

Cancers de l'enfant : particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques (144)

M. Poirée, N. Sirvent (Service de Pédiatrie, Unité d'onco-hématologie, CHU Nice)

Février 2006 (mise à jour février 2006)

1. Epidémiologie

Les cancers de l'enfant de moins de 15 ans sont des maladies rares qui ne représentent que 1% de l'ensemble des cancers. Leur incidence est en moyenne de 120/million d'enfants par an, soit un risque de survenue d'environ 1/700, correspondant à près de 2 000 nouveaux cas/an en France, où ils représentent la deuxième cause de mortalité au-delà de l'âge de 1 an, après les accidents. Leur pronostic est bien meilleur que celui des cancers de l'adulte puisque le taux de guérison, tous cancers confondus, est de l'ordre de 75 à 80 %. Ainsi, on estime qu'en l'an 2010, plus d'1 adulte sur 1000 aura été guéri d'un cancer traité dans l'enfance.

La répartition des principaux cancers de l'enfant est la suivante :

Leucémies et lymphomes	40%
Tumeurs cérébrales	25%
Neuroblastomes	6%
Tumeurs des tissus mous	6%
Néphroblastomes	6%
Tumeurs osseuses	5%
Rétinoblastomes	2%

Près de la moitié des cancers surviennent avant l'âge de 5 ans. Il s'agit principalement de leucémies aiguës, de tumeurs cérébrales, et de tumeurs embryonnaires spécifiques de l'enfant (néphroblastomes, neuroblastomes). Après l'âge de 10 ans, lymphomes, tumeurs cérébrales et tumeurs osseuses prédominent.

Il existe globalement une prédominance masculine, avec un sexe ratio évalué à 1,2/1. L'incidence et la répartition des cancers de l'enfant varient selon l'origine ethnique et géographique de l'enfant.

2. Facteurs étiologiques

L'étiologie de la plupart des cancers de l'enfant reste encore mal connue.

2.1. Rôle de l'environnement

A la différence de l'adulte, le rôle des facteurs d'environnement apparaît minime dans la genèse des cancers de l'enfant. On peut citer cependant :

- le rôle des radiations ionisantes (augmentation du risque de cancer chez l'enfant après irradiation prénatale lors d'examens radiologiques pratiqués chez la femme enceinte, par exemple ; augmentation du risque de second cancer radio-induit après traitement par radiothérapie).

- le rôle de certains agents chimiques (l'exposition in utero au di-éthylstilbestrol entraîne un risque important d'adénocarcinome à cellules claires du vagin)
- le rôle de certains agents infectieux en particulier viraux (Epstein-Barr virus et lymphome de Burkitt africain, Epstein-Barr virus et carcinome indifférencié du nasopharynx, virus de l'hépatite B et hépatocarcinome, virus HIV et lymphomes).

2.2. Facteurs génétiques

Dans la majorité des cas, les cancers de l'enfant surviennent de façon sporadique sans histoire familiale de cancer, ni maladie génétique associée. De ce fait, le risque de cancer chez les apparentés n'est que peu différent de celui de la population générale. Cependant, un faible pourcentage des cancers de l'enfant est associé à une prédisposition génétique:

- syndrome de Li-Fraumeini (prédisposition héréditaire au cancer transmise sur un mode autosomique dominant, lié dans la majorité des cas à une mutation germinale du gène p53, à l'origine d'un risque accru de sarcomes des tissus mous, ostéosarcomes, cancers du sein, tumeurs cérébrales, corticosurrénales, leucémies ; le risque de développer un cancer chez les individus porteurs d'une telle prédisposition est d'environ 50% à l'âge de 30 ans...)
- syndrome de Wiedeman-Beckwith (risque accru de néphroblastome et hépatoblastome)
- formes héréditaires de rétinoblastome, transmises selon un mode autosomique dominant
- neurofibromatoses (maladie de Recklinghausen, risque accru de tumeurs originaires du système nerveux ou de la crête neurale : gliomes, neurofibromes ; neurofibromatose de type 2 : risque accru de neurinomes, de schwannomes...)

