

# LE NEUROBLASTOME

Dr Anne d'Andon  
Dr François Pein  
Dr Dominique Valteau-Couanet  
Dr Dominique Couanet  
Dr Olivier Hartmann

## Sommaire

<b>1 Résumé</b>	Page 2
<b>2 Définition</b>	Page 2
<b>3 Epidémiologie</b>	Page 2
<b>4 Diagnostic</b>	Page 2
4.1 Symptômes liés à la tumeur primitive	Page 2
4.2 Symptômes liés aux métastases	Page 3
4.3 Maladies et syndrômes rares associés	Page 3
4.4 Conclusions	Page 3
<b>5 Imagerie</b>	Page 4
5.1 Echographie abdominale	Page 4
5.2 Scanner abdominal	Page 4
5.3 Scintigraphie à la MIBG	Page 4
5.4 Examen par IRM abdominale	Page 4
<b>6 Bilan des métastases à distance</b>	Page 4
6.1 Imagerie des métastases	Page 4
<b>7 Suivi par l'imagerie</b>	Page 5
<b>8 Marqueurs biologiques tumoraux</b>	Page 5
<b>9 Facteurs pronostiques</b>	Page 5
<b>10 Diagnostic différentiel</b>	Page 5
<b>11 Stratégie thérapeutique</b>	Page 6
11.1 Modalités de choix des traitements	Page 6
11.2 Stratégies thérapeutiques	Page 6
<b>12 Prise en charge thérapeutique</b>	Page 6
12.1 Chimiothérapie initiale	Page 6
12.2 Chirurgie	Page 6
12.3 Radiothérapie	Page 7
12.4 Traitement complémentaires	Page 7
<b>13 Guérison et suivi</b>	Page 7
13.1 Formes localisées	Page 7
13.3 Formes métastatiques chez l'enfant de plus d'un an	Page 7
13.3 Formes métastatiques chez l'enfant de moins d'un an	Page 8
13.4 Tumeurs en sablier	Page 8
<b>► Annexes</b>	Page 9

## 1 Résumé

Le neuroblastome est situé au second rang des tumeurs solides de l'enfant les plus fréquentes, après les tumeurs du système nerveux central. C'est cependant la tumeur maligne la plus fréquente chez le nourrisson. Il s'agit d'une tumeur qui se développe à partir du système nerveux sympathique<sup>1</sup>. Le neuroblastome est le plus souvent localisé en arrière du péritoine<sup>2</sup>. Chez 60% des enfants, il y a des métastases dès le diagnostic.

Lorsque la tumeur est abdominale, on l'explore au mieux grâce à l'échographie et le scanner. Une sécrétion urinaire élevée des produits de dégradation des catécholamines<sup>3</sup> vient confirmer, le plus souvent, le diagnostic.

Les métastases doivent être recherchées préférentiellement au niveau des os et de la moelle osseuse.

L'évolution dépend essentiellement de l'âge de l'enfant au moment du diagnostic (+ ou - d'un an), de l'extension tumorale et de l'existence d'une amplification<sup>4</sup> d'un gène (appelé N-myc), au niveau de la tumeur. La situation de la maladie de l'enfant en fonction de ces trois facteurs va permettre de définir la stratégie thérapeutique. Pour les tumeurs opérables d'emblée une chirurgie seule sera souvent suffisante. Pour les tumeurs non opérables d'emblée, il sera nécessaire de commencer par une chimiothérapie pré-chirurgicale. Lorsqu'il y a des métastases et/ou une amplification de N-myc, la chimiothérapie et la chirurgie seront, le plus souvent, complétés d'une chimiothérapie avec greffe de cellules souches<sup>5</sup>. La radiothérapie locale reste réservée aux formes de mauvais pronostic, avec amplification de N-myc.

## 2 Définition

Le neuroblastome est une tumeur maligne dérivée des cellules originaires des tissus formant le système nerveux sympathique. Elle peut de ce fait être retrouvée tout du long du système nerveux

<sup>1</sup>**Système nerveux sympathique** : partie du système nerveux responsable des fonctions automatiques telles que la respiration, les contractions cardiaques.

<sup>2</sup>**Péritoine** : Tissu à deux feuillets de l'abdomen, qui isole le système digestif du reste des organes : foie, reins, aorte, rate, ...

<sup>3</sup>**Catécholamines** : substances au nombre de 3 (adrénaline, noradrénaline et dopamine), produites par la partie interne des glandes surrénales et servant, en particulier, à régler la pression artérielle et le rythme cardiaque.

<sup>4</sup>**Amplification** : présence de plusieurs copies d'un même gène.

<sup>5</sup>**Greffe de cellules souches** : La particularité de la cellule souche hématopoïétique est sa capacité de circuler dans le sang, de se renouveler et de former toutes les cellules du sang, comme les globules rouges, les plaquettes et les globules blancs. Elles sont, en général, extraites de la moelle osseuse. Des facteurs de croissance permettent leur multiplication. Elles sont ensuite réimplantées dans la moelle osseuse, en cas de baisse trop importante des cellules sanguines.

sympathique et dans la partie interne de la glande surrénale.

## 3 Epidémiologie

Le neuroblastome est au second rang des tumeurs solides du jeune enfant les plus fréquentes, après les tumeurs du système nerveux central. Il représente 7% de l'ensemble des tumeurs malignes survenant à ces âges.

C'est la tumeur maligne du nourrisson la plus fréquente : 50% des enfants touchés ont moins de 2 ans. Le diagnostic est fait avant l'âge de 1 an pour un tiers des enfants et avant 10 ans, pour 96% d'entre eux.

► Voir Annexe 1  
Epidémiologie du  
Neuroblastome

Le nombre annuel de nouveaux cas diminue avec l'âge de l'enfant. Les garçons sont aussi souvent touchés que les filles.

Il n'y a pas de cause ni de facteur reconnu qui favorise la survenue d'un neuroblastome. Les patients atteints de la maladie de Recklinghausen présentent plus fréquemment un neuroblastome.

