

Aspects Histopathologiques Du Néphroblastome Dans Deux Laboratoires d'Antananarivo, CHU/JRA Et SALFA Andohalo

Rasoarisoa Eliarivola¹, Rakotondrainibe Fenohery Nalisoa¹, Ranaivomanana Volahasina Francine², Ramiandrasoa Andriamampihantona Lalaoarifetra³, Randrianjafisamindrakotroka Nantenaina Soa²

- (1) Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU Anosiala,
- (2) Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU/JRA.
- (3) Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du SALFA Andohalo



Résumé

Introduction : Le néphroblastome est la tumeur rénale la plus fréquente de l'enfant. Il touche surtout les enfants dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans. La hantise est la rupture capsulaire qui peut changer le stade et le pronostic vital de l'enfant.

Objectif : Déterminer les particularités histo-pathologiques du néphroblastome dans les deux laboratoires d'anatomie pathologique.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive de néphroblastome diagnostiqué dans les 2 laboratoires d'Anatomie et Cytologie Pathologiques d'Antananarivo, ceux du CHU-JRA et de SALFA (Sampan'Asa Loterana Malagasy). Les paramètres étudiés sont surtout les aspects macroscopiques et histologiques du néphroblastome.

Résultats : 37 cas ont été colligés. L'âge moyen était de 3,84 ans avec des extrêmes de 6 mois et 10 ans. Le genre féminin prédominait (n=22 soit 59,45%) avec un sex ratio de 0,7. Elle concernait surtout la tranche d'âge de 6 mois à 5 ans. La composante blastémeuse prédominait dans 67,56%. Le stade I de SIOP a été vu dans 22 cas soit 59,45%, suivi du stade III 9 cas soit 24,32%. Le néphroblastome de risque intermédiaire prédominait dans 27 cas soit 72,78%.

Conclusion : Le néphroblastome, fréquente, atteint l'enfant de la tranche d'âge de 0 à 5 ans. Le type à prédominance blastémeuse restait prédominant.

Mots clés : Blastème, Enfant, Histologie, Néphroblastome, risque intermédiaire.

Introduction :

Le néphroblastome, aussi appelé tumeur de Wilms, constitue 90% des tumeurs malignes du rein chez l'enfant [1-4]. A Madagascar, seules quelques études intéressantes le néphroblastome ont été effectuées, comme celle d'Ali AA, en 2008, celle de Rakotonarivo JM en 2010 [5 ;6]. Il existe plusieurs raisons qui mettent les pathologistes en difficulté pour faire le diagnostic du néphroblastome. Il s'agit d'une étude de série des cas de néphroblastome diagnostiqués à l'UPFR d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU/JRA et SALFA qui sont les deux laboratoires de référence pour évaluer les aspects épidémiologiques et histopathologiques de ces tumeurs. L'objectif était alors d'étudier leurs aspects anatomo-pathologiques et de donner sa particularité dans la population pédiatrique Malagasy.

Matériel et méthodes :

C'est une étude rétrospective, descriptive des cas de néphroblastome diagnostiqués dans les 2 laboratoires d'Anatomie Pathologique sur une période de 10 ans, allant de Janvier 2010 à Décembre 2019. Le recueil des données a été effectué à partir des fiches de liaison et des comptes rendus d'examen anatomie pathologique. Les paramètres étudiés sont les aspects macroscopiques comme l'état de la capsule, la localisation, la nécrose... et les aspects microscopiques comme le type histologique, effet du traitement, la

classification de SIOP.... Tous les prélèvements ont été fixés dans du formol tamponné à 10% puis traités selon la technique conventionnelle de préparation des lames histologiques, et colorés à l'hématéine éosine (HE). L'analyse a été faite avec le logiciel Microsoft Excel 2013.

Résultats

Durant la période d'étude, nous avons colligé 41 cas de néphroblastome et retenu 37 cas, représentant 9,00% des cancers pédiatriques durant la même période. Les restes sont des prélèvements biopsiques ne permettant pas de déterminer les différents facteurs histo-pronostiques et les extensions de la tumeur en dehors du rein.

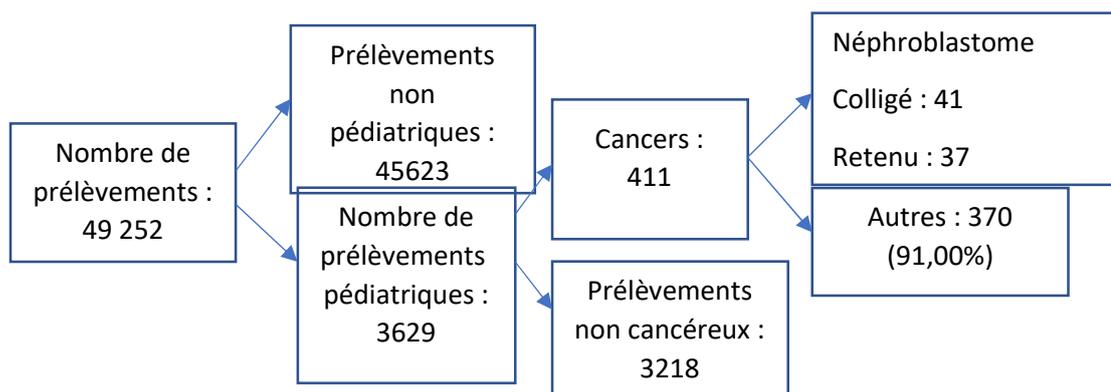


Figure.1 Fréquence de survenu de néphroblastome.

L'âge des enfants variait de 6 mois à 10 ans avec une moyenne de 3,84 ans. Il a été observé une nette prédominance dans la tranche d'âge entre [0 à 5 ans] (72,97%) et aucun cas de plus de 10 ans n'a été retrouvé. Ainsi, dans cette constatation, les nouveau-nés et les grands enfants étaient épargnés par le néphroblastome. Il a été noté une légère prédominance du genre féminin, avec un sex-ratio de 0,7. Sur le plan macroscopique, cette étude a pu constater que l'atteinte rénale concerne le plus souvent la totalité du rein suivie du pôle supérieur. La capsule était intacte dans la majorité des cas (n= 29) soit 78,37%. La présence de nécrose a été observée dans 72,97% des cas. Dans 40,54% de cas, cette nécrose a intéressée plus de la moitié de la tumeur.

II.8 Stades SIOP

Pour les facteurs pronostiques, les tumeurs ont été diagnostiquées au stade précoce, SIOP I dans la majorité des cas n=22, soit 59,45%. (Fig.2)

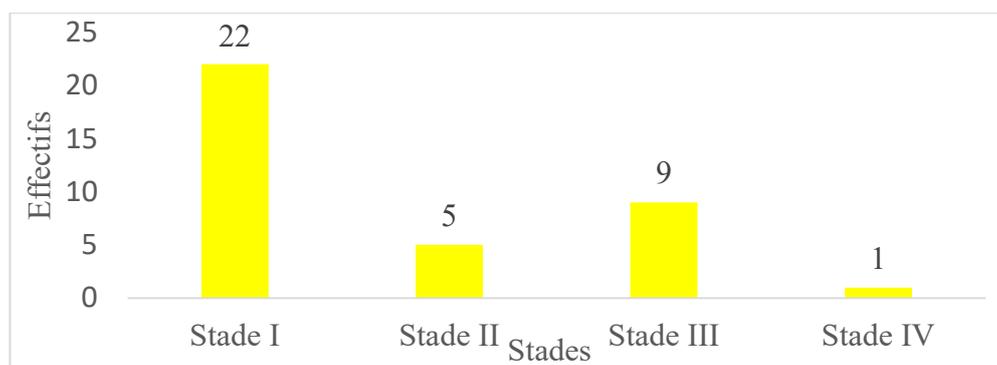


Figure 2. Répartition selon les différents stades de SIOP.

