



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Julie SUDANT

le 30 juin 2008

**EVOLUTION DES DELAIS DIAGNOSTIQUES
DES CANCERS D'ENFANTS SUIVIS AU CHU DE
NANCY ENTRE 1983 ET 2003**

Examineurs de la thèse :

M. P. Bordigoni	Professeur	Président
M. P. Monin	Professeur	Juge
M. P. Chastagner	Professeur	Juge
Mme B. Lacour	Docteur en médecine	Juge

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Julie SUDANT

le 30 juin 2008

**EVOLUTION DES DELAIS DIAGNOSTIQUES
DES CANCERS D'ENFANTS SUIVIS AU CHU DE
NANCY ENTRE 1983 ET 2003**

Examineurs de la thèse :

M. P. Bordigoni	Professeur	Président
M. P. Monin	Professeur	Juge
M. P. Chastagner	Professeur	Juge
Mme B. Lacour	Docteur en médecine	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER – Paul SADOUL

Raoul SENAULT - Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN

Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON

Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE

Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT

Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER

Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre NICOLAS

Francis PENIN – Michel STRICKER Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre DELAGOUTTE

Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET

Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Bordigoni

Professeur d'hématologie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Au cours des semestres passés dans votre service, nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances en pédiatrie, en hématologie et au-delà.

Nous mesurons notre chance de pouvoir travailler sous votre direction.

Vous nous avez accordé votre confiance et nous vous en remercions.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère gratitude.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Professeur Monin

Professeur de pédiatrie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Vous avez largement contribué à notre formation de pédiatre tant clinique que théorique. A vos côtés, nous avons appris l'humilité face à des situations médicales parfois difficiles.

Votre humanité et votre écoute attentive à l'égard des enfants et de leur famille seront un modèle dans notre pratique future.

Enfin, grâce à vos conseils, votre disponibilité et votre soutien vous nous avez permis de concrétiser notre orientation professionnelle.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Professeur Chastagner
Professeur de pédiatrie

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et dans
accepter la direction.

Votre rigueur scientifique, votre disponibilité et vos
encouragements nous ont aidé tout au long de la réalisation de ce
travail.

Votre investissement auprès des patients et le soin que vous
prenez à transmettre votre savoir nous ont enthousiasmé et incité à
approfondir nos connaissances dans votre spécialité.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre estime et
de notre profond respect.

A NOTRE JUGE,

Madame le Docteur Lacour

Docteur en médecine

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Votre expérience, et vos connaissances en épidémiologie et dans le domaine des cancers de l'enfant ont enrichi ce travail. Nous vous remercions d'avoir accepté d'y participer avec enthousiasme et spontanéité.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de nos sincères remerciements.

A nos maîtres,

A ceux qui m'ont enseigné la médecine,

A ceux qui m'ont donné envie d'être pédiatre,

A mes maîtres d'internat de Nancy et de Thionville,

A mes co-internes qui sont devenus des ami(e)s,

Au Dr Mansuy et au Dr Le Tacon. Chacun dans votre domaine, par votre rigueur, l'étendue de vos connaissances, vos qualités humaines et la confiance que vous m'avez accordée, vous avez donné une autre dimension à ma formation. Merci.

A mes parents,

C'est avec toute mon affection que je vous dédie aujourd'hui ce travail.

Vous m'avez toujours soutenu et encouragé à suivre cette voie

Je n'y aurai pas cru sans vous...

Je vous aime

A Yves,

Pour ton soutien, ton aide et ta disponibilité

Pour tous les bons moments passés ensemble et ce qui nous a rendus plus forts...

Pour la famille que nous construisons chaque jour et nos projets à venir,

Pour que ce bonheur dure longtemps car la vie est belle et simple à tes côtés,

Avec tout mon Amour

A mon petit Axel,

Pour l'immense bonheur et la sérénité que tu m'as apportés

Pour nos éclats de rire, pour nos câlins, pour nos secrets

Pour ta tendresse et tes yeux si malicieux

Tu embellies ma vie chaque jour

Je t'aime plus que tout

A Romain et Fabienne,

qui ont supporté toutes ces années de travail.

Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite

Merci d'être là !

A Sandra, Elodie, Ronan, Domitille, Clémentine,

Capucine,

Pour votre présence toujours fidèle et pour votre amitié si précieuse

A tous les copains nancéens,

Grâce à vous je me sens ici chez moi

A Martin et Artus,

Belle et longue vie...

A tous les enfants malades et à leur famille,

Pour votre courage, votre humilité et cette leçon de vie que vous nous donnez chaque jour.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des matières

INTRODUCTION	23
I Epidémiologie descriptive.....	23
I.1 Les registres des cancers de l'enfant	23
I.2 Incidence des cancers de l'enfant en France et dans le monde	23
I.2.1 En France	23
I.2.2 En fonction du type de tumeur	23
I.2.3 En fonction de l'âge	24
I.3 Classification internationale des cancers de l'enfant.....	25
II Généralités sur les principaux cancers de l'enfant	27
II.1 Lymphomes	27
II.1.1 Généralités.....	27
II.1.2 Facteurs de risque	27
II.1.3 Lymphomes non hodgkiniens	27
II.1.4 Lymphome de Hodgkin	31
II.2 Neuroblastome	33
II.2.1 Epidémiologie.....	33
II.2.2 Physiopathologie.....	34
II.2.3 Facteurs de risque	34
II.2.4 Présentation clinique	34
II.2.5 Méthodes diagnostiques.....	35
II.2.6 Approches thérapeutiques	36
II.2.7 Pronostic	36
II.2.8 Impact du retard diagnostique	37
II.3 Rétinoblastome	38
II.3.1 Epidémiologie	38
II.3.2 Facteurs de risque.....	38
II.3.3 Présentation clinique	38
II.3.4 Méthodes diagnostiques.....	38
II.3.5 Approches thérapeutiques.....	38
II.3.6 Pronostic	39
II.3.7 Impact du retard diagnostique	39
II.4 Néphroblastome	39
II.4.1 Epidémiologie	39

II.4.2	Facteurs de risque	39
II.4.3	Présentation clinique	40
II.4.4	Méthodes diagnostiques	40
II.4.5	Approches thérapeutiques	41
II.4.6	Pronostic	41
II.4.7	Impact du retard diagnostique	42
II.5	Tumeurs hépatiques	43
II.5.1	Epidémiologie	43
II.5.2	Facteurs de risque	43
II.5.3	Présentation clinique	43
II.5.4	Méthodes diagnostiques	43
II.5.5	Approches thérapeutiques	44
II.5.6	Pronostic	45
II.5.7	Impact du retard diagnostique	45
II.6	Tumeurs osseuses	46
II.6.1	Epidémiologie	46
II.6.2	Différents types de tumeurs osseuses.....	46
II.6.3	Facteurs de risque	46
II.6.4	Présentation clinique	46
II.6.5	Méthodes diagnostiques	47
II.6.6	Approches thérapeutiques	47
II.6.7	Pronostic	48
II.7	Impact du retard diagnostique	49
II.8	Tumeurs mésenchymateuses	49
II.8.1	Rhabdomyosarcome	49
II.8.2	Autres tumeurs mésenchymateuses.....	52
II.8.3	Impact du retard diagnostique	53
II.9	Tumeurs germinales	54
II.9.1	Epidémiologie	54
II.9.2	Classification des tumeurs germinales malignes	54
II.9.3	Facteurs de risque	54
II.9.4	Présentation clinique	54
II.9.5	Méthodes diagnostiques	55
II.9.6	Approches thérapeutiques.....	56
II.9.7	Pronostic	57

II.9.8	Impact du retard diagnostique	57
II.10	Tumeurs de la glande thyroïde	57
II.10.1	Epidémiologie	57
II.10.2	Facteurs de risque	57
II.10.3	Présentation clinique	58
II.10.4	Méthodes diagnostiques	58
II.10.5	Approches thérapeutiques.....	58
II.10.6	Pronostic	58
II.10.7	Impact du retard diagnostique	59
	PROBLEMATIQUE ET OBJECTIF DE L'ETUDE	60
I	Retard au diagnostic des tumeurs cérébrales de l'enfant	60
II	Quelle est l'évolution du délai diagnostique des tumeurs de l'enfant entre 1983 et 2003 ?	60
	PATIENTS ET METHODES	61
I	Description de l'étude et critères d'inclusion	61
II	Population étudiée.....	61
III	Méthode de recensement.....	61
IV	Méthode de recueil des données	61
V	Données recueillies par patient	61
V.1	Etat civil et âge au diagnostic	61
V.2	L'histoire de la maladie	62
V.2.1	Signes cliniques	62
V.2.2	Premier examen complémentaire réalisé.....	62
V.3	Date du diagnostic.....	62
V.4	Le diagnostic	62
V.4.1	Tumeurs de la thyroïde	64
V.4.2	Tumeurs du foie	63
V.4.3	Lymphomes	62
V.4.4	Tumeurs osseuses	63
V.4.5	Neuroblastome.....	62
V.4.6	Rétinoblastome	63
V.4.7	Tumeur rénale	63
V.4.8	Tumeurs germinales.....	63
V.4.9	Tumeurs mésenchymateuses.....	63
V.5	Le délai diagnostique	64

V.6	Le devenir des patients.....	64
V.6.1	Survie globale.....	64
V.6.2	Survie sans évènement	64
VI	Méthodes statistiques	65
VI.1	Epidémiologie descriptive.....	65
VI.2	Epidémiologie analytique.....	65
RESULTATS		66
I	Caractéristiques de la population étudiée.....	66
I.1	Effectif global.....	66
I.2	Sexe.....	66
I.3	Age au diagnostic	66
I.4	Diagnostic	67
I.4.1	Circonstances du diagnostic	67
I.4.2	Répartition selon la date diagnostique	67
I.4.3	Répartition selon le type de tumeur	68
I.5	Présentation clinique	70
I.5.1	Symptôme révélateur	70
I.5.2	Tableau clinique lors de la première consultation.....	72
I.5.3	Tableau clinique au diagnostic	74
I.5.4	Signes cliniques en fonction de l'âge au diagnostic	76
I.5.5	Signes cliniques en fonction du type de tumeur.....	76
I.5.6	Signes cliniques en fonction de la gravité de la tumeur.....	78
I.6	Premier examen complémentaire réalisé.....	78
I.7	Gravité de la tumeur au diagnostic	78
II	Délai diagnostique	79
II.1	Dans la population globale	79
II.2	Délai diagnostique en fonction du sexe.....	80
II.3	Délai diagnostique en fonction de l'âge au diagnostic	80
II.4	Délai diagnostique en fonction de la date diagnostique.....	81
II.5	Délai diagnostique en fonction du type histologique de la tumeur	82
II.5.1	Comparaison des tumeurs entre elles	82
II.5.2	Comparaison des délais parental et médical par type de tumeur	83
II.6	Délai diagnostique en fonction de la présentation clinique	84
II.7	Délai diagnostique en fonction de la gravité initiale.....	85
III	Devenir des patients.....	87

III.1	Survie globale.....	87
III.1.1	Patients vivants	87
III.1.2	Patients perdus de vue	88
III.1.3	Patients décédés	88
III.1.4	Survie globale en fonction de l'âge au diagnostic.....	88
III.1.5	Survie globale en fonction de la date diagnostique	89
III.1.6	Survie globale en fonction du type de tumeur	90
III.1.7	Survie globale en fonction de la gravité de la tumeur	91
III.2	Survie sans évènement	91
III.2.1	Type d'évènement	91
III.2.2	Survie sans évènement dans la population globale	92
III.2.3	Survie sans évènement en fonction de l'âge au diagnostic	92
III.2.4	Survie sans évènement en fonction de la date diagnostique.....	93
III.2.5	Survie sans évènement en fonction du type de tumeur.....	95
III.2.6	Survie sans évènement en fonction de la gravité de la tumeur	95
DISCUSSION.....		96
I	Comparaison de notre population aux données de la littérature	96
I.1	Caractéristiques de la population	96
I.1.1	Effectif, âge et sexe	96
I.1.2	Type histologique.....	96
I.1.3	Tableau clinique	97
I.1.4	Niveau de gravité de la tumeur au diagnostic	98
I.2	Délais diagnostiques	98
I.2.1	Dans la population globale	98
I.2.2	Influence du sexe.....	99
I.2.3	Influence de l'âge.....	99
I.2.4	Influence du type de symptômes.....	100
I.2.5	Influence du type de tumeur.....	100
I.2.6	Influence du niveau de gravité.....	103
I.3	Devenir des patients.....	103
I.3.1	Survie globale.....	103
I.3.2	Evolution de la survie globale	103
I.3.3	Survie globale par type de tumeur	104
I.3.4	Survie en fonction de l'âge au diagnostic.....	105
I.3.5	Survie en fonction de la gravité de la tumeur	105

I.3.6	Suivi	105
I.3.7	Evénements.....	106
II	Quels enseignements tirer de la présentation clinique ?	106
II.1	Diagnostic fortuit	106
II.2	Signes cliniques non spécifiques	106
II.3	Quand penser à une pathologie tumorale devant :	107
II.3.1	Une adénopathie ?	107
II.3.2	Une masse abdominale ?	107
II.3.3	Une douleur ?	107
III	Quels enseignements tirer des délais diagnostiques ?	108
III.1	Evolution des délais diagnostiques	108
III.2	Pourquoi améliorer les délais diagnostiques ?	109
III.3	Comment améliorer les délais diagnostiques ?	110
IV	Les limites de notre étude	110
	CONCLUSION	112
	BIBLIOGRAPHIE	113

INTRODUCTION

I Epidémiologie descriptive

I.1 Les registres des cancers de l'enfant

Les cancers de l'enfant représentent 1% de l'ensemble des cancers. Ils constituent la deuxième cause de mortalité chez les enfants entre 1 an et 14 ans bien que les taux de guérison se soient considérablement améliorés depuis 30 ans. Il est donc apparu indispensable aux équipes en charge de ces patients, de colliger les données médicales pour les analyser [1]. En France, le premier registre régional des cancers de l'enfant a été créé en 1983 en Lorraine [2], suivie par quatre autres régions (Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse en 1984, Auvergne en 1986, Rhône-Alpes en 1987, et Bretagne en 1991). En 1990 un registre national des hémopathies malignes a été mis en place puis en 2000 un registre national des tumeurs solides de l'enfant.

Ces registres réalisent l'enregistrement continu et exhaustif des nouveaux cas de cancers pédiatriques, en utilisant plusieurs sources d'information (services d'oncologie pédiatrique et d'anatomopathologie, département d'information médicale des hôpitaux, service des causes médicales de décès). Ils ont pour objectifs de surveiller l'incidence des cancers chez l'enfant, de suivre les patients et leur devenir à l'âge adulte, d'évaluer les résultats thérapeutiques, de rechercher les facteurs favorisant la survenue de ces cancers, et enfin de promouvoir des actions de santé publique.

I.2 Incidence des cancers de l'enfant en France et dans le monde [3]

I.2.1 En France

Les données proviennent des six registres de cancers pédiatriques, la période couverte étant légèrement variable selon les registres : Lorraine (1990-1999), Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse (1990-1996), Auvergne (1990-1999) et Limousin (1994-1999), Rhône-Alpes (1990-1999), Bretagne (1991-1999), Val de Marne (1990-1999).

Au total, 4 234 cancers ont été enregistrés chez les enfants de 0 à 14 ans entre 1990 et 1999. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 137,5 par an et par million d'enfants.

I.2.2 En fonction du type de tumeur

Les leucémies représentent la première cause de cancer de l'enfant, suivi des tumeurs du système nerveux central, des lymphomes et des neuroblastomes (Figure 1).

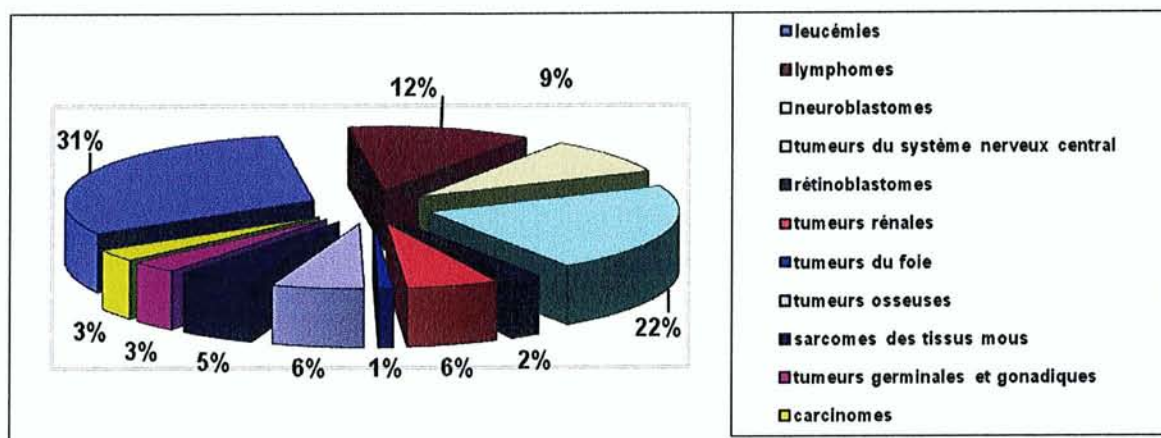


Figure 1. Répartition des différents types de tumeurs pédiatriques, d'après les données de six registres régionaux français entre 1990 et 1999.

Les taux d'incidence standardisés par type de tumeur sont indiqués dans le tableau suivant (Tableau 1).

Tableau 1. Taux d'incidence standardisé des cancers pédiatriques en France, d'après six registres régionaux français entre 1990 et 1999.

Groupes et sous-groupes diagnostiques	Taux d'incidence standardisé (/10 ⁶ /an)
Leucémies	42,3
Lymphomes et tumeurs réticulo-histiocytaires	15,6
Tumeurs du système nerveux central	29,1
Tumeurs du système nerveux sympathique	14,1
Rétinoblastomes	3,7
Tumeurs rénales	9,1
Tumeurs hépatiques	1,5
Tumeurs malignes osseuses	6,6
Sarcomes des tissus mous	7,4
Tumeurs germinales, trophoblastiques, gonadiques	4,5
Carcinomes et tumeurs épithéliales malignes	3,3
Autres types de tumeurs malignes	0,2

I.2.3 En fonction de l'âge

Le taux d'incidence des cancers de l'enfant varie avec l'âge : sur les 4 234 cancers enregistrés par les registres régionaux français entre 1990 et 1999, 45% sont survenus chez des enfants âgés de moins de 5 ans, les 55 % restant se répartissent de manière égale entre les 5-9 ans et les 10-14 ans (Tableau 2). La répartition par âge est toutefois variable selon le type de cancer.

Tableau 2. Taux d'incidence annuel standardisé des cancers de l'enfant en fonction de l'âge de survenue en France.

Age au diagnostic	Taux d'incidence standardisé (/10⁶/an)
0-1 an	222,1
1-5 ans	175,8
5-10 ans	108
10-15 ans	106,5

I.3 Classification internationale des cancers de l'enfant

Cette classification est celle utilisée à l'échelle mondiale afin de comparer les données internationales sur les cancers de l'enfant. La troisième édition basée sur l'ICD-O-3 est reproduite dans le tableau suivant (Tableau 3) [4].

Tableau 3. Classification internationale des cancers de l'enfant.

