥ 750 UI/L) chez 21 patients soit 65,6% des cas.

c. Amplification N-myc :

Dans notre série, l'amplification N-myc n'a été réalisée chez aucun patient en raison de sa non disponibilité.

d. Neuron specific enolase (NSE) :

Le dosage de la NSE n'a pas été réalisé, car il n'est pas disponible dans notre contexte.

3.5. Bilan de retentissement :

a. Bilan hydro-électrolytique

Trois patients ont présenté un syndrome de lyse tumorale au diagnostique, soit 9,4% des cas

b. Bilan protidique :

Quatre patients (12,5%) ont présenté une hypoprotidémie à l'admission, la valeur la plus basse a été de 30 g/l.

L'hypoalbuminémie a été présente chez 5 patients (15,6 %), la valeur la plus basse a été de 20 g/l.

c. Autres bilans :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'autres examens biologiques de suivi notamment le bilan hépatique, la fonction rénale et les sérologies virales (HVB, HVC, HIV) qui sont revenus normaux chez dans tous les cas.

4. LOCALISATIONS DE LA TUMEUR :

Au terme des bilans réalisés sus-décrits et des données de la clinique on déduit :

4.1. Localisations primitives :

Dans notre série, 24 patients (75%) ont présenté une localisation primitive unique du neuroblastome, 7 patients (21,9 %) ont présenté une double localisation primitive à deux sites différents. Alors que le site primitif de la tumeur est non identifié chez un patient (3,1%). Ils sont répartis comme suit (tableau 6, figure 23) :

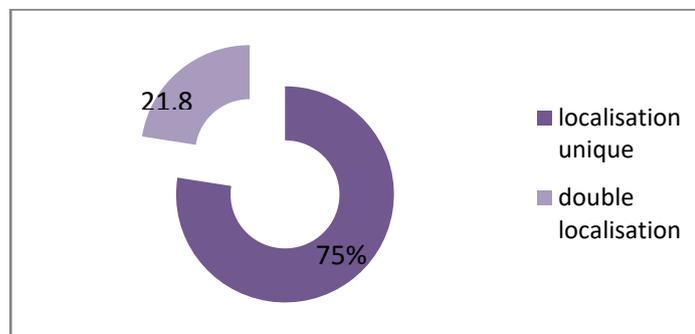


Figure 23 : répartition des patients de notre service selon le nombre de localisation de la tumeur primitive.

Les NHR à localisation unique ont siégé :

- Au niveau de la surrénale droite chez 10 patients (31,2%).
- Au niveau de la surrénale gauche chez 6 patients (18,7%).
- Au niveau de la région para-vertébrale abdominale chez 4 patients (12,5%).
- Au niveau médiastinal postérieur chez 4 patients (12,5%).

Les NHR à double localisation ont siégé:

- Au niveau surrénal gauche+ médiastin postérieur 2 patients (6,2%).
- Au niveau surrénal gauche+ pelvis chez 1 patient (3,1%).
- Au niveau surrénal droit+ médiastin postérieur chez 1 patient (3,1%)
- Au niveau para-vertébral abdominal+ médiastin postérieur chez 2 patients (6,2%).
- Au niveau para-vertébral abdominal + pelvien chez 1 patient (3,1%).

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Parmi les 32 patients colligés, nous avons diagnostiqué 5 cas de NHR avec extension endocanalaire « en sablier », soit 15,6% des cas. Répartis en :

- Un patient a développé un neuroblastome en sablier à localisation para vertébrale abdominale, soit 3,1% des cas.
- Trois patients ont développé un neuroblastome en sablier à localisation médiastinale postérieure, soit 9,4% des cas.
- Un patient a développé un neuroblastome en sablier à localisation para vertébrale pelvienne, soit 3,1% des cas.

4.2. Localisations secondaires :

Les métastases ou localisations secondaires sont : (figure 24)

- Les métastases médullaires chez 19 patients, soit 59,4% des cas.
- Les métastases osseuses chez 24 patients, soit 75% des cas.
- Les métastases ganglionnaires chez 18 patients, soit 56,2 % des cas.
- Les métastases orbitaires chez 8 patients, soit 25 % des cas.
- Les métastases cutanées chez 2 patients, soit 6,2 % des cas.
- Les métastases pleuro-pulmonaires chez 4 patients, soit 12,5 % des cas.
- Les métastases cérébrales chez 2 patients, soit 6,2 % des cas.
- Les métastases hépatiques chez 4 patients, soit 12,5 % des cas.

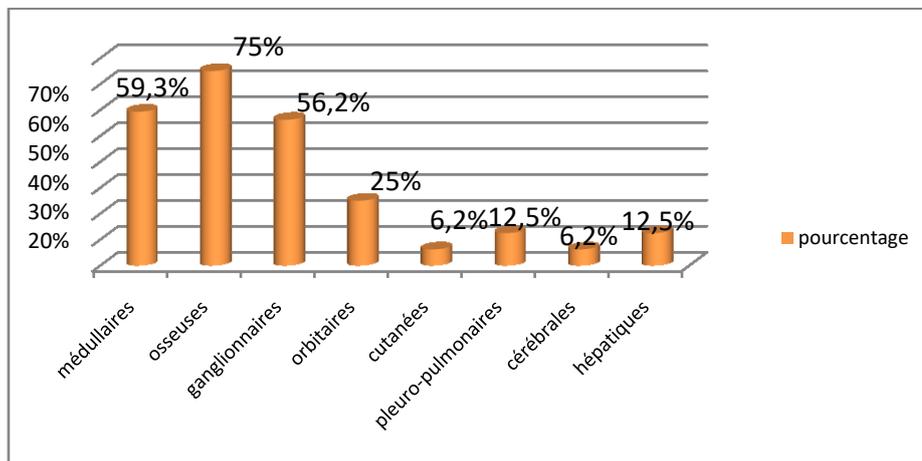


Figure 24 : localisations des métastases neuroblastiques dans notre étude

5. CLASSIFICATION PRÉ-THÉRAPEUTIQUE :

Afin de mieux guider la prise en charge thérapeutique, les patients atteints de neuroblastome sont subdivisés en groupes de risques, et classés selon la classification INSS en tenant compte des données cliniques, biologiques, radiologiques et pathologiques de la tumeur.

5.1. Classification INSS :

Selon la classification INSS, les patients porteurs de NHR sont répartis en :
(Tableau 7)

- Six patients ont été classés stade III, soit 18,7 % des cas.
- vingt six patients ont été classés stade IV, soit 81,2% des cas.

Tableau 7 : classification INSS des patients atteints de NHR.

Stade INSS	Effectifs	Pourcentages
Stade III HR	6	18,7%
Stade IV HR	26	81,2%

6. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

6.1. Délai entre la 1ere consultation et le diagnostic :

Il signifie le délai entre l'admission dans notre formation et la confirmation du diagnostic du neuroblastome. Il a été variable allant de 7 et 73 jours avec une médiane de 22 jours. Il s'agit de (figure 25) :

- Douze patients ont été diagnostiqués dans un délai < 15 jours, soit 37,5% des cas.
- Onze patients ont été diagnostiqués dans un délai de 15 à 30 jours, soit 34,4% des cas.
- Cinq patients ont été diagnostiqués dans un délai de 30 à 45 jours, soit 15,6 % des cas.
- Deux patients ont été diagnostiqués dans un délai entre 45 et 60 jours, soit 6,2% des cas.
- Deux patients ont été diagnostiqués dans un délai supérieur à 60 jours, soit 6,2% des cas.

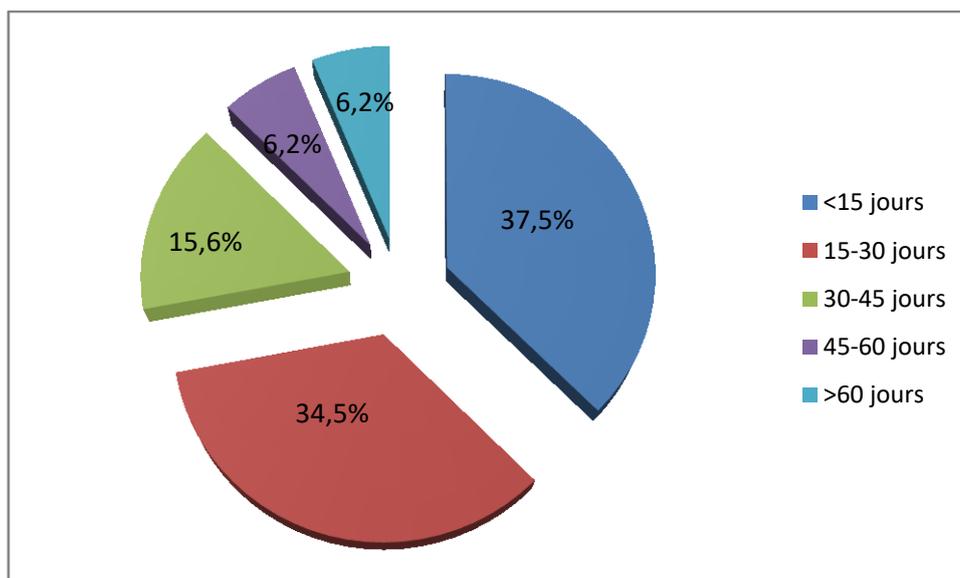


Figure25 : délai entre la 1ere consultation et le diagnostic du NHR dans notre étude.

6.2. Mise en condition des patients:

a. Réanimation métabolique :

Pour corriger ou prévenir le syndrome de lyse tumorale (SLT), tous les patients ayant un NHR ont reçu une hyperhydratation à raison de 3 litres de sérum glucosé par m² de surface corporelle, associée à l'administration d'un uricinhibiteur (Allopurinol 10 mg/Kg/j) en cas d'hyperuricémie ou bien au rasburicase (0,1 à 0,2mg/kg/jr) quand il est disponible. L'hypocalcémie n'est corrigée qu'en cas de manifestations cliniques. Une fois le syndrome de lyse tumorale est jugulé l'hyperdiurèse est arrêtée. Ces patients ont bénéficié, au cours des premiers jours de traitement, d'une surveillance biologique rigoureuse avec un ionogramme biquotidien et un monitoring clinique pour détecter les signes d'hyperkaliémie ou d'hypocalcémie.

b. Réanimation hématologique

Huit patients (25 %) ont reçu une transfusion de culots globulaires (CG), 1 autre (3,1 %) celle de culots plaquettaires (CP) avant le début du traitement.

c. Réanimation infectieuse

Tous les patients ont bénéficié d'un déparasitage digestif, un traitement énergétique des foyers infectieux identifiés avant le début du traitement et ils ont été mis sous une prophylaxie contre le Pneumocystis Caroni par le trimetoprim sulfaméthoxazole à dose prophylactique de 25mg/kg trois fois par semaine.

d. Traitement anti-hypertenseur :

L'HTA a été notée chez 5 patients, soit 15,6 % des cas. Ces patients ont été mis sous traitement à base d'inhibiteur calcique avec une bonne évolution.

6.3. Chimiothérapie d'induction (HR-NBL 2010) :

Vingt neuf patients (90,6%) ont reçu une induction complète, parmi eux 23 patients (71,9%) ont eu 5 cures au total, et 6 patients, soit 18,7% des cas ont eu des cures supplémentaires avant l'intervention chirurgicale afin d'optimiser leur opérabilité. 3 patients, soit 9,4% des cas n'ont pas pu terminer cette phase. Un d'entre eux (3,1%) a abandonné le traitement et les deux autres ont eu une progression tumorale cours de cette phase d'induction.

a. Durée de la chimiothérapie :

La durée de la chimiothérapie néo-adjuvante administrée a varié entre 2 et 7 mois avec une moyenne de 4,3mois.

b. Toxicité de la chimiothérapie :

Les manifestations toxiques de la chimiothérapie ont été dominées par l'installation de neutropénie fébrile (tableau 8).

- Une neutropénie fébrile a été notée chez 46,9% des patients au cours de la première cure, 37,5% au cours la deuxième cure, 34,4% au cours de la troisième, 71,9% au cours de la quatrième cure et 15,6% au cours de la cinquième cure.
- Une anémie est survenue chez 19% des patients au cours de la première cure, 12,5% au cours de la deuxième cure, 0% au cours de la troisième cure, 12,5% au cours de la quatrième cure et 3% au cours de la cinquième cure
- Une thrombopénie a été notée chez 3% des patients au cours de la première cure, 0% au cours de la deuxième, troisième et cinquième, et 12,5% au cours de la quatrième cure.
- D'autres complications sont survenues au cours de cette phase d'induction

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

notamment les mucites, les anites, les pneumopathies infectieuses et les syndromes hémorragiques.

Ces complications ont été observées, chez 12.5% des patients au cours de la première cure, 9% au cours de la deuxième cure, 6% au cours de la troisième cure, 9% au cours de la quatrième cure. (Tableau 8)

Tableau 8 : effets secondaires de la chimiothérapie d'induction

Toxicité	anémie	Neutropénie	Thrombopénie	Fièvre	Autres
Cure1	19%	46,9%	3%	19%	12.5%
Cure2	12.5%	37,5%	0%	15.5%	9%
Cure3	0%	34,4%	0%	12.5%	6%
Cure4	12.5%	71,9%	12.5%	28%	9%
Cure5	3%	15,6%	0%	3%	0%

c. Evolution après traitement néo-adjuvant :

• **Au niveau de la tumeur primitive :**

Dans la présente étude, en se basant sur une comparaison de la taille scannographique de la tumeur initiale avant et après administration d'une chimiothérapie néo-adjuvante, un pourcentage de réduction a pu être calculé chez 29 patients (90,6%). Il a varié entre 19 et 100% de réduction avec une moyenne de 47,7%. La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante a été une progression chez 5 patients, soit 15,6% des cas. une très bonne RP chez 4 patients, soit 12,5% des cas, RP chez 18 patients soit 56,25% des cas. 1 patient soit 3,1% des cas a présenté une rémission complète. Alors qu'un patient ne présente pas de site tumoral primitif. (Tableau 9)

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Tableau 9: évolution de la tumeur primitive après administration de la chimiothérapie néo-adjuvante.

DESIGNATION	Effectifs	pourcentage
Rémission complète	1	3,1%
Très bonne rémission partielle	4	12,5%
Rémission partielle	18	56,2%
Progression	5	15,6%
Pas de site initial	1	3,1%
Total	29	90,6%

- **Au niveau des métastases à distance : (Tableau10)**
 - Métastases osseuses : RC : 41% RP 46,5%, Persistance: 12,5%
 - Métastases médullaires : RC: 76%, Persistance: 24%
 - Métastases hépatiques : RC : 50%, RP : 25%, Persistance: 25%.
 - Métastases pulmonaire : RC: 50%, Persistance : 50%
 - Métastases orbitaires : RC : 12,5%, RP : 62,5%, persistance : 25%
 - Métastases cérébrales:100% RP
 - Métastases ganglionnaires : 16% RC, 77% RP, 7% persistance.

Tableau 10: évolution des métastases après administration de la chimiothérapie
néo- adjuvante.

métastases	Rémission complète	Rémission partielle	Persistance
osseuses	41%	46,5%	12,5%
hépatiques	50%	25%	25%
pulmonaires	50%	0%	50%
médullaires	76%	0%	24%
ganglionnaires	16%	77%	7%
orbitaires	12,5%	62,5%	25%
cérébrales	0%	100%	0%

d. Décision thérapeutique après la chimiothérapie d'induction :

L'objectif de l'évaluation de la réponse à l'administration de la chimiothérapie néo-adjuvante est l'appréciation des critères d'opérabilité de la masse existante. En effet, après la fin de la chimiothérapie d'induction, nous avons été obligés d'ajouter deux cures supplémentaires de chimiothérapie chez certains patients qui n'ont pas bien répondu au traitement néo-adjuvant ou bien en cas de persistance d'un envahissement médullaire. 29 patients ont été évalués après la chimiothérapie d'induction, parmi eux 10 patients n'ont pas eu recours au traitement chirurgical soit suite à une progression, un refus de chirurgie ou un abandon du traitement. Il s'agit de :

- Trois patients ont refusé la chirurgie, soit 9,4% des cas.
- cinq patients ont présenté une progression de leur maladie sous traitement, soit 18,7% des cas.
- Un patient a abandonné le traitement, soit 3,1% des cas.
- Un patient ne présente pas de site tumoral primitif, soit 3,1% des cas.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

19 patients, soit 59,4% des cas, ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Parmi eux 16 patients, soit 50% ont été opérés directement après 5 cures de chimiothérapie néo-adjuvante, et 3 patients, soit 9,4% ont eu recours à deux cures supplémentaires.

Parmi les six patients, ayant reçu les cures de chimiothérapies supplémentaires, trois patients soit 9,4% des cas n'ont pas bénéficié d'un traitement chirurgical :

- Un patient, soit 3,1% des cas, a refusé la chirurgie.
- Un patient, soit 3,1% des cas, n'a pas répondu aux cures de chimiothérapie supplémentaires ajoutées, et par conséquent il est passé au traitement palliatif.
- Un patient, soit 3,1% des cas, a abandonné le traitement.

6.4. Traitement chirurgical :

Dans la présente série, 19 patients soit 59,4% des cas, ont bénéficié d'un traitement chirurgical. 16 patients (50%) ont été opérés d'emblée après le traitement néo-adjuvant et 3 patients (9,4%) ont été opérés après l'administration de cures supplémentaires de chimiothérapie.

a. Délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et la chirurgie :

Il signifie le délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et l'acte chirurgical. Il a varié entre 15 et 46 jours, avec une moyenne de 29 jours. Il s'agit de (Figure 26) :

- Un patient a bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai < 15 jours après la dernière cure de chimiothérapie néo-adjuvante, soit 3,1% des cas.
- Dix patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai entre 15 et 30 jours après la dernière cure de chimiothérapie néo-adjuvante,

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

soit 31,2% des cas.

- Six patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai entre 30 et 45 jours après la dernière cure de chimiothérapie néo-adjuvante, soit 18,7% des cas.
- Deux patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai entre 45 et 60 jours après la dernière cure de chimiothérapie néo-adjuvante, soit 6,2% des cas.

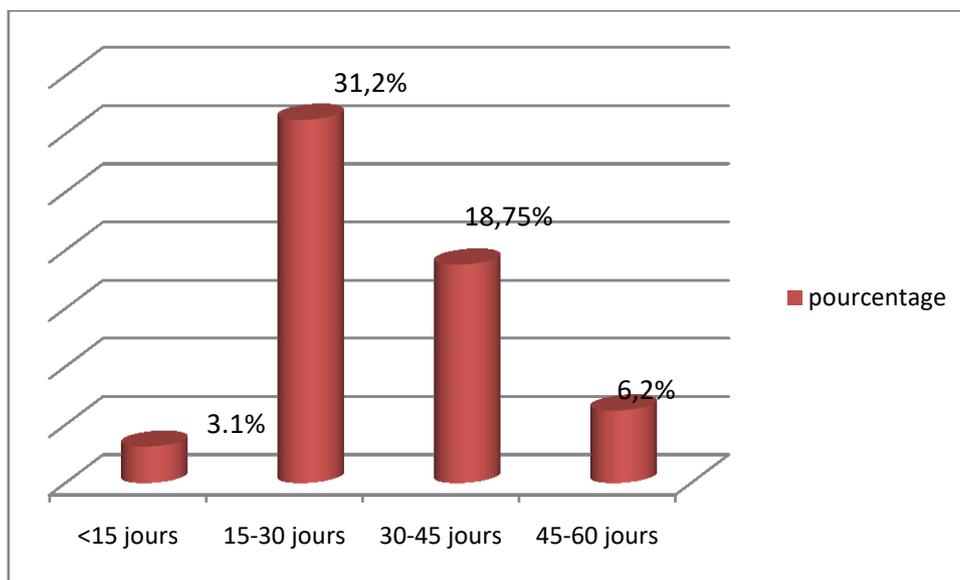


Figure 26: délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et chirurgie.

b. Type d'exérèse :

L'exérèse tumorale a été (figure 27) :

- Complète chez 12 patients soit 37,5% des cas.
- Incomplète chez 7 patients soit 21,8% des cas.

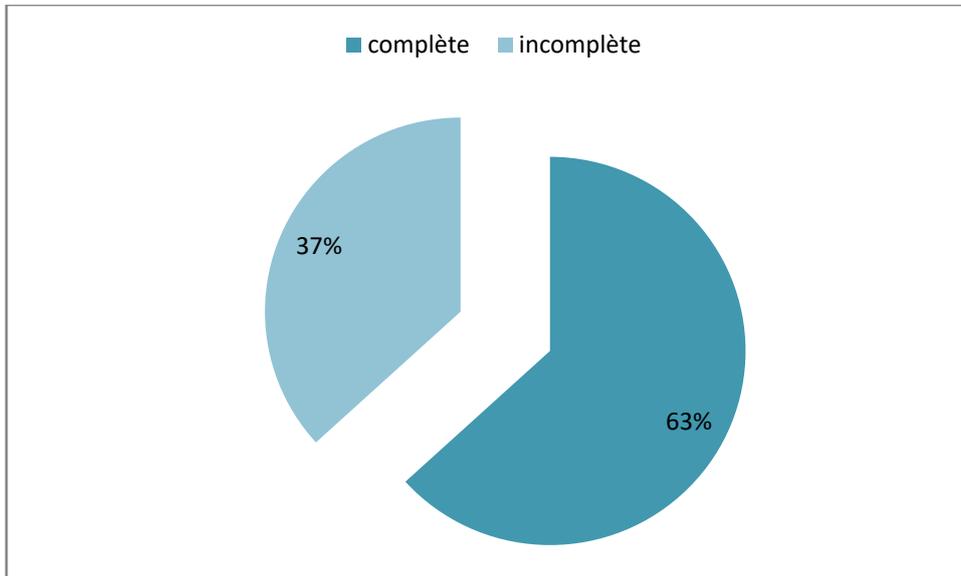


Figure 27 : répartition des NHR selon le type d'exérèse chirurgicale.

c. Résultats de l'anatomo-pathologie postopératoire:

Après une analyse anatomopathologique de la pièce opératoire les types et les pronostics histologiques sont (Tableau 11) :

Tableau 11 : répartition des NHR selon les résultats de l'anatomo-pathologie postopératoire

Type histologique	Pronostic histologique	effectifs	pourcentages
Peu différencié	défavorable	16	50%
Non précisé	Non précisé	16	50%

d. Classification postopératoire :

Une évaluation scannographique a été réalisée chez tous les patients après l'acte chirurgical et a permis une classification post-opératoire chez 19 patients (59,4%). Il s'agit de (Tableau 12) :

- Trois patients ont été classés PSI, soit 9,4 % des cas.
- Un patient a été classé PSII, soit 3,1% des cas.
- Trois patient a été classé PSIIIA, soit 9,4% des cas.
- Deux patients ont été classés PSIIIB, soit 6,2% des cas.
- Dix patients ont été classés PSIV, soit 31,2% des cas.

Tableau 12 : répartition des NHR de notre série selon les résultats de la classification postopératoire

Désignation	Effectifs	Pourcentages
PSI	3	9,4%
PSII	1	3,1%
PSIII A	3	9,4%
PSIII B	2	6,2%
PS IV	10	31,2%

6.5. Chimiothérapie adjuvante :

Tous les patients qui ont bénéficié de traitement chirurgical ainsi que le patient sans site primitif apparent, ont reçu une chimiothérapie adjuvante, soit 62,5% des cas (20 patients). Ils ont été traités selon le protocole HR-NBL-MA-2010.

- 19 patients, soit 59,4 % des cas, ont reçu 4 cures de chimiothérapie
- 1 patient, soit 3,1 % des cas, est en cours de la phase de consolidation

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Dans notre série, 3 patients soit 9,3% ont abandonné le traitement et 3 patients soit 9,3% sont décédés au cours de cette phase. 1 patients soit 3,1% des cas est en cours d'évaluation et 12 patients soit 37,5% ont été évalués à la fin de cette phase. La réponse à la chimiothérapie adjuvante a été une RC chez 6 patients, soit 18,75% des cas, une RP chez 3 patients, soit 9,3 % des cas, et une progression a été notée chez 3 patients, soit 9,3% des cas (Figure 28) :

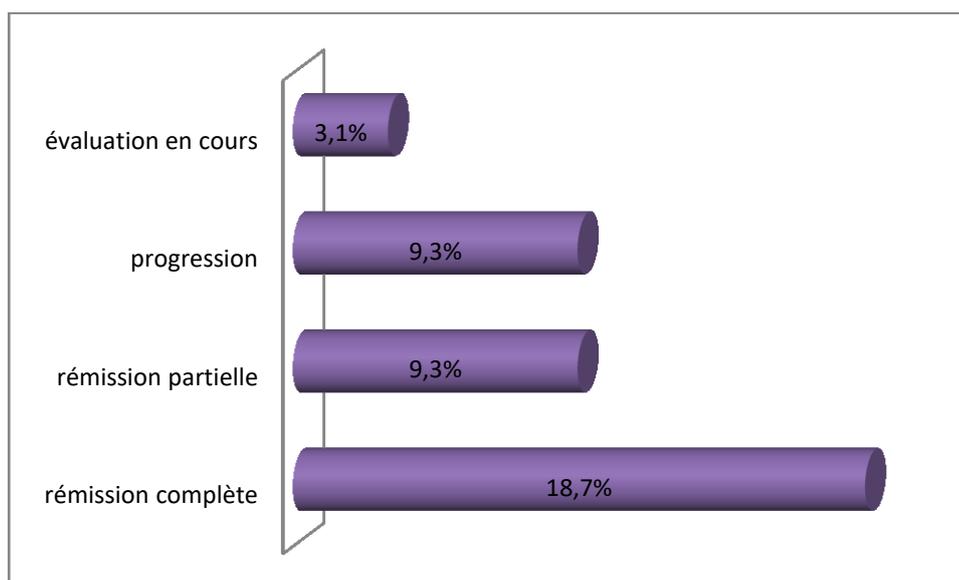


Figure 28: réponse à la chimiothérapie de consolidation

6.6. Radiothérapie :

Dans notre étude on a indiqué la radiothérapie chez tous les patients ayant terminé la chimiothérapie adjuvante. Parmi ces patients deux seulement ont bénéficié de radiothérapie pour résidu tumoral persistant soit 6.2%. Il s'agit de :

- Un patient a bénéficié de radiothérapie sur les sites primitifs (intra thoracique et retro péritonéal) de 21,6 Gy en 12 séances avec bonne réponse et pas de toxicité.
- Un patient suivi pour neuroblastome métastatique a double localisation

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

médiastinale postérieure et surrénalienne gauche. Il a bénéficié de radiothérapie sur le site primitif médiastinal postérieur de 21,6 Gy en 12 séances avec bonne réponse et pas de toxicité.

