

LES TUMEURS RÉNALES DE L'ENFANT

Une étude monocentrique : à propos de 31 cas

A. COLLINS (1), M. DEMARCHE (2), M.F. DRESSE (3), P. FORGET (3), J. LOMBET (4), P. JAMBLIN (5),
B. FLORKIN (3), CL. HOYOUX (3)

RÉSUMÉ : Notre travail consiste en une étude rétrospective des tumeurs rénales pédiatriques diagnostiquées dans notre institution depuis 1990. Trente et un dossiers ont été revus. Le but de cette étude est de comparer les caractéristiques épidémiologiques de notre population avec les données de la littérature et d'évaluer les résultats thérapeutiques. D'un point de vue épidémiologique, notre série de malades se distingue de la littérature par l'âge des patients : d'une part, plus de 25 % de nos malades étaient âgés de plus de 8 ans au diagnostic et, d'autre part, une fillette âgée de 10 mois présentait une tumeur de Bolande, habituellement observée chez les nourrissons avant l'âge de 4 mois. Masse abdominale et hématurie sont les signes cliniques d'appel les plus fréquents; la voussure de l'abdomen est un signe d'alerte fréquemment observé par les parents chez les plus jeunes patients; toutes les tumeurs étaient palpées à l'examen clinique chez les moins de 5 ans. Il est remarquable de noter que tous les enfants souffrant d'hématurie présentaient des urines colorées; nous n'avons observé aucune hématurie microscopique isolée. Notre travail confirme la faisabilité du diagnostic radiologique de tumeur de Wilms chez les plus jeunes patients - tous les diagnostics ayant été confirmés à l'examen pathologique de la pièce opératoire - ainsi que le bénéfice du traitement pré-opératoire, dans un but de désescalade thérapeutique. Tout en confirmant l'excellent pronostic de l'affection, même dans les cas de néphroblastomes bilatéraux ou métastatiques (94 % de survie à 10 ans du diagnostic), nous insistons sur la toxicité potentielle du traitement, tant à court terme qu'à long terme.

MOTS-CLÉS : Tumeurs rénales pédiatriques - Néphroblastome - Tumeur de Wilms - Oncologie pédiatrique - Cancers enfant

INTRODUCTION

Les tumeurs rénales de l'enfant sont, dans la très grande majorité (plus de 90 %), des tumeurs malignes dont la plus fréquente est la tumeur de Wilms (TW), ou néphroblastome.

Le néphrome mésoblastique, tumeur la plus fréquente avant l'âge de 6 mois, et le sarcome à cellules claires du rein représentent des entités séparées du néphroblastome, mais sont des tumeurs rénales typiques de l'enfant et, par conséquent, sont incluses dans la classification et les études de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) (Tableau I).

- (1) Etudiante 3^{ème} Master, Université de Liège.
- (2) Chirurgie pédiatrique, CHR Citadelle, Liège.
- (3) Hémato-Oncologie pédiatrique, CHR Citadelle, Liège.
- (4) Néphrologie pédiatrique, CHR Citadelle, Liège.
- (5) Radiologie pédiatrique, CHR Citadelle, Liège.

RENAL TUMORS IN CHILDREN. A MONOCENTRIC STUDY.

SUMMARY : In order to illustrate epidemiologic features and survival rate, 31 Wilm's tumours treated in our institution have been retrospectively studied. The mean age at diagnosis in our series was surprisingly higher than usually described: 25 % of the patients were older than 8 years. Moreover, a mesoblastic nephroma congenital kidney tumour - appeared in a 10 month old girl. Symptoms were usually abdominal mass or gross hematuria. Young children are often brought to medical attention because of abdominal swelling : a large flank mass was palpable in all children under 5 years. Our study shows that preoperative chemotherapy results in a less intensive treatment regimen conducting probably to less sequelae. Event free survival and overall survival were respectively 87 % and 94 % at 10 years after diagnosis. Renal insufficiency was the most important side effect : 2 children required renal transplantation.

KEYWORDS : Pediatric renal tumours - Néphroblastoma - Wilms' tumor - Pediatric oncology

Très différente du cancer du rein de l'adulte, la tumeur de Wilms est une tumeur embryonnaire, se développant à partir du métanéphros dont la différenciation et la prolifération donnent naissance au rein. D'un point de vue microscopique, ces tumeurs peuvent contenir 3 types cellulaires différents en proportion variable : du blastème, du tissu à différenciation épithéliale et du stroma conjonctif. Les modèles actuels de cancérogenèse indiquent qu'une mutation génétique laisse persister ce tissu embryonnaire après la vie intra-utérine (1, 3).

