

a. Les formes d'histologie de faible risque comprennent :

- ***Le néphroblastome kystique partiellement différencié*** (Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma = CPDN), survenant en général avant l'âge de 2 ans. Il s'agit classiquement d'une lésion unilatérale encapsulée dont les cloisons kystiques contiennent un mélange de blastème, d'éléments épithéliaux et/ou mésenchymateux avec un degré de différenciation variable. Il importe de ne pas confondre cette forme avec le néphrome kystique indistinguishable macroscopiquement mais où les septa contiennent en microscopie du stroma mature mais pas de cellules blastémateuses.
- ***Le néphroblastome totalement (=100 %) nécrotique (17)*** sous l'effet de la chimiothérapie pré opératoire des protocoles SIOP, toutes les cellules tumorales ont été tuées par la chimiothérapie .
- ***Le néphrome mésoblastique congénital (CMN) (15, 18, 38, 42 , 65 bis ,78 bis)*** ou tumeur de Bolande, considérée comme « bénigne » c'est une tumeur survenant avant l'âge de 1 an dans 90 % des cas et le plus souvent avant 4 mois (60 % des cas). Sa nature pleine, homogène à l'échographie et au scanner permet souvent d'en soupçonner le diagnostic. Il s'agit d'une tumeur très monomorphe constituée de cellules fusiformes avec des faisceaux de fibroblastes et de myofibroblastes entrelacés. Cette tumeur est volontiers considérée comme « bénigne » et traitée par chirurgie seule ; néanmoins 4 % de rechutes sont observées parmi l'ensemble des CMN dans l'expérience du NWTSG, survenant à peu près toutes avant 12 mois après la néphrectomie. De même que des métastases ont été rapportées dans de rares cas(42)

b. Les formes d'histologie dite de risque intermédiaire (ou standard) comprennent :

- ***Les formes triphasiques ou « mixte »*** (18,49,56) quand aucun contingent ne prédomine à hauteur de 60 % de la tumeur, et qu'il existe un mélange variable des trois types, épithélial, blastématique et stromal coexistant avec nécrose, kystisations et hémorragie. Ce sont les plus fréquentes, environ 30 % des cas, qu'il y ait eu ou non-chimiothérapie pré-opératoire. La prédominance de l'un ou l'autre des composantes n'est pas le fait du hasard ni sans conséquences pronostiques : ainsi, les formes épithéliales prédominantes sont des stades bas (>80 % de stades I), sont moins chimio sensibles mais de bon pronostic. Inversement, les formes blastématiques sont plus agressives, de stades plus élevés (76 % de stades III et IV), sont plus chimiosensibles. Les formes blastématiques résistantes à la chimiothérapie pré opératoires (un tiers environ) sont particulièrement graves.
- ***Les formes épithéliales prédominantes*** (~ 5 %) présentent :
 - soit des aspects de cellules épithéliales avec formations de nombreux tubes et par endroit plusieurs couches de cellules cylindriques aux noyaux hyperchromatiques et des mitoses nombreuses .
 - soit des formations tubulo-papillaires avec des cellules aux noyaux ronds, peu d'hétérochromatine et de très rares mitoses, le tout rappelant plus un adénome qu'une tumeur de Wilms (« Wilms' tumor with fibroadenomatous structures »).
- ***Les formes stromales prédominantes***, sont beaucoup plus fréquentes après chimiothérapie pré opératoire, pouvant se différencier dans tout le large éventail mésenchymateux c'est à dire ostéoïde, cartilagineux, graisseux ou musculaire lisse ou strié ; cette dernière forme dite « rhabdomyomateuse fœtale » (34) fréquente, régressant peu sous chimiothérapie partage comme les autres un bon pronostic, classique dit « intermédiaire ».
- ***Les formes de tumeurs dites régressives*** avec moins de 10 % de structures résiduelles reconnaissables (« some features left »), à l'exclusion de la nécrose totale considérée comme de bas risque, ont aussi un bon pronostic dit intermédiaire.

c. Les formes d'histologie de haut risque, (6,41,comprendent :

- ***Les néphroblastomes avec Anaplasie diffuse*** (6)

Ils représentent 5 à 7% de l'ensemble des néphroblastomes vrais mais sont responsables de 37 % des décès en raison d'une grande résistance à la chimiothérapie, leur survie tous stades confondus n'excède pas 50 %.

Cette différence totale de pronostic avec le néphroblastome typique implique un traitement plus agressif, sauf pour les stades I, traités dans l'étude SIOP 93-01 comme les stades I d'histologie intermédiaire avec une survie comparable.

Il est donc essentiel de ne pas passer à côté de l'anaplasie en recherchant les critères retenus par Beckwith pour définir l'anaplasie et qui sont :

-Noyaux mesurant plus de trois fois le diamètre des noyaux voisins de même type cellulaire(blastémateux),

-Hyperchromatisme de ces noyaux volumineux,

-Mitoses multipolaires.

- **Le caractère focal des aspects anaplasique_(6)**, se définit par la présence en un endroit d'aspects anaplasiques et l'absence dans la majorité du reste de la tumeur ; il s'agit donc d'une définition plus géographique que quantitative à savoir n'excédant pas 10% de la tumeur ; cette anaplasie focale n'a pas la même signification pronostique défavorable de l'anaplasie diffuse et s'approche plutôt de celle des risques intermédiaires ; comme eux ils seront donc traités selon la même stratégie dans l'étude SIOP 2001.
- **Le sous type blastémateux prédominant**, en revanche de fréquence quasi égale à la forme triphasique avant toute chimiothérapie pré-opératoire, sont généralement très chimiosensibles, elles posent le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs à petites cellules rondes pouvant envahir le rein tel que le lymphomes de haut grade (33), neuroblastome, le sarcome d'Ewing/ PNET et le rhabdomyosarcome.
- **Les sarcomes à cellules claires du rein(4,12,14,67)** ne sont plus considérés comme faisant partie des tumeurs de Wilms.

Ils se distinguent par leur propension à métastasier outre les sites classiques du néphroblastomes, dans le squelette d'où le nom de tumeur rénale de l'enfant métastasant aux os (67) qui a été proposé par Marsden en 1978 et parfois cette métastase osseuse est tardive.

Autrefois classés dans le groupe des histologies défavorables, ils sont encore traités selon la thérapeutique renforcée des néphroblastomes de haut risque quel que soit le stade.

La définition du sarcome à cellules claires est histologique : prolifération en nappe de cellules à cytoplasme et /ou noyaux clairs, avec un tout petit nucléole ;un stroma vasculaire grêle, lobulant plus ou moins la tumeur et lui conférant un aspect alvéolaire régulier.

- **Les tumeurs rhabdoïdes du rein**, (14) rares, sont l'apanage du nourrisson avant deux ans, d'origine embryologique encore incertaine, neuroectodermique ou

mésenchymateuse, elles sont fréquemment métastatiques dès le diagnostic, avec souvent de volumineuses adénopathies abdominales ; elles doivent faire rechercher des lésions tumorales intracrâniennes, de la fosse cérébrale postérieure ou de la moelle, elles s'accompagnent parfois d'hypercalcémie. Leur taux de mortalité est très élevé en raison d'une particulière chimio et radio-résistance.

2/ Classification histologique 2001 (7,78)

Tableau 1 : Classification SIOP 2001 des tumeurs renales de l'enfant

<u>Pour les cas pré-traités</u>	<u>Pour les cas de néphrectomie primaire</u>
<p>I. Tumeurs de faible risque</p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphrome mésoblastique - Néphroblastome différencié Partiellement kystique - - Néphroblastome complètement écrotique <p>II. Tumeurs de risque intermédiaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphroblastome de type épithélial - Néphroblastome de type stromal - Néphroblastome de type mixe - Néphroblastome de type régressive - Néphroblastome avec anaplasie focale 	<p>I. Tumeurs de faible risque</p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphrome mésoblastique - Néphroblastome différencié Partiellement kystique <p><u>II. Tumeurs de risque intermédiaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphroblastome non-anaplasique avec ses variantes - <u>Néphroblastome avec anaplasie focale</u> <p><u>III. Tumeurs de haut risque</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphroblastome avec anaplasie diffuse - <i>Sarcome rénal à cellules claires</i> - <i>Tumeur rhabdoïde du rein</i>

III. Tumeurs de haut risque

- Néphroblastome de type blastemateux

- Néphroblastome avec anaplasie diffuse

- *Sarcome rénal à cellules claires*

- *Tumeur rhabdoïde du rein*

D/ CLASSIFICATION PAR STADE (16,3,39,50)

Elle est déterminée après l'intervention chirurgicale en fonction des compte-rendu opératoire et anatomo-pathologique. Elle est définie par des critères dans l'esprit de la classification TNM et adaptée de façon très proche au néphroblastome dans les deux grands groupes coopérateurs que sont la SIOP et le NWTSG.

Actuellement, il existe une nouvelle classification révisée par la SIOP en 2001 qu'il est recommandé d'utiliser pour les essais et études futurs.

1/ Staging du protocole SIOP 93 (16,32)

○ **Stade I : tumeur non rompue limitée au rein et complètement enlevée.**

Ceci suppose qu'il n'y a eu ni rupture, ni biopsie. (une ponction biopsie avec une aiguille de diamètre inférieur ou égal à 18 G est tolérée).

-La capsule ou la pseudo- capsule est intacte.

-L'invasion par protrusion dans les cavités urinaires (calice, bassinet, et même l'uretère) reste un stade I à condition que l'exérèse ait été complète.

○ **Stade II : tumeur s'étendant en dehors du rein mais enlevée en totalité.**

Stade 2a : Invasion de la graisse péri-rénale et /ou du sinus du rein. Adhérence de la tumeur, histologiquement confirmée, complètement réséquée.

Stade 2b : Invasion des ganglions du hile et/ou des ganglions aortiques locaux. Remaniements nécrotiques et/ou xanthomateux dans les ganglions considérés comme envahissement stérilisé par la chimiothérapie pré opératoire.

Stade 2c : Invasion et/ou thrombose des vaisseaux extra-rénaux et thrombose d'apparence non tumorale, examinés systématiquement à la recherche de cellules tumorales. Résection complète du thrombus non adhérent.

Stade 2d : Invasion de la paroi urétérale totalement réséquée.

○ **Stade III : exérèse incomplète, sans métastase hématogène.**

Stade 3a : biopsie tumorale chirurgicale.

Stade 3b : rupture tumorale pré ou per-opératoire.

Stade 3c : métastase péritonéale (à différencier des simples adhérences excisées du stade II).

Stade 3d : invasion des ganglions au-delà des relais locaux

Stade 3e : excision incomplète.

- **Stade IV** : **Métastase (s)** hémotogène (s) dans les poumons, le foie, l'os..., quel que soit le stade local qui est déterminé à part.
- **Stade V** : **Tumeur bilatérale**. Chacune des 2 tumeurs prise isolément doit être stadée localement en stade I, II ou III.

2/ Staging selon la SIOP 2001 (7,78)

○ Stade I :

a) La tumeur est limitée au rein ou entourée par une pseudo capsule fibreuse si elle se développe en dehors des contours normaux du rein, la capsule rénale ou pseudo capsule peut être infiltrée par la tumeur mais ne la dépasse pas et est complètement réséquée (limites d'exérèse indemnes)

b) La tumeur peut faire protrusion dans les cavités pyélocalicielles le bassinet et « plonger » dans l'uretère (mais n'infiltré pas les parois)

c) Les vaisseaux des sinus rénaux sont indemnes.

d) Les vaisseaux intrarénaux peuvent être atteints.

NB : l'aspiration à l'aiguille fine ou la biopsie percutanée type « tru-cut » ne « surstade » pas la tumeur mais la taille en gauge de l'aiguille doit être mentionnée au pathologiste.

La présence de nécrose tumorale ou de signe induit par la chimiothérapie dans le sinus rénal et /ou en dehors du rein n'est pas une raison pour « surstader » une tumeur.

○ Stade II :

a) La tumeur s'étend en dehors du rein ou pénètre la capsule rénale et / ou la pseudo capsule fibreuse dans la graisse péri rénale mais est complètement réséquée (marges de résection indemne).

b) La tumeur infiltre le sinus rénal et / ou envahi les vaisseaux sanguins ou lymphatiques en dehors du parenchyme rénal mais est complètement réséquée.

c) La tumeur infiltre les organes adjacents ou la veine cave mais est complètement réséquée.

○ Stade III :

a) Excision incomplète de la tumeur qui s'étend au delà des marges de résection (tumeur macroscopique ou histologique résiduelle post-opératoire).

b) Tout ganglion lymphatique abdominal tumoral.

- c) Rupture tumorale avant ou en pér-opératoire (sans tenir compte des autres critères du staging).
- d) La tumeur a pénétré la surface péritonéale.
- e) Les implants tumoraux sont retrouvés sur la surface du péritoine.
- f) Thrombi tumoraux présents au niveau de la marge de résection des vaisseaux ou de l'uretère, réséqués ou retirés par petits fragments (“piece meal”) par le chirurgien.
- g) La tumeur a été biopsie chirurgicalement (wedge biopsy) avant chimiothérapie pré-opératoire ou chirurgie.

NB : la présence de tumeur nécrotique ou d'aspects histologiques induit par la chimiothérapie dans un ganglion ou aux marges de résection doivent être considérés comme un stade III.

- **Stade IV:**

Métastases hématogènes (poumon, foie, os, cerveau etc ...) ou métastases ganglionnaires en dehors de la région abdomino-pelvienne.

- **Stade V**

Tumeur rénale bilatérale au diagnostic. Chaque côté doit être stadifier selon les critères sus mentionnés.

E/ LA NEPHROBLASTOMATOSE (8 ,20 ,26 ,59 ,66 ,69)

1) Définition

La néphroblastomatose a été pendant longtemps définie par la persistance de tissu embryonnaire métanéphrotique au-delà de la 36ème semaine de vie intra utérine .Pathologistes et cliniciens s'accordent actuellement pour substituer à cette définition le concept de reliquats néphrogéniques multiples(nephrogenic rests).Ces termes désignent tous les précurseurs du néphroblastome et rendent mieux compte des potentialités évolutive de l'affection .La néphroblastomatose peut n'intéresser qu'une petite portion ou un seul lobe rénal, mais la présence de reliquats néphrogéniques multiples dans un rein implique l'existence d'une atteinte controlatérale, même si elle n'est pas apparente. La

seule exception à cette règle concerne la dysplasie rénale, où les restes néphrogéniques participent au processus dysplasique et où le rein controlatéral est sain.

2) Classification

Beckwith et collaborateurs classent la néphroblastomatose en fonction de la position des reliquats néphrogéniques dans le lobe rénal. Ils distinguent ainsi la néphroblastomatose périlobaire, la néphroblastomatose intralobaire, la néphroblastomatose combinée, péri- et intralobaire, et la néphroblastomatose universelle ou panlobaire. Ils proposent également une classification dynamique des reliquats néphrogéniques :

- naissants (chez le nouveau-né) ou dormants (chez l'enfant plus grand), de taille microscopique, composés de cellules blastémateuses ou embryonnaires;

- régressifs ou sclérosants, comportant peu ou pas de cellule blastémateuse, ayant subi une maturation avec différenciation épithéliale ou conjonctive, hyalinisation du stroma et calcification fréquente (reliquats obsolescents) ;

- hyperplasiques, macroscopiquement visibles (hyperplasie uniforme ou multifocale nodulaire), d'histologie parfois identique à celle du néphroblastome;

- néoplasiques, extensifs, compressifs, entourés d'une capsule, adénomateux lorsqu'ils contiennent des cellules bien différenciées et pas de mitose, ou néphroblastémateux, comportant des cellules embryonnaires avec mitoses nombreuses.