De même, la constatation de certaines malformations congénitales doit alerter sur le risque accru de cancer spécifique :

- aniridie congénitale et risque de néphroblastome
- cryptorchidie et risque de tumeurs germinales
- héli-hypertrophie corporelle et risque de néphroblastome...

3. Particularités diagnostiques des cancers de l'enfant

3.1. La clinique

Deux particularités fréquentes propres aux tumeurs de l'enfant, en particulier celles de type embryonnaire, doivent être soulignées :

- la rapidité souvent extrême de leur croissance, parfois en quelques jours, rapidité qui n'est pas synonyme de gravité et qui peut laisser présager au contraire d'une grande sensibilité à la chimiothérapie.
- la conservation d'un bon état général apparent, en dehors du cas des leucémies et de certains cancers à l'origine d'une atteinte de la moelle osseuse.

Les signes d'appel dépendent de la taille de la tumeur et de sa localisation.

Il peut s'agir de signes directs:

- palpation d'une masse lorsque la tumeur est périphérique (membres, cou), même de petite taille ; ou profonde, et alors souvent volumineuse (abdomen, pelvis)
- présence d'adénopathies persistantes en dehors d'un contexte infectieux loco-régional
- reflet blanc pupillaire imposant la réalisation d'un fond d'œil.

Il peut s'agir de signes indirects :

- douleurs persistantes, en particulier osseuses, dont le caractère insomniant doit être particulièrement alarmant, et dont il faut savoir déceler la traduction chez le nourrisson (diminution de l'activité, atonie psycho-motrice...)
- signes neurologiques dont la nature dépend de la localisation des lésions (hypertension intracrânienne, céphalées, nausées, vomissements, déficits moteurs et/ou sensitifs...)
- symptomatologie compressive (voies respiratoires par une masse médiastinale et/ou une tumeur ORL, axe digestif par une masse abdomino-pelvienne, ...).
- syndromes paranéoplasiques qui sont exceptionnels dans les cancers de l'enfant (syndrome opso-myoclonique des neuroblastomes...)

3.2. Les examens complémentaires

Les progrès de l'imagerie, du diagnostic cytologique et/ou anatomopathologique, et de la caractérisation biologique de ces cancers permettent habituellement d'arriver rapidement au diagnostic. Cependant, en raison de la rareté de ces tumeurs, l'enfant doit être impérativement adressé dès la suspicion diagnostique dans un centre agréé spécialisé en cancérologie pédiatrique.

3.2.1. Imagerie

Le choix de l'examen le plus judicieux va dépendre de la localisation tumorale : à titre d'exemple, l'échographie abdominale est l'examen le plus utile et le moins invasif chez l'enfant porteur d'une tumeur abdomino-pelvienne. Des radiographies osseuses simples peuvent permettre d'étayer le diagnostic de tumeur osseuse. L'imagerie par résonance magnétique est indispensable dans l'exploration des tumeurs cérébrales et osseuses. Le scanner reste irremplaçable dans la recherche de localisations secondaires pulmonaires... Certaines explorations isotopiques permettent d'affirmer le diagnostic et/ou de participer au bilan d'extension : scintigraphie à la méthyl iodobenzylguanidine spécifique des tumeurs sympathiques et carcinoïdes, scintigraphie osseuse au technetium permettant le dépistage de métastases osseuses.

La place de la tomographie par émission de positons (ou PET-Scan) est en cours d'évaluation. Cet examen scintigraphique, réalisé après l'injection intraveineuse d'un traceur faiblement radioactif (généralement le ^{18}F -fluorodéoxyglucose, analogue du glucose) permet d'obtenir des renseignements sur le fonctionnement et l'activité des organes. Le PET-scan sera certainement un élément important dans le bilan d'extension et la surveillance de certains cancers de l'enfant (lymphomes en particulier...).

3.2.2. Examens biologiques

Dans certains cancers de l'enfant, l'identification d'un marqueur tumoral spécifique permet d'affirmer le diagnostic, d'évaluer l'efficacité du traitement, et de surveiller l'enfant une fois la rémission obtenue :

- Catécholamines urinaires et leurs métabolites : neuroblastomes
- Alfa-foetoprotéine : hépatoblastomes et certaines tumeurs germinales malignes (tumeurs du sac vitellin)
- Beta hCG : certaines tumeurs germinales malignes (choriocarcinome)

Certaines molécules, non spécifiques, représentent un indice de volume et/ou d'activité tumorale, parfois corrélées au pronostic :

- LDH (lactates déshydrogénases) : neuroblastomes, lymphomes,
- NSE (neurone spécifique enolase) : neuroblastomes...