TABLEAU I. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS RÉNALES DE L'ENFANT (THE REVISED SIOP WORKING CLASSIFICATION OF RENAL TUMOURS OF CHILDHOOD - 2001)

I. Tumeurs de bas risque
Néphrome mésoblastique (tumeur de Bolande) Néphroblastome kystique partiellement différencié Néphroblastome complètement nécrosé après chimiothérapie
II. Tumeurs de risque intermédiaire
Néphroblastome type épithélial Néphroblastome type stromal Néphroblastome type mixte Néphroblastome type régressif Néphroblastome - anaplasie focale
III. Tumeurs de haut risque
Néphroblastome type blastématique prédominant vivace après chimiothérapie Néphroblastome - anaplasie diffuse Sarcome à cellules claires du rein Tumeur rhabdoïde du rein

Les TW représentent, selon les études, 5 à 12 % des cancers de l'enfant; dans les pays occidentaux, un enfant parmi 10.000 naissances est atteint; cette incidence ne semble pas avoir varié au cours des 40 dernières années (1).

Il s'agit d'une tumeur réputée de la petite enfance, débutant entre 1 et 5 ans; les formes néonatales sont exceptionnelles - 15 % seulement surviennent avant l'âge de 1 an - et 98 % des enfants sont âgés de moins de 7 ans au diagnostic (2).

La plupart des TW sont sporadiques; un caractère familial n'est retenu que dans moins de 1 % des cas. Cependant, environ 15% des enfants atteints de TW présentent des malformations constitutionnelles - le caractère constitutionnel de ces malformations n'impliquant pas qu'elles soient familiales ou transmissibles - anomalies génitales et urinaires (5 % des TW) - rein en fer à cheval, cryptorchidie, hypospade..., hémihypertrophie d'un segment corporel (2%), aniridie (1%). Des regroupements syndromiques de prédisposition au néphroblastome sont également décrits : syndromes de WAGR (Wilms Tumor, Aniridia, Genitourinary abnormalities and Mental retardation), de Denys-Drash, de Beckwith-Wiedmann, de Sotos de Perlman ou toute délétion constitutionnelle du bras court du chromosome 11 (4). Néanmoins, la majorité des néphroblastomes surviennent en dehors d'un contexte familial, de malformation ou d'un syndrome de prédisposition.

Des études cytogénétiques ont permis d'identifier des gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans leur genèse : les gènes WT1 (11p13) et WT2 (11p15) portés par le chromosome 11 qui contrôle la différenciation du rein au stade embryonnaire (4).

Notre travail consiste en une étude rétrospective des tumeurs rénales pédiatriques diagnostiquées dans notre institution depuis 1990. Le but de cette étude est de comparer les caractéristiques épidémiologiques de notre population avec les données de la littérature et d'apprécier les résultats thérapeutiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Trente et un enfants souffrant de tumeurs rénales (TR) se sont présentés dans notre service entre 1990 et 2008 : 26 tumeurs de Wilms «classiques», 1 sarcome à cellules claires et 4 néphromes mésoblastiques ou tumeurs de Bolande (5).

Tous ces enfants ont été traités dans notre service et aucun n'a été perdu dans le suivi.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Notre population comprend 17 garçons et 14 filles âgés de 0 à 15,2 ans (âge moyen : 4,3 ans) (Fig 1, 2). Vingt-quatre enfants avaient moins de 8 ans et 7 étaient âgés de plus de 8 ans au diagnostic. Le suivi moyen des patients est de 7,8 ans (de 6 mois à 17,7 ans).

Aucun des enfants ne présentait de facteur de prédisposition «classique» à développer une tumeur rénale. Néanmoins, un garçon souffrait d'un syndrome de Mullibrey, dont quelques cas sont décrits associés à une TW, une fille présentait une débilité modérée sans étiologie et un patient âgé de 15 ans présentait des kystes rénaux bilatéraux découverts fortuitement, à l'occasion d'un épisode transitoire d'hématurie post-traumatique, 6 mois avant le diagnostic de néphroblastome bilatéral.

SIGNES CLINIQUES

Les signes cliniques d'appel sont illustrés dans le tableau II.