II.9 Types histologiques

La classification histologique est basée sur les différentes composantes de la tumeur. Dans notre série, c'est la composante blastémeuse qui prédominait (n= 25) soit 67,56%, tandis que la composante anaplasique n'a intéressé qu'un seul cas soit 0,37%. (Fig.3)

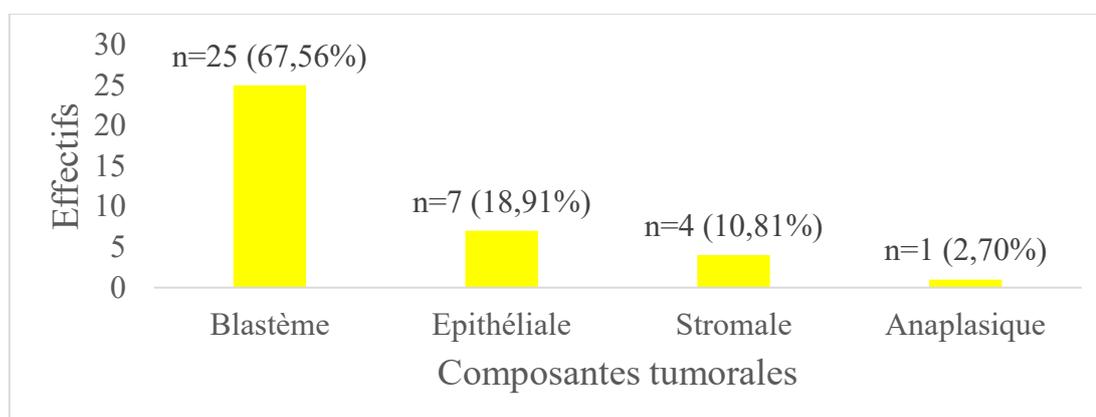


Figure 3. Répartition selon les types histologiques.

II.10 Traitement néoadjuvant

Selon l'existence ou non de traitement néoadjuvant, nous avons les résultats suivants :

Les cas de néphroblastomes sous traitement néoadjuvant étaient au nombre de 09 soit 24,32%. Ceux qui n'ont pas eu de traitement néoadjuvant étaient au nombre de 28 soit 75,67%. (Fig.4)

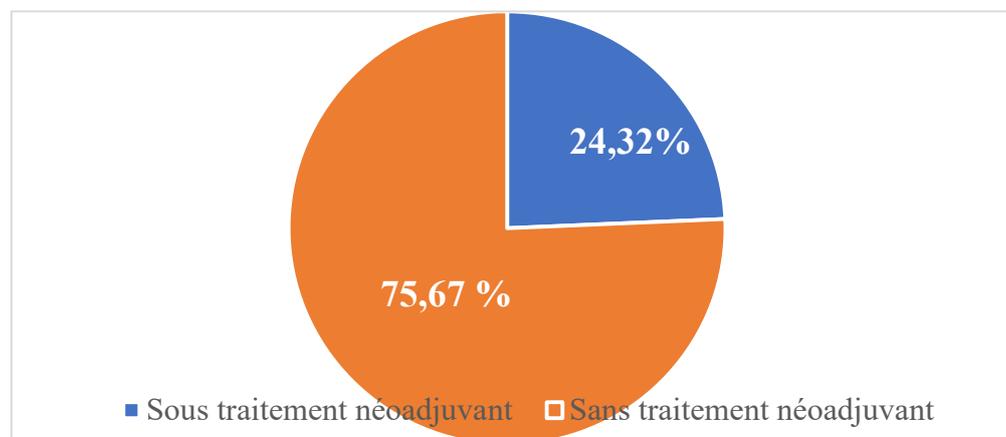


Figure 4 : Répartition des cas selon l'existence de traitement néoadjuvant.

II.11 Classification selon le pronostic du néphroblastome

Les néphroblastomes rencontrés ont été surtout de risque intermédiaire 64,86%. (Fig.5)

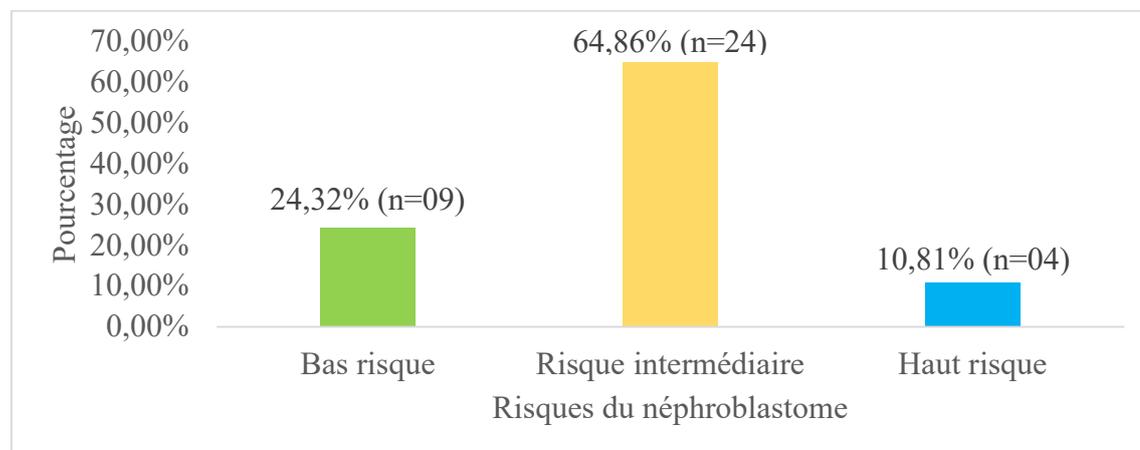


Figure 5 : Répartition des cas du néphroblastome selon les risques du néphroblastome

II.12 Classification selon les sous-types histologiques

Le néphroblastome monophasique est composé d'une seule composante parmi les trois (blastémeuse, épithéliale et stromale). Le type biphasique est formé de deux composantes des trois et enfin le type triphasique comprend les trois composantes (Fig. 6).

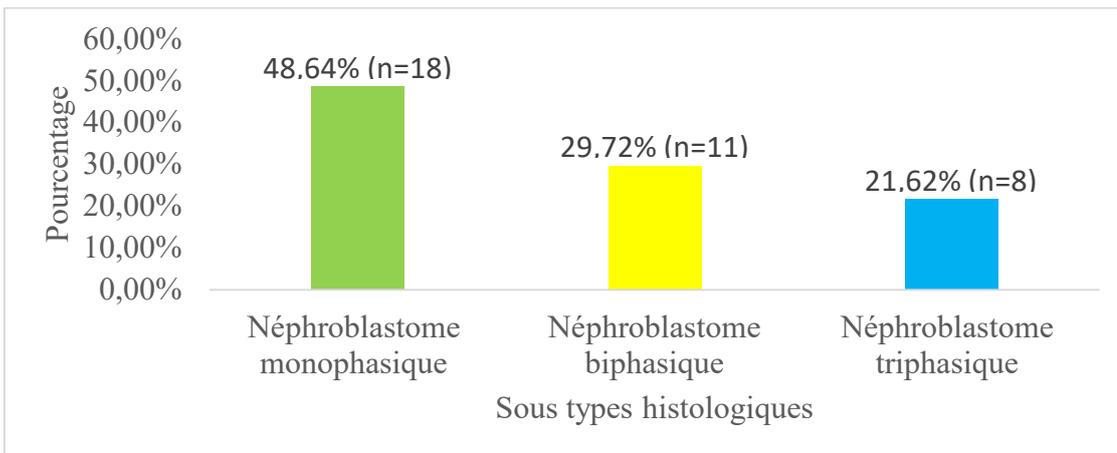


Figure 6 : Répartition des cas selon les sous types histologiques.