I. Leucémies	(a) leucémies aiguës lymphoïdes (b) leucémies aiguës myéloïdes (c) leucémies myéloïdes chroniques (d) syndrome myélodysplasique (e) autres leucémies
II. Lymphomes et tumeurs réticulo-histiocytaires	(a) maladie de Hodgkin (b) lymphomes malins non hodgkiniens (c) lymphome de Burkitt (d) leucémie à tricholeucocytes (e) autres lymphomes
III. Tumeurs du système nerveux central	(a) épendymomes (b) astrocytomes (c) tumeurs neuroectodermiques primitives (d) autres gliomes (e) et (f) autres types de tumeurs
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	(a) neuroblastomes et ganglioneuroblastomes (b) autres tumeurs
V. Rétinoblastomes	
VI. Tumeurs rénales	(a) tumeur de Wilms, (b) sarcomes rhabdoïdes, à cellules claires (c) autres tumeurs
VII. Tumeurs hépatiques	(a) hépatoblastomes (b) hépatocarcinomes (c) autres tumeurs
VIII. Tumeurs malignes osseuses	(a) ostéosarcomes (b) chondrosarcomes (c) sarcome d'Ewing (d) et (e) autres tumeurs
IX. Sarcomes des tissus mous	(a) rhabdomyosarcomes et sarcomes embryonnaires (b) fibrosarcomes et neurofibromatose (c) sarcome de Kaposi (d) et (e) autres sarcomes
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques, gonadiques	(a) tumeurs germinales du système nerveux central (b) tumeurs germinales extra gonadiques (c) tumeurs germinales gonadiques (d) autres tumeurs
XI. Carcinomes et tumeurs épithéliales malignes	(a) carcinomes surrenaliens (b) carcinomes de la thyroïde (c) carcinomes nasopharyngés (d) mélanomes malins (e) carcinomes cutanés (f) autres tumeurs
XII. Autres types de tumeurs malignes	

II Généralités sur les principaux cancers de l'enfant [5, 6]

II.1 Lymphomes

II.1.1 Généralités

Les lymphomes représentent 10 à 15% de l'ensemble des cancers de l'enfant. Il s'agit d'une prolifération lymphoïde tumorale. Il existe plusieurs types histologiques de lymphome, chacun nécessitant une prise en charge spécifique. Les lymphomes non hodgkiniens sont caractérisés par une évolution tumorale extrêmement rapide par rapport aux lymphomes de Hodgkin d'évolution plus lente.

II.1.2 Facteurs de risque

L'immunodépression est un facteur favorisant tous les types de lymphome. Le lymphome de Burkitt est associé dans 10 à 20% des cas au virus d'Epstein-Barr.

II.1.3 Lymphomes non hodgkiniens [5, 7]

II.1.3.1 Types histologiques

II.1.3.1.1 Lymphome de Burkitt

Il s'agit du lymphome le plus fréquent chez l'enfant (50 % des cas de lymphome). L'âge médian de survenue est de 8 ans. Il peut s'agir de cas sporadiques ou endémiques (essentiellement en Afrique). Les principales localisations sont l'abdomen (70% des cas) et la région ORL (20% des cas), exceptionnellement la région sus-diaphragmatique. Ce type de lymphome se caractérise par un temps de doublement tumoral très court, avec des symptômes qui vont donc évoluer rapidement.

II.1.3.1.2 Lymphome lymphoblastique

Les lymphomes lymphoblastiques représentent 30% de l'ensemble des lymphomes. L'âge moyen au diagnostic est de 10 ans. Ils sont de type T dans 80% des cas et se situent alors en général, au niveau médiastinal. En revanche, les formes dites « pré-B » se localisent dans les os, la peau ou les ganglions périphériques.

II.1.3.1.3 Lymphome B diffus à grandes cellules

Ce type de lymphome représente environ 10% des lymphomes de l'enfant. Leur incidence augmente à l'adolescence pour atteindre celle des adultes. Ils peuvent être digestifs, osseux, ganglionnaires ou médiastinaux.

II.1.3.1.4 Lymphome anaplasique

Ils correspondent à 10% des lymphomes de l'enfant. L'âge moyen au diagnostic est de 10 ans. Ils se caractérisent par des signes généraux marqués, des adénopathies périphériques douloureuses et des localisations cutanées fréquentes.

II.1.3.2 Présentation clinique

II.1.3.2.1 Localisation abdominale

Les lymphomes sont le plus souvent de localisation abdominale initiale (40% des cas). Les symptômes révélateurs sont alors une masse ou une distension abdominale (souvent en rapport avec une ascite), des douleurs, des troubles du transit ou des vomissements. Plus rarement, le tableau clinique initial peut être celui d'une invagination intestinale aigue, atypique (localisation et âge de l'enfant inhabituels) et non réductible.

II.1.3.2.2 Localisation thoracique

Les lymphomes thoraciques (25% des cas) peuvent se manifester par des adénopathies cervicales, axillaires ou sus-claviculaires, par une pleurésie ou par un syndrome de compression médiastinale associant une toux, une dyspnée, un syndrome cave supérieur et à l'extrême un tableau d'asphyxie aigue.

II.1.3.2.3 Localisation ORL

Certains lymphomes peuvent prendre naissance au niveau de l'anneau de Waldeyer ou des maxillaires. Les symptômes révélateurs sont soit une adénopathie cervicale satellite, soit en rapport direct avec la localisation initiale (épistaxis, obstruction nasale, tuméfaction).

II.1.3.2.4 Autres localisations

Les autres localisations sont plus rares et peuvent être :

- osseuses : elles s'accompagnent alors de douleurs osseuses uni ou multifocales,
- cutanées ou sous-cutanées préférentiellement au niveau du cuir chevelu,
- orbitaire, cérébrale, intrarachidienne, palpébrale,
- métastatiques : testiculaires, médullaires ou neuro-méningées.

II.1.3.3 Méthodes diagnostiques

II.1.3.3.1 Histologie

Le diagnostic de certitude est posé après analyse anatomopathologique d'une biopsie ganglionnaire effectuée chirurgicalement. Lorsque l'exérèse ganglionnaire est impossible, l'analyse cytologique d'un épanchement péritonéal ou pleural permet, en général, de déterminer le type de lymphome. L'identification en cytogénétique de la translocation spécifique (8 ; 14), ou d'autres translocations caractéristiques telles que les translocations (2 ; 8) et (8 ; 22), permet de confirmer le diagnostic de lymphome de type Burkitt.

II.1.3.3.2 Imagerie

Devant une localisation abdominale initiale, l'échographie abdominale localise la tumeur, évalue sa taille et l'extension abdominale (ganglionnaire, hépatique, splénique, rénale, ovarienne et testiculaire).

Les atteintes thoraciques sont explorées en première intention par une radiographie thoracique, recherchant une masse médiastinale, un épanchement pleural ou péricardique. Le scanner complète le bilan d'extension locale.

II.1.3.3.3 Bilan d'extension

Les lymphomes de l'enfant ont une dissémination hématogène et les métastases sont neuroméningées ou médullaires.

En fonction de la localisation de la tumeur, le bilan d'extension doit compléter le bilan initial avec une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale, deux myélogrammes, et une ponction lombaire pour analyse cytologique du LCR.

Devant une suspicion de lymphome anaplasique deux biopsies ostéomédullaires doivent aussi être réalisées.

II.1.3.4 Approches thérapeutiques

Le traitement des lymphomes repose uniquement sur la chimiothérapie par voie générale, associée à une prophylaxie neuroméningée. Le schéma de traitement varie en fonction du type de lymphome :

- Les lymphomes de Burkitt et les lymphomes B diffus à grandes cellules reçoivent un traitement intensif mais de durée courte (quelques mois), associé à une prophylaxie neuroméningée, excepté pour les formes localisées. Les produits utilisés sont la vincristine, l'endoxan, le methotrexate et les corticoïdes [8].
- Les lymphomes lymphoblastiques sont traités de façon prolongée pendant 18 à 24 mois selon un schéma de type leucémie aigue (induction, consolidation, interphase, intensification puis entretien).

- Les lymphomes anaplasiques requièrent un traitement intensif pendant 4 mois environ [9].

Il est possible de recourir à la chirurgie dans deux circonstances : les lymphomes de Burkitt digestifs, se révélant par une invagination intestinale aigue, sont souvent réséqués chirurgicalement devant l'urgence du tableau clinique. Par ailleurs, une masse tumorale résiduelle, lors du bilan de rémission complète, justifie une biopsie-exérèse chirurgicale afin d'en connaître la nature avec certitude.

II.1.3.5 Pronostic

II.1.3.5.1 Facteurs pronostiques

Le premier facteur pronostique, quel que soit le type histologique du lymphome, est le degré d'extension de la tumeur et, entre autre, l'envahissement métastatique du système nerveux central (Tableau 4).

La réponse à la première cure de chimiothérapie est le deuxième facteur pronostique essentiel des lymphomes de Burkitt : si la diminution du volume tumoral est inférieure à 50%, le pronostic est moins bon.

Tableau 4. Classification de l'extension anatomique des lymphomes non hodgkiniens selon la classification de Murphy.

Stades	Extension des lymphomes non hodgkiniens
I	Une seule tumeur extraganglionnaire ou un seul territoire ganglionnaire atteint, à l'exclusion de l'abdomen et du médiastin
II	Au moins deux territoires ganglionnaires ou extraganglionnaires du même côté du diaphragme) ou une localisation digestive unique avec ou sans atteinte du premier relais ganglionnaire mésentérique
III	localisation tumorale et/ou ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme ou tumeur intra-thoracique ou tumeur abdominale étendue, ou tumeur paraspinale ou épidurale
IV	Atteinte médullaire et/ou neuroméningée

II.1.3.5.2 Survie

Les patients présentant un lymphome de stade I ont un taux de survie de plus de 90%, et proche de 100% dans les lymphomes de Burkitt.

Dans les lymphomes de stade IV, le taux de survie est de 60 à 80% à long terme, le pronostic le plus péjoratif étant pour les types lymphoblastiques.

II.1.3.6 Impact du retard diagnostique

Compte tenu du temps de doublement rapide des cellules lymphomateuses, un retard à la prise en charge thérapeutique est à risque :

- D'extension métastatique médullaire ou méningée avec une diminution des chances de survie à moyen terme.
- De complication chirurgicale comme une invagination intestinale aigue en cas de lymphome digestif. La prise en charge initiale chirurgicale est alors un facteur de dissémination métastatique sur le trajet opératoire. La cicatrisation retarde la mise en route du traitement par chimiothérapie, et augmente les risques d'infections et de complications digestives en cours de traitement.
- De détresse respiratoire en cas de lymphome médiastinal.

Les traitements plus intensifs des stades avancés sont à plus haut risque :

- à court terme de complications hématologiques, infectieuses, digestives en cours de chimiothérapie,
- à moyen et long terme, de séquelles, notamment cardiaques, et d'hypofertilité.

II.1.4 Lymphome de Hodgkin [5, 10]

II.1.4.1 Présentation clinique

Le lymphome de Hodgkin concerne principalement les adolescents et adultes jeunes. La découverte d'adénopathies non douloureuses, sus diaphragmatiques, évoluant lentement, fait suspecter le diagnostic. Il peut s'y associer des signes généraux (hyperthermie, sueurs nocturnes, prurit, amaigrissement), une hépatosplénomégalie, ou, plus rarement, des signes de compression médiastinale (toux, dyspnée, syndrome cave supérieur).

II.1.4.2 Méthodes diagnostiques

II.1.4.2.1 Histologie

L'analyse anatomopathologique d'une adénopathie, après son exérèse chirurgicale, confirme le diagnostic devant la présence de cellules de Reed-Sternberg, et précise le type histologique du lymphome de Hodgkin (Tableau 5).

Tableau 5. Classification des différents types histologiques de lymphome de Hodgkin d'après la classification de l'OMS (1997).

Types histologiques	Architecture ganglionnaire
Type I	Nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragranulome de Poppema et Lennert
Type II	Dite « classique » : • scléronodulaire • à cellularité mixte • riche en lymphocytes • avec déplétion lymphocytaire

II.1.4.2.2 Biologie

Une numération formule sanguine, à la recherche d'une hyperleucocytose, d'une hyperéosinophilie et d'une anémie, ainsi qu'une vitesse de sédimentation doivent être réalisées au diagnostic dans un but pronostique.

II.1.4.2.3 Imagerie

La symptomatologie initiale fait habituellement réaliser une échographie des adénopathies cervicales et une radiographie thoracique à la recherche d'un élargissement du médiastin.

Le bilan d'extension locorégionale et à distance comprend une échographie abdominale, complétée ensuite par un scanner des sinus et cervico-thoraco-abdomino-pelvien. Ce scanner identifie les éventuelles adénopathies profondes, les atteintes parenchymateuses pulmonaires, hépatiques, spléniques, rénales ou osseuses.

Les métastases médullaires sont recherchées sur le myélogramme et les ponction-biopsies osseuses. Enfin le Pet-scanner, corrélé aux images scannographiques, confirme les localisations tumorales. Toute localisation révélée par le Pet-scanner doit être documentée, par exemple en réalisant une IRM osseuse en cas de fixation osseuse anormale.

Une fois ce bilan effectué, le stade d'extension du lymphome de Hodgkin peut être défini (Tableau 6).

Tableau 6. Classification de l'extension des lymphomes de Hodgkin d'après la classification d'Ann Arbor.

Stades	Extension des lymphomes de Hodgkin
I	Un seul territoire ganglionnaire ou extraganglionnaire atteint
II	Au moins deux territoires ganglionnaires atteints du même côté du diaphragme
III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères

II.1.4.3 Approches thérapeutiques [11]

En fonction des critères pronostiques, les lymphomes de Hodgkin sont classés en trois groupes de gravité croissante : stade localisé, intermédiaire ou étendu. Quel que soit le groupe thérapeutique, le traitement débute par une chimiothérapie associant :

- De la vinblastine, de la prednisone et de la bléomycine, associés à de l'étoposide pour les tumeurs localisées et à de la doxorubicine, de l'endoxan pour les tumeurs de risque intermédiaire. La réponse tumorale est évaluée après quatre cures. Le traitement est complété par de la radiothérapie sur les sites initialement atteints après ces quatre cures en cas de bonne réponse tumorale, ou après une chimiothérapie de rattrapage en cas de réponse insuffisante.
- De la vincristine, de la procarbazine, de la doxorubicine et de la prednisone pour les tumeurs de haut risque. La réponse tumorale est évaluée après les troisième et sixième

cures. Le traitement est renforcé si la réponse tumorale à la chimiothérapie est jugée insuffisante après trois cures.

Au terme des six cures, si la réponse est bonne, une radiothérapie est alors effectuée. En revanche pour les patients mauvais répondeurs une chimiothérapie plus intensive doit être envisagée.

II.1.4.4 Pronostic

II.1.4.4.1 Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont :

- le type histologique scléronodulaire,
- l'existence d'une anémie inférieure à 10,5 g/dl ou d'une vitesse de sédimentation ≥ 50 ,
- un élargissement du médiastin avec un index cardiomédiastinal supérieur à 0,33,
- l'existence de signes généraux au diagnostic (sueurs nocturnes profuses, fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$ pendant plus de 7 jours, perte de poids $\geq 10\%$ du poids du corps en 6 mois),
- une extension métastatique (stade IV).

II.1.4.4.2 Survie

La survie sans récurrence est de plus de 90% pour les patients du groupe « localisé » et de 86% pour les patients du groupe « intermédiaire ». Les patients pris en charge pour une tumeur de haut risque ont un taux de survie proche de 80%.

II.1.4.5 Impact du retard diagnostique

En cas de retard diagnostique, le risque métastatique est augmenté, engageant le pronostic vital et favorisant le risque de rechute.

Par ailleurs, en cas de tumeur étendue ou métastatique, le renforcement de la chimiothérapie est à l'origine de complications plus fréquentes en cours de traitement (hématologiques, infectieuses, cutanéomuqueuses et digestives) et de séquelles plus nombreuses à distance (hypofertilité, insuffisance cardiaque et rénale).

La radiothérapie, localisée aux aires ganglionnaires initialement atteintes, augmente le risque de cancer secondaire et de séquelles locales (sténoses digestives, fibrose pulmonaire, radiculonévrite...).

II.2 Neuroblastome [5, 12]

II.2.1 Épidémiologie

Le neuroblastome est la deuxième cause de tumeur solide de l'enfant, après les tumeurs du système nerveux central, et la première cause de tumeur maligne du nourrisson.

Elle touche environ 150 enfants par an en France. L'âge médian de survenue est de 2 ans. 33% des enfants atteints ont moins d'1 an et 96% des enfants atteints ont moins de 10 ans.

II.2.2 Physiopathologie

Les cellules tumorales sont dérivées des cellules originaires des crêtes neurales. Elles siègent donc au niveau du système nerveux sympathique et de la médullosurrénale.

II.2.3 Facteurs de risque

Seuls les patients atteints de la maladie de Recklinghausen ont un risque plus important de développer un neuroblastome. Il n'existe, à ce jour, pas d'autre facteur de risque reconnu.

II.2.4 Présentation clinique

Les symptômes révélateurs dépendent de la localisation tumorale :

- Dans 70% des cas la tumeur est abdominale, rétropéritonéale. Elle va alors provoquée une distension abdominale, une douleur avec parfois une masse palpable, dure, bosselée et fixée. En cas de localisation pelvienne, des troubles sphinctériens, des douleurs ou un déficit moteur des membres inférieurs peuvent s'observer.
- Les neuroblastomes thoraciques (15% des cas) peuvent être découverts de façon fortuite à l'occasion d'une radiographie standard ou peuvent s'accompagner de signes respiratoires tels qu'une toux ou une dyspnée.
- Les localisations cervicales sont à l'origine de tuméfaction prise, certaines fois, à tort, pour une adénopathie, ou d'un syndrome de Claude Bernard Horner.
- Les tumeurs en sablier, qui pénètrent dans le canal rachidien, se compliquent fréquemment de signes de compression médullaire ou de syndrome de la queue de cheval. Le diagnostic est alors particulièrement difficile car il s'agit, dans la quasi-totalité des cas, d'enfants de moins d'un an.

Un syndrome paranéoplasique peut aussi s'observer en rapport avec la sécrétion tumorale de catécholamines à l'origine d'une hypertension artérielle, ou de VIP (Vasoactive Intestinal Peptid) provoquant une diarrhée aqueuse secondaire.

Le syndrome opsomyoclonique peut, lui, précéder de plusieurs mois la survenue d'un neuroblastome.

Enfin les localisations métastatiques sont responsables :

- de douleurs osseuses pouvant entraîner une boiterie,
- de tuméfactions multiples, osseuses ou sous cutanées bleutées,
- de signes généraux tels qu'une altération de l'état général ou une hyperthermie,
- d'hématomes périorbitaires spontanés, définissant le syndrome de Hutchinson,
- d'une hépatomégalie lisse, d'évolution rapide, définissant le syndrome de Pepper,
- de cytopénie, isolée ou non, révélant alors une extension médullaire.

II.2.5 Méthodes diagnostiques

II.2.5.1 Histologie

L'examen anatomopathologique est réalisé après cytoponction ou biopsie chirurgicale. Une partie du prélèvement doit aussi être congelée pour étudier les anomalies de l'ADN et notamment l'amplification de l'oncogène N-myc, situé sur le bras court du chromosome 2. Cette anomalie génétique conduit à une multiplication cellulaire accrue et à une diminution de la maturation des cellules. Elle constitue l'un des éléments essentiels du pronostic.

II.2.5.2 Biologie

Dans 95% des cas, les cellules tumorales sécrètent de façon anormale des catécholamines. Leurs métabolites peuvent facilement être dosés dans les urines ; il s'agit de l'acide homovanylique et de l'acide vanylmandélique. Le recueil des urines doit s'effectuer dans de bonnes conditions, pendant 24 heures minimum. Les valeurs obtenues au diagnostic ont une valeur pronostique importante : plus le taux est élevé, plus la masse tumorale est importante. Par ailleurs, si le rapport VMA/HVA est supérieur à 1,5 le pronostic est meilleur. En cours de traitement, si le taux des catécholamines urinaires reste élevé, le pronostic est plus mauvais.

D'autres anomalies biologiques, non spécifiques du neuroblastome, sont aussi observées : augmentation de la ferritinémie et des LDH (qui ont une valeur pronostique péjorative s'ils sont à plus de deux fois la normale).

Dans les années 1990, l'évaluation d'une technique de dépistage par un dosage des catécholamines urinaires prélevées sur papier buvard, n'a pas démontré son intérêt pour le diagnostic des tumeurs débutantes du petit enfant. En effet, un certain nombre de neuroblastomes guérissant spontanément étaient dépistés. Une conférence de consensus a donc mis fin à ce dépistage systématique en 1998.

II.2.5.3 Imagerie

II.2.5.3.1 Bilan d'extension locale

Le bilan d'extension locale de la tumeur primitive est réalisé par l'échographie, en cas de localisation abdominale, toujours complétée par un scanner. Celui-ci permet de réaliser dans le même temps le bilan d'opérabilité de la tumeur.

Une IRM est nécessaire pour compléter l'étude de l'extension locorégionale de la tumeur, en particulier au niveau des trous de conjugaison des vertèbres.

II.2.5.3.2 Bilan d'extension à distance

80% des métastases des neuroblastomes sont médullaires et/ou osseuses. L'exploration de ces organes est donc primordiale pour déterminer le stade d'extension tumorale.

La scintigraphie à la MIBG est le premier examen indispensable. En effet, dans 90% des cas, la tumeur primitive fixe à la MIBG et l'examen permet alors d'identifier les métastases osseuses. Lorsque la scintigraphie est d'interprétation difficile, l'IRM permet de préciser une éventuelle atteinte médullaire ou osseuse.

