



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
le vendredi 13 septembre 2024 à Poitiers
par **Mademoiselle Agathe Chiaverini**

**Métastases placentaires du neuroblastome facteur de mauvais pronostic ?
présentation de deux cas et revue de la littérature**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Michel Goujon

Membre : Madame le Docteur Carolyne Cancel

Directeurs de thèse : Madame le Docteur Marie Flores

Monsieur le Docteur Serge Milin



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOAD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kevin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénérologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale

- THULLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2026)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023) – **renouvellement 3 ans demandé – en cours d’instruction**
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d’adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice

- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)

- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAER Henri, botanique et cryptogamie
- FORTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VISSAT Bernard, chimie générale et minérale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

Remerciements

À mon jury, merci de me faire l'honneur d'être présent en ce jour important :

Monsieur Goujon, merci pour votre présence, depuis le tout début. Merci pour votre bienveillance, votre gentillesse et votre soutien. Je ne pouvais rêver mieux comme président de jury de thèse.

Marie, merci d'avoir accepté de m'accompagner pour ce travail. Merci pour ta douceur, malgré mes nombreux mails et mes inquiétudes ces derniers jours.

Serge, merci pour ton enseignement et la transmission de tes valeurs professionnelles. Tu es le modèle d'anapath que j'aspire à devenir.

Carolynne, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, j'espère que ce travail pourra vous apporter.

Merci à Richard, qui m'a tenu compagnie durant ces années laborieuses. Les dimanches avec toi étaient plus divertissants ! J'espère que ton second souffle sera aussi savoureux.

À mes amis pictaviens, qui ont rempli cet internat de beaucoup d'amusement :

Clara, entre le comité Jacquo, la coloc, le ski.. nos discussions et nos délires sont toujours un bonheur. Je suis heureuse de t'avoir rencontrée et j'espère continuer à partager ces aventures avec toi !

Cindy, ta tendresse et ton sourire sont tellement appréciables. Tu es une belle personne et ta présence depuis le début de cet internat m'est précieuse.

Julie, j'ai adoré partager ces années mémorables avec toi. Merci de ta présence, de ton entrain et de ta danse passe-partout ! Tu es une amie géniale.

Gwen, Claire-lou, Salomé, Solène, Jeanne, Clémence, on en a vécu des fous-rires. Merci d'avoir égayé cet internat !

Anat, Rémi, Sido, je suis ravie que nos chemins se soient croisés. Plus qu'une coloc, j'espère vivre encore de belles aventures avec vous !

À ces personnes rencontrées pendant l'internat, qui comptent aujourd'hui beaucoup :

Yoyo, merci d'avoir rangé mes chaussures sans râler, tu le fais si bien ! Merci de m'avoir ouvert les bras avec tant de générosité. J'ai hâte de me casser les dents sur des briques à nouveau, et de continuer à organiser des tas de surprises ensemble !

Astrid, ta bonne humeur est toujours très appréciable. Maintenant qu'on se rapproche géographiquement, on va pouvoir partager encore plus !

Coco, tu es une personne fascinante avec qui j'ai adoré discuter et pédaler. Merci de m'avoir reçue avec autant de simplicité.

Laurent et Martine, merci de m'avoir toujours accueilli avec tant de gentillesse. Merci pour vos conseils et votre bonne humeur, je suis heureuse de partager cette tranche de vie à vos côtés.

À ma famille, qui a été de près ou de loin un grand soutien dans ce long parcours :

Mes cousins, Théo, Baptiste, Mattéa, Noah, Anna, Corentin, Athénaïs. Les souvenirs d'une enfance joyeuse partagée avec vous me remplissent encore le cœur de joie.

Mima, tu es la grand-mère dont tout le monde rêve. Merci pour tes appels ou messages remplis de sourire, et ton émerveillement pour la vie. Merci de m'avoir transmis ces beaux yeux, qui nous font voir la vie en rose.

Sandrine et Jean-Mo, merci d'avoir toujours eu les mots. Merci de votre soutien, de votre joie de vivre et de votre amour inconditionnel. Votre philosophie de vie est inspirante.

Guillaume, merci de m'avoir toujours suivie. Ton équilibre entre calme et folie est un beau modèle.

Sarah, merci pour ton sourire et ton entrain. Merci pour tes encouragements et ton accueil toujours chaleureux.

Chantal, merci pour ton soutien, pour tes messages qui me font toujours chaud au cœur. Merci d'être toujours présente malgré la distance.

Xavier, merci de m'avoir toujours accueilli avec le sourire. Merci de prendre soin de notre famille.

Mamily, merci pour ces souvenirs remplis de gaieté. J'espère te rendre fière.

Maman, merci pour ton soutien infaillible. Merci d'avoir toujours cru en moi, même quand je n'y arrivais plus. Merci de m'avoir transmis ta sociabilité, qui m'a permis de me faire des amis extraordinaires et ton écoute empathique. Merci pour ta présence, ton écoute et ton amour. Tu es une merveilleuse maman.

Papa, ton soutien m'a été d'une grande force. Merci de m'avoir aidé à y croire et à relativiser, même dans les moments sombres. Merci pour tes conseils toujours pertinents qui me font encore grandir. Merci de m'avoir transmis ta perception de la vie et ton amour pour la liberté. Tu es un papa exceptionnel.

À mes amis, qui au fil des années, sont devenus une véritable famille :

Les coupines, ce groupe dans lequel j'ai grandi, en traversant les moments drôles et les moins drôles. Ce noyau qui ne fait que se renforcer, malgré nos différences de caractères et de chemin de vie. Merci de m'avoir toujours épaulé sans juger. Votre amitié m'est vitale.

Morgane, nos discussions sur ce banc sont inoubliables. Merci d'avoir été là. Merci pour ta joie de vivre et ta folie!

Clara, merci pour tes conseils et ton ouverture d'esprit. Merci d'être toujours là et de suivre mes aventures tout en partageant les tiennes.

Manon, tu veilles toujours sur nous. Merci de te préoccuper, de suivre nos vies dans les moindres détails et de toujours t'inquiéter pour notre épanouissement. Merci de ta générosité et de ton amitié si importante.

Alice, merci pour ta franchise toujours bienveillante. Merci pour ces soirées mémorables. Merci de m'avoir secoué quand il fallait.

Marie, ta liberté d'esprit me fascine. Merci pour ta jovialité et ton esprit aventurier ! Merci de toujours t'intéresser même à des km sur un voilier.

Laura, merci pour ta douceur et ta profonde bonté. Merci de m'avoir accompagné toutes ces années, je m'estime chanceuse de compter une si belle personne parmi mes amies.

Marlène, sans avoir besoin de parler tu sais. Merci pour ton écoute et tes conseils toujours avisés. La distance n'entache pas le lien auquel je tiens tant. Nos soirées perroquets me manquent ! Merci d'être toujours là.

Claire, depuis toute petite tu es un modèle pour moi. Ton honnêteté, ta sagesse et ta clairvoyance sont un exemple, tout comme ta garde-robe ! Tu es toujours présente, quoi qu'il arrive, et je t'en suis très reconnaissante. Merci d'être dans ma vie.

Alex, je t'ai toujours beaucoup admirée. Tu m'as tiré vers le haut tout en partageant de nombreux délires. Je suis heureuse que notre complicité traverse tous les aléas de la vie.

À la BCO, cette bande de débiles sans qui la médecine n'aurait pas eu la même saveur:

Lucille, nos chasses au trésor ont apporté un grand bonheur dans ma vie, et les organiser avec toi me comble de joie. Merci pour ta douceur et ta bienveillance. Ton amitié est un vrai trésor.

Alexis, merci pour ta malice et tes plaisanteries. Merci pour ton soutien et tes attentions dans les moments difficiles.

Nico, merci pour ton humour et ta bienveillance sans faille. Merci d'avoir égayé ces années et les prochaines dizaines à suivre !

Toto, merci pour ta gentillesse et ton côté barjo ! Ta présence à chaque bout de chemin me touche.

Paul, merci pour ton grain de folie. Même de loin, tu as toujours un œil protecteur qui m'est précieux.

Marie, j'espère que ces fou-rires vont continuer encore de longues années! Merci d'avoir toujours été concerné. Ton esprit fédérateur est inestimable. Je suis heureuse de t'avoir dans ma vie.

Gaultier, la coloc, les sorties supermarchés au ski, notre langage débile (impossible de le mettre par écrit).. j'adore délirer avec toi. Tu es un ami en or.

Camille, je te dois un peu cette réussite, sans toi je n'y serais pas arrivée. Merci de m'avoir toujours poussé vers le haut. Merci d'avoir été cette amie avec qui tout partager. Tu me manques, vivement les prochaines aventures !

Raph, merci pour ton naturel et ta bonne humeur. Tes crêpes seront toujours les meilleures !
Merci pour ta présence constante.

Cassou, merci pour ces discussions profondes. Merci pour ton affection et ta sensibilité. Merci d'avoir été là.

Hippo, ta philosophie est importante. Merci pour ton soutien et tes conseils pertinents.

Klara, merci pour ta générosité d'esprit. Tes grands sourires sont toujours un bonheur !

Jeanne, merci pour ta gaieté et tes conseils de cuisine.

Nao, merci pour ces semaines de coloc surimi! Merci pour ta joie de vivre.

Constance, merci pour ta bonté et ta bonne humeur.

Clémence, Chloé, Louis, Marine, Diane, Maximilien, merci d'avoir agrémenté le groupe de vos fantaisies !

À *Antoine*, sans qui la D4 aurait été insurmontable. Merci d'avoir été si débile avec moi, et d'avoir partagé les hauts et les bas.

À *mes sœurs*, qui sont les piliers de ma vie. Rien n'aurait été possible sans vous.

Cassandra, tu es la femme la plus forte que je connaisse. Ta volonté et ta profonde gentillesse resplendissent. Tu es toujours inquiète du bonheur des autres, et tu veilles si bien sur moi, avec une joie de vivre immense. Merci d'avoir fait preuve de courage et de résistance pour nous. Merci de toujours y croire. Ton avis et tes conseils sont précieux. Tu me manques tous les jours. Merci d'être la personne que tu es et merci d'embellir ma vie !

Eliot, merci de rendre ma sœur si heureuse. Merci pour ces soirées délirantes inattendues ! (oui je suis peut-être un peu dans l'extrême émotionnel).