La particularité de notre étude concernant les sous types histologiques est le fait que la fréquence d'apparition des sous types monophasiques, biphasiques et triphasiques sont d'ordre décroissant.

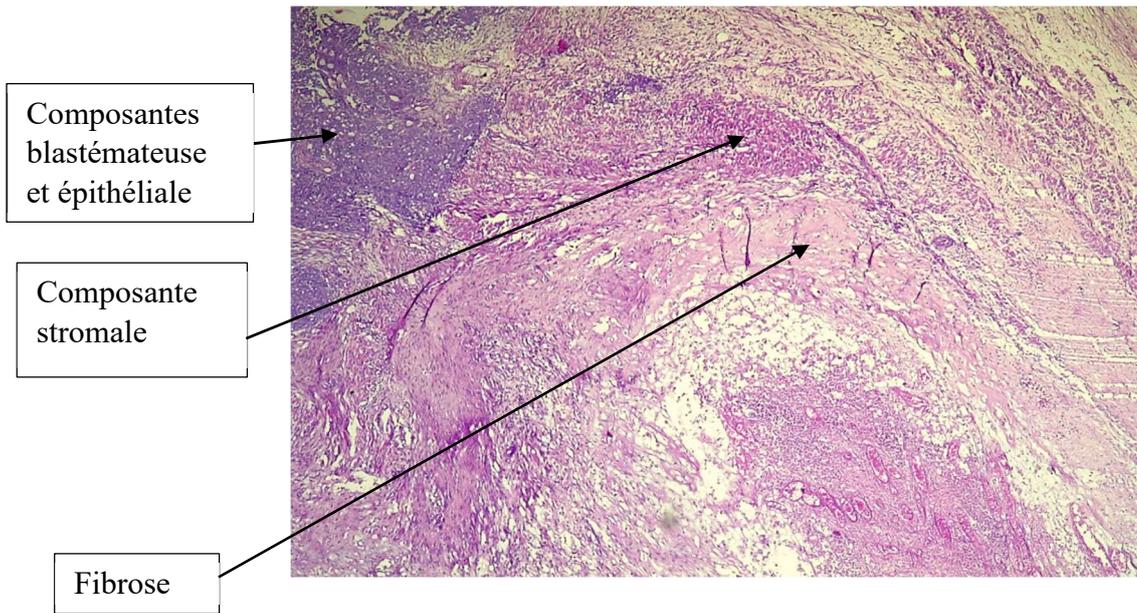


Figure 7 : Rein : Néphroblastome triphasique

Source : UPFR d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, 2022

Coloration : Hématéine Eosine

Grossissement : X100

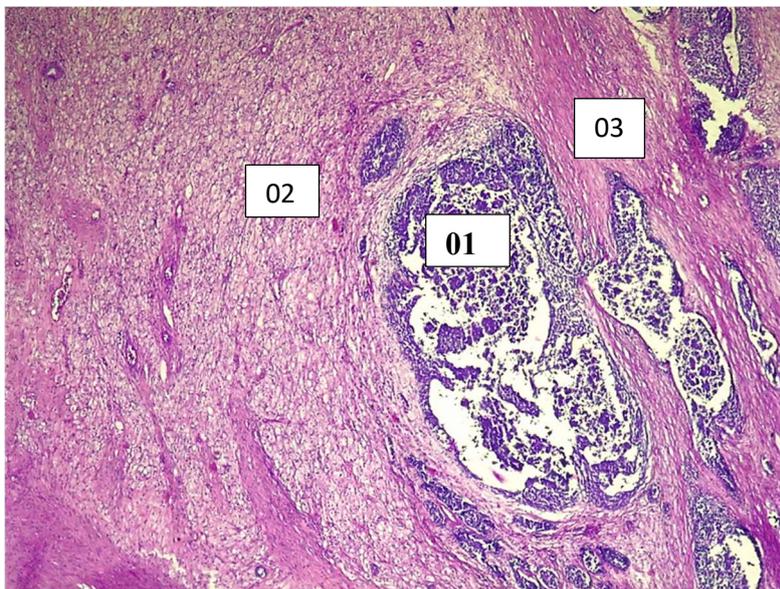


Figure 8 : Rein : Infiltration de la glande surrénale par le néphroblastome

Légendes : 01 : composante blastématique ; 02 : surrénale ; 03 : capsule rénale

Source : UPFR d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Coloration : Hématéine Eosine

Grossissement : X100

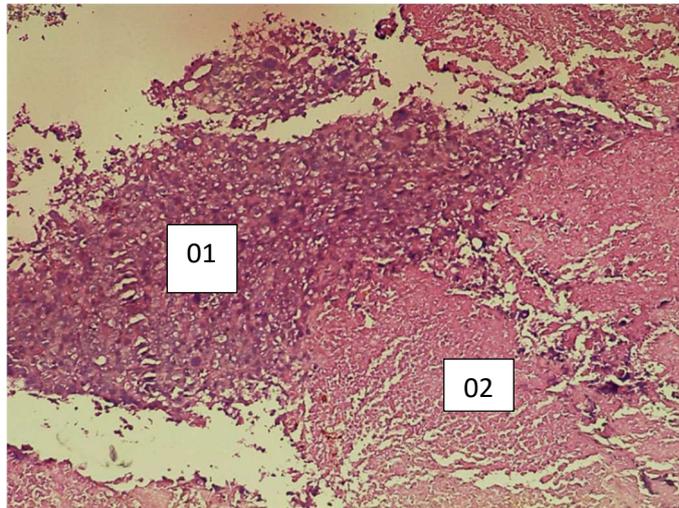


Figure 9 : Rein : Nécrose tumorale

Légendes : 01 : cellules tumorales ; 02 : foyer de nécrose

Source : UPFR d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Coloration : Hématéine Eosine

Grossissement : X100

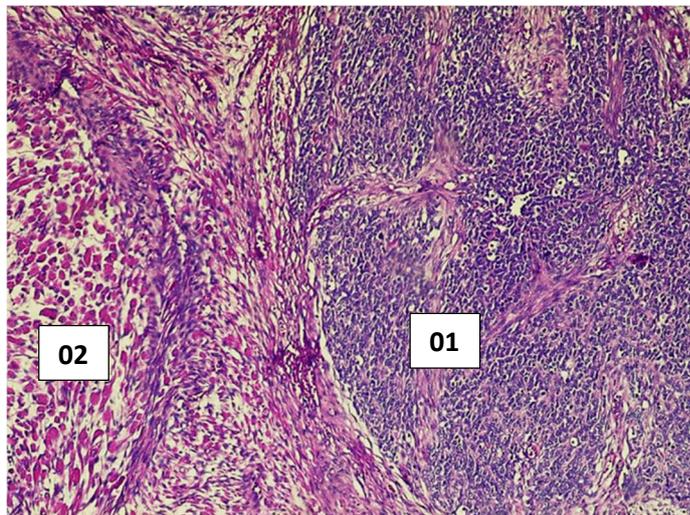


Figure 10 : Rein : Néphroblastome à prédominance blastémateuse

Légendes : 01 : Composante blastémateuse ; 02 : Composante stromale

Source : UPFR d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Coloration : Hématéine Eosine