## 4 Diagnostic

Les signes révélant un neuroblastome dépendent de sa localisation : le plus souvent dans l'abdomen, en arrière du péritoine, le long de la colonne vertébrale ou au niveau de la glande surrénale, glande située juste au dessus du rein.

► Voir Annexe 2  
Dépistage du  
Neuroblastome

Le dépistage ne se fait plus en routine.

### 4.1 Symptômes liés à la tumeur initiale

Les symptômes les plus fréquemment observés sont :

► Une douleur abdominale traînante qui peut parfois devenir brutale en raison d'un saignement dans ou à proximité de la tumeur ;

► Des douleurs dans le pelvis<sup>6</sup> ou dans un membre inférieur, des troubles neurologiques comme la paralysie d'un membre inférieur, des troubles de la miction<sup>7</sup> ou de la défécation<sup>8</sup> ;

► Une douleur osseuse secondaire à des métastases.

La tumeur peut être palpable dans le dos, sous les côtes, sa consistance est dure et son aspect bosselé.

Les tumeurs situées dans le thorax : dans sa partie postérieure ou dans le médiastin<sup>9</sup>, sont souvent découvertes fortuitement sur une radiographie du thorax ou sur des signes respiratoires banals.

Les tumeurs du cou, souvent fixées, peuvent être prises pour des ganglions.

<sup>6</sup>**Pelvis** : Partie inférieure de la cavité abdominale qui contient la vessie, la partie finale des uretères, le rectum, la prostate chez l'homme ou les organes génitaux chez la femme.

<sup>7</sup>**Miction** : fait d'uriner.

<sup>8</sup>**Défécation** : fait d'aller à la selle.

<sup>9</sup>**Mediastin** : région médiane du thorax juste en arrière du sternum. Elle comprend l'œsophage, la trachée et les bronches, le cœur, les grosses artères et veines du thorax, des nerfs et des ganglions.

La tumeur initiale peut siéger n'importe où dans le tronc mais, dans 70% des cas, elle siège dans l'abdomen. Les différentes localisations possibles sont présentées dans le tableau ci-après :

▼ Localisation de la tumeur initiale	▼ % de patients concernés
Abdomen	70
Thorax	17
Cou	5
Pelvis	2
Colonne vertébrale	1
Localisation non retrouvée	5

Source : Institut Gustave-Roussy, à partir de l'observation de 173 patients

Certains neuroblastomes, dits en sablier, pénètrent dans le canal contenant la moelle épinière. Le plus souvent, ils concernent des enfants de moins de un an. L'enfant présente des troubles discrets de la marche ou des troubles de la miction<sup>1</sup> ou de la défécation<sup>2</sup> qui sont particulièrement difficiles à interpréter à l'âge de l'acquisition de la marche et de la continence. Ceci est lié à la compression de la moelle épinière. C'est une urgence thérapeutique et un traitement, par chimiothérapie et neurochirurgie, doit être entrepris rapidement, afin d'éviter les séquelles neurologiques. Une hypertension artérielle peut témoigner de la compression d'une artère rénale ou de la sécrétion exagérée de catécholamines<sup>3</sup>.

Rarement, l'enfant se présente avec une instabilité associée à des mouvements involontaires des yeux et à des troubles intellectuels. Ceci peut précéder de plusieurs mois la découverte du neuroblastome puis régresser lentement après l'ablation de la tumeur.

Très rarement, la tumeur est révélée par une diarrhée liquide secondaire à la synthèse, d'une protéine, le Vaso-active Intestinal Peptide. La diarrhée cesse après l'ablation de la tumeur.

## 4.2 Symptômes liés aux métastases

Les symptômes liés aux métastases sont souvent révélateurs puisque 60% des neuroblastomes sont d'emblée métastatiques.

Il existe alors une fatigue générale, très souvent associée à des douleurs osseuses localisées ou, plus fréquemment, diffuses. Ces douleurs sont souvent à l'origine d'une boiterie, trop souvent rapportée à des douleurs de croissance ou à un traumatisme.

Des hématomes de l'orbite, survenant spontanément, sont une manifestation courante et quasi spécifique de ces métastases.

Chez le nourrisson, on peut palper un foie très augmenté de volume. Paradoxalement, ce gros foie,

<sup>1</sup>Miction : fait d'uriner.

<sup>2</sup>Défécation : fait d'aller à la selle.

<sup>3</sup>Catécholamines : substances au nombre de 3 (adrénaline, noradrénaline et dopamine), produites par la partie interne des glandes surrénales et servant, en particulier, à régler la pression artérielle et le rythme cardiaque.

lisse, régulier, ne s'accompagne, en règle, d'aucune anomalie biologique du fonctionnement du foie ou de la coagulation mais peut, en cas d'évolution rapide, générer des troubles respiratoires. Chez un nourrisson un gros foie doit faire évoquer le diagnostic de neuroblastome, surtout si l'on palpe des métastases sous la peau, sous la forme de nodules bleuâtres. Ces formes sont classées 4S dans la classification INSS des neuroblastomes

► Voir Annexe 3  
Classification INSS  
du neuroblastome

Chez des enfants plus âgés, l'envahissement de la moelle osseuse qui se manifeste par un purpura<sup>4</sup> et une anémie<sup>5</sup>, peut faire croire à une leucémie.

## 4.3 Maladies et syndrômes rares associés

Très rarement le neuroblastome peut s'associer à une Neurofibromatose de type 1<sup>6</sup> ou une maladie de Hirschsprung<sup>7</sup> ou un syndrome d'Ondine<sup>8</sup>. Très exceptionnellement le neuroblastome a été observé en association avec un syndrome de Beckwith-Wiedemann<sup>9</sup> ou un syndrome de Di-George<sup>10</sup>.