Les deux autres patients ont été proposés à la radiothérapie pour les localisations métastatiques persistantes mais ils ont été refusés. Il s'agit de :

- Un patient qui présente un Neuroblastome surrénalien gauche avec métastases ganglionnaires, médullaire, orbitaire, cutané et osseuses (Bassin les deux os iliaques, voute crânienne, rachis dorsolombaires). La radiothérapie devait être appliquée sur les sites métastatiques, mais l'étendue de ces derniers et le risque d'insuffisance médullaire, le patient a été refusé par les radiothérapeutes.
- Un patient qui présente un neuroblastome surrénalien droit métastatique au niveau osseux, orbitaire et ganglionnaire axillaire. La radiothérapie a été proposée pour les sites métastatiques persistants, mais elle a été refusée par les radiothérapeutes.

6.7. Acide 13 cis-rétinoïque :

Le traitement d'entretien par acide 13 cis-rétinoïque chez les patients en RC après chimiothérapie adjuvante a été administré chez 6 patients atteints de NHR dans notre série, soit 18.7 % des cas. La tolérance a été bonne durant les 6 mois de traitement.

6.8. Cytaphérèse :

La cytapphérèse a été réalisée chez 2 patients, soit 6% des cas, dans le cadre de la préparation à l'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques.

6.9. Autogreffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

L'autogreffe des CSH, a été réalisée chez un seul patient, soit 3,1% des cas, Il présenté une rémission complète, avec bonne évolution à un recule de 3 ans. Le deuxième patient est décédé juste avant l'autogreffe suite à une progression.

6.10. Chimiothérapie métronomique :

16 patients ont bénéficié d'un traitement métronomique, soit 50 % des cas. Ils sont tous atteints d'un neuroblastome stade IV haut risque. Parmi eux 8 patients, soit 25% des cas sont opérés, et 8 patients, soit 25% des cas sont non opérés (un patient, soit 3,1% des cas ne présente pas de site tumoral, et deux patients soit 6,2% des cas ont présenté une progression avant la cure chirurgicale). Cette chimiothérapie est à base de :

- VP16:25 mg/m²/j per os pendant 3 semaines puis repos une semaine, soit 100 mg/m² par voie veineuse pendant 3 jours de suite.
- Endoxan: 30 mg/m²/j per os pendant 3 semaines puis repos 1 semaine.
- Valproate de Sodium : 20 à 30 mg/kg/j en continue sans arrêt.
- Le traitement métronomique a été administré chez :
 - Deux patients, soit 6,2% ont présenté une progression au cours de la phase d'induction.
 - quatre patients, soit 12,5% ont présenté une progression à l'évaluation de fin d'induction.
 - Deux patients, soit 6,2% ont refusé la chirurgie.
 - trois patients, soit 9,3% ont présenté une progression au cours de la phase de consolidation.
 - quatre patients (12,5%) ont reçu la chimiothérapie métronomique suite à

une réponse incomplète à la chimiothérapie adjuvante.

- Un patient, soit 3,1% a présenté une progression en cours de traitement d'entretien.

7. EVOLUTION :

7.1. Rémission :

Dans notre série, 10 patients, soit 31,2% sont vivants et en cours de suivi (22 patients sont décédés soit 68,4% des cas). Parmi eux, 1 patient (3,1%) est en cours d'évaluation, et 9 patients (28%) sont en rémission appréciée cliniquement, biologiquement et radiologiquement (figure 29) il s'agit:

- six patients (18,7%) sont en rémission complète.
- trois patients (9,3%) sont en rémission partielle.

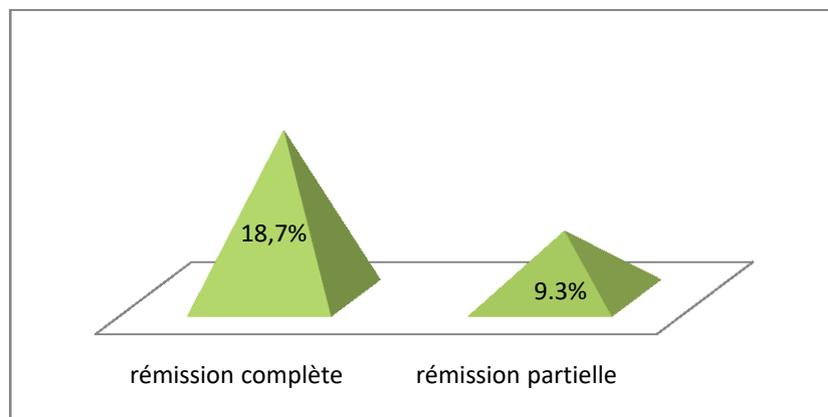


Figure 29 : répartition des NHR selon le type de rémission

7.2. Progression de la maladie :

Une aggravation sous traitement a été observée chez 15 patients soit 26% des cas. Répartis comme suit (figure 30) :

- Sept patients, soit 21,9 % des cas, ont développé une progression durant le traitement de la chimiothérapie d'induction.
- Trois patients, soit 9,3% des cas, ont développé une progression de leur maladie à la fin du traitement adjuvant.
- un patient, soit 3,1% des cas, ont développé une progression de leur maladie durant la période du traitement d'entretien (Acide 13 cis-rétinoïque).
- quatre patients, soit 12,5% des cas ont développé une progression au cours du traitement par chimiothérapie métronomique.

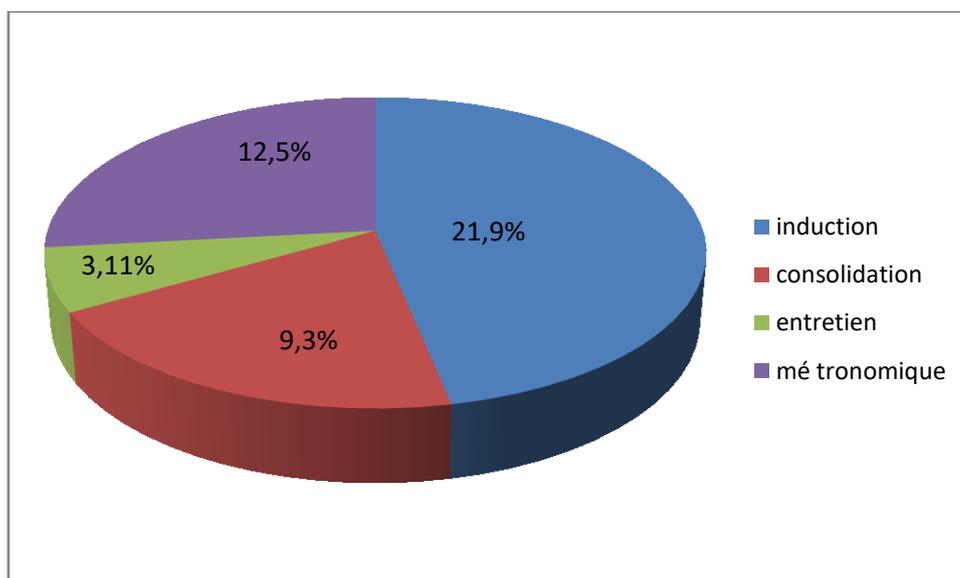


Figure 30 : répartition des patients ayant progressé en fonction de la phase du traitement.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

La progression de la maladie a été notée dans différents sièges. Ils sont répartis comme suit : (tableau 13)

- Osseuse chez 8 patients, soit 25% des cas.
- Orbitaire chez 3 patients, soit 9,3% des cas.
- Cérébrale chez 3 patients, soit 9,3% des cas.
- Médullaire chez 2 patients, soit 6,3% des cas.
- Hépatique chez 1 patient, soit 3,1% des cas.
- Ganglionnaire chez 1 patient, soit 3,1% des cas.
- Récidive locale chez 6 patients, soit 18,7% des cas

Tableau 13 : siège de la progression du neuroblastome

Siège de la progression	Effectifs	Pourcentages
osseuse	8	25%
orbitaire	3	9,3%
cérébrale	3	9,3%
médullaire	2	6,2%
hépatique	1	3,1%
ganglionnaire	1	3,1%
Récidive locale	6	18,7%

7.3. Abandon de traitement :

Sept patients, soit 21,9% des cas, ont abandonné le traitement.

- deux patients (6,2%) au cours de la période de la chimiothérapie néo-adjuvante.
- deux patients (6,2%) après décision de chirurgie.
- trois patients (9.3%) ont été perdus de vue au cours de la chimiothérapie néoadjuvante.

7.4. Perte de vue :

Aucun patient n'a été perdu de vu.

7.5. Décès :

Le délai entre le diagnostic de la maladie et le décès a varié entre 4 mois et 47 mois avec une moyenne de 14,7 mois. 22 cas de décès (68,7%) ont été dénombrés dans notre série. Parmi ces patients, 7 cas (21,9%) ont abandonné le traitement et dont la date exacte du décès n'est pas connue. 15 patients (46,9%) étaient toujours suivis lors de la survenue de décès. Il s'agit de (figure 31)

- Deux patients, soit 6,2% des cas, sont décédés durant la période de la chimiothérapie néo-adjuvante.
- Deux patients soit 6,2% des cas suite à un refus de chirurgie.
- Six patients, soit 18,7% des cas, sont décédés au cours du traitement adjuvant. 3 patients soit 9,3% suite à une progression de la maladie et 3 patients soit 9,3% suite a un abandon de traitement.
- douze patients, soit 37,5% des cas, sont décédés durant la période du traitement par chimiothérapie métronomique suite à une progression de leur maladie.

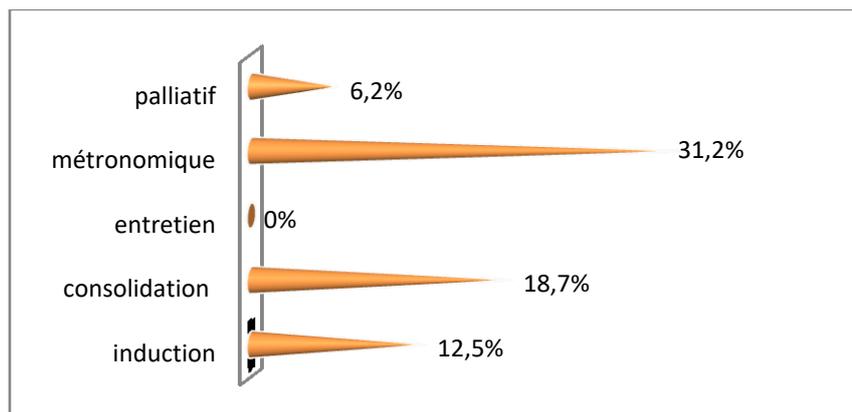


Figure 31 : répartition des décès du NHR selon la période de survenu.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

a. Répartition des décès selon les stades de l'INSS :

Parmi les 32 patients colligés, 22 patients sont décédés (68,7%). Ils sont répartis en 4 patients classés stade III haut risque (12,5%) et 18 patients classés stade IV haut risque (56,2%) (Tableau 14).

Tableau 14 : répartition des décès du NHR selon le stade INSS

Stade de l'INSS	Effectifs	Pourcentages
Stade III HR	4	12,5%
Stade IV HR	18	56,2%

b. Répartition des décès selon les années (figure 32) :

- Deux patients, soit 6,2% des cas, sont décédés au cours de l'année 2012.
- Un patient, soit 3,1% des cas, est décédé au cours de l'année 2013.
- Un patient, soit 3,1% des cas, est décédé au cours de l'année 2014.
- Trois patients, soit 9,3% des cas, sont décédés au cours de l'année 2015.
- Trois patients, soit 9,3% des cas, sont décédés au cours de l'année 2016.
- Deux patients, soit 6,2% des cas, sont décédés au cours de l'année 2017.
- cinq patients, soit 15,6% des cas, sont décédés au cours de l'année 2018.
- Cinq patients, soit 15,6% des cas, ont une date de décès imprécise

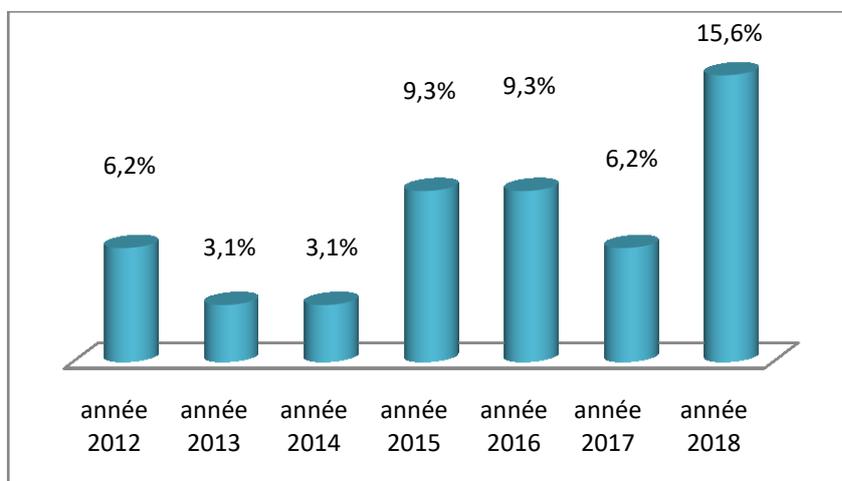


Figure 32 : fréquence du décès des NHR par année.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

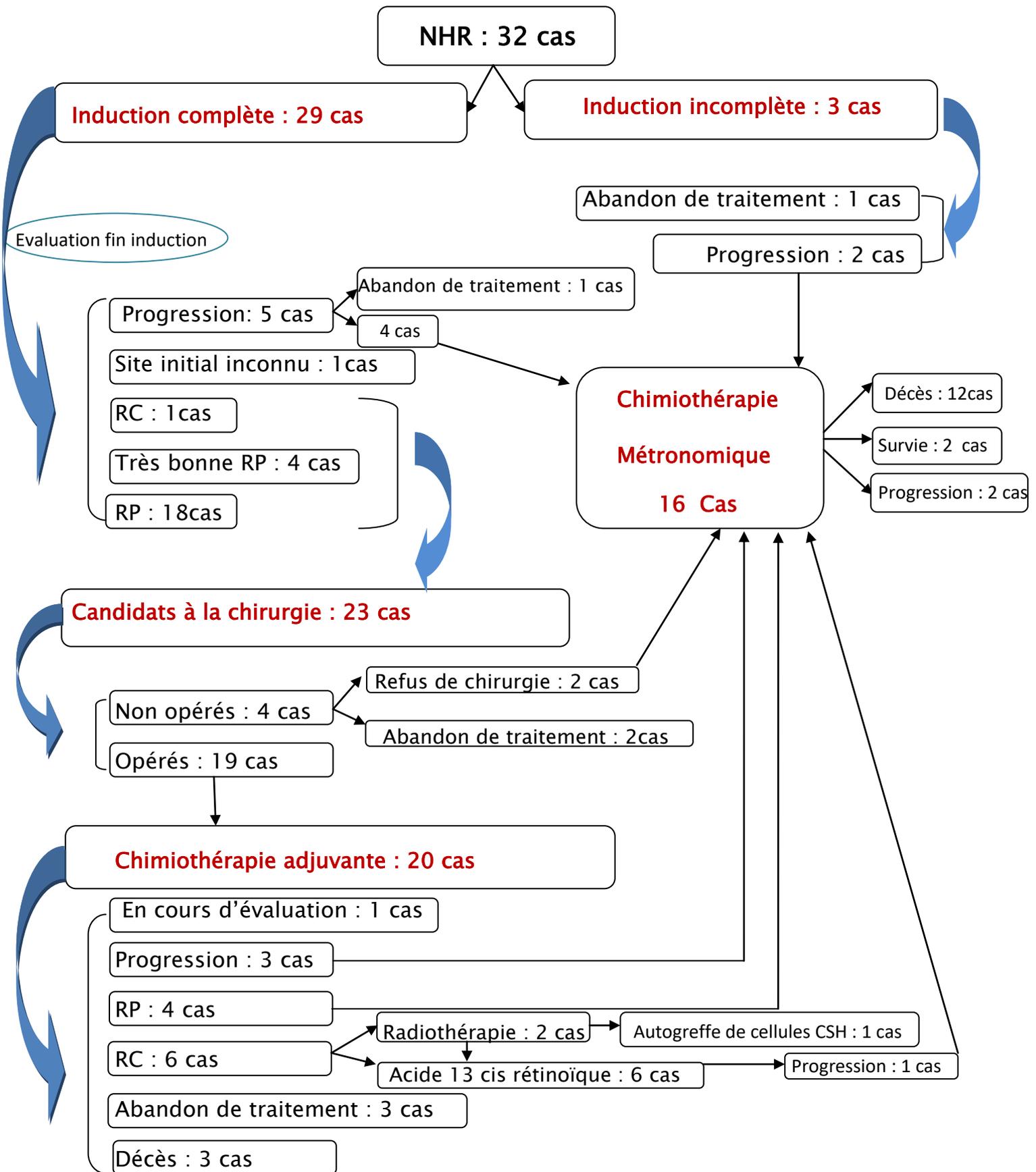


Figure33: Evolution des patients de notre série.

DISCUSSION

1. EPIDEMIOLOGIE :

1.1. Fréquence :

Le neuroblastome représente la troisième cause des cancers chez l'enfant de moins de 15 ans et 7 à 10% des tumeurs malignes dans cette tranche d'âge. Il est responsable de 15% des décès par cancer [1]. Différents groupes de risque sont définis sur la base de facteurs pronostiques [2]. Au cours des trois dernières décennies, le traitement multidisciplinaire a été souligné, car chez plus de la moitié des enfants, la maladie est métastatique au moment du diagnostic initial, augmentant d'avantage les difficultés thérapeutiques [1]. Malgré les avancés thérapeutiques réalisés récemment, le pronostic reste réservé pour les patients atteints de NHR [2].

La fréquence du neuroblastome dans les pays développés est relativement plus élevée qu'aux pays en voie de développement. Cette différence peut être due à un sous-diagnostic de cette pathologie, vu les moyens diagnostiques et thérapeutiques limités de ces pays, comme elle peut refléter de véritables différences ethniques. En effet une prédominance caucasienne a été rapportée par les études coopératives de l'hémisphère nord [3].

Le NHR représente approximativement 70% de la totalité des neuroblastomes [1]. Dans une étude portant sur tous les patients porteurs de neuroblastome dans le département de chirurgie pédiatrique de l'IALCH (*Inkosi Albert Luthuli Central Hospital*) entre 2001 et 2012, la fréquence du NHR était de 73% [3]. Durant la période de notre étude, 36,7% des neuroblastomes colligés sont classés haut risque au diagnostic.

1.2. Age et sexe :

Le neuroblastome est la tumeur solide maligne de la petite enfance. Une étude rétrospective réalisée par le CCCG09 (Chinese Children’s Cancer Group study 2009) sur une période de 5 ans allant de 2009 à 2012, portant sur 85 cas de NHR a objectivé un âge médian de 48 mois. 14 patients sont âgés entre 1 an et 18 mois, et 71 patients sont âgés de plus de 18 mois [1]. Dans notre étude, l’âge moyen des malades au moment du diagnostic est de 48 mois aussi. Ces patients sont répartis en 9,3% des cas (3 patients) âgés entre 1 an et 18 mois, 15,6% des cas (5 patients) âgés entre 18 mois et 2 ans, 65,6% des cas (21 patients) âgés entre 2 et 5 ans et 9,3% des cas (3 patients) âgés entre 5 et 10 ans (Tableau 15).

Par ailleurs, dans l’étude du CCCG09, le sexe ratio M/F est de 1,6 [1]. Dans notre étude le sexe ratio M/F est de 1,5 (Tableau 15).

Tableau 15 : tableau comparatif de l’âge moyen et sexe-ratio du NHR entre l’étude du CCCG09 et la notre.

Etude	L’âge des patients porteurs de NHR					Sexe ratio (M/F)
	Age moyen	Tranche d’âge				
		1 an–18mois		>18mois		
		effectifs	Pourcentage	effectifs	Pourcentage	
Groupe CCCG09 [3].	48 mois	14	16,5%	71	83,5%	1,6
Notre série	48 mois	3	9,4%	29	90,6%	1,5

2. présentation clinique :

Le NHR est une tumeur caractérisée par son ubiquité, les manifestations cliniques sont très variables en rapport avec la tumeur primitive, les métastases ou un éventuel syndrome paranéoplasique. Le neuroblastome prend naissance au niveau du système nerveux sympathique, le plus souvent au niveau surrénalien (Figure 34).

Il existe peu de données dans la littérature concernant la présentation clinique du groupe de haut risque. Les études menées concernent principalement le neuroblastome dans sa globalité.

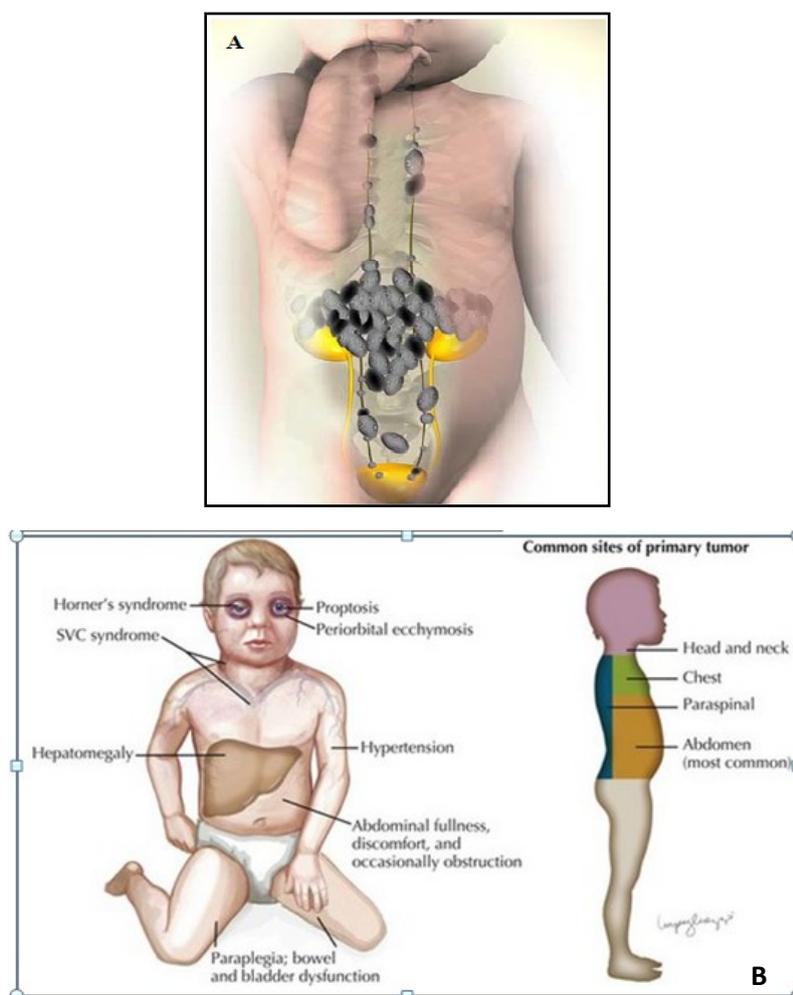


Figure 34 : (A) localisations primitives du NHR. (B) signes cliniques en rapport avec les localisations secondaires du NHR [4].

2.1. Circonstances de découverte (tableau16) :

a. Signes généraux

Les signes généraux peuvent survenir au premier plan et traduire une maladie agressive. Ils comprennent :

- Une fièvre, variable, non spécifique, parfois prolongée, correspondant à l'hypermétabolisme généré par la tumeur et/ou à l'apparition, fréquente, de zones nécrotiques intra-tumorales. Dans notre étude, la fièvre a été un motif de consultation dans 37,5% des cas.
- Une pâleur, une léthargie et/ou une irritabilité traduisant l'installation d'un syndrome anémique. La pâleur est un signe d'appel clinique dans 25% des cas selon la série de GP Hadley et al [3]. Dans notre expérience la pâleur a été un motif de consultation dans 12,5% des cas.
- Une altération de l'état général été un motif de consultation dans 43,7% des cas dans notre série.

b. Distension abdominale :

Elle représente un motif de consultation dans 15% des cas selon la série de GP Hadley et al [3]. Dans notre étude, 15,6% des cas ont consulté pour une distension abdominale.

c. Symptômes respiratoires :

Ils sont à type d'infections respiratoires ou de dyspnée. C'est le plus souvent l'apanage du neuroblastome à localisation thoracique haute. La détresse respiratoire a été un motif de consultation dans 6% des cas et le stridor dans 3% des cas selon la série de GP Hadley et al [3]. Dans notre expérience, les signes respiratoires sont notés dans 3,1% des cas.

d. Symptômes urinaires :

Il s'agit de dysurie, pollakiurie ou de rétention aigue d'urine. Ceci est fortement évocateur de la localisation pelvienne du neuroblastome. Dans notre expérience, une dysurie a été notée chez 3,1% des cas.

e. Constipation :

La constipation est le plus souvent l'apanage du neuroblastome à localisation pelvienne. Elle n'a pas été noté autant que motif de consultation dans notre série ni dans celle de GP Hadley et al [3].

f. Signes fonctionnels en rapport avec une compression médullaire :

Ils sont souvent témoins d'un neuroblastome à développement intrarachidien « en sablier ». Ils sont à type de faiblesse des membres inférieurs et de dysfonction sphinctérienne. Une paraplégie a été notée chez 3 patients autant que motif de consultation dans la série de GP Hadley et al [3]. Dans notre expérience, la faiblesse des membres inférieurs, la boiterie, et la dysfonction sphinctérienne dans 6,2%, 3,1% et 3,1% des cas respectivement.

Tableau 16 : circonstances de découverte du NHR selon les séries.

