

Extrait du RHéOP - Réseau d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique - PACA et Corse

<http://www.rheop.org/Le-Neuroblastome>

Le Neuroblastome

- INFORMATION DES FAMILLES - Les maladies - Les tumeurs solides malignes pédiatriques - Les tumeurs du système nerveux sympathique

-

Date de mise en ligne : jeudi 24 décembre 2009

RHéOP - Réseau d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique - PACA et Corse

Le neuroblastome

Auteur : Pr Jean-Louis BERNARD, pédiatre, Marseille

Introduction

Le neuroblastome est une tumeur maligne de type embryonnaire dérivant des crêtes neurales, spécifique à l'enfant. Il s'agit de la tumeur solide de l'enfant la plus fréquente après les tumeurs cérébrales. Son incidence est de 1 cas par 100 000 enfants et par an. Elle se rencontre dès la naissance et exceptionnellement après la puberté, avec un pic de fréquence vers 4-5 ans. 1/3 des malades ont moins de 1 an au diagnostic, 9/10 ont moins de 6 ans. Quelques cas sont découverts lors des échographies prénatales.

Présentations cliniques

Particularités

Ubiquité

Un neuroblastome peut se développer en tout point du système nerveux sympathique. Celui-ci est représenté par les chaînes sympathiques paravertébrales droite et gauche qui sont accolées au rachis de haut en bas, et par les deux glandes médullo-surrénales. Fréquences relatives :

- cervical : 1 %
- thoracique : 20 % (plutôt avant 1 an)
- abdominal : 66 % (dont environ 1/2 surrénalien)
- pelvien : 3 %
- plusieurs étages : 10 %

Ainsi les localisations anatomiques sont très variées, entraînant une grande diversité des signes d'appel et des diagnostics différentiels.

Variations cliniques selon l'âge

Chez le très jeune enfant (6 premiers mois), on observe des aspects cliniques originaux :

- fréquence des métastases hépatiques, parfois prévalentes (syndrome de Pepper),
- possibilité de métastases sous-cutanées (nodules bleutés enchassés dans le derme),
- rareté des métastases osseuses.

Le potentiel évolutif, et donc le pronostic, est dépendant, pour des raisons mystérieuses, de l'âge : plus l'enfant est jeune, meilleur est le pronostic, avec un seuil situé schématiquement autour de 12 mois. Dans les premiers mois de vie, des régressions et guérisons spontanées sont possibles, et le caractère métastatique grève beaucoup moins le pronostic qu'après 12 mois.

Potentiel métastatique

Les métastases sont fréquentes, tant régionales dans les ganglions qu'hématogènes avec une affinité toute particulière pour la moelle osseuse. L'envahissement de la moelle osseuse est hétérogène, les embols métastatiques constituent des foyers secondaires qui, en grossissant, attaquent dans un second temps les structures corticales de l'os, on parle alors de métastases osseuses. Les métastases hépatiques ne se voient pratiquement que chez le très jeune enfant, il n'existe pratiquement jamais de métastases pulmonaires ou cérébrales. Un neuroblastome sur deux présente des métastases ostéomédullaires ou osseuses au moment du diagnostic. La symptomatologie d'appel associe donc fréquemment des signes liés à la tumeur elle-même et des signes correspondant à ces métastases.

Dépistage

Des tentatives de dépistage biologique urinaire systématique sont tentées dans quelques pays et régions du monde. Leur intérêt est très controversé et ces pratiques n'ont pas cours en France à l'exception d'un essai dans le département du Rhône.

Les tableaux liés aux différentes localisations primitives

Les neuroblastomes cervicaux

Développés aux dépens des chaînes sympathiques cervicales, ils se manifestent :

- par un syndrome de masse : tuméfaction latérocervicale postérieure, unilatérale, visible et palpable, parfois multinodulaire correspondant à la présence d'adénopathies contiguës à la tumeur primitive, pouvant s'accompagner d'une attitude antalgique avec flexion latérale du cou du côté de la tumeur ;
- par des signes neurologiques d'atteinte du sympathique cervical : syndrome de Claude Bernard-Horner associant myosis, enophtalmie, rétrécissement de la fente palpébrale, diminution de la sécrétion lacrymale et souvent hétérochromie de l'iris du côté de la tumeur.