## 4.4 Conclusions

Le neuroblastome est une tumeur de diagnostic difficile, compte tenu de sa rareté et de l'âge des enfants concernés. En effet, il s'agit plus souvent d'un enfant de 2 à 4 ans ayant une douleur osseuse, des difficultés à la marche ou des troubles sphinctériens

<sup>4</sup>Purpura : passage anormal de globules rouges au niveau de la peau ou des muqueuses : celles-ci sont parsemées de petites taches rouge vif ou bleuâtres, d'au moins 3 mm de diamètre. Ces taches ne disparaissent pas lorsqu'on presse la peau avec un doigt.

<sup>5</sup>Anémie : Diminution du nombre de globules rouges dans le sang.

<sup>6</sup>Neurofibromatose de type 1 ou maladie de von Recklinghausen est une maladie héréditaire qui se transmet lorsqu'un seul des deux parents est atteint et qui se manifeste quasi totalement à l'âge de 5 ans. Près de la moitié des patients sont des cas isolés, survenant sans qu'aucun des parents ne soient atteints. L'expression est très variable, même au sein d'une même famille. Le nombre de personnes touchées est de 1/3000 à 1/4000 individus. La maladie se manifeste par des taches sur la peau, des nodules sous la peau, sur l'iris, au niveau osseux, des tumeurs des voies optiques...

<sup>7</sup>Maladie de Hirschsprung : l'une des plus fréquentes malformations du tube digestif (1/5000 naissances) résultant de l'absence de cellules assurant l'innervation des couches musculaires de l'intestin terminal. Ceci est responsable d'une occlusion intestinale basse ou d'une constipation opiniâtre. Le traitement consiste à retirer chirurgicalement le segment digestif concerné.

<sup>8</sup>Syndrome d'Ondine : anomalie de la réponse de la respiration à la baisse du taux d'oxygène et à l'augmentation du taux de dioxyde de carbone dans le sang. Ceci entraîne des épisodes de manque d'alimentation des tissus en oxygène et met en jeu le processus vital dès la naissance.

<sup>9</sup>Syndrome de Beckwith-Wiedemann : syndrome rare de croissance excessive des organes associant leur augmentation de volume et des anomalies de développement. Il prédispose à des tumeurs dites embryonnaires telles le néphroblastome ou le neuroblastome.

<sup>10</sup>Syndrome de Di-George : syndrome associant différentes malformations chez le nouveau-né : une faible taille du thymus et des parathyroïdes, une malformation cardiaque et une forme du visage anormale et des troubles de l'apprentissage.

chez un enfant en pleine acquisition de la marche et de la continence.

C'est surtout devant une masse tumorale chez un nourrisson, avec ou sans signes de compression d'un organe, ce d'autant plus que la masse est postérieure, à côté de la colonne vertébrale et qu'il existe des localisations multiples que le neuroblastome doit être suspecté.

Il s'agit alors de confier d'urgence l'enfant à une équipe multidisciplinaire spécialisée. Celle-ci va confirmer par l'imagerie l'existence d'un neuroblastome, pratiquer un bilan biologique, rechercher les métastases à distance, définir les facteurs pronostiques, et définir la stratégie thérapeutique adaptée.

## 5 Imagerie

L'imagerie va permettre de localiser la tumeur, d'en rechercher l'extension à distance puis d'identifier si son ablation chirurgicale est possible.

### 5.1 Echographie abdominale

Devant une masse de l'abdomen, du pelvis ou, parfois du thorax, on débute toujours l'exploration par une échographie. Cet examen permet de mesurer la tumeur, de voir ses relations avec les organes de voisinage et montre d'éventuels ganglions à proximité. L'échographie sert de guide pour effectuer une biopsie à l'aiguille fine, indispensable au diagnostic biologique de la tumeur.

### 5.2 Scanner abdominal

Le scanner abdominal sert de référence avant toute décision chirurgicale : on peut apprécier l'extension locale et régionale de la tumeur et son caractère opérable. On voit une masse solide, comprenant un point blanc un peu diffus montrant la présence de calcium (plus de 80% des cas), dense et hétérogène, surtout après l'injection de produit de contraste. L'examen précise les liens entre la tumeur et les organes de voisinage, les ganglions, les gros vaisseaux abdominaux. Il visualise parfois la tumeur étendue dans le canal formé par les vertèbres et comprenant la moelle épinière, dite « en sablier ».

On distingue trois stades d'extension locale ou régionale, visible au scanner :

▼ Stades	▼ Particularités anatomiques tumorales
I	Tumeur nettement séparée des structures de voisinage, en particulier des vaisseaux, par un liseré graisseux
II	Tumeur volumineuse et/ou située au contact des axes vasculaires qu'elle refoule sans qu'il soit possible de savoir s'il s'agit d'un simple contact ou d'une simple adhérence
III	Tumeur englobant un ou plusieurs gros vaisseaux, que, l'on ne pourra retirer tels que l'aorte et ses principales branches collatérales

### 5.3 Scintigraphie à la MIBG

L'apport de la scintigraphie à la MIBG<sup>1</sup> est assez modeste dans ce bilan local mais il est néanmoins important de connaître le caractère fixant ou non de la tumeur primitive, ce qui est le cas dans plus de 80% des cas. Ceci permet de prédire l'intérêt de cet examen pour la recherche des métastases.

### 5.4 Examen par résonance magnétique nucléaire abdominale

L'IRM est d'une grande valeur pour l'étude locale et régionale de la tumeur et de ses liens notamment avec les orifices situés à droite et à gauche de la colonne vertébrale, entre deux vertèbres, d'où partent les nerfs émergeant de la colonne vertébrale. L'IRM vient aussi compléter, par une vision en trois dimensions, les images du scanner.

## 6 Bilan des métastases à distance

La localisation des métastases est détaillée dans le tableau ci-dessous :

▼ Localisation des métastases au diagnostic	▼ % de patients concernés
Os et moelle osseuse	49
Moelle osseuse seule	20
Os seul	13
Ganglion à distance	28
Foie	22
Sous-cutanée	12
Plèvre <sup>2</sup>	2
Poumons	1
Autres localisations	2

Source : Institut Gustave-Roussy, à partir de l'observation de 173 patients. Un même patient peut présenter plusieurs sites métastatiques.