Une place particulière revient actuellement à l'analyse du génome des cellules cancéreuses, réalisée au moyen de techniques variées : cytogénétique conventionnelle et/ou moléculaire (hybridation fluorescente in situ), biologie moléculaire... Historiquement développée au cours des proliférations hématologiques malignes, où cette analyse est essentielle dans le diagnostic et l'élaboration de la stratégie thérapeutique (pronostic favorable des hyperdiploïdies, pronostic défavorable des hypodiploïdies, valeur pronostique de certaines anomalies de structure et/ou du réarrangement de certains gènes impliqués dans l'oncogénèse), son intérêt s'affirme également dans la prise en charge des tumeurs solides (valeur diagnostique de la translocation t(11,22)(q24;q12) dans les tumeurs neuroectodermiques, valeur pronostique de l'amplification de l'oncogène n-myc dans les neuroblastomes...). De plus la caractérisation des anomalies génomiques tumorales permet d'envisager la mise au point de traitements plus spécifiques de la prolifération maligne, ciblés sur l'anomalie moléculaire identifiée.

3.2.3. Examen anatomopathologique

Il permet avant tout d'affirmer le diagnostic, mais également dans certains cas d'établir un histopronostic à partir de certains critères propres à chaque tumeur (histopronostic défavorable de certains néphroblastomes comportant des territoires anaplasiques...), et d'évaluer pour certaines tumeurs la réponse au traitement, élément fondamental du pronostic (pourcentage de nécrose de la tumeur après traitement par chimiothérapie dans les ostéosarcomes, les sarcomes d'Ewing...).

De manière très schématique, on peut distinguer chez l'enfant 6 grands groupes de proliférations malignes :

- les proliférations d'origine hématologique
- les proliférations originaires du système nerveux central
- les tumeurs de blastème d'organe, dont la cellule tumorale apparaît caractéristique des tumeurs pédiatriques : cellule de taille petite ou moyenne, au cytoplasme basophile avec un noyau rond et une chromatine souvent très fine ou délavée ; selon l'organe d'origine, on parlera de : néphroblastome (tumeur rénale), hépatoblastome (tumeur du foie), pneumoblastome (tumeur du poumon), rétinoblastome... Le tissu construit par la tumeur possède, exprimées ou non, les potentialités de différenciation de l'ébauche embryonnaire de l'organe considéré. De ce fait, la morphologie de la tumeur peut être très variable et déroutante, allant d'une tumeur très indifférenciée, pratiquement méconnaissable (comme certains neuroblastomes), à des tumeurs très différenciées, reproduisant des structures presque normales (cellules nerveuses des ganglioneuromes).
- les tumeurs malignes conjonctives, principalement représentées par les rhabdomyosarcomes, développées à partir des cellules mésenchymateuses primitives. Proliférations cellulaires composées généralement de petites cellules rondes, elles sont considérées par certains comme apparentées aux tumeurs de blastème, car capables d'élaborer dans près de la moitié des cas des fibres musculaires striées.
- les tumeurs germinales malignes, gonadiques ou extra-gonadiques, développées à partir des cellules germinales primitives qui migrent entre la quatrième et la sixième semaine de la vie intra-utérine depuis l'endoderme du sac vitellin vers la crête génitale de l'embryon. Les sites extragonadiques de ces tumeurs (région sacrococcygienne, rétropéritonéale, médiastinale, intracrânienne) s'expliquent par une migration

anormale de ces cellules à proximité de la ligne médiane. Leur classification est très complexe, et les formes mixtes fréquentes. On peut citer les tumeurs du sac vitellin, les plus fréquentes, caractérisées par une positivité pour l'alpha foetoprotéine ; les choriocarcinomes, marqués par la présence de la sous-unité beta de l'hCG ; les tératomes, matures ou immatures, dont l'aspect histologique et le pronostic varient avec le degré de différenciation ; les séminomes...