Chez l'enfant de moins d'un an, l'exploration doit être complétée par des radiographies standards du squelette. L'existence de lésions osseuses est, dans ce cas, un critère de mauvais pronostic.

Le bilan comprend aussi des myélogrammes, prélevés si possible dans 10 sites osseux différents, et deux biopsies ostéomédullaires.

II.2.6 Approches thérapeutiques [13, 14]

La prise en charge thérapeutique est stratifiée en fonction de l'âge (inférieur ou supérieur à un an) et de l'extension. Une stratification thérapeutique basée sur la CGH array (technique de cartographie moléculaire des régions chromosomiques impliquées dans des anomalies quantitatives les génomes tumoraux) est actuellement à l'étude.

II.2.6.1 Tumeurs de bas risque

Lorsque la tumeur est localisée sans amplification du gène N-myc, le traitement est avant tout chirurgical. Si l'exérèse tumorale est incomplète, le traitement est poursuivi en postopératoire par une chimiothérapie comprenant du VP16, du carboplatine, du cyclophosphamide, de l'ovocin et de l'adriamycine. Lorsque la tumeur est inopérable d'emblée, la chimiothérapie préopératoire permet d'obtenir une réduction du volume tumoral et facilite l'exérèse, réalisée dans un second temps.

Chez le nourrisson, certaines formes de stades IVs, non symptomatiques, peuvent régresser spontanément et justifient alors, sous couvert d'une surveillance étroite, d'une abstention thérapeutique.

II.2.6.2 Tumeurs de haut risque

Les tumeurs métastatiques ou avec amplification du gène N-myc sont traitées de façon plus intensive avec de la chimiothérapie préopératoire, suivie d'une résection chirurgicale puis d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La prise en charge thérapeutique est complétée par une irradiation de la tumeur primitive et un traitement par acide rétinoïque.

II.2.7 Pronostic

II.2.7.1 Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques sont :

- L'amplification du gène N-myc, dont la valeur pronostique est la plus puissante. Lorsque ce protooncogène est amplifié, le pronostic du neuroblastome est plus péjoratif.
- Le stade d'extension tumorale selon la classification INSS (Tableau 7).
- L'âge au diagnostic : quelque soit l'extension tumorale, les neuroblastomes chez les nourrissons de moins d'un an sont de meilleur pronostic que chez les enfants plus âgés et surtout chez les adolescents.
- Les modalités de traitement : dans les formes les plus sévères, la réalisation d'une intensification thérapeutique a permis d'améliorer le pronostic et la survie des patients.

Tableau 7. Classification des neuroblastomes en fonction de la gravité selon l'International Neuroblastoma Staging System (INSS).

Stades		Caractéristiques anatomiques et histologiques des neuroblastomes
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
	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, avec ou sans envahissement des ganglions régionaux. Ou tumeur localisée à un seul côté ou tumeur de la ligne médiane avec envahissement des ganglions des deux côtés.
IV		Tumeur métastatique (sauf stade IVs)
IVs		Tumeur initiale limitée à son point d'origine, retirée totalement, avec des métastases sauf au niveau de l'os.

II.2.7.2 Survie

Dans les formes localisées, sans amplification du gène N-myc, les patients ont un taux de survie de 80 à 100%. En cas d'amplification du gène N-myc, le taux de survie n'est plus que de 30 à 50%.

Dans les formes métastatiques le taux de survie à 5 ans est de 25 à 45% chez les enfants de plus d'un an et de 40 à 70% chez les enfants de moins d'un an.

Dans le cas particulier du neuroblastome de stade IVs, le taux de guérison est de 75 % à 85 %.

II.2.8 Impact du retard diagnostique

Tout retard à la prise en charge thérapeutique favorise l'extension tumorale avec un impact :

- Sur la lourdeur du traitement par chimiothérapie, augmentant le risque de complications aiguës (infectieuses, hématologiques et digestives) et impliquant d'avantage de séquelles à long terme (cardiaques, auditives, rénales, et gonadiques).

- Sur les risques per-opératoires et les séquelles post-chirurgicales en cas de tumeur étendue.
- Sur le pronostic vital en cas de tumeur métastatique.

II.3 Rétinoblastome [5, 15]

II.3.1 Epidémiologie

L'incidence du rétinoblastome est de 1/15000 naissances. L'âge de découverte est en général inférieur à 1 an pour les formes bilatérales, et 2-3 ans pour les formes unilatérales.

II.3.2 Facteurs de risque

Certains rétinoblastomes sont héréditaires, dus à une mutation du gène Rb situé sur le chromosome 13. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance de 90%. Les formes héréditaires sont en général bilatérales, alors que les cas sporadiques sont plutôt unilatéraux.

II.3.3 Présentation clinique

Dans 40% des cas le rétinoblastome se présente sous une forme bilatérale ou plurifocale. Les symptômes révélateurs sont en général une leucocorie, un strabisme permanent et chez les enfants plus grands une baisse d'acuité visuelle.

Dans les familles ayant une prédisposition génétique, le diagnostic est parfois fortuit au décours d'un examen systématique du fond d'œil.

II.3.4 Méthodes diagnostiques

Le diagnostic du rétinoblastome repose sur l'examen du fond d'œil sous anesthésie générale. Il précise le nombre de tumeurs, leur taille, leur localisation, l'envahissement éventuel du vitré, et recherche une atteinte de l'œil controlatéral.

Une échographie oculaire et une IRM ou un scanner complètent le bilan d'imagerie pour préciser l'envahissement locorégional et cérébral. Si la tumeur est volumineuse et extensive, un myélogramme et une ponction lombaire sont effectués à la recherche de métastases médullaires ou méningées.

II.3.5 Approches thérapeutiques

Le traitement est conservateur chaque fois que la conservation d'une fonction visuelle est envisageable [16]. Un traitement par cryoapplication ou curiethérapie peut être proposé si la tumeur est de petite taille et située en avant de l'équateur du globe. En revanche, si elle est située en arrière, une chimiothérapie néoadjuvante est proposée afin de réduire le volume

tumoral et de diminuer les indications finales de l'irradiation externe qui est éventuellement réalisée dans un second temps. Dans les rares cas de tumeurs paramaculaires localisées, la chimiothérapie est complétée de préférence par de la photocoagulation au laser.

Lorsque la tumeur est unilatérale, très volumineuse, et que la destruction visuelle est importante, le traitement consiste en une énucléation sous anesthésie générale parfois suivie d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie locale.

II.3.6 Pronostic

II.3.6.1 Facteurs pronostiques

Le facteur pronostique essentiel est l'extension initiale de la tumeur, avec un pronostic fonctionnel et vital plus réservé pour les tumeurs métastatiques.

II.3.6.2 Survie

La survie reste excellente avec un taux de guérison supérieur à 90%. Les risques de récurrence et de cancer secondaire, notamment en cas de radiothérapie, nécessitent cependant une surveillance prolongée.

II.3.7 Impact du retard diagnostique

En cas de retard diagnostique, la tumeur est plus volumineuse, et engage alors le pronostic visuel, en particulier s'il est nécessaire de réaliser une énucléation. Le risque de séquelles fonctionnelles, visuelles et esthétiques, inhérent à la radiothérapie et à la chimiothérapie est aussi plus important.

Par ailleurs, le risque vital est majoré en cas de tumeur métastatique ou bilatérale.

II.4 Néphroblastome [5, 17]

II.4.1 Épidémiologie

Le néphroblastome, encore appelé tumeur de Wilms, est la première cause de tumeur rénale de l'enfant, et représente 5% des cancers de l'enfant. Il survient le plus souvent entre 1 et 5 ans et 98% des cas surviennent avant l'âge de 7 ans.

II.4.2 Facteurs de risque

Aucun facteur de risque spécifique du néphroblastome n'est identifié. En revanche, dans 10% des cas, cette tumeur est associée à des malformations. Il peut s'agir de malformations génito-urinaires, d'une hémihypertrophie corporelle ou encore d'une aniridie. Ces anomalies peuvent s'intégrer dans l'un des cinq syndromes fréquemment associés au

néphroblastome : les syndromes de Wiedmann-Beckwith, de WAGR, de Denys-Drash, de Sotos et de Perlman.

II.4.3 Présentation clinique

Le néphroblastome se révèle, le plus souvent, par l'apparition d'une masse abdominale, d'augmentation rapide, indolore. Certains symptômes peuvent compléter le tableau clinique initial : des douleurs abdominales associées ou non à une distension de l'abdomen, une hématurie, ou une hypertension artérielle. Ces symptômes doivent faire évoquer une autre tumeur que le néphroblastome si l'enfant est âgé de plus de 5 ans.

II.4.4 Méthodes diagnostiques

II.4.4.1 Histologie

En général, le diagnostic de néphroblastome est confirmé dans un second temps, au moment de l'exérèse chirurgicale de la tumeur.

En cas de doute clinique ou radiographique, une ponction-biopsie à l'aiguille fine par voie postérieure est effectuée pour réaliser une analyse histologique avant le début du traitement.

II.4.4.2 Biologie

Aucun marqueur biologique n'est spécifique d'un néphroblastome. Cependant, il est nécessaire de réaliser un dosage des catécholamines urinaires afin d'éliminer un neuroblastome surrénalien infiltrant le rein, qui constitue le principal diagnostic différentiel.

II.4.4.3 Imagerie

L'échographie abdominale est l'examen de première intention puisqu'elle est de réalisation simple et rapide et qu'elle permet de localiser la tumeur, d'estimer sa taille, ses rapports anatomiques avec les autres structures et d'évaluer l'état du rein controlatéral. Le scanner abdominal confirme les données échographiques et permet d'identifier d'éventuelles métastases.

Les métastases sont dans 90% des cas de localisation pulmonaire. Elles peuvent aussi être hépatiques, abdominales, ganglionnaires et plus rarement osseuses ou cérébrales. Dans ce contexte, une radiographie pulmonaire et un scanner thoraco-abdominal sont systématiquement réalisés au cours du bilan initial.

En fonction des signes d'appel cliniques, une scintigraphie au Technetium 99m et une IRM cérébrale recherchent respectivement des atteintes osseuses ou cérébrales.

II.4.5 Approches thérapeutiques [18]

II.4.5.1 Chimiothérapie néoadjuvante

En Europe, le traitement du néphroblastome commence par une chimiothérapie comprenant de la vincristine, de l'actinomycine-D et, si la tumeur est métastatique, de la doxorubicine, permettant de réduire le volume de la tumeur, d'en faciliter son exérèse et de diminuer le risque métastatique. Cette chimiothérapie est débutée sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques forts, avant d'avoir la preuve histologique du type de tumeur car le risque qu'il ne s'agisse pas d'un néphroblastome est inférieur à 0,5%.

II.4.5.2 Chirurgie

La néphrectomie est un élément essentiel du traitement. Elle s'accompagne d'une exérèse des ganglions régionaux. L'analyse de la pièce opératoire permet la confirmation anatomopathologique du diagnostic.

II.4.5.3 Traitements postopératoires

Une radiothérapie adjuvante peut être proposée pour compléter le traitement en cas d'atteinte ganglionnaire locorégionale, d'exérèse incomplète d'une tumeur de risque intermédiaire ou de haut risque, ou de métastases pulmonaires résistantes à la chimiothérapie. Seules les tumeurs non rompues, limitées, de bas risque et dont l'exérèse chirurgicale est complète ne nécessitent pas de chimiothérapie postopératoire.

Dans les autres situations, une chimiothérapie adjuvante est nécessaire, pour une durée de 4 à 10 mois, associant en général de la vincristine, de l'actinomycine-D et de la doxorubicine ou dans les tumeurs à haut risque de l'endoxan, du carboplatine, de la doxorubicine et de l'étoposide.

II.4.6 Pronostic

II.4.6.1 Facteurs pronostiques

Le principal facteur pronostique est le type histologique de la tumeur. En fonction de ce critère, la tumeur est classée en tumeur de bas risque, de risque intermédiaire ou de haut risque (Tableau 8).

Le deuxième facteur pronostique est l'extension tumorale. Quatre stades ont été définis par la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (Tableau 9).

Tableau 8. Classification pronostique des néphroblastomes en fonction du type histologique.

Gravité	Type histologique des néphroblastomes
Bas risque	Néphrome mésoblastique Néphroblastome cystique partiellement différencié Néphroblastome nécrotique
Risque intermédiaire	Néphroblastome épithélial ou stromal prédominant ou mixte Néphroblastome de type régressif Néphroblastome anaplasique focal
Haut risque	Néphroblastome blastémateux Néphroblastome anaplasique diffus

Tableau 9. Classification pronostique des néphroblastomes en fonction de l'extension et de l'exérèse tumorale d'après la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique.

Stades	Extension postopératoire des néphroblastomes
I	Tumeur non rompue, limitée au rein et dont l'exérèse est complète
II	Tumeur envahissant ou dépassant la capsule rénale, dont l'exérèse est complète
III	Tumeur dont l'exérèse est incomplète, ou envahissement d'un ganglion abdominal
IV	Tumeur métastatique ou envahissant des ganglions au-delà de la région abdomino-pelvienne du rein atteint

II.4.6.2 Survie

Les patients présentant un néphroblastome localisé unilatéral ont un taux de guérison de l'ordre de 90%, et de 80% dans les formes bilatérales. Dans les formes métastatiques, le taux de survie est de 75%.

En cas de rechute (20% des cas), le taux de survie à 3 ans varie entre 20 et 55%. Le pronostic est meilleur s'il s'agit d'une rechute tardive, d'une forme histologique de bas risque ou d'une atteinte pulmonaire isolée.

II.4.7 Impact du retard diagnostique

Si le délai diagnostique est important, le volume tumoral, l'extension tumorale (notamment dans la veine cave inférieure et parfois jusqu'en intracardiaque) et le risque de bilatéralisation sont augmentés. Cela implique un traitement plus intensif avec des risques de complications aiguës et de séquelles tardives augmentées.

Le pronostic fonctionnel rénal est engagé par la chirurgie si elle consiste en une néphrectomie totale en cas de tumeur volumineuse, et par la chimiothérapie qui comporte des produits néphrotoxiques.

La survie est engagée à la fois en cas de tumeur métastatique et en cas de tumeur bilatérale, imposant une chirurgie conservatrice même si elle est non carcinologique.

II.5 Tumeurs hépatiques [5, 19]

II.5.1 Epidémiologie

Les tumeurs malignes du foie représentent 1,1% des tumeurs de l'enfant. Elles sont d'origine épithéliale dans 90% des cas et d'origine mésenchymateuse dans 10% des cas.

Les hépatoblastomes sont les tumeurs les plus fréquentes (60% des cas). Leur incidence varie entre 0,5 et 1,5 cas par million et par an. Le pic d'incidence est entre 0 et 5 ans avec un âge médian de survenue de 16 mois.

Les hépatocarcinomes, qui représentent 30% des tumeurs hépatiques, ont un pic d'incidence entre 10 et 14 ans.

II.5.2 Facteurs de risque

L'hépatoblastome peut survenir dans le cadre de syndromes prédisposants (syndrome de Wiedemann-Beckwith, ou polypose familiale colique). Par ailleurs, de rares cas familiaux d'hépatoblastomes ont été décrits.

L'hépatocarcinome est fréquemment associé à une cirrhose ou à une hépatopathie préexistante (hépatite virale B ou C, tyrosinémie, galactosémie, cirrhose biliaire primitive, maladie de Byler, déficit en $\alpha 1$ antitrypsine).

II.5.3 Présentation clinique

Le symptôme révélateur est en général une hépatomégalie associée à une distension abdominale. Des douleurs abdominales et des troubles du transit peuvent compléter le tableau. En cas d'hépatocarcinome, des signes généraux tels qu'une hyperthermie, une anorexie, un amaigrissement peuvent être associés.

Plus rarement, le diagnostic peut être porté devant l'apparition de signes pubertaires précoces, liés à une sécrétion anormale de β HCG par les cellules tumorales. Exceptionnellement, il peut s'agir d'un sarcome du foie dont le diagnostic est une découverte histologique.

II.5.4 Méthodes diagnostiques

II.5.4.1 Histologie

Lorsque le taux d'alpha-foeto-protéine est normal ou faiblement augmenté, ou si l'enfant est âgé de plus de trois ans, une biopsie est réalisée pour confirmation anatomopathologique du diagnostic.

II.5.4.2 Biologie

Devant toute suspicion de tumeur hépatique un dosage d'alpha foeto protéine doit être réalisé. En effet, il s'agit d'un marqueur très sensible, même s'il est non spécifique, des tumeurs hépatiques d'origine épithéliale. Son élévation, associée à l'hépatomégalie, permet d'affirmer le diagnostic, puis de suivre l'évolution tumorale en cours de traitement par sa décroissance. C'est aussi un marqueur précoce de récurrence tumorale après rémission.

Chez les nourrissons âgés de moins de 8 mois, il existe une sécrétion physiologique d'alpha-foeto-protéine. Les dosages répétés permettent alors de différencier une sécrétion physiologique (le taux sanguin décroît avec le temps) d'une sécrétion tumorale (le taux sanguin augmente alors progressivement).

II.5.4.3 Imagerie

L'échographie abdominale, le scanner et l'IRM permettent de localiser la tumeur, d'évaluer son volume et de préciser ses rapports anatomiques avec les structures voisines. Les métastases pulmonaires sont recherchées à la radiographie pulmonaire et au scanner thoracique.

II.5.5 Approches thérapeutiques [20]

II.5.5.1 Tumeurs non réséquables d'emblée

Lorsque l'exérèse chirurgicale de la tumeur n'est pas envisageable d'emblée, une chimiothérapie associant du cisplatine et de la doxorubicine est proposée en première intention. L'objectif est de réduire le volume tumoral afin de faciliter l'exérèse tumorale, et de réaliser un traitement préventif et curatif des métastases. Après l'exérèse chirurgicale, une chimiothérapie post-opératoire est réalisée.

II.5.5.2 Tumeurs réséquables d'emblée

Les rares hépatoblastomes de petite taille et localisés au diagnostic peuvent être réséqués d'emblée, à condition de permettre la conservation des pédicules vasculaires. Le traitement est ensuite complété par de la chimiothérapie associant du cisplatine et de la doxorubicine.

II.5.5.3 Radiothérapie

Lorsqu'il existe un résidu tumoral après le traitement chirurgical, une irradiation locale est parfois proposée.

II.5.5.4 Transplantation hépatique

Dans les cas où une chirurgie conservatrice n'est pas envisageable, et où la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est satisfaisante, la transplantation hépatique peut être indiquée.

II.5.6 Pronostic

II.5.6.1 Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques sont :

- l'extension locale, une atteinte diffuse du foie et un envahissement vasculaire étant de plus mauvais pronostic. La classification PRETEXT anatomique, basée sur l'IRM, est utilisée avant la chirurgie pour évaluer cette extension tumorale (Tableau 10),
- la présence de métastases pulmonaires,
- l'histologie, les hépatocarcinomes ayant un pronostic plus péjoratif,
- le taux d'alpha foeto protéine : s'il est normal au diagnostic, ou bien s'il décroît lentement ou réaugmente en cours de traitement, le pronostic est plus mauvais.

Tableau 10. Classification anatomique préopératoire des tumeurs hépatiques d'après la classification PRETEXT.

Stades	Extension des tumeurs hépatiques
I	La tumeur ne touche qu'un seul secteur hépatique
II	La tumeur touche deux secteurs hépatiques adjacents
III	La tumeur touche trois secteurs hépatiques adjacents ou deux secteurs non adjacents
IV	La tumeur touche les quatre secteurs hépatiques

II.5.6.2 Survie

Le taux de survie des patients pris en charge pour un hépatoblastome est supérieur à 90% pour les formes localisées sans résidu tumoral. En cas de tumeur localisée non réséquable ou partiellement réséquable, le taux de survie est de 60%.

En cas d'hépatoblastome métastatique ou d'hépatocarcinome, le taux de survie des patients est de 20 à 30%.

II.5.7 Impact du retard diagnostique

Tout retard diagnostique implique un risque plus élevé d'extension locorégionale et de dissémination métastatique, engageant à court terme le pronostic fonctionnel hépatique et le pronostic vital. De plus, la chimiothérapie doit être plus intensive avec un risque de complications précoces et de séquelles tardives. Enfin, les risques inhérents à la chirurgie sont

plus importants en cas de tumeur étendue, pouvant conduire à réaliser une transplantation hépatique.