La plupart de ces reliquats évoluent vers la régression (nodules obsolescents), mais sous l'influence de facteurs génétiques encore imparfaitement élucidés, ils peuvent se transformer en néphroblastome

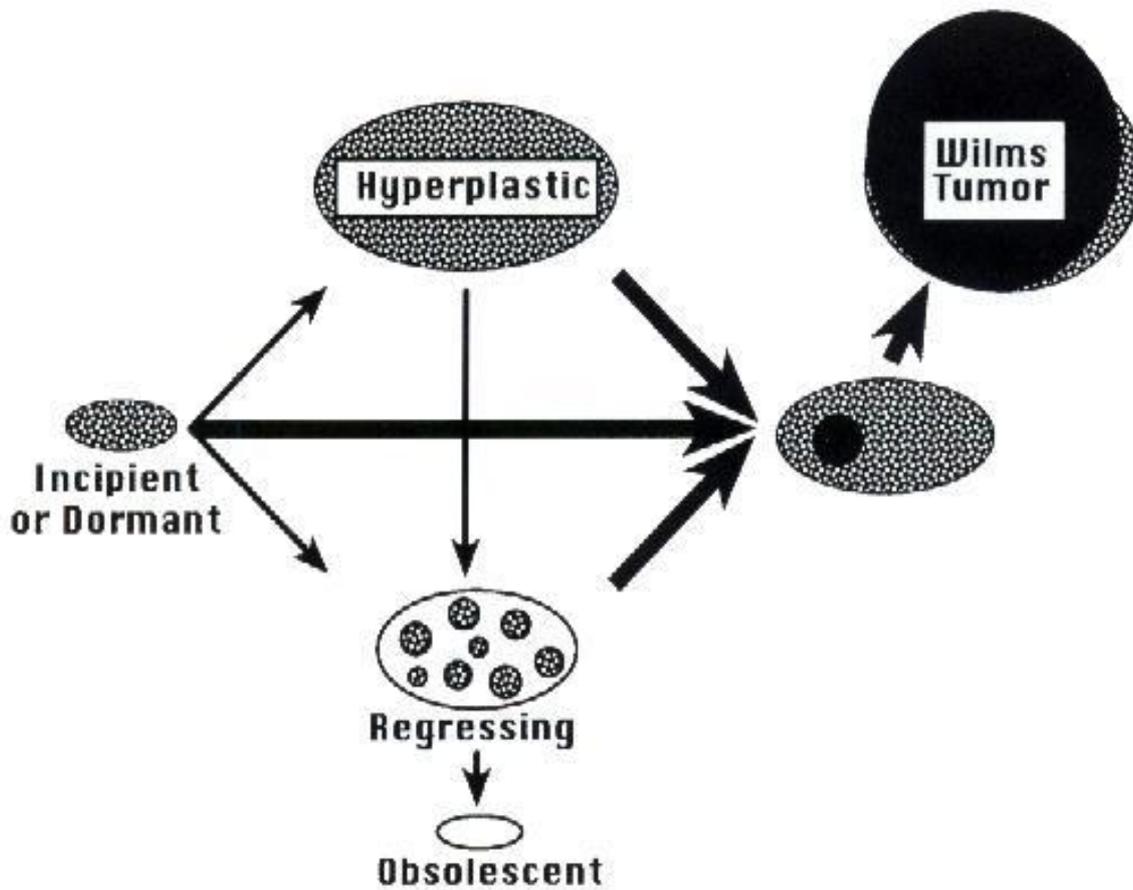


Figure 5: Histoire naturelle des reliquats néphrogéniques

VI / TRAITEMENT

A/ LES PROTOCOLES UTILISES

1/ Les protocoles SIOP

Etude	Début	Patients inclus	Principales Conclusions
<i>SIOP 1</i> (49,17,50)	09/1971	398	*l'irradiation pré-opératoire prévient la rupture tumorale, et induit une distribution favorable des stades. *6 cures d'ACTD n'améliorent pas les résultats
<i>SIOP 2</i> (49,17,50)	10/1974	246	*confirmation des avantages de la radiothérapie pré-opératoire *une chimio post-opératoire de 6 mois est aussi efficace pendant 15 mois (6 mois ≡ 15 mois)

SIOP 5 (49,17,50)	01/1977	407	*Une chimio pré-opératoire faite de 2 drogues, est aussi efficace que la radiothérapie pré-opératoire, pour éviter la rupture tumorale en cours d'intervention et pour améliorer la distribution des stades.
SIOP 6 (49,17,50)	07/1980	918	La chimio pré-opératoire faite de 2 drogues augmente la proportion des tumeurs stade I (56%). *Stade I = pas de différence entre les 2 bras concernant la durée *Stade II N- = possibilité d'éviter la radiothérapie post- opératoire *Stade II N+ et II = différence significative en faveur de l'adriamycine.
SIOP 9 (49,17,50)	12/1987	852	*Par rapport aux 4 semaines, 8 semaines de VCR+ACD n'améliorent pas la distribution des stades. *4 semaines de chimio pré-opératoire est le standard pour les formes non métastatiques *Le Stade I : 17 semaines en post-opératoire de VCR+ACTD *Le Stade II No : 3 drogues AVE en 27 semaines sans radiothérapie *Les Stades II N+ et III reçoivent 3 drogues en 27 semaines plus radiothérapie 15 Gy +/- surimpression de 10 Gy. *Stade IV = une chimio pré-op de 3 drogues AVE pendant 6 semaines évite le plus souvent le recours à l'irradiation pulmonaire.

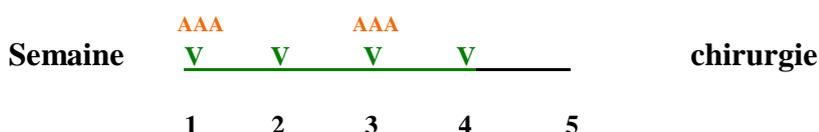
depuis le début des années 70, la SIOP a établi des protocoles successifs pour le Néphroblastome

Protocole SIOP 93-01

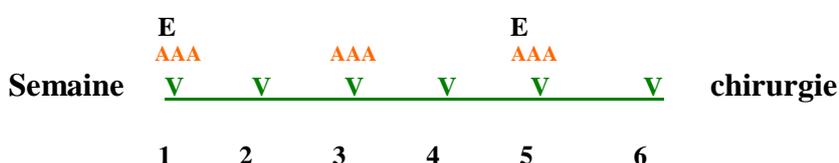
C'est celui utilisé dans notre travail

1) Traitement pré-opératoire

a) > 6 mois, tumeur unilatérale sans métastase



b) ≥ 6 mois ; tumeur unilatérale avec métastase



A) 2) Traitement post-opératoire

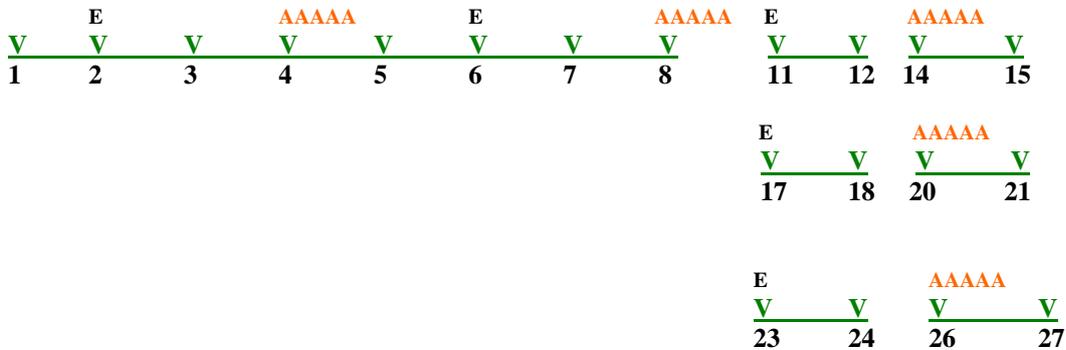
a) > 6 mois, stade I faible risque

Pas de traitement post-opératoire.

b) > 6 mois, stade I, risque intermédiaire et anaplasique : AV



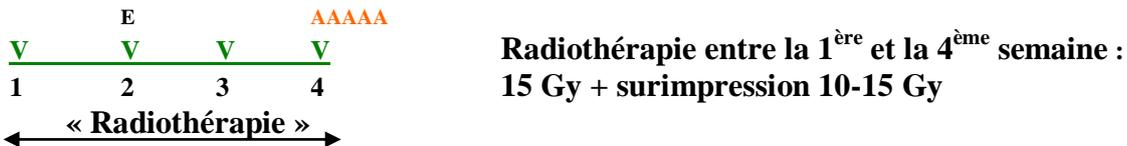
c) Stade II No, histologie de garde bas et intermédiaire : AVE



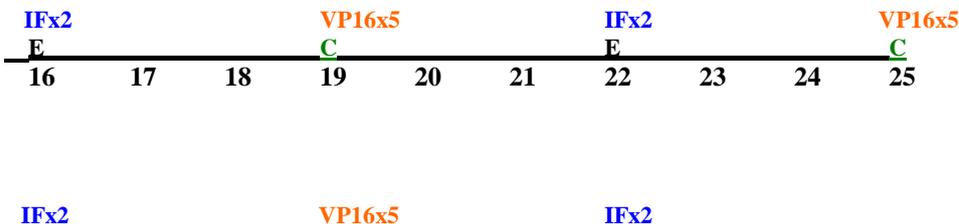
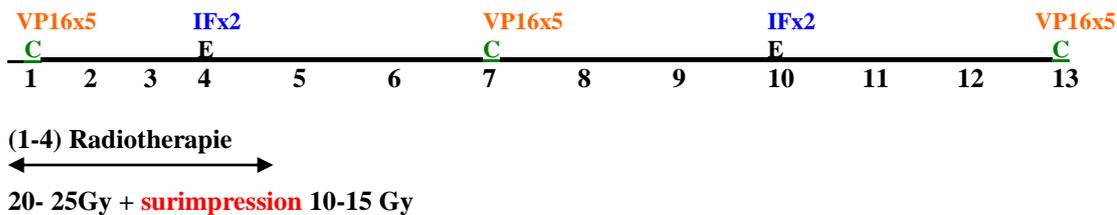
LEGENDE : V = Vincristine: 1,5 mg/m², A = Actinomycine D: 15µg/kg
E = Epirubicine: 50 mg/m², IV en 4 heures

d) Stade II N+ et III, histologie de garde bas et intermédiaire AVE + radiothérapie:

Même chose que 3 ci dessus, en plus de la radiothérapie les 4 premières semaines.



e) Histologie de haut grade = Tous stades, sauf anaplasique stade I : EIVPC



E			C			E
28	29	30	31	32	33	34

LEGENDE:

C = Carboplatine = 600 mg/m², IV en 4 heures

VP16 = Etoposide; = 100 mg/m², IV en 1 heure

E = Epirubicine = 50 mg/m², IV en 4 heures

IF = Ifosfamide = 3g/m², IV en 3 heures

f) Stade IV

▣ Disparition des métastases ou métastases complètement réséquées par la chirurgie

- ⇒ Stade local I et II N- → traitement post opératoire identique au stade local II N-
- ⇒ Stade local II N+ et III → identique aux stades locaux II N+ et III

▣ Métastases persistantes après chirurgie ou métastases multiples inopérables et/ou haut risque

- ⇒ Stade local I → identique à l'histologie de haut grade sans radiothérapie.
- ⇒ Tous les autres stades → Traitement identique à l'histologie de haut grade.

2/ LES PROTOCOLES NWTS

en Amérique, les protocoles du traitement de Néphroblastome sont différents de ceux de la SIOP. Ils sont dénommés NWTS 1, 2, 3,

Etude	Début	Nombre de patients inclus	Principales Conclusions	
NWTS 1 (54,58).	1969	359	*Stade I, âge <2 ans, FH (histologie favorable) : irradiation post opératoire du flanc est inutile. *Stades II et III= VCR+ACTD > 1 seul des 2 médicaments	<p>B / <u>CHI</u> <u>MIOT</u> <u>HER</u> <u>APIE</u> (49,50 ,54,76)</p> <p>« Le néphro blasto me est une tumeu r très chimio sensibl e ».</p> <p>L 'époqu e actuell</p>
NWTS 2 (54,58)	1974	513	*Stade I, FH=6 mois de VCR+ACTD équivaut à 15 mois. *Stades II à IV, la SSR est améliorée par l'addition de Doxorubicine	
NWTS 3 (54,58)	1979	1489	*Stade II, FH, ni la Doxorubicine, ni l'irradiation n'améliorent les résultats de 15 mois de VCR+ACTD *Stade III, FH, VCR+ACTD donnent de meilleurs résultats en association avec Doxo ; 10 Gy = 20Gy *Stade IV, FH, le rajout de l'Endoxon à VCR-ACTD et Doxo ne donne pas d'amélioration *Stades II-IV,UH(histologie défavorable) l'Endoxan améliore les résultats du protocole à 9 drogues (VCR,ACTD,Doxor) sauf dans l'anaplasie focale.	
NWTS 4 (54,58)	1986	1756	*Schéma "Pulse-intensive" est aussi efficace que le schéma classique. *6 mois de chimio sont aussi actifs que 15 mois dans les stades II-IV,FH ainsi que dans les S à CC. *Impact économique des différentes attitudes thérapeutiques : pulse-intensive versus schéma classique.	
NWTS 5 (54,58)	1994		*Stade I, âge <2 ans ne reçoivent pas de chimiothérapie →excès de rechute→arrêt en 98. *Notion de dissémination mineure locale, non considérée comme stade III→Excès de rechute→arrêt en 98. *Résultats globaux similaires à l'étude 4, excellents résultats des Sarcomes à Cellules Claires.	

e se caractérise par la définition de protocole de plus en plus affinés et adaptés au risque particulier de chaque enfant: paramètres cliniques (âge, métastases), histologiques, chirurgicaux, réponse obtenue par les dernières séquences de chimiothérapie. Une

chimiothérapie première est habituelle dans la SIOP dans le but de réduire le volume tumoral, facilitant ainsi l'exérèse chirurgicale et réduisant le risque de rupture tumorale per opératoire.

1. **Les médicaments actifs** sont maintenant au nombre de 6.

- **L'actinomycine D** (Cosmegen(R) ou Lyovac(R) a été la première utilisée avec succès. Elle a été employée actuellement à la dose de 15 µg par kg et par injection, en cures de 3 ou 5 jours ; l'injection unique de 45µg/Kg du protocole dit « pulse intensive » objet de la randomisation de l'essai NWTS 4 s'est révélé équivalent au protocole sur plusieurs jours, sur le plan de l'efficacité sans ajouter de toxicité hépatique.

- **La vincristine** (Oncovin (R) est arrivée par la suite. On l'emploie toujours à la dose hebdomadaire de 1,5 mg/m² en séries de 2, 4 ou 8 injections selon la phase de protocole.

- **La doxorubicine** (adriamycine ou Adriblastine(R) introduite dans l'essai NWTS-2 (1974-78), a amélioré la survie sans récurrence des stades II à IV. Sa toxicité cependant préoccupante, cardiaque, cumulative et accrue par l'irradiation médiastinale, conduit à réserver son emploi aux formes les plus graves. La dose usuelle est de 50 mg/m² toutes les 3 ou 4 semaines. Un dérivé réputé moins cardiotoxique, l'épirubicine (Farmorubicine(R) a été utilisé dans les protocoles SIOP 6 et 9 à la même dose de 50 mg/ml mais il s'est avéré non équivalent en efficacité.

- **L'ifosfamide** (Holoxan(R) est un ankylant dérivé du cyclophosphamide, dont la myélotoxicité est équivalente à celle du cyclophosphamide (Endoxan(R) pour des doses 3 à 4 fois supérieure. Les doses de 3 g/m² d'Holoxan(R), deux jours de suite, ont démontré une activité en phase II sur 21 rechutes supérieure à 50% et mérité ainsi l'incorporation dans le protocole des hauts risques de l'étude SIOP 9 (schéma « DEVI »). Sa toxicité est vésicale avant tout, prévenue efficacement par l'Uromitexan (Mesna(R) mais aussi tubulaire rénale (tubulopathie), neurologique, et cardiaque en cas d'association aux anthracyclines données en bolus.

- **Le cyclophosphamide** (Endoxan(R), analogue plus anciennement connu de L'ifosfamide. Sa toxicité gonadique cumulative, au-delà de 5 grammes, est marquée surtout chez le garçon. Quoiqu'il en soit, à dose suffisante et en association avec le VP-16, son activité dans les situations de rechutes s'avère très proche de celle de l'Holoxan.