Grossissement : X100

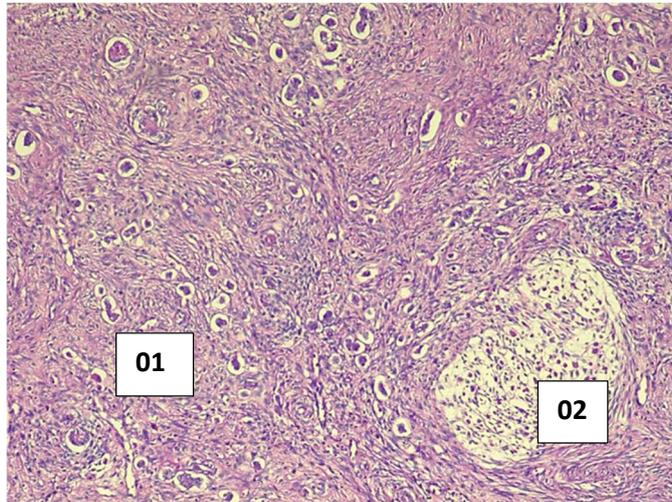


Figure 11 : Rein : Néphroblastome avec des composantes épithéliales

Légendes : 01 : Composante épithéliale ; 02 : Composante stromale

Source : UPFR d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Coloration : Hématéine Eosine

Grossissement : X100

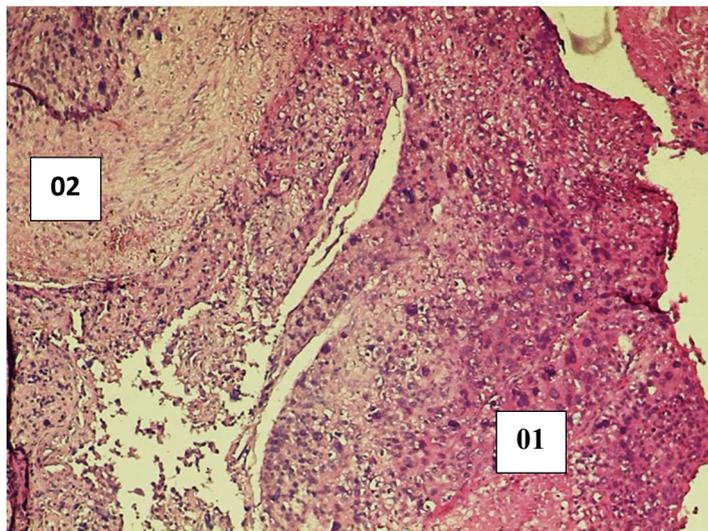


Figure 12 : Rein : Néphroblastome à composante anaplasique

Légendes : 01 : Composante anaplasique ; 02 : Stroma fibreux

Source : UPFR d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Coloration : Hématéine Eosine

Grossissement : X100

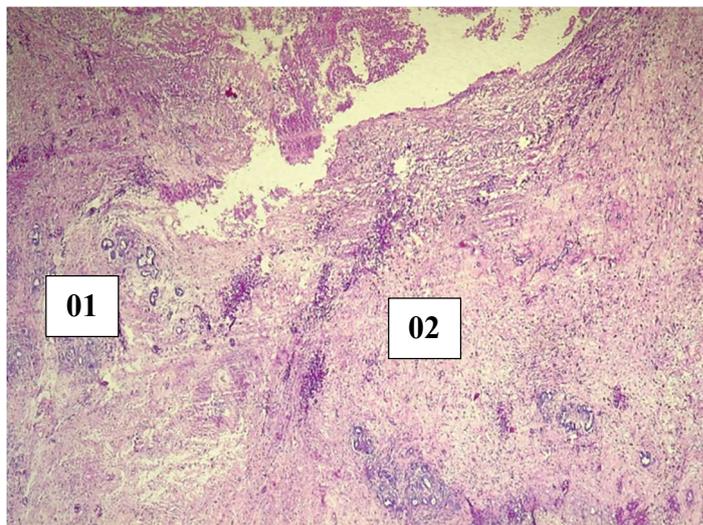


Figure 13: Rein : Néphroblastome post thérapeutique

Légendes : 01 : Reliquats de composantes épithéliales ; 02 : Fibrose intense

Source : UPFR d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Coloration : Hématéine Eosine

Grossissement : X40

Discussion :

Il existe plusieurs causes de la difficulté des pathologistes de faire le diagnostic correct d'un néphroblastome dont la rareté de tumeurs rénales pédiatriques entraînant un manque d'expérience de ces entités pour beaucoup de pathologistes [7] ; la présence de nombreux sous-type de WT (hétérogénéité morphologique) ; l'apparence morphologique dramatiquement variée d'un cas à un autre ; l'apparence initiale identique des sous types de WT aux autres tumeurs rénales pédiatriques rares ; le manque de critères différentielles distinguant l'aspect de WT du reste néphrogénique surtout lors des prélèvements biopsiques...La chimiothérapie néoadjuvante peut créer un surplus de difficulté dans le diagnostic précis puisque les critères de stratification des sous-types et des groupes à risque sont différents d'une tumeur traitée à une autre [8 ;9 ;10]

La particularité de notre travail réside sur le fait qu'il s'agissait de la première étude axée sur les particularités du néphroblastome à l'examen anatomopathologique à Madagascar. Elle permet en même temps de décrire les aspects anatomopathologiques de cette tumeur. C'est également une étude réalisée dans deux laboratoires de référence en matière d'examen anatomopathologique dans la capitale qui reçoivent environ chacun 2500 prélèvements par an.

Macroscopiquement, Le néphroblastome est généralement encapsulé si découverte précocement. L'état de la capsule au cours de l'examen macroscopique constitue un facteur pronostique majeur dans la prise en charge du néphroblastome. De son état va dépendre les comptes rendus chirurgicaux et anatomopathologique selon la classification de SIOP (Stade II et III de SIOP) et de GFAOP (basée sur le stade de SIOP) et ainsi que la prise en charge du patient. Plus elle est intacte, plus le pronostic et les stadifications sont bons et moins compliquée sera la prise en charge [3]. Sa rupture est responsable d'une extension loco-régionale de la tumeur, rendant la chirurgie et le traitement plus difficiles. Il est alors très important de chercher correctement l'existence

d'une rupture capsulaire ou non à l'examen macroscopique. Dans cette étude, dans 27 cas soit 72,97%, la capsule tumorale était intacte et dans 10 cas soit 27,02%, elle était rompue. Dans leur série, Amegbor K et al à Togo ont également trouvé la même proportion avec une capsule intacte dans 81,82% et une rupture capsulaire dans 18,18% [11]. En fait, la rupture de la capsule du rein est fréquente due au retard de diagnostic et de prise en charge du patient. Ce retard pourrait s'expliquer par le fait que le néphroblastome est le plus souvent indolore et que le rein se trouve dans la cavité abdominale et sa pathologie ne se manifeste que quand la tumeur devient volumineuse et entraîne l'apparition de douleur par compression des organes de voisinage ou de syndrome de masse [12,13].