II.6 Tumeurs osseuses [5, 21, 22]

II.6.1 Epidémiologie

Les tumeurs osseuses représentent 6 à 10% des tumeurs de l'enfant, soit 120 à 200 cas par an en France. Elles surviennent préférentiellement entre 5 et 30 ans avec un pic de fréquence à l'adolescence. L'ostéosarcome est la tumeur osseuse la plus fréquente chez l'enfant.

II.6.2 Différents types de tumeurs osseuses

II.6.2.1 Ostéosarcomes

La tumeur se développe aux dépens du tissu ostéogénique. Elle se localise préférentiellement au niveau des os longs et des membres inférieurs.

II.6.2.2 Sarcome d'Ewing

La tumeur est issue des cellules neuroectodermiques. Elle siège plutôt au niveau des os plats.

II.6.3 Facteurs de risque

Dans la majorité des cas, il n'existe pas de facteur de risque identifiable. Cependant, des antécédents d'irradiation ou de traitement par des agents alkylants peuvent favoriser la survenue d'un ostéosarcome. De même, les patients ayant un rétinoblastome héréditaire, un syndrome de Li-Fraumeni ou de Rothmund-Thomson ont un risque accru de développer un ostéosarcome.

II.6.4 Présentation clinique

Le signe d'appel le plus précoce est la survenue d'une douleur osseuse, qui peut-être initialement intermittente, puis en général croissante en intensité et en fréquence.

Secondairement, une tuméfaction peut apparaître, en particulier en cas de sarcome d'Ewing. Des signes généraux tels qu'une altération de l'état général ou une fièvre sont parfois retrouvés à l'interrogatoire, témoignant généralement d'une atteinte métastatique.

Plus rarement, le mode de révélation est une fracture pathologique ou une complication liée à la localisation tumorale (troubles sphinctériens, compression médullaire, troubles respiratoires).

II.6.5 Méthodes diagnostiques

II.6.5.1 Histologie

Le diagnostic doit être confirmé par une biopsie osseuse, de préférence chirurgicale, réalisée selon une procédure bien définie dans un centre de référence d'oncologie pédiatrique. Le diagnostic des sarcomes d'Ewing repose actuellement sur 3 critères :

- L'aspect morphologique typique en microscopie électronique de petites cellules rondes
- L'immunohistochimie
- Le réarrangement du chromosome 22 et notamment la recherche de la translocation (11 ; 22) et du transcrit de fusion correspondant.

II.6.5.2 Imagerie

Sur les radiographies standards, les lésions de l'ostéosarcome sont classiquement ostéolytiques, associées ou non à des lésions condensantes. Le sarcome d'Ewing a un aspect caractéristique dit en "bulbe d'oignon" dû à un épaississement cortical concentrique multilamellaire.

Le scanner et l'IRM permettent de compléter l'analyse de la localisation tumorale, de sa taille et de son extension locale et de définir au mieux l'opérabilité de la tumeur.

II.6.5.3 Bilan d'extension

Les métastases des tumeurs osseuses peuvent être osseuses, pleuropulmonaires et, en cas de sarcome d'Ewing, médullaires. Le bilan d'extension consiste donc en la réalisation :

- d'une scintigraphie osseuse au Technétium 99m,
- d'une radiographie et d'un scanner thoracique,
- de ponction-biopsies osseuses et de myélogrammes pour les sarcomes d'Ewing,
- d'un Pet-scanner.

II.6.6 Approches thérapeutiques [23-25]

II.6.6.1 Chimiothérapie néoadjuvante

Cette chimiothérapie préopératoire a pour but de diminuer le volume tumoral afin de faciliter l'exérèse chirurgicale, mais aussi de traiter par voie générale ou de prévenir les éventuelles métastases.

Le traitement initial des ostéosarcomes comporte une chimiothérapie associant du methotrexate à haute dose, de l'ifosfamide et de l'étoposide pendant trois mois.

Les sarcomes d'Ewing reçoivent six cures de chimiothérapie de type VIDE (vincristine, daunorubicine, ifosfamide et étoposide).

II.6.6.2 Chirurgie

L'exérèse de la tumeur doit être complète, incluant le trajet de la biopsie. Dans certains cas cette chirurgie ne peut-être conservatrice :

- en cas de rupture tumorale en cours d'intervention,
- en cas d'envahissement nerveux, vasculaire ou cutané de la tumeur,
- en cas d'évolution tumorale sous chimiothérapie,
- en l'absence de possibilité de reconstruction après résection tumorale.

II.6.6.3 Chimiothérapie de consolidation

Le type de cette chimiothérapie dépend de la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante, appréciée sur la pièce opératoire.

Dans les sarcomes d'Ewing, la chimiothérapie est soit de type conventionnel, soit de type intensification thérapeutique, suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

II.6.6.4 Traitement adjuvant

En cas de tumeur d'Ewing inopérable, ou opérée d'emblée, ou métastatique, la chimiothérapie de consolidation peut-être complétée par de la radiothérapie.

II.6.7 Pronostic

II.6.7.1 Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques sont :

- L'extension initiale de la maladie avec un pronostic plus réservé en cas d'atteinte métastatique et particulièrement ostéo-médullaire.
- La réponse histologique à la chimiothérapie des tumeurs opérées :
 - Pour les sarcomes d'Ewing, le patient est dit bon-répondeur s'il y a moins de 10% de cellules viables sur la pièce d'exérèse.
 - Les patients atteints d'ostéosarcome sont dits bons répondeurs s'il y a moins de 5% de cellules viables sur la pièce d'exérèse (score de Huvos modifié. Tableau 11).
- Le volume tumoral initial qui, s'il est supérieur à 200 ml pour les sarcomes d'Ewing est de moins bon pronostic.
- La possibilité de résection chirurgicale de la tumeur.

Tableau 11. Classification histologique après exérèse chirurgicale des tumeurs osseuses d'après le score de Huvos modifié.

Grades de Huvos	Pourcentage de cellules viables
4	0%
3	< 5%
2	5 à 50%
1	>50%

II.6.7.2 Survie

Les patients présentant une tumeur localisée au diagnostic ont un taux de survie globale de 55 à 75% s'il s'agit d'un sarcome d'Ewing et de 70 à 80% pour un ostéosarcome. En cas de tumeur métastatique, la survie après chimiothérapie conventionnelle est inférieure à 20%.

II.7 Impact du retard diagnostique

Tout retard diagnostique engage :

- le pronostic fonctionnel : une tumeur volumineuse implique une exérèse chirurgicale plus étendue risquant d'être délabrante voire mutilante,
- le pronostic vital, en favorisant la survenue de métastases,
- la qualité de vie : en cas de survie les séquelles sont d'autant plus importantes que le traitement est intensif.

II.8 Tumeurs mésenchymateuses [5, 26]

Les tumeurs mésenchymateuses malignes sont issues de cellules d'origine mésenchymateuse, différenciées en cellules spécifiques des tissus de soutien.

II.8.1 Rhabdomyosarcome

II.8.1.1 Epidémiologie

Le rhabdomyosarcome est la tumeur mésenchymateuse maligne la plus fréquente, représentant 60 à 70% d'entre elles, et 5 % des tumeurs solides de l'enfant. Les cellules malignes sont issues des cellules musculaires striées. Il existe deux pics d'incidence, le premier avant l'âge de cinq ans et le deuxième à l'adolescence.

II.8.1.2 Facteurs de risque

Le rhabdomyosarcome peut être associé à des malformations génito-urinaires ou du système nerveux central, à une neurofibromatose ou à un syndrome de Li Fraumeni, sans qu'il existe de réels facteurs favorisant la survenue de ce type de tumeur.

II.8.1.3 Présentation clinique

La présentation clinique initiale dépend de la localisation tumorale. Dans 40% des cas, la tumeur est localisée au niveau de la tête ou du cou. Les premiers symptômes peuvent être une paralysie des nerfs crâniens, une baisse de l'acuité visuelle, une exophtalmie, ou une obstruction nasale. La deuxième localisation la plus fréquente est la sphère génito-urinaire (35% des cas), occasionnant des troubles fonctionnels urinaires, ou se révélant par l'apparition d'une masse pelvienne ou génitale.

Le rhabdomyosarcome peut aussi se développer dans toutes les autres parties du corps et principalement au niveau des membres : l'apparition d'une masse conduit alors au diagnostic.

L'état général est le plus souvent conservé, en dehors des situations où il existe des métastases d'emblée.

II.8.1.4 Méthodes diagnostiques

II.8.1.4.1 Histologie

Une biopsie chirurgicale est effectuée pour confirmer le diagnostic, préciser le type histologique du rhabdomyosarcome (alvéolaire, embryonnaire, botryoïde ou indifférencié) et réaliser une étude cytogénétique à la recherche de translocations chromosomiques présentes dans les rhabdomyosarcomes alvéolaires : t(1 ;13) ou t(2 ;13).

II.8.1.4.2 Imagerie

Le bilan iconographique dépend de la localisation tumorale. Il requiert une échographie et un scanner ou une IRM afin de préciser la localisation, le volume tumoral, l'extension locorégionale et d'effectuer le bilan d'opérabilité.

Les métastases siègent au niveau des poumons, des os, de la moelle osseuse, des tissus sous-cutanés et des méninges. L'évaluation de ces sites est réalisée par radiographie, échographie, scanner ou IRM, et scintigraphie au Technetium 99m pour les localisations osseuses ainsi que par un myélogramme. Un examen cytologique du liquide céphalorachidien est réalisé en cas de localisation paravertébrale ou au niveau de la tête et du cou.

II.8.1.5 Approches thérapeutiques [27]

Lorsque la tumeur est accessible et extirpable d'emblée, la première étape du traitement est chirurgicale. Une chimiothérapie comprenant de la vincristine, de l'actinomycine D et du cyclophosphamide est ensuite réalisée. Si la chirurgie initiale est incomplète ou si la chimiothérapie est inefficace, une deuxième intervention chirurgicale pour exérèse du tissu tumoral résiduel est nécessaire, suivi d'une radiothérapie.

Lorsque la tumeur est inextirpable d'emblée, le traitement débute par la chimiothérapie suivie d'une exérèse chirurgicale et éventuellement d'une radiothérapie.

Dans les cas où la tumeur est inaccessible à une chirurgie non mutilante, le traitement associe de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

II.8.1.6 Pronostic

II.8.1.6.1 Facteurs pronostiques

Le pronostic des rhabdomyosarcomes est dépendant de plusieurs facteurs :

- L'âge de l'enfant au diagnostic : s'il est inférieur à 10 ans le pronostic est meilleur que s'il est supérieur à 10 ans.
- La localisation de la tumeur primitive :
 - Le vagin, l'enveloppe testiculaire, l'orbite et les tumeurs de la tête et du cou non paraméningées sont des localisations favorables.
 - La vessie, la prostate, les membres, les tumeurs de la tête et du cou paraméningées sont des localisations défavorables.
- L'histologie, le type alvéolaire étant de plus mauvais pronostic.
- L'extension au diagnostic, l'existence de métastases grévante le pronostic.
- L'opérabilité de la tumeur au diagnostic, corrélée à :
 - l'extension locorégionale,
 - et à la taille de la tumeur inférieure ou supérieure à 5 cm.

II.8.1.6.2 Survie

Le taux de survie varie de 90% pour les patients présentant une tumeur de bas risque (tumeur localisée, réséquée en totalité), de 60% pour les patients dont la résection est impossible mais la localisation tumorale favorable, et de moins de 20% en cas de tumeur métastatique ou non réséquable en totalité et de localisation défavorable.

II.8.2 Autres tumeurs mésenchymateuses

II.8.2.1 Epidémiologie

Les tumeurs mésenchymateuses autres que les rhabdomyosarcomes, représentent 30 à 40 % de ces tumeurs des parties molles, et environ 2% des tumeurs de l'enfant. Le pic d'incidence se situe vers l'âge de 9 ans.

II.8.2.2 Présentation clinique

Ces tumeurs sont localisées préférentiellement au niveau des membres (53% des cas) et plus rarement au niveau de la tête et du cou (25% des cas).

II.8.2.3 Méthodes diagnostiques

II.8.2.3.1 Histologie

Le diagnostic histologique précis après biopsie chirurgicale ou exérèse tumorale n'est possible que dans 80% des cas. Les types histologiques sont très variés. Les trois formes les plus fréquentes sont les fibrosarcomes (19% des cas), les synovialosarcomes (15% des cas) et les tumeurs à petites cellules rondes indifférenciées (12% des cas).

Une étude cytogénétique sur le matériel prélevé est réalisée à la recherche des translocations spécifiques de certains types histologiques comme la translocation (12 ; 15) retrouvée dans les fibrosarcomes ou la translocation (11 ; 22) des tumeurs à petites cellules rondes.

II.8.2.3.2 Imagerie

L'exploration de ces tumeurs est identique à celle des rhabdomyosarcomes.

II.8.2.4 Approches thérapeutiques [28]

Longtemps, il n'a pas existé pas de consensus clairement établi concernant la prise en charge thérapeutique de ces tumeurs. Depuis 2005, un protocole de traitement européen est activé. Il propose en traitement des fibrosarcomes :

- une chirurgie seule pour les tumeurs de stades IRS I et II (Tableau 12),
- une chirurgie et une chimiothérapie associant de la vincristine et de l'actinomycine D dans les tumeurs étendues,
- une abstention thérapeutique dans les formes congénitales qui peuvent régresser spontanément.

Le traitement des synovialosarcomes consiste en :

- une chirurgie seule dans les tumeurs de petite taille localisées et réséquables d'emblée.
- une chimiothérapie associant de l'ifosfamide et de la doxorubicine, éventuellement complétée par de la radiothérapie, dans les autres cas.

La prise en charge des tumeurs à petites cellules rondes nécessite :

- une exérèse chirurgicale, d'emblée lorsque cela est possible, ou secondairement dans le cas contraire.
- Une chimiothérapie intensive associant du cyclophosphamide, de la doxorubicine, de la vincristine, de l'ifosfamide et de l'étoposide.
- De la radiothérapie dans certains cas.

II.8.2.5 Pronostic

II.8.2.5.1 Facteurs pronostiques

Le pronostic de ces tumeurs dépend à la fois du type histologique (les tumeurs à petites cellules rondes ayant un pronostic beaucoup plus sombre que les autres types histologiques), de l'opérabilité initiale et du résultat postopératoire (Tableau 12), de la chimiosensibilité, et de l'âge de l'enfant.

Tableau 12. Classification de l'extension des tumeurs mésenchymateuses après exérèse chirurgicale d'après la classification IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study).

Stades	Extension postopératoire des tumeurs mésenchymateuses
I	Tumeur réséquée en totalité
II	Présence d'un résidu microscopique après exérèse ou envahissement ganglionnaire
III	Présence d'un résidu macroscopique après exérèse tumorale
IV	Présence de métastases à distance

II.8.2.5.2 Survie

La survie des patients pris en charge pour un synoviosarcome localisé (stades IRS I ou II) est d'environ 75%. En cas de fibrosarcome, le taux de survie est de 80 à 100% en fonction de l'extension initiale.

En revanche, le taux de survie des patients traités pour une tumeur à petites cellules rondes est bas.

II.8.3 Impact du retard diagnostique

Un retard au diagnostic favorise :

- la survenue de métastases assombrissant le pronostic vital.
- l'augmentation de volume de la tumeur, compliquant la prise en charge chirurgicale.
Le risque de séquelles fonctionnelles et de chirurgie mutilante est alors majoré, l'amputation d'un membre pouvant être nécessaire.

II.9 Tumeurs germinales [5, 29]

II.9.1 Epidémiologie

Les tumeurs germinales malignes représentent 3% des tumeurs de l'enfant. Il existe deux pics d'incidence, le premier dans la première année de vie et le deuxième à l'adolescence.

II.9.2 Classification des tumeurs germinales malignes

Les tumeurs germinales malignes dérivent de la transformation de cellules germinales primitives totipotentes. Ces tumeurs peuvent se présenter sous plusieurs formes histologiques différentes :

- Les tumeurs germinales séminomateuses sécrétantes et non sécrétantes
- Les tumeurs germinales non séminomateuses :
 - extraembryonnaires (tumeur du sac vitellin, choriocarcinome),
 - embryonnaires (tératome bénin ou malin, carcinome embryonnaire).

II.9.3 Facteurs de risque

Il n'existe pas de facteur de risque clairement établi. Cependant, les garçons présentant un syndrome de Klinefelter semblent avoir un risque accru de tumeur germinale médiastinale et ceux présentant un syndrome de Swyer semblent être à plus haut risque de gonadoblastome et de séminome.

II.9.4 Présentation clinique

La majorité des tumeurs est localisée aux organes génitaux. Les tumeurs testiculaires sont habituellement révélées par une augmentation de volume d'une bourse. Les tumeurs ovariennes, longtemps asymptomatiques sont responsables de distension et de douleurs abdominales. Plus rarement, le mode de découverte peut-être une torsion ou une rupture tumorale.

Les tumeurs sacro-coccygiennes concernent essentiellement les petites filles. L'augmentation du volume d'une fesse, des troubles du transit, la déviation du sillon interfessier, une rétention urinaire voire une compression urétérale avec hydronéphrose conduisent au diagnostic.

Les autres localisations, moins fréquentes, sont :

- Médiastinales : elles sont détectées devant des symptômes respiratoires (dyspnée, toux, syndrome cave supérieur).
- Vaginales : elles peuvent être responsables d'hémorragie génitale.
- Cervicales : elles sont en général parapharyngées.
- Faciales : elles peuvent siéger au niveau de l'orbite, du nasopharynx ou de la cavité buccale.

- Il existe également des localisations intracérébrales en particulier dans les régions péricellulaires et pineales, qui ne sont pas présentées ici.

II.9.5 Méthodes diagnostiques

II.9.5.1 Biologie

Toute suspicion de tumeur germinale maligne doit faire réaliser un dosage de l'alpha foeto protéine, de l'HCG (hormone chorionique gonadotrope), de la β HCG et de l'ACE (antigène carcinome embryonnaire). L'alphafoetoprotéine, présente de façon physiologique chez le fœtus et le nourrisson jusqu'à 8 mois, est sécrétée anormalement par les tumeurs vitellines. Après exérèse tumorale complète, le taux sérique se normalise. Elle constitue donc un élément important pour le diagnostic et le suivi des patients présentant une tumeur vitelline. L'HCG est une hormone sécrétée physiologiquement par le placenta et anormalement par le choriocarcinome. Enfin le taux d'ACE peut être augmenté en cas de carcinome embryonnaire.

La sécrétion anormale de ces hormones par la tumeur peut précéder de plusieurs mois son expression clinique.

La positivité de l'un ou de plusieurs de ces marqueurs permet d'affirmer le diagnostic de tumeur germinale maligne, et d'éviter la biopsie pour analyse anatomopathologique.

II.9.5.2 Histologie

En l'absence de marqueur biologique spécifique, le diagnostic de tumeur germinale maligne doit être confirmé par l'analyse anatomopathologique d'une biopsie ou de la pièce d'exérèse en cas de chirurgie première.

La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrit :

- Les germinomes, souvent appelés « séminomes » pour les testicules et « dysgerminomes » pour les ovaires, constitués de cellules germinales primitives non différenciées.
- Les tératomes immatures et les tératomes matures (bénignes) dont les cellules sont différenciées et de type embryonnaire.
- Les tumeurs vitellines, constituées de cellules germinales différenciées de type extraembryonnaire.
- Les choriocarcinomes, constituées de cellules germinales différenciées de type extraembryonnaire.
- Les carcinomes embryonnaires, tumeurs peu différenciées.
- Les tumeurs mixtes comportant différents contingents tumoraux au sein d'une même tumeur.

On distingue donc :

- Les tumeurs germinales malignes non séminomateuses, comprenant les tératomes immatures non sécrétants, et les tumeurs germinales malignes sécrétantes.
- Les séminomes purs.

II.9.5.3 Imagerie

L'échographie et le scanner précisent la localisation tumorale, les rapports de la tumeur avec les organes de voisinage, et déterminent son opérabilité.

Le bilan d'extension recherche des métastases pulmonaires et hépatiques, visibles à la radiographie pulmonaire, au scanner thoraco-abdominal et à l'échographie abdominale.

En cas de tumeur sacro-coccygienne une IRM et une scintigraphie osseuse recherchent d'éventuelles métastases vertébrales, fréquemment associées à cette localisation.