Auteurs	Signes généraux			Distension abdominale	Signes respiratoires	Signes de compression médullaire
	Fièvre	Pâleur	AEG			
Série de GP Hadley et al [3].	-	25%	-	15%	9%	9%
Notre série	37,5%	12,5%	43,7	15,6%	3,1%	12,5%

2.2. Symptomatologie clinique :

a. En rapport avec la localisation de la tumeur primitive:

Le neuroblastome peut se développer à tout point du système nerveux sympathique [4]. Ainsi, sa topographie varie de la première vertèbre cervicale à la dernière sacrée. Son extension dans le canal rachidien par les trous de conjugaison définit la tumeur en « sablier ». On le retrouve aussi développé aux dépend de la surrénale. Les signes cliniques sont extrêmement variables en fonction de la localisation, de la taille, et de la localisation des métastatiques [3,4], (Tableau 17, Figure 32).

❖ Au niveau de l'abdomen :

C'est la tumeur primitive la plus fréquente. La localisation sympathique rétro-péritonéal représente 41% des cas, et la surrénale 51% des cas selon la série de GP Hadley et al [3]. Ces neuroblastomes sont longtemps latents du fait de leur développement postérieur. Les signes cliniques révélateurs sont en général une masse abdominale fixée en profondeur, ferme, dure, irrégulière, parfois accompagnée d'une distension abdominale ou de signe de compression digestive [5,6]. C'est un motif de consultation dans 15% des cas selon la série de GP Hadley et al [3]. Dans notre expérience, la masse abdominale a été notée dans 21,8% des cas.

❖ Au niveau du thorax :

Cette localisation représente 4,8% des cas selon GP Hadley et al [3]. La tumeur siège dans le médiastin postérieur et elle est la cause de presque toutes les tumeurs du médiastin postérieur chez l'enfant [5]. Une atteinte thoracique peut être à l'origine d'une dyspnée, une dysphagie, des complications infectieuses pulmonaires ou une compression lymphatique. Parfois, les signes révélateurs sont

découverts de façon fortuite sur une radiographie thoracique [5]. Dans notre étude, la localisation médiastinale postérieure a été rapportée dans 12,5% des cas.

❖ Au niveau cervical :

Cette localisation représente 2,4% des cas [3], la tumeur primitive est évidente le plus souvent sur le plan clinique, avec des signes de compression francs et parfois alarmants [5]. Il s'agit habituellement d'une masse parfois associée à un syndrome de Claude Bernard Horner (ptosis, myosis, exophtalmie), une hétérochromie irienne ou une anisocorie [7]. Dans notre étude, la localisation cervicale a été notée dans 3,1% des cas.

❖ Au niveau pelvien :

A ce niveau, la tumeur primitive est profonde et ne se manifeste que par des signes de compression des organes de voisinage (constipation, rétention aigue d'urines) [5,8]. Dans notre série, la localisation pelvienne a été notée dans 6,2% des cas.

❖ les tumeurs « en sablier » :

Elles peuvent provoquer une compression médullaire, à n'importe quel niveau. Les signes cliniques incluent une douleur radiculaire ou neuropathique, des douleurs dorsales, une régression motrice, des troubles de la marche, une monoplégie ou parésie, une paraplégie ou parésie, une cyphoscoliose, un trouble sphinctérien (vésical et/ou anal) et des signes sensoriels [5,9,10]. Ces manifestations sont difficiles à identifier, et précisément chez les enfants avant l'âge de l'acquisition de la marche et de la propreté d'où l'intérêt de leur dépistage systématique [8,11,12]. Dans notre expérience, le neuroblastome en sablier a été rapporté dans 15,6% des cas.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Le neuroblastome peut être à double localisation comme il peut être multifocale ou ne pas être retrouvé. L'étude du groupe CCCG09 a objectivé la présence de site primitif multifocal dans 8,3% des cas, site abdominal ou cervical dans 72,9% des cas, et site pelvien ou thoracique dans 18,8% des cas [1]. Dans la série de GP Hadley et al, 91% des cas présentaient une localisation abdominale (51% des cas surrénalienne et 40% des cas para vertébrale), 4,8% thoracique, 2,4% des cas cervical et la tumeur primitive n'a pas été retrouvée dans 2,4% des cas [3]. Dans notre expérience, une double localisation du NHR a été notée dans 21,7% des cas et le site primitif n'a pas été retrouvée dans 3,1% des cas.

Tableau 17 : fréquence des localisations du NHR selon les séries

Auteurs	Nombre de patients	Localisations primitives					
		abdominales	thoraciques	cervicales	Pelviennes	sablier	inconnue
GP Hadley et al [3].	33	91%	4,8%	2,4%	–	7,2%	2,4%
Notre série	32	71,8%	12,5%	3,1%	6,2%	15,6%	3,1%

b. En rapport avec les métastases :

Notre étude a porté sur 32 patients porteurs de NHR, parmi eux 81,5% sont métastatiques. Les métastases du neuroblastome peuvent emprunter les voies lymphatiques ou être hématogènes. Elles siègent fréquemment au niveau de la moelle osseuse, l'os ou le foie (Figure 36) [7].

- ❖ **Les métastases médullaires** au moment de diagnostic ont été notées dans 20 à 70% des cas [5,13–15]. Dans notre série, les métastases médullaires ont été présentes dans 59,3% des cas.

- ❖ **Les métastases osseuses** au diagnostic sont rapportées dans 28,1 à 84% des cas [5,13–15]. Dans notre expérience, elles ont été notées dans 75% des cas. Les localisations osseuses métastatiques donnent lieu à des douleurs souvent insomniantes et/ou une boiterie [15]. La douleur osseuse et la boiterie ont été un motif de consultation dans 25,3 à 36,4% et dans 2,2 à 25% des cas respectivement selon les séries [8,16–18]. Dans notre expérience, la douleur osseuse et la boiterie ont été révélatrices de métastases osseuses dans 31,2%, et 3,1% des cas respectivement.
- ❖ **Les métastases hépatiques** sont surtout observées chez le nouveau-né. Elles s'expriment habituellement par une hépatomégalie monstrueuse pouvant être à l'origine d'une compression digestive ou détresse respiratoire avec compression du système cave menaçant le pronostic vital [7]. Les métastases hépatiques ont été rapportées dans 7 à 30% des cas [13–15]. Dans notre étude, malgré que les patients inclus dans l'étude aient un âge supérieur à 1 an, les métastases hépatiques ont été notées dans 12,5% des cas.
- ❖ **Les métastases ganglionnaires** peuvent se voir sous formes d'adénopathies en particulier sus-calviculaires, dont la nature peut être déterminée par une ponction cytologique en cas de doute [5]. L'atteinte ganglionnaire est un signe d'appel clinique dans 25,8 à 68% des cas [5,13–15]. Dans notre expérience, elle est objective dans 18,7% des cas.
- ❖ **Les métastases orbitaires** s'expriment habituellement par un hématome périorbitaire (syndrome de Hutchinson). On peut observer également une exophtalmie, une masse supra-orbitaire, un oedème des paupières et des conjonctives ou un ptosis [7]. Le syndrome de Hutchinson représente un

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

motif de consultation dans 2,2 à 42,2% des cas selon les séries [8,16,17,19]. Dans notre étude, le syndrome de hutchinson, l'exophtalmie et la masse peri-orbitaire étaient un signe d'appel clinique dans 12,5 %, 12,5% et 3,1% des cas (Figure 35).



Figure35 : Syndrome de Hutchinson [7].

- ❖ **Les métastases cutanées** s'expriment sous forme de nodules sous cutanés enchâssés dans le derme parfois de couleur bleutée [5]. Les métastases cutanées sont rapportées dans 4 à 12% des cas [5,13,14]. Dans notre étude, les nodules sous cutanés sont notés dans 3,1% des ca.
- ❖ **Les métastases pulmonaires** sont présentes au moment du diagnostic dans 1 à 11% [13-15]. Dans notre étude, elles ont été notées dans 12,5% des cas.
- ❖ **Les métastases cérébrales** sont rares. Elles s'expriment sous forme d'un oedème papillaire, une hémorragie rétinienne, une atrophie optique ou un strabisme [7]. Dans notre série, elles ont été notées dans 6,2% des cas.

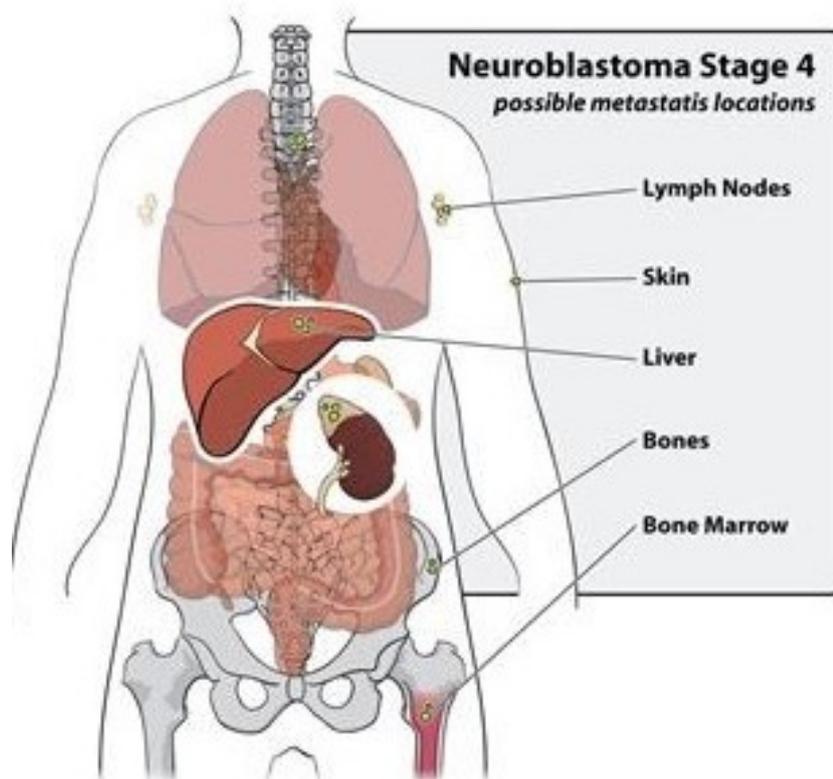


Figure 36 : les localisations métastatique les plus fréquentes du neuroblastome [7].

c. **En rapport avec le syndrome paranéoplasique :**

Ils sont souvent déconcertants et doivent faire appel au savoir-faire du clinicien afin de trouver un lien avec le neuroblastome.

- ❖ **Une hypertension artérielle**, avec accès de pâleur et sueurs, témoigne le plus souvent de la compression d'une artère rénale plutôt que de la sécrétion intense de catécholamines. Ce symptôme nécessite une surveillance attentive en cas de tumeur abdominale et ce, d'autant plus que les enfants sont petits [5]. Dans notre expérience, l'HTA a été notée dans 15,6% des cas.

- ❖ Le syndrome WDHA (watery diarrhoea–hypokaliema–achlorhydria) se traduit par des diarrhées prolongées, avec une déshydratation et des pertes en potassium dues à la sécrétion du vasoactive intestinal peptide (VIP) par la tumeur [7]. Une diarrhée liquidienne a été rapportée dans 5 à 9,1% des cas [8,16,19]. Dans notre étude, aucun patient n'a présenté une diarrhée liquidienne.
- ❖ Le syndrome d'opsomyoclonique, comportant des épisodes de mouvements oculaires anarchiques et des mouvements incontrôlés du tronc et des membres, avec souvent présence de troubles cognitifs ainsi qu'un retard psychomoteur. Ce syndrome, parfois sensible aux corticoïdes, peut précéder de plusieurs mois la découverte du neuroblastome puis régresser lentement après l'ablation tumorale [5]. Dans certains cas, le retard mental persiste malgré l'ablation tumorale [7]. Le syndrome opsoniomyoclonique est rapporté dans 1,1 à 6,1% des cas [8,16,19]. Dans notre expérience on n'a pas noté de syndrome opso–myoclonique.

3. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

Cette étape consiste à réaliser un arsenal d'examens paracliniques d'ordre biologique, radiologique et histologique nécessaires au diagnostic [20,21].

3.1. Délai entre le début de la symptomatologie et l'hospitalisation :

C'est le temps écoulé entre le début de la symptomatologie et la date d'hospitalisation. Cette durée est variable allant de 19 jours à 3 mois selon les séries [21–24]. Dans notre expérience, le délai de consultation a varié entre 7 jours et 1 an avec un délai moyen avant la consultation de 2 mois et demi, et le diagnostic évoqué initialement a été erroné dans 6,2% des cas. Le retard diagnostique des

neuroblastomes soulève peut-être le manque de sensibilisation continue des médecins généralistes de la probabilité de ce cancer, de l'absence d'utilisation de l'échographie dans le monde rural et aussi de la sous-estimation des patients de la symptomatologie initiale [20].

3.2. Diagnostic :

a. Anomalies radiologiques :

L'imagerie a un rôle fondamental dans le diagnostic du neuroblastome. Elle permet de localiser la tumeur primitive et son extension loco-régionale. Elle permet aussi de fournir au chirurgien les informations utiles lui permettant de juger de l'opérabilité. Enfin, elle oriente la cytoponction ou la biopsie à l'aiguille [20].

❖ Radiologie conventionnelle :

▪ Radiographie de thorax :

C'est le premier examen réalisé en cas de point d'appel thoracique. Elle permet de préciser la localisation de la masse ainsi que son analyse sémiologique (opacité de tonalité hydrique contenant des calcifications fines et irrégulières). La Radio thoracique a objectivé une localisation médiastinale postérieur du neuroblastome dans 98,4 à 100% des cas selon les séries [25, 26]. Dans notre expérience, cet examen a mis en évidence une localisation postérieure chez tous les patients ayant un neuroblastome médiastinal. Par ailleurs, cet examen permet aussi la détection de signes d'extension osseuse (des anomalies vertébrales, ostéolyse des côtes) et de métastases pulmonaires qui sont exceptionnelles lors du diagnostic [27, 28].

Les signes d'extension osseuse ont été soulevés dans 29,6 à 36,6% des cas selon les séries [27,28]. Dans notre expérience, ils ont été objectivés par une radiographie thoracique dans 3,1% des cas.

- **Radiographie du squelette :**

La radiographie conventionnelle du squelette, permet d'identifier les métastases osseuses. Les lésions sont habituellement destructrices, et parfois, ayant une masse de tissus mous associée [29]. Les métastases osseuses ont été identifiées dans 7,4 à 67,4% des cas selon les séries [27, 29]. Dans notre étude, la radiographie du squelette a soulevé une anomalie dans 3,1% des cas. Elle n'a pas été demandée systématiquement car tous les patients bénéficient d'une scintigraphie osseuse.

- **Abdomen sans préparation :**

Il n'est pas indispensable au diagnostic. Il peut objectiver une opacité refoulant les clartés digestives et contenant de fines calcifications punctiformes. Il peut montrer des modifications osseuses liées aux extensions intra-rachidiennes et foraminales (Figure 37) [26, 29].

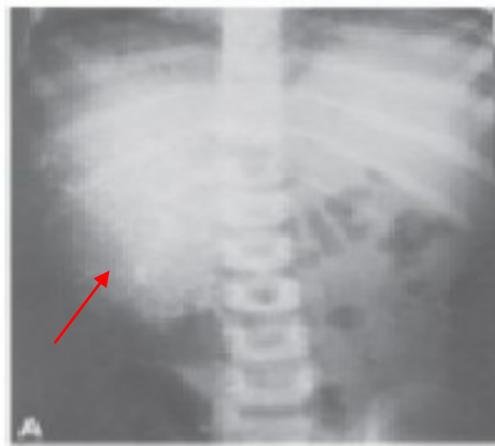


Figure 37 : Abdomen sans préparation montrant des calcifications déchiquetées [29].

❖ Echographie abdominale :

L'échographie abdominale, non invasive et fiable, est l'examen de première intention pour l'exploration des masses abdominales de l'enfant. Elle est réalisée en temps réel ne nécessitant pas de prémédication. Elle assure une étude sémiologique de la masse (masses tissulaires échogènes, contenant parfois des zones de calcifications punctiformes et de nécrose), ses rapports vasculaires grâce au doppler, et permet d'étudier les métastases hépatiques par excellence. Elle permet aussi une surveillance de la réponse à la chimiothérapie [14,30]. Cet examen a mis en évidence une localisation abdominale du neuroblastome dans 91 à 99,4% des cas selon les séries [31,32]. Dans notre expérience, elle a objectivé une tumeur primitive abdominale dans 62,5% des cas (Tableau 18, Figure38).



Figure 38: échographie abdominale montrant la présence d'une volumineuse masse abdominale pré vertébrale mal limitée, d'échostructure hétérogène, contenant des calcifications, qui refoule le foie, et les anses digestives chez un garçon de 4 ans de notre série.

Tableau 18 : récapitulatif des anomalies objectivées par l'échographie selon les études

Auteurs	Localisation surrénalienne	Masse tissulaire	Calcifications	Adénopathies	Métastases hépatiques
J.Zourk [32].	89,4%	89,4%	47,3%	15,7%	21%
R.Moujahid [31].	–	97%	90%	–	–
Notre série	50%	50%	15,6%	34,3%	9,3%

❖ **Tomodensitométrie (TDM) thoraco–abdomino–pelvienne (TAP) :**

La TDM permet de mettre en évidence la masse tumorale, d'analyser ses caractéristiques sémiologiques, d'évaluer son opérabilité en précisant sa localisation et ses mensurations ainsi que ses rapports notamment vasculaires, dans la région anatomique concernée. Enfin cet examen permet également d'étudier les métastases locorégionales et à distance [5]. Les données de la littérature rapportent uniquement des résultats portant sur l'analyse de séries de neuroblastome tout risque confondu ne nous permettant pas de réaliser des comparaisons avec notre série. Les neuroblastomes se présentent, à la TDM, comme des masses de densité tissulaire faiblement rehaussées par l'injection du produit de contraste, contenant des zones ne prenant pas le contraste correspondant aux zones de liquéfaction (zones de nécroses), associées ou non à des adénopathies locorégionales et englobant les axes vasculaires. Dans notre expérience, la TDM a objectivé des calcifications, et le rehaussement a été hétérogène dans 56,2 et 75% des cas respectivement. La densité tissulaire de la

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

masse et la présence de nécrose tumorale ont été objectivées dans 84,3 et 43,75 % des cas respectivement. L'envahissement vasculaire, l'extension endocanalaire ont été objectivés dans 6,2% et 15,6% des cas respectivement. Concernant les métastases à distance, notre série a objectivé des métastases hépatiques, des métastases pulmonaires, cérébrales, une atteinte métastatique osseuse a et des métastases ganglionnaires dans 12,5%, 12,5%, 6,2%, 50% et 25% des cas respectivement (Figures 39–43). La TDM est très recommandée dans l'évaluation de l'opérabilité, mais aussi dans le contrôle post-opératoire et le bilan de fin de traitement [33].

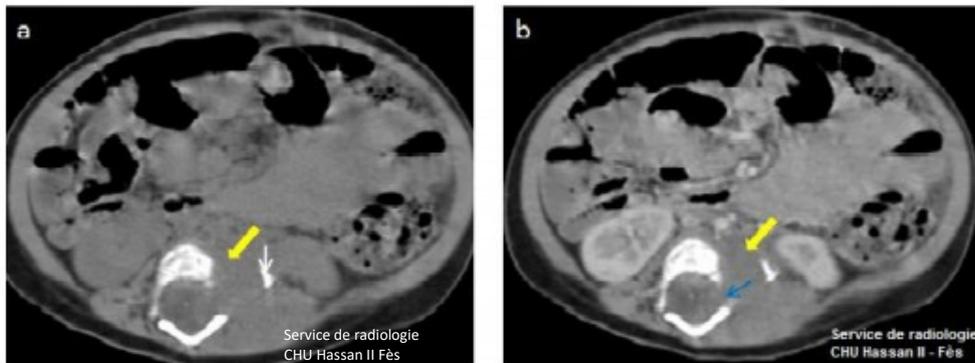


Figure 39 : images scannographiques abdominales en coupe axiale c-(a) c+(b) montrant une masse rétro-péritonéale gauche à double composante calcique (flèche blanche), et tissulaire, rehaussée de façon faible et hétérogène après contraste, avec envahissement du muscle psoas lombaire, des muscles para-vertébraux et extension endocanalaire foraminale L3-L4 et L4-L5 (flèche bleue) chez un patient de notre série.

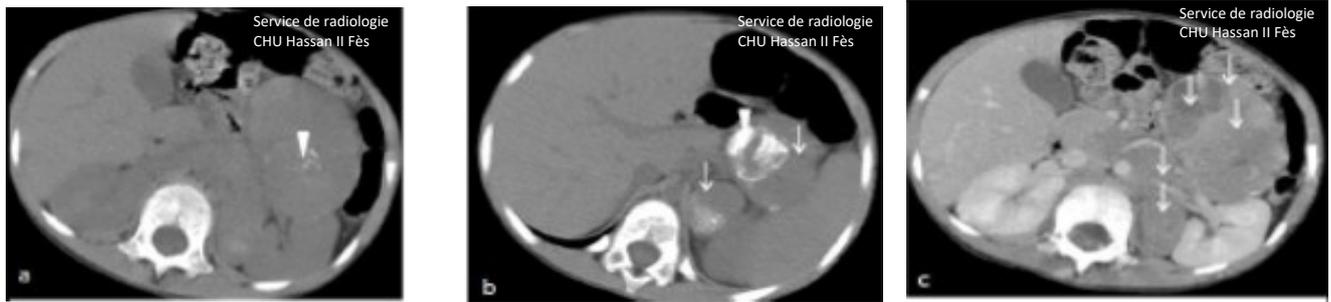


Figure 40 : images scannographiques abdominales en coupe axiale montrant un magma d'ADPs avec 02 masses tissulaires rétro-péritonéales gauche contenant des calcifications en amas, en coquille et poudreuses, rehaussées de façon hétérogène après injection du PDC, délimitant des zones de nécrose chez un garçon de 4 ans de notre série.

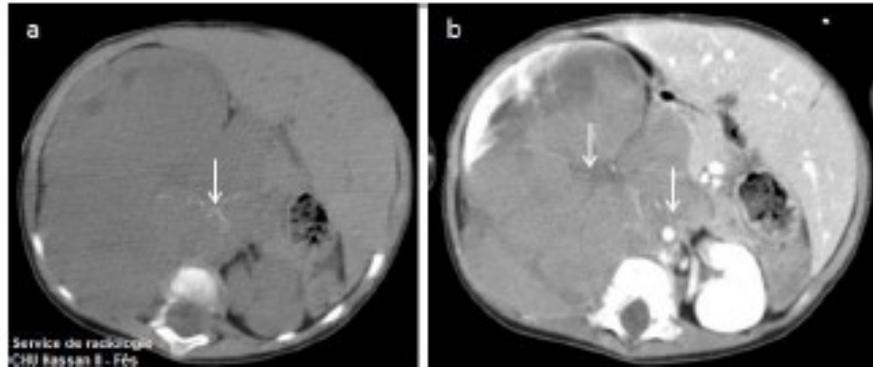


Figure 41 : images scannographiques abdominales en coupe axiale montrant une volumineuse masse tissulaire rétro-péritonéale de surrenalienne gauche bien limitée, rehaussée de façon hétérogène après contraste, qui refoule le rein homolatéral en bas chez un garçon âgé de 1 an de notre série.

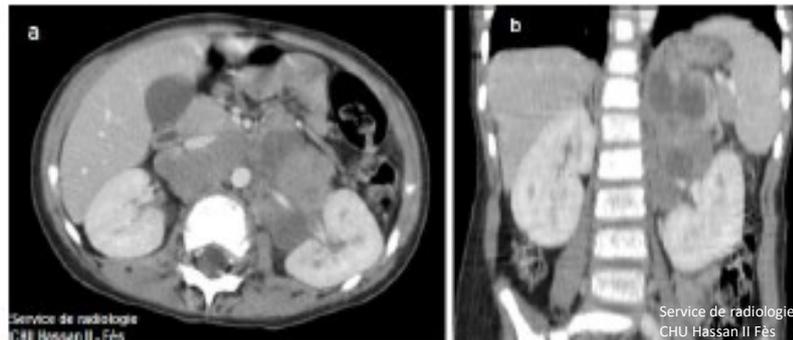


Figure 42: images scannographiques abdominales en coupe axiale (a) et reconstruction coronale (b), montrant un processus tissulaire de la loge surrénalienne gauche rehaussé de façon hétérogène après contraste, contenant des zones de liquéfaction, qui refoule le rein homolatéral sans liserégraisseux de séparation et englobe le pédicule rénal qui reste perméable, avec des adénopathies coelio-mésentériques et rétro péritonéales chez un garçon âgé de 1 an de notre série.

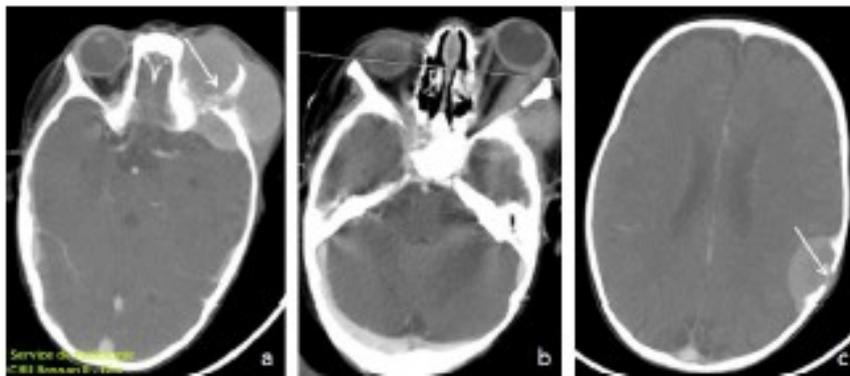


Figure 43 : images scannographiques cérébrales : (a) Coupe axiale c+ objectivant un volumineux processus tissulaire ostéolytique centré sur la grande aile du sphénoïde à gauche, bien limité, rehaussé de façon homogène et intense après contraste avec un développement intra orbitaire gauche endocrânien extra axiale et sous cutanée, responsable d'une lyse osseuse de la paroi externe et du toit de l'orbite, et d'une exophtalmie grade III (b). (c) présence également d'un autres processus lésionnel centré sur l'os pariétal gauche avec extension endocrânienne. En rapport avec des localisations secondaires orbitaires et crâniennes chez une fille de 13 ans de notre série

❖ **Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

La définition de certaines images est plus fine en IRM qu'en TDM spécifiquement celles identifiant les rapports vasculaires, l'extension endocanalaire et objectivant les métastases osseuses. Par contre dans la détection des ganglions métastatiques et l'exploration des tumeurs primitives cervicales, thoraco-abdominales et pelviennes, et en cas de présence d'un syndrome neurologique l'IRM est considérée comme optimale [35]. Au niveau pelvien, Il est important de préciser le dépassement de la ligne médiane, l'extension aux trous sacrés, l'infiltration de la fosse ischio-rectale, le franchissement de l'échancrure sciatique et l'existence d'adénopathies. [25,30,36,37]. L'IRM a cependant l'inconvénient d'être un examen long et ne permettant pas de guider la biopsie [20]. Vu le coût élevé de l'IRM, dans notre expérience, elle n'a été réalisée que chez les patients ayant un neuroblastome en sablier (15,6% des cas) (Figure 44).