Dadou, ta maturité est grandiose. Tu es devenue une femme brillante et ambitieuse tout en restant aimante et attentionnée. Tu as été mon soleil dans l'obscurité. Merci de m'avoir épaulé avec tant d'amour. Ta résilience est exemplaire. Merci de ta joie de vivre et de tes câlins aux arbres. Tu me manques quotidiennement. J'ai de la chance d'avoir une petite sœur aussi merveilleuse.

Alban, merci d'apporter cette sérénité à ma petite sœur. Merci pour ton enthousiasme perpétuel !

Enfin, à celui qui remplit mon quotidien de joie :

Mathieu, mon partenaire de pitreries, mon artiste, mon évidence..

Il y a trois ans, l'anis est devenu le parfum de l'amour, avec un grand H.

Notre complicité est magique. Ta spontanéité et ta folie font de moi la plus heureuse des patates.

Avec toi, la vie est devenue une aventure où tout est possible. Les prochaines s'annoncent encore plus excitantes.. what a life !

Je t'aime, PQTAM.

Table des matières

I. GENERALITES	8
Epidémiologie	8
Physiopathologie	8
Clinique	9
Imagerie	9
Biologie	9
Anatomopathologie	10
Histologie	10
Immunohistochimie	13
Biologie moléculaire	13
Statut du gène MCYN	13
Statut du gène ALK	14
Statut du gène ATRX	14
Ploïdie	14
Anomalies chromosomiques	15
Stadification du neuroblastome	15
Classification du risque	16
Traitements	19
II. MÉTASTASES PLACENTAIRES DU NEUROBLASTOME FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC ? PRÉSENTATION DE DEUX CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE	20
DESCRIPTION DE CAS	20
Cas n°1	20
Cas n°2	22
REVUE DE LA LITTÉRATURE	24
Méthodes	24
Résultats	25
Données maternelles	26
Clinique et découverte anténatale	26
Naissance et accouchement	27
Description tumorale	27
Placenta	28
Données moléculaires	28
Stade	29
Traitements	29
Survie	30
DISCUSSION	30
Données maternelles	30
Clinique et découverte anténatale	31
Naissance et accouchement	31

Description tumorale	31
Placenta	32
Données moléculaires	33
Stade	33
Survie	34
CONCLUSION	36
BIBLIOGRAPHIE	38

I. GENERALITES

Le neuroblastome est la tumeur maligne solide extra-crânienne la plus fréquente du jeune enfant. Elle appartient à la famille des tumeurs neuroblastiques périphériques, tumeurs d'origine embryonnaire résultant d'un développement anormal des cellules dérivant de la crête neurale à l'origine du système nerveux périphérique.

Epidémiologie

90% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de cinq ans, avec un âge médian de découverte de 18 mois. Son incidence annuelle est de 1 cas pour 100 000 enfants âgés de moins de 15 ans, soit environ 150 cas par an en France. ¹ Il n'y a actuellement pas de facteur de risque environnemental mis en cause ². Un article recense une réduction du risque de développement d'un neuroblastome par un apport adéquat en acide folique ³.

A ce jour, 1 à 2 % des patients atteints de neuroblastome ont des antécédents familiaux avec des anomalies génétiques identifiées comme une mutation du gène ALK, du gène PHOX2B ou une délétion partielle en 1p36 ou 11q14-23, ce qui pourrait constituer une prédisposition génétique. ⁴

Physiopathologie

Durant la vie fœtale, les cellules de la crête neurale migrent le long de l'aorte pour former de petits agrégats de cellules neuroblastiques.

La surrénale se forme par l'accumulation de ces nodules, systématiquement retrouvés à la fin du premier trimestre. Ils vont ensuite se différencier en cellules chromaffines de la médullosurrénale et leur nombre va diminuer progressivement jusqu'à la naissance.

Le processus tumoral du neuroblastome pourrait s'expliquer par une anomalie de différenciation de ces cellules et une prolifération incontrôlée. ⁵

Clinique

Le neuroblastome se développe ainsi le long du trajet des cellules de la crête, affectant principalement les glandes surrénales, l'abdomen et le thorax.⁶

Les symptômes initiaux sont très variables et dépendent du site de la tumeur primitive ou de l'atteinte métastatique associée. En effet, environ la moitié des neuroblastomes sont métastatiques au diagnostic.⁷ Les localisations préférentielles sont le foie, la moelle osseuse, l'os et la peau.⁷

Dans de très rares cas, le neuroblastome est d'apparition anté-natale. Il est alors possible de trouver de manière exceptionnelle, une atteinte placentaire associée.

Imagerie

L'examen de première intention pour la détection du neuroblastome est l'échographie⁸. Un scanner ou une IRM sera ensuite réalisé pour évaluer l'extension locale de la maladie.

La scintigraphie à la MIBG-I123 est l'examen de référence pour le bilan d'extension.⁸ L'IRM est indispensable si le neuroblastome est paravertébral pour évaluer l'extension intracanalair et le risque de compression médullaire.

Biologie

Les cellules malignes du neuroblastome sont des cellules immatures appartenant au système nerveux sympathique dérivant de la crête neurale. Elles sécrètent des catécholamines. La présence de leurs métabolites (l'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanylmandélique (VMA)) en excès dans les urines peut être détectée biologiquement et ainsi orienter rapidement vers un neuroblastome.

Dans les cas de neuroblastome anténatal, ces hormones peuvent rarement passer dans la circulation maternelle et engendrer des symptômes chez la mère (flush, palpitations, etc.).⁹

Anatomopathologie

Histologie

Le diagnostic histologique repose sur l'examen de tissu provenant de la tumeur principale ou d'un site métastatique parfois plus accessible.

A la réception du prélèvement, si possible, un échantillon de la tumeur est congelé pour la recherche ou d'éventuelles analyses ultérieures.

L'aspect macroscopique des tumeurs neuroblastiques périphériques est très variable. La taille peut varier de quelques millimètres à plusieurs dizaines de centimètres de diamètre. La présence de foyers nécrotiques ou hémorragiques et de calcifications oriente plutôt vers un neuroblastome.

Les tumeurs neuroblastiques périphériques sont des tumeurs constituées d'une composante tumorale neuroblastique et d'une composante schwannienne réactionnelle.

La composante schwannienne correspond au stroma de la tumeur. Les cellules tumorales trouvent les éléments dont elles ont besoin pour leur croissance dans ce stroma. Le stroma d'une tumeur est constitué des cellules de soutien du tissu dont provient la tumeur.

Dans le système nerveux périphérique, les cellules de soutien sont des cellules gliales appelées cellules de Schwann.

Ces cellules sont fusiformes avec un petit noyau allongé en forme de virgule et un cytoplasme fibrillaire.

La composante neuroblastique est composée de cellules nerveuses ganglionnaires tumorales dérivant des cellules nerveuses embryonnaires. Elles sont plus ou moins différenciées. La différenciation d'une cellule correspond à sa maturation, sa "spécialisation" vers un type cellulaire final. En histologie, plus elle est différenciée, plus elle ressemble à la cellule normale dont elle dérive.

L'examen histologique permet tout d'abord d'affirmer le diagnostic de tumeur neuroblastique périphérique (aspect morphologique et immunohistochimique), puis d'apprécier le pourcentage de la composante schwannienne et le degré de différenciation cellulaire afin de classer la tumeur.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe les tumeurs neuroblastiques périphériques en quatre catégories : le ganglioneurome et le ganglioneuroblastome mélangé qui sont des tumeurs d'évolution favorable, le ganglioneuroblastome nodulaire de pronostic intermédiaire et enfin le neuroblastome de mauvais pronostic.

Le neuroblastome est une tumeur neuroblastique périphérique à stroma pauvre (représentant moins de 50% de la tumeur).

Ils sont divisés en trois sous-types en fonction de la différenciation cellulaire et de la présence de neuropile (substance fibrillaire que l'on trouve dans le parenchyme cérébral, correspondant à l'entrecroisement des cellules gliales de soutien et de leurs prolongements).

➤ Neuroblastome différenciant : neuropile présent et cellules différenciées >5%

Les cellules tumorales différenciées ont l'aspect de neuroblastes avec un noyau élargi excentré et un nucléole unique proéminent au sein d'un cytoplasme éosinophile abondant.

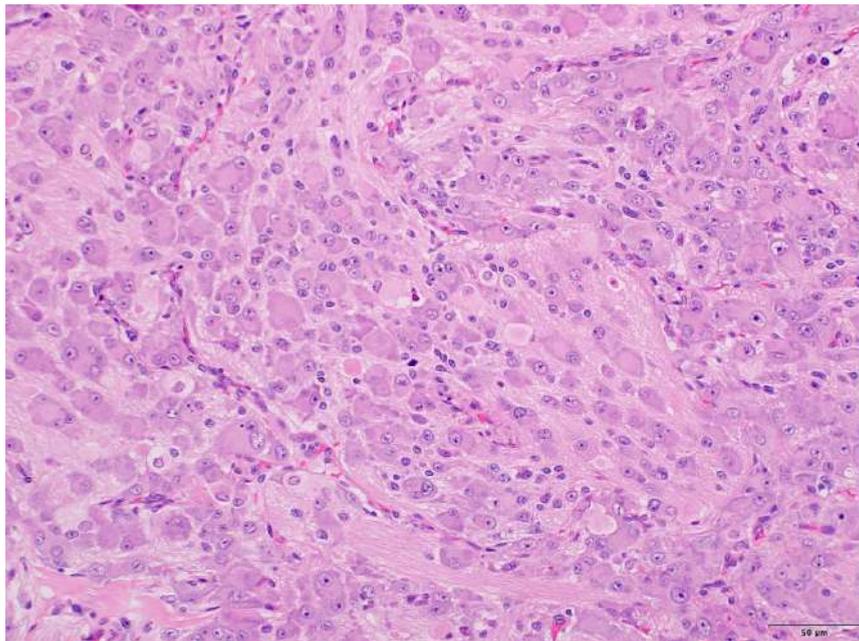


Image n°1 : neuroblastome différenciant (WHO classification of tumors online ¹⁰)

➤ Neuroblastome peu différencié (le plus fréquent) : neuropile présent et cellules différenciées <5%

Les cellules tumorales peu différenciées s'organisent parfois de manière circulaire autour du stroma fibrillaire pour former des rosettes d'Homer-Wright.