Les neuroblastomes thoraciques

Développées aux dépens des chaînes sympathiques dorsales, ces tumeurs occupent une gouttière paravertébrale et présentent assez souvent des prolongements intracanaux (cf. ci-dessous : tumeurs en sablier). Les signes cliniques sont :

- peu spécifiques et souvent tardifs, à type de toux (dossier) , de douleurs thoraciques, amenant à prescrire une radiographie standard du thorax et à découvrir parfois des tumeurs déjà très volumineuses,
- d'autres fois, découverte fortuite sur une radiographie du thorax (dossier),
- signes neurologiques de compression médullaire parfois prévalents.

Les neuroblastomes abdominaux

Sont développés soit aux dépens de la médullo-surrénale (2/3) (aspect macroscopique), et alors latéralisés et plutôt bien limités, soit des chaînes sympathiques paravertébrales (1/3) et dans ce cas plus mal limités et s'étendant volontiers vers les structures médianes du rétropéritoine (gros vaisseaux) (reconstruction en 3 dimensions d'un neuroblastome rétropéritonéal). La symptomatologie clinique comporte :

- la découverte systématique d'une masse abdominale (un cas sur deux) par la mère lors d'une toilette ou par un médecin lors de l'examen systématique de l'abdomen qui doit toujours comporter chez l'enfant la palpation des

fosses lombaires ; on palpe alors une masse paramédiane, de volume variable, en général indolore, irrégulière, donnant le contact lombaire au palper bimanuel ;

- des douleurs abdominales vagues, variables, sans relation avec les repas.
- la constatation d'une hypertension artérielle est exceptionnelle, liée plutôt à l'étirement d'un pédicule rénal par la tumeur (HTA rénovasculaire) qu'à la production d'amines pressives par les cellules tumorales.

Les neuroblastomes pelviens Développés aux dépens des chaînes sympathiques pelviennes ou de l'organe de Zuckerland, leur symptomatologie est dominée par des signes de compressionsouvent tardifs des organes de voisinage :

- compression rectale : constipation progressive ;
- compression vésicale : énurésie secondaire, dysurie, infections urinaires liées à un mauvais drainage ;
- obstacle à la circulation de retour veino-lymphatique : oedème des bourses, des membres inférieurs. La palpation abdomino-pelvienne, associée à un toucher rectal, permet de repérer l'existence d'une masse occupante.

Les signes liés à la présence de métastases

Les métastases ostéomédullaires et osseuses

Leur symptomatologie, liée à l'importance et à la diffusion du processus métastatique, comprend :

- des douleurs osseuses, plus ou moins clairement exprimées par l'enfant, erratiques, variables dans le temps, parfois nocturnes, pouvant entraîner une boiterie, ou ne se manifester que par un changement de comportement de l'enfant qui devient grognon, irritable et dort moins bien.
- une aplasie médullaire d'origine centrale, dont l'expression clinique est essentiellement liée à l'anémie (asthénie, pâleur), plus rarement la thrombocytopénie (purpura) ou la neutropénie (infection).
- plus rarement une fracture pathologique.

Les métastases ganglionnaires

La palpation d'un ganglion susclaviculaire est toujours pathologique. Palpé à gauche (90%) ou à droite (10%), il peut être secondaire à un neuroblastome abdominal ou pelvien. Les métastases orbitaires L'orbite constitue un site classique de métastase des neuroblastomes, notamment chez les jeunes enfants. Il s'agit soit d'une localisation osseuse dans les os de l'orbite, soit d'une localisation hématogène dans les tissus mous orbitaires, sans atteinte osseuse contiguë. Ce type de métastase, uni- ou bilatérale, entraîne :

- une protrusion du globe oculaire (exophtalmie), non douloureuse ;
- une ecchymose orbitaire, constituant ce que l'on appelle un syndrome de Hutchison (métastase orbitaire prévalente d'un neuroblastome).

Les signes généraux

- Outre l'asthénie et le changement de comportement signalés plus haut, on peut observer :
- une altération de l'état général, principalement dans les formes métastatiques ;
- une fièvre, variable, non spécifique, correspondant à l'hypermétabolisme généré par la tumeur et/ou à l'apparition, fréquente, de zones nécrotiques intratumorales.