II.9.6 Approches thérapeutiques

II.9.6.1 Tumeur maligne sécrétante

Si la tumeur est opérable d'emblée et localisée, son exérèse chirurgicale est réalisée.

- Lorsque cette exérèse tumorale est complète, et que la tumeur est dite de risque standard, les taux sériques des marqueurs biologiques déterminent la suite du traitement :
 - S'ils se normalisent dans les 3 mois suivants la chirurgie, une surveillance simple est réalisée.
 - En revanche, en l'absence de normalisation ou en cas de réascension des taux sanguins, si la tumeur est de haut risque, le traitement chirurgical est complété par de la chimiothérapie.
- Lorsque l'exérèse tumorale s'avère incomplète, microscopiquement ou macroscopiquement, une chimiothérapie adjuvante est réalisée. Elle a pour objectif d'obtenir une rémission biologique complète, et une disparition du résidu tumoral. Dans le cas contraire, une chirurgie secondaire est indiquée.

Si la tumeur est inopérable d'emblée du fait de l'extension locorégionale et à distance, une chimiothérapie première est proposée, suivie d'une exérèse tumorale complète.

II.9.6.2 Tumeur maligne non sécrétante

II.9.6.2.1 Tératome immature

Le traitement de choix des tératomes immatures est chirurgical ; en effet, ils sont peu sensibles à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

II.9.6.2.2 Séminome

Le traitement des séminomes doit commencer par une exérèse chirurgicale de la tumeur, suivie d'une chimiothérapie. Lorsque la tumeur a été complètement réséquée et qu'il n'y a pas d'extension locorégionale ni de métastases, une radiothérapie locale prophylactique peut être proposée à la place de la chimiothérapie.

II.9.7 Pronostic

II.9.7.1 Facteurs pronostiques

Trois facteurs pronostiques sont à prendre en compte dans les tumeurs germinales malignes :

- Le type histologique, le carcinome embryonnaire et le tératome immature étant de moins bon pronostic.
- Le taux des marqueurs tumoraux. Un taux initial d'alphafoetoprotéine supérieur à 15µg/ml constitue un critère péjoratif. La réascension ou l'absence de normalisation des taux sériques en cours de traitement ou à la fin de celui-ci sont aussi des facteurs de moins bon pronostic.
- L'extension initiale si elle rend la tumeur inopérable d'emblée et le caractère métastatique sont de plus mauvais pronostic.

II.9.7.2 Survie

Le taux de survie des patients traités pour une tumeur germinale maligne localisée est de l'ordre de 90% et de 50% en présence de métastases.

II.9.8 Impact du retard diagnostique

Le pronostic fonctionnel est engagé en cas de retard diagnostique favorisant l'extension tumorale locale et compliquant alors la prise en charge chirurgicale.

Le retard à la prise en charge majore aussi le risque métastatique, grévant alors le pronostic vital.

II.10 Tumeurs de la glande thyroïde [5]

II.10.1 Epidémiologie

Les tumeurs de la thyroïde représentent 1,5% des tumeurs de l'enfant et touchent essentiellement les filles.

II.10.2 Facteurs de risque

Ces tumeurs sont favorisées par une irradiation cervicale qui peut être accidentelle (pollution nucléaire) ou thérapeutique à l'occasion d'un premier cancer. Les syndromes de neuro-endocrinopathies multiples (NEM) associent différents cancers avec les cancers médullaires de la thyroïde.

II.10.3 Présentation clinique

Le premier symptôme est en général l'apparition d'une masse cervicale médiane, d'évolution lente, non douloureuse.

II.10.4 Méthodes diagnostiques

II.10.4.1 Histologie

La confirmation du diagnostic par cytoponction à l'aiguille fine ou biopsie au cours d'une cervicotomie exploratrice est indispensable à la prise en charge thérapeutique.

Les différents types histologiques possibles sont les cancers papillaires, folliculaires, médullaires ou anaplasiques.

II.10.4.2 Imagerie

L'échographie cervicale et la scintigraphie à l'iode 123 permettent de localiser la tumeur, d'évaluer sa taille et son rapport avec les structures anatomiques voisines.

Une radiographie pulmonaire et une échographie abdominale recherchent des métastases pulmonaires et hépatiques.

II.10.5 Approches thérapeutiques

Le traitement repose sur la chirurgie. La thyroïdectomie est totale en cas de tumeur étendue ou de cancer médullaire alors qu'elle peut être partielle en cas de cancer papillaire.

En cas d'exérèse tumorale incomplète, un traitement par iode 131 est entrepris.

L'hormonothérapie substitutive à vie est un complément indispensable à la prise en charge, après ablation de la thyroïde.

II.10.6 Pronostic

II.10.6.1 Facteurs pronostiques

Le pronostic des tumeurs de la glande thyroïde dépend :

- Du type histologique : les cancers anaplasiques et médullaires sont de moins bon pronostic.
- De l'existence de métastases.
- Du volume de la tumeur initiale : un diamètre supérieur à 1cm est de plus mauvais pronostic.

II.10.6.2 Survie

Le taux de survie des patients présentant une tumeur localisée est supérieur à 80%.

II.10.7 Impact du retard diagnostique

En cas de retard diagnostic, le pronostic fonctionnel thyroïdien et parathyroïdien est engagé par la chirurgie qui doit être plus étendue. Toute tumeur diagnostiquée à un stade métastatique met aussi en jeu le pronostic vital.

PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

I Retard au diagnostic des tumeurs cérébrales de l'enfant

Notre étude s'inscrit dans la continuité de celle réalisée en 2005 dans le service d'oncologie pédiatrique du CHU de Nancy. Cette étude concernait les enfants pris en charge pour une tumeur cérébrale entre 1983 et 2003. Elle montrait un délai diagnostique moyen de 5,9 mois. La moyenne des délais diagnostiques était aussi élevée entre 1983 et 1987 qu'entre 1998 et 2003. Enfin, plus l'âge de l'enfant augmentait plus le délai diagnostique s'allongeait. Aucune corrélation entre le délai diagnostique et la survie n'a pu être mise en évidence dans cette étude. Cependant, il apparaît qu'une meilleure connaissance des signes d'appel parfois banalisés permettrait de réduire le délai diagnostique et la morbidité associée.

II Quelle est l'évolution du délai diagnostique des tumeurs de l'enfant entre 1983 et 2003 ?

Depuis 25 ans des progrès importants ont été réalisés dans la prise en charge thérapeutique de certaines tumeurs permettant d'améliorer considérablement leur pronostic. Par ailleurs, les connaissances sur les cancers de l'enfant se sont enrichies grâce aux apports des registres français et internationaux.

Les outils diagnostiques se sont développés avec une amélioration des techniques d'imagerie et une augmentation des moyens disponibles.

Enfin, les nouveaux modes de communication et de partage des connaissances permettent un accès plus simple et plus rapide à l'information pour l'ensemble des médecins, des spécialistes de la petite enfance, et des parents.

Nous avons cherché à savoir si les délais diagnostiques, bénéficiant de ces avancées scientifiques et techniques, se réduisent progressivement et nous avons cherché l'impact de ces délais diagnostiques sur le stade de la maladie au diagnostic et sur la survie. Enfin, nous avons relevé les signes d'appel des tumeurs solides chez l'enfant dans le but d'en améliorer leur connaissance.

PATIENTS ET METHODES

I Description de l'étude et critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude rétrospective mono-centrique.

II Population étudiée

876 enfants âgés de 0 à 14 ans au diagnostic ont été pris en charge dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nancy entre le 1^{er} janvier 1983 et le 31 décembre 2003 pour une tumeur solide.

Parmi ces patients, nous avons exclus ceux pour lesquelles les informations disponibles étaient insuffisantes (dossier médical incomplet ou perdu), ceux pris en charge pour une tumeur du système nerveux central, pour une tumeur rare (dont l'effectif de patients atteints entre 1983 et 2003 est inférieur à 5). Les patients traités pour un lymphome de Burkitt ou une leucémie ont aussi été exclus puisqu'il est maintenant établi que le délai diagnostique n'est pas un critère pronostique pour ces tumeurs.

III Méthode de recensement

Le registre lorrain des tumeurs solides de l'enfant ainsi que le registre du service ont permis le recensement exhaustif des tumeurs solides prises en charge entre 1983 et 2003.

IV Méthode de recueil des données

Le recueil de données est basé sur la consultation du dossier médical des patients et des correspondances avec les différents intervenants médicaux (médecin traitant, médecin spécialiste). Il a été effectué entre le 1^{er} janvier 2006 et le 7 mars 2006. Le recul minimum par rapport au diagnostic pour le dernier patient inclus est donc de 24 mois.

V Données recueillies par patient

V.1 Etat civil et âge au diagnostic

Le sexe et la date de naissance du patient sont relevés. Afin de faciliter l'analyse des données et compte tenu de la spécificité de la prise en charge en fonction de l'âge des patients, quatre groupes d'âge sont individualisés :

- Les nourrissons entre 0 et 1 an (11,9 mois)
- Les jeunes enfants entre 1 an (12 mois) et 3,99 ans, dit « groupe des 1-4 ans »
- Les enfants entre 4 et 9,99 ans, dit « groupe des 4-10 ans »
- Les enfants prépubères et les adolescents entre 10 et 14 ans.

V.2 L’histoire de la maladie

V.2.1 Signes cliniques

Le symptôme qui a motivé la première consultation médicale ainsi que sa date d’apparition sont relevés. Le tableau clinique observé lors de cette première consultation est précisé. Les signes cliniques présents au diagnostic sont également notés.

Si la date d’apparition du premier symptôme et/ou la date de la première consultation sont approximatives, la date relevée est alors soit le 1^{er} soit le 15 du mois en fonction des informations disponibles dans le dossier médical. Par exemple, si le symptôme est apparu « début janvier » la date retenue est le 01/01. S’il est apparu « mi janvier » la date retenue est le 15/01, et enfin s’il survient « fin janvier » la date retenue est le 1/02.

V.2.2 Premier examen complémentaire réalisé

Le type d’examen complémentaire réalisé en première intention à visée d’orientation diagnostique est relevé : biologie, radiologie ou histologie.

V.3 Date du diagnostic

La date à laquelle le diagnostic a été posé est précisée. Elle correspond soit à la date de recueil du matériel nécessaire à l’analyse anatomopathologique, soit à la date du début du traitement en l’absence de confirmation anatomopathologique initiale.

V.4 Le diagnostic

Le diagnostic, confirmé par les analyses anatomopathologiques, est noté. L’extension tumorale et certains critères pronostiques propres à chaque type de tumeur sont précisés.

V.4.1 Lymphomes

Le type histologique du lymphome, et son caractère localisé (stades I à III de la classification de Murphy ou d’Ann Arbor) ou métastatique (stade IV) sont indiqués.

V.4.1 Neuroblastomes

La tumeur est classée soit en tumeur de bas risque si elle est localisée (stades INSS I à III) ou s'il s'agit d'un stade IVs, soit en tumeur de haut risque si elle est métastatique (stade IV) ou si l'oncogène N-myc est amplifié.

V.4.1 Rétinoblastomes

L'atteinte unilatérale ou bilatérale est relevée, ainsi que le caractère éventuellement héréditaire. Les tumeurs sont ensuite classées en deux groupes : rétinoblastomes localisés ou métastatiques. En cas d'envahissement locorégional, la tumeur est considérée comme métastatique.

V.4.1 Tumeurs rénales

Le type histologique, néphroblastome ou sarcome à cellules claires est relevé. Le caractère unilatéral ou bilatéral du néphroblastome est noté, et la tumeur est classée en tumeur de bon pronostic (tumeur localisée et de risque faible ou intermédiaire selon l'anatomopathologie) ou de mauvais pronostic (tumeur métastatique et de haut risque selon l'anatomopathologie).

V.4.2 Tumeurs du foie

Les hépatoblastomes et hépatocarcinomes, sont différenciés. Ils sont ensuite classés en tumeur de bas risque (stades I, II ou III de la classification PRETEXT, sans atteinte métastatique et avec un taux d'alpha foeto protéine élevé au diagnostic) ou de haut risque (stade PRETEXT IV, tumeur métastatique, ou taux normal d'alpha foeto protéine).

V.4.3 Tumeurs osseuses

On note le type histologique (ostéosarcome ou sarcome d'Ewing), et l'existence ou non de métastases.

V.4.1 Tumeurs mésenchymateuses

Le type histologique est noté (rhabdomyosarcome, fibrosarcome, synoviosarcome, tumeur à petites cellules rondes ou autre) ainsi que le caractère localisé ou métastatique de la tumeur.

V.4.2 Tumeurs germinales

Les différents types histologiques sont précisés (tumeur vitelline, choriocarcinome, carcinome embryonnaire, germinome et tératome) ainsi que le caractère localisé ou métastatique de la tumeur.

V.4.1 Tumeurs de la thyroïde

Le type histologique ainsi qu'une éventuelle extension métastatique sont relevés ; il peut s'agir d'un carcinome papillaire, d'un cancer anaplasique ou d'un cancer médullaire de la thyroïde.

V.5 Le délai diagnostique

Trois périodes ont été individualisées :

- Le « délai parental » correspond au temps écoulé entre la date d'apparition du premier symptôme et la première consultation médicale pour ce motif.
- Le « délai médical » correspond au temps écoulé entre la date de la première consultation et la date du diagnostic.
- Le délai diagnostic global correspond au temps écoulé entre la date d'apparition du premier symptôme et la date du diagnostic.

Le délai parental et le délai médical sont estimés à partir des données transmises par le médecin ayant adressé l'enfant en hospitalisation d'une part, et à partir de l'interrogatoire des parents à l'admission, retranscrit dans le dossier médical d'autre part.

V.6 Le devenir des patients

Le devenir des patients est précisé en distinguant la survie globale et la survie sans évènement.

V.6.1 Survie globale

Afin d'évaluer la survie globale, trois groupes sont individualisés au sein de la population étudiée : les patients décédés et la date du décès, les patients vivants, et les patients perdus de vue.

Pour les patients vivants et les patients perdus de vue, la date des dernières nouvelles figurant dans le dossier médical est relevée.

Concernant les patients vivants, on précise d'une part si le suivi est en cours ou achevé, et d'autre part si le patient est en rémission partielle, complète ou guéri.

V.6.2 Survie sans évènement

Plusieurs évènements peuvent émailler l'évolution d'un cancer :

- l'évolution de la maladie sous traitement,
- la récurrence à distance d'un traitement,
- la survenue d'un deuxième cancer. La date de survenue et la localisation tumorale sont alors précisées.

Le temps écoulé entre la fin du traitement et l'évènement est noté.

VI Méthodes statistiques

VI.1 Epidémiologie descriptive

Deux types de variables ont été étudiés :

- des variables quantitatives ; dans notre étude il s'agit des délais diagnostiques, parmi lesquels on distingue le délai parental, le délai médical et le délai global.
- des variables qualitatives que sont :
 - le sexe
 - l'âge au diagnostic regroupé en 4 catégories afin de faciliter les analyses statistiques : ces groupes de patients sont alors d'effectif suffisant pour obtenir des résultats statistiquement significatifs.
 - la date diagnostique. De la même façon, 4 périodes de 5 ans ont été individualisées :
 - 1983-1987
 - 1988-1992
 - 1993-1997
 - 1998-2003
 - le type de tumeur
 - la gravité de la tumeur

L'analyse descriptive des variables quantitatives est réalisée à partir des moyennes et des écart-types. L'analyse descriptive des variables qualitatives est basée sur les pourcentages.

VI.2 Epidémiologie analytique

Compte tenu d'effectifs trop faibles ne permettant pas d'interprétation statistique, les patients présentant une tumeur de la thyroïde, un sarcome, ou un synoviosarcome ont été exclus de l'étude de corrélation.

La recherche de corrélation entre deux paramètres qualitatifs est réalisée à l'aide du test du Chi2 ou du test de Fisher lorsque les effectifs sont trop faibles.

La recherche de corrélation entre un paramètre quantitatif et un paramètre qualitatif est effectuée :

- soit par un test t de Student s'il n'existe que deux modalités de la variable qualitative,
- soit par un test Anova s'il existe plus de deux modalités de la variable qualitative.

L'étude de la survie utilise la méthode de Kaplan Meier. Le test de Log-Rank permet ensuite de rechercher s'il existe une différence entre deux courbes de survie.

RESULTATS

I Caractéristiques de la population étudiée

I.1 Effectif global

357 enfants âgés de 0 à 14 ans et suivis entre 1983 et 2003 pour une tumeur maligne dans le service d'oncohématologie du CHU de Nancy ont été inclus dans l'étude.

I.2 Sexe

Parmi les 357 patients, on dénombre 192 garçons et 165 filles. L'odd ratio est donc de 1,16.

I.3 Age au diagnostic

L'âge moyen au diagnostic est de 6,3 ans. L'âge médian est de 5,3 ans. La répartition des patients par âge est représentée par la Figure 2.

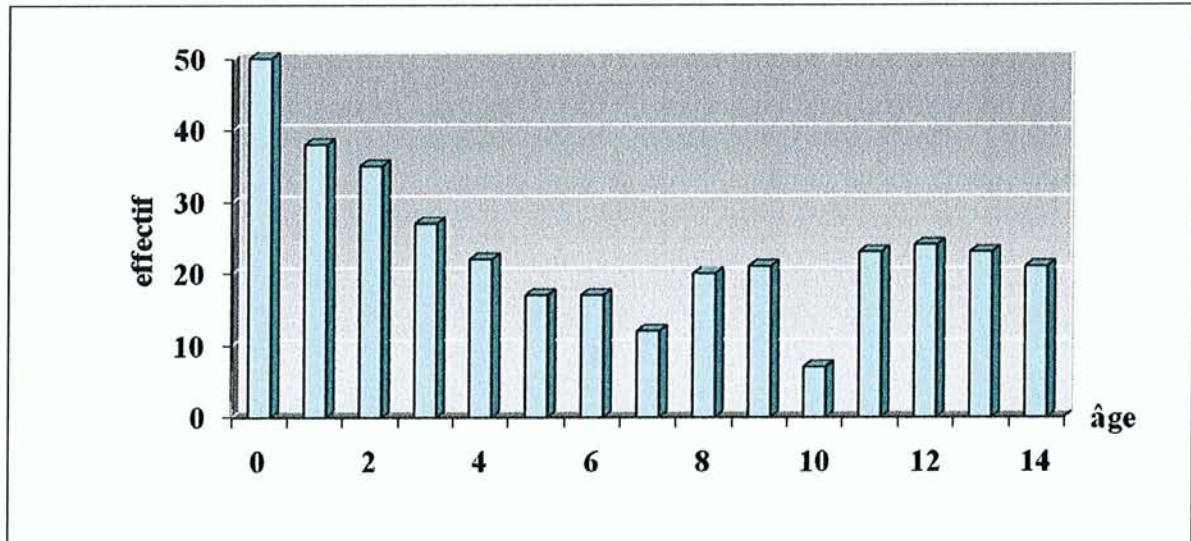


Figure 2. Effectif des patients par âge.

Les effectifs de patients dans les 4 groupes d'âge que nous avons définis sont les suivants :

- Entre 0 et 1 an : 50 patients (14%)
- Entre 1 an et 4 ans : 100 patients (28%)
- Entre 4 ans et 10 ans : 109 patients (30,5%)
- Entre 10 ans et 14 ans : 98 patients (27,5%)

I.4 Diagnostic

I.4.1 Circonstances du diagnostic

Dans 39 cas (11%) le diagnostic est fortuit. Il s'intègre dans le cadre d'un dépistage systématique dans 3 cas. Il est révélé par un examen clinique médical dans 22 cas et par un examen d'imagerie dans 14 cas (Tableau 13).

Le diagnostic est fortuit chez 44% (23/52) des enfants de moins d'un an, et chez 14% (14/99) des enfants entre 1 et 4 ans.

Tableau 13. Type de tumeur des patients dont le diagnostic est fortuit et répartition en fonction du mode de diagnostic, clinique ou paraclinique et de l'âge au diagnostic.

Diagnostic fortuit		Neuroblastome	Rétinoblastome	Néphroblastome	Hépatoblastome	Sarcome	Tumeur germinale	TOTAL
Clinique		6	1	9	3	1	2	22
Age	0-1	4	-	3	1	-	1	9
	1-4	2	1	5	2	1	-	11
	≥4	-	-	1	-	-	1	2
Paraclinique		10	3	3	1	0	0	17
Age	0-1	7	2	2	1	-	-	12
	1-4	3	1	1	-	-	-	5
	≥4	-	-	-	-	-	-	
TOTAL		16	4	12	4	1	2	

I.4.2 Répartition selon la date diagnostique

Le nombre de patients pris en charge dans le service est globalement stable au cours des 20 dernières années, avec en moyenne 15 à 20 nouveaux cas par an (Figure 3).