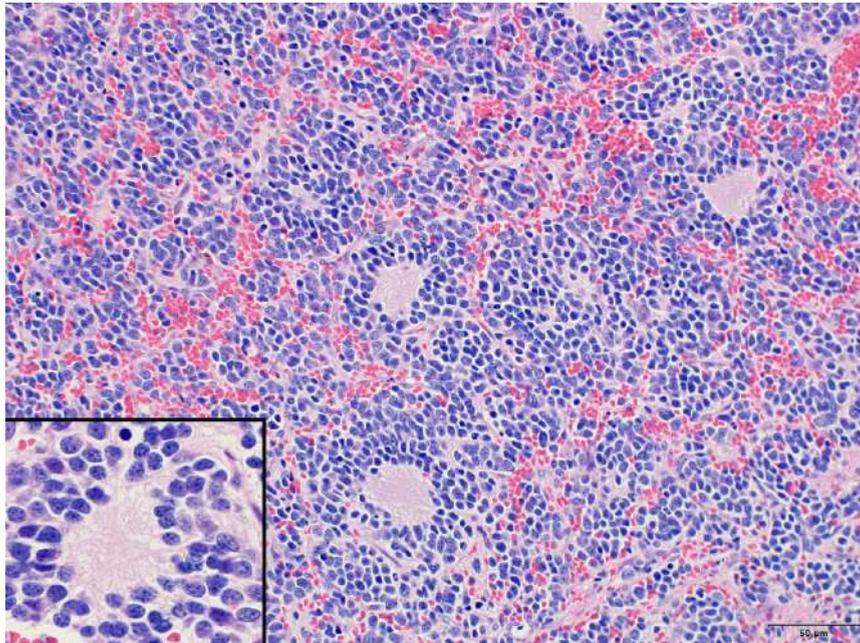


Image n°2 : neuroblastome peu différencié (WHO classification of tumors online ¹⁰)

➤ Neuroblastome indifférencié : neuropile absent et cellules indifférenciées.

La prolifération tumorale est faite de petites cellules rondes bleues uniformes à chromatine “poivre et sel”.

L’origine des cellules indifférenciées n’étant pas évidente morphologiquement, des marquages immunohistochimiques sont nécessaires pour affirmer la nature neuroblastique.

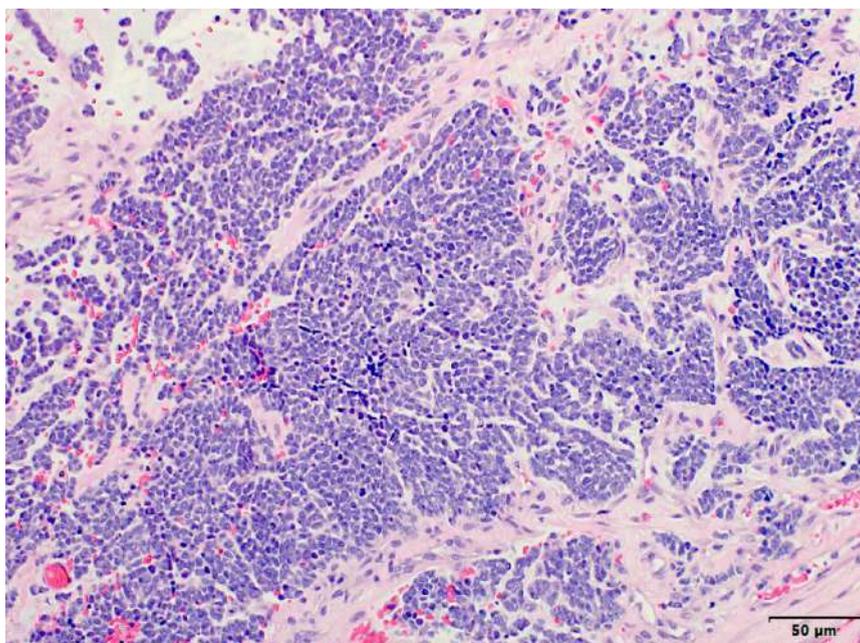


Image n°3 : neuroblastome indifférencié (WHO classification of tumors online ¹⁰)

Immunohistochimie

Les cellules neuroblastiques expriment les marqueurs immunohistochimiques suivants : neurofilament , GFAP , synaptophysine, chromogranine A et CD56 (marqueurs d'origine neuronale) ; Tyrosine Hydroxylase et PHOX2B (marqueurs de la crête neurale). L'anticorps anti-PHOX2B est le marqueur le plus spécifique du neuroblastome.

En pratique, une combinaison d'anticorps positifs en faveur du neuroblastome et négatifs pour les autres tumeurs de morphologie similaire est utilisée afin d'affirmer l'origine neuroblastique de la tumeur.

Le neuroblastome est d'évolution variable, dépendante de facteurs pronostics développés plus loin. L'analyse moléculaire en fait partie, il convient donc au pathologiste d'effectuer la demande et d'envoyer les prélèvements nécessaires au service de biologie moléculaire.

Biologie moléculaire

Après avoir posé le diagnostic de neuroblastome, le pathologiste envoie une partie du matériel tumoral pour l'analyse moléculaire afin d'évaluer les facteurs de mauvais pronostics.

Statut du gène MYCN

L'amplification du gène MYCN évaluée par hybridation in situ en fluorescence (FISH) correspond à l'augmentation du nombre de copies de ce gène au sein des cellules tumorales. Ce gène, situé sur le chromosome 2, est un facteur de transcription, ce qui explique que sa présence en grand nombre au sein du neuroblastome favorise une croissance tumorale plus rapide et constitue donc un facteur de mauvais pronostic majeur. On considère qu'il est amplifié lorsqu'on peut compter > 10 copies de gène par chromosome.

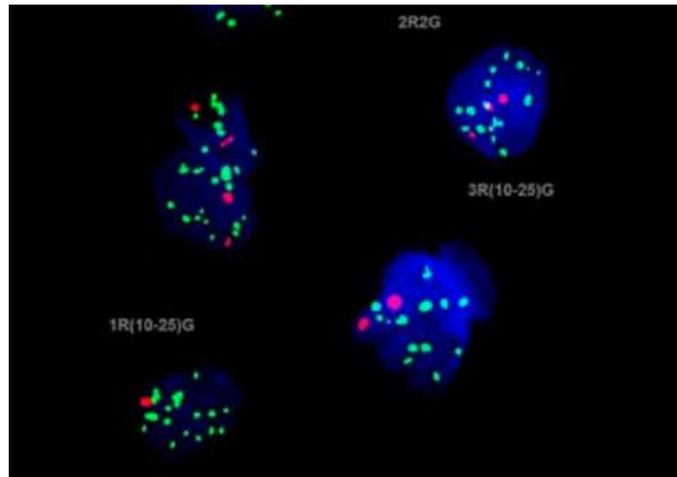


Image n°4

(tirée de l'article "MYCN Amplified Relapse Following Resolution of MYCN Nonamplified 4S Neuroblastoma With Placental Involvement: A Case Report and Review of the Literature" de Karin P S Langenberg-Ververgaert et al. (9))

Statut du gène ALK

Le gène ALK est un facteur de transcription qui participe à la prolifération des cellules souches et à la régulation de l'expression de MYCN en aval. Il est habituellement exprimé au début du développement du système nerveux puis son expression se raréfie à l'âge adulte. Des mutations du gène ALK au niveau de la tumeur entraînent une expression trop élevée de ce dernier, ce qui favorise la croissance des cellules neuroblastiques et l'amplification du gène MCYN.

Ces mutations sont retrouvées dans 85% des formes familiales (1-2% du total des neuroblastomes). (1)

Statut du gène ATRX

Des mutations du gène ATRX seraient corrélées au neuroblastome d'âge avancé (adolescent et jeune adulte) et de pronostic défavorable. ^{12 13}

Ploïdie

La ploïdie de la tumeur correspond à l'étude du nombre de chromosomes dans l'ADN tumoral. Elle est étudiée par cytométrie de flux, qui permet l'étude des anomalies chromosomiques de grande taille.

L'ADN normal contient 2 exemplaires de chaque chromosome, il est dit diploïde.

Un nombre de chromosomes supérieur à 2 (hyperploïdie) est en faveur d'une meilleure réponse à la chimiothérapie.

Anomalies chromosomiques

Le profil génomique de la tumeur est l'analyse du nombre de copies des gènes dans l'ADN tumoral. Il est étudié par la technique de CGH array, qui étudie des anomalies chromosomiques de plus petite taille en comparant l'ADN tumoral à un ADN non tumoral. Dans les neuroblastomes, la présence d'une délétion du bras court du chromosome 1 (1p), la délétion du bras long du chromosome 11 (11q) et le gain du bras long du chromosome 17 (17q) sont de mauvais pronostic.

L'étude de la signature moléculaire du neuroblastome permet d'évaluer le pronostic de la tumeur et de cibler la prise en charge thérapeutique. Aujourd'hui, seulement quelques paramètres moléculaires sont exploités pour l'évaluation pronostique : le statut du gène MYCN, l'absence de 11q et la ploïdie de l'ADN.

Les mutations des gènes ALK et ATRX et les variations chromosomiques n'ont pas encore été intégrées dans la classification du neuroblastome mais pourraient devenir de réelles cibles thérapeutiques.

Stadification du neuroblastome

La stadification actuelle repose sur l'atteinte locorégionale et à distance.

Deux systèmes de classification existent.

L'International Neuroblastoma Staging System (INSS) est le système international de stadification du neuroblastome le plus ancien. Il évalue l'atteinte tumorale en fonction de l'exérèse chirurgicale.

- Stade 1 : tumeur unilatérale d'exérèse chirurgicale totale possible.
- Stade 2A : tumeur unilatérale d'exérèse chirurgicale totale impossible.
- Stade 2B : tumeur unilatérale avec envahissement ganglionnaire homolatérale, d'exérèse chirurgicale totale possible.

- Stade 3 : exérèse chirurgicale totale impossible +
 - tumeur bilatérale avec ou sans envahissement ganglionnaire
 - tumeur unilatérale avec envahissement ganglionnaire controlatérale
 - tumeur développée le long de la colonne vertébrale avec atteinte ganglionnaire ou métastatique bilatérale.
- Stade 4 : métastases à distance
- Stade 4S : enfant < 12 mois avec tumeur unilatérale de stade 1, 2A ou 2B + une atteinte métastatique hépatique, cutanée ou spinale (dans ce dernier cas avec <10% de cellules tumorales).