Les syndromes particuliers

- tumeurs "en sablier" : certains neuroblastomes développés aux dépens des chaînes paravertébrales, notamment au niveau thoracique, peuvent s'infiltrer par un ou plusieurs trous de conjugaison ; ce prolongement tumoral extradural provoque des signes cliniques de compression médullaire variables avec le niveau de la compression.
- présence de signes fonctionnels digestifs liés à la sécrétion par certains neuroblastomes de vasoactive intestinal peptid (VIP) : diarrhée motrice rebelle (dossier) ; " syndrome oculo-cérébello-myoclonique, dit de Kinsbourne ; ce syndrome dont la physiopathologie est mystérieuse, associe :
- des opsoclonies : mouvements oculaires involontaires rapides, non coordonnés, apparaissant en salves souvent déclenchées par le stress, la fatigue, donnant l'impression d'une "folie oculaire" ;
- des signes cérébelleux statiques et dynamiques,
- des myoclonies déclenchées par les mouvements volontaires. Ce syndrome neurologique se rencontre chez le nourrisson (dossier), il est une fois sur trois associé à un neuroblastome, plutôt thoracique, qu'il convient de rechercher systématiquement. Le syndrome neurologique évolue indépendamment du neuroblastome, et peut laisser des séquelles psychomotrices.

Démarche diagnostique

L'imagerie

L'imagerie peut apporter des arguments de grande valeur en faveur du diagnostic de neuroblastome ; l'indication des différents examens dépend de la symptomatologie d'appel.

L'échographie

Examen de grande valeur dans les tumeurs cervicales, abdominales et pelviennes. Elle permet de préciser la topographie de la tumeur, ses limites et rapports avec les organes de voisinage, la présence d'adénopathies locorégionales. L'hétérogénéité du signal avec le repérage éventuel de microcalcifications intratumorales sont des éléments en faveur du neuroblastome. L'échographie est en outre souvent utile pour guider une ponction à l'aiguille fine de la tumeur en vue d'obtenir un échantillon tumoral.

Les radiographies standards

- des tissus mous, peuvent montrer :
 - â€" un syndrome de masse c'est à dire une opacité anormaleâ€
 - â€" - au niveau cervical : opacité latérocervicale oblongue ;
 - â€" - au niveau thoracique : opacité arrondie paravertébrale se raccordant à angle obtus avec le rachis ;
 - â€" - au niveau abdominal : opacité paravertébrale pouvant dépasser la ligne médiane, effaçant l'image du bord externe du psoas, refoulant les clartés digestives qui la moulent ;
 - â€" - au niveau pelvien, opacité médiane du petit bassin, refoulant en haut et de côté les clartés digestives.
 - â€" des microcalcifications se projetant sur cette opacité, parfois à la limite de la visibilité et devant être recherchées avec beaucoup d'attention ; elles correspondent aux micro-hémorragies spontanées habituelles dans le neuroblastome, et sont très évocatrices de ce diagnostic.
- des pièces osseuses :
 - â€" anomalies par place de la trame osseuse qui est moins visible, gommée, avec parfois des microlacunes (dossier) ;
 - â€" fractures pathologiques parfois sur une pièce osseuse de structure anormale.

La scanographie et l'IRM

Orientées par l'échographie et/ou les radiographies standards, ces examens spécialisés (dossier) ont pour but de préciser la topographie de la tumeur primitive, ses rapports, sa structure, la présence de calcifications, d'adénopathies locorégionales, les rapports avec les organes de voisinage (notamment les gros vaisseaux rétropéritonéaux), la présence d'éventuels prolongements intracanalaires (tumeurs en sablier) (dossier). Ces éléments contribuent à asseoir le diagnostic de neuroblastome et procurent des indications importantes pour l'appréciation du degré d'opérabilité et de l'évolution sous traitement médical éventuel. Leurs indications précises, leur réalisation et leur interprétation sont au mieux réalisées par les équipes de radiologues habituées à ces pathologies rares.

Les scintigraphies

Les cellules catécholaminergiques, dont les neuroblastes, ont la particularité de fixer spécifiquement la méthyl-benzo-guanidine, laquelle, couplée à un isotope radioactif de l'iode, permet de réaliser des scintigraphies spécifiques (MIBG) en cas de processus tumoral métaboliquement actif. Cette exploration isotopique, réalisée dans les centres spécialisés, présente un grand intérêt devant toute suspicion de neuroblastome dans un triple but :

- diagnostic : fixation directe de l'isotope par la tumeur primitive. La constatation d'une fixation signe la nature neuroblastique de la tumeur mais son absence ne permet pas d'éliminer le diagnostic (10% de non-fixants) ;
- bilan d'extension : les éventuelles localisations secondaires ostéomédullaires et osseuses sont aisément repérées ;
- suivi thérapeutique : la diminution ou la disparition de la fixation permettent d'apprécier l'efficacité d'un traitement médical ou la qualité d'une exérèse chirurgicale.