La détection des métastases est essentielle. Leur présence conditionne le pronostic et leur évolution sous chimiothérapie est un élément fondamental pour les décisions thérapeutiques ultérieures.

### 6.1 Imagerie des métastases

Deux principales localisation de métastase sont à rechercher. Il s'agit des métastases osseuses et de la moelle osseuse.

<sup>1</sup>Scintigraphie à la MIBG : scintigraphie utilisant la fixation spécifique par les neuroblastes d'un produit, la Méta-IodoBenzyl-Guanidine (marquée par de l'iode 131 ou 123). Cette MIBG remplace, sans avoir d'effet, une substance chimique qui transmet habituellement de l'information d'un neurone à l'autre (un neurotransmetteur).

<sup>2</sup>Plèvre : double feuillet entourant les poumons.

► **Métastases osseuses.** La scintigraphie à la MIBG diagnostique avec quasi-certitude une métastase, lorsqu'il y a fixation du produit. Dans les rares cas où la fixation ne se fait pas, on réalise une scintigraphie osseuse au technetium<sup>1</sup>. Les radiographies du squelette seront surtout faites chez l'enfant de moins de 1 an, afin de rechercher des métastases bien sûr mais aussi d'évaluer le risque de survenue d'une fracture.

► **Métastases de la moelle osseuse.** On réalise, sous anesthésie générale, des prélèvements de moelle osseuse multiples, permettant une étude cellulaire (cytologie) et tissulaire (histologie) de la moelle osseuse, afin de déterminer la présence de métastases à ce niveau.

Les différents examens ainsi réalisés ► Voir Annexe 3  
permettent de définir le stade atteint Classification INSS  
du neuroblastome  
par le neuroblastome dans la classification INSS.

## 7 Suivi par l'imagerie

L'évolution de la tumeur initiale, de l'abdomen ou du pelvis, sous chimiothérapie, est surveillée par l'échographie. Cependant, le bilan de surveillance d'un neuroblastome comprend au moins trois examens par scanner ou IRM : un examen initial, un examen préopératoire après chimiothérapie de réduction (si elle a été nécessaire), enfin un examen postopératoire afin de détecter l'existence éventuelle de reliquats tumoraux.

La surveillance sous traitement des métastases osseuses ou de la moelle osseuse se fera à l'aide de la scintigraphie à la MIBG. Les points osseux fixant initialement la MIBG devront disparaître sous l'effet du traitement. Si c'est le cas, un bilan histologique<sup>2</sup> ou cytologique<sup>3</sup> sera à nouveau réalisé pour vérifier qu'il n'y a pas de cellule anormale détectable dans la moelle osseuse.

## 8 Marqueurs biologiques tumoraux

### Cathécholamines

Chez l'enfant atteint d'un neuroblastome, l'élévation des catécholamines<sup>4</sup> et de leurs dérivés (VMA et HVMA) dans les urines est d'une très grande valeur diagnostique et permet de suivre l'évolution de la tumeur.

Le dosage des catécholamines et de leurs dérivés, sur la totalité des urines de 24 heures, est la méthode de choix, pour diagnostiquer un neuroblastome dans près de 95% des cas. De grandes variations sont notées en fonction de l'âge de l'enfant, de son poids ou de sa surface corporelle, de la durée du recueil des urines, du régime alimentaire et de la prise de certains médicaments, mais la méthode de dosage actuellement utilisée permet d'obtenir des résultats fiables.

<sup>1</sup>**Technetium** : produit faiblement radioactif.

<sup>2</sup>**Histologie** : analyse des tissus au microscope.

<sup>3</sup>**Cytologie** : analyse microscopique des cellules.

<sup>4</sup>**Catécholamines** : substances au nombre de 3 (adrénaline, noradrénaline et dopamine), produites par la partie interne des glandes surrénales et servant, en particulier, à régler la pression artérielle et le rythme cardiaque.

Ces dosages ont une valeur pronostique :

► La valeur des produits de dégradation des catécholamines est d'autant plus élevée que la masse tumorale est importante ;

► La normalisation des catécholamines est de bon pronostic ;

► Le rapport urinaire initial VMA/HVA, s'il est supérieur ou égal à 1,5, est associée à un pronostic meilleur ;

Deux autres marqueurs biologiques sont importants pour le diagnostic du neuroblastome :

### Lactico-déshydrogénase

La Lactico-déshydrogénase ou LDH est une enzyme dont la concentration peut augmenter dans le sang lors de destruction cellulaire. Elle est élevée dans bon nombre de situations tumorales : leucémies, lymphomes en particulier, mais aussi lors d'infarctus du myocarde. Dans les neuroblastomes cette élévation est observée dans plus de 75% des cas.

Pour les enfants de plus d'un an ayant un neuroblastome localisé, une élévation de la LDH à plus de 2 fois la normale incite à l'intensification du traitement.

### Vasoactive Intestinal Polypeptide

Le Vasoactive Intestinal Peptide ou VIP est une petite protéine responsable des troubles diarrhéiques sévères. Dans 7 à 9% des neuroblastomes, une diarrhée justifie le dosage du Vasoactive Intestinal Polypeptide.

## 9 Facteurs pronostiques

Les facteurs utilisés le plus fréquemment en France pour définir le pronostic et donc le traitement sont :

► Amplification du gène N-myc

► Le stade d'extension tumorale

► L'âge au diagnostic

► Les modalités de traitement

D'autres facteurs existent mais sont moins importants. Ils seront utilisés dans les classifications difficiles.

## 10 Diagnostic différentiel

Le diagnostic de neuroblastome est difficile car il se discute chez un jeune enfant en plein apprentissage de la marche et de la continence qui présente :

► des douleurs osseuses, conduisant à une boiterie ;

► parfois, une compression de la moelle osseuse conduisant à des troubles de la marche, de la miction<sup>5</sup> et de la défécation<sup>6</sup>.