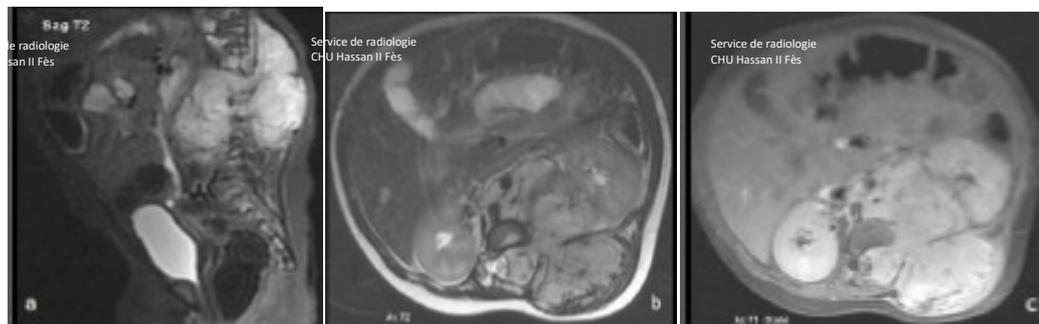


Figure 44: image IRM en séquence sagittale T2 (a) et axiales T2 et T1 injecté (b,c) montrant un processus lésionnel rétropéritonéal gauche, en hypersignal T2, rechaussé de façon hétérogène après contraste, avec une extension endocanalaire en sablier à travers les foramens gauches de D12 à L3, sans compression des racines de la queue de cheval gauches au niveau lombaire bas chez un patient de notre série.

b. Exploration isotopique :

❖ Scintigraphie osseuse :

Dans le neuroblastome, la scintigraphie osseuse au technétium (^{99m}Tc) est utile dans la recherche de métastases osseuses, en particulier en cas de négativité de la scintigraphie à la MIBG [26, 38–41]. Dans l'étude de A. Matrane et al, la scintigraphie osseuse a permis de mettre en évidence des localisations osseuses secondaires dans trois cas sur quatre, permettant ainsi le suivi thérapeutique des patients [42]. Dans la série de D. Stark et al, la scintigraphie osseuse a décelé des métastases osseuses dans 77% des cas [31]. Dans notre expérience, la scintigraphie osseuse a été réalisée dans 90,6% des cas et a objectivé des métastases osseuses dans 65,6% des cas (Figure 45).

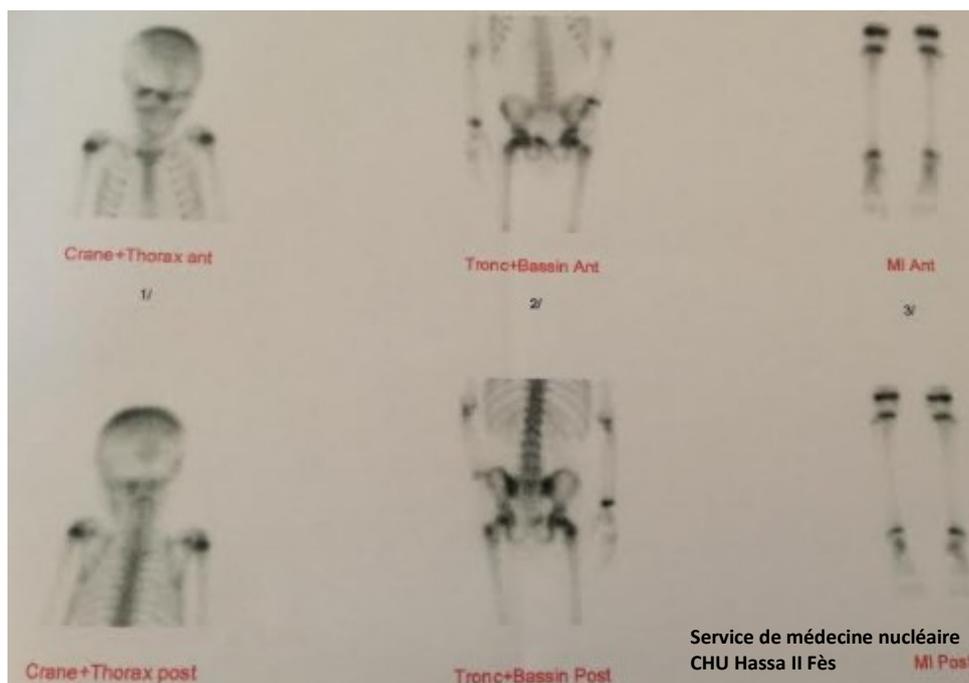


Figure 45 : Images de Scintigraphie osseuse au HMDP-99mTc montrant des métastases osseuses et orbitaires d'un NHR surrénalien droit chez une patiente de notre série.

❖ La scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) :

La scintigraphie à la MIBG est un examen d'imagerie en médecine nucléaire qui a recours à un produit radio-pharmaceutique appelé méta-iodo-benzylguanidine (MIBG). La scintigraphie à la MIBG à l'iode 123 est positive dans les neuroblastomes et les phéochromocytomes. Il existe deux isotopes pour la réalisation des scintigraphies, l'iode131 et l'iode123. L'iode123 s'adapte mieux aux gammas caméras conventionnelles et entraîne moins de problème de radioprotection. L'iode131 permet la réalisation d'image très tardive, mais ne doit être utilisé que lorsqu'on dispose de gamma caméra adaptée [43-45]. La spécificité de cette technique approche 100%. Pour la détection de la tumeur primitive, sa sensibilité est de 95%, mais elle baisse à 45% lorsque la tumeur primitive n'est pas sécrétante. Comparativement à la méthode cyto-histologique, la sensibilité de la scintigraphie MIBG pour la détection des métastases ostéo-médullaires est de 90%. Cette technique ne différencie pas les infiltrations médullaires des métastases osseuses. La sensibilité de la scintigraphie MIBG pour le diagnostic des localisations hépatiques est faible, elle est estimée à 50%, en raison de la fixation physiologique [42,46]. La scintigraphie à la MIBG joue également un rôle essentiel dans le suivi thérapeutique, car une diminution ou disparition de la fixation permet d'apprécier l'efficacité d'un traitement médical ou la qualité d'une exérèse chirurgicale. Elle doit être réalisée en fin d'induction avant la chirurgie, en fin de chimiothérapie de consolidation et éventuellement dans le cadre du bilan de fin de traitement en réalisant ainsi une cartographie des lésions tumorales primitives et métastatiques après traitement [40,49- 51]. En plus de l'intérêt diagnostique, cet examen permet d'évaluer l'importance de la concentration tumorale des traceurs et d'apprécier l'intérêt de leur utilisation thérapeutique [40,49,52,53]. L'utilisation de ces isotopes

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

peut également servir au chirurgien pour le guider en peropératoire à l'aide de sondes de détection dédiées. La scintigraphie à la MIBG peut également avoir une valeur pronostique. Suc et al, dans leur étude, ont suggéré que les enfants de plus de 1 an avec plus de quatre fixations à la MIBG au moment du diagnostic sont sept fois moins susceptibles d'obtenir une rémission complète après quatre cures de chimiothérapie. En outre, une étude plus récente de Matthay et al, suggère que le nombre de lésions MIBG positives identifiées après quatre cycles de traitement d'induction peut être prédictif du pronostic. Cependant la scintigraphie à la MBIG reste un examen peu disponible et très couteux au Maroc et c'est pourquoi dans notre expérience, il n'a pas été réalisé (Figure 46).

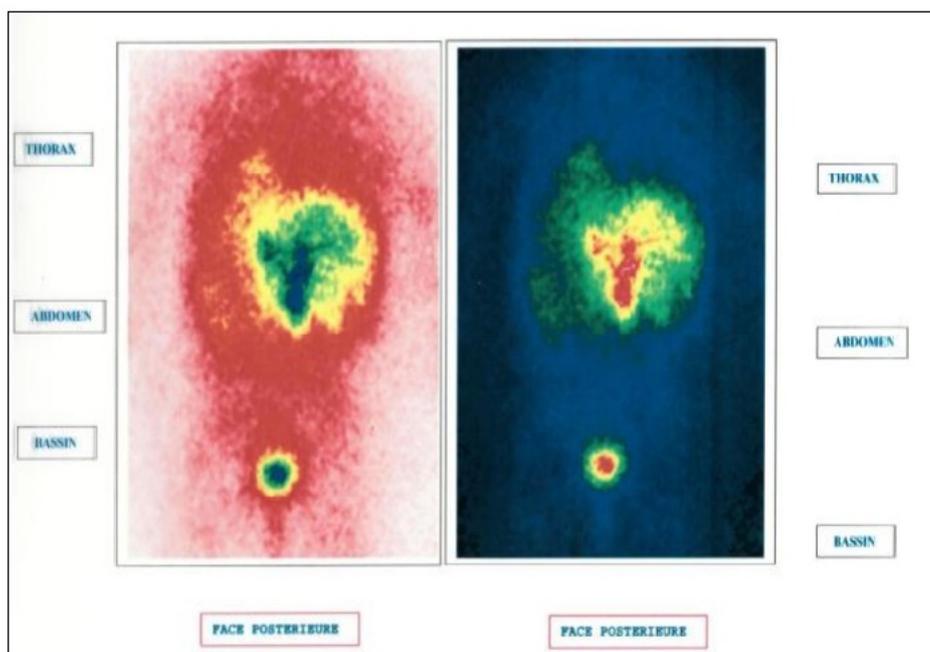


Figure 46: images de scintigraphie à la MIBG-iode 131 d'un neuroblastome Rétropéritonéal métastatique après traitement chez un garçon âgé de 4 ans objectivant une présence d'une large plage d'hyperfixation du MBIG rétropéritonéal paramédiane droite et gauche (absence de rémission complète après traitement)

[42].

❖ **Tomoscintigraphique (TEMP) couplée au scanner (TDM) :**

Elle Permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'examen par une meilleure localisation du tissu hyperfonctionnel par rapport aux structures adjacentes. Cette modalité hybride permet le plus souvent de visualiser la lésion pour en définir sa localisation, sa taille et ses rapports anatomiques. Ces éléments représentent une aide pour la prise en charge chirurgicale. Dans l'étude de A.Matrane et al, la TEMP/TDM a permis de préciser l'aspect anatomique du neuroblastome et de mettre en évidence la localisation abdominale de la tumeur dans tous les cas [42, 58, 59].

❖ **Tomographie par Émission de Positrons (PET-scan) :**

▪ **Tomographie par émission de positrons (TEP) au 18FFDG :**

C'est un examen utilisant le fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18 (18FFDG), traceur du métabolisme du glucose qui se stocke essentiellement dans les cellules néoplasiques, associé à une imagerie tomodensitométrie. Permettant une étude anatomique et métabolique. La TEP au 18F-FDG est effectuée en complément de la scintigraphie à la MIBG et participe également au bilan d'extension de la maladie. Elle montre plus d'anomalies ostéo-médullaires et son rôle est sans doute important chez les patients MIBG négatifs (5-10 % des cas), car il y a une bonne avidité des neuroblastomes pour le FDG [40,41,60,61]. 18F-FDG fournit également d'importantes informations pour les patients ayant des tumeurs qui fixent faiblement 123I MIBG et utiles à fournir les principaux points de décision au cours du traitement (à savoir, avant transplantation de cellules souches ou avant la chirurgie). Le PET au 18F-FDG peut aussi mieux délimiter l'étendue de la maladie dans le thorax, l'abdomen et le bassin [62,63]. La sensibilité de la MIBG à l'iode est toutefois supérieure pour la détection du site de la tumeur primitive. Le PET au 18F-

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

FDG pourrait aider dans les formes peu concluantes des neuroblastomes métastatiques à l'os. Les deux imageries peuvent être complémentaires utilisées pour clairement déterminer des contradictions ou des découvertes peu concluantes sur le site de la tumeur primitive ou les métastases osseuses pendant le suivi thérapeutique [64]. Dans notre expérience, la TEP au ^{18}F FDG a été réalisé dans 3,1% des cas dont l'objectif a été d'identifier le site de la tumeur primitive non déterminé initialement à la TDM, ainsi que l'évaluation post thérapeutique des sites métastatiques (Figure 47).

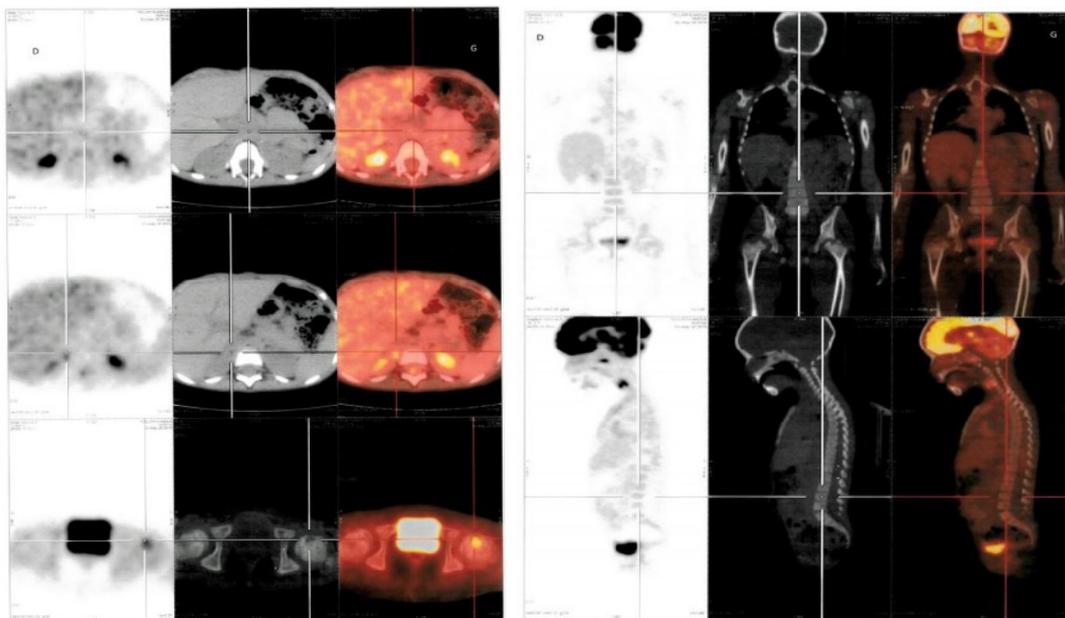


Figure 47: TEP au ^{18}F -FDG. (A) à l'étage abdomino-pelvien montrant un hypermétabolisme pathologique au niveau de la loge surrénalienne droite. (B) au niveau du cadre osseux montrant un hypermétabolisme glucidique en regard de la lésion lytique de la tête fémorale gauche, chez une fille âgée de 6 ans de notre série atteinte d'un neuroblastome à double localisation thoracique et restropéritonéale métastatique.

- Tomographie par émission de positrons au fluorine-18-L dihydroxyphenylalanine (F-DOPA-PET) :

La F-DOPA-PET est une méthode d'imagerie médicale utilisant le radiopharmaceutique F-DOPA. Ce radio-pharmaceutique est utilisé dans le diagnostic des tumeurs endocrines digestives bien différenciées. Cette technique a été comparée, dans une étude pilote, à la scintigraphie au (I-MIBG) chez 19 enfants atteints à un NHR [65]. Parmi 17 patients chez qui la maladie a été confirmée, la maladie a été détectée chez 16 patients avec la F-DOPAPET et 11 avec la scintigraphie au I-MIBG. La F-DOPA-PET a présenté lors de cette étude une sensibilité et une efficacité, respectueusement de 95% et 96% alors que pour la scintigraphie au I-MIBG, la sensibilité et l'efficacité ont été respectivement de 68% et 64%. Cependant aucune différence significative n'a été observée au niveau de la spécificité de ces deux méthodes d'imageries médicales. Cette technique d'imagerie semble être une nouvelle opportunité plus sensible et plus efficace pour évaluer et diagnostiquer les enfants atteints de neuroblastome [65].

c. Apport de l'imagerie dans la surveillance :

❖ **La tumeur primitive :**

L'évaluation de la réduction du volume tumoral sous chimiothérapie est réalisée par la technique initialement choisie, le plus souvent une il s'agit d'une TDM. Une première évaluation est réalisée à la fin de la phase d'induction. Cette évaluation permettra d'apprécier l'opérabilité de la masse. Si la réduction tumorale n'est pas satisfaisante une deuxième imagerie sera réalisée après les cures supplémentaires de chimiothérapie. L'imagerie de contrôle post-opératoire sera réalisée à un mois d'intervalle de l'intervention, utilisant la même technique d'imagerie qu'en pré-opératoire, à la recherche d'un reliquat tumoral. Un bilan de

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

fin de traitement sera envisagé, comportant toujours la même technique radiologique utilisée initialement [66].

❖ Les localisations secondaires :

La surveillance des localisations secondaires ostéo-médullaires repose sur la scintigraphie à MIBG si elle est disponible, sinon sur l'IRM (Figure 48). Celle des localisations hépatiques repose sur l'échographie [67]. Dans notre expérience, Vu le cou onéreux et la non disponibilité de la scintigraphie à MIBG, les métastases osseuses sont surveillés grâce à la scintigraphie osseuse au technétium 99m, et les métastases médullaires grâce au couple « myélogramme-BOM ».



Figure 48: imagerie par résonance magnétique en coupe coronale en séquence T1 après saturation de graisse et injection intraveineuse de gadolinium montrant une prise de contraste médullaire hétérogène, cernant en périphérie des plages en hypo signal réalisant un aspect en « carte de géographie ». Epaissement périoste. Prise de contraste médullaire au niveau des tibias.

d. Etude biologique :

❖ **Catécholamines urinaires :**

La plupart des neuroblastomes (90 à 95%) sont des tumeurs sécrétantes, produisant selon un rythme nyctéméral des cathécolamines urinaires notamment l'acide vanilmandélique (VMA), l'acide homovanilique (HVA) et la dopamine. En conséquent, leur dosage doit être effectué sur un échantillon de l'ensemble des urines de 24 heures et doit être rapporté à la créatinine urinaire [5]. Dans notre expérience, le taux des catécholamines urinaires a été élevé chez 87,5% des cas soit 28 patients. Le rapport VMA/HVA inférieur à 1 est considéré comme un marqueur d'agressivité [5].

❖ **Ferritine :**

Protéine de liaison du fer, elle circule dans le sérum en faibles quantités proportionnelles à la quantité des réserves en fer. Dans certaines situations tumorales, on observe des taux circulants élevés notamment dans le neuroblastome. Cette élévation est en partie liée au pronostic. En effet, un taux de ferritine sérique supérieur à 142 ng/ml est probablement lié de façon significative à une extension locorégionale ou métastatique de la tumeur neuroblastique [5]. Dans notre étude, le taux de ferritinémie a été élevé chez 81% des cas au moment du diagnostic. Cependant, bien que la ferritine apparait utile pour estimer le pronostic, elle est peu avantageuse pour le diagnostic et le suivi [68, 69].

❖ **Lactate Déshydrogénase (LDH) :**

Dans les neuroblastomes la LDH est élevée dans plus des trois quarts des cas [5]. L'analyse de la LDH permet d'évaluer de façon grossière la masse tumorale, et surtout la nécrose spontanée des cellules. Un taux de LDH supérieur à 587 U/l au moment du diagnostic est associé de façon significative à une survie inférieure en

particulier chez l'enfant de plus d'un an, et à une amplification de l'oncogène MYCN [5]. Au moment du diagnostic, le taux du LDH sérique a été > 1500 U/l chez 30,6% des cas selon l'étude de Xiangdong Tian *et al* [1]. Plusieurs analyses multivariées ont démontré que le taux élevé du LDH fournit une information pronostique supplémentaire qui est indépendante du stade de la maladie, l'âge et d'autres facteurs [69, 70]. Etant donné que la LDH n'est pas spécifique de la tumeur, elle n'est pas utile pour le diagnostic différentiel. Néanmoins, puisque les concentrations sériques élevées de LDH renseignent sur la charge tumorale (indépendamment de la taille de la tumeur primitive), il peut être un marqueur utile pour la surveillance de la maladie à haut risque [69]. Dans notre expérience le taux de LDH a été élevé (≥ 750 UI/L) chez 65,6% des cas.

❖ **Neuron specific enolase (NSE) :**

NSE appartient à la famille des émolases, enzymes de la glycolyse. Son élévation dans le neuroblastome est non spécifique et donc son intérêt diagnostique est donc très limité [71]. Cependant, elle a un rôle précieux pour le suivi de la maladie récurrente [72].

❖ **Vaso-active intestinal peptide (VIP) :**

Ce polypeptide de la famille des sécrétines est parfois responsable des troubles diarrhéiques sévères accompagnants certains neuroblastomes. Cette hormone locale du tractus gastro-intestinal devient dosable dans le sang de certaines tumeurs dont font partie les neuroblastomes [5].

e. Etude anatomo-pathologique :

La biopsie tumorale permet de confirmer le diagnostic, établir une classification histologique, déterminer une amplification de l'oncogène N-MYC, une étude immunohistochimique et cytogénétique [76]. L'étude anatomopathologique permet une confirmation du diagnostic dans 35 à 100% des cas selon les séries [76]. Dans notre expérience, l'analyse histologique a posé le diagnostic du neuroblastome chez tous les patients.

❖ Prélèvements de la biopsie :

Le tissu tumoral peut être obtenu de différentes manières, soit par une approche percutanée radio-guidée ou une approche chirurgicale. La biopsie percutanée radio guidée à l'aiguille fine a été progressivement introduite et acceptée comme technique d'échantillonnage anatomiquement accessible à la tumeur [76].

- la biopsie percutanée radioguidée:

Il s'agit d'une technique facile et plus rapide, moins invasive, entraînant moins de morbidité et permettant de démarrer le traitement rapidement sans suites postopératoires [77, 78-80]. Elle est réalisée sous contrôle radiologique, echo ou scanographique vers la lésion [81]. Vu la nature hétérogène de la tumeur, les fragments biopsiques doivent être multiplié afin d'optimiser la présence de cellules tumorales. Il est préférable d'utiliser l'échographie, pour les lésions qui peuvent être visualisées par cette technique [81, 83]. Couplée au doppler, elle permet d'éviter les lésions vasculaires accidentelles, l'étude de la vascularisation de la tumeur et le choix de zones viables à prélever [84]. Les lésions peu visibles à l'échographie, les lésions pulmonaires et les lésions osseuses de la colonne vertébrale et du pelvis sont mieux approchées par le scanner [83, 85].

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Dans la présente étude, le prélèvement histologique a été échoguidé dans 34,3% des cas, scannoguidé dans 18,75% des cas et sous forme de cytoponction dans 3,1% des cas. Alors que 28,2% des cas ont été diagnostiqués par l'intermédiaire d'une biopsie ostéo-médullaire.

- La biopsie chirurgicale :

La biopsie à chirurgie ouverte est traditionnellement privilégiée par les oncologues et les chirurgiens, et elle est l'approche la plus recommandée dans les UKCCLG (Children's Cancer and Leukaemia Group) guidelines. Son utilité se traduit dans la possibilité d'obtenir un échantillon tissulaire adéquat pour une complète caractérisation histologique et moléculaire des neuroblastomes [80]. Dans notre série, le prélèvement histologique a été chirurgicale dans 15,6% des cas.

- La BOM :

Dans la présente étude, 28,2% des cas ont été diagnostiqués par l'intermédiaire d'une biopsie ostéo-médullaire.

❖ Aspect histologique :

- Aspect macroscopique :

Le neuroblastome est une tumeur molle, grisâtre, souvent calcifiée, présentant des zones nécrotiques et hémorragiques. Elle peut être bien limitée, encapsulée. Plus souvent, elle est mal limitée, envahissant les ganglions lymphatiques et structures vasculaires de voisinage (Figure 49) [86].

- Aspect microscopique :

Le neuroblastome est une tumeur à petites cellules rondes, parfois disposées en pseudo-rosettes fibrillaires. Elle contient deux populations cellulaires, les neuroblastes et les cellules ganglionnaires d'une part, et le stroma à cellules

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

schwanniennes d'autre part. L'équilibre entre les deux types cellulaires conditionne l'évolution vers la malignité ou la maturation [86, 87] (Figures 50).

L'analyse détaillée du tissu tumoral a été standardisée dans la classification de l'INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification), cette classification prend en compte la quantité respective de stroma schwannien et de cellules neuroblastiques, le caractère plus ou moins différencié des cellules neuroblastiques et leurs caractéristiques caryo-mitotiques [20]. Cette classification permet de définir l'histopronostic de la tumeur (favorable ou défavorable). La signification pronostique de ces données anatomopathologiques est généralement corrélée à celle des marqueurs moléculaires comme l'amplification de l'oncogène MYCN [20, 88].