Les effectifs de patients dans les quatre groupes de date diagnostique déterminés, sont les suivants :

- entre 1983 et 1987 : 76 enfants,
- entre 1988 et 1992 : 83 enfants,
- entre 1993 et 1997 : 100 enfants,
- entre 1998 et 2003 : 98 patients.

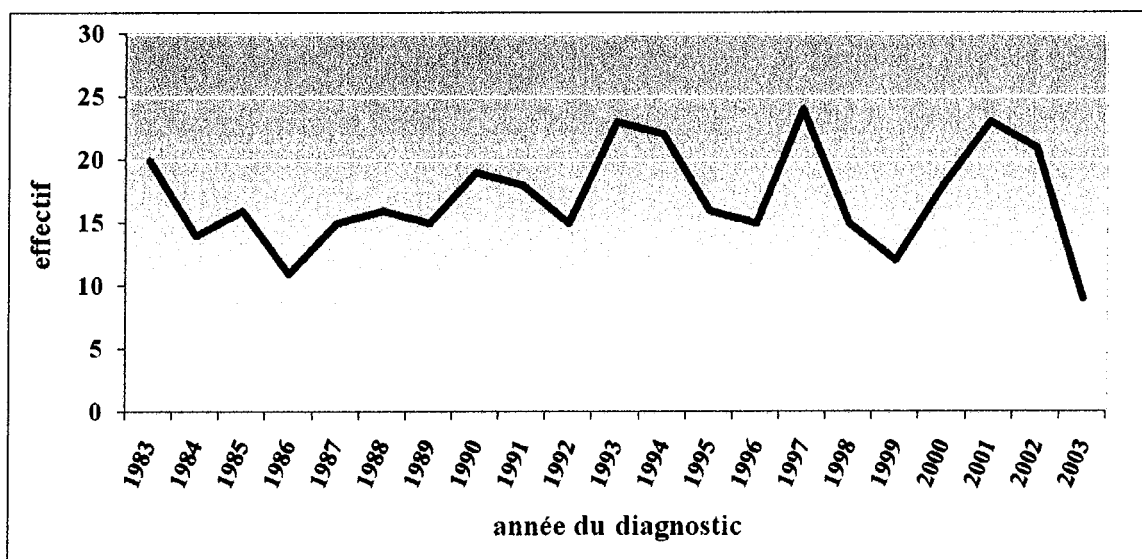


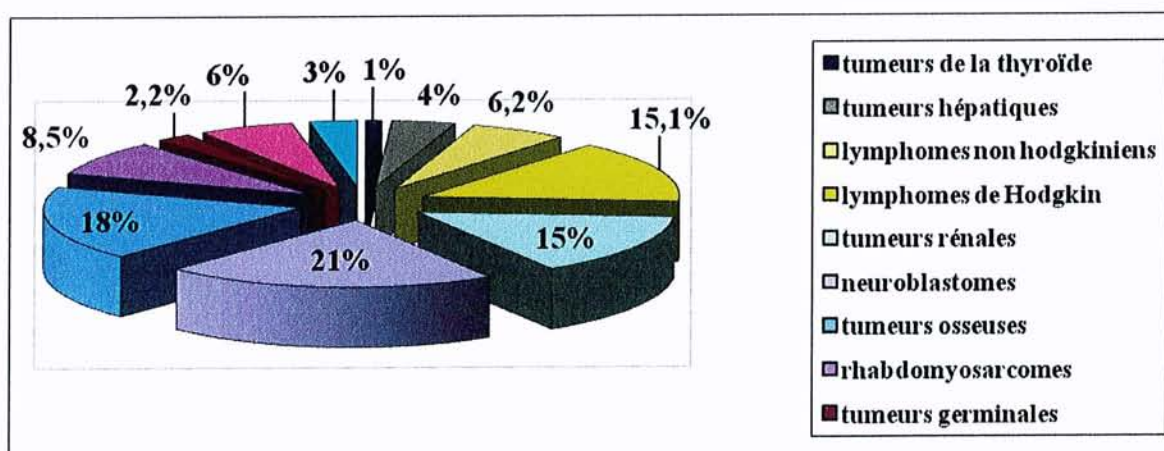
Figure 3. Nombre annuel de cas diagnostiqués et/ou traités.

I.4.3 Répartition selon le type de tumeur

Le nombre de patients pour chaque type de tumeur ainsi que leur âge moyen au diagnostic, et la répartition par sexe sont représentés ci-après (Tableau 14 et Figure 4).

Tableau 14. Effectif, sexe et âge moyen des patients par type de tumeur.

	EFFECTIF N (%)	SEXE		AGE MOYEN AU DIAGNOSTIC (ans)
		M	F	
	357	192	165	6,3
Lymphome	22 (6,2%)	10	12	7,9
• anaplasique	7	4	3	6,3
• B diffus	6	2	4	11,1
• lymphoblastique	9	4	5	7
Lymphome de Hodgkin	54 (15,1%)	31	23	10,4
Neuroblastome	74 (21%)	43	31	2,4
Rétinoblastome	23 (6%)	17	6	2,5
Tumeur rénale	52 (15%)	20	32	4,2
• néphroblastome	50	20	30	4,2
• sarcome à cellules claires	2	0	2	7,2
Tumeur hépatique	15 (4%)	10	5	3
• hépatoblastome	12	8	4	1,8
• hépatocarcinome	3	2	1	7,9
Tumeur osseuse	65 (18%)	32	33	10
• ostéosarcome	34	18	16	11,1
• sarcome d'Ewing	23	8	15	9,1
• PNET	8	6	2	7,5
Rhabdomyosarcome	30 (8,5%)	20	10	6,8
• alvéolaire	9			6,9
• non alvéolaire	21			6,8
Tumeur germinale	7 (2,2%)	1	6	7,5
Tumeur de la thyroïde	4 (1%)	2	2	13
Autres				
• sarcome	6 (1,7%)	4	2	7
• synoviosarcome	5 (1,3%)	2	3	8,1



Pour chaque type de tumeur, l'effectif de patients en fonction de l'âge est reporté dans le tableau suivant (Tableau 15). La majorité des neuroblastomes, des rétinoblastomes et des tumeurs hépatiques survient avant l'âge de 4 ans. 80% des tumeurs rénales sont diagnostiquées entre 1 et 10 ans. Les tumeurs osseuses et les lymphomes concernent surtout les enfants plus âgés.

Tableau 15. Répartition des patients en fonction de l'âge et du type de cancer.

	EFFECTIF				Total
	< 1 an	1 à 4 ans	4 à 10 ans	10 à 14 ans	
Lymphomes	1	2	13	6	22
Lymphomes de Hodgkin	1	1	20	32	54
Neuroblastomes	28	35	10	1	74
Rétinoblastomes	6	13	4	0	23
Tumeurs rénales	8	21	19	4	52
Tumeurs hépatiques	2	11	1	1	15
Tumeurs osseuses	1	6	20	38	65
Rhabdomyosarcomes	1	7	16	6	30
Tumeurs germinales	1	2	1	3	7
Tumeurs de la thyroïde	0	0	1	3	4
Sarcomes	1	1	3	1	6
Synoviosarcomes	0	1	1	3	5
Total	50	100	109	98	357

I.5 Présentation clinique

I.5.1 Symptôme révélateur

Dans notre population, le diagnostic est fortuit dans 39 cas (11% de la population globale) et les données du dossier médical ne permettent pas d'identifier le symptôme révélateur dans 8 cas (2,2% de la population globale).

Parmi les 310 patients pour lesquels les informations sont disponibles, les symptômes amenant les parents à consulter sont reproduits dans le tableau suivant (Tableau 15).

Tableau 15. Description des symptômes révélateurs et leur fréquence au sein de la population étudiée.

	n	%	SYMPTOMES	n	%
Syndrome tumoral	104	33,5	adénopathie(s)	48	15,4
			masse	44	14,1
			tuméfaction	12	3,8
			nodules sous cutanés	1	0,3
Douleurs	99	32	abdominales	45	12,2
			osseuses	44	12,5
			thoraciques	5	1,6
			rachidiennes	3	0,9
			mictionnelles	2	0,6
Signes généraux	21	6,7	altération état général	13	4,2
			fièvre	6	1,9
			prurit	2	0,6
Symptômes oculaires	20	6,4	leucocorie	10	3,2
			strabisme	3	0,9
			baisse d'acuité visuelle	2	0,6
			rougeur oculaire	1	0,3
			hématome périorbitaire	1	0,3
			photophobie	1	0,3
			anisocorie	1	0,3
			exophtalmie	1	0,3
Symptômes digestifs	16	5,1	distension abdominale	8	2,5
			constipation	5	1,6
			diarrhées	1	0,3
			difficultés alimentaires	1	0,3
			dysphagie	1	0,3
Symptômes respiratoires et ORL	15	4,8	toux	8	2,5
			obstruction nasale	3	0,9
			dyspnée	2	0,6
			torticolis	1	0,3
			otalgie	1	0,3
Symptômes neurologiques	7	2,2	déficit moteur	4	1,2
			céphalées	1	0,3
			syndrome ataxo-opso-myoclonique	1	0,3
			paralysie d'un nerf crânien	1	0,3
Autres	25	8	boiterie	12	3,8
			prise de poids	1	0,3
			retard de croissance	1	0,3
			syndrome hémorragique	3	0,9
			hématurie	5	1,6
			dysurie	1	0,3
			syndrome cave supérieur	1	0,3
			oedème	1	0,3

I.5.2 Tableau clinique lors de la première consultation

En moyenne 1,6 symptôme est noté par le médecin lors de la première consultation. Le tableau clinique lors de la première consultation médicale retrouve, dans la majorité des cas, le symptôme observé par les parents, associé à d'autres signes cliniques. Parmi les 331 patients pour lesquels les informations sont exploitables, la fréquence des symptômes lors de cette consultation est reproduite dans le Tableau 16.

Dans deux cas seulement, le symptôme initial ayant motivé la consultation n'est pas retrouvé par le médecin. Dans un cas il s'agit d'une photophobie, et dans l'autre cas de diarrhées.

Tableau 16. Description des symptômes présents lors de la première consultation médicale et leur fréquence au sein de la population étudiée.

		n	%
Syndrome tumoral	masse	98	30
	adénopathie(s)	56	17
	tuméfaction	16	4,8
	nodules sous cutanés	2	0,6
Douleurs	abdominales	50	15
	osseuses	59	18
	thoraciques	6	1,8
	rachidiennes	3	0,9
	mictionnelles	2	0,6
Signes généraux	altération état général	34	10
	fièvre	26	7,8
	prurit	3	0,9
Symptômes digestifs	distension abdominale	14	4,2
	constipation	9	2,7
	hépatomégalie	9	2,7
	vomissements	8	2,4
	circulation veineuse collatérale	6	1,8
	dysphagie	2	0,6
	splénomégalie	1	0,3
	difficultés alimentaires	1	0,3
Symptômes respiratoires et ORL	toux	13	3,9
	obstruction nasale	5	1,5
	rhinorrhée	2	0,6
	dyspnée	6	1,8
	otalgie	1	0,3
	torticolis	1	0,3
Symptômes oculaires	leucocorie	13	3,9
	strabisme	4	1,2
	baisse d'acuité visuelle	2	0,6
	exophtalmie	2	0,6
	rougeur oculaire	1	0,3
	hématome périorbitaire	1	0,3
	anisocorie	1	0,3
Symptômes neurologiques	déficit moteur	5	1,5
	céphalées	2	0,6
	convulsions	1	0,3
	paralysie d'un nerf crânien	1	0,3
	syndrome de Claude Bernard Horner	1	0,3
	syndrome ataxo-opso-myoclonique	1	0,3
Symptômes urinaires	dysurie	4	1,2
	hématurie	8	2,4
	infection urinaire	1	0,3
Symptômes hématologiques	hémorragie	3	0,9
	pâleur	4	1,2
Autres	boiterie	26	8
	prise pondérale	2	0,6
	retard de croissance	4	1,2
	syndrome cave supérieur	1	0,3
	HTA	3	0,9

I.5.3 Tableau clinique au diagnostic

Les données concernant la présentation clinique au diagnostic sont disponibles pour 335 patients (Tableau 17). La moyenne des signes cliniques au diagnostic est de 2,5 par patient. Le tableau clinique s'enrichit par rapport à la première consultation médicale avec la constatation de nouveaux symptômes :

- parfois anciens mais banalisés, tels que les sueurs, la perte de poids, les diarrhées, des troubles du comportement.
- d'autres sont révélateurs de complications liées à l'extension de la maladie comme un épanchement pleural, une ascite ou des oedèmes.
- enfin certains ne peuvent être mis en évidence que par un examen ophtalmologique : une cataracte, une hypertonie oculaire, un décollement de rétine.

Tableau 17. Description des signes cliniques observés au diagnostic et leur fréquence.

		n	%
Syndrome tumoral	masse	141	42
	adénopathie(s)	75	22
	tuméfaction	19	5,6
	nodules sous cutanés	2	0,6
Douleurs	abdominales	55	16
	osseuses	64	19
	thoraciques	7	2
	rachidiennes	3	0,9
	mictionnelles	2	0,6
Signes généraux	altération état général	56	17
	fièvre	54	16
	prurit	7	2
	sueurs	11	3
	perte de poids	11	3
Symptômes digestifs	distension abdominale	22	6,5
	constipation	10	3
	hépatomégalie	29	9
	vomissements	10	3
	circulation veineuse collatérale	19	5,7
	dysphagie	2	0,6
	splénomégalie	15	4,4
	difficultés alimentaires	1	0,3
	diarrhée	5	1,5
	ascite	5	1,5
Symptômes respiratoires et ORL	toux	15	4,5
	obstruction nasale	6	1,8
	rhinorrhée	4	1,2
	dyspnée	16	4,7
	otalgie	1	0,3
	torticolis	1	0,3
	pleurésie	4	1,2
Symptômes oculaires	leucocorie	15	4
	strabisme	4	1,2
	baisse d'acuité visuelle	6	1,8
	exophtalmie	5	1,5
	rougeur oculaire	1	0,3
	hématome périorbitaire	2	0,6
	anisocorie	3	0,9
Symptômes neurologiques	déficit moteur	10	3
	céphalées	3	0,9
	convulsions	1	0,3
	paralysie d'un nerf crânien	4	1,2
	syndrome de Claude Bernard Horner	1	0,3
	syndrome ataxo-opso-myoclonique	1	0,3
Symptômes urinaires	dysurie	4	1,2
	hématurie	10	3
	infection urinaire	1	0,3
Symptômes hématologiques	hémorragie	5	1,5
	pâleur	11	3,3
Autres	boiterie	28	8
	prise pondérale	1	0,3
	retard de croissance	6	1,8
	syndrome cave supérieur	4	1,2
	HTA	11	3,3

I.5.4 Signes cliniques en fonction de l'âge au diagnostic

Chez les nourrissons entre 0 et 1 an le tableau clinique est plus pauvre que dans les autres classes d'âge avec en moyenne 1,5 symptôme par patient. Les principaux symptômes retrouvés sont les suivants :

- une masse chez 46% des nourrissons,
- une hépatomégalie dans 17% des cas,
- des adénopathies dans 10% des cas,
- des douleurs abdominales dans 10% des cas,
- une circulation veineuse collatérale dans 10% des cas.

Dans la catégorie des jeunes enfants de 1 à 4 ans, en moyenne 2,5 symptômes sont notés par patient. Il s'agit :

- d'une masse chez 50% des enfants,
- de douleurs abdominales dans 24% des cas,
- d'une altération de l'état général dans 16% des cas,
- d'une fièvre dans 16% des cas.

Les patients entre 4 et 10 ans présentent en moyenne 2,3 symptômes au diagnostic. Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés dans ce groupe d'âge sont les suivants :

- une masse chez 43% des patients,
- des adénopathies dans 33% des cas,
- des douleurs osseuses dans 22% des cas,
- des douleurs abdominales dans 16% des cas.

Enfin, dans le groupe des 10-14 ans, le nombre de symptômes est en moyenne de 2,8 par patient et les symptômes les plus courants sont :

- des adénopathies chez 36% des patients,
- une masse dans 33% des cas,
- des douleurs osseuses dans 35% des cas,
- altération de l'état général dans 23% des cas.

I.5.5 Signes cliniques en fonction du type de tumeur

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés pour chaque type de tumeur sont représentés dans le tableau suivant (Tableau 18).

Tableau 18. Répartition des signes cliniques les plus fréquents pour chaque type de tumeur.

	Signes cliniques	% de patients présentant le symptôme
Lymphomes non hodgkiniens	adénopathie(s)	64
	altération de l'état général	36
	hyperthermie	36
	dyspnée	22
Lymphomes de Hodgkin	adénopathie(s)	92
	altération de l'état général	24
	hyperthermie	22
	splénomégalie	16
Neuroblastomes	masse	53
	douleur abdominale	37
	hyperthermie	28
	altération de l'état général	26
	douleurs osseuses	20
Rétinoblastomes	leucocorie	78
	baisse d'acuité visuelle	21
	anisocorie	16
	strabisme	15
Tumeurs rénales	douleurs abdominales	37
	hématurie	15
	altération de l'état général	10
	distension abdominale	8
Tumeurs hépatiques	hépatomégalie	78
	circulation veineuse collatérale	43
	distension abdominale	43
	masse	43
	altération de l'état général	36
Tumeurs osseuses	douleurs osseuses	72
	masse	58
	boiterie	29
	tuméfaction	10
Rhabdomyosarcomes	masse	46
	tuméfaction	40
	altération de l'état général	20

I.5.6 Signes cliniques en fonction de la gravité de la tumeur

Certains symptômes sont significativement plus fréquents dans les tumeurs métastatiques ou de haut risque que dans les tumeurs localisées ou de bas risque. Il s'agit :

- De certains signes généraux : pâleur, altération de l'état général, hyperthermie ($p < 0,001$).
- Des symptômes digestifs suivants: hépatomégalie, ascite ($p < 0,003$).
- Et d'autres symptômes particuliers tels que la paralysie d'un nerf crânien, une anisocorie ou des hématomes périorbitaires ($p < 0,03$).

I.6 Premier examen complémentaire réalisé

Pour 212 patients, un examen complémentaire a été réalisé, à l'initiative du médecin consulté. Cet examen paraclinique a pour objectif d'orienter le diagnostic étiologique. Il peut s'agir d'une analyse biologique, d'un examen d'imagerie ou d'une analyse histologique. La fréquence de ces examens est illustrée par la Figure 5.

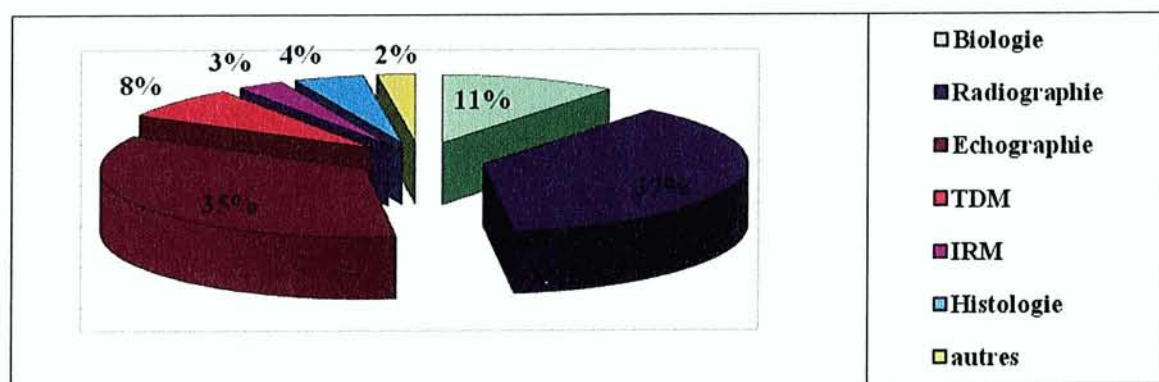


Figure 5. Répartition par type du premier examen complémentaire demandé.

I.7 Gravité de la tumeur au diagnostic

Dans la majorité des cas, la tumeur est localisée ou de bas risque au diagnostic (Tableau 19). On note cependant 2 exceptions : les tumeurs hépatiques et les neuroblastomes qui sont métastatiques ou de haut risque dans respectivement 53% et 52% des cas au diagnostic.