- **L'Étoposide ou VP16** (Vépéside(R) ou son analogue hydro-soluble (Etopophos(R)) est administré à la dose de 100 mg/m²/jour, 5 jours de suite, au prix d'une toxicité muqueuse et hématologique.

- **Le Carboplatine** (Paraplatine(R)), est un analogue beaucoup moins néphrotoxique et ototoxique que le Cisplatine ; l'atteinte tubulaire qu'il entraîne est cependant classique, surtout sur le rein unique restant, plus encore irradié même faiblement. Il ne nécessite pas d'hyperhydratation préalable, mais sa toxicité hématologique en particulier plaquettaire est majeure à haute dose. Son efficacité en monothérapie est claire en néo-adjuvant et moins évidente en situation de rechute. Son action en association à l'étoposide est très impressionnante.

☛ Ces 4 dernières drogues s'adressent plus spécifiquement au traitement des formes avec histologie défavorable ou à celui des métastases.

Toutes ces drogues, différemment associées, ont des toxicités immédiates variables, mais dans l'ensemble tolérable. Les vomissements et l'alopecie sont constants et les neutropénies souvent courtes. Les traitements ambulatoires sont en règle possibles. Les effets fâcheux à moyen terme sont ceux des anthracyclines (cœur), de l'ifosfamide (tubule rénal), du cyclophosphamide (fertilité des garçons), et de l'étoposide(leucémie secondaire), ce qui conduit à limiter l'emploi de ces drogues pourtant très actives dans les cas les plus sévères.

Une réduction de doses de 1/3 à 1/2 est préconisée, pour l'ensemble des drogues, pour les enfants de moins de 1 an ou en cas de poids inférieur à 12 kg, ou en cas de toxicité ou d'irradiation concomitante.

Depuis l'essai NWTS 1 démontrant la supériorité de l'association de la Vincristine à l'Actinomycine D par rapport à chacune de ces drogues données isolément, la chimiothérapie repose toujours sur des combinaisons d'au moins deux drogues(50)

2) Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique actuelle dépend de l'âge du patient, du stade d'extension et de la variété histologique de la tumeur.

- **La Chimiothérapie préopératoire** du protocole SIOP 93-01: a une durée classique de quatre injections hebdomadaires de 1,5 mg/m² de Vincristine (J1-8-15-22) et deux

cures d'Actinomycine D de 15 µg/Kg/j pendant 3 jours à partir de J1 et 15 (« AV »). Les enfants de moins de 6 mois sont opérés d'emblée en raison de la forte incidence à cet âge, des néphromes mésoblastiques, tumeurs curables par chirurgie seule, de plus la tolérance à la chimiothérapie et en particulier l'Actinomycine D est mauvaise dans cette tranche d'âge. En cas de nécessité, la Vincristine seule à la dose de 1mg/m² peut être proposée. En effet, l'expérience anglaise de l'UKCCSG montre que les néphroblastomes de stade I recevant une chimiothérapie par Vincristine seule pendant 6 mois ont des résultats tout à fait comparables à ceux observés dans les études SIOP et NWT5.(54)

Dans les formes métastatiques initiales (stade IV) il est rajouté deux injections à J1 et J29, de 50 mg/m² d'(Epi) adriamycine (« AVE ») pour une durée totale de 6 semaines de l'association A + V. Dans les formes bilatérales d'emblée, seules les deux drogues sont utilisées mais sur une durée poursuivie jusqu'à réduction maximale pour envisager la plus grande économie de parenchyme néphronique de l'un ou des deux côtés.

Cette stratégie a été longtemps opposée à celle prônée par les pays anglo-saxons où la néphrectomie d'emblée a été la règle. Elle fait progressivement l'objet d'un consensus. L'Allemagne (GPOHG) a rallié la SIOP au cours de l'essai SIOP9. Le Royaume Uni (UKCCSG) dans son étude actuelle est en train de conclure en faveur d'une chimiothérapie préopératoire. Le protocole NWT5 prévoit l'indication d'une chimiothérapie préopératoire en cas de tumeur inopérable. Cette chimiothérapie préopératoire peut induire une nécrose complète du néphroblastome, qui représente un indicateur de faible risque c'est la conclusion de l'essai SIOP 9 ou une nécrose complète a été notée dans 10% des cas, il s'agit dans 63% de stades I-III et d'un stade IV dans 63%, ce qui implique un traitement post opératoire moins agressif, et une survie plus importante.

⇒ **Il existe deux types d'arguments en faveur de la chimiothérapie première** de réduction. Tout comme la radiothérapie préopératoire, elle annule presque le risque de ruptures opératoires de la tumeur (2,6% dans SIOP-9), ruptures obligeant à des irradiations étendues de tout l'abdomen. En outre, la thérapeutique pré opératoire rend la chirurgie bien plus facile pour les très grosses tumeurs et plus sûre, avec un risque global de complication de 8% sur 548 patients évalués dans l'essai SIOP-9, contre 19,8% sur une population de 1910 patients enregistrés dans l'étude NWT5-3. Enfin, la chimiothérapie première ne diminue pas seulement et souvent de façon considérable le volume tumoral. Elle modifie

aussi, les conditions locales définissant le stade. On constate deux fois plus de stades I après chimiothérapie première qu'après chirurgie d'emblée et d'autant moins de stades II et surtout III, qui sont soumis à une irradiation. Avec le recul des ans, il est maintenant démontré que ces « stades I post chimiothérapie » évoluent aussi bien que les stades I spontanés après chirurgie première, et que l'abstention de les irradier y est tout aussi pertinente.

L'essai SIOP- 9 qui randomise 4 versus 8 semaines d'AV pré-opératoire, a démontré que la durée optimale de la chimiothérapie première, «le standard », est de 4 semaines, le critère principal étant la proportion de stades I. La survie est la même dans les deux bras.

⇒ Les arguments contre la chimiothérapie première sont le fait d'agir à l'aveugle, sur une tumeur dont le diagnostic seulement radiologique s'avère erroné dans 5,5% des cas dans l'essai SIOP-9 mais à peine 2% dans le SIOP 9 : Cela peut conduire à une chimiothérapie, soit inutile à quelques très rares malades porteurs d'affections rénales bénignes, soit inappropriée pour une affection maligne d'un autre type. Les progrès considérables de la radiologie (échographie et TDM spiralée) réduisent régulièrement ces risques. En cas de doute diagnostique, une biopsie à l'aiguille fine ou une chirurgie première sont des éventualités à envisager, notamment aux âges extrêmes de l'enfance, quand la probabilité d'un néphrome mésoblastique congénital chez le nourrisson ou d'un adénocarcinome chez l'adolescent est élevée. On a pu craindre aussi des difficultés d'appréciation de la variété histologique en cause, du fait des remaniements induits par la chimiothérapie, mais l'expérience a montré qu'il n'en était rien.

➤ **Le traitement post opératoire**, décrit dans l'étude SIOP 93-01 est le suivant :

- **Les stades I** : de bas risque ne reçoivent plus aucun traitement ; ceux d'histologie intermédiaire ou anaplasique, reçoivent dès le 8ème jour opératoire, 4 VCR hebdomadaires et une cure d'ACTD de 5 jours puis sont randomisés pour recevoir soit deux cures d'entretien à six semaines d'intervalle, soit 17 semaines en tout, versus rien après les 4 semaines post-opératoires : cette randomisation a pris fin en juin 2000.

- **Les stades II** d'histologie intermédiaire sans envahissement ganglionnaire vivace (ni « vestiges » sous forme d'histiocytes spumeux), ne sont pas irradiés mais reçoivent 27 semaines d'une chimiothérapie qui comprend en post-opératoire, 8 VCR hebdomadaires et toutes les 2 semaines, soit une injection d'Epirubicine, soit 5 jours d'ACTD Puis, en entretien, après deux semaines de repos, trois cycles des deux combinaisons : VCR J₁ et J₈ + Epirubicine J₁ alternées avec VCR J₁ et J₈ + ACTD de J₁ à 5, toujours suivi de deux semaines de repos entre chaque séquence thérapeutique.

- **Les stades II N+ et III** reçoivent cette même chimiothérapie en plus d'une radiothérapie de 15 grays, soit de la fosse lombaire et de la ligne médiane pour les II N+, soit élargie à toute zone d'adhérence voire à l'hémi abdomen pour les stades III par rupture rétro-péritonéale, soit à tout l'abdomen pour les stades III par ensemencement intra péritonéal, avec d'éventuelle surimpression(s) sur des zones suspectes limitées, clippées par le chirurgien.

- **Tous les stades dits de « haut risque »**, à l'exclusion des stades I anaplasiques, reçoivent une chimiothérapie prolongée de 34 semaines « EIVPC », alternant toutes les trois semaines, Carboplatine (600mg/m²) à J₁ et VP-16, 5 jours à 100 mg/m²/jour, puis Ifosfamide 3 g/ m² J₂₂ - J₂₃ et Epirubicine à J₂₂.

C / LES TECHNIQUES CHIRURGICALES (11,31,53,61)

La Néphrectomie reste le temps essentiel du traitement. Elle ne doit plus jamais être une intervention « héroïque » qui enlève en urgence une tumeur volumineuse au prix de grandes difficultés et de gros risques immédiats et ultérieurs pour le patient.

Dans la majorité des cas, l'avantage d'un traitement pré opératoire permettant l'exérèse réglée à froid d'une tumeur de volume très réduit est maintenant bien admis, au moins en Europe (protocole SIOP), alors qu'en Amérique du Nord (protocole NWTS) le traitement chirurgical est réalisé d'emblée sans chimiothérapie préalable.

La règle du protocole SIOP 93-01 peut être résumée ainsi :

☛ Tous les enfants de moins de 6 mois sont opérés d'emblée,

☛ Tous les enfants de plus de 6 mois reçoivent une chimiothérapie pré opératoire dont le type ou la durée dépendent de l'uni ou de la bilatéralité de la tumeur rénale et de l'absence ou de la présence de métastases.

☉ La chirurgie première peut se discuter cas par cas chez quelques grands enfants pour lesquels le diagnostic de lésion bénigne ou celui d'adénocarcinome est plus probable que celui de néphroblastome.

▶ Rôle du chirurgien dans le traitement du néphroblastome :

Le rôle du chirurgien ne se limite pas à exécuter le mieux possible l'intervention d'exérèse prévue par le protocole,

- D'une part il partage avec le pathologiste la responsabilité de la détermination du stade de la tumeur dont dépendra le traitement post-opératoire.
- D'autre part, il peut être amené –rarement- à diagnostiquer la tumeur rénale en situation d'urgence et donc à prendre les meilleures décisions possibles avec un minimum d'information. C'est pourquoi le protocole de la SIOP comporte 3 recommandations aux chirurgiens :
 - Avoir lu les suggestions et conseils, et le questionnaire chirurgical avant l'intervention,
 - Réaliser une intervention électorale avec une équipe expérimentée,
 - Respecter les exigences du protocole même en cas d'intervention en urgence pour tumeur rompue.

1/ Traitement de la tumeur primitive : la Néphrectomie

La technique de référence dans les formes unilatérales est la néphro-urétérectomie totale élargie.

a) Monitoring

L'anesthésie doit respecter le même degré d'exigence que la chirurgie. Il s'agit dans la majorité de cas de petits enfants porteurs de tumeur parfois très grosses, au contact des gros vaisseaux abdominaux avec un risque d'hémorragie brutale. Il est donc indispensable de disposer de voies veineuses caves supérieures et de pouvoir surveiller de manière continue de la pression artérielle et de la pression veineuse centrale. Les anesthésistes doivent avoir le même niveau de qualification que l'opérateur.

b) Voie d'abord

Doit être abdominale transpéritonéale, et non lombaire, le plus souvent laparotomie transversale sus ombilicale permettant une mobilisation facile et atraumatique du rein atteint, une exposition correcte de l'aorte et / ou de la veine cave inférieure ; l'exploration éventuelle du rein sain et de la totalité de la cavité abdominale pour évaluer correctement l'extension de la tumeur. Dans le protocole SIOP 93-01 une grande voie transversale épigastrique est utilisée, sectionnant les deux grands droits et les muscles larges du côté transversal sus ombilicaux décalés du côté atteint, en cas d'adhérence au diaphragme, la résection partielle de la coupole est très facile par cette voie. Certains pratiquent volontiers une thoraco-phéno-laparotomie, dans les formes polaires supérieures, pour lesquelles le diaphragme peut être ouvert par sa face inférieure au cours de la laparotomie ou quand l'ablation de métastases résiduelles du même côté s'impose.

c) Exploration le temps d'exploration comporte 2 parties :

- L'examen du rein controlatéral, au mieux en le sortant de sa loge pour explorer ses 2 faces à la recherche d'un petit nodule tumoral ou de néphroblastomatose, l'ouverture de la loge rénale n'étant réalisée qu'en cas de doute sur une lésion à l'écho et / ou au scanner. La zone suspecte sera excisée pour examen histopathologique.

- L'exploration complète de la cavité abdominale, pour apprécier l'extension intra-abdominale : péritoine, foie, ganglions lombo-aortique, paroi, diaphragme et organes de voisinage (surrénale, rate, pancréas, mésocôlon et côlon), toute métastase réséquable sera enlevée.

d) Néphrectomie

Le geste chirurgical consiste en une néphro-urétérectomie élargie à la graisse de la loge rénale,

- La région rétropéritonéale du côté atteint est exposée jusqu'à la ligne médiane par décollement du mésocôlon, complété à droite par un décollement duodéno pancréatique, à gauche par le décollement du mésogastre postérieur.
- Le temps suivant est le repérage vasculaire, suivi d'une ligature première de l'artère rénale (la gauche au ras de l'aorte, la droite entre l'aorte et la veine cave) puis de la veine le plus rapidement possible après celle de l'artère pour minimiser le risque de dissémination par voie veineuse.
- Le rein tumoral doit être enlevé en bloc avec le tissu péri rénal, et les zones d'adhérences suspectes bien repérées sur la pièce et éventuellement rebiopsiées dans le lit tumoral, et repérées au moyen de clips en titane pur guider une éventuelle irradiation.
- La surrénale, si elle paraît saine, est laissée en place sauf dans certaines tumeurs du pôle supérieur très proches de la glande.
- L'uretère est sectionné au ras de la vessie pour éviter tout risque de récurrence endoluminale.
- Les ganglions régionaux doivent être prélevés, en particulier les ganglions péri-aortiques pour examen histologique, ainsi que des prélèvements ganglionnaires extra régionaux, un curage réglé n'est pas nécessaire.

e) Après la Néphrectomie

- La pièce opératoire, correctement orientée doit être confiée en totalité, jamais morcelée, fraîche, sans l'ouvrir ni la fixer au pathologiste. Un schéma et/ou de fil de repérage indiqueront les zones suspectes d'effraction, de franchissement de la capsule ou d'adhérence aux organes de voisinage.
- Immédiatement après l'intervention, le chirurgien doit remplir le questionnaire chirurgical et rédiger un compte rendu opératoire, objectif et précis, surtout en cas de rupture ou d'effraction tumorale.

2/ Extension de la tumeur dans la veine rénale ou la veine cave

(13,37,43,47,57,63,70,75,77)

Une telle extension doit être connue avant l'intervention, ce qui justifie la pratique d'une échographie préopératoire systématique.

Il importe d'apprécier le niveau du thrombus par rapport à l'abouchement des veines sus hépatiques.

- Lorsque la veine cave est envahie au-dessus du niveau des veines sus hépatiques au moment du diagnostic, le choix entre une chimiothérapie première ou une chirurgie en

urgence doit être discuté. L'échographie cardiaque apporte une aide irremplaçable à cette décision.

L'existence d'une insuffisance cardiaque majeure, d'un risque important d'embolie pulmonaire, ou un syndrome de Budd-Chiari aigu sont les trois indications de la chirurgie en urgence.