Chez 30 % (6/18) des patients âgés de moins de 2,5 ans (âge moyen 1,5 an), la consultation a été motivée par la masse abdominale découverte par la famille (Fig 3). Parmi les enfants de moins de 5 ans (n=21), toutes les tumeurs

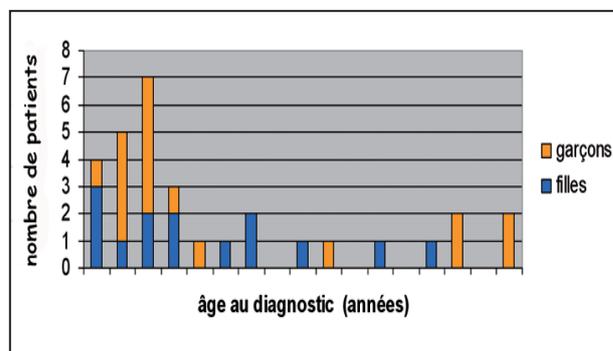


Figure 1. Tumeurs rénales (n=31) âge et sexe au diagnostic

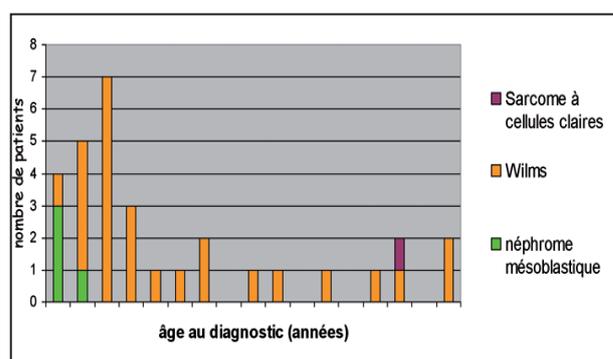


Figure 2. Tumeurs rénales (n=31) histologie et âge au diagnostic.

TABLEAU II. SIGNES CLINIQUES D'APPEL AU MOMENT DU DIAGNOSTIC (N=31)

Age	Masse abdominale	Hématurie macroscopique	Douleurs abdominales	Divers
Moins de 6 mois (n=3)	1	1		1 masse abdominale visualisée <i>in utero</i>
Moins de 8 ans (n=21)	6	8	3	4 (troubles digestifs, fièvre)
Plus de 8 ans (n=7)	0	2	4	1 (céphalées sur HTA)

étaient palpées à l'examen clinique tandis que seules 3 des 8 masses tumorales étaient palpées chez les enfants de plus de 7 ans. Cependant, le volume tumoral n'était pas différent chez les petits enfants par rapport aux plus âgés.

Douze des 29 enfants testés (43 %) ont présenté en cours d'évolution une hématurie macroscopique; aucun patient ne présentait une hématurie microscopique isolée. Chez 2 patients, l'hématurie s'accompagnait d'émissions de caillots sanguins accompagnées de douleurs de type colique néphrétique. Dans tous les cas, l'hématurie a disparu après néphrectomie.

Outre les douleurs abdominales, 3 enfants souffraient de troubles digestifs de type anorexie ou vomissements.

Peu de signes généraux accompagnaient le diagnostic de tumeur rénale : 5 enfants, parmi les plus jeunes, présentaient de la fièvre au moment du diagnostic et 3 adolescents se plaignaient d'une altération de l'état général.

Parmi les enfants dont le diagnostic a été posé avant l'âge de 6 mois (n=3), un enfant avait une masse abdominale visualisée aux ultra-sons prénataux, un pédiatre a palpé une masse abdominale chez un bébé à la maternité et un enfant a présenté une hématurie macroscopique à l'âge de 6 jours.

Un tiers des patients (11/31) souffraient d'une hypertension artérielle HTA) nécessitant un traitement médicamenteux en pré-opératoire; aucune corrélation avec l'âge du patient n'a été mise en évidence.

Dans notre expérience, le diagnostic a été plus rapide chez les jeunes enfants; en effet, le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est de 0,6 semaine chez les enfants âgés de moins de 8 ans et de 14,3 semaines chez

les plus de 8 ans (tous sauf un ont un délai diagnostique supérieur à 5 semaines).

DIAGNOSTIC

Deux enfants nous ont été confiés après intervention chirurgicale, réalisée dans un cas (12 ans) pour suspicion d'appendicite et, dans l'autre (1 an), en raison d'une suspicion de «rein polykystique».