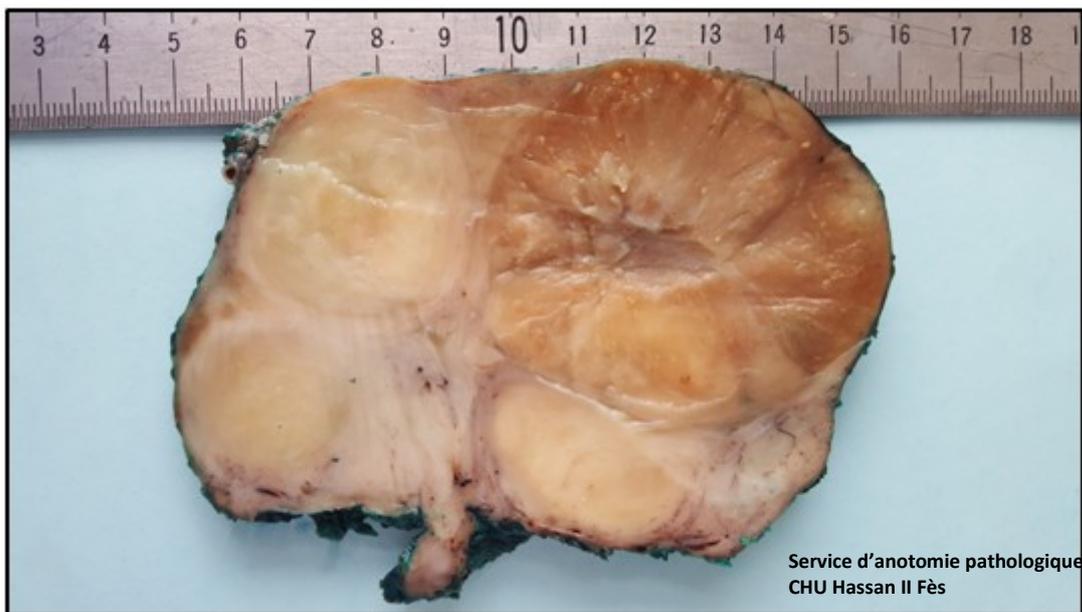


Figure 49 : aspect macroscopique d'un neuroblastome nodulaire post chimiothérapie chez un patient de notre série.

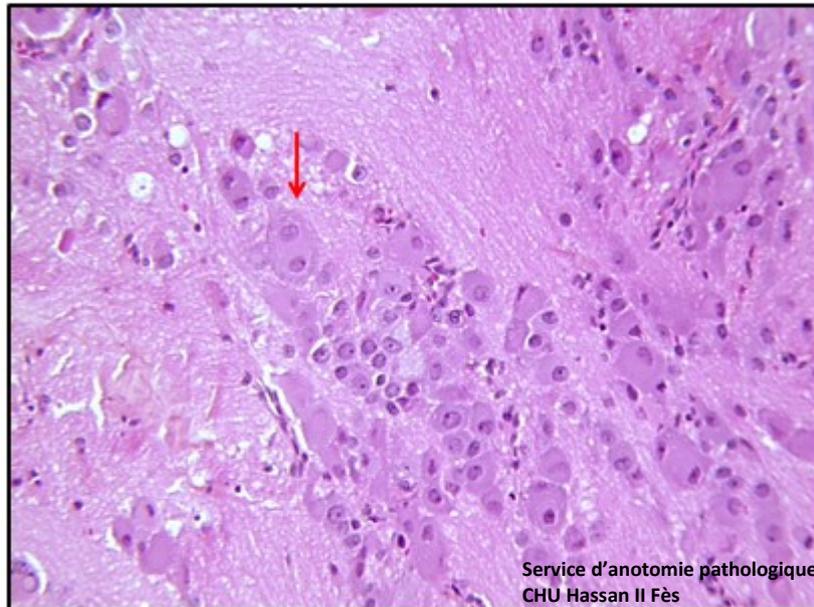


Figure 50 : Image d'un neuroblastome montrant la présence de nombreuses cellules ganglionnaires (flèche rouge) chez un patient de notre série.

f. Bilan médullaire :

❖ **Myélogrammes :**

La pratique de dix ponctions au lieu de deux permet d'augmenter respectivement de 10 et 20% les taux des envahissements initiaux et résiduels après chimiothérapie. Le standard international actuel recommande quatre myélogrammes interprétables [89, 90]. Dans notre expérience, nous avons réalisé systématiquement deux myélogrammes dans deux crêtes différentes chez tous les patients objectivant une infiltration métastatique dans 65,6% des cas.

❖ **Biopsies ostéo-médullaires (BOM) :**

L'histologie semble supérieure au myélogramme dans 60% des cas, mais il existe 13% de faux négatifs par rapport à la cytologie. Un minimum de deux biopsies interprétables est indispensable. Ainsi, myélogrammes et BOM sont complémentaires. Dans la série de D. Stark et al, la BOM a permis de révéler des métastases médullaires dans 91% des cas [31,91]. Dans notre étude, deux BOM des

deux crêtes différentes ont été réalisées dans 98,2% des cas, et révélant des métastases médullaires dans 56,6% des cas.

g. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE ET GENETIQUE :

Les caractéristiques moléculaires et génétiques des neuroblastomes sont des données incontournables à prendre en compte et aident à prédire le pronostic de la maladie car elles déterminent son agressivité. L'analyse du contingent génomique (selon une technique de CGH array ou analyse en microréseau) est essentielle pour prédire le risque de rechute des patients atteints de cette pathologie [92].

❖ **Gains de matériel génétique, amplification et surexpression.**

- **Amplification de l'oncogène MYCN :**

Le gène MYCN est un proto-oncogène amplifié dans 20% des NHR. Il est hautement corrélée au stade, à la progression rapide et au pronostique péjorative de la maladie, indépendamment des autres critères biologiques [92]. Dans toutes les études thérapeutiques actuelles, la recherche d'une amplification de cet oncogène est systématique [93,94]. La phosphoprotéine nucléaire MAX est impliquée dans l'activation de la transcription de cet oncogène. Ainsi une étude récente suggère de considérer le rapport MAX / MYCN comme un critère important dans la conception et le développement de traitements anti-MYCN (Figure 51) [95].

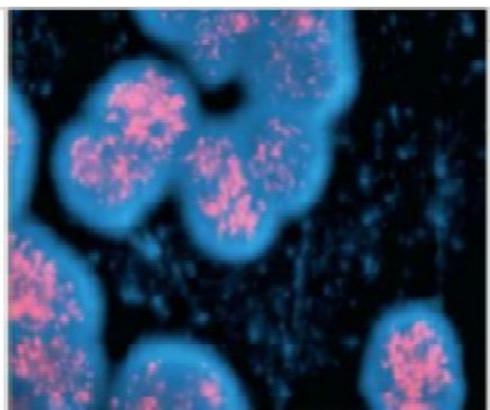


Figure 51: Amplification MYCN en technique de FISH [92].

- **Amplification de l'oncogène c-MYC :**

Le c-MYC est un oncogène de la même famille du N-myc. Selon Mark W. Zimmerman et al c-MYC est également activé en tant que puissant oncogène dans les NHR [92]. 11% des patients porteurs de NHR sans amplification NMYC présentaient une amplification c-MYC. Le résultat clinique chez les patients présentant des niveaux élevés d'expression de c-MYC est pratiquement identique à celle des patients présentant une amplification MYCN, ce qui suggère que c-MYC est un véritable oncogène dans le NHR [92].

- **Gain des segments chromosomiques: 17q**

Le gain du segment 17q est une des anomalies les plus fréquentes dans les neuroblastomes, se rencontrant dans 50 à 70% des cas. il est associé à un mauvais pronostic et peut être utile pour la stratification des traitements [96].

- **Ploïdie (contenu en ADN des cellules tumorales) :**

La majorité des lignées cellulaires de neuroblastomes et les neuroblastomes de stades avancés ont un contenu en ADN proche de la diploïdie ou de la tétraploïdie. Ceci dit qu'elles présentent une « instabilité génomique » de mauvais pronostic [97].

❖ **Perte de matériel génétique et de loci de gènes suppresseurs :**

- **Délétion du bras court du chromosome 1 :**

Il existe une très forte corrélation entre la délétion du 1p et un âge supérieur à 1 an au moment du diagnostic, la présence de métastases et la présence d'amplification de MYCN. C'est une anomalie fréquente et associée à un pronostic défavorable dans les stades avancés [97, 98].

- **Autres altérations et pertes de chromosomes :**

D'autres pertes chromosomiques notamment la délétion 6q-, 11 q- et 14q- peuvent constituer un marqueur pronostique défavorable, indépendamment de l'amplification du MYCN [99,100,101].

❖ **Modification de l'expression de gènes :**

- **Voies de signalisation des neurotrophines : TrkA.**

Les « Trk » sont des récepteurs des neurotrophines qui jouent un rôle critique dans la différenciation neuronale du SNS. Parmi les gènes de « Trk » ayant un intérêt pour le neuroblastome et connus jusqu'à présent seule l'expression du TrkB est considérée comme marqueur de pronostic défavorable [102].

- **Gènes suppresseurs de métastases : le CD44.**

Dans le neuroblastome, l'absence d'expression du CD44 est associée à un pronostic défavorable. Ainsi son expression est inversement corrélée à l'amplification du MYCN [103, 104].

4. CLASSIFICATIONS :

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.

4.1. Classification d'Evans :

Elle est la plus ancienne, établie dans les années 70. Il s'agit d'une classification anatomique applicable au moment du diagnostic permettant une évaluation pronostique en fonction de l'extension de la maladie (Annexe8) [25].

4.2. Classification de l'INSS (International Neuroblastoma Staging System) :

Cette classification a été publiée en 1988 et révisée en 1993. Elle prend en compte les caractéristiques cliniques, radiologiques, chirurgicales et pathologiques de la tumeur pour évaluer la dissémination du neuroblastome. La classification INSS subdivise le neuroblastome en cinq stades numérotés de 1 à 4 en plus du stade 4S (Annexe2, figure 60) [50,105]. L'INSS présente l'inconvénient d'être essentiellement une classification postopératoire, puisque par définition, les stades 1 et 2 doivent avoir été réséqués.

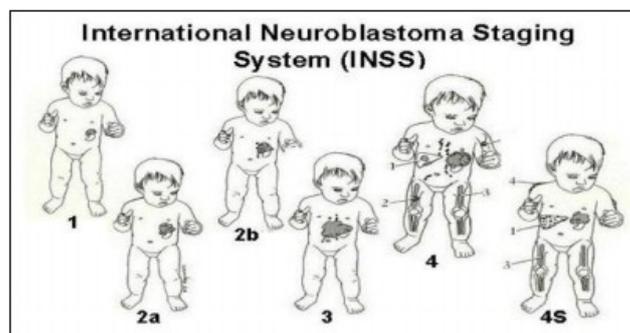


Figure 60: représentation schématique de la classification INSS [50]

4.3. Classification de l'International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS):

L'INRG a élaboré un système de classification qui évalue l'étendue de la maladie au diagnostic, et qui est donc indépendant du résultat de la chirurgie. Cette nouvelle classification distingue les stades L1 et L2 (tumeurs localisées) des stades métastatiques M ou MS définis par la scintigraphie à la MIBG. Le stade MS correspond au stade 4S de la classification de l'INSS, il regroupe les tumeurs du nourrisson avec métastases hépatiques, cutanées et/ou médullaires, mais sans atteinte osseuse, et est associé à un pronostic favorable avec possibilité de régression spontanée. Le stade M est de pronostic sombre (Annexe3) [106–108].

4.4. Classification International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) :

La classification INPC est la classification histologique de référence. Elle décrit l'aspect histologique en prenant compte :

- Du tissu de soutien, le stroma schwannien,
- Des cellules du système sympathique de maturation variable, du neuroblaste à la cellule ganglionnaire,
- De l'équilibre entre ces deux populations qui conditionne le degré de malignité et le pronostic évolutif,
- De l'index mitotique et caryorrhexie (MKI : mitosis and karyorrhexis) qui se définit comme le pourcentage de cellules en division et/ou ayant du matériel nucléaire condensé et fragmenté et un cytoplasme condensé eosinophile.

Il existe 4 grandes catégories :

- Le neuroblastome (stroma pauvre).

- Le ganglioneuroblastome mélangé (stroma riche).
- Le ganglioneuroblastome nodulaire (stroma riche et pauvre),
- Le ganglioneurome (stroma dominant).

4.5. Autres classifications histopathologiques :

❖ Classification de Shimada :

C'est la classification la plus ancienne, elle permet d'individualiser deux groupes de tumeurs en fonction de l'importance du tissu schwannien : neuroblastomes à stroma pauvre ou à stroma riche [87]. Ainsi, les formes à pronostic défavorable selon cette classification sont les suivantes:

- les Neuroblastomes à stroma pauvre associés soit avec âge > 5 ans ou, histologie indifférenciée après 1 an et demi ou, index MKI > 100 après 1 an et demi ou, index MKI > 200 avant 1 an et demi.
- Neuroblastomes à stroma riche nodulaire.

❖ Classification de Shimada modifiée par Joshi :

Cette classification utilise le terme de neuroblastome pour neuroblastome à stroma pauvre. Elle individualise trois sous-types [87] : Les formes indifférenciées, les formes peu différenciées et les formes en voie de différenciation.

4.6. Classification TNM (figure 60) :

La classification TNM comporte une classification par stades cliniques (CS) (Annexe5) [87], qui permet de juger de la situation pré thérapeutique, et une classification post chirurgicale (PS) (Tableau 25) par stades pathologiques, qui permet d'adapter les traitements locaux postopératoires. Dans cette classification, T définit la tumeur primitive, N les ganglions lymphatiques régionaux et M les métastases (Annexe4,6).

5. FACTEURS PRONOSTIQUES :

5.1. Stade d'extension :

Comme de nombreuses tumeurs, la vitesse de développement et d'extension des cellules tumorales est un fort facteur prédictif de la survie du patient puisque le taux de survie est de l'ordre de 97% dans le stade I et seulement 30% dans le stade IV [79]. Dans notre série, 81,2% des patients sont diagnostiqués en stade IV de la maladie et 18,7% des patients sont diagnostiqués en stade III de la maladie.

Les résultats trouvés par plusieurs études (tableau 19) rejoignent largement les données de la littérature telle que, les enfants ayant une maladie métastatique ont une survie à 5 ans inférieure à 40% [109, 110].

Tableau 19 : la survie du NHR dans différentes études en fonction du stade INSS

Eudes	INSS stage	Fréquence de survenue	Survie/mortalité	
G.B.Aydn et al [13].	4	51,4%	10-year EFS	10 year OS
			4,2%	6,5%
L. Cohen et al [109].	4	40%	5-year EFS	5 year OS
			35%	42%
O. burgues et al [110].	4	29,7%	Taux de survie	mortalité
			40,7%	59,3%
Notre série	4	81,25%	-	-
			-	-

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

5.2. Localisation primitive :

La localisation abdominale du neuroblastome est un facteur de mauvais pronostic. Elle est associée plus fréquemment aux tumeurs stade IV et à celles à N-myc amplifiés. La mortalité associée à une localisation abdominale de la tumeur neuroblastique varie entre 50 et 84,2% des cas selon les séries (figure 62) [8,111,112]. selon Daniel A.Morgenstern et al, la EFS associée au site de la tumeur primaire surrénale est significativement diminuée par rapport aux autres sites primaires [113] (Tableau 20). Le pronostic défavorable d'un neuroblastome abdominale est peut-être dû au fait que les symptômes des tumeurs localisées au niveau du cou ou du thorax sont plus précoces, contrairement aux tumeurs «abdominales silencieuses», qui ne sont généralement pas diagnostiquées avant que les symptômes de la diffusion se produisent [114].

Tableau 20 : la survie du NHR selon Daniel A.Morgenstern et al en fonction du site primitif [113].

		Patients		Event-free survival			Overall survival		
		N	%	Events	5-years EFS (95% CI)	P-value (one-sided)	Events	5-years OS (95% CI)	P-value (one-sided)
Primary sites									
Cervical	Not cervical	956	96	714	27 [24-30]		635	39 [36-42]	
	Cervical	38	4	29	23 [11-37]	NS	26	32 [18-48]	NS
Thoracic	Not thoracic	835	84	616	27 [24-30]		550	39 [35-42]	
	Thoracic	159	16	127	23 [16-29]	NS	111	39 [31-46]	NS
Adrenal	Not adrenal	334	34	263	23 [19-28]		223	38 [33-43]	
	Adrenal	660	66	480	28 [25-32]	NS	438	39 [35-43]	NS
Abdominal (excl. adrenal)	Not abdominal	676	68	495	28 [24-31]		447	40 [36-43]	
	Abdominal	318	32	248	24 [20-29]	NS	214	37 [31-42]	NS
Pelvic	Not pelvic	945	95	710	26 [23-29]		632	38 [35-42]	
	Pelvic	49	5	33	37 [24-50]	NS	29	44 [30-58]	NS
Number of sites	Single primary	826	83	618	28 [21-35]		550	38 [31-45]	
	Multiple sites	168	17	125	26 [23-29]	NS	110	39 [35-42]	NS

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

5.3. Âge :

De nombreuses études ont confirmé la capacité prédictive de l'âge dans le pronostic du neuroblastome. Par convention, l'âge limite utilisé pour déterminer le risque de mauvais pronostic par la majorité des groupes de coopération est de 12 mois [115]. Cependant, des analyses récentes du Children's Oncology Group (COG) et des études sur des cohortes européennes ont indiqué que l'âge favorable peut être étendu jusqu'à 18 mois [113]. Selon Daniel A. Morgenstern, les enfants les plus grands ont un pronostic nettement moins bon que les nourrissons, tout comme ceux avec une maladie disséminée (Tableau 21) [113].

Dans la série d'B. Aydn et al, la EFS ainsi que la survie globale était la plus élevée chez les enfants âgés entre 12 et 18 mois (Tableau 22) [13]. De ce fait, l'âge et le stade sont les facteurs pronostiques les plus puissants.

Tableau 21 : survie sans évènement et survie totale du NHR en fonction de l'âge [113].

		Patients		Event-free survival			Overall survival		
		N	%	Events	5-years EFS (95% CI)	P-value (one-sided)	Events	5-years OS (95% CI)	P-value (one-sided)
Age	1.5-5 years	778	74	545	31 [28-34]		490	41 [38-45]	
	>5 years	275	26	241	14 [10-19]	< 0.0001	211	30 [25-36]	0.0004

Tableau 22 : survie sans évènement à long terme selon l'âge au diagnostic et

Âge	Stade d'extension tumorale					
	1	2A	2B	3	4	4S
0-1 an	85-95%	85-95%	85-95%	70-90%	60-70%	80-90%
>1 an	85-95%	85-95%	85-95%	70-90%	25-35%	

5.4. Marqueurs biologiques :

Plusieurs molécules, dont le dosage a permis d'apprécier la masse tumorale initiale, son évolution ou de définir le pronostic, ont été identifiées. Néanmoins, aucun de ces facteurs sériques ou urinaires n'est universellement considéré comme de signification suffisamment indépendante, fiable et reproductible, pour être incluse comme un élément incontournable de la stratification pronostique dans des études multicentriques (Tableau 23) [116].

Ces facteurs pronostiques biologiques sont :

- La ferritine > 142 ng/ mL est en faveur extension locorégionale ou métastatique (tableau30) [113].
- Le taux de LDH élevé est significativement associé à une survie inférieure chez les enfants de plus d'un an et à une amplification de l'oncogène MYCN (tableau30) [113].
- La neuron specific enolase (> 100 ng/mL) a un taux corrélé au stade d'extension tumorale et à la survie [117].
- Le dosage des catécholamines urinaires : un rapport VMA/HVA inférieur à 1 est considéré comme un marqueur d'agressivité [25,118,119].

Néanmoins, aucun de ces facteurs sériques ou urinaires n'est universellement considéré comme de signification suffisamment indépendante, fiable et reproductible, pour être incluse comme un élément incontournable de la stratification pronostique dans des études multicentriques [116].

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Tableau 23 : survie du NHR en fonction des marqueurs biologiques [113].

		Patients		Event-free survival			Overall survival		
		N	%	Events	5-years EFS (95% CI)	P-value (one-sided)	Events	5-years OS (95% CI)	P-value (one-sided)
LDH	≤1250 U/L	466	50	338	30 [26-35]		285	46 [41-51]	
	>1250 U/L	462	50	356	23 [20-27]	0.0093	462	31 [27-35]	<0.0001
Ferritin	≤250 ng/mL	342	49	273	33 [28-38]		200	47 [42-52]	
	>250 ng/mL	360	51	283	23 [19-28]	0.0014	257	35 [30-40]	0.0005

5.5. Histologie :

L'histologie est un facteur pronostique important en matière de neuroblastome. L'International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) est devenu la référence bien que la classification de Shimada soit encore utilisée [87,88]. Elle distingue les tumeurs à histologie défavorable par le biais de critères histologiques aux quels s'ajoute l'âge au moment du diagnostic [50,120]. Ainsi, le groupe à histologie défavorable comprend les tumeurs indifférenciées ou avec un MKI élevé quel que soit l'âge, les tumeurs pauvrement différenciées ou avec un MKI intermédiaire chez les patients âgés de plus de 18 mois, et les tumeurs différenciées ou avec un MKI bas au-delà de 60 mois [121,122]. Un neuroblastome indifférencié et/ou à classification INPC défavorable s'accompagnent d'un mauvais pronostic (Tableau 24) [123].

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Tableau 24 : survie du neuroblastome en fonction de classification INPC [123].

Etude	Classification (INPC)	fréquence	survie	
O. Burgues			Survie	Mortalité
	Favorable	39,5%	93,8%	6,2%
	Non favorable	60,5%	59,2%	40,8%
L. Cohen			5 year EFS	5 year OS
	Favorable	64%	89%	95%
	Non favorable	36%	40%	49%
T. Hassan		43,8%	Survie	Mortalité
	Favorable	56,2%	71,4%	28,6%
	Non favorable		22,2%	77,8%

5.6. Marqueurs génétiques et moléculaires :

Le caractère imparfait des données anatomiques et cliniques a conduit à la recherche de marqueurs biologiques plus précis pour le pronostic du neuroblastome, en particulier les facteurs génétiques. Les analyses génétiques permettent d'avoir une approche pronostique individuelle [124].

a. L'oncogène MYCN:

Une amplification de l'oncogène MYCN de plus de 10 copies est fortement associée à une histologie défavorable, à un stade avancé de la pathologie, à un comportement tumoral agressif et à un risque élevé de rechute avec un impact péjoratif sur la survie (Tableau 25) [125–127].

Tableau 25 : survie du neuroblastome selon le statut MYCN

Etude	MYCN statut	fréquence	survie	
			Survie	Mortalité
O. Burgues	Non amplifié	83,3%	82,8%	25%
	Amplifié	16,7%	41,1%	17%
L. Cohen	Non amplifié	84%	5 year EFS 74%	5 year OS 82%
	Amplifié	16%	29%	34%
M. Leclair	Non amplifié	97,2%	5 year EFS 88%	
	Amplifié	2,7%	0%	

b. La ploïdie (contenu en ADN des cellules tumorales) :

Les tumeurs ayant une «instabilité génomique» (diploïdes/tétraploïdes) sont de mauvais pronostic [128]. Les cellules présentant un indice d'ADN=1 sont dites diploïde et ont un caractère plus agressif d'où l'intérêt de ce marqueur dans l'évaluation du pronostic de l'enfant [129].

c. autres marqueurs génétiques

- Le gain du segment 17q est un facteur indépendant de moins bon pronostic, il est observé chez 50% des neuroblastome [130, 131].
- La délétion 1p semble être prédictive de risque de rechute plus élevé [132, 133].
- La délétion du chromosome 11q est un facteur indépendant de mauvais pronostic en analyse multivariée [134]. Il pourrait s'agir d'un facteur

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

prédictif de rechute métastatique chez des enfants avec des tumeurs localisées ou 4S n'amplifiant pas le N- Myc [135].

- D'autres anomalies, comme les délétions 14q et 3p sont associées à un moins bon pronostic. D'autres facteurs moléculaires comme TrkB et le CD-44 sont décrits (Tableau 26).

Tableau 26 : anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les neuroblastomes [181].

Anomalie Chromosomique	Locus impliqué	Corrélation avec l'amplification de MYCN	Signification pronostique globale
17q+	17q21-qter	Oui (directe)	défavorable
1p-	1p36	Oui (directe)	défavorable
11q-	11q23	Oui (inverse)	défavorable
14q-	14q23-qter	Oui (inverse)	incertaine

Dans la présente étude, les données génétiques n'étaient pas disponibles, ce qui est attribué au coût et à la non disponibilité de ces examens. Ainsi les marqueurs biologiques et histologiques restent les examens de choix pour les pays en voie de développement [13, 24].

6. NOTION DE GROUPE DE RISQUE :

L'évaluation du risque dépend de nombreux facteurs pronostiques cliniques et biologiques [138]. Le Pediatric Oncology Group (POG) et le Children's Cancer Group (CCG) utilisent une classification en groupes de risques qui stratifient les patients sur certaines variables qui viennent d'être détaillées, permettant d'adapter la stratégie thérapeutique au groupe de risque (figure 65). L'âge, le stade INSS, l'amplification du MYCN, la ploïdie et l'histopathologie définissent trois groupes (figure 52) [139].

- Un groupe de bas risque : il regroupe principalement des stades 1, 2 et 4S.

Tous les stades 1 sont inclus dans ce groupe. Sont exclus les stades 2 de plus de 1 an qui sont à la fois N-Myc amplifié et d'histologie défavorable. Les 4S inclus ont tous les autres paramètres favorables. La survie dans ce groupe est supérieure à 95%.

- Un groupe de risque intermédiaire : il regroupe les stades 3, et des stades 4S et 4 des patients de moins d'un an. Il n'inclut que des tumeurs qui n'amplifient pas le N-Myc. La survie escomptée dans ce groupe est supérieure à 85%, au prix d'une chimiothérapie conventionnelle, mais sans irradiation.

- Un groupe de haut risque : inclut tous les stades 4 de plus de 1 an, mais aussi des tumeurs locorégionales avec N-Myc amplifié. Sont aussi inclus les stades 3 N-Myc non amplifié, mais avec une histologie défavorable. La survie dans ce groupe est inférieure à 30%, malgré un traitement multimodal intensif. Tous les patients inclus dans notre série font partie du groupe haut risque.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Une deuxième classification a été établie en prenant compte du statut N-Myc, l'histologie, la ploïdie et la délétion 11q. Il s'agit de la Classification INRG. Elle permet de distinguer 4 groupes de risque, le bas, l'intermédiaire, le haut et l'ultra haut risque (tableau27) [140].