Le système de stadification le plus récent pour le neuroblastome est l'**International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS)**. Il se base principalement sur les résultats d'examens d'imagerie effectués avant la chirurgie.

L'INRGSS divise le neuroblastome en 4 stades :

- Stade L1 : tumeur localisée à la région de la tumeur initiale, sans facteur de risque à l'imagerie.
- Stade L2 : tumeur étendue à une région voisine avec un ou plusieurs facteurs de risque à l'imagerie.
- Stade M : envahissement métastatique
- Stade MS : enfant < 18 mois + atteinte métastatique hépatique, cutanée ou spinale (dans ce dernier cas avec <10% de cellules tumorales).

Les facteurs de risques à l'imagerie ne sont pas développés précisément ici, il s'agit sans détailler de l'envahissement de vaisseaux principaux et de l'infiltration de structures adjacentes.

Classification du risque

Les stadifications pronostiques et thérapeutiques intègrent l'ensemble des facteurs pronostiques suivants:

- ❖ Age au diagnostic : un âge inférieur à 18 mois est corrélé à une évolution plus favorable.
- ❖ Stade de la tumeur (défini précédemment)
- ❖ Histologie tumorale : différenciation et index de mitose-caryorrhexie (MKI)
- ❖ Statut du gène MYCN
- ❖ Ploïdie
- ❖ Profil génomique

Deux classifications du risque sont utilisées pour catégoriser le neuroblastome.

Le Children's Oncology Group (COG) définit plusieurs catégories de risque en fonction des facteurs pronostiques suivants : le stade déterminé par l'INSS, l'âge, le statut du gène MYCN (amplifié ou non) et la ploïdie de l'ADN tumoral.

Neuroblastome à faible risque :

- Stade 1
- Stades 2A ou 2B sans amplification du gène MYCN
- Stade 4S avec histologie favorable et hyperploïdie mais absence d'amplification du gène MYCN.

Le neuroblastome à risque intermédiaire :

- Stade 3 + âge < 18 mois et absence d'amplification du gène MYCN.
- Stade 3 + âge ≥ 18 mois sans amplification du gène MYCN et histologie favorable
- Stade 4 + âge < 12 mois sans amplification du gène MYCN
- Stade 4 + âge entre 12 et 18 mois sans amplification du gène MYCN et histologie favorable mais avec hyperploïdie
- Stade 4S + âge < 12 mois sans amplification du gène MYCN mais histologie défavorable
- Stade 4S + âge < 12 mois sans amplification du gène MYCN et contenu en ADN normal (diploïde).

Le neuroblastome à risque élevé :

- Stade 2A ou 2B avec amplification du gène MYCN
- Stade 3 avec amplification du gène MYCN
- Stade 3 + âge > 18 mois sans amplification du gène MYCN mais histologie défavorable

- Stade 4 + âge < 12 mois avec amplification du gène MYCN
- Stade 4 + âge entre 12 et 18 mois avec amplification du gène MYCN
- Stade 4 + âge entre 12 et 18 mois avec contenu en ADN normal (diploïde)
- Stade 4 + âge entre 12 et 18 mois avec histologie défavorable
- Stade 4 + âge > 18 mois
- Stade 4S + âge < 12 mois avec amplification du gène MYCN

La classification International Neuroblastoma Risk Group (INRG) est un système plus récent. Ce système est basé sur le système de classification INRGSS ainsi que les facteurs pronostiques suivants : l'âge de l'enfant, l'histologie de la tumeur, le statut du gène MYCN, le profil génomique (en particulier du chromosome 11q) et la ploïdie de l'ADN.

Neuroblastome à très faible risque :

- Stade MS sans amplification MCYN

Neuroblastome à faible risque :

- Stade L2 différencié + âge \geq 18 mois sans amplification MCYN ni délétion 11q
- Stade M + âge < 18 mois sans amplification MCYN avec hyperploïdie

Neuroblastome à risque intermédiaire :

- Stade L2 différencié + âge \geq 18 mois sans amplification MCYN avec délétion 11q
- Stade L2 pauvrement différencié ou indifférencié âge \geq 18 mois sans amplification MCYN avec délétion 11q
- Stade L2 < 18 mois sans amplification MYCN avec délétion 11q
- Stade M + âge < 18 mois sans amplification MCYN et diploïde

Neuroblastome à risque élevé :

- Stade L2 pauvrement différencié ou indifférencié + âge \geq 18 mois avec amplification MCYN
- Stade M + âge < 18 mois avec amplification MCYN
- Stade M + âge \geq 18 mois sans amplification MCYN
- Stade MS sans amplification MCYN avec délétion 11q
- Stade MS avec amplification MCYN

Traitements

Neuroblastome à faible risque :

La moitié des neuroblastomes sont classés en bas risque. Leur taux de guérison étant excellent, la prise en charge consiste généralement en une exérèse chirurgicale ou une simple surveillance rapprochée. Si la tumeur est non résécable ou que la maladie est symptomatique, une chimiothérapie de faible intensité peut être administrée.

Neuroblastome à risque intermédiaire :

Le protocole thérapeutique comporte 2 à 8 cures de chimiothérapie néoadjuvante accompagnée d'une exérèse chirurgicale si réalisable.

Dans certains cas, une radiothérapie complémentaire et un traitement d'entretien sont nécessaires.

Neuroblastome à risque élevé :

La prise en charge des neuroblastomes à risque élevé est plus longue et plus agressive. Elle débute par 8 cures de chimiothérapie d'induction dans le but de réduire le volume tumoral et les métastases et faciliter ainsi la chirurgie.

Deuxièmement, une exérèse chirurgicale est réalisée pour retirer la totalité de la tumeur si possible.

Après la chirurgie, une chimiothérapie de consolidation à hautes doses est administrée afin de détruire les cellules tumorales persistantes dans le corps. Pour contrer la toxicité de cette chimiothérapie sur les cellules saines du malade, une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (cellules à l'origine des cellules sanguines) est réalisée en parallèle. Les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse sont recueillies avant la chimiothérapie à haute dose, et elles sont réinjectées au patient à la fin des cycles.

Quelques semaines après l'autogreffe, une radiothérapie au niveau de la zone tumorale est effectuée pour compléter le traitement et diminuer le risque de récurrence locale.

Pour terminer, un traitement d'entretien permet de limiter le risque de rechute.

Il consiste en l'administration d'un anticorps anti-GD2 (le dinutuximab bêta) et d'acide rétinoïque (dérivé de la vitamine A).

L'anti-GD2 permet aux cellules immunitaires du malade de cibler les cellules neuroblastiques et l'acide rétinoïque favorise la différenciation des cellules tumorales en cellules moins agressives.

II. MÉTASTASES PLACENTAIRES DU NEUROBLASTOME FACTEUR DE MAUVAIS PRONOSTIC ? PRÉSENTATION DE DEUX CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Le neuroblastome est la première tumeur maligne solide extracrânienne pédiatrique et représente la deuxième cause de tumeur anténatale après le tératome.

Métastatique dans la moitié des cas au diagnostic, certaines métastases du neuroblastome, si isolées, sont étiquetées comme de faible risque (stade 4S dans la classification du INSS ou stade MS dans la classification INRGSS).

Lorsque le neuroblastome se développe pendant la période fœtale (moins de 5 % des neuroblastomes ¹⁴), il est principalement diagnostiqué de manière fortuite sur une des échographies obligatoires, majoritairement celle du 3ème trimestre ¹⁴. Dans ce cas, il est généralement classé de stade 4S selon la classification INSS ¹⁵.

Les données épidémiologiques concernant l'atteinte placentaire secondaire sont très rares dans la littérature, du fait du très faible nombre de cas et donc d'étude. Cet élément n'est pas clairement pris en compte dans les différentes classifications pronostiques. Certaines études classent les neuroblastomes avec atteinte placentaire comme de faible risque, quand d'autres suggèrent qu'elle entraînerait une morbidité maternelle importante et une mortalité néonatale de 100 %. ¹⁶

Notre étude a pour but de mettre en évidence si l'atteinte placentaire dans le cadre d'un neuroblastome néonatal aurait un impact sur le pronostic de l'enfant.

Dans ce cadre, nous avons dans un premier temps décrit deux cas de neuroblastome anténatal avec métastases placentaires pris en charge au CHU de Poitiers et réalisé une revue de la littérature. Puis nous avons comparé leurs caractéristiques avec les neuroblastomes anténataux sans métastases placentaires.

DESCRIPTION DE CAS

Cas n°1

Il s'agit d'une patiente de 24 ans, deuxième geste (IVG précédent) nullipare. La grossesse se déroule normalement avec des marqueurs sériques à 1/675.

A l'échographie du 3ème trimestre, le fœtus présente une anasarque associée à une hépatomégalie majeure, un petit thorax et une masse dans la loge rénale gauche. L'échographie de contrôle constate également un oligoamnios et un placenta volumineux.

A 32 semaines d'aménorrhée (SA) et 5 jours, la jeune femme déclare une pré éclampsie avec hypertension artérielle et prise de poids dans un contexte d'œdèmes.

A 32 SA et 6 jours, une césarienne d'urgence pour sauvetage materno-fœtal est réalisée conduisant à la naissance d'une petite fille de 2860g. L'Apgar initial est de 6, puis 7 à 5 min. Le nouveau-né présente ensuite rapidement une défaillance multi viscérale (insuffisance rénale et hépatique). Elle est prise en charge en réanimation mais son état se dégrade rapidement avec apparition d'une anémie profonde (7g/dl-1), d'un œdème cutané important et diffus, ainsi qu'une hépatosplénomégalie majeure sans ascite. Le décès survient à 13 jours de vie.

Dans ce contexte de pré-éclampsie, le placenta est envoyé dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologique.

L'examen macroscopique retrouve principalement une hypertrophie 1013g soit > 90 ème percentile pour l'âge gestationnel et un rapport poids du placenta sur poids du fœtus de 35.4% soit > 90 ème percentile pour l'âge gestationnel selon les courbes établies à partir des données des Dr D. Carles et Dr AL. Delezoide (Masson)) et un aspect pâle.

L'examen microscopique décrit des villosités œdématiées voire hydropiques avec un axe conjonctif élargi et clarifié.

Certaines villosités présentent au sein des axes vasculaires des cellules basophiles plus ou moins cohésives, de petites tailles réalisant par endroit des aspects de rosettes.

Leur noyau est hyperchromatique avec un cytoplasme peu abondant formant une fine collerette péri nucléaire.