Parmi les 29 autres patients, et conformément aux études internationales, les modalités diagnostiques ont été orientées en fonction de l'âge de l'enfant. Vu la grande fréquence de tumeurs de bas risque (tumeurs de Bolande) chez les nourrissons, tous les bébés de moins de 6 mois (n=3) ont été opérés d'emblée, et le diagnostic de tumeur de Bolande a été confirmé dans les 3 cas. Les tumeurs de Wilms étant plus rarement rapportées après l'âge de 8 ans, une confirmation anatomopathologique du diagnostic a été obtenue chez les 6 patients plus âgés avant d'entamer la chimiothérapie préopératoire (5 par néphrectomie première et 1 par biopsie d'une métastase pulmonaire).

Chez 20 patients âgés de 6 mois à 8 ans, le diagnostic de néphroblastome a été posé radiologiquement (échographie, CT scan (Fig. 4) et/ou RMN abdominale (Fig. 5)); les enfants ont ensuite été traités par chimiothérapie préopératoire, conformément au protocole de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) (5). L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a révélé un néphroblastome dans 19 cas et une tumeur de Bolande chez une fillette âgée de 10 mois au moment du diagnostic.

D'un point de vue biologique, 2 enfants présentaient au moment du diagnostic une anémie secondaire à une hématurie abondante (n=1) ou à un saignement intra-tumoral (n=1); 50 % des enfants avaient un syndrome inflammatoire biologique. Les «Lactate DesHydrogenase» (LDH)-marqueur de prolifération - étaient élevées (supérieures à 2 fois la valeur normale-VN) dans 2/3 des cas. La «Neuron Specific Enolase» (NSE), marqueur biologique des tumeurs de la crête neurale (neuroblastome), était pathologique chez 19 des 21 patients testés et supérieure à 2 fois la VN dans plus de 50 %. Tous les enfants avaient, au moment du diagnostic, un bilan rénal normal; un jeune patient présentait une hypercalcémie paranéoplasique sévère.

TRAITEMENT

Tous les enfants ont été traités selon les protocoles thérapeutiques internationaux en vigueur au moment du diagnostic.

Les enfants n'ayant pas subi de néphrectomie première ont été traités selon le protocole européen de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) (6), par une chimiothérapie préopératoire (vincristine et actinomycine), une néphrectomie et ensuite un traitement postopératoire dont l'intensité (chimiothérapie comprenant 2 ou 5 drogues : vincristine, actinomycine, anthracyclines, cyclophosphamide, VP16 avec ou sans radiothérapie) et la durée (de 4 à 28 semaines) ont été adaptées au stade et au grade pathologiques.

Les enfants ayant subi une néphrectomie première ont été traités selon les protocoles américains NWTs 4 ou 5 (National Wilms' Tumour Study Group) dont la stratégie thérapeutique (chimiothérapie avec ou sans radiothérapie) est basée sur une stratification — stade et grade histologiques — postopératoire, en l'absence de toute chimiothérapie préalable (4).

Les 2 enfants souffrant de tumeurs bilatérales ont reçu une chimiothérapie première prolongée, dans le but de réduire au maximum les masses tumorales afin de tenter de préserver le plus de parenchyme rénal possible lors des néphrectomies partielles successives ultérieures.

Vingt et un patients ont reçu une chimiothérapie avant néphrectomie : 20 enfants de moins de 8 ans et un patient âgé de 15 ans, souffrant d'un Wilms bilatéral, métastatique au niveau pulmonaire. Cette chimiothérapie préopératoire, composée d'actinomycine et vincristine (n=18) ou actinomycine, vincristine et anthracyclines en cas de tumeur bilatérale (n = 2), a été compliquée de 4 Maladies Veino-Occlusives (MVO), 1 pneumocystose pulmonaire et 5 saignements intra-tumoraux symptomatiques; 13 enfants (60%) ont souffert d'anorexie grave suivie de malnutrition sévère nécessitant une alimentation entérale par sonde nasogastrique ou parentérale.

Dans 30 % des cas (n=7), la chimiothérapie préopératoire a dû être écourtée en raison d'une MVO (n=4), d'une hématurie massive persistante nécessitant des apports transfusionnels (n=1), d'une HTA maligne incontrôlable accompagnée d'un saignement intratumoral avec, secondairement, obstruction digestive (n=1) et d'un saignement intratumoral massif avec risque de rupture tumorale (n=1).