- les tumeurs neuroectodermiques, ou tumeurs de la famille du sarcome d'Ewing. Elles appartiennent au groupe morphologique des tumeurs à petites cellules rondes, caractérisées par l'existence d'un marqueur génétique pathognomonique sous la forme d'une translocation spécifique $t(11,22)(q24;q12)$ responsable de la formation d'un transcrit de fusion chimérique.

4. Particularités thérapeutiques des cancers de l'enfant

La prise en charge des cancers de l'enfant fait appel aux mêmes moyens thérapeutiques que chez l'adulte (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie...). Après analyse soigneuse des facteurs pronostiques, la stratégie thérapeutique est élaborée, de façon pluridisciplinaire, au sein d'équipes spécialisées en cancérologie pédiatrique. Il faut insister chez l'enfant sur le rôle majeur de la chimiothérapie, particulièrement efficace sur les tumeurs embryonnaires, et dont les avancées ont complètement modifié la place des autres modalités thérapeutiques. L'amélioration des résultats, liée en grande partie à la pratique d'essais cliniques contrôlés satisfaisant aux exigences de l'éthique médicale, permet d'obtenir globalement des taux de guérison de l'ordre de 75 à 80%.

4.1. La chimiothérapie

La chimiothérapie est adaptée au poids et à l'âge de l'enfant (posologies réduites chez le nourrisson de moins de 1 an, en particulier).

Il s'agit souvent, chez l'enfant, dans les tumeurs solides, d'une chimiothérapie néo-adjuvante dont l'objectif principal reste la réduction du volume tumoral permettant un traitement local ultérieur moins dangereux et carcinologiquement satisfaisant (neuroblastome, néphroblastome...). La chimiothérapie première permet également d'apprécier la réponse tumorale au traitement, dont l'importance pronostique va conditionner la stratégie thérapeutique ultérieure (sarcomes d'Ewing, ostéosarcomes). La chimiothérapie adjuvante, délivrée chez un enfant sans maladie résiduelle apparente après un traitement local ou locorégional, a pour but de prévenir la survenue et/ou de traiter d'éventuelles localisations secondaires. Dans certains cas, la chimiothérapie résumera le traitement : leucémies, lymphomes.

Basé sur le concept de dose-intensité (corrélation entre l'efficacité de la chimiothérapie et la quantité de drogue administrée), le traitement de certaines tumeurs malignes à très haut risque pourra comporter des chimiothérapies à hautes doses, sous couvert d'autotransfusion de cellules souches hématopoïétiques.

Chez l'enfant, les effets secondaires précoces de la chimiothérapie (complications hématologiques : aplasie, anémie thrombopénie, complications digestives : vomissements, dénutrition, mucite, complications infectieuses : bactériennes, fongiques parasitaires ou virales...), et leur prise en charge, répondent aux mêmes principes que chez l'adulte et doivent être surveillés d'autant plus attentivement que l'enfant est jeune.

4.2. Radiothérapie

Même si ses indications régressent, la radiothérapie s'intégrera dans la stratégie thérapeutique des cancers de l'enfant dans près d'1/3 des cas, et dans 80% des tumeurs cérébrales. La radiothérapie pédiatrique se caractérise d'emblée par l'importance de la mise en condition psychologique afin d'obtenir une bonne coopération de l'enfant, coopération indispensable au bon déroulement du traitement et au respect d'une stricte immobilité. Les méthodes d'irradiation comportent comme chez l'adulte, la radiothérapie externe, la plus utilisée, et de façon beaucoup plus exceptionnelle, l'irradiation interne ou curiethérapie. Si la détermination du volume tumoral se fait de la même façon que chez l'adulte, la détermination du volume à irradier va différer de l'adulte en fonction de l'âge de l'enfant, du type de tumeur et de la dose à délivrer. En effet, certaines complications de la radiothérapie sont particulières à l'enfant.