En immunohistochimie, ces cellules expriment les marqueurs neuro-endocrines (synaptophysine et chromogranine) et présentent un index de prolifération (Ki67) de 100%.

Le diagnostic d'atteinte placentaire sous la forme d'embolies tumorales intra-villositaires dans le cadre d'un neuroblastome anténatal est alors retenu.

Le diagnostic de neuroblastome est ensuite confirmé sur les résultats du myélogramme. La notion de quelques amas de cellules de grande taille dans le compte rendu fait évoquer un pourcentage <10% de cellules tumorales infiltrant la moelle osseuse.

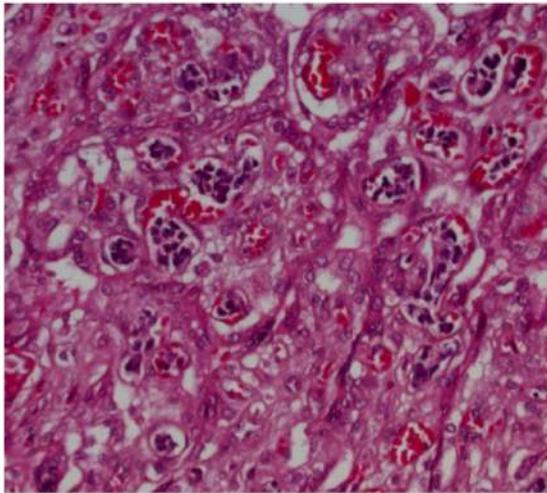


Image n°5 : axes vasculaires des villosités comblés de cellules au noyau hyperchromatique (coloration HES x20)

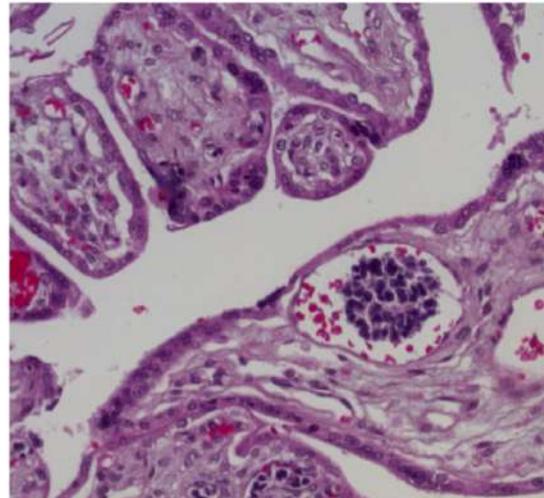


Image n°6 : cellules tumorales "en rosette" au sein des capillaires des villosités (coloration HES x40)

La patiente n'a pas eu de symptôme post partum et a pu conduire deux grossesses sans anomalie par la suite.

Cas n°2

Il s'agit d'une patiente de 25 ans, primigeste nullipare. Sa grossesse se déroule sans particularité en dehors d'une découverte de thrombopénie à 32 SA et 5 jours (123000 plaquettes).

A 36 SA elle présente une rupture prématurée des membranes dans un contexte de pré éclampsie compliquée d'un HELLP syndrome : hypertension (systole à 135 mmHg et diastole à 85mmHg), œdème, protéinurie (4.33 g/24 heures), thrombopénie (100000) et cytolysse hépatique.

A 36 SA et 1 jour, il est décidé de réaliser une césarienne en urgence pour sauvetage materno-fœtal (rythme cardiaque plat) conduisant à la naissance d'une petite fille de 3000g. L'Apgar initial était de 6, puis de 9 à 5 min.

L'état de l'enfant se dégrade rapidement avec apparition d'une franche hépatomégalie, ascite, anémie majeure (8.9 g/dl-1) et œdèmes sous-cutanés.

Devant l'absence de diagnostic, une laparotomie exploratrice est réalisée mais s'avère non contributive.

L'aggravation de la défaillance multi viscérale conduit au décès à 3 jours de vie.

En post mortem, un scanner du corps entier et une biopsie hépatique sont réalisés.

La tomodensitométrie met en évidence une masse surrénalienne gauche et la biopsie hépatique montre une infiltration tumorale par des cellules neuroblastiques.

Dans ce contexte, le placenta est analysé à titre systématique dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologique.

L'examen macroscopique met en évidence une thrombose intervillieuse de 1.5 cm de diamètre. Le placenta pèse 200 g (soit <10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel et un rapport poids du placenta sur poids du fœtus (P/F) de 6% soit < 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel selon les courbes établies à partir des données des Dr D. Carles et Dr AL. Delezoide (Masson)).

L'examen microscopique montre de grandes villosités œdémateuses et un excès d'amas nucléaires au niveau du trophoblaste périvillositaire. Des cellules basophiles isolées ou en amas sont mises en évidence au sein des axes vasculaires. Ces cellules présentent un cytoplasme réduit et un noyau hyperchromatique. Elles expriment la synaptophysine en immunohistochimie.

Ces examens sont en faveur d'un neuroblastome surrénalien gauche avec localisations secondaires hépatique et placentaire.

Le diagnostic de neuroblastome est par la suite confirmé sur le résultat d'un myélogramme avec une atteinte de < 10 % de la moelle osseuse.

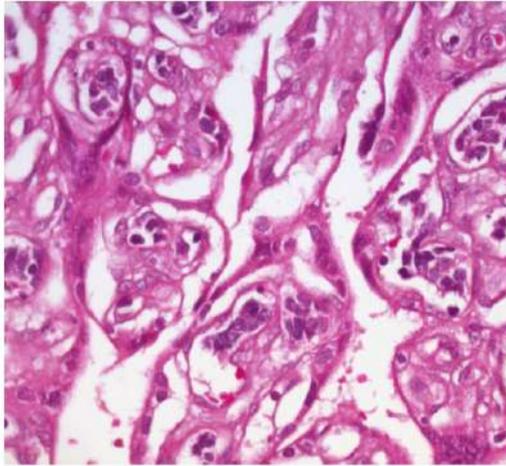


Image n°7 : axes vasculaires des villosités comblés de petites cellules au noyau hyperchromatique (coloration HES x40)

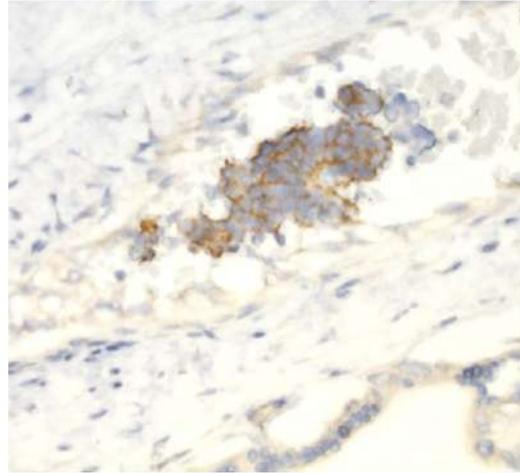


Image n°8 : expression des marqueurs neuro endocrine par les cellules tumorales (immunohistochimie anti-chromogranine A x40)

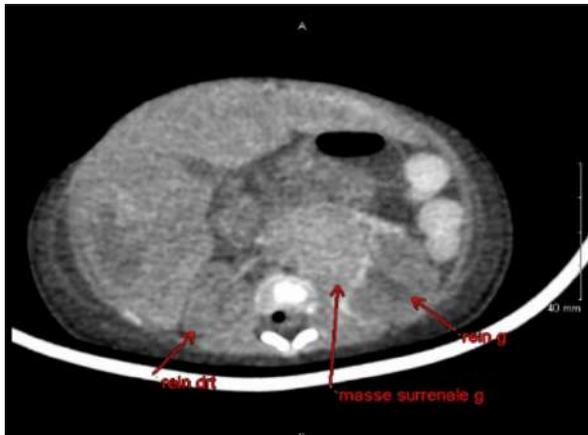


Image n°9 : masse développée à partir du pied interne de la surrenale gauche (coupe transversale du scanner post-mortem).
Drt= droit ; g= gauche

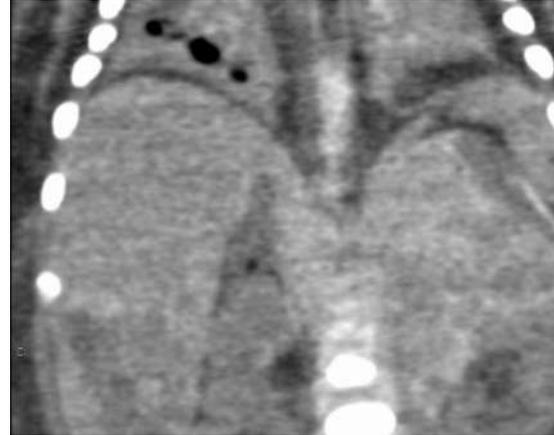


Image n°10 : masse surrenalienne gauche (coupe frontale du scanner post-mortem)

La patiente n'a pas eu de symptômes en post partum et a pu conduire deux grossesses sans anomalies par la suite.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Méthodes

Pour ce travail, nous avons utilisé comme principale base de recherche PubMed.

Nous avons sélectionné tous les articles recensant des cas de neuroblastome avec métastases placentaires en recherchant les termes "placenta" et "neuroblastome". De 1961 à aujourd'hui, 23 cas ont été décrits dans la littérature.

Résultats

Les résultats principaux sont présentés dans le tableau n°1.