Tous les enfants présentant une tumeur unilatérale (n=29) ont subi une néphrectomie totale

«en bloc» à l'exception d'une patiente âgée de 12 ans qui, opérée pour suspicion d'appendicite, a subi dans un premier temps opératoire une énucléation de la tumeur, la néphrectomie n'ayant été réalisée que 2 mois plus tard.

Parmi les complications opératoires, 2 patients ont été réopérés endéans la semaine en raison de complication locale (hémorragie secondaire et/ou obstruction digestive), un enfant a présenté un épanchement local de lymphes pendant plusieurs semaines, ne nécessitant pas de traitement complémentaire, et deux enfants ont souffert de brides intestinales tardivement; aucun patient n'a subi de rupture tumorale pré- ou peropératoire.

Concernant les enfants souffrant d'une tumeur bilatérale (n=2), un bébé âgé de 6 mois a subi une néphrectomie partielle bilatérale en 2 temps opératoires — sa fonction rénale est normale 5 ans et demi après le diagnostic; un garçon âgé de 15 ans avec une TW bilatérale et métastases pulmonaires a subi, dans un premier temps, une néphrectomie partielle, puis, après la fin de la chimiothérapie, une bi-néphrectomie a été réalisée en raison de la mise en évidence d'une maladie rénale kystique sous-jacente. Ce jeune garçon, transplanté rénal, est actuellement en 1^{ère} rémission complète 3 ans et demi après le diagnostic.

EXAMEN PATHOLOGIQUE

Les tumeurs rénales sont classées, histologiquement en tumeurs de bas risque, de risque intermédiaire et de haut risque (Tableau I).

Toutes les tumeurs de notre série ont fait l'objet d'une révision anatomopathologique centralisée par la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique.

Parmi les 31 enfants de notre série, 4 jeunes patients (3 de moins de 6 mois et une de 10 mois) présentaient une tumeur de bas risque (Bolande) et 4 présentaient un néphroblastome de haut risque (un sarcome à cellules claires et 3 formes blastémateuses «vivaces» après chimiothérapie).

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a confirmé la tumeur de Wilms chez les 20 enfants traités par chimiothérapie première : une seule enfant âgée de 10 mois présentait une TW de bas risque (tumeur de Bolande) (Tableau III).

TRAITEMENT POSTOPÉRATOIRE

Le traitement postopératoire (chimiothérapie et/ou radiothérapie) est déterminé par le stade

anatomopathologique (extension tumorale et grade histologique) défini au moment de l'intervention chirurgicale (SIOP). L'intensité de ce traitement peut être apprécié en fonction, d'une part, du nombre de drogues administrées (plus ou moins que 2) et, d'autre part, de la nécessité ou non d'une radiothérapie.

Nous avons comparé l'intensité thérapeutique chez les patients en fonction des modalités de prise en charge : chimiothérapie, première prônée par la Société européenne des cancers de l'enfant (SIOP) *versus* chirurgie première (protocole américain de la NWTs). Afin de mieux apprécier la comparaison des protocoles, nous avons exclu les tumeurs de Bolande néonatales, qui sont opérées d'emblée dans les 2 protocoles, et ne nécessitent aucun traitement postopératoire (Tableau IV).

SURVIE ET SÉQUELLES

SURVIE

Dans notre groupe de malades, l'évolution des nourrissons porteurs de tumeurs de Bolande (n=4) a été conforme à la littérature, soit 100% de survie sans récurrence et sans séquelle.

La survie sans événement (SSE) de l'ensemble des tumeurs rénales (n=31) est de 87 % et la survie globale (SG) est de 94 % à 10 ans (Fig. 6).

Une patiente est décédée de toxicité (MVO, insuffisance hépatique) pendant le traitement : elle présentait une tumeur de Wilms de grade intermédiaire et de stade III, avait subi une énucléation tumorale avant une néphrectomie tardive et souffrait, au moment du diagnostic, d'une ascite tumorale.

Trois patients ont rechuté, tous 3 dans l'année suivant le diagnostic; nous avons observé 2 rechutes locales : une enfant âgée de 7,4 ans (TW de stade I et de grade intermédiaire) actuellement en 2^{ème} rémission complète (RC) 10 mois après la rechute, et un garçon de 1 an et demi (TW de stade IIa et de grade intermédiaire) porteur d'un syndrome de Mullibrey, décédé de maladie progressive. Un garçon de 8 ans (TW de stade III et de forme blastématique préopératoire), dont le délai diagnostique avait été particulièrement long (26 semaines), traité par néphrectomie première, a rechuté au niveau pulmonaire; il est aujourd'hui en 2^{ème} RC 4 ans et demi après la récurrence.