Pour la localisation, il a été observé que la tumeur occupe dans la majorité des cas (n=23, soit 62,16 %) la totalité du parenchyme rénal, suivi par l'atteinte du pôle supérieur (n=12, soit 32,42 %) et enfin le pôle inférieur (n=2, soit 5,40 %). Dans l'étude de Hajar C, il a trouvé une prédominance de la localisation de la tumeur sur le pôle supérieur dans 44% de cas suivi par la région médio-rénale dans 30% de cas et le pôle inférieur dans 26% de cas [2]. La prédominance de l'atteinte de la totalité du parenchyme rénal dans ce travail pourrait s'expliquer par le retard de prise en charge et du diagnostic du patient. En effet, dans les pays en développement, les parents préfèrent aller chez les tradipraticiens avant de consulter les médecins. En plus, les formations sanitaires sont inaccessibles dans certaines régions ou les moyens de diagnostic paraclinique sont insuffisants. Par manque de moyen pécunier également, les parents ne consultent que quand la pathologie est très évoluée.

Le diagnostic anatomo-pathologique du sous-type histologique influence le pronostic et la prise en charge thérapeutique. L'aspect histologique classique associe 3 composantes tumorales en proportion variable, à savoir les composantes blastémeuse, épithéliale et sarcomateuse. Il peut y avoir des formes biphasiques ou monophasiques. A part ces composantes classiques, des tissus munis des différenciations hétérologues peuvent être observés comme la présence de tissu cartilagineux, de tissu glial, de tissu à différenciation lieberkühnienne ou épithélial malpighien, etc... [14].

D'abord pour la composante blastémeuse, elle est constituée par des petites cellules denses indifférenciées, parfois rondes ou ovalaires, qui est un bon élément diagnostique par rapport aux autres tumeurs à cellules rondes de l'enfant. Les noyaux sont en général petits, réguliers, avec de petits nucléoles. Les superpositions nucléaires sont fréquentes. Les mitoses sont extrêmement nombreuses [15 ;16]. La prédominance ou non de blastème en post chimiothérapie néoadjuvante est l'un des dilemmes les plus difficiles en raison des implications graves pour le traitement adjuvant [17]. L'estimation du pourcentage de ces composants de la tumeur est semi-quantitatif et en examinant la série de diapositives d'une tumeur, un pathologiste construit une image dans son cerveau et se termine par une estimation. Les caractéristiques histologiques d'un WT peuvent varier considérablement, il est donc parfois nécessaire d'estimer les composants de la tumeur diapositive par diapositive et de les additionner. Mais toutes ces méthodes sont subjectives et parfois il suffit de s'appuyer sur l'opinion d'un expert (qui, certes, est également subjectif mais il a vu et traité beaucoup de cas) [15]. Dans cette série, pour les cas de suspicion de néphroblastome, il a été réalisé une concertation entre pathologistes et actuellement nous envoyons tous les cas de néphroblastome sur un site réunissant des experts internationaux pour demander leur avis par le biais de l'IPath, ceci afin d'améliorer la prise en charge du patient. Ceci durait quelques années seulement et arrêté après la mort du président de l'IPath en 2021. Dans cette étude, la composante blastémeuse a été dans 25 cas soit 67,56%. Ces résultats sont compatibles à celle qui a été trouvée par Amegbor K à Togo, avec une prédominance de type blastémeux (40,91%) [11]. La raison de cette prédominance pourrait être l'origine même du néphroblastome qui est à la fois embryologique et génétique [18-20]. Et parmi ces 25 cas, 3 cas ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante. Deux sur trois ont présenté une nécrose de 30% et 50% mais avec toujours une prédominance de la composante blastémeuse. Un parmi ces trois présentait une nécrose dans 90% et diagnostiqué comme un néphroblastome de type régressif (Cf figure 9).

Ensuite pour la composante épithéliale, elle est constituée d'un contingent épithélial facilement reconnaissable sous forme tubulaire ou papillaire, reprenant les différents stades de la néphrogenèse normale [21]. Des foyers de cellules bien différenciées avec un index mitotique bas et un cytoplasme bien développé peuvent représenter un aspect plus mature souvent après chimiothérapie [21]. Dès fois, il existe des cellules tumorales, d'aspect morphologique peu différencié, réalisant des pseudo-rosettes, posant un problème de diagnostic différentiel avec un neuroblastome ou les tumeurs neuro-ectodermiques primitives (PNET) intra rénales, surtout en cas de ponction biopsie [22]. Le néphroblastome à prédominance de composante épithéliale se différencie avec le neuroblastome par l'absence de cellules neuroépithéliales, de cellules neurocytiques et neuroblastes peu différenciés avec ou sans

rosettes. Le stroma est abondant dans le neuroblastome. Un dosage de catécholamine qui est augmenté en cas de neuroblastome permet d'orienter le diagnostic. Sinon, on peut réaliser un examen immunohistochimique. Le GFAP (Protéine Acide Fibrillaire Gliale) ou synaptophysine marquent les cellules neurales, tandis que le WT1 marque le néphroblastome [23]. Dans ce travail, les critères diagnostiques sont les mêmes que ceux décrits dans la littérature. La composante épithéliale a été observée dans 7 cas soit 18,91% (figures 11).

Pour continuer, la composante stromale est constituée par des cellules fusiformes avec un stroma myxoïde ressemblant au mésenchyme embryonnaire, présentes dans la plupart des tumeurs, tout comme les muscles lisses et fibroblastes à différents degrés de différenciation [24]. Le muscle strié est le composant stromal hétérologue le plus fréquemment rencontré, souvent sous forme de larges plages purement musculaires. Des aspects plus immatures du contingent musculaire peuvent également être observés y compris la condensation mésenchymateuse caractéristique de la « couche cambiale » du rhabdomyosarcome embryonnaire botryoïde [21]. N'importe quel type Composante épithéliale de différenciation stromale y compris du tissu adipeux, cartilagineux, osseux et ostéoïde ainsi que des éléments dérivés du contingent neuroectodermique comme des cellules ganglionnaires matures et du tissu neuroglial peuvent être présents [22]. Pour la tumeur stromale hypocellulaire ou changements induits par la chimiothérapie, il n'est pas toujours possible de distinguer une véritable tumeur stromale hypocellulaire d'un changement induit par la chimiothérapie [21]. Dans ce cas, il faut chercher d'autres indices tels qu'une découverte de rhabdomyoblastes qui indiquent qu'il s'agit d'un véritable tumeur stromale viable ou de macrophages spumeux qui indiquent que ces zones représentent les changements induits par la chimiothérapie [15]. Dans la présente série, il a été noté 4 cas soit 10,81% de composante stromale. Nous avons noté la présence de composante stromale à différenciation, adipeuse et musculaire prédominant avec plus ou moins de composante blastémateuse. Parmi ces 4 cas, 1 cas a posé un problème de diagnostic différentiel avec un sarcome. Il s'agissait d'un petit garçon de 2 ans et 2 mois qui a présenté dans son rein gauche à la microscopie, une tumeur sarcomateuse à cellule claire. Par faute de plateaux techniques, l'exploration n'a pas pu être faite d'avantage s'il s'agissait vraiment d'une tumeur stromale viable ou d'une simple réponse à la chimiothérapie et par conséquent, la tumeur a été considéré comme un néphroblastome. Cette composante stromale pourrait être également confondue avec un tératome mature et une autre tumeur stromale. Elle pourrait se différencier par le fait que le tératome mature présente le plus souvent de composante dermoïde, ce qui n'est pas le cas pour le sarcome. Les autres sarcomes sont distingués du néphroblastome par l'absence d'expression de WT1 à l'examen immunohistochimique.