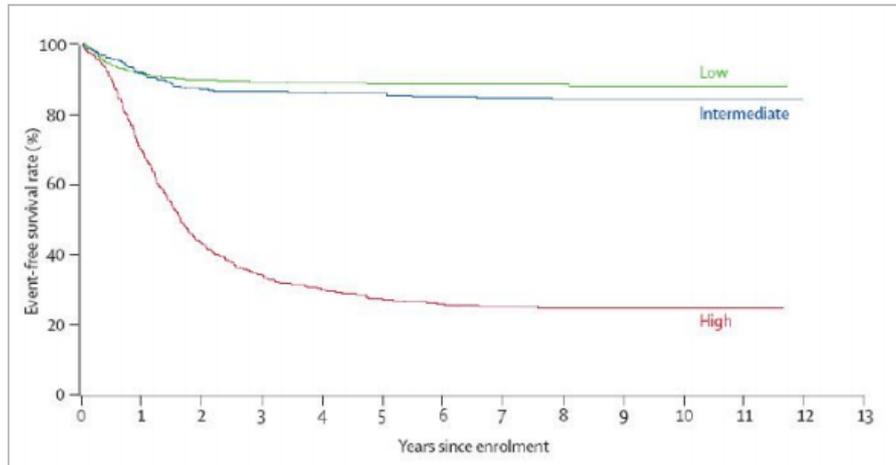


Figure 52 : survie sans évènement des patients du POG et CCG entre 1986 et 2001 en fonction du groupe de risque POG/CCG [139].

Tableau 27 : classification pré-thérapeutique du risque selon l'INRG [140].

INRGSS	Age	Type histologique	Grade de différenciation	MYCN	Aberration de 11q	Ploïdie	Groupe de risque pré-thérapeutique		
L1 / L2		GN mature GNB mixte					Très faible risque		
L1		Tout type sauf GN mature GNB mixte		NA			Très faible risque		
				A			Haut risque		
L2	< 18 mois	Tout type sauf GN mature GNB mixte		NA	Non		Faible risque		
					Oui		Risque intermédiaire		
	> 18 mois			GNB nodulaire ou Neuroblastome	Diférencié	NA	Non		Faible risque
							Oui		Risque intermédiaire
> 18 mois	GNB nodulaire ou Neuroblastome	Peu différencié Indifférencié	NA				Risque intermédiaire		
							A		
M	< 18 mois			NA		Hyperploïdie	Faible risque		
						Diploïdie	Risque intermédiaire		
	> 18 mois			A			Haut risque		
				N/A			Haut risque		
MS	< 18 mois			NA		Non	Très faible risque		
						Oui	Haut risque		
				A			Haut risque		

GN : ganglioneurome ; GNB : ganglioneuroblastome ; A : amplifié ; NA : non amplifié ; diploïdie : Index ADN 1.0 ; hyperploïdie : Index ADN 1.0 et incluant les tumeurs triploïdes et tétraploïdes ; très faible risque : EFS à 5 ans supérieure à 85%; faible risque : EFS à 5 ans entre 75 et 85% ; risque intermédiaire : EFS à 5 ans entre 50 et 75% ; haut risque : EFS à 5 ans inférieure à 50% ; survie sans progression à 5 ans :EFS à 5 ans.

7. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

7.1. Stratégies thérapeutiques :

La stratégie thérapeutique du NHR est complexe, faisant intervenir une phase d'induction par chimiothérapie intensive et chirurgie de la tumeur primitive, une consolidation par un traitement myélo-ablatif (chimiothérapie à haute dose, puis autogreffe de moelle purgée ou non), puis un traitement de la maladie résiduelle minime par un traitement d'entretien (acide 13-cis rétinoïque) [141]. Les protocoles européens actuels évaluent l'intérêt d'un traitement d'induction court et intense, et le type de chimiothérapie haute dose de consolidation optimale. La survie globale reste assez médiocre (de l'ordre de 30%) surtout que 20% des enfants toujours en rémission complète à 5 ans vont rechuter.

7.2. Chimiothérapie conventionnelle :

Le neuroblastome est une tumeur chimiosensible. La chimiothérapie d'induction réalisée avant la chirurgie a pour but de :

- Réduire la taille et changer la consistance de la tumeur et, pour les tumeurs non extirpables d'emblée, en faciliter l'exérèse complète dans un second temps.
- Réaliser un traitement préventif ou curatif des métastases.

De nombreux médicaments sont actifs dans cette tumeur. A dose conventionnelle (Dose calculée selon le poids), cinq agents ou groupes d'agents ont une efficacité prouvée [142,143]. Il s'agit de la cyclophosphamide (et de l'ifosfamide), de la doxorubicine (AD), de la vincristine, des sels de platine et des podophyllotoxines (VM26 et VP16).

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Dans notre service les patients ont été traités par le protocole HR-NBL-2010. Dans ce protocole cette phase comporte 5 cures à 3 semaines d'intervalle chaque une :

- Cure 1: comporte la cisplatine et VP 16
- Cure 2: comporte la Vincristine, Cyclophosphamide et Adriamycine.
- Cure 3: comporte l'Ifosfamide et l'Etoposide.
- Cure 4 : comporte la Carboplatine et l'Etoposide.
- Cure: identique à la cure 1.

G-CSF ou PEG-filgrastim est recommandé après chaque cure de chimiothérapie si c'est possible et obligatoirement après la cure précédant le recueil de cellules souches (entre la deuxième et troisième cure).

Dans notre série 90,6% des patients ont reçu une phase d'induction complète.

7.3. Evaluation après chimiothérapie d'induction

La réponse à la chimiothérapie est classifiée selon l'International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) (Annexe9) [144].

Cette évaluation consiste à la réalisation d'une imagerie préférentiellement similaire à celle du bilan initial (TDM ou IRM), un bilan médullaire et des explorations isotopiques (Figure 53).

Dans la série d'Aydn et al, la réponse à la chimiothérapie a été une très bonne rémission partielle dans 36,2% des cas, partielle dans 22,1% des cas, et une progression a été notée dans 57% des cas [13]. Dans notre expérience, nous avons noté une Rémission complète chez 3,1% des cas, une très bonne rémission partielle dans 12,5% des cas, une rémission partielle dans 56,2% des cas, et une progression dans 15,6% des cas.

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

D'après les résultats des protocoles NBL 90 rapportés en 1988 par H. Rubie et al, la réponse à la chimiothérapie n'est pas un facteur pronostique. Les principales hypothèses rapportent qu'une diminution modérée de la taille de la tumeur peut être suffisante pour permettre une chirurgie radicale et que les tumeurs répondant le moins à la chimiothérapie sont les plus matures, présentant donc un risque de rechute moins important [145].



Figure 53 : images IRM en séquence sagittale T2 et T1 gado montrant une disparition de la masse épidurale sacrée antérieure sous chimiothérapie chez un enfant de 4 ans de notre série.

7.4. Traitement chirurgical :

La chirurgie doit avoir lieu après la cinquième cure, si les métastases sont en rémission complète ou partielle.

Pour les neuroblastomes localisés amplifiant le N-Myc et des tumeurs stade III avec une biologie défavorable la survie est améliorée lorsque la résection est complète. Les séries de Von Schweinitz et de K. Matthay ont confirmé cette hypothèse et ont recommandé une chirurgie agressive dans ces cas [146, 147]. Alors que les neuroblastomes stade 4 sont considéré comme maladie systémique dont le pronostic dépend essentiellement du contrôle de la maladie métastatique. De nombreuses publications évaluent l'influence de la qualité de l'exérèse sur la survie, avec des résultats contradictoires. Parmi les études publiées dans les années 1980 et 1990, la majorité tend à montrer qu'une chirurgie complète diminuait le risque de récurrence locale et qu'une exérèse incomplète de la tumeur primitive et un moins bon pronostic [148–151]. Néanmoins les études récentes tendent à démontrer que l'effet possible d'une chirurgie complète s'efface peut-être devant l'impact de l'intensification thérapeutique (figure 64) [148, 152, 153].

L'une des contraintes de la chirurgie est certainement de ne pas retarder le traitement post-opératoire [154]. La chirurgie mini invasive, si elle permet une exérèse chirurgicale comparable à la chirurgie ouverte, est probablement une approche qui peut contribuer à minimiser l'impact de la chirurgie et à garantir une reprise rapide du programme thérapeutique. Dans notre série 59,4% des cas ont bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai moyen de 29 jours. L'exérèse chirurgicale était complète dans 37,5% des cas.

7.5. Traitement de consolidation

Selon le protocole HR-NBL-MA 2010, cette phase de consolidation comporte deux bras (A et B) avec une radiothérapie : . Par ailleurs les patients âgés de plus de 18 mois, stade 3 avec NMYC non amplifié, une histopathologie défavorable ou des LDH et une ferritine élevées vont recevoir le bras B et n'auront pas de greffe de cellules souches autologues.

- a. **Bras A** : consiste à l'administration d'une Chimiothérapie à haute dose a base de Busilvex et Métoprolol, avec greffe des cellules souches autologues chez les patients stade 2, 3, 4 ou 4s avec NMYC amplifié, et tous les stades 4 >18 mois avec une réponse complète ou partielle après traitement d'induction.
- b. **BRAS B**: Concerne les patients âgés de plus de 18 mois, stade 3, avec NMYC non amplifié, une histopathologie défavorable ou des LDH et une ferritine élevées. Ces patients auront une chimiothérapie à base de Topotecan et Cyclophosphamide sans greffe des cellules souches autologues.

Une étude randomisée du groupe américain CCG (Children Cancer Group) a porté sur 539 patients atteints d'un neuroblastome à haut risque (434 stades 4, 105 localisés avec des facteurs histo-biologiques de mauvais pronostic). Elle a comparé une consolidation par chimiothérapie à hautes doses et l'irradiation corporelle totale (ICT) suivie d'une autogreffe de moelle à une chimiothérapie conventionnelle prolongée. La survie à 3 ans de 34% des patients greffés a été significativement meilleure que celle des patients ayant reçu une chimiothérapie conventionnelle prolongée, 22,4% [155].

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Récemment les études cherchent à définir le rôle des cellules tumorales résiduelles contenues dans le greffon dans la rechute des patients. Certaines études ont montré que les patients traités de la même façon mais greffés soit avec un greffon non manipulé soit avec un greffon purgé par des anticorps monoclonaux ont une survie similaire [156, 157]. En revanche, une étude de marquage génique du greffon, par le gène de résistance à la néomycine, faite chez 9 patients porteurs d'un neuroblastome métastatique, a mis en évidence la présence de cellules tumorales marquées chez 4 des 5 patients ayant rechuté, posant la question du rôle dans la rechute des cellules résiduelles contenues dans le greffon [158].

Actuellement, après la démonstration du bénéfice hématologique de l'utilisation de cellules souches périphériques (CSP), la majorité des patients sont greffés en Europe avec un greffon de CSP non manipulées [159]. Dans notre expérience, seul un patient soit 3,1% des cas a bénéficié d'une auto greffe des cellules souches hématopoïétiques avec une bonne évolution sur un recul de 5 ans.

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible, mais il faut noter que le risque de survenue de cancer secondaire à la radiothérapie est non négligeable. Selon le protocole HR-NBL-MA2010, une Radiothérapie doit être réalisée après la chimiothérapie intensive par busulfan/Melphalan et l'autogreffe de cellules souches pour le bras A ou après le traitement par topotecan/ cyclophosphamide pour le bras B. Cette irradiation doit inclure le site de la tumeur primitive, les ganglions envahis et les sites métastatiques [160]. La tumeur primitive doit être irradiée si une chirurgie macroscopiquement complète a été réalisée. Dans notre étude la radiothérapie a été indiquée chez tous les patients ayant été opérés puis mis sous chimiothérapie conventionnelle, mais seulement deux patients, soit 6,2% qui ont bénéficié de ce moyen thérapeutique par manque d'accord des radiothérapeutes.

7.6. Traitement d'entretien :

Selon le protocole HR-NBL-MA 2010, cette phase consiste à l'administration de l'acide 13-Cis-rétinoïque à la dose de 160 mg/m²/j de J1 à J14 à répéter tous les 28 jours pendant 6 cycles.

L'acide 13-Cis-rétinoïque induit une diminution de la prolifération cellulaire, la diminution de l'expression de l'oncogène MYCN et la différenciation de lignées de neuroblastes en culture. Une étude randomisée du CCG a démontré une amélioration de la survie de patients porteurs d'un NHR ayant reçu un traitement d'entretien avec de l'acide rétinoïque par comparaison à celle du groupe n'en ayant pas reçu [155]. La survie sans récurrence à 3 ans des enfants greffés puis ayant reçu de l'acide rétinoïque est de 55%, celle des patients greffés mais n'ayant pas reçu d'acide rétinoïque est de 39%, celle de ceux ayant reçu une chimiothérapie conventionnelle prolongée suivie de l'administration d'acide rétinoïque est de 32%, et celle des patients ayant reçu uniquement une chimiothérapie conventionnelle est de 16%.

Dans notre expérience, l'acide 13 Cis rétinoïque a été administré dans 18,7 % des cas pour une durée de 6 mois avec une bonne tolérance.

7.7. Traitements palliatifs :

En dehors d'une chimiothérapie efficace, qui reste le meilleur traitement des douleurs, d'autres outils thérapeutiques sont disponibles et combinables: la corticothérapie, la radiothérapie, les médicaments antalgiques. La corticothérapie, à doses modérées (1 à 1,5 mg/kg/jour) améliore fréquemment l'état général et soulage temporairement les douleurs.

La radiothérapie sur les métastases osseuses est un des meilleurs traitements antalgiques. Il faut savoir l'utiliser aussi souvent que nécessaire chez les patients souffrant de douleurs osseuses localisées. Quant à l'utilisation des antalgiques

mineurs ou surtout majeurs, elle obéit aux mêmes règles que dans toute la cancérologie de l'enfant. Il est impératif de ne pas hésiter à utiliser des antalgiques majeurs pour soulager les douleurs osseuses des enfants porteurs de métastases dès le début de la maladie [161].

Dans la présente étude le recours à la chimiothérapie palliatif a été nécessaire dans 25% des cas.

7.8. Nouvelles approches thérapeutiques :

Malgré les protocoles thérapeutiques agressifs adoptés ces dernières décennies, la survie des patients porteurs de NHR reste inférieure à 30% à 5 ans. D'où l'intérêt de mieux comprendre la biologie de cette tumeur complexe afin de pouvoir proposer de nouvelles approches thérapeutiques [31].

a. Traitements anti-angiogéniques dans le neuroblastome :

L'angiogenèse est un phénomène indispensable à la croissance locale des cancers et leur dissémination métastatique (Figure 54). Les mécanismes de cette angiogenèse sont sujets de plusieurs études permettant de conceptualiser de nouvelles stratégies thérapeutiques qui ont comme but de cibler non seulement les cellules mais aussi le compartiment vasculaire tumoral [162].

Aujourd'hui, plus de 70 molécules anti-angiogéniques sont décrites dont trois classes d'inhibiteurs de l'angiogenèse peuvent être distinguées : les inhibiteurs directs, indirects et mixtes. Les inhibiteurs directs de l'angiogenèse, tels que l'angiostatine, l'endostatine ou la thrombospondine, agissant essentiellement sur la cellule endothéliale. Les inhibiteurs indirects comme le VEGF ou les récepteurs à tyrosine kinase du VEGF ou PDGF qui agissent directement sur la cellule tumorale, et les inhibiteurs dits mixtes, tels que les inhibiteurs de l'EGFR ou l'interféron-alpha, agissent à la fois au niveau des cellules endothéliales et tumorales [163].

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Le plus souvent, les traitements anti-angiogéniques sont utilisés en association avec une chimiothérapie standard [163]. Ils présentent plusieurs avantages comparés aux traitements cytotoxiques conventionnels notamment grâce à leur effet sur les vaisseaux, ils peuvent engendrer des dégâts au niveau d'un grand nombre de cellules tumorales, améliorer l'accès des agents de chimiothérapie à ces dernières, avoir un effet bénéfique de contrôle sur la maladie résiduelle minime inaccessible à la chimiothérapie standard et enfin la résistance à ces produits est rare.

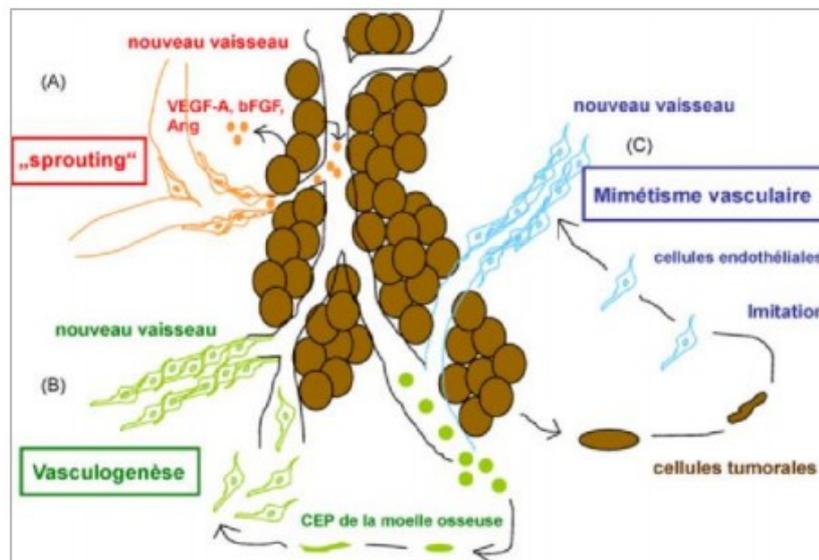


Figure 54 : mécanismes d'angiogenèse dans le neuroblastome [162].

Présentation schématique des différents mécanismes d'angiogenèse décrits dans le neuroblastome : A. « Sprouting » ou bourgeonnement de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. B. Vasculo-génèse par différenciation de progéniteurs endothéliaux circulants issus de la moelle osseuse, entrant dans la circulation et s'incorporant au néoendothélium tumoral. C. Mimétisme-vasculaire résultant de la capacité des cellules tumorales de neuroblastome à imiter des cellules endothéliales.

❖ Inhibiteur de l'angiogenèse type : TNP-470 :

Le TNP-470 est le premier inhibiteur sélectif de la prolifération endothéliale identifié capable d'inhiber la méthionine aminopeptidase-2 (MetAP2), Administré en

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

combinaison avec d'autres substances cytotoxiques comme le cisplatine, le paclitaxel ou le cyclophosphamide. Le TNP- 470 agit de façon synergique en potentialisant les effets anti-tumoraux des autres substances. De nombreuses études précliniques rapportent l'utilisation de TNP-470 dans des modèles murins de neuroblastome [170,171]. Ces données suggèrent que le TNP-470 pourrait constituer un traitement adjuvant pour les patients ayant un neuroblastome de haut risque administré soit entre les cycles du traitement d'induction, soit à la fin du traitement cytotoxique et plus particulièrement en situation de maladie résiduelle minimale.

❖ Endostatine :

L'endostatine est un fragment de de l'extrémité C-terminale du collagène XVIII qui inhibe la prolifération endothéliale in vitro ainsi que la croissance tumorale lorsqu'elle est administrée par voie systémique [170]. Elle a été évaluée en tant que substance anti-angiogénique dans le neuroblastome. Dans un modèle murin, l'efficacité thérapeutique de l'endostatine a été augmentée lors d'une administration en perfusion continue ou en combinaison à une approche immunomodulatrice [172]. D'après des résultats d'études de phase I, l'endostatine humaine est bien tolérée et ne présente pas de toxicité spécifique lorsqu'elle est injectée en bolus quotidien. Les effets observés sont :

- Une diminution des taux urinaires de VEGF-A et bFGF.
- Une réduction de la perfusion sanguine tumorale (mesurée en imagerie par résonance magnétique dynamique).
- Une diminution des taux de progénitures endothéliales circulants.
- Une augmentation de l'apoptose des cellules endothéliales.

Cependant, l'efficacité de l'endostatine dans le cancer est remise en question car les résultats rapportés n'ont pas pu être reproduits par d'autres laboratoires [170].

❖ Angiostatine :

L'angiostatine est une protéine endogène circulante dont l'activité antiangiogénique est médiée par liaison de l'ATP synthétase à la surface des cellules endothéliales humaines. Cette liaison entraîne l'apoptose des cellules tumorales ainsi que l'inhibition de la migration et de la formation tubulaire des cellules endothéliales [173]. L'évaluation préclinique de l'angiostatine dans le neuroblastome menée jusque là n'a pas montré d'inhibition de la croissance tumorale.

❖ Thrombospondine :

La thrombospondine-1 (TSP-1) est une glycoprotéine capable d'inhiber, elle aussi, la prolifération et la migration endothéliale. Les souris déficitaires pour la TSP-1 présentent une augmentation de la vascularisation tumorale suivie d'une croissance tumorale accrue [174]. Un travail a mis en évidence la répression de la TSP-1 par méthylation de son promoteur dans un sous-groupe de neuroblastome indifférenciés et de stade avancé ainsi que dans des lignées tumorales [175]. Inversement, cet inhibiteur est bien exprimé dans la majorité des neuroblastomes de stade localisé. Récemment, l'ABT- 510, un peptide dérive de la TSP-1, a montré la capacité d'inhiber la croissance de xénogreffes de neuroblastome établies à partir de 2 lignées amplifiant N-MYC [176].

D'autres études précliniques évaluant ces substances dans le traitement des tumeurs solides de l'enfant seront intéressantes.

❖ Anticorps anti-VEGF-A, le bevacizumab :(Avastin)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant qui se lie au VEGF-A et inhibe l'activation de ses récepteurs, actuellement approuvé seulement dans le traitement du cancer colorectal métastatique en combinaison avec une chimiothérapie standard [163]. Les premières études précliniques évaluant le bevacizumab dans le neuroblastome ont montré une réduction significative de la croissance tumorale in vivo et une amélioration de la distribution et de l'efficacité des chimiothérapies par réduction de l'angiogenèse [177-179]. Il est possible d'imaginer un effet similaire en clinique, cela souligne que l'inhibition du VEGF dans le neuroblastome est une stratégie particulièrement intéressante qui doit être explorée puisqu'elle pourrait notablement améliorer l'activité antitumorale des chimiothérapies actuelles. Les études récentes utilisant le bevacizumab dans le traitement des tumeurs solides récurrentes ou progressives sont très encourageante et souligne l'importance d'explorer cette éventualité thérapeutique [180].

❖ **Inhibiteurs des récepteurs au VEGF :**

Plusieurs anticorps dirigés contre le VEGFR-2 (KDR) ont été développés. Parmi eux, le DC-101. Seul ou en combinaison avec la vinblastine à faible dose, il a apporté la preuve qu'un anticorps anti-VEGFR-2 peut fortement inhiber la prolifération tumorale d'un neuroblastome de bon pronostic et non NMYC amplifié [181]. Il existe également des petites molécules inhibitrices des récepteurs à tyrosine kinase (RTK) dont le Sugén 5416 (SU5416, Semoxinal). C'est un antagoniste spécifique de VEGFR-1 (Flt-1) et -2 (KDR), qui a montré dans des modèles in vivo de neuroblastome, une efficacité en réduisant l'angiogenèse tumorale, d'autant plus si il a été associé à une chimiothérapie ou radiothérapie [182]. Le sunitinib (Sutent, SU11248) est un nouvel TKI ciblant de multiples récepteurs qui présentent à la fois des effets antiprolifératifs et antiangiogéniques via l'inhibition simultanée de VEGFR,

PDGFR-beta et c-Kit [183]. Le sunitinib n'est pas encore approuvé dans le traitement du neuroblastome, mais des études récentes sur des modèles murins pédiatriques sont encourageantes [163-184-185].

❖ Inhibiteurs de metalloprotéinases matricielles :

Dans les tissus tumoraux, il existe un déséquilibre privilégiant les MMP. De ce fait, l'angiogenèse peut être contrôlée en empêchant la dégradation de la membrane basale et du tissu environnant grâce à un MMPI. Le Marimastat (BB-2516) est un inhibiteur synthétique de MMP-1, -2, -3, -7, et -9 et constitue le premier MMPI oralement bio-disponible testé chez l'homme [173]. Dans le neuroblastome, les MMP-2 et MMP-9 semblent jouer un rôle majeur dans l'angiogenèse tumorale et des études évaluant les MMPI pourraient se révéler d'un grand intérêt [171].

❖ Biphosphonates :

Les bisphosphonates sont des molécules inhibitrices de la résorption osseuse, capables de se fixer avec une très forte affinité à l'os et bloquer l'activité des ostéoclastes. Plusieurs études cliniques et précliniques ont étudié les effets de ces molécules, notamment l'acide zolédronique sur la survenue et les complications des métastases osseuses ainsi que sur l'activité antitumorale directe. Le Zométa a été utilisé en association à une chimiothérapie cytotoxique, sur des modèles murins de neuroblastome [186-187]. Les résultats ont confirmé son activité anti-ostéoclastique et antitumorale [186]. De plus une activité antiangiogénique comparable à celle du TNP-470 et une amélioration significative de la survie des souris traitées par l'association d'acide zolédronique et chimiothérapie par rapport aux souris traitées par chimiothérapie seule ont été constatées [187].

8. EVOLUTION

8.1. Évolution au cours terme

Le problème du pronostic des stades 4 chez les enfants âgés de plus de 1 an reste toujours très préoccupant car dans les meilleures séries il n'y a pas plus de 50% d'enfants survivants à long terme [5]. Le pourcentage de remissions complètes chez les patients âgés de plus d'1 an obtenu initialement par les traitements modernes ne dépasse pas 50% selon les séries et les critères de rémission. La survie des patients non répondeurs reste nulle.

La figure (55) montre les résultats de l'étude américaine qui a objectivé que la réalisation d'une chimiothérapie à hautes doses, suivie d'une greffe, puis d'un traitement d'entretien par acide rétinoïque, permet d'améliorer la SSE de moins de 20 à 55% avec 3 ans de recul. Ces résultats doivent être confirmés avec un suivi plus long, car on sait que le risque de rechute persiste pendant plusieurs années. L'obtention d'une rémission complète précoce permet une meilleure survie [188]. L'étude rétrospective des 550 patients enregistrés dans le fichier européen confirme cette notion avec une survie de 34% à 5 ans chez les patients en rémission MIBG versus 10% chez les autres [189]. D'autres individualisent un sous-groupe minoritaire (15% des patients) de meilleur pronostic, incluant les enfants dont les LDH initiales sont normales et dont l'exérèse chirurgicale a été satisfaisante, puisque leur survie est à 37% [190]. Dans notre série, 15,6% des cas sont en rémission complète et 6,2% sont en rémission partielle, 25% des cas ont progressé au cours de différents phases de traitement. Par ailleurs 25% des cas, ont abandonné le traitement.