L'essentiel est de ne pas négliger l'ensemble de ces symptômes. On ne peut retenir des « douleurs de croissance » ou des symptômes rhumatismaux qu'après avoir pensé au neuroblastome et éliminé ce diagnostic.

Devant une masse, en fonction de sa situation anatomique, les diagnostics à éliminer avant d'affirmer un neuroblastome seront :

<sup>5</sup>**Miction** : fait d'uriner.

<sup>6</sup>**Défécation** : fait d'aller à la selle.

- ▶ Un ganglion du cou ;
- ▶ Un tératome médiastinal ;
- ▶ Un lymphome ;
- ▶ Un néphroblastome.

## 11 Stratégie thérapeutique

### 11.1 Modalités de choix des traitements

Les stratégies thérapeutiques dépendent de trois facteurs principaux :

▶ la biologie de la tumeur et en particulier l'amplification<sup>1</sup> de N-myc. Au-delà de 3 à 10 copies de ce gène on considère que le pronostic est défavorable. Ainsi, tout neuroblastome, même localisé, mais avec amplification de N-myc (exception faite des rarissimes stades I) doit être considéré comme à très haut risque local et métastatique et traité comme tel. Dans les formes métastatiques, le traitement sera maximaliste, complété d'un traitement local.

▶ l'extension locale et métastatique. L'existence de métastases au moment du diagnostic pèse très lourd dans les indications thérapeutiques, mais de façon très différente chez le nourrisson ou chez le grand enfant. Les formes agressives et avancées de la maladie ne peuvent pas être traitées par la seule chimiothérapie conventionnelle.

Quant aux stades 4S de la classification INSS, malgré de très volumineuses métastases hépatiques, environ un tiers d'entre eux sont susceptibles de régresser spontanément. En l'absence de signes de détresse vitale au moment du diagnostic, il est justifié de réaliser une surveillance initiale et de ne démarre une chimiothérapie qu'en cas de progression ou de stabilité prolongée de la maladie.

▶ l'âge au diagnostic, selon que l'enfant a plus ou moins d'un an. Quel que soit le stade et la biologie de la tumeur, le pronostic d'un neuroblastome est toujours meilleur avant l'âge d'un an qu'après. Le traitement sera donc moins intensif chez l'enfant de moins d'un an.

### 11.2 Stratégies thérapeutiques

Selon l'âge de l'enfant au moment du diagnostic, on définit deux stratégies thérapeutiques différentes, chacune tenant compte des principaux facteurs pronostiques : l'opérabilité, l'extension tumorale, et amplification de N-myc. ▶ Voir Annexe 4 Stratégies thérapeutiques

Les neuroblastomes en sablier concernent, le plus souvent, les enfants de moins de 7 mois. Il est ainsi dénommé du fait de sa forme. Il peut comprimer la moelle épinière, ce qui entraîne une paralysie des membres inférieurs ou des troubles de la sensibilité. S'ils ne sont pas traités rapidement, ces complications peuvent devenir définitives. Il s'agit donc d'une urgence thérapeutique

<sup>1</sup> **Amplification** : présence de plusieurs copies d'un même gène.

qui va nécessiter une chimiothérapie et une neurochirurgie dont les modalités sont définies au cas par cas par l'équipe qui prendra en charge l'enfant.

## 12 Prise en charge thérapeutique

### 12.1 Chimiothérapie initiale

La chimiothérapie initiale est capitale dans la stratégie de traitement du neuroblastome. En effet, il s'agit d'une tumeur chimiosensible et 60% des patients âgés de plus d'un an ont des métastases au diagnostic. C'est le bilan d'imagerie (scanner, échographie ± IRM) qui amène à décider, dans les formes localisées, de la nécessité éventuelle d'une chimiothérapie pré-opératoire. Cette chimiothérapie permet de :

- ▶ réduire la taille et la consistance de la tumeur et, pour les tumeurs non extirpables d'emblée, en faciliter l'ablation complète dans un second temps ;
- ▶ réaliser un traitement préventif ou curatif des métastases.

La chimiothérapie initiale comprend des associations de Vincristine, Cyclophosphamide, avec ou sans Doxorubicine ou d'Epipodophyllotoxine, Cisplatine ou de Carboplatine. Les résultats sont améliorés si les doses sont élevées et les cycles de chimiothérapie, rapprochés.

Afin de consolider l'efficacité de la chimiothérapie initiale, on administre, dans les formes les plus graves, des chimiothérapies à haute dose avec greffe de cellules souches<sup>2</sup>. Deux combinaisons de médicaments quelque peu différentes sont actuellement utilisées, l'une en Europe (Busulfan et Melphalan), l'autre aux Etats-Unis (Carboplatine, VP16 et Melphalan), associés à l'utilisation de cellules souches d'origine médullaire ou mieux sanguines. On ne sait pas aujourd'hui si ces deux traitements sont équivalents ou pas. Dans le cadre d'une collaboration européenne et américaine, une preuve sera apportée à ce sujet.

### 12.2 Chirurgie

#### Chirurgie viscérale

Le but de l'intervention, qu'elle soit effectuée d'emblée ou au décours d'une chimiothérapie initiale, est d'obtenir une ablation aussi complète que possible, au prix d'un minimum de risques et de séquelles.

La tumeur, après chimiothérapie, devient accessible à une ablation par morcellement qui ne présente pas de risque de diffusion. Le plus souvent, les organes de voisinage et les gros vaisseaux sont refoulés ou

<sup>2</sup> **Greffe de cellules souches** : La particularité de la cellule souche hématopoïétique est sa capacité de circuler dans le sang, de se renouveler et de former toutes les cellules du sang, comme les globules rouges, les plaquettes et les globules blancs. Elles sont, en général, extraites de la moelle osseuse. Des facteurs de croissance permettent leur multiplication. Elles sont ensuite réimplantées dans la moelle osseuse, en cas de baisse trop importante des cellules sanguines

entourés par le tissu tumoral, mais non envahis. Grâce à une dissection minutieuse de la tumeur les structures vasculaires sont dissociées du bloc tumoral.