En l'absence de fixation de la MIBG, et en cas de confirmation par ailleurs du diagnostic de neuroblastome, une scintigraphie osseuse au technétium peut être utile pour apprécier la présence de métastases osseuses, mais : examen d'interprétation difficile chez le jeune enfant (hyperfixations physiologiques des métaphyses actives), absence de spécificité (les hyperfixations pathologiques témoignent de la réaction de l'os sain face au processus pathologique) et manque de sensibilité.

Les examens biologiques

Examens non spécifiques Peu contributifs, ils doivent être limités à :

- un hémogramme à la recherche d'une anémie dont le déterminisme peut associer : hémorragie intratumorale, inflammation, hypoplasie médullaire par envahissement métastatique ;
- un bilan inflammatoire, habituellement perturbé dans les formes métastatiques, souvent normal dans les autres cas.

Catécholamines urinaires

La plupart des neuroblastomes produisent des quantités importantes de catécholamines qui sont excrétées dans les urines. Les catécholamines les plus caractéristiques du neuroblastome sont :

- l'acide vanilmandélique : VMA
- l'acide homovanillique : HVA
- la dopamine

Signification et recueil

Il s'agit de produits physiologiques dans les urines, seule leur élévation revêt un caractère pathologique. Leur excrétion urinaire suit un rythme nyctéméral, c'est pourquoi leur dosage, pour être représentatif, doit porter sur un échantillon de l'ensemble des urines de 24 heures. La quantité excrétée doit obligatoirement être rapportée à l'excrétion urinaire de créatinine dans le même échantillon pour tenir compte de la corpulence du sujet.

Interprétation

Des facteurs exogènes d'origine alimentaire (vanille) ou médicamenteuse (neuroleptiques), et des facteurs endogènes (stress) peuvent entraîner une augmentation non spécifique de l'excrétion urinaire des catécholamines. dans les cas douteux, un dosage après régime d'exclusion de 2-3 jours peut être nécessaire. Les taux normaux dans les urines diminuent avec l'âge, et on doit se reporter aux courbes pour apprécier le caractère normal ou anormal d'un résultat. Le profil de sécrétion des différentes catécholamines varie d'une tumeur à l'autre, c'est la dopamine qui est le marqueur le plus sensible. Son dosage est très délicat et ne peut être réalisé de façon valable que dans de rares laboratoires. La constatation d'un taux anormal d'une ou plusieurs catécholamines constitue un argument fort d'orientation diagnostique, mais leur normalité n'écarte pas un diagnostic de neuroblastome (10% des neuroblastomes sont "non sécrétants").

Marqueurs sériques

Neuron specific enolase (NSE)

La NSE est une enzyme intracytoplasmique caractéristique des cellules nerveuses. Les neuroblastes de la tumeur ayant un taux de renouvellement rapide, les morts cellulaires sont nombreuses et ces cellules lysées larguent dans le sang circulant la NSE, que l'on peut doser. Son augmentation est évocatrice mais non spécifique du neuroblastome, certains néphroblastomes peuvent également s'accompagner d'une NSE élevée.

Catécholamines sériques

Leur durée de vie sérique très brève, les contraintes techniques pour le prélèvement et la difficulté technique des dosages, ne laissent pas de place en routine à ces examens.

VIP

Le dosage du VIP sérique n'est justifiée qu'en cas de tableau clinique évocateur.

Ferritine sérique

Cette protéine transporteuse de fer est souvent augmentée au diagnostic, et un taux élevé semble être associé à un mauvais pronostic.

L'étude des cellules tumorales

Réalisé par une équipe spécialisée, le recueil des cellules tumorales par biopsie tumorale à l'aiguille guidée par

échographie ou scanographie, ou par ponction de la moelle osseuse (aspiration pour cytologie et biopsie médullaire pour histologie) dans les formes métastatiques, permet :

- d'obtenir l'affirmation cytologique et/ou histologique du diagnostic par la reconnaissance de cellules tumorales neuroblastiques, classiquement disposées en amas ("rosettes") (vue microscopique), avec une confirmation phénotypique par immuno-histochimie cytoplasmique et immuno-marquage membranaire ;
- de réaliser une étude du caryotype et de l'ADN tumoraux à la recherche d'anomalies caractéristiques (délétion 1p-, amplification de l'oncogène n-myc). Ces indications ont aujourd'hui une grande importance pronostique et conditionnent, dans certains cas, la stratégie thérapeutique.