En ce qui concerne la composante anaplasique, les cellules anaplasiques sont des cellules qui perdent anormalement leur structure. Environ 6% des TW comportent une composante anaplasique [16]. L'anaplasie est rare avant l'âge de 2 ans [25]. Pour pouvoir poser le diagnostic d'anaplasie, il existe 3 critères à rechercher, à savoir la présence de figures mitotiques tri ou multipolaires, des atypies cytonucléaires marquées, avec des diamètres au moins trois fois ceux des cellules adjacentes du même type et la présence de cellules tumorales aux gros noyaux hyperchromatiques [11,26]. S'il y a de gros noyaux hyperchromatiques mais sans mitoses atypiques, il faut évaluer la mitose globale active. S'il est faible, il pourra être très difficile de trouver des mitoses atypiques et dans de tels cas, la découverte d'une seule mitose atypique suffit [27]. Une anaplasie peut survenir sur les composantes épithéliale, blastémateuse ou même stromale [28]. Elle peut être focale ou diffuse [29]. L'anaplasie focale a été définie comme la présence d'un foyer d'une tumeur primaire intra rénale bien circonscrite, sans signe d'anaplasie ou d'atypie cyto-nucléaire prééminente dans d'autres sites [11]. Très rarement, l'anaplasie focale peut avoir plus d'un foyer, mais chacun d'eux devrait être entouré sur toutes les lames par une tumeur non anaplasique. La découverte d'une anaplasie dans toute autre circonstance est considérée comme anaplasie diffuse. Lorsque l'anaplasie est diffuse et présente dans les tumeurs de stade avancé, ne répondant pas à la chimiothérapie, elle est associée à un mauvais pronostic. Les patients dont la tumeur contient des cellules anaplasiques de façon focale ont un meilleur pronostic. [16]. La composante anaplasique pourrait être confondue avec une localisation secondaire d'autres tumeurs anaplasiques. L'expression de marqueur WT1 permet de le distinguer avec les autres tumeurs secondaires [30]. La chimiothérapie préopératoire ne permet pas d'éliminer un foyer d'anaplasie et n'entraîne pas une différenciation anaplasique [31]. Toutefois dans la littérature, selon une étude réalisée par K. Amegbor et al, il existe des cas WT bilatéraux sans anaplasie traités par chimiothérapie préopératoire prolongée qui est finalement devenu anaplasique [11]. Il existe certains aspects histologiques qui peuvent imiter une anaplasie telle que des masses fusionnées ou maculées de chromatine due à un artefact technique, des cellules superposées à cause des coupes épaisses, des mégacaryocytes circulants [21]. Les changements pseudo-anaplasiques les plus fréquemment observés sont les rhabdomyoblastes stromaux qui peuvent présenter 41 de grandes noyaux, hyperchromatiques,

bizarres, multinucléés en réponse à chimiothérapie [11]. Dans cette série, un seul cas d'anaplasie diffus a été trouvé. Ce qui représentait 2,70% des cas. Nous avons noté la présence d'importante composante anaplasique avec une rupture capsulaire (Cf figure 12).

Enfin, nous allons parler du reste néphrogénique : Il se définit par la persistance anormale du blastème métanéphrogène au-delà de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée dans un rein en voie de développement [32]. Il est retrouvé dans 90% des néphroblastomes bilatéraux [33]. L'atteinte bilatérale des reins est plus systémique que synchrone [34,35]. Ils sont catégorisés en deux types [36]. Les restes néphrogéniques intra-lobaires, retrouvés au centre du rein, ainsi qu'au sein du sinus rénal et des parois des cavités pyélocalicielles et dont les tumeurs dérivées présentent une différenciation histologique majoritairement stromale [37]. Les restes néphrogéniques péri-lobaires, retrouvés en périphérie du rein et dont les tumeurs dérivées présentent une différenciation histologique majoritairement blastématique ou épithéliale prédominante [38]. La néphroblastomose, considérée comme précurseur de néphroblastome se définit par la présence de multiples ou diffus restes néphrogéniques [39]. Dans la présente étude aucun cas bilatéral n'a été observé. Le rein droit a été touché dans (n=18) soit 48,64% et le rein gauche (n= 14) soit 37,43%. Néanmoins, nous avons vu 1 cas avec un reste néphrogénique mais le diagnostic était un néphroblastome à prédominance blastématique avec une localisation ipsilatérale droite. Ce résultat est compatible avec celui de Breslow NE et al qui ont trouvé un reste de néphrogénique avec une localisation unilatérale du néphroblastome dans 10% [40]. Ce qui pourrait être expliquée par le fait que dans notre cas (n=5) soit 13% des cas de nos séries, la latéralité atteinte n'a pas été précisée. Ce qui pourrait changer la prédominance du côté atteint.

Concernant maintenant les variations histologiques sous traitement, les changements typiques induits par la chimiothérapie des WT traités sont un mélange de nécrose de coagulation fait de petites cellules rondes ou de tubules néoplasiques constitués de noyaux nécrotiques roses, de cellules de blastème ou de tubules néoplasiques, de la fibrose, de stroma œdématisé contenant de macrophages spumeux et d'hémorragie [11]. Dans notre étude, les nécroses sont de type variable, parfois liquéfiées ou de type coagulatif justifiant une réponse thérapeutique néoadjuvante. La chimiothérapie fréquemment utilisée associe les Vinca-alcaloïdes (VincristineR), la Dactinomycine (Actinomycine D R) et hydroxydaunorubicine (AdriamycineR) (ayant une toxicité cardiaque). Les autres modifications après chimiothérapie néoadjuvante concernent également les cellules tumorales. En général, dans la littérature, le sous type histologique le plus fréquemment rencontré est le type mixte (45,1%), suivi par les tumeurs à prédominance blastémique (39,4%) et épithéliale (15,5%) tandis que dans les tumeurs ayant reçu une chimiothérapie préopératoire, le type le plus fréquent était régressif (37,6%), suivi par le type mixte (29,4%), stromal (14%), blastématique (9,3%) et 6,6% des tumeurs étaient complètement nécrotiques [11]. A noter que le type blastématique pourrait être classé dans le néphroblastome à risque élevé si elle a été diagnostiquée après une chimiothérapie néoadjuvante [41] (Cf annexe 1). Dans la présente étude, la chimiothérapie préopératoire n'était pas mentionnée systématiquement comme nous l'avions signalé auparavant dans les fiches de liaison. La présence de nécrose dans nos cas pourrait être expliquée dans ce cas par deux raisons : soit elle était due à l'importance du volume de la tumeur elle-même soit elle était due à la chimiothérapie néoadjuvante. Mais en considérant les résultats dans ce travail, rappelons que le type histologique blastématique prédominait avec 67,56% (n=25) suivi du type épithélial 18,91% (n=7) et stromal 10,81% (n=4) ainsi que le type anaplasique 2,70% (n=1), ces cas se rapprochent de ceux des WT sous chimiothérapie préopératoire. Ainsi notre description histologique des 37 cas a été généralement représentée par les changements régressifs (moins de 2/3 de la masse tumorale) et le type blastématique a été classé de faible risque.