L'anesthésie doit être préparée et 3 événements, anticipés : une intervention de longue durée, un risque d'hémorragie abondante et brutale, et des poussées inopinées d'hypertension artérielle.

Des complications post-opératoires peuvent survenir. Il s'agit du passage de lymphes dans l'abdomen ou de lésions neurologiques, provoquant une diarrhée.

Ces complications disparaissent progressivement.

L'évaluation de la qualité de l'ablation de la tumeur repose sur :

- ▶ un compte rendu opératoire détaillé ;
- ▶ un examen histologique de la tumeur retirée ;
- ▶ un scanner réalisé environ un mois après l'intervention.

## Neurochirurgie

Devant un neuroblastome, les situations suivantes justifient le recours à la neurochirurgie :

▶ l'ablation d'un résidu tumoral comprimant la moelle épinière contenue dans la colonne vertébrale. C'est la circonstance la plus fréquente.

▶ l'établissement d'un diagnostic devant une tumeur de la moelle épinière isolée. C'est une situation exceptionnelle.

▶ la levée d'une compression soudaine de la moelle épinière. Cependant, la chimiothérapie est souvent plus efficace pour traiter une telle situation, qui reste exceptionnelle.

Cette neurochirurgie présente des difficultés liées soit :

▶ aux liens entre la tumeur et les membranes qui entourent la moelle osseuse et les racines nerveuses qui émergent de la colonne vertébrale.

▶ au caractère hémorragique de ces interventions pouvant faire courir un risque vital chez les très jeunes enfants.

A moyen terme, la neurochirurgie peut être responsable d'une certaine déformation de la colonne vertébrale qui surviennent si la chirurgie du canal contenant la moelle épinière a été importante.

Dans tous les cas il convient de mettre en place une surveillance clinique et radiologique prolongée de la colonne vertébrale notamment avant et autour de la puberté, moment de croissance osseuse importante.

## 12.3 Radiothérapie

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible. Néanmoins, le risque de séquelles chez l'enfant de moins de 5 ans conduit à retarder au maximum ce mode de traitement chez les plus jeunes enfants. Dans les formes localisées ou disséminées, avec amplification<sup>1</sup> de N-myc, l'irradiation de la tumeur

initiale après chimiothérapie et chirurgie complète est indiquée. En cas de métastases osseuses très douloureuses, la radiothérapie est utilisée pour soulager avec une efficacité rapide mais parfois transitoire.

## 12.4 Traitements complémentaires

Malgré les efforts thérapeutiques entrepris, l'évolution peut encore être défavorable, surtout s'il y a des métastases osseuses.

En dehors d'une chimiothérapie efficace, qui reste le meilleur traitement des douleurs, trois autres choix thérapeutiques sont possibles :

la corticothérapie, la radiothérapie, les médicaments antalgiques.

▶ La corticothérapie, à doses modérées (1 à 1,5 mg/kg/jour) améliore fréquemment l'état général et soulage temporairement les douleurs.

▶ La radiothérapie sur les métastases osseuses est un des meilleurs traitements antalgiques. Il faut savoir l'utiliser aussi souvent que nécessaire chez les patients souffrant de douleurs osseuses localisées.

▶ L'utilisation des antalgiques mineurs ou majeurs obéit aux mêmes règles que dans toute la cancérologie de l'enfant. Il est impératif de ne pas hésiter à utiliser des antalgiques majeurs pour soulager les douleurs osseuses des enfants porteurs de métastases dès le début de la maladie.

## 13 Guérison et suivi

Les patients porteurs de neuroblastomes de bon pronostic guérissent actuellement grâce à des traitements peu agressifs, voire réduits à la seule chirurgie.

**Il est à noter que la survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.**

### 13.1 Formes localisées

Dans les formes localisées, si le gène N-myc n'est pas amplifié, ce qui est la situation la plus fréquente (70 à 80% des cas), la probabilité de guérison de l'ordre de 80 à 90%.

Les formes localisées avec amplification de N-myc ont un plus mauvais pronostic. Il semble cependant que l'attitude intensive actuelle (chimiothérapie à haute dose, irradiation et greffe) ait amélioré significativement le pronostic.

<sup>1</sup>**Amplification** : présence de plusieurs copies d'un même gène.

## **13.2 Formes métastatiques chez l'enfant de plus d'un an**

Le pourcentage de rémissions complètes obtenu par les traitements modernes approche les 50%.

## **13.2 Formes métastatiques chez l'enfant de moins d'un an**

Les formes métastatiques du nourrisson sont rencontrées dans 15% des cas. Le pronostic à long terme des stades 4S de la classification [► Voir Annexe 3](#)  
INSS est favorable avec des taux de [Classification INSS](#)  
survie compris entre 60 à 80%.  
[du neuroblastome](#)

Le pronostic des autres formes métastatiques à cet âge varie selon les études et les présentations cliniques.