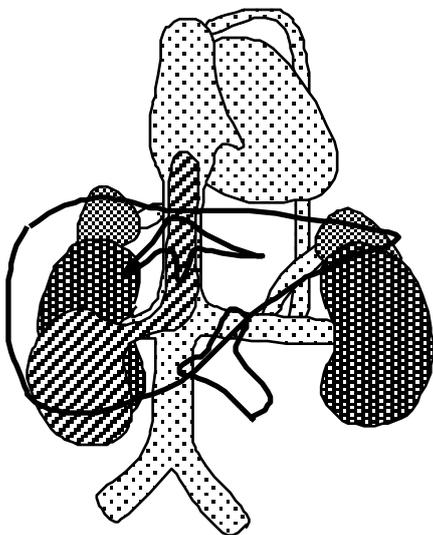
Si la tumeur envahit le confluent sus-hépatico-cave ou l'oreillette le recours à une équipe de chirurgie cardiaque pour effectuer l'intervention sous circulation extra-corporelle, clampage du pédicule hépatique et exclusion cave totale, s'impose.

Lorsque l'extension se fait au-dessous des veines sus hépatiques, l'exérèse sans remplacement de la veine cave inférieure est possible chez le petit enfant, en raison de la bonne qualité de suppléance des réseaux veineux azygos et rachidiens. Le problème est celui de la préservation du retour veineux du rein sain.

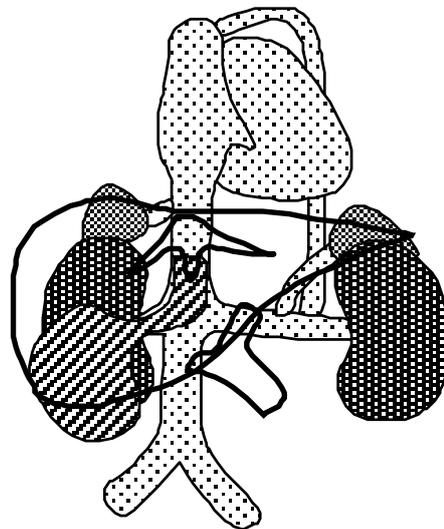
A gauche, celui-ci est assuré par le réseau-azygo-lombaire et la veine génitale si la veine est liée en aval de la veine capsulaire.

A droite il peut être nécessaire de réimplanter une veine rénale isolée dans la veine cave, voire la veine porte.

Si la tumeur envahit le confluent sus-hépatico-cave ou l'oreillette, le recours à une équipe de chirurgie cardiaque, pour effectuer l'intervention sous circulation extra-corporelle, clampage du pédicule hépatique et exclusion cave totale, s'impose, en particulier dans les interventions en urgence.



Thrombus **dépassant** le niveau des **veines sus-hépatiques**: chirurgie à double équipe avec CEC.



Thrombus **n'atteignant pas** le niveau des **veines sus-hépatiques**: chirurgie possible sans CEC.

Figure 6: Options tactiques lorsqu'une tumeur envahit la VCI

☞ Tactique chirurgicale

Il est nécessaire de prendre plusieurs voies veineuses de bon calibre au niveau des membres supérieurs. Le champ opératoire doit être large. La voie d'abord doit permettre un contrôle de la veine cave inférieure en amont et en aval du thrombus. On peut utiliser un abord transversal bi-sous-costal en chevron, cette incision offre l'avantage d'être adaptée aux tumeurs droite ou gauche et de pouvoir être agrandie, soit en thoracotomie droite, soit en sternotomie.

➔ Dans le cas d'une tumeur droite, après décollement du côlon droit du duodénum et de la tête du Pancréas, la veine cave sous-hépatique est exposée. L'inspection et la palpation prudente de la veine Cave vont déterminer la position de l'extrémité du thrombus par rapport au foie. Si le thrombus est sus-hépatique, il est assez facile de placer un lacs en aval de lui. Si le thrombus est rétro-hépatique, il faut contrôler la veine cave dans sa portion inter-hépto-diaphragmatique. Chez le jeune enfant, on accède à la portion sus-hépatique de la veine cave après section du ligament falciforme et triangulaire gauche, on refoule alors le foie vers le bas, la veine cave est exposée puis mise sur un lacs. Chez l'enfant plus âgé, cette manœuvre est plus difficile ; il faut inciser le diaphragme en avant de la veine cave et rarement, ce qui permet de contrôler la veine cave. La veine cave est ensuite contrôlée en amont du thrombus : puis la veine rénale controlatérale placée sur un lacs. L'artère rénale est liée.

Après clampage veineux, le malade étant mis en position de Trendelenbourg, le thrombus est extrait une incision sur toute la circonférence de la rénale, cette incision peut être agrandie vers le haut sur la veine cave inférieure en cas de gros thrombus. Le thrombus est extrait prudemment à la pince on peut s'aider d'une sonde de Fogarty ou sonde de Foley. Après inspection et lavage de la veine cave inférieure, celle-ci est suturée par un surjet : avant de le terminer, on purge l'air en dé- la veine rénale controlatérale

Si le thrombus infiltre la paroi, une résection cave peut être nécessaire. Le plus souvent, une partie de la paroi doit être réséquée puis la veine cave est suturée sans problème de continuité. Dans de rares cas, une cavectomie partielle doit être effectuée, il se pose alors le problème de la ligature de la veine rénale controlatérale ou du rétablissement de la continuité. Le rein gauche tolère en général bien la ligature veineuse, s'il s'agit du rein droit, la veine rénale doit être anastomosée à la veine porte à droite, à la veine splénique à gauche ou à la veine cave d'aval, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un greffon saphène ou péricardique [4].

Quand le thrombus s'étend au niveau du diaphragme, un abord thoracique est nécessaire pour contrôler la veine cave intrapéricardique. Si le thrombus atteint l'oreillette, une circulation extracorporelle est indispensable.

➔ En cas de tumeur gauche, la veine cave inférieure est disséquée comme précédemment, il faut ensuite se porter à gauche pour décoller le côlon et lier l'artère rénale gauche, puis on effectue le temps veineux à droite.

3/ Tumeurs bilatérales ou sur rein unique

Il convient d'être le plus conservateur possible tout en respectant les impératifs de la sécurité carcinologique et de la sécurité urologique.

La chimiothérapie pré opératoire est poursuivie jusqu'à réduction tumorale maximale. La chirurgie doit préserver une masse néphronique représentant au moins 1/3 de la masse néphronique totale, soit les 2/3 d'un rein normal.

Différents types d'exérèse sont possibles : néphrectomie partielle, résection cunéiforme plutôt qu'énucléation.

La compétence de l'équipe médicale est encore plus impérative que dans les cas de tumeur unilatérale. Si la perte néphronique conduit à une insuffisance rénale terminale, une transplantation rénale n'est envisagée qu'après un délai de deux ans sans récurrence, après arrêt de toute chimiothérapie.

4/ La chirurgie "EX-VIVO" avec autotransplantation (31)

Elle a été proposée en cas de tumeurs multiples ou restant volumineuses pour lesquelles la nécessité d'un clampage pédiculaire prolongé mettrait en jeu la vitalité ultérieure du parenchyme restant.

Elle a alors un intérêt certain permettant l'exérèse de toutes les lésions, tout en minimisant les pertes sanguines et en assurant un meilleur contrôle de l'exérèse et des zones de section qui peuvent être réparées avec précision.

Le rein est perfusé (solution de Belzer) pendant toute la durée du geste et retransplanté le plus souvent en fosse iliaque selon les étapes habituelles de la transplantation rénale classique.

L'utilisation de l'ischémie froide sans transplantation a également été proposée toujours dans le but de réduire les pertes et de protéger le parenchyme d'une ischémie prolongée

5/ La chirurgie partielle

Elle est essentiellement indiquée en cas de néphroblastome bilatéral, sur rein unique ou chez un sujet à risque (syndrome de Beckwith Wiedemann, Denys Drash, Perlman, aniridie, héli-hypertrophie ...). Elle doit permettre la conservation d'une quantité suffisante du parenchyme fonctionnel sans pour autant alourdir le pronostic carcinologique,

Il peut s'agir d'une néphrectomie polaire atypique plus ou moins aisée en fonction de la distribution anatomique de la vascularisation et bien différente de la néphrectomie polaire des duplications, ou de tumorectomie unique ou multiple.

Cette attitude conservatrice est maintenant bien admise, et se justifie même de façon itérative en cas de récurrence, pouvant conduire à des néphrectomies partielles répétées quand elles sont techniquement réalisables.

Là encore, le contrôle vasculaire initial doit être réalisé.

L'utilisation du cavitron peut faciliter le geste d'exérèse tout en permettant un meilleur contrôle de la zone de section.

Le protocole SIOP 93-01 ne recommande une néphrectomie partielle en cas de tumeur unilatérale, lorsque les conditions anatomiques paraissent favorables (tumeurs polaires et/ou à développement exorénal) que dans des cas très sélectionnés, d'anomalies uro-néphrologiques du rein controlatéral ou de rédisposition génétique.

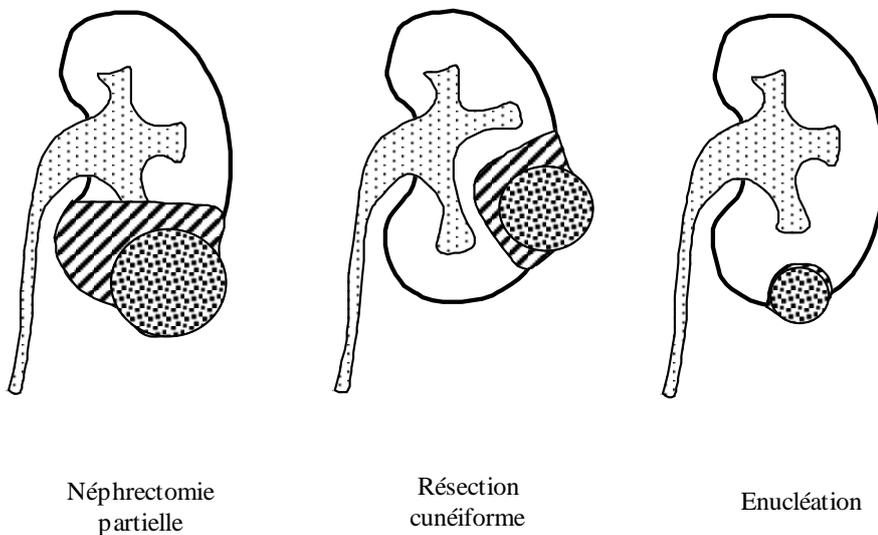


Figure 7 : Différents types d'exérèses partielles

6/ La chirurgie en urgence

On dispose habituellement, dans le cas d'une tumeur révélée par un traumatisme ou un syndrome abdominal aigu, du temps nécessaire à la réalisation d'une échographie et/ou d'un scanner qui montreront l'image de la tumeur et permettront le transfert en milieu spécialisé.

Dans l'hypothèse d'une laparotomie en urgence, la conduite à tenir dépend de l'état de la tumeur :

- Si la tumeur n'est pas rompue, il ne faut surtout pas la biopsier, mieux vaut refermer et confier l'enfant à une équipe spécialisée.
- Si la tumeur est rompue, il importe de prélever l'épanchement péritonéal, d'effectuer une néphrectomie selon les règles du protocole, de repérer par des clips en titane les zones contaminées par du tissu tumoral et de prendre rapidement contact avec une équipe d'oncologie pédiatrique.

Par ailleurs, nous avons cités les indications de la Néphrécotomies d'urgence (page 56)

7/ Traitement chirurgical des métastases et des récives

Les métastases résiduelles après la chimiothérapie préopératoire sont traitées chirurgicalement.

Dans la plupart des cas de métastases pulmonaires ou hépatiques des exérèses atypiques ("wedge resection") sont le plus souvent suffisantes, et radicales. Une segmentectomie ou une lobectomie pulmonaire, ou une exérèse hépatique réglée, sont parfois nécessaires. Une pneumonectomie, ou une mutilation dans le cas d'une métastase osseuse par exemple, ne doivent pas être envisagées à ce stade.

8/ Complications chirurgicales

a) Complications spécifiques

La plus fréquente est la rupture tumorale. Les hémorragies massives et les complications vasculaires (dans lesquelles les sacrifices vasculaires programmés en cas d'envahissement veineux ne sont évidemment pas inclus) sont très rares.

b) Complications non spécifiques

La plus fréquente est l'occlusion sur bride, suivie par l'invagination post-opératoire.

D / RADIOTHERAPIE (49,50,74)

Le néphroblastome est une tumeur très radiosensible et radiocurable à des doses relativement faibles. La place de la radiothérapie est actuellement établie dans le cadre d'associations thérapeutiques mises en place lors de nombreux essais Européens (SIOP) et Américains (NWTS), menés depuis la fin des années soixante.

1/ Technique d'irradiation selon la SIOP

Ainsi la radiothérapie moderne s'adresse-t-elle au lit tumoral et aux métastases ganglionnaires après chimiothérapie pré opératoire dans la majorité des cas, et plus rarement aux métastases pulmonaires résistantes à la chimiothérapie initiale, après chirurgie d'exérèse ainsi qu'après récive locale ou métastatique.

Dans tous les cas se sont des radiations de haute énergie qui sont employées, cobalt 60 ou photons des accélérateurs linéaires.

Au niveau de la loge rénale, le volume irradié en post opératoire est déterminé grâce à un scanner calculant le volume cible et guidé par les données pré-opératoires et les constatations opératoires et pathologiques.

L'irradiation se fait par deux champs opposés, antérieur et postérieur traités chaque jour l'un et l'autre cinq fois par semaines.

La dose hebdomadaire ne dépasse pas 10 Grays (Gy) 7,5 Gy en cas d'irradiation très étendue ou chez le tout petit.

La dose par séance s'élève à 1,5 ou 2 Gy.

De 1989 à 1993, les doses recommandées par la SIOP dans l'essai SIOP 9 ne dépasse pas 15 Gy sur l'ensemble du volume irradié, avec possibilité de faire à la demande des surimpressions atteignant un total de 25 à 30 Gy sur des zones suspectes. C'est notamment ce qui est conseillé en cas d'envahissement ganglionnaire, sur la ligne médiane ou en cas de résidu tumoral identifié dans les stades III.

En cas d'histologie défavorable, on conseille aussi une dose de 30 Gy.

2/ Indications

La radiothérapie de la loge rénale répond à des indications mieux affinées au fur et à mesure des essais

⇒ **L'essai SIOP 1** (1971) a permis de prouver que la radiothérapie pré opératoire diminue le risque de rupture per-opératoire et induit un nombre plus important de stade localisé.

⇒ **L'essai SIOP2 et NWTS 1**, ont confirmé l'importance de la radiothérapie pré-opératoire,

⇒ **L'essai SIOP 5**, une chimiothérapie pré opératoire est aussi efficace que la radiothérapie. Mais la chimiothérapie s'impose du fait de l'importance des séquelles de la radiothérapie.

⇒ **L'essai SIOP 6**, une désescalade thérapeutique a été envisagée tant au niveau des doses sur le site tumoral que sur les indications d'irradiation pulmonaire

⇒ **L'essai SIOP 9**, la radiothérapie ne concerne que les patients d'un stade égal ou supérieur à II N+ , sauf pour les hauts risques II N- ("histologie défavorable"),

⇒ ***Essai SIOP 93-01=Indications actuelles***, elles ne concernent que les patients suivants :

- Bas risque et risque intermédiaire : II N+, III
- Haut risque II N- ; II N+ ; III.
- Métastases pulmonaires ne disparaissant pas après chimiothérapie pré-opératoire, ou non réséquables ou dans les formes histologiques à haut risque.