	Auteurs	Sexe enfant	Site primitif	Stade au diagnostic	Metastases	Décès
Cas n°1	Sirauss, Driscoll (26)	F	surrénale G	4	Foie, coeur, poumon, surrénale D, intestin, ganglion, pancréas	in utero (33 SA)
Cas n°2	Sirauss, Driscoll (26)	F	surrénale D	4	Foie, poumon, surrénale G, ganglion, placenta	5h
Cas n°3	Anders, Kindermann, Pleifer (9)	NR	Thorax	4	multiples	19 jours
Cas n°4	Anders, Kindermann, Pleifer (9)	F	surrénale D	4	Foie placenta poumon	17 jours
Cas n°5	Jurkovic, Fric (27)	M	inconnu	4S		accouchement
Cas n°6	Johnson Jr, Halbert (28)	NR	surrénale	4	surrénales, foie poumon, cerveau	2 jours
Cas n°7	Perkins, Kopp, Haust (29)	F	inconnu			in utero
Cas n°8	Van der Slikke, Balk (30)	M	surrénale D	4	foie, surrénale G MO, pancréas, diaphragme, ganglion	in utero
Cas n°9	Smith, Chan (31)	F	surrénale G	4	foie, surrénale D	97 jours
Cas n°10	Smith, Chan (31)	F	surrénale G	4	surrénale D, foie, rein, MO, rate, coeur, poumon, pancréas, ganglion, ovaïres, cerveau, thyroïde, oreille moyenne, intestin	21 jours
Cas n°11	Newton, Louis, Dalton, et al (32)	M	surrénales bilat	4	foie, poumon, cerveau, MO	accouchement
Cas n°12	Mutz, Sterling (15)	NR	surrénale D	4S	foie	20 h
Cas n°13	Lynn, Parry, Morgan, et al. (33)	F	surrénale D	4	foie, poumon	26 jours
Cas n°14	Ohyama, Kobayashi, Aida, et al. (34)	M	surrénale G	4	Foie, oeil G, MO	non (vivant à 14 mois)
Cas n°15	Ohyama, Kobayashi, Aida et al. (34)	NR	surrénale G	4S	MO	non (vivant à 8 mois)
Cas n°16	Rivasi, Gasser, Collina et al. (21)	F	médiastinale postérieure	4	cerveau, foie surrénale	in utero (28 SA)
Cas n°17	Le Bouar, Lassel, Lœuillet-Divot, et al. (35)	M	surrénales bilatérales	4	Foie, pancréas, poumon, MO, peau, muscle, méninges, cerveau	in utéro (34 SA)
Cas n°18	Allen, Dress, and Moore. (16)	F	surrénale G	4S	Foie	4 jours
Cas n°19	Tesanic, Habek, Vasilij, Stanojevic (36)	F	abdomen D	4S		2,5 heures
Cas n°20	Inoue, Ito, Nakamura, et al. (37)	F	surrénale D	1		non (vivant à 4 mois)
Cas n°21	Kume, Morikawa, Ogawa, et al (38)	NR	surrénale G	4	Foie, surrénale D, vaisseaux, coeur, poumon, rein, estomac, intestin, rate, MO, thyroïde, testicule, nerf	in utero (27 SA)
Cas n°22	Sung Hyeon Park, Jung-Man Namgoong, Kyeong Nam Ko. (24)	M	surrénale G	4S	Foie	73 jours
Cas n°23	Langenberg-Ververgare, Renzi, Chung et al. (39)	M	surrénale D	4S	Foie	non (vivant à 36 mois)
Cas n°24	Cas n°1	F	surrénale G	4S	MO (<10%)	13 jours
Cas n°25	Cas n°2	F	surrénale G	4S	Foie MO (<10%)	3 jours

F : féminin
M : masculin
NR : non renseigné
MO : moelle osseuse

Tableau n°1 : principaux résultats regroupant les cas de notre revue de littérature et ceux du CHU de Poitiers

Concernant les données supplémentaires que nous avons pu extraire de cette étude:

Données maternelles

L'âge moyen des mères est de 28 ans (allant de 21 à 37, avec un âge médian de 29 ans).

Elles n'ont pas d'antécédent médical particulier en dehors d'une hyperthyroïdie rapportée dans un cas.

Le statut gestationnel est connu pour 14 femmes sur les 25 (7 (28%) sont primigestes et 6 (24%) deuxième geste, 1 (4%) femme est troisième geste).

La parité est connue pour 12 femmes (4 (16%) sont nullipares, 7 (43%) primipares et 2 (8%) multipares)

Concernant les symptômes maternels, 5 femmes présentent une pré-éclampsie (20%), 2 sont hypertendues avec œdèmes mais sans protéinurie et 18 ne présentent pas de symptômes. Aucune atteinte tumorale métastatique maternelle n'est décrite.

Clinique et découverte anténatale

La présence d'une tumeur fœtale est découverte en anténatal chez 9 femmes, lors d'une échographie de routine, principalement celle du 3ème trimestre (entre 24 et 36 SA). Pour 2 femmes, la tumeur est découverte à la naissance et pour 5 femmes, après la naissance.

Pour les 9 dernières femmes, la temporalité du diagnostic n'est pas décrite.

Au niveau biologique, les valeurs des catécholamines urinaires ne sont indiquées que pour 6 enfants (test réalisé à la naissance), mais elles sont à chaque fois supérieures à la normale.

Concernant les symptômes pédiatriques, 17 fœtus (68%) sont atteints d'œdème (hydrops, anasarque ou ascite). Une hépatomégalie est présente chez la moitié des enfants.

Le liquide amniotique est en excès (hydramnios) chez 4 (16%) fœtus et insuffisant (oligoamnios) chez 2 (8%).

Naissance et accouchement

Le terme moyen est entre 35 et 36 semaines d'aménorrhées (allant de 26 et 40 SA avec une médiane à 36SA).

Le mode d'accouchement est par voie basse pour 6 femmes et par césarienne pour 8 femmes dont 6 en urgence pour sauvetage materno-fœtal. Il est inconnu pour 11 cas.

Le sexe de l'enfant est majoritairement féminin (13 (52%) contre 7 (28%) de sexe masculin et 5 (20%) inconnu).

Le poids moyen des enfants à la naissance est de 2848 g (allant de 1100g à 4900g avec une médiane de 2800g).

Description tumorale

Dans la majorité des cas (20 soit 80%), le neuroblastome est d'origine surrenalienne, avec une nette prédilection pour le côté gauche (10 (40%) contre 7 (28%) du côté droit et 2 (8%) bilatéraux).

Pour les 20% restants, 2 sont d'origine inconnue (refus d'autopsie), une tumeur provient du thorax, une du rachis et une de l'abdomen.

La taille tumorale est connue dans 5 cas avec une moyenne de 4.9 cm (allant de 3 à 7,8 cm avec une médiane de 4 cm).

Dans le cadre des métastases, la première localisation est le foie (19 soit 76%), puis la moelle osseuse (14 soit 56%) et le poumon (9 soit 36%). L'atteinte cérébrale est de 5 soit 20%. Dans 4 soit 16% des cas, les ganglions et le pancréas sont envahis et les intestins et le cœur dans 3 soit 12% des cas. Les organes les moins fréquemment touchés sont les yeux, les reins, la rate

et la thyroïde (2 cas soit 8% chacun) et la peau, les méninges, l'estomac, les testicules, les muscles, le diaphragme (1 cas soit 4% chacun).

Lors d'un neuroblastome primitif surrénalien l'atteinte bilatérale est de 6 soit 24%.

Placenta

L'examen macroscopique décrit principalement des placentas hypertrophiques, avec un poids moyen de 797g (allant de 200 à 1200 avec une médiane de 750g) soit une percentile > 90 pour le terme.

Le rapport P/F moyen est de 4.1 (allant de 1,2 à 15 avec une médiane de 2,9).

3 placentas sont décrits pâles et 6 comme ayant des villosités hydropiques.

L'examen histologique met en évidence des villosités œdémateuses et immatures, élargies par la présence de petites cellules rondes hyperchromatiques, parfois disposées en rosettes, au sein des capillaires.

Certaines villosités sont ponctuées de foyers de nécrose et de microcalcifications.

Dans un des placentas, les cellules sont aussi retrouvées dans l'espace intervilloux correspondant au système vasculaire maternel.

Lorsque l'étude immunohistochimique a été réalisée, elle montre l'expression des marqueurs neuroendocrines (synaptophysine, chromogranine A, CD56), NSE, neurofilament et NB-84 et l'absence de marquage de cytokératine, PS100, desmine, LCA (antigène leucocytaire commun) et CD99.

Données moléculaires

L'étude moléculaire est réalisée dans 7 cas.

4 analyses du gène MYC sont réalisées sur le placenta et concluent à un neuroblastome sans amplification.

Dans deux cas, l'analyse est réalisée sur les biopsies hépatiques, et montre également un profil MYC non amplifié. Une cytométrie en flux est faite et montre dans un cas une diploïdie associée à une perte du chromosome 1p et l'autre une diploïdie sans perte du chromosome 1p.

L'une des tumeurs attire l'attention par l'évolution de son profil moléculaire. Il s'agit d'un neuroblastome récidivant à 20 mois après traitement par chimiothérapie (cyclophosphamide et étoposide avec radiothérapie hépatique). La première analyse par FISH réalisée sur le placenta ne montre ni amplification du gène MYC ni anomalie chromosomique. La nouvelle analyse après rechute faite sur la tumeur surrénalienne montre cette fois une amplification de MYC et une perte des chromosomes 1p et 16 p ainsi qu'un gain des 7q et 17q.

Stade

En appliquant la classification INSS, 9 neuroblastomes sont classés de stade 4S (6 avec métastases hépatiques, 4 avec atteinte myéloïde et 1 avec les deux atteintes).

14 tumeurs sont classées en stade 4 au vu de leurs multiples métastases et un cas est classé en stade 1.

Le dernier cas est inclassable par insuffisance de données.

Traitements

5 enfants ont été traités par chimiothérapie (contenant chacune du cyclophosphamide) dont 3 associés à la radiothérapie.

Dans 2 cas, des échanges sanguins ont été réalisés.

Survie

7 enfants sont mort-nés contre 18 (72% de naissances vivantes). 14 enfants sont décédés par la suite avec une moyenne de 19,7 jours de vie (allant de 0 à 97 jours avec une médiane de 8,5 jours).

Seuls 4 enfants soit 16% sont vivants (à 4, 8, 14 et 36 mois).

Les données de survie en fonction du stade sont indiquées dans le tableau n°2.

Stade	Décès	Vivants
I	0	1
4S	7	2
4	13	1

Tableau n°2 : nombre de cas en fonction du stade et de la survie

DISCUSSION

Données maternelles

Une étude récente rapporte la présence de pré-éclampsie en cas de localisation placentaire d'un neuroblastome ¹⁴. Ici, 20% des femmes en développent, ce qui représente un pourcentage bien plus élevé que dans la population générale en France où 1 à 2 % des grossesses s'accompagnent de pré-éclampsie ¹⁷. Ce phénomène pourrait s'expliquer par plusieurs mécanismes : la production de catécholamines par les cellules tumorales, une obstruction des vaisseaux placentaires par embolies tumorales ou un hydrops entraînant un syndrome miroir chez la mère.