## **13.4 Tumeur en sablier**

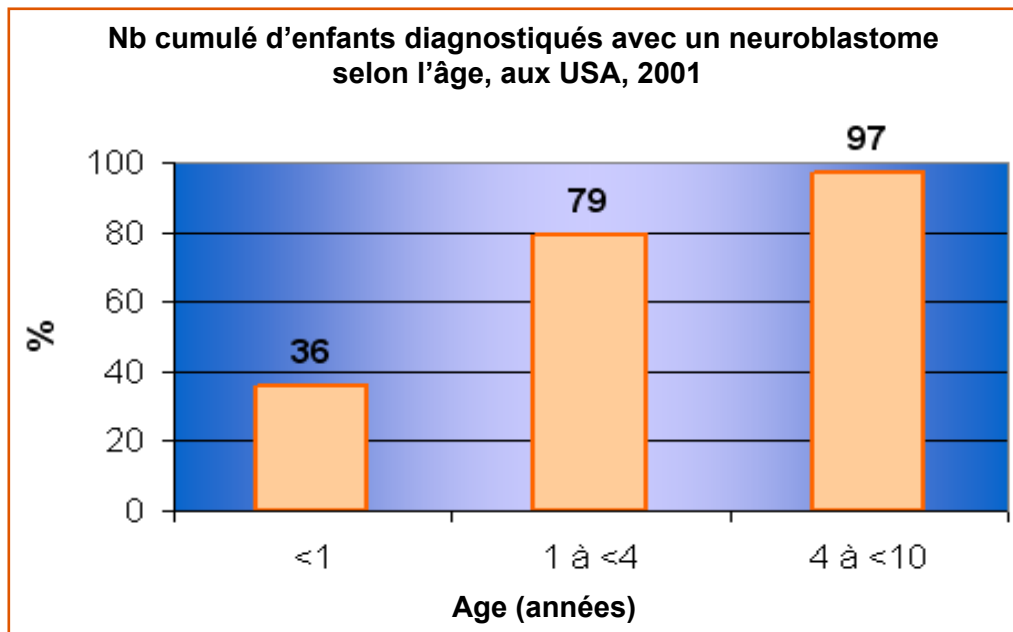
Comme pour les autres formes tumorales, le pronostic est lié au stade, à l'âge au diagnostic et à la biologie de la tumeur. Le traitement de ces formes tumorales sont particulièrement exposés à des séquelles graves qui doivent être prises en charge et surveillées jusqu'à la fin de la croissance de l'enfant.



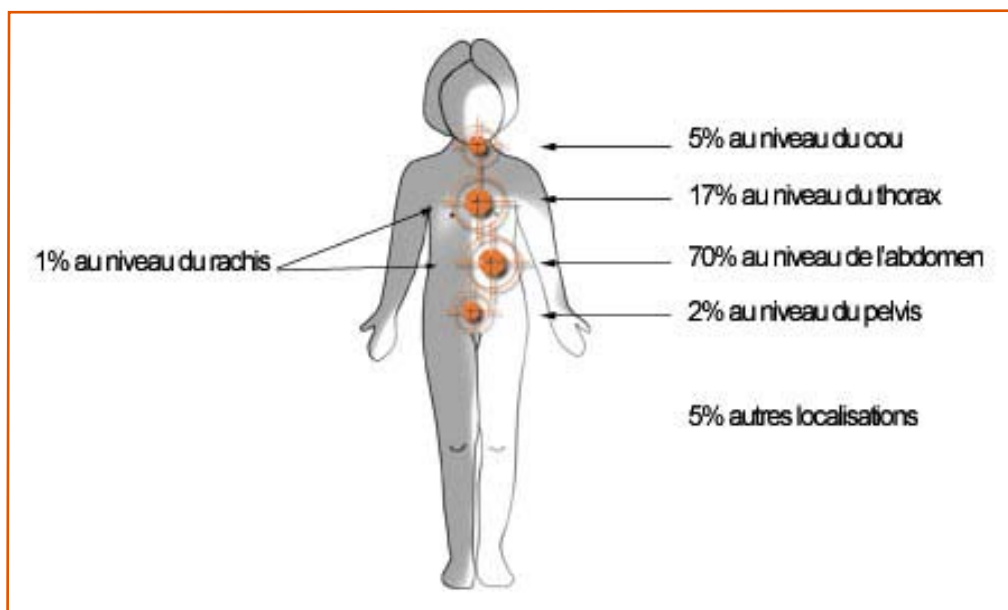
## ► Annexes

### Annexe 1 Epidémiologie du neuroblastome

*En France, le nombre de nouveaux enfants touchés par le neuroblastome est de 130 à 150 enfants par an. Le diagnostic en est précoce et, selon des données américaines, 97% des enfants sont diagnostiqués avant l'âge de 10 ans.*

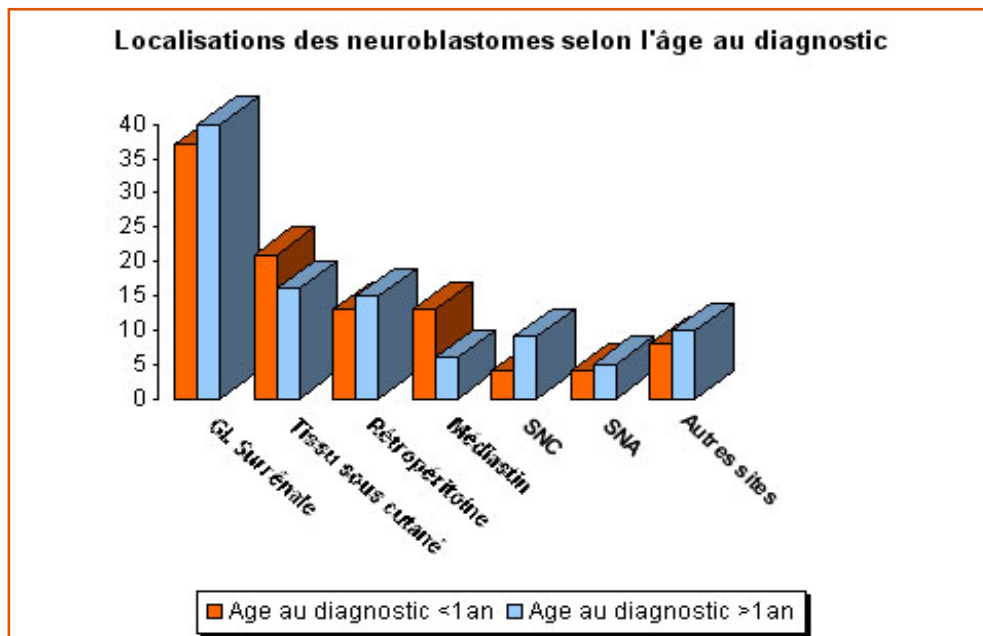


*Quel que soit l'âge de l'enfant, le neuroblastome survient préférentiellement dans la glande surrénale. Les fréquences des localisations sont présentées dans l'image ci-dessous.*



## ► Annexes

Aux Etats-Unis, selon l'âge au diagnostic, les localisations diffèrent quelque peu selon le schéma ci-dessous :



### Annexe 2

#### Dépistage du neuroblastome

Le dépistage systématique du neuroblastome a été réalisé dans les années 1990 afin de diagnostiquer des tumeurs débutant chez le nourrisson. Il a consisté en un dosage des catécholamines urinaires sur papier buvard.