La classification de SIOP (Cf annexes 1) est très indispensable. L'histologie a été basée sur la classification clinico-pathologique. Le sous type histologique le plus fréquent correspondait à un groupe de risque intermédiaire, 59,45% de stade I de SIOP (Cf figure 2). Ceci est superposable avec plusieurs études y compris celle de Globocan et celle d'un journal scientifique effectué à Lomé (Togo) où 50% étaient de stade I et 18,20% de stade III-IV [11, 42]. Ce qui est similaire aussi à celui de Hajar C et Founoun R dans leurs thèses qui ont trouvé, respectivement un stade I (45% et 51,66%); stade II (41% et 13,33%) et stade III (14% et 21,66%), stade IV (10%); stade V (3,33%) [2,6]. Aucune explication de cette prédominance du groupe intermédiaire n'a été mentionnée dans la littérature. Néanmoins elle pourrait être due à la chimiothérapie néoadjuvante qui à la fois réduisait la taille tumorale et évitait la rupture capsulaire, par conséquent réduit la gravité de la tumeur.

Conclusion

Le néphroblastome, une tumeur dérivant du blastème rénal, est le cancer le plus fréquent du rein chez l'enfant surtout chez les enfants de moins de 5 ans. Il reste une urgence thérapeutique pré et post-opératoire. L'examen anatomo-pathologique seul permet de confirmer le diagnostic et déterminer les différents facteurs histo-pronostiques. Nous avons constaté une légère prédominance féminine sans qu'il y ait une explication particulière. Sur le plan anatomo-pathologique, la capsule était dans la majorité des cas intacte mais par contre, la masse tumorale intéressait le plus souvent la totalité du rein ce qui correspond quand même à un stade avancé de la tumeur avant la prise en charge. Dans les différentes études effectuées dans la littérature, le néphroblastome à prédominance blastématique a été le plus souvent observé suivi par le type à prédominance épithéliale avec un risque intermédiaire c'est-à-dire stade de SIOP I et SIOP II. Vu l'inaccessibilité de l'examen immunohistochimique, notre diagnostic s'était basé surtout sur la morphologie. Néanmoins, il a été constaté que nos résultats se rapproche beaucoup de ceux de la littérature.

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des classifications de SIOP

Tableau 3. Classification SIOP révisée des tumeurs rénales de l'enfant

<p>A. Cas prétraités par chimiothérapie avant néphrectomie</p> <p>a. Tumeurs de bas risque</p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphrome mésoblastique - Néphroblastome cystique partiellement différencié - Néphroblastome, nécrose complète <p>b. Tumeurs de risque intermédiaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphroblastome – type épithélial - Néphroblastome – type stromal - Néphroblastome – type mixte - Néphroblastome – type régressif - Néphroblastome – type anaplasie focale <p>c. Tumeurs de haut risque</p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphroblastome – type blastémal - Néphroblastome – type anaplasie diffuse - Sarcome à cellules claires - Tumeur rhabdoïde
<p>B. Cas traité par néphrectomie initiale</p> <p>a. Tumeurs de bas risque</p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphrome mésoblastique - Néphroblastome cystique partiellement différencié <p>b. Tumeurs de risque intermédiaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphroblastome non anaplastique et variantes - Néphroblastome – type anaplasie focale <p>c. Tumeurs de haut risque</p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphroblastome – type anaplasie diffuse - Sarcome à cellules claires - Tumeur rhabdoïde

Tableau 4. Staging des tumeurs rénales de l'enfant (SIOP)
(Adapté selon⁽²⁾).

Stades	Critères
I	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur limitée au rein ou entourée d'une pseudocapsule fibreuse. La pseudocapsule peut être infiltrée mais pas jusqu'à la surface externe. La tumeur est complètement réséquée • La tumeur peut faire protrusion dans le système pyélocaliciel jusque dans l'uretère mais n'infiltrer pas leurs parois • Les vaisseaux du sinus rénal sont épargnés • Une atteinte des vaisseaux intrarénaux peut être présente <p><i>Une biopsie percutanée ou à l'aiguille fine ne modifie pas le stade de la tumeur. La présence de nécrose ou de modifications induites par la chimiothérapie ne sont pas des critères de modification du stade (upstaging)</i></p>
II	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur étendue au-delà du rein ou pénètre à travers la capsule dans la graisse périrénale mais est complètement réséquée (tranches de section négatives) • La tumeur infiltre le sinus rénal et/ou envahi les vaisseaux sanguins et lymphatiques en dehors du parenchyme rénal mais est complètement réséquée • La tumeur infiltre des organes adjacents ou la veine cave mais est complètement réséquée
III	<ul style="list-style-type: none"> • Exérèse incomplète de la tumeur qui s'étend au-delà des marges de résection (tumeur résiduelle macroscopique ou microscopique postopératoire) • Ganglions lymphatiques atteints • Rupture de la tumeur pré ou périopératoire • La tumeur a pénétré à travers la surface péritonéale • Des implants tumoraux sont trouvés sur la surface péritonéale • Des thrombi tumoraux sont présents aux tranches de section dans les vaisseaux ou les uretères, sont coupés ou réséqués chirurgicalement • La tumeur a été biopsiée de manière chirurgicale (<i>wedge biopsy</i>) avant la chimiothérapie préopératoire ou la résection chirurgicale <p><i>La présence de tumeur nécrotique ou de modifications induites par la chimiothérapie dans un ganglion ou sur les marges de résection devrait être considérée comme un stade III</i></p>
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Métastases hématoïgènes (poumon, foie, os, cerveau) ou métastases ganglionnaires en dehors de la région abdomino-pelvienne
V	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur bilatérale au diagnostic. Chaque côté devrait être stagé individuellement en tenant compte des critères ci-dessus