Ainsi faut-il citer :

- Le ralentissement de la croissance lié à l'irradiation des cartilages de conjugaison à l'origine de troubles de la statique vertébrale (irradiation du rachis) et/ou d'un raccourcissement des os longs, inesthétique et responsable d'un handicap fonctionnel.
- L'existence de séquelles intellectuelles, après irradiation cérébrale. D'apparition retardée et progressive, doses dépendantes, elles sont d'autant plus sévères que l'irradiation survient tôt (particulièrement avant l'âge de 4 ans). Elles se traduisent par un retard du QI, un ralentissement des acquisitions scolaires...
- Les séquelles endocriniennes : insuffisance hypophysaire, à l'origine d'une cassure de la courbe staturale, insuffisance thyroïdienne, insuffisance gonadique.
- Les seconds cancers dont, hors les proliférations malignes hématologiques, plus de 60% se développent en territoire antérieurement irradié.

4.3. La chirurgie

L'expertise chirurgicale, qui doit être partie intégrante du projet multidisciplinaire, peut intervenir à différentes étapes de ce projet : au diagnostic, lors du traitement local et/ou locorégional, après le traitement pour vérifier l'existence d'un résidu tumoral... En aucun cas, le geste chirurgical ne peut être un geste technique ou thérapeutique isolé.

Initialement, pour déterminer la nature d'une tumeur solide, une biopsie chirurgicale est sauf exception, indispensable. Elle peut parfois être avantageusement remplacée par une aspiration biopsie à l'aiguille fine, réalisée sous repérage radiologique, moins invasive. Le matériel prélevé doit être cependant suffisant pour permettre, en sus de l'examen anatomopathologique qui affirmera le diagnostic, une analyse complète de la biologie tumorale (cytogénétique conventionnelle, analyses de biologie moléculaire...) qui peut constituer un facteur pronostique déterminant dans le choix du protocole thérapeutique (neuroblastome...).

Lors de l'exérèse tumorale, le geste chirurgical intervient après concertation entre le radiologue et l'opérateur, concertation qui doit : conditionner le moment de la chirurgie au sein du protocole de traitement, et permettre de décider de l'opérabilité de la tumeur et de prévoir les complications post opératoires et/ou les séquelles fonctionnelles. L'exérèse tumorale doit être au mieux complète et conservatrice, et en aucun cas mutilante ou délabrante.

5. Les conséquences à long terme

Une préoccupation majeure des équipes spécialisées en cancérologie pédiatrique a été très rapidement l'évaluation des conséquences à long terme des traitements, principalement chez les patients guéris (75 à 80% actuellement). La totalité des stratégies thérapeutiques proposées chez les enfants sont ainsi marquées par le double souci de « guérir plus », et guérir « mieux », à un « prix » acceptable obérant le moins possible le développement et l'épanouissement ultérieur de l'être en devenir qu'est l'enfant. Les remarquables résultats obtenus dans certaines maladies par les traitements combinés actuels permettent dès à présent d'envisager dans ces maladies (certaines leucémies et certains lymphomes en particulier) des stratégies de désescalade thérapeutique.

La toxicité à long terme peut toucher tous les organes et toutes les fonctions : cardiaque pulmonaire, rénale, endocrinienne, audition, système nerveux central, fertilité... Dans certains cas, cette toxicité sera d'autant plus délétère que les traitements auront été administrés chez un enfant jeune : toxicité cardiaque des anthracyclines, séquelles neuro-psychiques après irradiation cérébrale, troubles de croissance segmentaire après irradiation des cartilages de croissance...

La survenue de deuxièmes cancers, par définition différents d'une récurrence ou d'une métastase du cancer primitif, représente un réel problème avec un risque cumulatif évalué entre 3,7 et 12% 25 ans après le traitement de la maladie initiale. Le type histologique de ces seconds cancers apparaît comme la résultante de plusieurs facteurs :

- les modalités de traitement utilisées initialement (sarcomes survenant en territoire irradié, carcinome de la thyroïde après irradiation même à faibles doses, leucémies après chimiothérapies incluant alkylants et/ou épipodophyllotoxines...)
- le type du cancer primitif (cancers du sein et maladie de Hodgkin...)
- l'existence d'un terrain prédisposant : syndrome de Li Fraumini, rétinoblastome héréditaire...