3/ Effets secondaires

Tableau 3 = Toxicité de la radiothérapie

Toxicité	Type	Facteurs Favorisants et de risque	Traitement / Surveillance
Peau	Epidermite sèche	-Association Actino -Résolutive en 3 semaines	Colorant sans alcool
Os – Parties molles	-Déformations vertébrales, -Retard de croissance	- Radiothérapie asymétrique rachis - dose totale >15 Gy, - Age < 6ans	-Corset orthopédique -Chirurgie
Gastro-intestinale	-Aiguë: gastrite, diarrhée -Tardive : ulcère, grêle radique	-Dose totale -Dose- Source -Age	-Symptomatique(antidiarrhéique, anti nauséux) -Pas d'irradiation large avant 1an -Régime sans lait, ni glucose
Hépatique	-Hépatomégalie -Thrombopénie -Ictère, ascite	≥30 Gy 80% du foie -Hépatectomie partielle -Actino/Adria associés	Surveillance
Toxicité hématologique	-Signes précoces -Leucopénie -Thrombopénie	-Si grand volume irradié -Risque d'aggraver une infection associée	-↓dose chimiothérapie -ne pas interrompre la radiothérapie -Facteurs de croissance
Toxicité rénale	-Néphrite tardive	Si dose >15 Gy sur Rein sain	Surveillance TA
Pulmonaire	Aigue=Pneumopathie Tardive=Fibrose+ Atrophie thoracique	-Dose totale -Pas de correction- AIR(cobalt), dose-seance, Surimpression	Traitement des surinfections

- Ovaire → ↓ fonction hormonale + fertilité > 3-5 Gy
- Testicule → ↓ Spermatogenèse > 1 Gy + Fonction hormonale > 20 Gy
- Ebauche mammaire → hypoplasie > 3-5 Gy
- Cardiaque → Cardiomyopathie > 3-5 Gy
- Secondes tumeurs

4/ Impératifs techniques scientifiques

- La totalité de la vertèbre doit être incluse dans le champs d'irradiation pour limiter le risque de scoliose.
- Ne pas dépasser 15 Gy sur la tête iliaque pour éviter une asymétrie de l'os iliaque.
- Ne jamais irradier la tête fémorale même en cas d'irradiation abdominale totale. De la même façon les épaules doivent être cachées lors de l'irradiation bi-pulmonaire.
- Les doses limites aux organes critiques :
 - **Foie** : 15 Gy en totalité, 20 Gy si au moins un quart du foie est protégé.
 - **Rein** : Après néphrectomie, le rein controlatéral ne doit pas recevoir plus de 12 Gy en cas d'irradiation abdominale totale.
 - **Ovaires** : 1 ovaire au moins doit recevoir moins de 2 Gy sauf en cas d'irradiation abdominale totale.
 - **Testicules** : Ils ne sont **concernés** que par d'irradiation abdominale totale chez le petit enfant.
 - **Bourgeons mammaires** : Ils ne peuvent pas être protégés lors de l'irradiation bi-pulmonaire ; par contre il faut veiller à ne pas les inclure dans les champs de fosse rénale incluant le diaphragme.

VII/ L'IMAGERIE DANS LE NEPHROBLASTOME (49,50,67,66 ,69)

L'imagerie occupe une place prépondérante dans le diagnostic positif du néphroblastome. Elle permet également le bilan lésionnel, le bilan pré-thérapeutique, le suivi ainsi que le dépistage des enfants à risque et leur surveillance.

Il est donc indispensable d'obtenir une imagerie de qualité afin d'établir avec certitude ce diagnostic. Cependant, il faut connaître les limites de l'imagerie et ne jamais l'interpréter de manière isolée. Il faut toujours une confrontation radio-clinique et histologique.

A / MOYENS D'INVESTIGATION

Les explorations dont on dispose pour étudier l'abdomen d'un enfant par ordre de complexité et de caractère invasif croissant sont les suivant :

- La radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP)
- L'échographie
- L'échographie doppler couleur
- L'urographie intra-veineuse (UIV)
- Le scanner
- L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM)
- L'angiographie

Tous ces examens n'ont pas le même impact sur le diagnostic. Il faut privilégier les examens les moins invasifs, qui peuvent être obtenus facilement et rapidement, tout en apportant le maximum d'informations sur le siège et la nature de la tumeur.

Les avantages et les limites de chacun d'entre eux sont listés dans le tableau 1.

Tableau 4 : avantages et limites des examens d'imagerie

Type d'examen	Caractère invasif	Etude de l'abdomen★	Points forts	Points faibles	Coût (DH)
ASP	-	G	Simplicité	Peu d'informations	*90/160**
Echo	-	S	Rein / Foie rétropéritoiné	Gaz digestifs	375/500
Echo Doppler	-	S	Idem écho + étude vasculaire	Gaz digestifs	750/800
UIV	+	S	Cavités excrétrices rénales	Mauvaise étude du parenchyme rénal	500/700
Scanner	+	G	Tous les organes intra-abdominaux	Prémédication Enfant < 3-4 ans	1200/1500 Uro-scanner : 2150
IRM	+	G	Tous les organes intra-abdominaux	Prémédication Enfant < 3-4 ans	3000/3400
Angiographie	++	S	Etude vasculaire	Anesthésie générale	1000

★ = G : Vision globale de la cavité abdominale
S : Vision sectorielle de la cavité abdominale

* = Coût des examens à l'Hopital d'Enfants de Rabat

** = Coût des examens dans le secteur privé

B / DIAGNOSTIC POSITIF (49,50)

⇒ **La radiographie de l'abdomen sans préparation : ASP**

- Elle donne un aperçu global de la cavité abdominale en montrant une opacité anormale du flanc pouvant dépasser la ligne médiane, effaçant l'image du bord externe du psoas, refoulant les clartés digestives qui la moulent.
- Elle montre parfois des calcifications.

⇒ **L'échographie abdominale**

- Elle assure le plus souvent à elle seule le diagnostic de la tumeur rénale
- Elle est particulièrement bien adaptée au petit enfant (absence de graisse, organes peu profonds), ce qui rend possible l'utilisation de sondes de haute fréquence (7,5 MHz , 10 MHz) pour obtenir une meilleure analyse anatomique.
- Elle montre la tumeur, précise son siège rétro péritonéal intra rénal, montre ses limites et rapports avec les organes de voisinage.
- Elle précise son échogénicité, solide, kystique ou plus souvent mixte
- Elle renseigne sur l'existence d'hémorragie, de nécrose et / ou de calcifications intra tumorales,
- Elle précise la taille de la tumeur dans les trois dimensions, et par conséquent le volume
- Grâce au doppler, l'échographie peut nous renseigner sur la vascularisation du rein, peut montrer l'artère rénale et la veine cave inférieure.
- Elle précise l'état du rein controlatéral et du foie.

⇒ **L'Urographie intraveineuse : U.I.V**

L'UIV ne permet pas une bonne étude du parenchyme rénal et par conséquent ne montre pas la tumeur elle-même mais les conséquences sur les cavités rénales et les contours du rein.

Actuellement l'UIV est très souvent supplantée par l'échographie et le scanner abdominal .En effet elle n'apporte pas d'informations supplémentaires par rapport à ces examens et n'est plus pratiquée dans les centres européens et américains depuis une dizaine d'années

⇒ **Le scanner abdominal :**

- Est parfois indispensable avant de débiter le traitement pour assurer un degré de confiance plus élevé au diagnostic dans les cas litigieux.
- Permet d'identifier un parenchyme rénal cerclant partiellement la tumeur, cette masse apparaît bien limitée, arrondie parfois polylobée, le plus souvent hétérogène avec des

plages centrales hypodenses après injection du produit de contraste, des plages kystiques et des cloisons épaisses

- Permet de mesurer la tumeur dans ses 3 dimensions,
- Recherche une thrombose de la VCI
- Permet l'étude de l'état du rein controlatéral, du parenchyme hépatique
- Plus sensible pour la détection des restes nephrogéniques synchrones sur le rein controlatéral.
- Si le tableau clinique est douloureux, il faut systématiquement songer à une hémorragie intra-tumorale ou à une rupture tumorale, 3 stades de rupture peuvent se voir :
 - La fissuration : image péri-tumorale en croissant, spontanément hyper dense
 - La rupture rétro péritonéale : plage spontanément hyper dense peri-rénal
 - La rupture intra péritonéale : épanchement liquidien péri-hépatique, inter hépato rénal et dans le cul de sac de douglas.
- Enfin d'examen, il est utile d'effectuer une radio de l'abdomen permettant d'avoir tout l'arbre urinaire opacifié par l'injection effectuée lors du scanner (uro-scanner). Cela est utile pour mieux préciser la morphologie des voies excrétrices, et pour repérer la loge rénale en prévision d'une éventuelle irradiation.

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

- A des indications exceptionnelles, lorsque l'échographie et le scanner abdominaux n'ont pas pu faire la preuve de l'appartenance rénale de la tumeur et dans la néphroblastomatose.
- Son avantage = pas d'exposition aux radiations ionisantes,
- Son inconvénient : plus coûteuse et plus difficile à réaliser chez des enfants de moins de 4 ans qui nécessitent une immobilité prolongée.

C / DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Dans la majorité des cas, le diagnostic de néphroblastome ne pose pas de problème lorsque la symptomatologie clinique et l'imagerie sont concordants. Les problèmes diagnostics surviennent dans 2 types de circonstances =

- Présentation clinique atypique : l'âge, la fièvre, encéphalopathie hypertensive

- Imagerie atypique = Tumeur entièrement kystique, collection liquidienne rétro-péritonéale, tumeur sur rein ectopique (rein en fer à cheval), adénopathies rétro-péritonéales volumineuses.

Devant ces présentations atypiques, il faut savoir éliminer :

↳ Une pathologie infectieuse

- Hydronéphrose sur malformation de la jonction pyelo-urétérale, pyélon surnuméraire obstructif.
- Infection compliquant un reflux vesico-urétéral ou une lithiase
- Pyonéphrose ou pyélonéphrite xanthogranulomateuse(1) compliquant une lithiase.

↳ Une pathologie tumorale

- **Le neuroblastome** apparaît comme lésion infiltrative engainant les vaisseaux rétro-péritonéaux, avec extension vers la ligne médiane et les trous de conjugaison, il présente des calcifications dans 50 % des cas. Le diagnostic différentiel peut être difficile en cas de neuroblastome étendu et envahissant le rein. Dans notre étude l'échographie abdominale a suspecté le diagnostic de neuroblastome dans deux cas ce diagnostic a été rectifié par le scanner abdominal en montrant une image en faveur de néphroblastome.
- **Adénocarcinome à cellules claires (63 bis)** qui se caractérise par la fréquence des calcifications intra tumorale et par les adénopathies lombo-aortiques. Il se voit surtout chez l'adulte exceptionnellement chez l'enfant.

↳ Une dysplasie multi kystique occupant tout ou partie du rein de découverte anténatale sur l'échographie.

↳ Une pathologie traumatique avec rupture à l'occasion d'un traumatisme minime.

D / BILAN D'EXTENSION

↳ Local fait par échographie et TDM abdominales permettant de :

- Rechercher les adénopathies rétro-péritoneales
- Vérifier la liberté de la lumière de la veine rénale et de la veine cave inférieure, s'il existe un thrombus cave, il faut préciser la position de son extrémité supérieure par rapport au confluent sus hépatique et à l'oreillette droite,
- Préciser l'état du rein controlatéral.

↳ Métastatique

➤ Le poumon

- La radiographie du thorax de face et de profil est systématiquement faite à la recherche des métastases pulmonaires.
- Le scanner thoracique n'est pas systématique, il est pratiqué si :
 - La radio pulmonaire est anormale afin de mieux localiser les nodules et les suivre sous traitement
 - Ou si la radio pulmonaire est douteuse et ne permet pas de différencier des images nodulaires d'une pathologie infectieuse.

➤ Le foie

L'échographie hépatique et le scanner font le bilan des métastases hépatiques qui sont respectivement hypo échogène et hypo dense sur ces examens.

➤ L'os

- Les métastases osseuses sont très rares dans le néphroblastome (0,8 %)
- En revanche - elles sont fréquentes dans les tumeurs rénales d'histologie défavorable (Sarcomes à cellules claires, tumeur rhabdoïde. Elles peuvent être mises en évidence sur :
 - * les radiographies standards
 - * la scintigraphie osseuse au pyrophosphate de Technétium
 - * l'IRM sur les os suspects si scintigraphie normale.

➤ Le cerveau

Les métastases cérébrales sont recherchées lors du diagnostic en cas de tumeur rénale d'histologie défavorable, l'IRM est plus sensible que le Scanner.

E / SUIVI SOUS TRAITEMENT

Il revient à l'échographie de montrer la régression de la taille de la tumeur rénale sous traitement.

L'absence de diminution peut être due soit à la composition kystique prédominante de la tumeur ou si la tumeur est solide, à une histologie défavorable.

En cas de métastases pulmonaires, un scanner thoracique est effectué après chimiothérapie avant de juger de leur disparition et d'envisager une vérification chirurgicale s'il existe des nodules résiduels.

F / NEPHROBLASTOMES BILATERAUX

La recherche d'une atteinte bilatérale est faite systématiquement lors du bilan diagnostique d'une tumeur rénale par l'étude du rein controlatéral à la fois en échographie

et sur le scanner. Ce dernier est plus sensible dans la détection des petits nodules corticaux qui peuvent passer inaperçus à l'échographie.

Au stade préparatoire, une échographie + TDM abdominales sont utiles pour que le chirurgien soit averti de la situation des nodules après traitement.

De même, si une décision de néphrectomie partielle est envisagée, une cartographie vasculaire des 2 reins est indispensable.

Celle ci est autrefois faite par l'artériographie rénale qui est supportée actuellement par l'angiographie numérique. Dans l'avenir on pourra envisager avoir recours à des techniques d'angio IRM qui n'ont pas encore complètement démontré leur capacité chez l'enfant à donner des images vasculaires aussi précises que par les méthodes conventionnelles.

G / NEPHROBLASTOMATOSE(67,69)

L'échographie permet la découverte anté ou néo-natale d'une infiltration épaississant la surface du cortex rénal ou de nodules corticaux ou sous corticaux caractérisant des résidus embryonnaires perilobaire et intralobaires qui rentrent dans le cadre nosologique de la Néphroblastomatose.

Elle permet aussi une surveillance de ces images.

- Un scanner s'avère nécessaire devant la croissance rapide ou l'hétérogénéité d'un ou de plusieurs nodules afin de rechercher les caractères de dégénérescence.

- Si le doute persiste, l'IRM peut être plus sensible dans la détection des hétérogénéités au sein des nodules tumoraux.

I/ MATERIEL

Il est constitué de toutes les tumeurs rénales malignes prises en charge Dans l'unité d'Hémo Oncologie Pédiatrique (**UHOP**) de l'Hôpital d'Enfants de Rabat (CHU Rabat – Salé) et traitées par le protocole SIOP 93-01. (page 43). Cette étude s'est étalée sur une période de 5 ans (du mois d' avril 1995 à Décembre 1999).

⇒ Critères d'inclusion :

- ❑ Diagnostic de tumeur rénale maligne confirmé à l'histologie.
- ❑ Prise en charge principale dans l'unité d'Hémo-Oncologie Pédiatrique (UHOP), en collaboration avec les services de chirurgie A de l'hôpital d'Enfants de Rabat et l'Institut National d'Oncologie Sidi Mohammed Ben Abdellah (INO).
- ❑ Traitement par le protocole **SIOP 93-01**.

II/ METHODES

⇒ Afin de déterminer la liste des malades dont les diagnostics d'entrée ou de sortie a été celui de néphroblastome, nous avons eu recours aux 4 sources suivantes:

- ❑ Nous avons consulté la liste des néphroblastomes enregistrés dans la base de données du service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique
- ❑ Nous avons également revu tous les dossiers des archives de l'UHOP à la recherche d'un diagnostic de néphroblastome porté sur les pochettes
- ❑ Nous avons consulté le registre des entrants des services de chirurgie pédiatrique A et C à la recherche du diagnostic de néphroblastome.
- ❑ Nous avons également consulté le registre des malades qui ont eu une radiothérapie à l'INO pour néphroblastome

⇒ En vue de l'exploitation des données des dossiers médicaux, nous avons établi un questionnaire comportant 125 variables d'ordre épidémiologique, clinique, biologique, d'histologie, d'imagerie, de chimiothérapie, de chirurgie, de radiothérapie et enfin de suivi. (voir fiche d'exploitation page...)