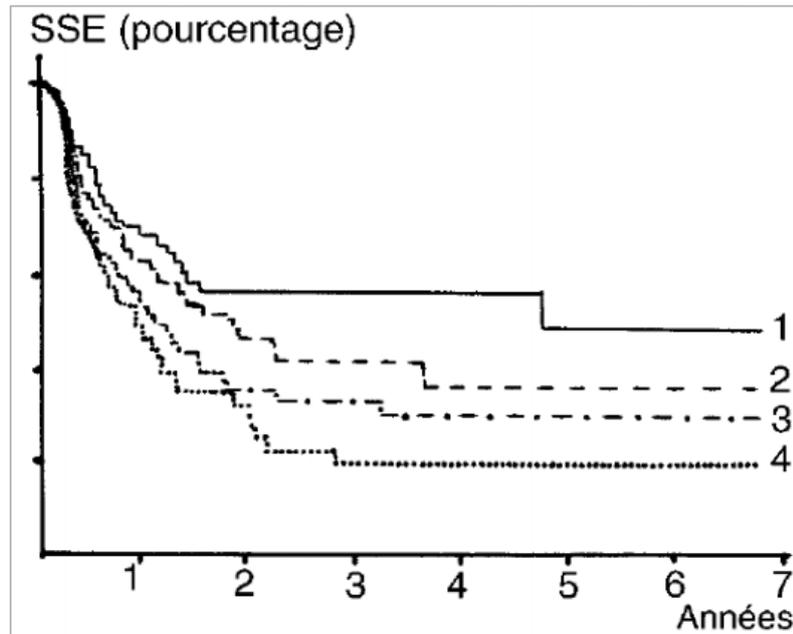


Figure 55 : survie sans évènement des enfants âgés de plus de 1 an avec un neuroblastome métastatique [188].

1. Greffe, traitement d'entretien par acide rétinoïque (n = 50) : SSE = 55% à 3 ans ; 2. greffe, pas d'acide rétinoïque (n = 48) : SSE = 40% à 3 ans ; 3. pas de greffe, traitement d'entretien par acide rétinoïque (n = 52) : SSE = 32% à 3ans ; 4. Pas de greffe, pas d'acide rétinoïque (n = 53) : SSE = 18 % à 3 ans.

8.2. Evolution tardive :

La plupart des rechutes, chez les patients atteints de neuroblastomes métastatiques, surviennent dans les deux années qui suivent le diagnostic, cependant plusieurs publications rapportent des cas isolés de rechutes tardives [191-192]. Celles-ci surviennent après un intervalle libre de 9,5 ans et 19 ans. Il n'y a pas de caractéristiques particulières pour les patients ayant rechuté tardivement. La survenue d'une rechute avant cinq ans est également un facteur de risque de rechute tardive en analyse multi variée. Dans une étude rétrospective, Garaventa et al, ont rapporté les cas de 781 enfants atteints de neuroblastomes métastatiques qui ont connu une récurrence tumorale. Le taux de survie globale à 10 ans était 14,4%

après la rechute. La majorité des rechutes est survenue précocement (intervalle médian, 7,8 mois), mais 86 (24%) sont survenues tardivement (médiane 28 mois). Les premières rechutes avaient une évolution défavorable plus rapide, avec environ 80% de la mortalité survenant dans les 2 ans, alors que la survie était plus élevée pour les rechutes tardives [193]. Dans notre série, Une surveillance prolongée est donc nécessaire afin de prendre en charge de manière adéquate la rechute, même si le pronostic reste sombre.

8.3. Tumeurs secondaires :

Le risque de développement d'un cancer secondaire chez les survivants au cancer infantile est de 10 à 20% plus élevé que le risque d'être atteint d'un cancer pour une première fois chez la population générale. Dans le cas du neuroblastome, les sites les plus fréquents sont : carcinome thyroïdien, carcinome du sein, tumeur phalloïde du sein, glioblastome, ostéosarcome, sarcomes des tissus mous à localisation abdominale, leucémie aiguë myéloïde, leucémie aiguë lymphoïde. Le standardized incidence ratio (SIR) est de 6,59 et l'incidence cumulative à 20 ans est de 1,8% [194]. La radiothérapie interne vectorisée à la MIBG marquée à l'iode 131 a permis une nouvelle approche pour les patients présentant une maladie de stade avancé (III ou IV). Cependant une étude rapporte la survenue de tumeurs malignes secondaires dans cinq cas sur 119 enfants traités par ml-MIBG et chimiothérapie [196]. Une étude de B. Kushner et al, a montré que les traitements actuels comportant des doses importantes d'agents alkylants et d'inhibiteur de la Topoisomérase entraînent un risque augmenté de survenue de myélodysplasie/leucémie, alors que le neuroblastome n'est pas intrinsèquement associé à cette maladie [197].

CONCLUSION

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Le neuroblastome de l'enfant, tumeur hétérogène sur le plan clinique, génétique et pronostique, possède une grande variabilité phénotypique. On se basant sur des facteurs pronostiques bien identifiés notamment l'âge, le stade, l'histologie, les marqueurs biologiques et l'amplification de l'oncogène N-Myc on arrive à définir différents groupes de risque.

A l'issue de notre étude portant sur le NHR on déduit que ce groupe de patients nécessite une thérapeutique agressive associant chimiothérapie néo-adjuvante, chirurgie, chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches autologues, radiothérapie et traitement par les agents de différenciation. Cependant le pronostic de ces patients reste très réservé malgré le traitement intensif. Ces résultats laissent espérer le développement de nouvelles thérapeutiques géniques et moléculaires basées sur une meilleure compréhension de cette pathologie.

Notre étude a évalué le profil épidémiologique, clinique, histologique et radiologique du NHR, les moyens thérapeutiques utilisés et l'évolution de ce groupe de patients. Toutefois, cette enquête doit être interprétée à la lumière de ses potentiels limités, comme l'absence d'utilisation de l'amplification de l'oncogène MYCN, la ploïdie d'ADN pour déterminer le pronostic, et l'absence de l'utilisation des explorations isotopiques comme une nouvelle approche de confirmation du diagnostic et de suivi. En outre, et pour traiter les patients atteints de NHR, cette étude a utilisé le protocole HR-NBL-MA 2010 adapté à nos ressources thérapeutiques limitées. Notre analyse a aussi déploré un taux élevé de décès en rapport essentiellement avec le retard de consultation, les moyens thérapeutiques limités et l'abandon du traitement.

Les perspectives d'avenir pour notre unité sont :

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

- La sensibilisation des parents sur l'intérêt de la consultation précoce dès les premiers symptômes et l'adhérence au traitement.
- Améliorer la multidisciplinarité.
- Etablir un circuit des patients bien identifié pour raccourcir le délai de prise en charge aussi bien diagnostique que thérapeutique.
- Améliorer d'avantage la prise en charge multidisciplinaire
- Améliorer l'accessibilité à l'étude génétique et les moyens d'imagerie les plus performants.
- Améliorer le pronostic des patients.

Sur le plan international, il est souhaité que les recherches aboutissent à l'établissement de meilleurs facteurs pronostic, moins coûteux et plus significatifs permettant ainsi d'optimiser les décisions thérapeutiques même au niveau des pays en voie de développement. Nos attentes concernent aussi les avancées thérapeutiques et leur impact favorable sur le pronostic sombre de ce groupe de neuroblastomes.

RESUME

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

Le neuroblastome est une tumeur embryonnaire maligne représentant la troisième cause des cancers chez l'enfant. Le NHR est un sous groupe de neuroblastomes, incluant tout les patients porteurs d'une amplification de l'oncogène Nmyc, les Patients âgés de plus de 1 an stade IV INSS ou stade III avec des facteurs de mauvais pronostic. Il est considéré comme une maladie systémique dont le pronostic reste réservé malgré les protocoles thérapeutiques intensifiés.

Ce travail est une étude analytique rétrospective portant sur l'ensemble des cas de NHR colligés au sein de l'unité d'oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 7 ans (du Janvier 2012 au décembre 2018). Notre objectif est d'étudier les facteurs pronostiques, d'évaluer la réponse thérapeutique et la survie des patients atteints de NHR ainsi que de souligner les difficultés et les limites thérapeutiques de notre série.

Nous avons colligé durant cette période 32 cas d'enfants atteints de NHR, âgés entre 1 et 9 ans avec une moyenne de 4 ans, un maximum de fréquence entre 2 et 5 ans (65,6%), et un sexe ratio (H/F) de 1,5. Les circonstances de découverte ont été une distension abdominale (25%), un syndrome de Hutchinson (12,5%), des douleurs abdominales (15,6%), une masse latéro-cervicale (9,4%), une masse temporale gauche (3,1%), des douleurs osseuses (18,7%), une boiterie du membre inférieur gauche (3,1%), une toux trainante (3,1%), une fièvre prolongée (9,3%). Parmi les NHR, 81,2% des cas sont classés stade IV, et 18,7% sont classés stades III selon la classification d'INSS. Les patients ont été traités selon le protocole HR-NBL-MA2010. 90,6% des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante, 59,4% des cas ont bénéficié d'un traitement chirurgical, 59,4% des cas ont reçu la chimiothérapie adjuvante, et 6,2% des cas ont bénéficié d'une radiothérapie post-chimiothérapie. L'acide 13 cis-rétinoïque a été administré dans 18,7% des cas et l'autogreffe des

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

cellules souches hématopoïétiques a été réalisée 3,1% des cas. 3,1% des cas sont en cours d'évaluation, 3,1% des malades sont en rémission complète, 6,2% des cas sont sous chimiothérapie métronomique, 21.8% ont abandonné le traitement et 68,7% des cas sont décédés.

A la lumière de ces résultats, le retard de consultation, de diagnostic du NHR ainsi que les possibilités limitées de prise en charge expliquent le taux élevé de létalité, d'où le rôle important du diagnostic précoce, le traitement agressif et multidisciplinaire.

ABSTRACT

Neuroblastoma is a malignant embryonic tumor that is the third leading cause of childhood cancer. The HRN is a subgroup of neuroblastomas, including all patients with MYCN oncogene amplification, patients older than 1 year stage IV INSS or stage III with poor prognosis factors. It is considered a systemic disease whose prognosis remains reserved despite intensified therapeutic protocols.

This work is a retrospective analytical study of all cases of HRN collected within the oncology unit of the pediatric ward of University Hospital Center Hassan II Fez, over a period of 7 years (from January 2012 to December 2018). Our goal is to study the prognosis factors, to evaluate the therapeutic response and survival of patients with NHR as well as underline the difficulties and therapeutic limits of our series.

We collected during this period 32 cases of children with HRN, aged between 1 and 9 years with an average of 4 years, a maximum frequency between 2 and 5 years (65.6%), and a sex ratio (H / F) of 1.5. The circumstances of discovery were abdominal distension (25%), Hutchinson's syndrome (12.5%), abdominal pain (15.6%), latero-cervical mass (9.4%), temporal mass left (3.1%), bone pain (18.7%), left lower limb lameness (3.1%), trailing cough (3.1%), prolonged fever (9.3%) . Of the HRN, 81.2% are classified as Stage IV, and 18.7% are Stage III According to the INSS classification. Patients were treated according to the HR-NBL-MA2010 protocol. 90.6% of cases received neo-adjuvant chemotherapy, 59.4% of cases received surgical treatment, 59.4% of cases received adjuvant chemotherapy, and 6.2% of cases received benefited from post-chemotherapy radiotherapy. 13 cis-retinoic acid was administered in 18.7% of cases, and autologous haematopoietic stem cell transplantation was performed in 3.1% of cases. 3.1% of cases are under evaluation,

Exhibition des données actuelles et des perspectives thérapeutiques et pronostiques du neuroblastome de haut risque

3.1% are in complete remission 6.2% of patients are in partiel remission, 21,8% have discontinued treatment and 68,7% of cases have died.

In light of these results, the delay of consultation, diagnosis of the NHR as well as the limited possibilities of management explain the high rate of lethality, hence the important role of early diagnosis, aggressive and multidisciplinary treatment.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Xiangdong Tian, Yanna Cao, Jingfu Wang et al: A single center clinical analysis of children with high-risk neuroblastoma. **Oncotarget**, 2017; Vol. 8, (No. 18), pp: 30357–30368.
- [2]. Hsiu-Hao Chang, Yen-Lin Liu, Meng-Yao Lu et al: A multidisciplinary team care approach improves outcomes in high-risk pediatric neuroblastoma patients. **Oncotarget**, 2017; Vol. 8, (No. 3), pp: 4360–4372.
- [3]. GP Hadley¹ and J van Heerden² High-risk neuroblastoma in a sub-Saharan African country: telling it like it is. *Tropical Doctor* 2017; 0(0) 1–5.
- [4]. Munier-Bousseton F. Neuroblastome, résistance In Vivo à l'irinotécan et voie de signalisation Alk. [Thèse de doctorat en médecine] Paris: université Paris XI; 2012 ; 9–16.
- [5]. Pein F, Bernard J, Couanet D et al. Le neuroblastome 2004.
- [6]. Bergeron MPB-VeC: Pédiatrie II Neuroblastome et Medulloblastome, Standards, Options et Recommandations edn; 1999.
- [7]. Grossfeld JL. Neuroblastoma. In: *Pediatric surgery*. 5th edition. Mosby ED. 1998.
- [8]. Al-Tonbary Y., Hassan T, Mansour A, et al Clinico-epidemiology of neuroblastoma in north east Egypt: A 5-year multicenter study. *Oncology letters* 2015; 10(2): 1054–1062
- [9]. A. SOMATI. La prise en charge du neuroblastome thoracique chez l'enfant (à propos de 22 cas) (Doctoral dissertation) 2011.
- [10]. Filler RM, Traggis DG, Jaffe N, & Vawter GF. Favorable outlook for children with mediastinal neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery* 1972; 7(2): 136–143

- [11]. Plantaz D, Rubie H, Michon J, et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease: A prospective study of 42 patients--Results of the NBL 90 study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1996; 78(2): 311–319.
- [12]. Simon T, Niemann A, Hero B, et al. Short-and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2012; 54(4): 347–352.
- [13]. Aydn G, Kutluk MT, Büyükpamukçu M et al. Neuroblastoma in Turkish children: experience of a single center. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2009; 31(7): 471–480.
- [14]. DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *Journal of pediatric hematology/oncology* 1999; 21(3): 181–189.
- [15]. R. Costanzia. Evolution de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des neuroblastomes métastatiques au cours des 25 dernières années à propos de 55 cas traités au chu de nancy 2012. (Doctoral dissertation).
- [16]. Keikhaei B, Pedram M, Popak B, et al. Signs and symptoms of Neuroblastoma. *Journal of Medicine and Medical Science* 2012; 3(4): 243–246.
- [17]. Aldaqal SM, & Turki AM. Clinico-pathological patterns of a rare presentation of abdominal neuroblastoma in children. *African Journal of Paediatric Surgery* 2013; 10(2): 100.
- [18]. Bergeron MPB-VeC: Pédiatrie II Neuroblastome et Medulloblastome, Standards, Options et Recommandations edn; 1999.

- [19]. Al-Mulhim I. Neuroblastoma in children: A 10-year experience in Saudi Arabia. *Journal of tropical pediatrics*, 1998; 44(2): 77–80.
- [20]. M. Barahioui, M. Fehri, L. Zamiaty et al. Les neuroblastomes 2004.
- [21]. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL: Neuroblastoma. *Lancet* 2007, 369(9579):2106–2120.
- [22]. Traoré F, Eshun F, Togo B, et al. Neuroblastoma in Africa: A Survey by the Franco–African Pediatric Oncology Group. *Journal of Global Oncology*, 2016; JGO001214.
- [23]. Juárez–Ocaña S, Palma–Padilla V, González–Miranda et al. Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children 1996–2005. *BMC cancer*, 9(1), 266, 2009.
- [24]. Hesselning PB, Ankone K, Wessels G, et al. Neuroblastoma in southern Africa: Epidemiological features, prognostic factors and outcome. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health*, 1999; 19(4): 357–363.
- [25]. Meyer JS, Harty MP, Khademian Z. Imaging of neuroblastoma and Wilms’ tumor. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10:275–302.
- [26]. Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic–pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22: 911–34.
- [27]. Katzenstein HM, Kent PM, London WB, Cohn SL. Treatment and outcome of 83 children with intraspinal neuroblastoma: The Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 2001; 19:1047–55.
- [28]. Peter E, Campbell, Carachi R et al. Thoracic Neural Crest Tumors A Clinical Review 1991.

- [29]. Green DM. Diagnosis and management of malignant solid tumors in infants and children (Vol. 37). Springer Science & Business Media 2012.
- [30]. Berdon WE, Ruzal-Shapiro C, Abramson SJ, et al. The diagnosis of abdominal neuroblastoma: relative roles of ultrasonography, CT, and MRI. *Urol radiol* 1992;14 : 252–62.
- [31]. Stark D, Moss A, Brasch C, et al. Neuroblastoma: diagnostic imaging and staging. *Radiology* 1983; 148(1): 101–105.
- [32]. Zourk MJ. Apport de l'imagerie dans les tumeurs abdominales malignes de l'enfant 1989. (Doctoral dissertation, UNIVERSITE CADI AYYAD).
- [33]. Sedrati, Allali N, Chelloui M, et al. Le neuroblastome qu'attend le clinicien de l'imagerie ? 2011.
- [34]. Haliloglu M, Hoffer F, Gronemeyer S, Rao B. Applications of 3D contrast-enhanced MR angiography in pediatric oncology. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 863–8.
- [35]. Dietrich RB, Kangaroo H, Lenarsky C, & Feig A. Neuroblastoma: the role of MR imaging. *American Journal of Roentgenology* 1987; 148(5); 937–942.
- [36]. Sofka CM, Semelka RC, Kelekis NL, et al. Magnetic resonance imaging of neuroblastoma 2009.
- [37]. Kornreich L, Horev G, Kaplinsky C, et al. Neuroblastoma: evaluation with contrast-enhanced MR imaging. *Pediatr Radiol* 1991;21 :566–9.
- [38]. Rubie, H. Neuroblastome. *EMC-Pédiatrie-Maladies infectieuses* 2001 : 1–12.
- [39]. Aloui-Kasbi N, Felah S, Bellagha I, et al. Le neuroblastome: apport de l'imagerie. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2004 ; 17(1) : 28–33.

- [40]. Howman-Giles R, Shaw PJ, Uren RF, Chung DKV. Neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2007;37:286–302.
- [41]. Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2011;41:345–53.
- [42]. Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2011;41:345–53.
- [43]. Meyer JS, Harty MP, Khademian Z. Imaging of neuroblastoma and Wilms'tumor. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10:275–302.
- [44]. Beierwaltes WH, Wieland DM, Swanson DP, & Mosley S. Adrenal imaging agents: Rationale, synthesis, formulation and, metabolism. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 8, No. 1, pp. 5–21). WB Saunders, January 1978.
- [45]. Beierwaltes WH. Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzylguanidine. *Medical and pediatric oncology* 1987; 15(4): 163–169.
- [46]. Lumbroso J, Guermazi F, Coornaert S, et al. Meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma: sensitivity and specificity, a review of 115 scans. *Progress in clinical and biological research* 1988: 271, 689.
- [47]. LAALEJ A. Apport de la médecine nucléaire dans la prise en charge du neuroblastome: expérience du service de médecine nucléaire Hôpital Ibn Sina Rabat, 2015. (Doctoral dissertation).
- [48]. A. Matrane, M.A. Bsiss, S. El Issami , et al. Impact diagnostique de l'imagerie hybride TEMP/TDM dans la prise en charge des neuroblastomes. Expérience du service de médecine nucléaire du CHU Mohammed VI de Marrakech. *Médecine Nucléaire* 37 (2013) 477–485.

- [49]. Coze C, Siles S, Camilleri S, et al. Apport de la scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine dans la prise en charge des neuroblastomes. *Med Nucl* 2001; 25:215–9.
- [50]. Couanet D, Valteau–Couanet D. Neuroblastome. *EMC Pédiatrie–Maladies infectieuses*. Paris: Elsevier Masson SAS; 2006: 1–15 [Article 4–100–E–80].
- [51]. Melki S, Boudriga H, Sfar R, et al. Intérêt de la scintigraphie à la métaiodobenzyl–guanidine (MIBG) dans l'évaluation de la réponse au traitement des neuroblastomes chez l'enfant. *Médecine Nucléaire* 2016 : 40(3); 202.
- [52]. Tenenbaum F, et al. Guide pour la rédaction de protocoles pour la scintigraphie à la MIBG dans les bilans de tumeurs endocrines type [phéochromocytomes ou paragangliomes chez l'adulte (neuroblastomes et examens cardiaques exclus). *SFMN* 2006;1–15.
- [53]. Bombardieri E. et al., 131I/123I–Meta–iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 132–9.
- [54]. Vöö S, Bucerus J, Mottaghy Felix M. I–131–MIBG therapies. *Methods* 2011; 55:238–45.
- [55]. Kulatunge CR1, Son H. False–positive 123I–MIBG scintigraphy due to multiple focal nodular hyperplasia. *Clin Nucl Med*. 2013 Dec;38(12):976–8. doi:10.1097/RLU.0000000000000234.
- [56]. Martelli H, Ricard M, Larroquet M, et al. Intraoperative localization of neuroblastoma in children with 123I–or125I–radiolabeled metaiodobenzylguanidine. *Surgery* 1998; 123(1): 51–57.

- [57]. Matthay KK, Edeline V, Lumbroso J, et al. Correlation of early metastatic response by ¹²³Imetaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2486-2491.
- [58]. Keidar Z, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med* 2003;33:205-18.
- [59]. Kao PF, Chou YH. Clinical applications and usefulness of integrated singlephotonemission computed tomography/computed tomography imaging. *Tzu Chi Med J* 2008;20:253-69.
- [60]. Boddaert N, Ribeiro MJ. La tomographie par émission de positons (ou PET scan) en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2008; 15: 711-2.
- [61]. Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. PET/CT in the evaluation of neuroblastoma. *PET Clin* 2009; 3:551-61.
- [62]. Kushner BH, Yeung HW, Larson SM, Kramer K, Cheung NK. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine- 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3397-3405.
- [63]. Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, et al. ¹²³I-MIBG scintigraphy and ¹⁸F-FDGPET in neuroblastoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2009; 50(8): 1237-1243.
- [64]. Gil TY¹, Lee do K¹, Lee JM¹, Yoo ES¹, Ryu KH¹. Clinical experience with (18)Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography and (123)Imetaiodobenzylguanidine scintigraphy in pediatric neuroblastoma:

- complementary roles in follow-up of patients. *Korean J Pediatr.* 2014 Jun;57(6):278–86. doi: 10.3345/kjp.2014.57.6.278. Epub 2014 Jun 30.
- [65]. Piccardo A, Lopci E, Conte M, Garaventa A, et al. Comparison of 18F-dopaPET/CT and 123I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2012;39(1): 57–71.
- [66]. Y.Ng, J.Kingston: The role of radiology in the staging of neuroblastoma. *Clinical Radiology* 1993; 47: 226–235.
- [67]. Slovis TL, Meza MP, Cushing B et al. Oracic neuroblastoma: what is the best imaging modality for evaluating extent of disease *Pediatric radiology* 1997: 27(3): 273–275.
- [68]. Hann H, Evans AE, Siegel E et al. Prognostic importance of serum ferritin in patients with Stages III and IV neuroblastoma: the Childrens Cancer Study Group experience. *Cancer research* 1985; 45(6): 2843–2848.
- [69]. Berthold F, Kassenböhmer R & Zieschang J. Multivariate evaluation of prognostic factors in localized neuroblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994; 16(2): 107–115.
- [70]. Lau L. Neuroblastoma: a single institution's experience with 128 children and an evaluation of clinical and biological prognostic factors. *Pediatric hematology and oncology* 2002; 19(2): 79–89.
- [71]. Siegel MJ, Ishwaran H, Fletcher BD, et al. Staging of neuroblastoma at imaging: report of the radiology diagnostic oncology group. *Radiology* 2002; 223:168– 75.

- [72]. Simon T, Hunneman H, Berthold F et al. Tumour markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma. *European Journal of Cancer* 2003; 39(13): 1899–1903.
- [73]. Avanzini S, Faticato G, Sementa R et al. Video-Assisted Needle Core Biopsy in Children Affected by Neuroblastoma: A Novel Combined Technique. *European Journal of Pediatric Surgery* 2016.
- [74]. Vik T A, Kadota T, Castel V et al. 123I-MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatric blood & cancer* 2009; 52(7): 784–790.
- [75]. Shao J, Lu ZH, Huang WY et al. A single center clinical analysis of children with neuroblastoma. *Oncology letters* 2015; 10(4) : 2311–2318.
- [76]. Leclair MD, de Lagausie P, Becmeur F, et al. Laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(1): 117–124.
- [77]. Hussain HK, Kingston JE, Domizio P et al. Imaging-guided core biopsy for the diagnosis of malignant tumors in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176(1):43–7.
- [78]. Ranchère-Vince D. Tumeurs des parties molles de l'appareil locomoteur: que faire de la biopsie et de la pièce opératoire 'Rôle respectif du préleveur et du pathologiste. *Arch Pediatr.*2010; 17(6):717–8.
- [79]. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) staging system: an INRG task force group. *J Clin Oncol* 2009; 27:298–303.
- [80]. Gupta A, et al. Analysis of needle versus open biopsy for the diagnosis of advanced stage pediatric neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:875–9.