L'évolution des enfants de moins de 8 ans est meilleure que celle des enfants plus âgés, mais les différences ne sont pas statistiquement signifi-

TABLEAU III. STADES ANATOMOPATHOLOGIQUES DES TUMEURS RÉNALES (N=31) EN FONCTION DE LA SÉQUENCE THÉRAPEUTIQUE.

	I	II	III	V (bilatérale)
Chimiothérapie première	14	3	2	2
Chirurgie première	3	3	4/

Les 3 tumeurs rénales de stade I après chirurgie première sont 3 nourrissons de moins de 6 mois avec une tumeur de Bolande diagnostiquée radiologiquement en pré-opératoire.

TABLEAU IV. TRAITEMENTS POSTOPÉRATOIRES EN FONCTION DE LA SÉQUENCE THÉRAPEUTIQUE. TUMEURS RÉNALES (N=28) (3 TUMEURS NÉO-NATALES EXCLUES).

	Chimiothérapie première (n=21)	Chirurgie première (n=7)
Radiothérapie	3 / 21	5/7
Plus de 2 drogues	7 / 21	5/7

4 en raison du stade postopératoire
3 en raison de l'histologie



Figure 3. Ballonnement abdominal secondaire à une tumeur de Wilms.

TABLEAU V. SURVIE À 5 ANS DES TUMEURS RÉNALES DE L'ENFANT (N=31) EN FONCTION DE L'ÂGE AU DIAGNOSTIC

Age au diagnostic	Nb de patients	Survie sans événement	Survie globale
Moins de 8 ans	24	92 %	96 %
Moins de 8 ans	20 (Tumeur de Bolande exclues)	90 %	95 %
Plus de 8 ans	7	71 %	86 %



Figure 4. CT scanner abdominal : tumeur de Wilms.



Figure 5. IRM abdominale : tumeur de Wilms bilatérale.

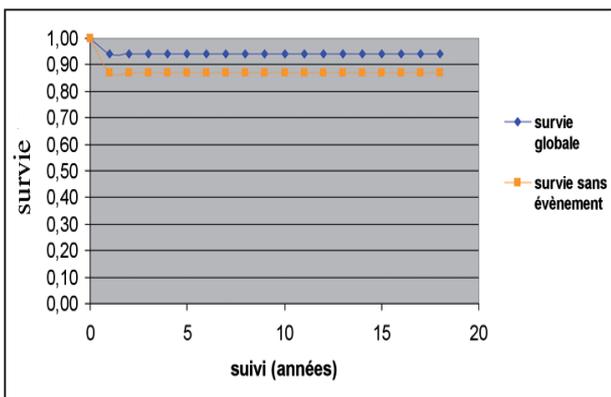


Figure 6. Survie des enfants atteints de tumeurs de Wilms (n=31).

ficatives, peut-être en raison du faible nombre de sujets (Tableau V).

SÉQUELLES

Deux enfants ont évolué vers une insuffisance rénale terminale : un jeune garçon de 15 ans présentant au moment du diagnostic une TW bilatérale avec métastases pulmonaires, a subi

une binéphrectomie totale en raison d'une polykystose rénale sous-jacente, et est actuellement transplanté rénal, en 1^{ère} RC 3 ½ ans après le diagnostic; un garçon âgé de 8 ans au diagnostic, actuellement en 2^{ème} RC 4 1/2 ans après une rechute pulmonaire, a également dû être greffé en raison d'une insuffisance rénale progressive.

Deux patients souffrent de neuropathie toxique persistante, probablement secondaire à la chimiothérapie à base de vincristine, respectivement 2 ans (neuropathie au niveau des membres) et 4 ans (neuropathie palpébrale) après la fin de traitement. Deux garçons présentent à 13 ans, une énurésie nocturne persistante dont le lien avec la pathologie cancéreuse ou le traitement ne peut être démontré; un enfant souffre d'une constipation opiniâtre, peut-être secondaire à la radiothérapie abdominale (15 grays); 2 enfants ont été opérés plusieurs années après le traitement pour occlusion digestive sur brides intestinales; une enfant présente une puberté avancée et une enfant a développé une épilepsie plusieurs années après la fin du traitement, probablement sans lien avec la pathologie tumorale.