Tableau 19. Répartition des patients par type de tumeur en fonction du stade de gravité ou de l'extension tumorale.

	Bas risque ou localisé		Haut risque ou métastatique		Non précisé
	n	%	n	%	n
Lymphomes non hodgkiniens	13	59	7	32	2
Lymphomes de Hodgkin	44	81	10	19	0
Neuroblastomes	35	48	38	52	1
Rétinoblastomes	20	87	3	13	0
Tumeurs rénales	40	77	11	21	1
Tumeurs hépatiques	7	47	8	53	0
Tumeurs osseuses	50	77	15	23	0
Rhabdomyosarcomes	21	70	9	30	0

II Délai diagnostique

II.1 Dans la population globale

Parmi les informations collectées, la date d'apparition du symptôme révélateur est approximative pour 96 patients dont 2 pour lesquels la date est incertaine à l'échelle de plusieurs mois. La date de la première consultation est approximative pour 48 patients.

Dans notre étude, la moyenne du délai parental est de 2,8 semaines et la moyenne du délai médical est de 6,7 semaines. La différence observée entre ces deux délais est en moyenne de 4 semaines ($p < 0,001$). La moyenne du délai global est de 10 semaines (Figure 6).

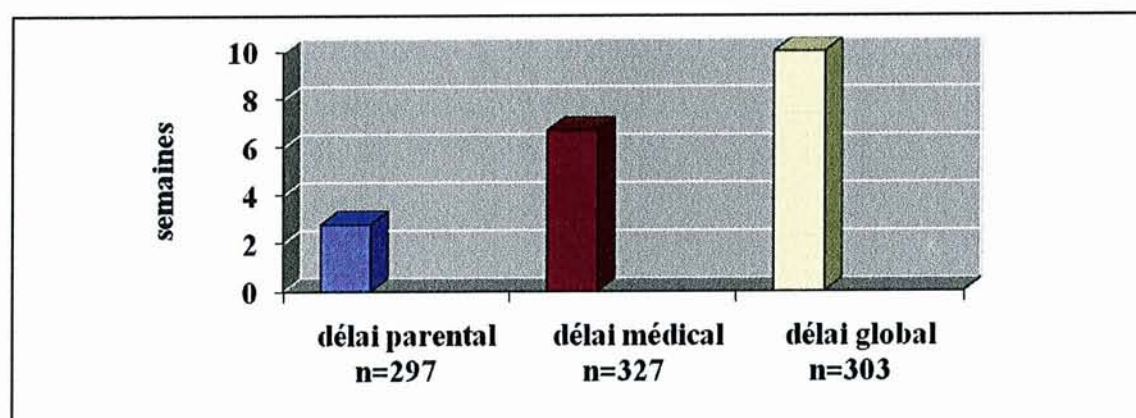


Figure 6. Moyenne des délais parentaux, médicaux et globaux dans la population étudiée (n= effectif de patients pour lesquels l'information est disponible).

II.2 Délai diagnostique en fonction du sexe

Le délai diagnostique global est plus élevé de 0,8 semaine chez les garçons, par rapport aux filles. La différence entre les deux groupes pour le délai parental est aussi de 0,8 semaine. Cependant, les différences observées ne sont pas significatives. En revanche, la moyenne du délai médical est identique entre les deux groupes (Tableau 20).

Tableau 20. Délais parentaux, médicaux et globaux en fonction du sexe des patients ; valeurs moyenne, minimale et maximale.

	Garçons n=192			Filles n=165			p
	Effectif	Moyenne	Min-Max	Effectif	Moyenne	Min-Max	
Délai parental	157	3.2	0-69	140	2.4	0-39,1	NS
Délai médical	174	6.7	0-96	153	6.8	0-86	NS
Délai global	161	10.3	0-96	142	9.5	0-90	NS

II.3 Délai diagnostique en fonction de l'âge au diagnostic

Le délai diagnostique global est le plus court chez les nourrissons (4,4 semaines). Il augmente de façon linéaire et significative avec l'âge des patients ($p < 0,01$).

Le délai parental est plus court chez les enfants de moins d'un an et dans la tranche d'âge des 4-10 ans. La différence est significative avec les deux autres groupes d'âge ($p < 0,01$).

Le délai médical est significativement plus court chez les enfants de moins de 4 ans que chez les plus de 4 ans ($p < 0,05$) (Figure 7).

Par ailleurs, le délai médical est significativement plus long que le délai parental chez les enfants de moins d'un an ($p < 0,01$) et chez les enfants de plus de 4 ans ($p < 0,01$). En revanche, la différence observée entre ces deux types de délais n'est pas statistiquement significative dans le groupe des enfants de 1 à 4 ans ($p = 0,2$).

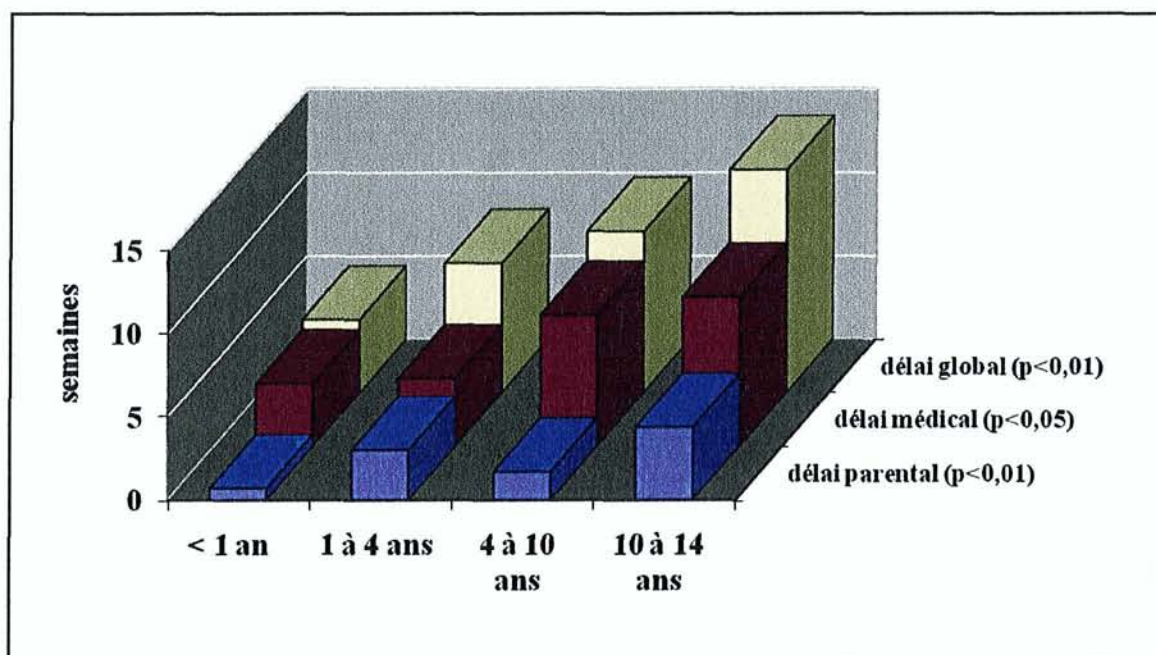


Figure 7. Moyennes des délais parentaux, médicaux et globaux en fonction de l'âge des patients.

II.4 Délai diagnostique en fonction de la date diagnostique

La moyenne du délai parental oscille entre 2 et 2,6 semaines entre 1983 et 1997 et augmente à 4,2 semaines entre 1998 et 2003 ($p=0,6$).

La moyenne du délai médical est stable au cours des 15 dernières années étudiées (autour de 7 semaines), mais est plus élevé qu'entre 1983 et 1987 (5,9 semaines).

Le délai diagnostique global est le plus élevé entre 1998 et 2003, à 11,8 semaines (Figure 8). Cependant, les différences observées entre les 4 périodes ne sont pas significatives ($p=0,4$).

En revanche, on note que la différence observée entre le délai parental et le délai médical est en moyenne de 4,1 semaines entre 1983 et 1997 ($p<0,03$). La différence observée entre ces deux délais entre 1998 à 2003 est en moyenne de 2,9 semaines ce qui n'est plus statistiquement significatif ($p=0,1$).

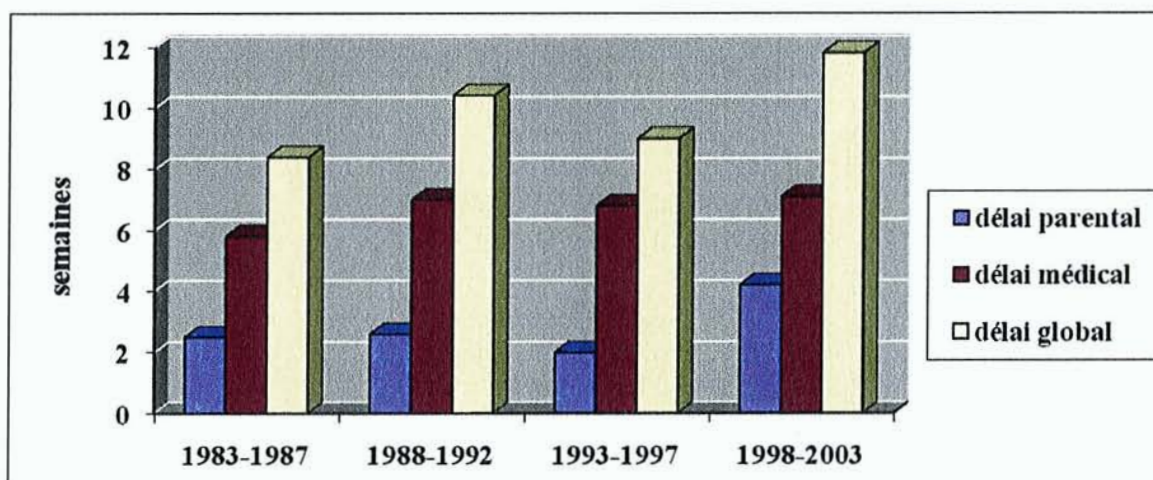


Figure 8. Moyenne des délais parentaux, médicaux et globaux en fonction de la date diagnostique.

II.5 Délai diagnostique en fonction du type histologique de la tumeur

II.5.1 Comparaison des tumeurs entre elles

Les délais diagnostiques les plus importants concernent les patients présentant :

- un lymphome de Hodgkin (15,4 semaines),
- un rétinoblastome (15,3 semaines),
- ou une tumeur osseuse (10,5 semaines).

La différence de délai diagnostique observée entre ces 3 types de tumeur et les autres tumeurs est significative ($p < 0,01$).

Les délais parentaux les plus longs sont notés en cas de :

- rétinoblastome (8,8 semaines),
- de cancer du foie (4 semaines),
- et de lymphome de Hodgkin (3,5 semaines).

La différence est significative ($p < 0,05$) par rapport aux autres tumeurs pour lesquelles le délai parental est plus court.

Les délais médicaux sont significativement allongés dans les lymphomes de Hodgkin (11,9 semaines) et les tumeurs osseuses (7,5 semaines) par rapport aux autres tumeurs ($p < 0,01$) (Figure 9).

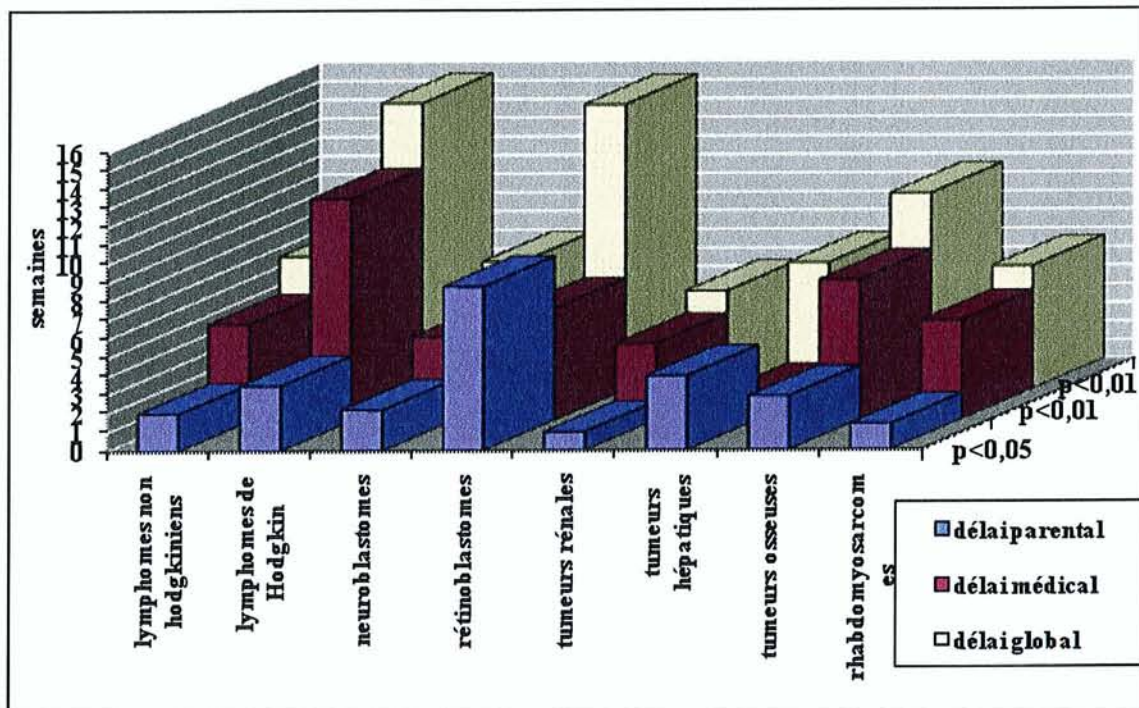


Figure 9. Moyenne des délais parentaux, médicaux et globaux par type de tumeur.

II.5.2 Comparaison des délais parentaux et médicaux par type de tumeur

Le délai parental est plus court que le délai médical pour toutes les tumeurs, en dehors des rétinoblastomes et des tumeurs hépatiques. La différence entre ces deux délais est significative pour les lymphomes hodgkiniens, les neuroblastomes, les tumeurs osseuses et les rhabdomyosarcomes. Dans les tumeurs hépatiques et les rétinoblastomes le délai médical est plus court que le délai parental. Cependant, la différence observée n'est pas statistiquement significative (Figure 10).

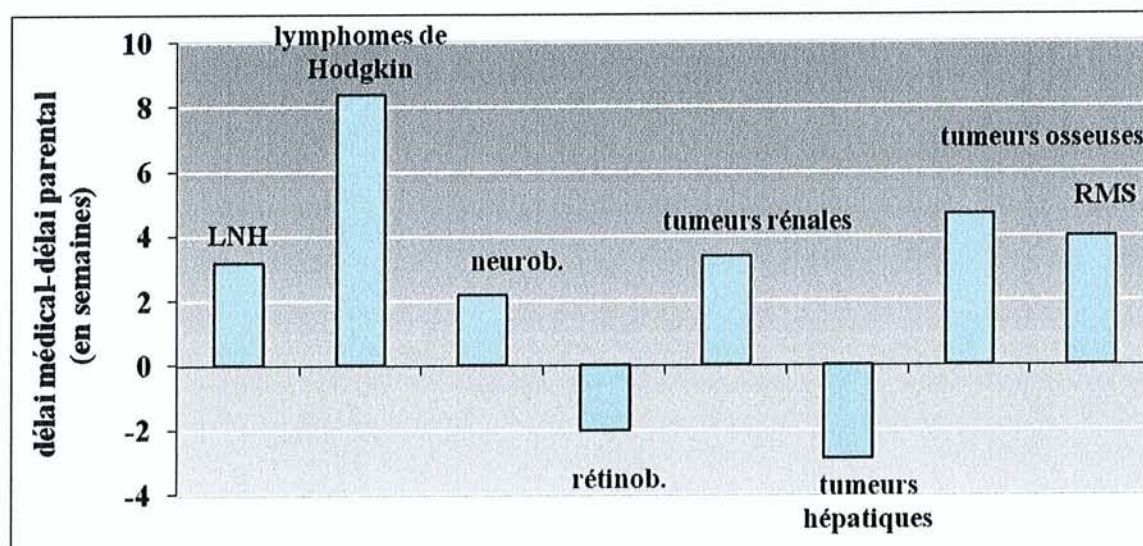


Figure 10. Moyenne des différences entre les délais médicaux et parentaux par type de tumeur. (LNH=lymphomes non hodgkiniens ; neurob=neuroblastomes ; rétinob.=rétinoblastomes ; RMS=rhabdomyosarcomes).

II.6 Délai diagnostique en fonction de la présentation clinique

L'analyse des délais diagnostiques a été réalisée chez les patients présentant l'un des huit symptômes les plus fréquents, c'est-à-dire : une masse, une adénopathie, des douleurs osseuses ou abdominales, une hyperthermie, une altération de l'état général, une boiterie ou une hépatomégalie (Tableau 21).

Le délai global est significativement plus bas chez les patients présentant une ou des adénopathies, une altération de l'état général, une hépatomégalie ou des douleurs abdominales. En revanche, le délai global est significativement plus long en cas de douleurs osseuses.

Le délai parental est significativement plus court chez les patients présentant une boiterie (1,2 semaines) par rapport aux autres patients (2,9 semaines). En revanche, pour les sept autres symptômes il n'y a pas de différence significative du délai parental, qu'ils soient présents ou absents.

Le délai médical est significativement raccourci chez les patients avec une ou des adénopathies, une hépatomégalie ou des douleurs abdominales. En revanche, il est significativement allongé chez les patients souffrant de douleurs osseuses (13 semaines, versus 8,5 semaines pour les patients n'ayant pas de douleurs osseuses).

Tableau 21. Comparaison du délai parental, du délai médical et du délai global en semaines en fonction de la présence ou de l'absence d'un signe clinique.

Présence ou absence du signe clinique		Délai parental		Délai médical		Délai global	
		moyenne	p	moyenne	p	moyenne	p
Masse	oui	2,6	NS	8,3	NS	11	NS
	non	2,8		5,8		9	
Adénopathies	oui	2,1	NS	4,6	p=0,01	7,1	p=0,007
	non	3,2		7,8		11,3	
Douleurs osseuses	oui	3	NS	9,8	p=0,04	13	p=0,05
	non	2,6		5,5		8,5	
Douleurs abdominales	oui	2,3	NS	3,1	p=0,001	5,6	p=0,0004
	non	2,8		7,1		10,4	
Hyperthermie	oui	1,8	NS	6,5	NS	8,7	NS
	non	3		6,4		9,7	
Altération de l'état général	oui	1,8	p=0,06	5,1	NS	6,9	p=0,01
	non	3		6,7		10,2	
Boiterie	oui	1,2	p=0,01	8,7	NS	9,9	NS
	non	2,9		6,2		9,5	
Hépatomégalie	oui	2,6	NS	2,8	p=0,002	4,9	p=0,001
	non	2,7		6,8		9,9	

II.7 Délai diagnostique en fonction de la gravité initiale

Dans la population globale il n'existe pas de différence significative de délai diagnostique entre les tumeurs localisées ou de bas risque et les tumeurs métastatiques ou de haut risque (Tableau 22).

Tableau 22. Moyenne, minimum et maximum des délais diagnostiques en fonction du stade de gravité de la tumeur au diagnostic.

		Bas risque (n=212)	Haut risque ou métastatique (n=95)	Valeur p
Délai parental en semaines	Moyenne	2,9	2,6	NS
	Min-Max	0-69,3	0-26,9	
Délai médical en semaines	Moyenne	6,3	6,8	NS
	Min-Max	0-96,6	0-86	
Délai global en semaines	Moyenne	9,6	9,5	NS
	Min-Max	0-96,6	0,6-90	

Lorsque l'analyse est réalisée par type de tumeur, on observe, comme illustré dans le Tableau 23 que :

- Dans les lymphomes non hodgkiniens, les délais diagnostiques sont plus courts dans les formes métastatiques que dans les formes localisées.
- Dans les lymphomes de Hodgkin et les tumeurs rénales métastatiques, le délai parental est plus court, alors que le délai médical est plus long que dans les formes localisées. Il est à noter que le délai global est comparable que la tumeur soit localisée ou métastatique.
- Dans les neuroblastomes, le délai parental est allongé dans les tumeurs de haut risque alors que le délai médical est raccourci par rapport aux tumeurs de bas risque ;
- Dans les rétinoblastomes, les tumeurs osseuses et les rhabdomyosarcomes, les délais diagnostiques sont plus longs dans les formes métastatiques que dans les formes localisées.