⇒ Nous avons envoyé un courrier à tous les patients afin de déterminer leur état au moment de l'analyse des données et de la survie, soit le 30/04/2002.

FICHE D'EXPLOITATION
NEPHROBLASTOME SIOP 93-01

1- IDENTITE

Numéro de l'étude:

Nom:

Prénom:

HO:

Sexe: F M

Date de naissance:

Age:

Lieu de résidence :

Indigent

Rural

Payant

Urbain

CNOPS

Distance de Rabat :

Autre assurance maladie

Adresse complète :

Tél :

2- SIGNES CLINIQUES

- Début des symptômes : jours: ...
- Masse abdominale palpable: Famille Médecin
- Hématurie oui non NP
- Fièvre oui non NP
- Hypotrophie oui non Poids.....kg DS ; Taille...cm DS
- Malformation oui non Si oui, laquelle.....
- HTA oui non NP
- Autres symptômes oui non Si oui, lesquels.....

3- IMAGERIE

- Radio du thorax : Normale
- Métastase unique Multiples Bilatérales
- Non faite
- TDM du thorax Normale
- Métastase unique Multiples Bilatérales
- Non faite
- Echographie Reins : Tumeur Kystique Solide Hétérogène
- Processus intra-rénal droit
- Processus intra-rénal gauche
- Tumeur bilatérale
- Mensurations de la tumeur: Hauteur cm / Largeur cm
- Mensurations non prises
- Non faite
- Foie : Normal
- Métastase localisée Diffuses Autres anomalies :

-UIV	}	Rein muet <input type="checkbox"/>	Syndrome tumoral <input type="checkbox"/>
		Tumeur unilatérale droite <input type="checkbox"/>	
		Tumeur unilatérale gauche <input type="checkbox"/>	
		Tumeur bilatérale <input type="checkbox"/>	
		Hauteur rein + tumeur :	cm
		Largeur rein + tumeur :	cm
		Mensurations non prises <input type="checkbox"/>	
	Non faite <input type="checkbox"/>		
-TDM abdominale	}	Reins :	
		Tumeur unilatérale droite <input type="checkbox"/>	
		Tumeur unilatérale gauche <input type="checkbox"/>	
		Tumeur bilatérale <input type="checkbox"/>	
		Mesure bidimensionnelle de la tumeur: Hauteur	cm
		Largeur	cm
		Mensurations non prises <input type="checkbox"/>	
	Non faite <input type="checkbox"/>		
	Foie Normal <input type="checkbox"/>		
	Métastase localisée <input type="checkbox"/>	Diffuses <input type="checkbox"/>	
	Autres anomalies :		
- Autre imagerie et résultats :	}	Abdomen <input type="checkbox"/>	
		Os <input type="checkbox"/>	Parties molles <input type="checkbox"/>
		Ganglions <input type="checkbox"/>	Autres <input type="checkbox"/>

4-BILAN BIOLOGIQUE

- NFS	GB :	Hb :	Plaquettes:
- Ionogramme sanguin	Urée :	Créatinine :	
- Transaminases :			
- LDH :			
- TP :	TCA :		
- Urines :	Protéinurie :	Leucocyturie :	Hématurie :
- Catécholamines :	HVA :	VMA :	Dopamine :
	Non faits :		

5- TRAITEMENT

CHIMIOThERAPIE PRE-OPERATOIRE

a) > 6 mois ; absence de métastases

Poids kg ; Taille cm ; SC m²

SEMAINE	1 :V AAA	2 :V	3 :V AAA	4 :V	Cures complémentaires
Dose /V (mg)					
Dose /A (µg)					
Date (j/m/a)	/ /	/ /	/ /	/ /	
Toxicité					

V : Vincristine : 1,5mg/m². A: Actinomycine D: 15µg/kg

b) > 6 mois, métastases :

Poids kg ; Taille cm ; SC m²

SEMAINE	1 :V.AAAE	2 :V	3 :V.AAA	4:V	5:V.AAAE	6:V	Cures complémentaires
Dose/V(mg)							
Dose/A(µg)							
Dose/E (mg)							
Date j/ m / a							
Toxicité							

Vincristine : 1,5mg/m². A: Actinomycine D: 15µg/kg

Epirubicine: 50mg/m² en 4 heures

BILAN PRE-OPERATOIRE

Réduction clinique du volume tumoral: importante modérée négligeable
augmentation NP

Radio du thorax : Normale Métastases persistantes Non faite
Apparition de métastases

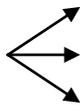
UIV : Faite Hauteur rein + tumeur : cm
Largeur rein + tumeur : cm
Mensurations non prises
Non faite

Echographie reins : Non faite
Si faite

Mesure bidimensionnelle de la tumeur Hauteur D cm G cm
Largeur D cm G cm

Foie : Normal
Métastases persistantes
Apparition de métastases

TDM : Si faite.....

Si chirurgie première  Urgence chirurgicale
Doute diagnostic
Chirurgien non au courant du protocole BB B-B-B -

NEPHRECTOMIE

Date de la chirurgie :

Nom du chirurgien :

Néphrectomie : Totale élargie par voie transpéritonéale antérieure

Autre chirurgie : Partielle Autre :

Rupture tumorale : Non Oui

Si oui : per-op pré-op

Rupture massive Simple fissure

Extension tumorale macroscopique extra-rénale : Non Oui

Si oui, siège : Graisse péri-rénale Vx extra-rénaux

Surrénale Ganglions

Péritoine : adhérence tumorale

Métastase péritonéale

Foie Parois Rein controlatéral

Autre :

Exérèse tumorale : Complète Incomplète

CONCLUSION: Stade chirurgical: I , II , III ,

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Date de l'examen: / /

N° d'examen :

Nom du pathologiste : ou des pathologistes (si relecture)

Ville

Poids (rein+tumeur) : g

Taille du plus gros nodule : cm

Examen effectué sur la totalité de la pièce opératoire : oui

Non

Siège de la tumeur {

- Pôle supérieur
- Pôle inférieur
- Médian
- Très étendu
- Autre

Nombre de tumeurs : Unique ou polylobée Multiples séparées

Diagnostic : Néphroblastome

Autre tumeur, Si autre :

Stade: I , II N0 , II N+ , III

Sur quelles constatations, le stade a-t-il été établi?

Risque : {

- Faible (Favorable)
- Intermédiaire (Standard)
- Haut risque (défavorable)

Restes néphrogéniques: NP

B) C – RADIOTHERAPIE

INDICATION	Dose Totale (Gy)	nombre de séances(j)	Taille des champs (cm)	Date début	Date fin	Etalement en jours
Stade II N+			Ant : Post :			
Stade III sans rupture			Ant : Post :			
Stade III avec rupture			Ant : Post :			
Résidu T			Ant : Post :			
Métastases						
Poumons			Ant : Post :			
Foie			Ant : Post :			
Autre			Ant : Post :			

Radiothérapie indiquée mais non faite:

raison : Etat du malade Indisponibilité de la machine

D – CHIMIOThERAPIE POST OPERATOIRE ET DE MAINTENANCE

► Stade I

1. Stade I Faible risque : Pas de chimiothérapie

2. Stade I Risque intermédiaire ou anaplasique

Poids kg ; Taille cm ; SC m²

Semaine	1:V	2:V	3:V	4:V	10:V	11:V	17:V	18:V
		VAAAAA			VAAAAA		VAAAAA	
Dose/Vincristine(mg)								
Dose/ Actinomycine (µg)								
Date j/m/a								
Toxicité								

► Stade II N0 , > 6 mois / faible risque et risque intermédiaire

Poids

kg ; Taille cm ; SC m²

Semaine	1:V	2:V.A	3:V	4:VAAAAA	5:V	6:VE	7:V	8:VAAAAA	11:VE	12:V
Dose: VCR ACT EPI										
Date j/m/a										
Toxicité										

Semaine	14:VAAAAA	15:V	17:VE	18:V	20:VAAAAA	21:V	23:VE	24:V	26:VAAAAA	27:V
Dose: VCR ACT EPI										
Date j/m/a										
Toxicité										

► Stade II N+, Stade III > 6 mois / faible risque et risque intermédiaire

Semaine	1:V	2:VE	3:V	4:V.AAAAA	5:V	6:VE	7:V	8:V.AAAAA	11:VE	12:V
Dose: VCR ACT EPI										
Date j/m/a										
Toxicité										

Semaine	14:VAAAAA	15:V	17:VE	18:V	20:VAAAAA	21:V	23:VE	24:V	26:VAAAAA	27:V
Dose: VCR ACT EPI										
Date j/m/a										
Toxicité										

Radiothérapie de la 1^{ère} à la 4^{ème} semaine : 15 Gy + Surimpression 10-15 Gy

Haut risque :

Stade I : Sans radiothérapie,

Stade II N0, II N+ et III :avec radiothérapie

Semaine	1 : 5VP16/CARBO	4: 2 IF/E	7: 5VP16/CARBO	10: 2 IF/E	13: 5VP16/CARBO	16: 2IF/E
Dose :VP16 CARBO EPI IFO						
Date j/m/a						
Toxicité						

Semaine	19:5VP16/CARBO	22:2IF/E	25:5VP16/CARBO	28:2IF/E	31:5VP16/CARBO	34:2IF/E
Dose :VP16 CARBO EPI IF						
Date j/m/a						
Toxicité						

Radiothérapie de la 1^{ère} à la 4^{ème} semaine : 25-30Gy + Surimpression 5-10Gy

► Stade IV

6 – SURVEILLANCE

Date des dernières nouvelles / /

Vivant en rémission complète oui non

Décédé

Si DCD, raison : Tumeur

Toxicité du traitement

Autre :

Inconnue

Date du décès / J Chimiothérapie

Rechute : OUI NON

Si oui : date de la rechute : / /

Siège : Local Poumon Foie Abdomen Os

SNC Moelle Ganglions Partie molle

Autre :

Modalité du traitement :

Evolution :

Bilatéralisation : OUI NON

Seconde tumeur : OUI NON

PDV

III/ RESULTATS

A/ NOTRE SERIE D'ETUDE

La consultation de l'ensemble des dossiers de tous les services selon la méthodologie citée auparavant nous a permis de dénombrer 104 tumeurs rénales malignes consignées dans le diagnostic d'entrée. Après contrôle du document histologique dans les dossiers des malades, 14 cas ont été exclus de notre étude (tableau 5). Il s'agit de :

- ❑ 7 cas ayant eu une chimiothérapie pré opératoire pour suspicion de néphroblastome mais ayant abandonné le traitement et perdus de vue avant la chirurgie
- ❑ 1 cas décédé au cours de la chimiothérapie pré opératoire
- ❑ 1 cas d'adénocarcinome rénal chez une fille âgée de 12 ans opérée d'emblée
- ❑ 2 cas de Néphropathies xanthogranulomateuses
- ❑ 2 cas de Neuroblastome confirmé par la suite
- ❑ 1 cas de Neuroblastome probable, car non confirmé

Au total, notre série d'étude comporte 90 patients dont nous allons détailler les aspects dans la suite de notre travail.

Tableau 5 : Caractéristiques des malades exclus de l'étude

N°	N° d'archive HO	Clinique	Imagerie	Cure	Evolution
1	95-133	-Masse abdominale évoluant depuis 1 année -Diarrhée	- Masse hétérogène de l'HCD : 10/9 cm évoquant un néphroblastome -Rein muet à l'UIV	-Chimiothérapie pré opératoire (4 cures) type AV -Chirurgie → Neuroblastome : 6 CADO	Perdu de vue après le 6 ^{ème} CADO avec une énorme masse abdominale
2	95-187	-Masse abdominale depuis 7 jours - Hématurie	-Processus intra rénal gauche hétérogène 9/7 cm -Rein gauche muet à l'UIV. - TDM : aspect d'une Tumeur de Grawitz	-Chirurgie 1 ^{ère} → Tumeur de Grawitz dans sa variété trabeculo- papillaire.	Vivante en rémission complète avec un recul de 74 mois
3	95-194	-Masse abdominale évoluant depuis 1 mois, -Douleurs	-Processus intra rénal droit hétérogène -Syndrome tumoral à l'UIV	-Chimiothérapie pré opératoire (5 cures) type AV	Perdu de vue avant la chirurgie
4	95-273	-Masse abdominale évoluant depuis 7 jours -Hématurie -Fièvre	-Processus intra rénal gauche hétérogène 10/8 - Syndrome tumoral à l'UIV -Métastases pulmonaires bilatérales	-Chimiothérapie pré opératoire (4 cures) type AVE	Décédée à domicile 2 jours après la 4 ^{ème} cure de la Chimiothérapie pré opératoire
5	95-276	-Masse abdominale évoluant depuis 2 mois -Fièvre -Diarrhée	-Processus rénal droit hétérogène 14/10 cm -Adénopathies profondes -Epanchement pleural droit	-Chimiothérapie pré opératoire (4 cures) type AV, puis le diagnostic a été rectifié par l'échographie en neuroblastome → 4 CADO puis CO	-Rechute locale - apparition de métastases pulmonaires à droite, 5 mois après le début des cures CADO -traitement palliatif et PDV

N°	N° d'archive HO	Clinique	Imagerie	Cure	Evolution
6	96-049	-Masse abdominale évoluant depuis 15 jours -Hématurie	-Processus intra rénal gauche hétérogène avec hémorragie intratumorale. -Rein muet à l'UIV.	-Chimiothérapie pré opératoire (4 cures) type AV	Perdu de vue après la 4 ^{ème} cure de la Chimiothérapie pré opératoire
7	96-056	-Masse abdominale évoluant depuis 15 jours -Hématurie	-Processus intra rénal droit solide -Syndrome tumoral à l'UIV	-Chimiothérapie pré opératoire (4 cures) type AV	Perdu de vue après la 4 ^{ème} cure de la Chimiothérapie pré opératoire
8	96-154	-Masse abdominale évoluant depuis 10 mois, -Hématurie -Douleurs abdominales	-Tumeurs rénales hétérogènes bilatérales -Syndrome tumoral à l'UIV bilatéral	-Chimiothérapie pré opératoire (13 cures) type AV	Perdu de vue avant la chirurgie
9	96-248	-Masse abdominale évoluant depuis 3 mois	-Processus intra rénal droit hétérogène -Syndrome tumoral à l'UIV	-Chimiothérapie pré opératoire (3 cures) type AV	Perdu de vue après la 3 ^{ème} cure de Chimiothérapie pré opératoire
10	97-028	-Douleurs abdominales -AEG	-Processus intra rénal gauche hétérogène 9/6cm -Syndrome tumoral à l'UIV	-Chirurgie 1 ^{ère} → biopsie + drainage de la loge rénale : Pyélonéphrite xantho granulomateuse	Vivante en rémission complète avec un recul de 60 mois

N°	N° d'archive HO	Clinique	Imagerie	Cure	Evolution
11	97-083	-Masse abdominale évoluant depuis 34 mois, -fièvre, HTA -Douleurs abdominales	-Processus intra rénal droit hétérogène 16 /14 cm, -Syndrome tumoral à l'UIV	-Chimiothérapie pré opératoire (4 cures) type AV	Perdu de vue après la 4 ^{ème} cure de la Chimiothérapie pré opératoire
12	97-097	Masse abdominale évoluant depuis 20 jours	-Processus intra rénal droit solide 12,7 /8,7 cm -Syndrome tumoral à l'UIV	Chimiothérapie pré opératoire (1 cure) type AV	Perdu de vue au cours de la Chimiothérapie pré-opératoire
13	98-118	Masse abdominale évoluant depuis 3 mois	-Processus rénal gauche solide 4,6/4 cm -Syndrome tumoral à l'UIV	-Chimiothérapie pré opératoire (4 cures) de type AV -Chirurgie → Pyélonéphrite Xanthogranulomateuse	Bonne évolution avec un recul de 37 mois
14	98-170	-Masse abdominale évoluant depuis 3 mois -Moelena	-Processus rénal droit hétérogène -Syndrome tumoral à l'UIV -TDM: tumeur exo rénale.	-Chimiothérapie pré opératoire (3 cures) type AV Surrénalectomie → Ne uroblastome pas de Chimio post opératoire	Vivante en rémission complète avec un recul de 30 mois

✓ ns 6 cas.