Même si aucune atteinte métastatique maternelle n'a été décrite, suggérant une barrière fœtoplacentaire efficace contre la dissémination tumorale, les catécholamines passent parfois dans la circulation maternelle. Cette constatation suggère qu'une pré-éclampsie chez la femme pourrait conduire à faire doser les cathécolamines chez la mère et rechercher une tumeur neuroblastique chez le fœtus. .

Clinique et découverte anténatale

Dans notre étude, les tumeurs ont été détectées entre la 24 et la 36^{ème} SA, ce qui est sensiblement comparable aux données du neuroblastome congénital (entre 33 et 36 SA) ^{14 18}

Naissance et accouchement

La majorité des enfants sont nés par césarienne, presque toutes en urgence, entre la 35^e et la 36^e semaine d'aménorrhée, soit légèrement avant le terme.

La majorité du temps, il n'y pas d'accouchement prématuré pour un neuroblastome prénatal, mais si des signes d'aggravation apparaissent à l'échographie (hydrops, élargissement de la surrenale ou métastases), la délivrance après maturation pulmonaire est indiquée. Dans ces cas, le mode d'accouchement est à discuter car dystocie et hémopéritoines ont été rapportés lors d'un accouchement vaginal. ¹⁸

Dans notre étude, les femmes portant un enfant atteint de neuroblastome avec métastase placentaire présentent un risque plus élevé d'accouchement par césarienne d'urgence, ce qui soulève la question de l'intérêt d'un déclenchement autour de la 35^e semaine d'aménorrhée pour permettre aux femmes d'accoucher sans urgence, dans de meilleures conditions, sans pour autant entraîner une naissance trop prématurée. Cela permettrait également de mieux préparer l'arrivée de l'enfant s'il est à risque de soins intensifs.

Dans notre étude, une prédominance féminine des enfants est observée, qui va à l'encontre des données recueillies par une étude récente montrant une prédominance masculine de ces tumeurs. Cet article suggère que ces disparités pourraient être liées à la sécrétion hormonale différente en fonction du sexe, notamment les corticostéroïdes. ¹⁹

Une étude plus poussée serait intéressante pour savoir si le sexe féminin est plus péjoratif que le sexe masculin.

Description tumorale

Dans notre étude, lorsque le neuroblastome provient de la surrenale, il touche préférentiellement la surrenale gauche, comme décrit dans un article très récent, mais à

l'inverse d'une revue sur les neuroblastomes congénitaux décrivant une prédominance à droite^{19 14}. Nous pourrions émettre l'hypothèse que l'asymétrie développementale pourrait être en lien avec l'anatomie différente du pédicule vasculaire. En effet la veine surrénale droite a un trajet ascendant et vient se jeter directement dans la veine cave inférieure alors que la veine surrénale gauche a un trajet descendant et déverse son sang dans la veine rénale gauche, avant d'atteindre la veine cave inférieure.

Kazuaki Tokiwa et al. ont travaillé sur le drainage lymphatique des neuroblastomes²⁰. Ils ont mis en évidence un premier relais ganglionnaire au niveau des ganglions de l'artère rénale pour le neuroblastome surrénalien gauche, et au niveau des ganglions autour de la veine azygos pour le côté droit. Cette différence pourrait peut-être avoir un rôle sur les localisations métastatiques.

De ce fait, nous pourrions envisager que le neuroblastome puisse survenir des deux côtés sans prédominance, mais que l'atteinte de la surrénale gauche plutôt que droite soit associée à un pronostic moins favorable ou à un risque plus élevé de métastase placentaire.

Cependant aucune étude n'a apporté de preuves, les raisons de cette prédominance restent encore à explorer.

Placenta

L'examen macroscopique retrouve principalement des placentas hypertrophiques, avec un poids moyen de 824g, alors qu'un placenta à terme pèse normalement autour de 500g. Cette placentomégalie pourrait s'expliquer par le blocage des vaisseaux sanguins par les embolies tumorales, par une réponse immunitaire augmentée ou encore en réponse à l'anémie fœtale secondaire à l'infiltration de la moelle osseuse.

Aucune lésion n'est visible macroscopiquement, ce qui souligne la nécessité d'une analyse histologique pour détecter les cellules métastatiques.

Dans la grande majorité des cas, les cellules tumorales sont présentes dans les capillaires des villosités. Seul un cas met en évidence des cellules neuroblastiques dans l'espace intervilloux.

La vascularisation des villosités correspond au territoire vasculaire fœtal et l'espace intervilloux au système vasculaire maternel. Il est exceptionnel de trouver des cellules

tumorales dans l'espace maternel, ce qui démontre l'efficacité de la barrière foeto-placentaire et explique l'absence totale de métastase retrouvée chez la mère dans cette étude et dans la littérature ²¹.

Données moléculaires

Les données moléculaires sont aujourd'hui des facteurs pronostiques majeurs, or très peu des neuroblastomes étudiés dans cette revue ont bénéficié d'exploration moléculaire. Ceci peut s'expliquer par insuffisance de matériel (les cellules neuroblastiques retrouvées dans le placenta ne suffisent pas toujours pour une analyse moléculaire), ou par ancienneté (la recherche moléculaire s'est installée en routine récemment).

Dans une revue sur les neuroblastomes congénitaux, la plupart présentaient un MYCN non amplifié (90 %) et une teneur en ADN aneuploïde (79%), ce qui concorde avec l'absence d'amplification de MYCN retrouvée dans notre étude. Le caractère diploïde de 2 tumeurs est difficilement exploitable du fait de l'absence de données concernant les autres tumeurs.

Le cas du neuroblastome récidivant avec un profil moléculaire différent souligne l'importance de réaliser une nouvelle analyse moléculaire lors d'une rechute. Tout d'abord, cela permet de vérifier le résultat de la première analyse, qui peut avoir été faussement négative si elle a été effectuée sur un échantillon à faible cellularité tumorale (dans notre situation, les cellules neuroblastiques présentes dans le placenta ont peut-être manqué de sensibilité pour la FISH, alors que la deuxième analyse effectuée sur la tumeur surrénalienne était probablement plus riche en cellules tumorales).

Ensuite, cela permet d'identifier un éventuel changement de profil moléculaire.

Stade

Dans notre étude, la majorité des cas sont de stade 4 et 4S.

Dans une revue de Hart Isaacs Jr. sur les néoplasmes congénitaux, 14 neuroblastomes sont décrits dont majorité sont de stade 4 ou 4S ²². Plus récemment, dans une revue du même auteur portant sur 271 neuroblastomes fœtaux et néonataux ²³, une petite majorité sont de stades 1 ou 2.

Chez les nourrissons, 90% des neuroblastomes sont de stade 1-2 ⁵.

Si l'on observe une plus grande proportion de stades 4 et 4S parmi les tumeurs congénitales par rapport aux enfants de moins d'un an, cela pourrait indiquer que les neuroblastomes ont tendance à métastaser davantage lorsqu'ils apparaissent avant la naissance. Cela soulève la question d'une classification distincte pour les tumeurs congénitales, intégrant la présence ou l'absence de métastases placentaires, afin de permettre une stadification plus précise dans ces cas rares.

Dans notre étude, les résultats pourraient cependant s'expliquer par une fréquence plus élevée de métastases placentaires chez les tumeurs déjà métastatiques à d'autres sites (qui sont donc déjà de stade 4 ou 4S).

Survie

Les données pronostiques sur le neuroblastome anténatal sont quasi-inexistantes, mais une étude coréenne suggère que le pronostic du neuroblastome anténatal est superposable au neuroblastome postnatal en fonction du stade ²⁴. Ainsi nous pouvons comparer les survies des neuroblastomes avec et sans atteinte placentaire en utilisant la survie estimée des neuroblastomes d'apparition post-natale.

La survie à long terme d'un neuroblastome tout stade confondu avant 1 an est estimée à 95% ⁵.

Dans un article datant de 2004, les survies d'un neuroblastome de stade 1, 4S et 4 avant 1 an sans métastase placentaire sont estimées à 85-95%, 70-80% et 60-70% respectivement ²⁵.

	Survie
NB avec métastase placentaire tout stade	16%
NB avec métastase placentaire stade 1	100%
NB avec métastase placentaire stade 4	7%
NB avec métastase placentaire stade 4S	22%
NB sans métastase placentaire tout stade	95%
NB sans métastase placentaire stade 1	85-95%
NB sans métastase placentaire stade 4 < 1an	60-70%
NB sans métastase placentaire stade 4S < 1 an	80-90%

Tableau n°3 : comparaison des survies en fonction du stade et de la présence de métastase placentaire

Dans notre étude, la survie d'un neuroblastome avec métastase placentaire tout stades confondus apparaît bien plus faible que sans (16% contre 95%).

Le stade 1 ne concerne ici qu'un seul cas, où l'enfant est toujours vivant à 4 mois, indiquant une survie de 100% comparable à celle sans métastase placentaire. Cela suggère que la présence d'une métastase placentaire n'altère pas le pronostic de l'enfant, à condition qu'aucune autre métastase ne soit présente. Dans ce cas, la recherche de localisation placentaire ne modifierait pas la prise en charge et ne serait donc pas indispensable à chercher. Ce résultat unique et sans suivi au long cours est néanmoins à interpréter avec précaution, des études complémentaires seraient nécessaires afin d'approfondir et d'extrapoler ce résultat.

Si l'on compare le pronostic pour les stades 4, il est nettement plus mauvais en cas d'atteinte placentaire (7% versus 60-70%). Il en est de même pour les stades 4S (22% versus 80-90%).

Le neuroblastome de stade 4S correspond à une tumeur avec métastase de bon pronostic, or si l'atteinte placentaire est de mauvais pronostic, les tumeurs classées en stade 4S devraient être reclassées en stade 4. Même au sein des stades 4, le pronostic est bien plus sombre.

Nous pouvons ainsi penser que la présence de métastase placentaire est un facteur de mauvais pronostic et classerait le neuroblastome comme à risque élevé.

Or la recherche d'atteinte placentaire ne se fait pas en routine, car l'analyse histologique du placenta ne se fait pas systématiquement ; les obstétriciens doivent en faire la demande et ne le font que si une suspicion pathologique existe.

Si la découverte de la tumeur ne se fait pas avant la naissance, le placenta ne sera sûrement pas analysé. Ce qui pose le problème des tumeurs diagnostiquées peu après l'accouchement : si le placenta contient des cellules neuroblastiques le stade pronostic pourrait changer, or si le placenta a été détruit l'analyse sera impossible.