DISCUSSION

D'un point de vue épidémiologique, notre série de malades se distingue de la littérature par l'âge des patients : d'une part, plus de 25 % de nos malades étaient âgés de plus de 8 ans au diagnostic et d'autre part, une fillette âgée de 10 mois présentait une tumeur de Bolande, habituellement observée chez des nourrissons avant l'âge de 4 mois.

Peu de facteurs prédisposants aux tumeurs de Wilms ont été mis en évidence dans notre série : seul un enfant (18 mois) souffrait d'un syndrome congénital, parfois (bien que rarement) associé à une tumeur de Wilms : le syndrome de Mul-librey.

Le cas de notre patient âgé de 15 ans atteint de polykystose rénale et développant une tumeur de Wilms bilatérale et métastatique dès le diagnostic semble unique car en effet, aucune étude de la littérature ne démontre une relation de cause à effet entre ces 2 pathologies; une étude du gène WT1 n'a mis en évidence aucune mutation constitutionnelle chez cet adolescent.

Masse abdominale et hématurie sont les signes cliniques d'appel les plus fréquents des tumeurs rénales de l'enfant.

La voussure de l'abdomen est un signe d'alerte fréquemment observé par les parents chez les plus jeunes patients; toutes les tumeurs étaient palpées à l'examen clinique chez les

moins de 5 ans. Le volume tumoral moyen était comparable parmi les différentes tranches d'âge. Il est remarquable de noter que tous les enfants souffrant d'hématurie présentaient des urines colorées; nous n'avons observé aucune hématurie microscopique isolée.

Le diagnostic a été posé souvent plus tardivement chez les grands enfants, probablement en raison de l'incidence réputée plus faible du néphroblastome après l'âge de 7 ans. Notre travail illustre également le rôle diagnostique peu discriminant de la «Neuron Specific Enolase», pathologique chez plus de 50% des patients atteints de néphroblastome.

Le protocole thérapeutique de la SIOP, prévoyant une chimiothérapie préopératoire, est établi sur la faisabilité du diagnostic radiologique de tumeur de Wilms (sensibilité et spécificité). La crainte de cette approche consiste à traiter par chimiothérapie des pathologies non malignes, qui seraient confondues radiologiquement avec des tumeurs rénales. Dans notre série, aucun enfant souffrant d'une affection non maligne n'a été inclus dans ce schéma de chimiothérapie préopératoire. Seule une enfant souffrant de tumeur de Bolande a reçu 4 semaines de chimiothérapie avant l'intervention chirurgicale; traitement qu'elle n'aurait pas reçu si le diagnostic de tumeur de Bolande avait été posé préalablement. La méprise (tumeur de Bolande *versus* tumeur de Wilms) chez cette enfant peut être expliquée par l'âge de la fillette : elle était âgée de 10 mois au moment du diagnostic alors que les tumeurs de Bolande sont généralement diagnostiquées avant l'âge de 4 mois.

Sans l'illustrer dans ce travail, nous préconisons la réalisation d'une échographie et d'un scanner abdominal— ou résonance magnétique nucléaire— diagnostiques systématiques, afin d'assurer une spécificité maximale à cette exploration radiologique, certaines suspicions échographiques de TW ayant été infirmées par la confrontation des examens.

L'analyse des dossiers de nos patients confirme le bénéfice de ce traitement préopératoire, dans un but de désescalade thérapeutique. Le traitement post-opératoire étant basé sur la stratification (stade et grade histologiques) anatomopathologique de la pièce opératoire, la chimiothérapie néo-adjuvante permet de réduire le nombre de drogues et l'indication de la radiothérapie en post-opératoire (Tableau III), deux facteurs sources de séquelles à long terme.

Néanmoins, cette chimiothérapie préopératoire est grevée de complications sérieuses (ex : MVO et cachexie), parfois aggravées par

une hypertension artérielle difficile à contrôler, nécessitant une prise en charge métabolique soignée et délicate chez les plus petits patients.

L'évolution à long terme de nos patients est comparable aux résultats des études internationales, avec une survie globale supérieure à 90 %.