Diagnostic positif

Le diagnostic de neuroblastome est valablement posé, devant un tableau clinique évocateur ou compatible : :

- soit par un examen histologique caractéristique de la tumeur primitive, que les marqueurs biologiques soient anormaux ou non,
- soit par un envahissement médullaire évocateur en cyto- et/ou histologie associé à un taux anormal de catécholamines urinaires. Diagnostic différentiel

Les principaux pièges diagnostiques cliniques sont de ne pas évoquer un possible neuroblastome devant :

- des douleurs osseuses diffuses sont susceptibles d'être prises pour une maladie inflammatoire de type rhumatismal, une ostéomyélite ou une leucémie aiguë ;
- une tumeur sécrétant du VIP peut en imposer pour une maladie inflammatoire ou infectieuse intestinale, ou une intolérance digestive ;
- une métastase orbitaire est souvent reconnue tardivement, après avoir porté d'abord un diagnostic de traumatisme, d'infection ou d'histiocytose. Un neuroblastome révélé par une masse abdominale doit être différencié des autres tumeurs du rétropéritoine (néphroblastome notamment) et des masses d'origine malformative, fréquentes notamment dans la première année de vie. Des difficultés diagnostiques se situent également au niveau de l'imagerie et du diagnostic anatomo-pathologique (groupe des tumeurs à petites cellules rondes basophiles : sarcome d'Ewing, lymphomes, neuroblastome notamment).

Bilan initial, pronostic et traitement

Ils relèvent nécessairement de la compétence d'une équipe multidisciplinaire spécialisée dans les cancers de l'enfant.

Bilan initial et pronostic

Intriqué avec le bilan à visée diagnostique, le bilan initial a pour buts :

- de réaliser l'inventaire des localisations tumorales (imagerie du primitif, scintigraphie MIBG, myélogrammes et biopsies médullaires), et pouvoir définir le stade d'extension avec deux niveaux essentiels pour la décision thérapeutique :
 - â€" caractère métastatique à distance (stade IV ou IV-S avant 1 an),
 - â€" et dans les cas non métastatiques (stades I à III), niveau d'opérabilité, c'est-à-dire appréciation de la probabilité de pouvoir réaliser une exérèse de qualité sans risque opératoire majeur ;
- de recueillir et permettre d'intégrer les autres éléments cliniques et biologiques du pronostic :
 - â€" l'âge : pronostic d'autant plus favorable que l'enfant est plus jeune ;

Le Neuroblastome

- â€” degré de différenciation histologique, avec des formes immatures (neuroblastome standard) ou partiellement matures (ganglioneuroblastome) ;
- â€” ferritine sérique et NSE, dont l'élévation marquée est péjorative ;
- â€” ploïdie tumorale, les tumeurs hyperdiploïde étant moins agressives que les diploïdes chez le jeune enfant avant 1 an ;
- â€” une amplification du n-myc > 10 copies, une délétion 1p- sont associées à des formes agressives.

On peut définir schématiquement aujourd'hui 3 catégories pronostiques (survie sans récurrence à 3 ans) :

95 % 25-50 % < 5 % Age <= 1 an > 1 an > 1 an Stade I, II, IVS III IV n-myc non amplifié non amplifié amplifié ploïdie hyperdiploïdie diploïdie diploïdie délétion 1p- absente présente présente

Orientations thérapeutiques

Schématiquement :

- dans les cas non métastatiques :

â€” opérables d'emblée : chirurgie première et chimiothérapie seconde en cas de résidu ;

â€” difficilement opérables : chimiothérapie première visant à réduire le volume de la tumeur, puis chirurgie seconde et traitement complémentaire en fonction de l'existence d'un résidu éventuel. Le pronostic de ces cas se situe aujourd'hui entre 60 et 90% de survie sans récurrence à 5 ans.

- dans les cas métastatiques de plus de 1 an (stades IV) : chimiothérapie agressive première, suivie d'une exérèse de la lésion primitive puis d'une chimiothérapie intensive sous couvert d'autogreffe de cellules souches autologues. Malgré ces traitements agressifs, le pronostic ne dépasse pas 25% de survie sans récurrence à 5 ans.

Pour en savoir plus,

Neuroblastomes. Aspects cliniques et thérapeutiques actuels. Apports de la biologie moderne. O. HARTMANN et M. FAVROT, La Revue de Praticien (Paris), 1993, 43:17, 2182-6.