Cette action de dépistage, réalisée au Canada, au Japon et en France dans la région Rhone-Alpes, a démontré son manque d'intérêt pour les enfants dans la mesure où c'était essentiellement des neuroblastomes guérissant spontanément qui étaient dépistés.

En 1998, à la suite de ces travaux, il a été décidé de cesser ces actions de dépistage.

## ► Annexes

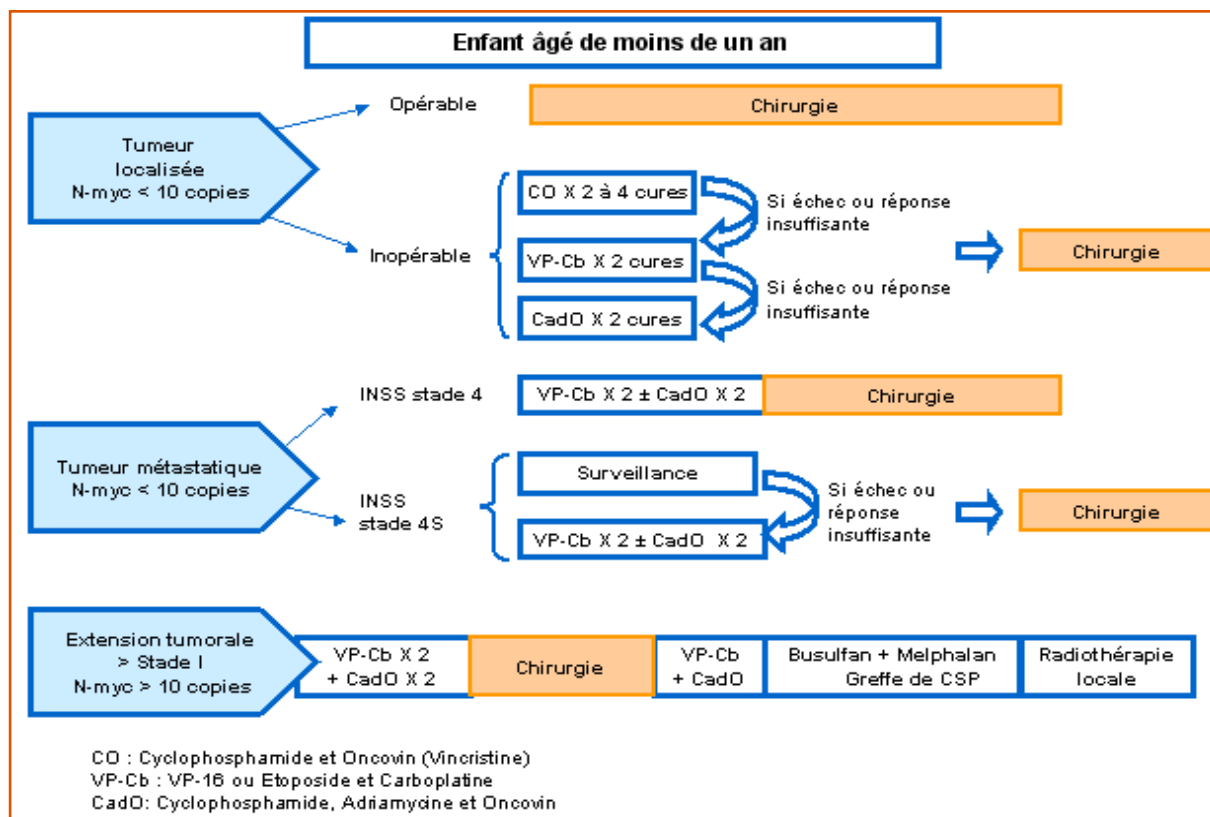
### Annexe 3 Classification INSS du neuroblastome

*La classification de l'International Neuroblastoma Staging System est utilisée largement en Europe et en Amérique.*

▼ Stades	▼ Caractéristiques anatomiques et histologiques
I	Tumeur limitée à son point d'origine. Ablation complète. Présence éventuelle de ganglions atteints inclus dans la tumeur.
II A	Tumeur limitée à son point d'origine. Ablation incomplète.
II B	Tumeur limitée à son point d'origine avec ablation complète ou incomplète. Les ganglions du côté atteint ne sont pas inclus dans la tumeur mais sont atteints à l'analyse histologique.
III	Tumeur localisée à un seul côté, non extirpable, traversant la ligne médiane*. Il existe ou pas d'envahissement des ganglions régionaux. ou Tumeur localisée à un seul côté ou tumeur de la ligne médiane* avec envahissement des ganglions des deux côtés. <i>* La ligne médiane franchie signifie le bord de la vertèbre, du côté opposé à celui de la tumeur</i>
IV	Tumeur, avec métastases (à l'exception des éléments de la définition du stade 4S).
IV S	Tumeur initiale limitée à son point d'origine, retirée totalement avec des métastases (foie, la peau et/ou la moelle osseuse) sauf au niveau de l'os.

## Annexe 4 Stratégies thérapeutiques

*Stratégies thérapeutiques des neuroblastomes diagnostiqués chez des enfants de moins d'un an.*



*Stratégies thérapeutiques des neuroblastomes diagnostiqués chez des enfants de plus d'un an.*