Deux décès ont été observés : un décès toxique chez une patiente âgée de 12 ans dont la prise en charge initiale avait malheureusement consisté en une énucléation première de la tumeur, avec reprise chirurgicale 2 mois plus tard dans un contexte d'ascite, et un décès de progression tumorale chez un jeune garçon souffrant d'un syndrome de Mullibrey sévère.

Les 2 enfants souffrant d'un néphroblastome bilatéral, dont un avec métastases pulmonaires, sont en première rémission complète respectivement 5,3 et 2,9 ans après le diagnostic.

Les 3 récurrences tumorales observées sont survenues précocement, dans l'année suivant le diagnostic.

Les séquelles à long terme sont principalement néphrologiques, 2 enfants ayant développé une insuffisance rénale terminale, nécessitant un traitement par dialyse, avant d'envisager une greffe rénale.

CONCLUSIONS

Le néphroblastome est classiquement décrit comme une tumeur du petit enfant (âgé de 6 mois à moins de 7 ans); la tumeur de Bolande étant l'apanage du bébé de moins de 6 mois.

Notre travail suggère de pondérer ces considérations.

- En effet, nous observons environ 25% des néphroblastomes chez des enfants âgés de plus de 8 ans; chez ces jeunes adolescents, le diagnostic est souvent très tardif car la masse est rarement palpée et la tumeur de Wilms non évoquée dans le diagnostic différentiel.

- D'autre part, une des 4 tumeurs de Bolande de notre série a été observée chez une enfant de 10 mois.

Notre travail confirme la faisabilité du diagnostic radiologique de tumeur rénale, *versus* les lésions de type malformatif et les tumeurs abdominales du système nerveux sympathique telles que les neuroblastomes. Tous les diagnostics ayant été confirmés à l'examen pathologique de la pièce opératoire, notre expérience justifie cependant une confrontation d'examens (échographie et CT scanner /ou résonance magnétique nucléaire), la biologie étant de peu d'aide diagnostique.

Le bénéfice à long terme de la chimiothérapie néo-adjuvante est illustré par l'absence de rupture tumorale per- opératoire (qui impose une radiothérapie abdominale systématique) et par la moindre intensité des traitements postchirurgicaux.

Tout en confirmant l'excellent pronostic de l'affection, inclus les cas de néphroblastomes bilatéraux ou métastatiques, (94 % de survie globale à 10 ans du diagnostic) nous insistons sur la toxicité potentielle du traitement, tant à court terme qu'à long terme.

Si le traitement préopératoire permet effectivement de désescalader le traitement en réduisant la chimiothérapie et les indications de radiothérapie, cette thérapeutique néo-adjuvante peut être grevée de complications sérieuses, nécessitant une prise en charge métabolique minutieuse et parfois difficile, en raison de la dénutrition rapide de ces petits enfants.

A long terme, les risques d'insuffisance rénale terminale ne sont pas négligeables, et les séquelles de type neuropathie ne sont pas exceptionnelles. Aucune rechute n'est survenue tardivement, toutes les récurrences sont apparues dans la première année de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pein F, Sarnacki S, Boccon-Gibod L.— Néphroblastome «in» Kalifa C, Oberlin O Ed Cancers de l'enfant. Flammarion. Paris. 2008, 187-201.

2. De Camargo B, Weitzman S.— Néphroblastoma «in» Voute PA, Kalifa C and Barret A Ed : Cancer in children. University Press. Oxford. 1999, 259-273.
3. Lanzkowsky Ph.— Manual of Pediatric Hematology and oncology. 3rd edition Academic press. San Diego. 2000, 513-526.
4. Dome JS, Perlman EJ, Ritchey ML.— Renal Tumors in Pizzo PA and Poplack DG Ed Principles and practice of Pediatric 5st ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2006, 905-932.
5. Bolande RP, Brough AJ, Izant RJ J1.— Congenital mesoblastic nephroma of infancy. A report of 8 cases and the relationship to Wilms'tumor. *Pediatrics*, 1967, **40**, 272-278.
6. Bergeron C.— Néphroblastome. Essai thérapeutique SIOP 2001. Société internationale d'Oncologie pédiatrique SIOP
7. Hammalainen RH, Mowa D, et al.— Wilms'tumor and novel TRIM37 mutations in an Australian patient with Mullibrey nanism. *Clin Genet*, 2006, **70**, 473-479.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr C. Hoyoux, CHR Citadelle, Bd 12^{ème} de ligne, 4000 Liège, Belgique.
Email : claire.hoyoux@chrcitadelle.be