Références

- [1] Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bierber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*.1988 Oct 15; 42(4): 511-20.
- [2] Hajar C. Néphroblastome : aspects clinico-radiologiques, histologiques thérapeutiques et évolutifs (à propos de 34 cas). Thèse Med. Fès ; 2014, 084 174p.
- [3] Lemerle J et Tournade M.F. Néphroblastome. *Rev.Prat. Paris* 43 ; 17 : 2192-6
- [4] Stephen W. Leslie; Hussain Sajjad; Patrick B. Murphy. *Wilms Tumor*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020 Jan-Bookshelf ID: NBK442004PMID: 28723033
- [5] Ali AA. La prise en charge de néphroblastome a l'HJRA à propos de trois cas [Thèse]. *Chirurgie Pédiatrique HJRA : Antananarivo* ; 2008. 82p.
- [6] Rakotonarivo JM. Les aspects du néphroblastome vus au service d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona. [Thèse]. *Chirurgie Pédiatrique et Oncologie HJRA : Antananarivo* ; 2010. 91p.
- [7] Popov SD, Sebire NJ, Vujanic GM. Wilms' Tumour – Histology and Differential Diagnosis. In: van den Heuvel-Eibrink MM, editor. *Wilms Tumor* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2016 Mar. Chapter 1.
- [8] Nakahata N. Thromboxane A2: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol Ther*. 2008;118(1):18–35.
- [9] Strittmatter F, Gratzke C, Weinhold P, Steib CJ, Hartmann AC, Schlenker B, et al. Thromboxane A2 induces contraction of human prostate smooth muscle by Rho kinase- and calmodulin-dependent mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2011;650(2–3):650–5.
- [10] Hennenberg M, Miljak M, Herrmann D, Strittmatter F, Walther S, Rutz B, et al. The receptor antagonist picotamide inhibits adrenergic and thromboxane-induced contraction of hyperplastic human prostate smooth muscle. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 ;305(10): F1383-90.
- [11] Amegbor K, Guedenon KM, Djibril MA, Mossi YE, Tablissi D, Djiwa T et al. Profil histo-épidémiologique du néphroblastome au Togo : à propos de 22 cas colligés au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Sylvanus Olympio de Lomé. *Journal de la recherche scientifique de l'Université de Lomé*. 2018 ; 20 (3) :1-20.
- [12] Hamilton TE, Robert MD, Shamberger MD. Wilms tumor: recent advances in clinical care and biology. *Seminars In Pediatric Surgery*. 2012; 21: 15-20.
- [13] Touri S, Kaddache C, Hannouz A, Redjala O, Belkebir Y, Sadaoui F et al, prise en charge du néphroblastome au CHU Blida : à propos de 19 cas. *Bull Soc Pathol Exot* 2009 ; 102(4) :254-7.
- [14] Caldwell BT, Wilcox DT, Cost NG. Current Management for Pediatric Urologic Oncology. *Adv Pediatr*. 2017 ;64(1) :191-223.
- [15] Scott RH, Douglas J, Baskcomb L, Huxter N, Barker K, Hanks S et al. Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet* 2008; 40:1329- 34.
- [16] Bahrami A, Joodi M, Maftooh M, Ferns GA, M Ahmadi M, Hssanian SM, Avan A. The genetic factors contributing to the development of Wilm's tumor and their clinical utility in its diagnosis and prognosis. *J Cell Physiol*; 2018;233(4):2882-8.
- [17] Wegert J, Ishaque N, Vardapour R, Geörg C, Gu Z, Bieg M et al. Mutations in the SIX1/2 Pathway and the DROSHA/DGCR8 miRNA Microprocessor Complex Underlie High-Risk Blastemal Type Wilms Tumor. *Cancer cell* 2015 ; 27(2) : 298-311.

- [18] Huang J, Zhang Y, Zhen Z, et al. The prognosis of prechemotherapy blastemal predominant histology subtype in Wilms tumor : A retrospective study in China. *pediatricBlood Cancer* 2020 ;67 :1-8.
- [19] Kinoshita Y, Suminoe A, Inada H, Yagi M, Yanai F, Zaizen Y, et al. The prognosis significance of blastemal predominant histology in initially resected Wilms' tumors. A report from the Study Group for Pediatric Solid Tumors in the Kyushu Area, Japan. *J Pediatr Surg* 2012; 47(12) : 2205-9.
- [20] Koshinaga T, Takimoto T, Okita H, et al. Blastemal predominant type Wilms tumor in Japan : Japan Children's Cancer Group. *Pediatr Int.* 2019 ;61 : 351-7.
- [21] Vujanic GM et Sandstedt B. The pathology of Wilms tumor (nephroblastoma). The International Society of Paediatric Oncology Approach. *J Clin Pathol.* 2010 ;63 :102-9.
- [22] Azzouzi H. Néphroblastome chez les nourrissons moins de six mois [Thèse]. Faculté de Médecine et de Pharmacie : Rabat ; 2018. 176p.
- [23] Parson LN, Mullen EA, Geller JI, Chi YY, Ghanna G, Glick RD et al. Outcome analysis of stage I epithelial-predominant favorable-histology Wilms 'tumors : A report from Children's Oncology Group Study AREN03B2. *Cancer.* 2000 Jun 15 ; 126 (12) : 2866-71.
- [24] Pritchard-Jones. Malignant Origin of the Stromal Component of Wilms' tumor. *JNCI : Journal of the National Cancer Institute* 1997 ;89(15,6) : 1089-91.
- [25] Bahrami A, Joodi M, Maftooh M, Ferns GA, M Ahmadi M, Hssanian SM, Avan A. The genetic factors contributing to the development of Wilm's tumor and their clinical utility in its diagnosis and prognosis. *J Cell Physiol*; 2018;233(4):2882-8.
- [26] Geller JI. Current standards of care and future directions for "high-risk" pediatric renal tumors: Anaplastic Wilms tumor and Rhabdoid tumor. *Urol Oncol.* 2016; 34(1):50-6.
- [27] Ali Varan. Wilms tumor in children : An Overview. Department of Pediatric Oncology, Hacettepe University, Institute of oncology, Ankara, Turkey. *Nephron Clin Pract* 2008 ; 108 :83-90.
- [28] Bonadio JF, Storer B, Norkool P, Farewell VT, Becwith JB, D'Angio GJ. Anaplastic Wilms' Tumor : clinical and pathologic studies. *J Clin Oncol.* 1985; 3(4) : 513-20.
- [29] Faria P, Beckwith JB, Mishra K, Zuppan C, Weeks DA, Breslow N et al focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor- New definitions with prognostic significance : a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 :909-20.
- [30] Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 1993 ; 21 :158-68.
- [31] Oue T, Koshinaga T, Takimoto T, Okita H, Tanaka Y, Nozaki M et al Renal tumor Committee of the Japanese Children's Cancer Group. Anaplastic histology Wilms' Tumors registered to the Japan Wilms' Tumor Study Group are less aggressive than that in the national Wilms' Tumor Study5. *Pediatric Surg Int* ; 2016; 32(9) : 851-5.
- [32] Boccon-Gibod L, Rey A, Sandstedt B, Delemarre J, Harms D, Vujanic G et al. Complete necrosis induced by préoperative chemotherapy in Wilms' tumor as an indicator of low risk : report of the international society of paediatric oncology (SIOP) nephroblastome trial and study 9. *Med Pediatr Oncol.* 2000 Mar ; 34(3) : 183-90.
- [33] Perlman E, Dijoud F, Boccon-Gibod L. Restes néphrogéniques et néphroblastomatose. *Ann apthol* 2004 ;24 : 510-5.
- [34] Szycho E, Apps J, Pritchard-Jones K. Wilms' tumor: Biology, diagnosis and treatment. *Transl Pediatr.* 2014 ;3 :12-24. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.09
- [35] Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol.* 2016 ; 21(3) : 172-81.

- [36] Charlton J, Irtan S, Bergeron C, Pritchard-jones K. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. *Expert Rev Mol Med.* 2017; 19:28.
- [37] Charles AK, Brown KW, Berry PJ. Microdissecting the genetic events in nephrogenic rests and Wilms' tumor development. *Am J Pathol.* 1998 ; 153(3) : 991-1000.
- [38] Sethi AT, Das Narla L, Fitch SJ, Frable WJ. Wilms Tumor In The Setting Of Bilateral Nephro- Blastomatosis. *Radiographics.* 2010; 30 (5): 1421– 25.
- [39] Breslow NE, Beckwith JB, Perlman EJ, Reeve AE. Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ;47 :260-7.
- [40] Vicens J, Iotti A, Lombardi MG, Iotti R, Garcia De Davila MT. Diffuse Hyperplastic Perilobar Nephroblastomatosis. *Pediatric And Developmental Pathology.* 2009; 12(3): 237-8.
- [41] Gripp KW, Baker L, Kandula V, Conard K, Scavina M, Napoli JA et al. Nephroblastomatosis or Wilms Tumor in a Fourth Patient With a Somatic PIK3CA Mutation. *Am J Med Genet,* 2016; 170 (10): 2559-69.
- [42] Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38(2) :79-82.
- [43] Davidoff AM. Wilms' tumor. *Curr Opin Pediatr* 2009 ;21 :357-64.