B/ ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

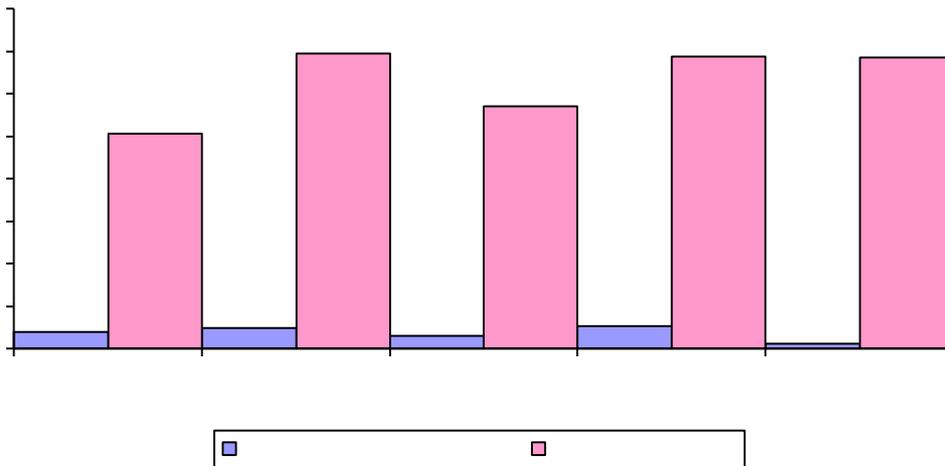
1) Incidence du néphroblastome à l'UHOP

Du mois d'avril 1995 au mois de décembre 1999, 1571 cancers ont été traités à L'UHOP. Selon l'incidence, le néphroblastome vient au 4^{ème} rang :

- LNH : 328 cas (21 %)
- Leucémies : 306 cas (19 %)
- Hodgkin : 128 cas (8 %)
- Néphroblastome : 90 cas (6 %)
- Neuroblastome : 65 cas (4 %)
- Tumeurs osseuses : 57 cas (3,6 %)
- Rhabdomyosarcome : 51 cas (3,2 %)
- Rétinoblastome : 20 cas (2 %)
- Tumeurs cérébrales : 4 cas (0,2 %)
- Autres tumeurs : 522 cas (33 %)

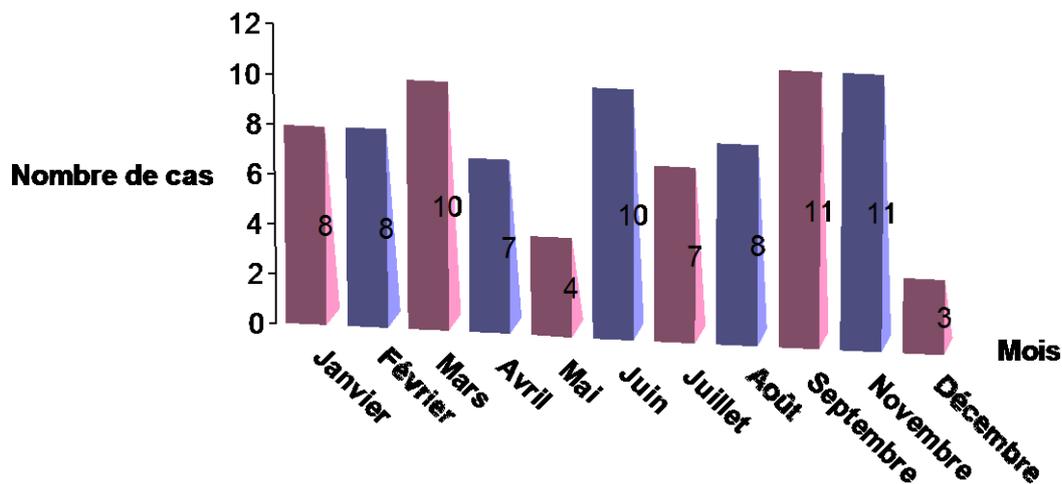
2) Répartition selon les années

Graphique 1



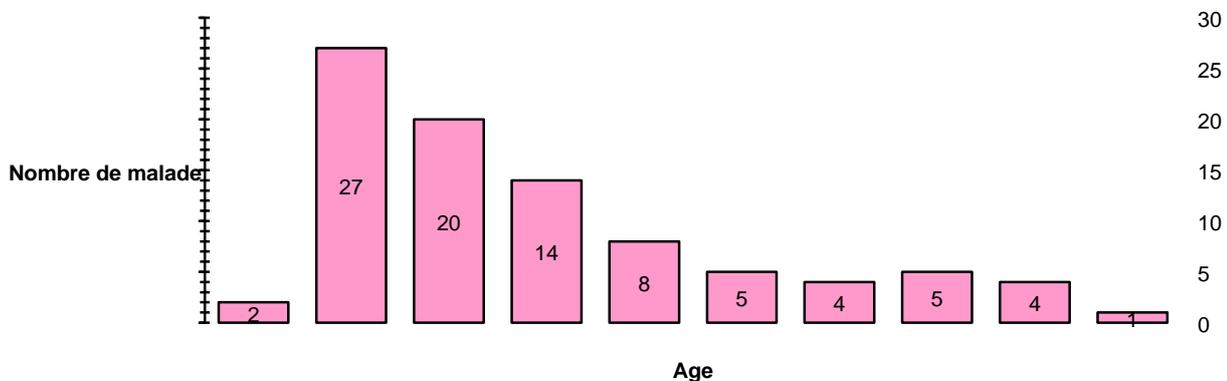
3) Répartition selon les mois

Histogramme 2: répartition du néphroblastome selon les mois



4) Age au diagnostic

Graphique 3 : Age au diagnostic



⇒ Dans notre étude, 2 malades ont été âgés de moins de 6 mois : - L'un a été âgé de 5 jours : c'est un garçon qui a présenté dès la naissance une masse abdominale droite sans autres signes accompagnateurs. L'échographie a montré un processus intra rénal droit tissulaire de 14 cm de grand diamètre avec un syndrome tumoral à l'UIV. Le bilan d'extension a été normal. Le nouveau-né a été opéré d'emblée. Il s'agit d'un néphrome mésoblastique congénital. Il n'a reçu aucun traitement complémentaire. L'enfant est vivant en rémission complète avec un recul de 72 mois.

L'autre avait 5 mois : C'est un nourrisson de sexe masculin qui a présenté 7 jours avant son admission, une masse abdominale droite découverte par ses parents dans un tableau de diarrhée et de vomissements. L'échographie a montré un processus intra rénal droit hétérogène de 10 /8,5 cm. Le rein droit est muet sur l'UIV. Le bilan d'extension a été normal. Le nourrisson a

été opéré d'emblée. L'examen histologique a été en faveur d'un processus d'allure sarcomateux.. L'évolution a été marquée par un décès à J7 de la 1^{ère} cure de la chimiothérapie post opératoire dans un tableau de détresse respiratoire, malgré l'intubation et la ventilation dans le service de réanimation.

⇒ L'âge moyen au diagnostic a été de 3 ans et 8 mois.

⇒ L'âge médian a été de 3 ans.

5) Sexe

Il y a un peu plus de garçons que de filles (52 cas versus 38 cas). Avec un sex ratio de 1,37.

6) Eloignement des patients par rapport à l'UHOP

La localité la plus éloignée de l'UHOP a été représentée par Dakhla se situant à 1500 Km. La distance moyenne a été de 273Km, avec une médiane de 278 Km.

7) Lieu de résidence

45 % de nos malades habitent la zone rurale et 55% habitent la zone urbaine.

8) L'origine géographique

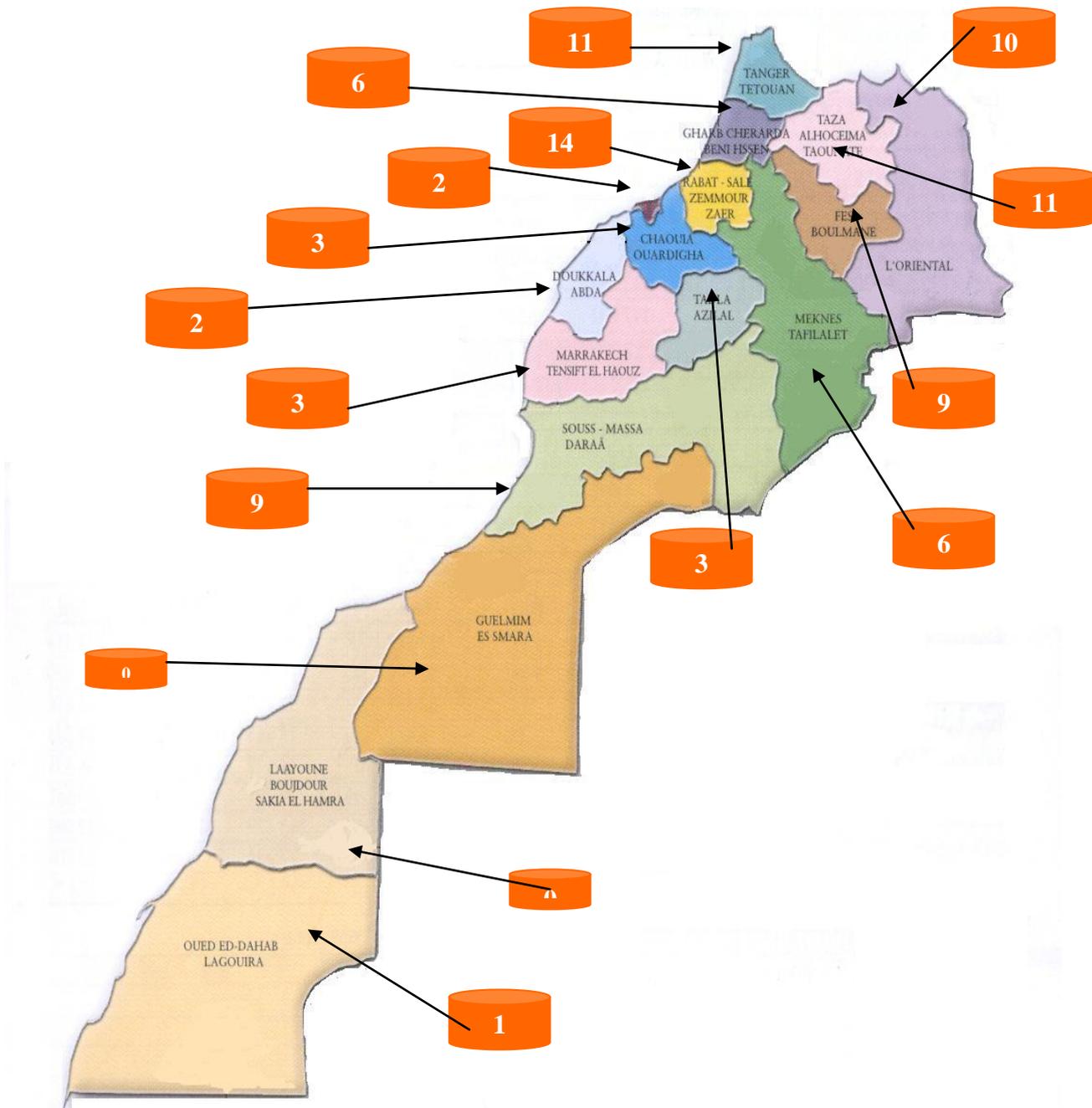


Figure 9 : Origine géographique des malades

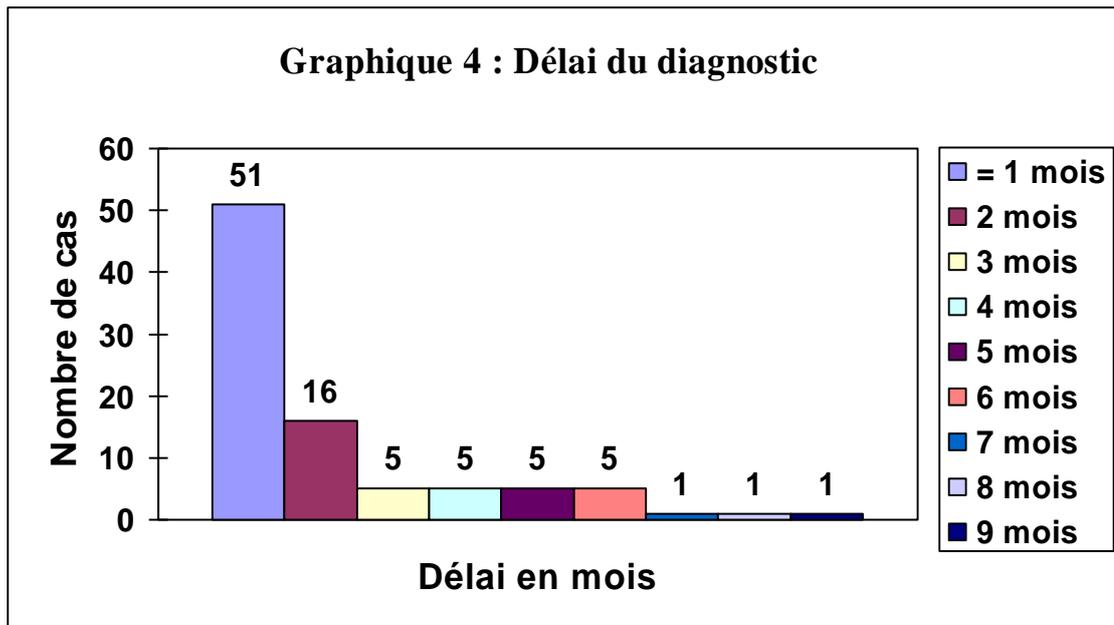
9) Prise en charge

- 75 % sont dits indigents.
- 20 % sont affiliés à l'assurance maladie CNOPS (Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale).
- 5 % sont des payants.

C/ ETUDE CLINIQUE

1) Délai du diagnostic

Il s'est étalé de 5 à 270 jours avec un délai médian d'un mois.



2) Signes d'appels

Chez nos patients, les 1ères manifestations cliniques du néphroblastome ont été les suivantes :

Tableau 6

Symptômes	Nombre d'observations	Pourcentage
Masse abdominale	78/90 *	87 %
Hématurie	18/90	20 %
Fièvre	40/90	45 %
Douleurs abdominales	30/90	33 %
Troubles du transit (diarrhée, vomissement, constipation)	15/90	17 %
Troubles urinaires (dysurie, pollakiurie, incontinence)	5/90	5 %
Amaigrissement	15/90	17 %
AEG	5/90	5 %

* La masse abdominale a été 12 fois de découverte fortuite lors d'une consultation pour une autre affection.

3) Signes d'examen clinique

A la 1^{ère} consultation, le siège rénal de la tumeur a été suspecté du fait de la présence d'une masse du flanc débordant vers l'hypochondre ou la fosse iliaque, et donnant le contact lombaire.

▶ Dans notre étude, le rein gauche a été atteint 47 fois (52% des cas), tandis que le rein droit l'a été dans 39 fois (43% des cas)

▶ L'atteinte rénale bilatérale a été constatée dans 4 cas (5% des cas).

▶ L'examen clinique a permis de constater en plus de la masse abdominale :

- Une hypertension artérielle (HTA) dans 10 cas (10%)

Une hypotrophie dans 18 cas (20%)

- Un cas de myéloméningocèle avec déformation rachidienne (observation 12)
- Une aniridie bilatérale avec cataracte congénitale dans 1 cas (observation 55)
- Un cas d'hydrocèle avec ectopie testiculaire (observation N°22)

D/ IMAGERIE

1) La radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP)

La radiographie de l'abdomen sans préparation, réalisée chez 83 patients, soit 92% des cas, a permis de mettre en évidence le refoulement des clartés digestives par une masse de tonalité hydrique. La présence ou non de calcifications n'a pas été précisée.

2) L'échographie abdominale

▶ Elle a été réalisée dans 89 cas (99%). Dans un seul cas, elle a fait place à la TDM.