A noter que ces résultats sont peut-être l'effet d'un sous-diagnostic. Si, dans le cadre d'une découverte anténatale de neuroblastome, tous les placentas étaient examinés, nous pourrions mettre en avant une fréquence d'atteinte placentaire différente. Le faible nombre de cas décrits serait ainsi lié, non pas à une atteinte rarissime, mais à une absence d'analyse du placenta. Les critères d'analyse du placenta pourraient être élargis pour dépister des métastases placentaires de neuroblastome, notamment en cas de pré-éclampsie associée à des taux élevés de catécholamines urinaires chez la mère ou d'accouchement prématuré. Dans ces situations, une analyse histologique plus approfondie avec augmentation du nombre de prélèvements, ciblant la recherche de cellules neuroblastiques, serait pertinente.

Une étude prospective des neuroblastomes anténaux avec une analyse plus poussée sur le placenta serait intéressante à réaliser afin de confirmer ou d'infirmer l'impact péjoratif sur le pronostic.

CONCLUSION

L'étude des métastases placentaires dans le cadre d'un neuroblastome anténatal a permis de mettre en lumière leur rôle crucial en tant que facteur de mauvais pronostic (diminution de la survie des enfants). Ces résultats suggèrent que la détection des métastases placentaires pourrait modifier le stade et ainsi orienter les décisions thérapeutiques.

Pour optimiser la prise en charge des neuroblastomes anténataux, il serait pertinent d'étudier l'utilité du dosage des catécholamines en cas de pré-éclampsie, ainsi que l'intérêt d'un déclenchement anticipé pour éviter une césarienne d'urgence.

L'infiltration du placenta doit faire l'objet d'une recherche systématique. Cependant, les méthodes de détection ne sont pas encore clairement établies et pourraient être optimisées (identification des symptômes maternels et fœtaux suspects, détermination de critères échographiques évocateurs, etc.). Le diagnostic repose ensuite sur une étude histologique qui pourrait devenir un axe d'amélioration (augmentation du nombre de prélèvements sur la galette placentaire dans le cas de diagnostic anténatal ou d'accouchement précoce ou de prééclampsie, etc.).

En somme, nos travaux contribuent à une meilleure compréhension de l'impact des métastases placentaires sur le pronostic. Une étude prospective des neuroblastomes anténataux avec une analyse plus poussée sur le placenta serait intéressante à réaliser afin de confirmer ou d'infirmier l'impact péjoratif sur le pronostic et ainsi d'affiner les approches thérapeutiques qui en découlent.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARCAGY-GINECO, D. B. P.-. Le neuroblastome ou sympathoblastome un cancer de l'enfant. *Infocancer*
<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-de-l-enfant/oncopediatrie/les-tumeurs-du-systeme-nerveux.html> (2024).
2. Heck, J. E., Ritz, B., Hung, R. J., Hashibe, M. & Boffetta, P. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **23**, 125–143 (2009).
3. French, A. E. *et al.* Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin. Pharmacol. Ther.* **74**, 288–294 (2003).
4. Traitement du neuroblastome (PDQ®) - NCI.
<https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq> (2024).
5. Nuchtern, J. G. Perinatal neuroblastoma. *Semin. Pediatr. Surg.* **15**, 10–16 (2006).
6. cancer, C. C. S. / S. canadienne du. Qu'est-ce que le neuroblastome? *Société canadienne du cancer*
<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/neuroblastoma/what-is-neuroblastoma> (2020).
7. Orphanet: Neuroblastome. <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/635>.
8. U9 Q294 néphroblastome neuroblastome .pdf.
9. Anders, D., Kindermann, G. & Pfeifer, U. Metastasizing fetal neuroblastoma with involvement of the placenta simulating fetal erythroblastosis. Report of two cases. *J. Pediatr.* **82**, 50–53 (1973).
10. BlueBooksOnline. <https://tumourclassification.iarc.who.int/aboutus>.
11. MYCN Amplified Relapse Following Resolution of MYCN Nonamplified 4S Neuroblastoma With Placental Involvement: A Case Report and Review of the Literature - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31094905/>.
12. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22416102/>.
13. van Gerven, M. R. *et al.* Mutational spectrum of ATRX aberrations in neuroblastoma and associated patient and tumor characteristics. *Cancer Sci.* **113**, 2167–2178 (2022).
14. Minakova, E. & Lang, J. Congenital Neuroblastoma. *NeoReviews* **21**, e716–e727 (2020).
15. Mutz, I. D. & Stering, R. [Congenital neuroblastoma and placental metastases]. *Monatsschrift Kinderheilkd. Organ Dtsch. Ges. Kinderheilkd.* **139**, 154–156 (1991).
16. Allen, A. T., Dress, A. F. & Moore, W. F. Mirror syndrome resulting from metastatic congenital neuroblastoma. *Int. J. Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol.* **26**, 310–312 (2007).

17. Pré-éclampsie : définition et causes.
<https://www.ameli.fr/vienne/assure/sante/devenir-parent/grossesse/difficultes-et-maladies-pendant-la-grossesse/preeclampsie/definition-causes>.
18. Zvanca, M. & Andrei, C. Prenatal Diagnosis of Neuroblastoma. *Donald Sch. J. Ultrasound Obstet. Gynecol.* **8**, 321–327 (2014).
19. Bechmann, N. *et al.* Asymmetric Adrenals: Sexual Dimorphism of Adrenal Tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **109**, 471–482 (2024).
20. Tokiwa, K. *et al.* Lymphatic drainage of adrenal neuroblastoma. *J. Pediatr. Surg.* **28**, 927–929 (1993).
21. Rivasi, F., Gasser, B., Collina, G., Massolo, F. & Philippe, E. [Congenital fetal neuroblastoma]. *Ann. Pathol.* **21**, 76–80 (2001).
22. Isaacs, H. Perinatal (congenital and neonatal) neoplasms: a report of 110 cases. *Pediatr. Pathol.* **3**, 165–216 (1985).
23. Isaacs, H. Fetal and neonatal neuroblastoma: retrospective review of 271 cases. *Fetal Pediatr. Pathol.* **26**, 177–184 (2007).
24. Park, S. H. *et al.* Mirror Syndrome Resulting from Metastatic Congenital Neuroblastoma to Placenta. in *Perinatology* vol. 29 189 (2018).
25. Pérel, Y. *et al.* [Prognosis of neuroblastoma in childhood. Methods of assessment and clinical use]. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.* **11**, 834–842 (2004).
26. Strauss, L. & Driscoll, S. G. CONGENITAL NEUROBLASTOMA INVOLVING THE PLACENTA. REPORTS OF TWO CASES. *Pediatrics* **34**, 23–31 (1964).
27. Jurkovic, I., Fric, I. & Böör, A. [Placenta in neuroblastoma]. *Cesk. Pediatr.* **28**, 433–435 (1973).
28. Johnson, A. T. & Halbert, D. Congenital neuroblastoma presenting as hydrops fetalis. *N. C. Med. J.* **35**, 289–291 (1974).
29. Perkins, D. G., Kopp, C. M. & Haust, M. D. Placental infiltration in congenital neuroblastoma: a case study with ultrastructure. *Histopathology* **4**, 383–389 (1980).
30. van der Slikke, J. W. & Balk, A. G. Hydramnios with hydrops fetalis and disseminated fetal neuroblastoma. *Obstet. Gynecol.* **55**, 250–253 (1980).
31. Smith, C. R., Chan, H. S. & deSa, D. J. Placental involvement in congenital neuroblastoma. *J. Clin. Pathol.* **34**, 785–789 (1981).
32. Newton, E. R., Louis, F., Dalton, M. E. & Feingold, M. Fetal neuroblastoma and catecholamine-induced maternal hypertension. *Obstet. Gynecol.* **65**, 49S-52S (1985).
33. Lynn, A. A., Parry, S. I., Morgan, M. A. & Mennuti, M. T. Disseminated congenital neuroblastoma involving the placenta. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **121**, 741–744 (1997).
34. Congenital neuroblastoma diagnosed by placental examination - Ohyama - 1999 - Medical and Pediatric Oncology - Wiley Online Library.

35. Le Bouar, G., Lassel, L., Loeuillet-Olivo, L., d'Herve, D. & Poulain, P. [Antenatal metastatic neuroblastoma: prognostic criteria. A case report]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* **32**, 740–744 (2003).
36. Miric Tesanic, D., Habek, D., Vasilj, O. & Stanojevic, M. Metastatic fetal neuroblastoma with non immune fetal hydrops. *Ultraschall Med. Stuttg. Ger. 1980* **31**, 520–522 (2010).
37. Inoue, T., Ito, Y., Nakamura, T., Matsuoka, K. & Sago, H. A catecholamine-secreting neuroblastoma leading to hydrops fetalis. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* **34**, 405–407 (2014).
38. Kume, A. *et al.* Congenital neuroblastoma with placental involvement. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **7**, 8198–8204 (2014).
39. Langenberg-Ververgaert, K. P. S. *et al.* MYCN Amplified Relapse Following Resolution of MYCN Nonamplified 4S Neuroblastoma With Placental Involvement: A Case Report and Review of the Literature. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **41**, 388–391 (2019).



UNIVERSITÉ DE POITIERS



Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RÉSUMÉ

Le neuroblastome, première tumeur maligne solide extra-crânienne chez le jeune enfant, est généralement de bon pronostic chez les enfants de moins d'un an.

Toutefois, il apparaît plus rarement de manière anténatale, avec, dans certains cas, des métastases placentaires. Ces localisations secondaires sont peu documentées dans la littérature.

Afin d'approfondir nos connaissances quant à leur pronostic, nous décrivons deux cas observés au CHU de Poitiers qui s'ajoutent à la revue de littérature réalisée ensuite.

Notre étude porte sur 25 cas au total, principalement d'origine surrénalienne et majoritairement de stade 4 et 4S.

Nos résultats montrent une survie nettement inférieure chez les foetus avec métastase placentaire que sans (16% contre 95% tout stade confondu).

Nous avons ainsi mis en avant le pronostic nettement plus défavorable des neuroblastomes anténataux avec métastases placentaires comparés au neuroblastome sans métastases placentaires. Cette atteinte secondaire devrait donc être intégrée dans la prise en charge thérapeutique des enfants.

Ces résultats méritent d'être approfondis afin d'améliorer la détection de ces métastases et d'adapter les stratégies de prise en charge.

MOTS CLÉS : placenta, métastase, neuroblastome pronostic anténatal