- [81]. Bittles MA, Hoffer FA. Interventional radiology and the care of the pediatric oncology patient. *Surg Oncol*. 2007; 16 (3):229– 33.
- [82]. Cahill AM, Baskin KM, Kaye RD, Fitz CR, Towbin RB. CT guided percutaneous lung biopsy in children. *J Vasc Interv Radiol*. 2004; 15(3):955–60.
- [83]. Hoffer FA. Interventional radiology in pediatric oncology. *Eur J Radiol*. 2005;53 (1):3–13.
- [84]. Skoldenberg EG, Jakobson A, et al. Diagnosing childhood tumors: a review of 147 cutting needle biopsies in 110 children. *J Pediatr surg*. 2002 ; 37 (1):50–6.
- [85]. Lezzoni JC, Fechner RE. The biopsy: the pathologist's point of view. *Surg Oncol Clin N Am*. 1995; 4 (1):1–14.
- [86]. Shimada H, Chatten J, Newton WA, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastictumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma in an agelinked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:405–416.
- [87]. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*, 1999; 86: 364 – 372.
- [88]. Douc-Rasy S, Goldschneider D, Million K et al. Interactivité entre p73 et p53 dans les cancers: un modèle, le neuroblastome. *M/S: médecine sciences* 2004; 20(3): 317–324.
- [89]. Bayle C, Hartmann O, Garre S. The value of bone marrow aspirates in 10 sites for detection of bone marrow involvement in neuroblastoma. XVIIth SIOP meeting 1984: 238–239.

- [90]. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1466–1477.
- [91]. Favrot MC, Frappaz D, Maritaz O et al. Histological, cytological and immunological analyses are complementary for the detection of neuroblastoma cells in bonemarrow. *Br J Cancer* 1986;54: 717–721.
- [92]. Mark W. Zimmerman¹, Yu Liu et al: *c-MYC* drives a subset of high-risk pediatric neuroblastomas and is activated through mechanisms including enhancer hijacking and focal enhancer amplification. *cancerdiscovery*. aacrjournals.org on December 29, 2017.
- [93]. LAALAJ A. Apport de la médecine nucléaire dans la prise en charge du neuroblastome: expérience du service de médecine nucléaire Hôpital Ibn Sina Rabat, 2015. (Doctoral dissertation).
- [94]. Rubie H, Delattre O, Hartmann O et al. Loss of chromosome 1P may have a prognostic value in localised neuroblastoma: results of the French NBL 90 study. Neuroblastoma study Group of the société Française d’Oncologie Pédiatrique (SFOP). *Eur J cancer*, 1997; 33: 1917–1922.
- [95]. Francesca Ferrucci, Roberto Ciaccio et al : MAX to MYCN intracellular ratio drives the aggressive phenotype and clinical outcome of high risk neuroblastoma. *Bbagrm*(2018) ; S1874–9399(17)30289–4.
- [96]. Mullassery D, Sharma V, Salim A, et al. Open versus needle biopsy in diagnosing neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery* 2014; 49(10): 1505–1507.
- [97]. PINA FUSCO, MARIA ROSARIA et al: Chromosome instability in neuroblastoma (Review). *ONCOLOGY LETTERS* 2018; 6887–6894.

- [98]. 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. *New England Journal of Medicine* 1996; 334(4): 225–230.
- [99]. Pauline Depuydt, Valentina Boeva et al: Genomic Amplifications and Distal 6q Loss: Novel Markers for Poor Survival in High-risk Neuroblastoma Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2018); 110(10): djy022.
- [100]. Spitz R, Hero B, Ernestus K et al. Deletions in chromosome arms 3p and 11q are new prognostic markers in localized and 4s neuroblastoma. *Clinical cancer research* 2003; 9(1): 52–58.
- [101]. Ilyes Baali, D Alp Emre Acar et al: Predicting clinical outcomes in neuroblastoma with genomic data integration. *Biology Direct* (2018); 13–20.
- [102]. Eggert A, Ikegaki N, Liu G et al. Molecular dissection of TrkA signal transduction pathways mediating differentiation in human neuroblastoma cells. *Oncogene* 2000; 19(16): 2043–2051.
- [103]. Combaret V, Gross N, Lasset C et al. Clinical relevance of TRKA expression on neuroblastoma: comparison with N-MYC amplification and CD44 expression. *British journal of cancer* 1997; 75(8): 1151.
- [104]. Xinan Holly Yang, Fangming Tang et al: Incorporating genomic, transcriptomic and clinical data: a prognostic and stem cell-like MYC and PRC imbalance in high-risk neuroblastoma. *BMC Systems Biology* 2017 ; 11(Suppl 5):92.
- [105]. Pérel Y, Notz A, Valteau-Couanet D et al. Le pronostic du neuroblastome de l'enfant. Méthodes d'étude et utilisation en pratique clinique. *Archives de Pédiatrie* 2004 ; 11834–842.

- [106]. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. Nature reviews. Cancer 2003, 3(3): 203–216.
- [107]. Normand C, Michon J, Janoueix-Lerosey I, et al. Les altérations génétiques dans le neuroblastome et leur apport pour la prise en charge thérapeutique. Bull Cancer 2011 ; 98 : 477–488.
- [108]. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: The LNESG1 study for the European Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma group. J Clin Oncol 2005; 23: 8483–8487.
- [109]. De Bernardi B, Carli M, Casale F et al. Standard-dose and high-dose peptichemio and cisplatin in children with disseminated poor-risk neuroblastoma: two studies by the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. J Clin Oncol, 1992 ; 10 : 1870–1878.
- [110]. Matthay Kk, Villablanca Jg, Seeger Rc et al. Treat-ment of high-risk neuroblastoma with intensive chemothe-rapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's.
- [111]. Schroeder H, Wachter J, Larsson H, et al. Unchanged incidence and increased survival in children with neuroblastoma in Denmark 1981–2000: a populationbased study. British journal of cancer: 2009; 100(5): 853–857.
- [112]. Carlsen NLT, Christensen IJ, Schroeder H, et al: Prognostic factors in neuroblastomas treated in Denmark from 1943 to 1980. A statistical estimate of prognosis based on 253 cases. Cancer 1986; 58: 2726–2735.
- [113]. Daniel A. Morgenstern^{1,2*} Ulrike Pötschger³: Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: A report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. Pediatr Blood Cancer. 2018; e27363.

- [114]. Wilson LM and Draper GJ: Neuroblastoma, its natural history and prognosis: A study of 487 cases. *BMJ* 3: 301–307, 1974
- [115]. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis staging response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 6: 1874–81.
- [116]. Mueller S, & Matthay KK. Neuroblastoma: biology and staging. *Current oncology reports* 2009; 11(6): 431–438.
- [117]. Zeltzer PM, Manarngos PJ, Evans AE, Schneider SL. Serum neuron specific enolase in children with neuroblastoma. Relationship to stage and disease course. *Cancer* 1986; 57:1230–4.
- [118]. Berthold F, Hunneman DH, Harms D, et al. Serum vanillylmandelic acid/homovanillic acid contributes to prognosis estimation in patients with localized but not with metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1950–4.
- [119]. Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A et al. 3,4– dihydroxyphenylalanine (DOPA) metabolism in screening–detected and non–screening detected neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13:21–32.
- [120]. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: 119 recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 1999; 86: 349–63.
- [121]. Traoré F, Eshun F, Togo B, et al. Neuroblastoma in Africa: A Survey by the Franco–African Pediatric Oncology Group. *Journal of Global Oncology*, 2016; JGO001214.

- [122]. Janoueix-Lerosey I, G. Schleiermacher and O Delattre. Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors. *Oncogene* 2010; 29(11): 1566–1579.
- [123]. Ambros IM, Hata J, Joshi VV, Roald B, Dehner LP, Tüchler H, Pötschger U and Shimada H: Morphologic features of neuroblastoma (Schwannian stroma-poor tumors) in clinically favorable and unfavorable groups. *Cancer* 2002; 94: 1574–1583.
- [124]. Normand C, Michon J, Janoueix-Lerosey I, et al. Les altérations génétiques dans le neuroblastome et leur apport pour la prise en charge thérapeutique. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 477–488.
- [125]. Bagatell R, Beck-Popovic M, London WB et al. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(3): 365–370.
- [126]. Moreau A, McGrady P, London WB, et al. Does MYCN amplification manifested as homogeneously staining regions at diagnosis predict a worse outcome in children with neuroblastoma? A Children's Oncology Group study. *Clinical cancer research* 2006; 12(19): 5693–5697.
- [127]. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, Haber, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *British journal of cancer* 2009; 100(9): 1471–1482.
- [128]. Bowman C, Castleberry P, Cantor A et al. Genetic Staging of Unresectable or Metastatic Neuroblastoma in Infants: a Pediatric Oncology Group Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1997; 89(5): 373–380.

- [129]. Bagatell R, Rumcheva P, London WB, et al. Outcomes of children with intermediate-risk neuroblastoma after treatment stratified by MYCN status and tumor cell ploidy. *Journal of clinical oncology* 2005; 23(34): 8819–8827.
- [130]. Me Kendrick T, Edwards RWH: The excretion of 4-hydroxy 3 methoxy mandelic acid by children. *Arch Dis Child* 40: 418, 1965.
- [131]. Plantaz D, Mohapatra G, Matthay KK, et al. Gain of chromosome 17 is the most frequent abnormality detected in neuroblastoma by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1997; 150: 81–89.
- [132]. Maris JM, White PS, Beltinger CP, et al. Significance of chromosome 1p loss or heterozygosity in neuroblastoma. *Cancer Research* 1995; 55: 4664–9.
- [133]. Schleiermacher G, Delattre O, Peter M, et al. Clinical relevance of loss of heterozygosity of the short arm of chromosome 1 in Neuroblastoma: a single institution study. *Int J Cancer* 1996; 69: 73–8.
- [134]. Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Eng J Med* 2005; 353:2243–53.
- [135]. Spitz R, Hero B, Simon T et al. Loss in chromosome 11q identifies tumors with increased risk for metastatic relapses in localized and 4s neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3368–73.
- [136]. Combaret V, Gross N, Lasset C et al. Clinical relevance of TRKA expression on neuroblastoma: comparison with N-MYC amplification and CD44 expression. *British journal of cancer* 1997; 75(8): 1151.
- [137]. Combaret V, Gross N, Lasset C, et al. Clinical relevance of CD44 cell surface expression and N-Myc gene amplification in a multicentric analysis of 121 pediatric neuroblastomas. *J Clin Oncol* 1996; 14: 25–34.

- [138]. Castelberry RP, Pritchard J, Ambros P, et al. The International Neuroblastoma Risk Groups (INRG): a preliminary report. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2113–6.
- [139]. A. D. J. Pearson, & T. Philip. Prognosis of low-risk and high-risk neuroblastoma. *Neuroblastoma*, 1st ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science 2000; 555.
- [140]. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27(2):289–297.
- [141]. Shamberger RC, Allarde-Segundo A, Kozakewich HP, Grier HE. Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: resection before ou after chemotherapy? *J Pediatr Surg* 1991 ; 26 (9) : 1113–7 ; discussion 1117–8.
- [142]. Furman WL, Stewart F, Poquette A, et al. Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(6), 1815–1815.
- [143]. Vassal G, Pondarre C, Cappelli C, et al. DNA-topoisomerase I, a new target for the treatment of neuroblastoma. *European Journal of Cancer*, 1997; 33(12): 2011–2015.
- [144]. Guglielmi M, De Bernardi B, Rizzo A, et al. Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-s neuroblastoma : does it affect the clinical course ? *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1537–44
- [145]. Rubie H, Michon J, Plantaz D, et al. Unresectable localized neuroblastoma : improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. *Br J Cancer* 1998; 77: 2310–2317.

- [146]. Woods WG, Gao RN, Shucder JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Eng J Med* 2002; 346: 1041–6.
- [147]. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based upon prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1256–64.
- [148]. Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, et al. Efficacy of complete resection for highrisk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 931–6.
- [149]. Tsuchida Y, Yokohama J, Kaneko M, et al. Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: a report from the study group of Japan. *J Pediatr Surg* 1992; 25: 616–22.
- [150]. Haase GM, O'Leary MC, Ramsay NK, et al. Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1119–1123.
- [151]. LaQuaglia MP, Kushner BH, Su W, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 412–7.
- [152]. Von Schweinitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 402–9.
- [153]. Browne M, Kletzel M, Cohn SL, et al. Excellent local tumor control regardless of extent of surgical resection after treatment on the Chicago Pilot II protocol for neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2006; 41:271–6.
- [154]. Hartmann O, Berthold F. Treatment of advanced neuroblastoma: the European experience. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA. *Neuroblastoma*. Elsevier Science BV. Amsterdam.2000; 437–52.

- [155]. Matthay Kk, Villablanca Jg, Seeger Rc et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's*.
- [156]. Dini G, Garaventa A, Lanino E et al. Total body irradiation, vincristine in continuous infusion and high-dose melphalan with transplant of autologous bone marrow in the treatment of neuroblastoma. *Pediatr Med Chir*, 1987; 9: 1- 7.
- [157]. Philip T, Bernard JL, Zucker JM et al. High-dose chemo-radiotherapy with bone marrow transplantation as consolidation treatment in neuroblastoma : an unselected group of stage IV patients over 1 year of age. *J Clin Oncol*, 1987; 5: 266-271.
- [158]. Rill DR, Santana VM, Roberts WM et al. Direct demonstration that autologous bone marrow transplantation for solid tumors can return a multiplicity of tumorigenic cells. *Blood*, 1994; 84: 380-383.
- [159]. Vandesompele J et al. Genetic heterogeneity of neuroblastoma studied by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 23: 141-152.
- [160]. Dana L. Casey, MD : Radiation Therapy to Sites of Metastatic Disease as Part of Consolidation in High-risk Neuroblastoma: Can Long-term Control be Achieved?. *Radiation oncology*; S0360-3016(18)30008-7.
- [161]. S. ECHERKI. La prise en charge du neuroblastome médian chez l'enfant (à propos de 22 cas) (Doctoral dissertation), 2014.
- [162]. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *NewEngl J Med* 2008 ; 358 : 2039-49.
- [163]. Jain RK. Antiangiogenic therapy for cancer: Current and emerging concepts. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19:7-16.

- [164]. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005 ; 438 : 967–74.
- [165]. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 1045–7.
- [166]. Stempak D, Gammon J, Halton J, et al. A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28: 720–8.
- [167]. Sterba J, Valik D, Mudry P, et al. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: Single-center pilot study. *Onkologie* 2006;29:308–13.
- [168]. Klements G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : R15– 24.
- [169]. Man S, Bocci G, Francia G, et al. Antitumor effects in mice of low dose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water. *Cancer Res* 2002 ; 10 : 2731–5.
- [170]. Ribatti D, Vacca A, Nico B, et al. Angiogenesis and antiangiogenesis in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2002; 38:750–7.
- [171]. Shusterman S, Maris JM. Prospects for therapeutic inhibition of neuroblastoma angiogenesis. *Cancer Lett* 2005;228:171–9.

- [172]. Kuroiwa M, Takeuchi T, Lee JH, et al. Continuous versus intermittent administration of human endostatin in xenografted human neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2003;38:1499–505.
- [173]. Brem S. Angiogenesis and Cancer control: From concept to therapeutic trial. *Cancer Control* 1999; 6 : 436–58.
- [174]. Sund M, Hamano Y, Sugimoto H, et al. Function of endogenous inhibitors of angiogenesis as endothelium-specific tumor suppressors. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2005;102:2934–9. Neuroblastome
- [175]. Yang QW, Liu S, Tian Y, et al. Methylation-associated silencing of the thrombospondin-1 gene in human neuroblastoma. *Cancer Res* 2003;63:6299–310.
- [176]. Yang Q, Tian Y, Liu S, et al. Thrombospondin-1 peptide ABT-510 combined with valproic acid is an effective antiangiogenesis strategy in neuroblastoma. *Cancer Res* 2007;67:1716–24.
- [177]. Kim ES, Soffer SZ, Huang J, et al. Distinct response of experimental neuroblastoma to combination antiangiogenic strategies. *J Pediatr Surg* 2002;37:518–22.
- [178]. Segerstrom L, Fuchs D, Backman U, et al. The anti-VEGF antibody bevacizumab potently reduces the growth rate of highrisk neuroblastoma xenografts. *Pediatr Res* 2006; 60:576–81.
- [179]. Dickson PV, Hamner JB, Sims TL, et al. Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13:3942–50.

- [180]. Kerbel RS, Kamen BA. The antiangiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004 ; 4 : 423–36.
- [181]. Klement G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000;105:R15–24.
- [182]. Backman U, Svensson A, Christofferson R. Importance of vascular endothelial growth factor A in the progression of experimental neuroblastoma. *Angiogenesis* 2002; 5: 267–74.
- [183]. O’Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 101:3597– 605.
- [184]. Maris JM, Courtright J, Houghton PJ, et al. Initial testing (stage 1) of sunitinib by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:42– 8.
- [185]. Rossler J, Georger B, Taylor M, et al. Small molecule tyrosine kinase inhibitors: potential role in pediatric malignant solid tumors. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:76–85.
- [186]. Peng H, Sohara Y, Moats RA, et al. The activity of zoledronic Acid on neuroblastoma bone metastasis involves inhibition of osteoclasts and tumor cell survival and proliferation. *Cancer Res* 2007;67:9346–55.
- [187]. Backman U, Svensson A, Christofferson RH, et al. The bisphosphonate, zoledronic acid reduces experimental neuroblastoma growth by interfering with tumor angiogenesis. *Anticancer Res* 2008; 28:1551–7.
- [188]. Hartmann O, Benhamou E, Beaujean F, et al. Repeated high-dose chemotherapy followed by purged autologous bone-marrow

- transplantation as consolidation in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1205–11.
- [189]. Ladenstein R, Philip T, Lasset C et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J Clin Oncol*, 1998 ; 16 : 953– 965.
- [190]. Berthold F, Trechow R, Utsch S, et al. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma: a multivariate analysis of 182 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 207–15.
- [191]. Richards MJ, Joo P, Gilbert EF. The rare problem of late recurrence in neuroblastoma. *Cancer* 1976; 38(4):1847–52.
- [192]. 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; 25(4):227–31.
- [193]. Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, et al.: Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2835–2842.
- [194]. Malkin D, Jolly KW, Barbier N, et al. Germline mutations of the p53 tumor suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1992; 326(20):1309–15.
- [195]. Rubino C, Adjadj E, Guerin S, et al. Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment. *Int J Cancer* 2003; 107(5):791–6.

- [196]. Garaventa A, Gambini C, Villavecchia G, et al. Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with ¹³¹I metaiodobenzylguanidine. *Cancer* 2003;97(5):1332–8
- [197]. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens Ac, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer inst* 2001;3(8):618–29.

ANNEXES

Annexe1 : fiche d'exploitation

<p><u>Identité :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Nom et prénom :• Sexe :• DDN :• IP :• Origine :• Couverture sociale : <p><u>Diagnostic positif :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Délai première consultation :• Symptomatologie révélatrice :• Examen clinique• Imagerie : Siège de la tumeur primitive :• Catécholamines urinaires<ul style="list-style-type: none">○ VMA○ HVA <p><u>Bilan d'extension :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• MIBG• Scintigraphie osseuse• Medullogramme• Biopsie ostéoméduillaire• TDM TAP <p><u>Facteurs pronostiques</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Marqueurs biologiques :<ul style="list-style-type: none">○ Ferritine○ LDH○ NSE• Facteurs génétique :<ul style="list-style-type: none">○ Amplification N-myc <p><u>Stadification : INSS</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Stade III :• Stade IV <p><u>Protocol de traitement :</u> HR-NBL-MA 2010</p> <p><u>Délai : première consultation- début de traitement</u></p>	<p><u>Traitement :</u></p> <p>Induction :</p> <ul style="list-style-type: none">• Cure 1 : effets secondaires :• Cure 2 : effets secondaires :• Cure 3 : effets secondaires :• Cure 4 : effets secondaires :• Cure 5 : effets secondaires :• Nombre total de cures <p>Evaluation post induction :</p> <ul style="list-style-type: none">• Imagerie• 2 Myélogrammes• 2 BOM• Scintigraphie MIBG• Scintigraphie osseuse• Au total : type de réponse <p>Chirurgie :</p> <ul style="list-style-type: none">• Oui ou non :• Délai fin induction-chirurgie :• Causes de non chirurgie : <p>Evaluation post chirurgie :</p> <ul style="list-style-type: none">• Imagerie <p>Consolidation :</p> <ul style="list-style-type: none">• Chimiothérapie : type et Nombre de cures• Radiothérapie : si oui site et indication• Cytaphérèse• Greffe de cellules souches hématopoeitiques <p>Date de fin de consolidation :</p> <p><u>Evaluation de fin de traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Imagerie• 2 Myélogrammes• 2 BOM• Scintigraphie MIBG• Scintigraphie osseuse	<p><u>Traitement d'entretien :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Acide cis-rétinoïque :<ul style="list-style-type: none">○ Indication○ Durée de traitement○ tolérance <p><u>Chimiothérapie métronomique</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Indication• Durée de traitement <p><u>Chimiothérapie palliative :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Indication• Durée de traitement <p><u>Evolution :</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Date des dernières nouvelles• Etat patient à cette date<ul style="list-style-type: none">○ vivant/décédé○ Traitement ou pas• Etat du patient au 31/1/18<ul style="list-style-type: none">○ Vivant<ul style="list-style-type: none">▪ Sous traitement▪ Sans traitement○ Décédé :<ul style="list-style-type: none">▪ Date décès▪ Cause décès▪ Sous traitement▪ Sans traitement
---	--	---

Annexe2: Classification de l'INSS (International Neuroblastoma Staging System).

International Neuroblastoma Staging System INSS	
Stade 1.	tumeur localisée, restreinte au site d'origine, exérèse macroscopiquement complète, avec ou sans résidu microscopique. Ganglions homolatéraux représentatifs histologiquement négatifs.
Stade 2A.	tumeur localisée avec exérèse macroscopiquement incomplète. Les ganglions représentatifs homo et controlatéraux non envahis
Stade 2B.	tumeur unilatérale avec exérèse complète ou macroscopiquement incomplète mais ganglions homolatéraux envahis. ganglions controlatéraux non envahis
Stade 3.	tumeur unilatérale non résectable dépassant la ligne médiane avec ou sans envahissement ganglionnaire régional tumeur unilatérale avec ganglions controlatéraux envahis tumeur avec envahissement ganglionnaire bilatéral.
Stade 4.	Extension métastatique tumorale à des ganglions à distance, l'os, la moelle osseuse, le foie et/ou d'autres organes (exception des stades IVs)
Stade IV-s.	Tumeur de stade 1 ou 2 avec métastases limitées au foie, à la peau ou à la moelle hématopoïétique.

Annexe 3 : Classification de l'INSS (International Neuroblastoma Staging System).

Stade	Description
L1	Tumeur locorégionale n'envahissant pas les organes de voisinage avec absence de facteurs de risque à l'imagerie
L2	Tumeur locorégionale avec présence de facteurs de risque à l'imagerie, montrant des signes d'invasivité locale
M	Envahissement métastatique à distance (excepté MS), scintigraphie à la mIBG obligatoire
MS	Métastases limitées à la peau et/ou foie et/ou moelle osseuse(<10%), chez enfants <18mois, scintigraphie à la mIBG négative sur le squelette

Annexe 4 : Classification de l'International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS).

<p>T0 : Pas de tumeur primitive T1 : Tumeur unique < 5 cm T2 : Tumeur unique de 5 à 10 cm T3 : Tumeur unique > 10 cm T4 : Tumeur multifocale Tx : Non classable</p>	<p>N0 : Pas de signes d'envahissement N1 : Présence d'adénopathies régionales Nx : Non classable</p>
	<p>M0 : Pas de signes de métastases à distance M1 : Présence de métastases à distance M2 : Non évaluable</p>

Annexe 5 : Stades cliniques TNM du neuroblastome en préopératoire

Stade I	T1	N0/Nx	M0
Stade II	T2	N0/Nx	M0
Stade III	T1/T2	N1	M0
	T3	Tout N	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1
Stade V	T4	Tout N	Tout M
Stade IVs	Neuroblastome métastatique, chez un enfant de moins de 1 an, sans métastases osseuses décelables avec petite tumeur primitive (T1 ou T2).		

Annexe 6 : Stades cliniques du neuroblastome en pré-opératoire

PT0 : Pas de tumeur à l'examen histopathologique	PN0 : Pas d'envahissement
PT1 : Exérèse complète	PN1 : Envahissement ganglionnaire régional
PT3 : Résidu tumoral	- PN1a : Résection complète
- PT3a : Microscopique	- PN1b : Résection incomplète
- PT3b : Macroscopique < 10%	PNx : Non évaluable
tumeur	PM : Idem TNM
- PT3c : Macroscopique > 10%	

Annexe 7: Stades clinique TNM du neuroblastome en postopératoire

PSI	PT1	PN0/PNx	PM0
PSII	PT1	PN1 a	PM0
PSIIIa	PT3a	PN0/PN1 a/PNx	PM0
PSIIIb	PT3b Ou	Tout PN	PM0
PSIIIc	PT3c	Tout PN	PM0
PSIV	Tout PT	Tout PN	PM1
PSIV	PT4	Tout PN	Tout PM

Annexe 8: Classification d'Evans

Stade I	Tumeur limitée à l'organe ou à la structure d'origine
Stade II	Tumeur s'étendant par contiguïté au-delà de l'organe ou de la structure d'origine, ne dépassant pas la ligne médiane, avec ou sans ganglions unilatéraux.
Stade III	Tumeur s'étendant par contiguïté au-delà de la ligne médiane, avec ou sans ganglions bilatéraux de voisinage.
Stade IV	Maladie étendue au squelette, aux tissus mous, aux groupes ganglionnaires à distance, à la moelle
Stade IVS	Patients de moins de 1 an porteurs d'une tumeur primitive et de métastases à distance (foie, peau, moelle osseuse), à l'exclusion des métastases osseuses radiologiquement décelables

Annexe 9: classification de la réponse des neuroblastomes à la chimiothérapie d'induction selon(INRC).

Réponse	Tumeur primitive	métastases
CR	Pas de tumeur	Pas de tumeur ; catécholamines normales
VGPR	Diminution de 90-99%	Pas de tumeur ; catécholamine normales ; hyperfixation ⁹⁹ Tc squelettique résiduelle possible
PR	Diminution > 50%	Diminution de tous les sites mesurables > 50% <u>Os et moelle osseuse</u> : diminution du nombre de sites positifs > 50%, pas plus d'un territoire envahis*
MR	Pas de nouvelles lésions : réduction d'une lésion mesurable > 50% (primitive ou métastase) et réduction des autres lésions < 50% ; progression < 25% de toute lésion	
DP	Toute nouvelle lésion ; augmentation > 25% d'une lésion. Envahissement médullaire secondaire	

CR : réponse complète ; VGPR : très bonne réponse partielle ; PR : réponse partielle ; MR : réponse mixte ; NR : non réponse ; DP : progression.