▶ Elle a montré les aspects suivants :

- kystique dans 1 cas,
- solide dans 9 cas,
- mixte dans 79 cas. Il s'agit dans ces cas de masses d'échostructure tissulaire hétérogène présentant des remaniements nécrotico-hémorragiques.

▶ Elle a précisé sa taille dans les trois dimensions. Le volume moyen a été de 1278 cm³ avec des extrêmes allant de 147 cm³ à 2618 cm³

▶ Elle a montré une thrombose de la veine rénale dans 5 cas, de la veine cave inférieure dans 4 cas, étendue à l'oreillette droite dans 2 cas

▶ Le foie a été normal dans tous les cas.

▶ 2 cas d'épanchement péritonéal, il s'agit dans le 1^{er} cas d'une lame d'ascite et dans le second cas d'un épanchement péritonéal abondant témoignant d'une rupture tumorale intra péritonéale.

▶ Un syndrome de jonction a été noté dans 1 cas.

▶ Dans 2 cas, le siège du néphroblastome a été exo rénal

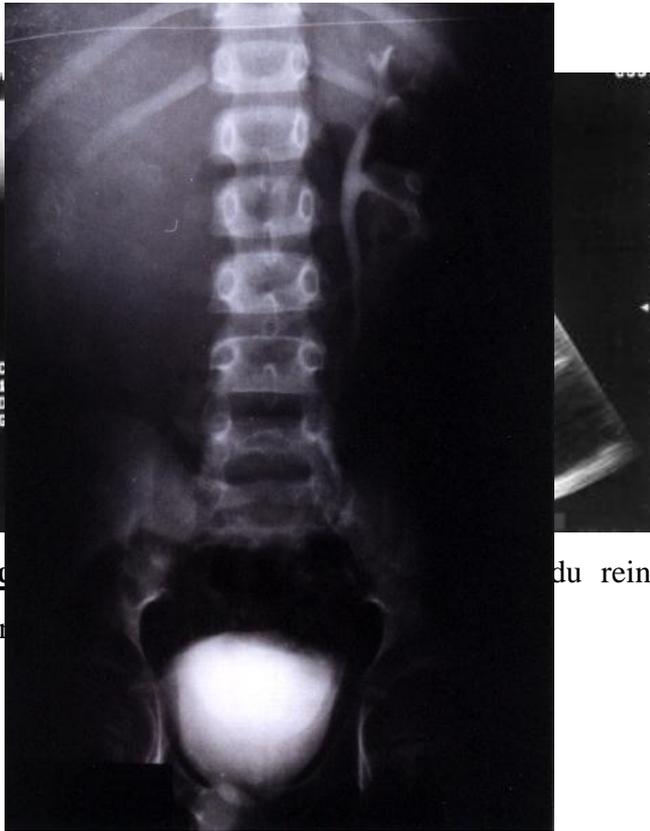
3) L'urographie intraveineuse (UIV)

▶ 83 patients ont eu une UIV (soit 92%)

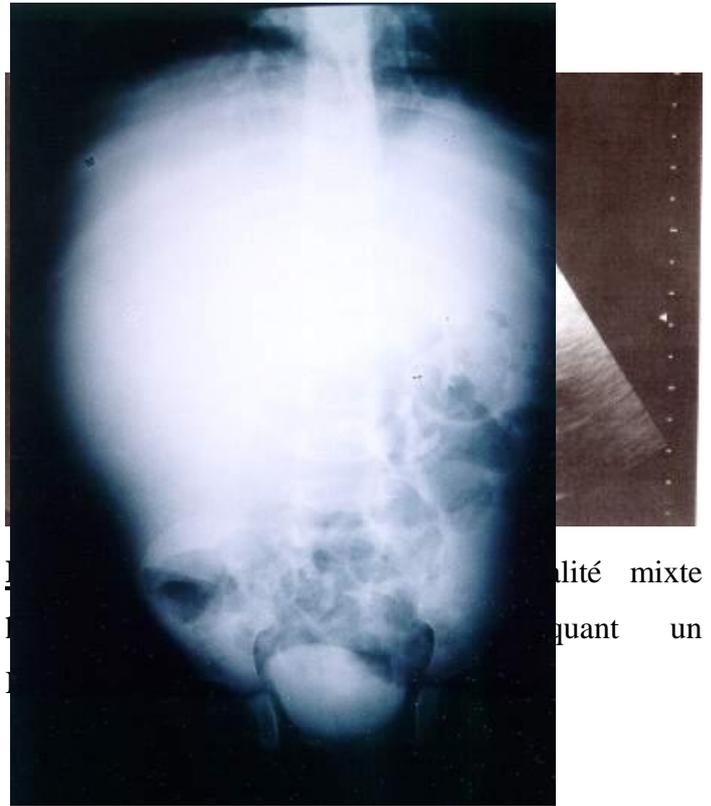
▶ La tumeur s'est manifestée par :

▶ un syndrome tumoral dans 64 cas (77%)

▶ une mutité rénale dans 19 cas (23%)



UIV : Rein muet à droite



UIV : énorme processus tumoral polaire supérieur, refoulant à gauche le reste du pôle inférieur

4) La Tomodensitométrie Abdominale

Elle a été réalisée dans 36 cas (40% des cas) en pré-opératoire.

▶ Elle a confirmé le diagnostic posé par l'échographie dans 33 cas, en montrant une tumeur le plus souvent hétérogène avec des plages centrales hypodenses « nécrotiques », des plages kystiques avec des cloisons irrégulières et épaisses. Cette masse apparaît bien limitée, arrondie parfois polylobée.

▶ Elle a posé le diagnostic dans 1 cas (l'échographie abdominale préalable n'ayant pas été faite)

▶ Elle a précisé le siège exo-rénal du néphroblastome dans 4 cas en précisant la présence d'une masse au dépens du pôle supérieur du rein et de son versant antérieur dépassant la ligne médiane.

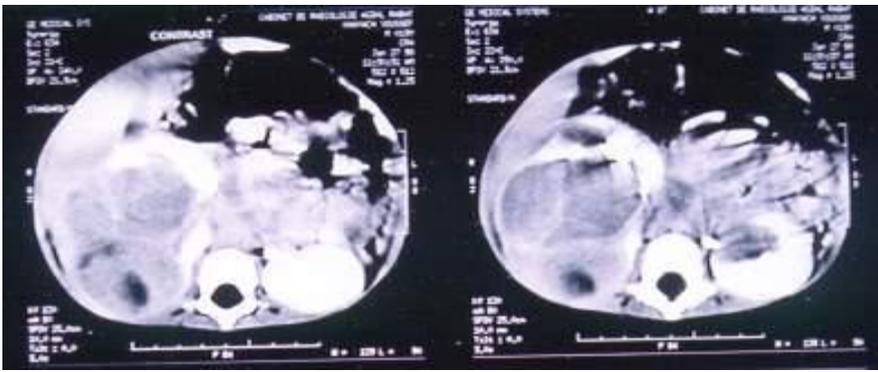
▶ Elle a rectifié le diagnostic de néphroblastome dans 2 cas (l'échographie abdominale ayant suspecté le diagnostic de neuroblastome). Il s'agit dans un cas d'un néphroblastome de siège exo-rénal.

▶ Elle a été utilisée dans 3 cas de néphroblastome bilatéral en montrant une tumeur rénale bilatérale et en précisant ses dimensions. Le scanner a confirmé dans ces 3 cas les données de l'échographie abdominale.

▶ Une rupture péri rénale a été notée dans 2 cas sous forme de plages spontanément hyperdenses péri-rénales.

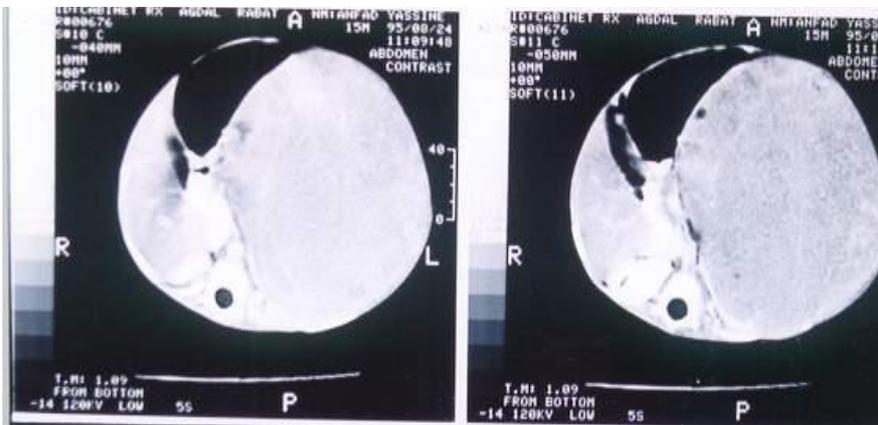
5) L'artériographie rénale

- Elle a été réalisée dans un seul cas (observation N° 89) dans le cadre du bilan pré opératoire d'un néphroblastome bilatéral.
- Elle a montré un volumineux processus polaire inférieur droit modérément vascularisé et refoulant l'artère mésentérique supérieure.



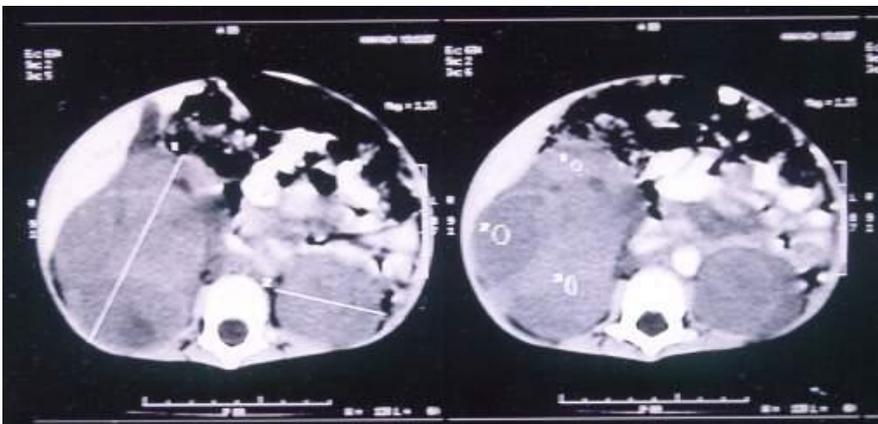
TDM abdominale :

masse abdominale en faveur d'un Néphroblastome droit



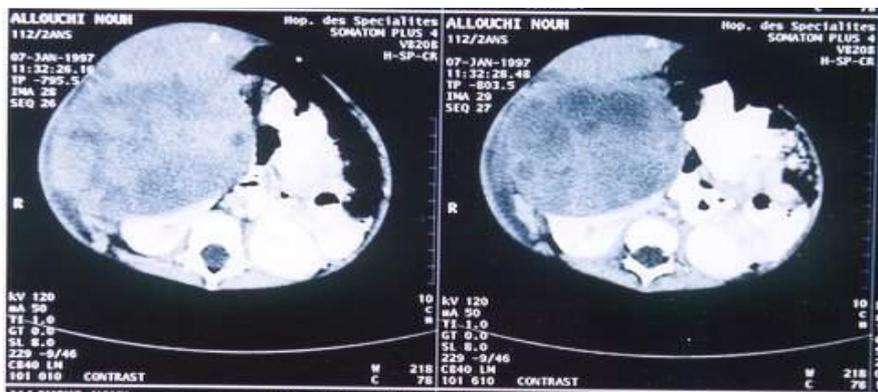
TDM abdominale :

masse abdominale en faveur d'un Néphroblastome gauche



TDM abdominale

après injection du produit de contraste : aspect TDM évoquant un Néphroblastome bilatéral



TDM abdominale

après injection du produit de contraste : aspect TDM évoquant un Néphroblastome éxo rénal

6) La radiographie du thorax

Elle a été faite chez tous les patients.

▶ elle a été normale dans 83 cas(92%), .

▶ elle a permis de mettre en évidence des métastases pulmonaires dans 7 cas (8%)

dont :

- 2 cas de métastase unique
- 3 cas de métastases multiples unilatérales
- 2 cas de métastases bilatérales.

7) La tomodesitométrie thoracique

▶ Faite chez 5 malades, ses indications ont été les suivantes :

- une radiographie thoracique anormale dans un cas,

- une radiographie thoracique douteuse dans deux cas,

- dans les deux derniers cas, le scanner thoracique a été fait alors que la radiographie thoracique a été normale.

▶ Le scanner thoracique a été normale dans 3 cas

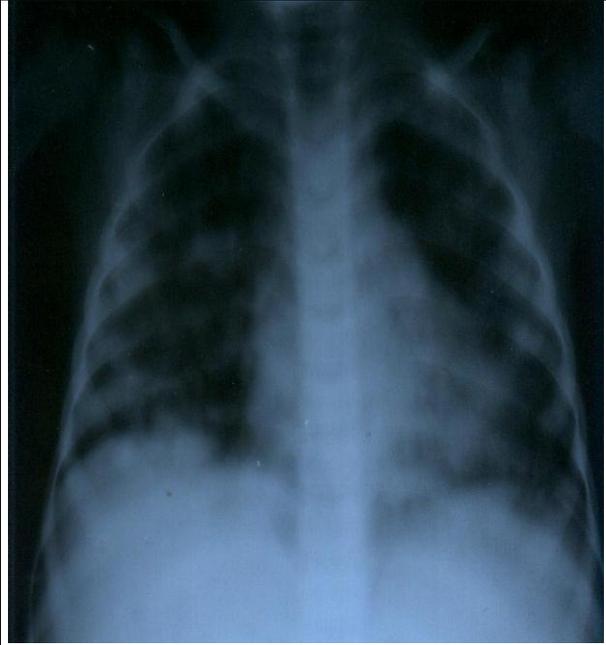
▶ Il a montré des métastases bilatérales dans 2 cas :

- dans le 1^{er} cas la radio du thorax a été normale,

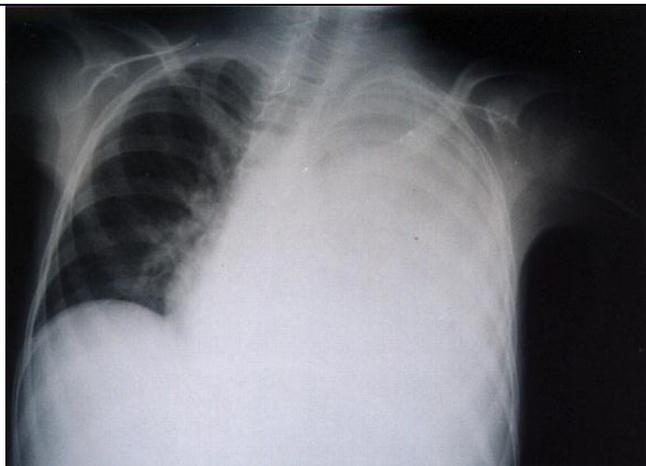
- dans le second cas elle a montré une métastase unique.



Radiographie du thorax de face : Métastase pulmonaire unique d'un Néphroblastome



Radiographie du thorax de face : Image en lachet de ballon



Radiographie du thorax de face : Poumon blanc



TDM thoracique : Métastase pulmonaire unique d'un Néphroblastome

8) La scintigraphie osseuse



Rx standard : métastase osseuse d'un sarcome rénal à cellules claires



Scintigraphie osseuse : métastase osseuse d'un sarcome rénal à cellules claires

Elle a été réalisée dans 5 cas (6 %), elle a montré « chez un enfant âgé de 9 ans, se présente

ntant avec des douleurs osseuses avec présence à l'examen clinique d'un nodule fronto-pariétal droit et d'une masse abdominale découverte de façon fortuite, plusieurs foyers d'hyperfixation (os frontal, os temporo-pariétal, 5^{ème} arc costal et branche ischio-pubienne). La biopsie du nodule fronto-pariétal a montré qu'il s'agit d'une métastase d'une tumeur du blastème, les catécholamines urinaires ont été normales. L'enfant a reçu une chimiothérapie pré opératoire pour néphroblastome métastatique, puis il a été opéré, l'histologie a été en faveur d'un néphroblastome triphasique, classé comme un stade III.

✓