Tableau 23. Moyenne et écart-type des délais diagnostiques en fonction de l'extension par type de tumeur.

	effectif	Délai parental		Délai médical		Délai global	
		Moyenne	Min-Max	Moyenne	Min-Max	Moyenne	Min-Max
Lymphome non hodgkinien							
• localisé	13	2,6	0-30,3	6,6	0-32,6	9,3	0,4-51
• métastatique	7	1,2	0-2,7	3,8	0-8,7	5	0,7-8,7
Lymphome de Hodgkin							
• localisé	44	4,1	0-44,1	11,2	0,3-96	15,3	0,6-96
• métastatique	10	1	0-4,4	14,7	0,3-80	15,7	0,7-80
Neuroblastome							
• bas risque	35	1	0-4,4	5	0-20,7	5,7	0,7-21
• haut risque	38	2,8	0-26,9	4,2	0-11,4	7,4	0,6-29
Rétinoblastome							
• localisés	20	8,4	0-69,3	5	0,9-25	14,1	2-73
• métastatique	3	11,7	0,7-26	10,6	1,3-29	22,3	2,6-55
Tumeur rénale							
• bas risque	38	0,9	0-10	3,9	0-31	5,2	0-31
• haut risque	13	1,3	0-11,9	4	0,4-29	4,9	0,6-29
Tumeur hépatique							
• localisée	7	0,9	0-2,4	1	0-1,5	7,5	0,4-2,1
• métastatique	8	5,3	0,3-17	1,6	0,4-5	6,4	0,9-22
Tumeur osseuse							
• localisée	50	2,7	0-39	5,5	0-35,1	8,4	0-55,7
• métastatique	15	3,4	0-11,4	14,6	0,9-86	17,4	1,3-90
Rhabdomyosarcome							
• localisé	21	1	0-13,1	4,7	0-18,1	5,3	1,4-27
• métastatique	9	1,7	0-2,4	5,74	0,6-22	7,8	0,7-22

III Devenir des patients

III.1 Survie globale

Les patients étudiés sont répartis en trois groupes selon leur devenir (Figure 11).

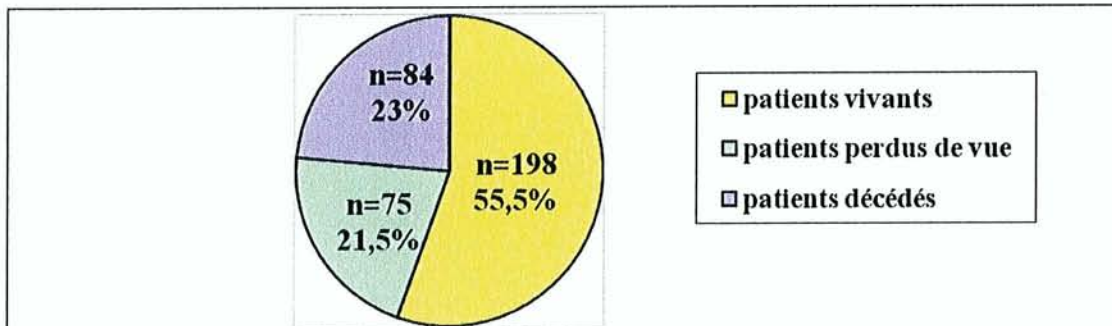


Figure 11. Devenir des patients.

Le taux de survie globale au cours des cinq premières années après la date diagnostique est illustré par la figure suivante (Figure 12). Le taux de survie globale à 5 ans dans notre population est de 79,2%.

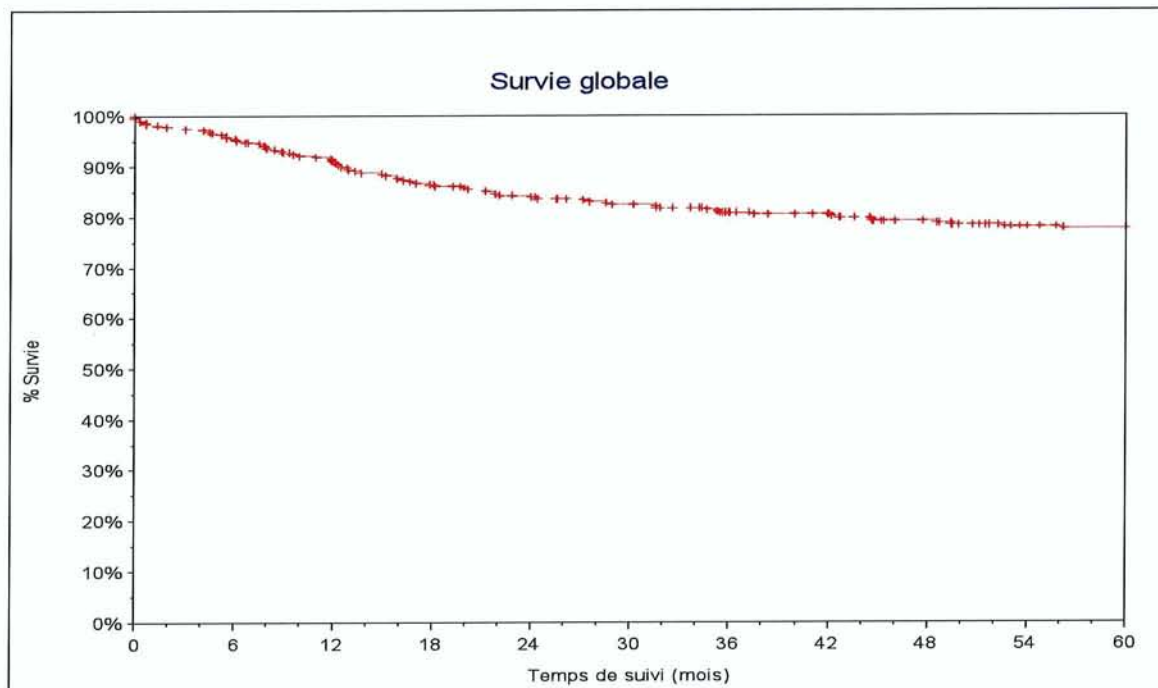


Figure 12. Représentation de la survie globale au cours des cinq premières années qui suivent le diagnostic, selon une courbe de Kaplan-Meier.

III.1.1 Patients vivants

Parmi les patients vivants, 140 (70%) sont toujours en cours de suivi, dont 4 en rémission partielle et 136 en rémission complète. Le suivi est terminé pour 59 patients (30%) considérés comme guéris. La durée moyenne de suivi est de 88 mois soit 7,3 ans.

III.1.2 Patients perdus de vue

74 patients sont perdus de vue dont 8 en rémission partielle. La durée moyenne de suivi chez ces patients est de 85 mois (7 ans).

III.1.3 Patients décédés

84 patients sont décédés dont 3 (3,5%) de complications directement liées au traitement, 26 (31%) de tumeurs réfractaires au traitement, 43 (51%) d'une récurrence tumorale et 2 (2,5%) d'un cancer secondaire. Trois patients sont décédés avant la mise en route du traitement (Figure 12). Le décès est survenu en moyenne 27,2 mois après la fin du traitement.

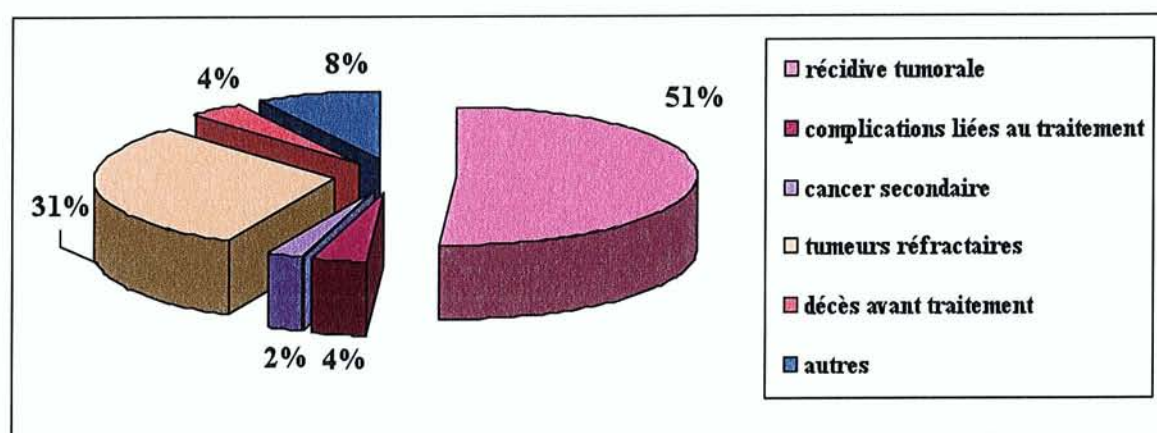


Figure 12. Etiologie des décès

III.1.4 Survie globale en fonction de l'âge au diagnostic

Il n'y a pas de différence significative de la survie en fonction de l'âge au diagnostic. Le taux de survie globale en fonction de l'âge au diagnostic est illustré par la figure suivante (Figure 13). Le taux de survie globale à 2 ans et à 5 ans figure dans le tableau suivant (Tableau 24) :

Tableau 24. Taux de survie globale à 2 ans et à 5 ans du diagnostique en fonction de l'âge auquel il a été posé.

Age au diagnostic	Taux de survie à 2 ans	Taux de survie à 5 ans
0-1 an	90%	88%
1-4 ans	79%	76%
4-10 ans	83%	80%
10-14 ans	87%	76%

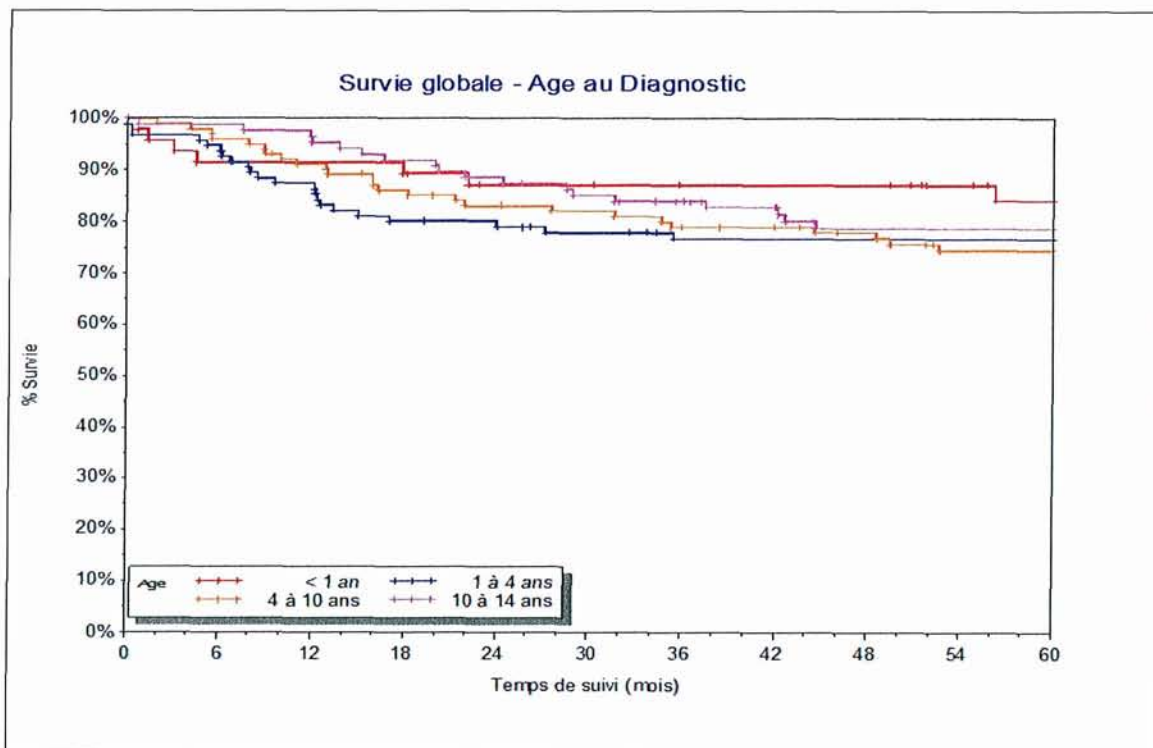


Figure 13. Représentation de la survie globale au cours des cinq premières années qui suivent le diagnostic, en fonction de l'âge au diagnostic, selon une courbe de Kaplan-Meier.

III.1.5 Survie globale en fonction de la date diagnostique

Le taux de survie globale augmente significativement tous les 5 ans ($p=0,005$) (Figure 14).

Le taux de survie globale à 2 ans est de :

- 74% entre 1983 et 1987,
- 78% entre 1988 et 1992,
- 87% entre 1993 et 1997,
- et 92% entre 1998 et 2003.

Le taux de survie globale à 5 ans est de :

- 66% entre 1983 et 1987,
- 76% entre 1988 et 1992,
- 82% entre 1993 et 1997,
- et 91% entre 1998 et 2003.

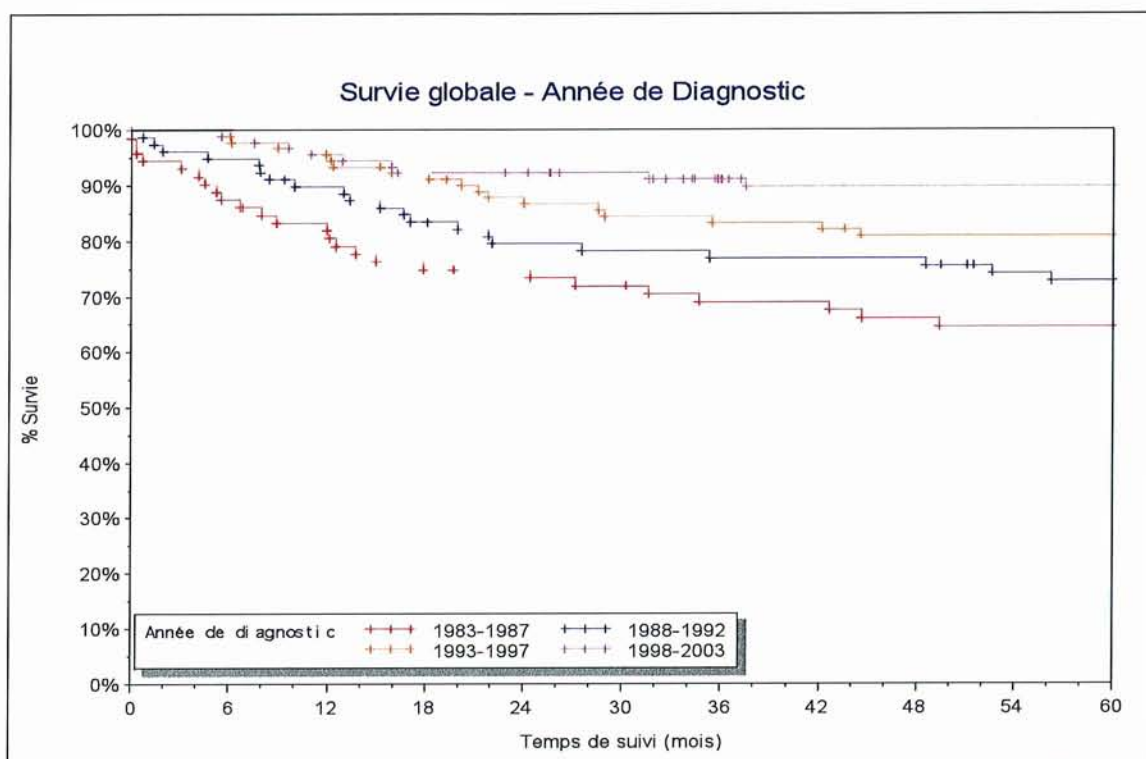


Figure 14. Représentation de la survie globale au cours des cinq premières années qui suivent le diagnostic, en fonction de la date diagnostique, selon une courbe de Kaplan-Meier.

III.1.6 Survie globale en fonction du type de tumeur

Le taux de survie à 60 mois (5 ans) est analysable pour 333 patients (Figure 15). Il est très variable en fonction du type de tumeur, allant de 60% pour les tumeurs hépatiques à 100% de survie en cas de rétinoblastome. Les différences observées sont statistiquement significatives ($p=0,001$).

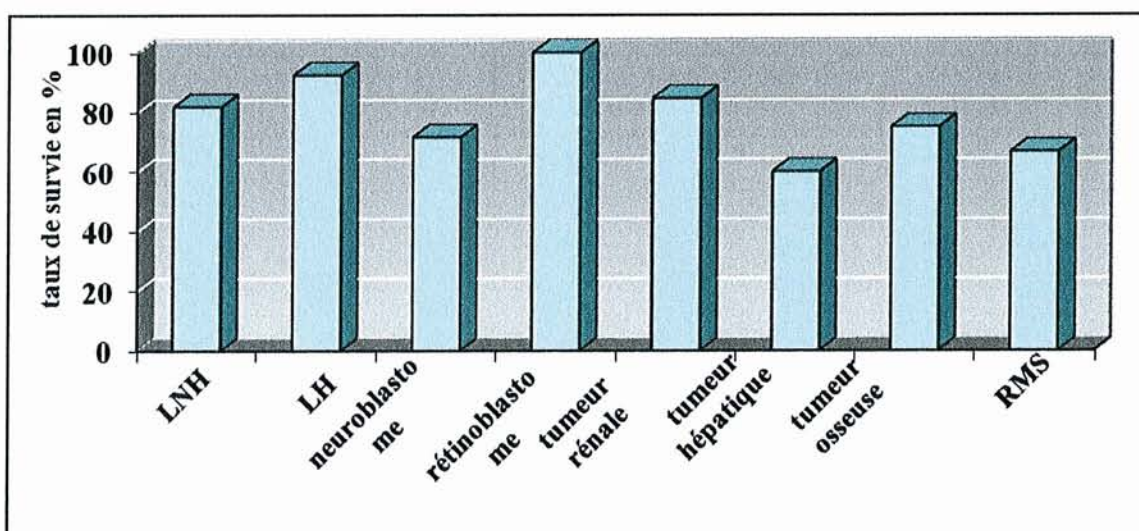


Figure 15. Taux de survie des patients à 5 ans en fonction du type de tumeur (LNH: lymphome non hodgkinien ; LH : lymphome de Hodgkin ; RMS : rhabdomyosarcome).

III.1.7 Survie globale en fonction de la gravité de la tumeur

Le taux de survie globale est significativement plus élevé en cas de tumeur de bas risque ou localisée au diagnostic ($p < 0,0001$). Le Tableau 25 décrit les taux de survie à 2 et 5 ans en fonction de la gravité de la tumeur.

Tableau 25. Taux de survie globale à 2 ans et 5 ans en fonction de la gravité de la tumeur au diagnostic.

	Taux de survie à 2 ans	Taux de survie à 5 ans
Tumeur de bas risque ou localisée	93%	88%
Tumeur de haut risque ou métastatique	62%	57%

III.2 Survie sans évènement

III.2.1 Type d'évènement

Une récurrence tumorale est notée chez 73 patients (20%). La récurrence est locale dans 16 cas, pulmonaire dans 13 cas, extra-pulmonaire dans 21 cas et non précisée dans 23 cas. L'évolution ultérieure de ces patients est décrite par la Figure 16.

Parmi les 6 patients présentant un cancer secondaire ou un deuxième cancer à distance du premier diagnostic, 2 sont décédés, 3 sont vivants, 1 est perdu de vue. Les différentes tumeurs rencontrées sont : une leucémie aigue lymphoblastique, une leucémie aigue myéloblastique, un carcinome mucoépidermoïde, un carcinome basocellulaire, un ostéosarcome et un sarcome anaplasique.

Chez 26 patients la tumeur évolue sous traitement, conduisant au décès (Tableau 26).

Tableau 26. Devenir des patients en fonction de la localisation de la récurrence tumorale qu'ils ont présentée.

	Effectif	Décès	Vivant en rémission complète	Vivant en rémission partielle	Perdu de vue
Récurrence locale	16	8 (50%)	8 (50%)	0	0
Récurrence pulmonaire	13	8 (61%)	3 (23%)	1 (7,5%)	1 (7,5%)
Récurrence extrapulmonaire	21	16 (76%)	4 (19%)	1 (5%)	0
Récurrence non précisée	23	11 (48%)	10 (43,4%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)

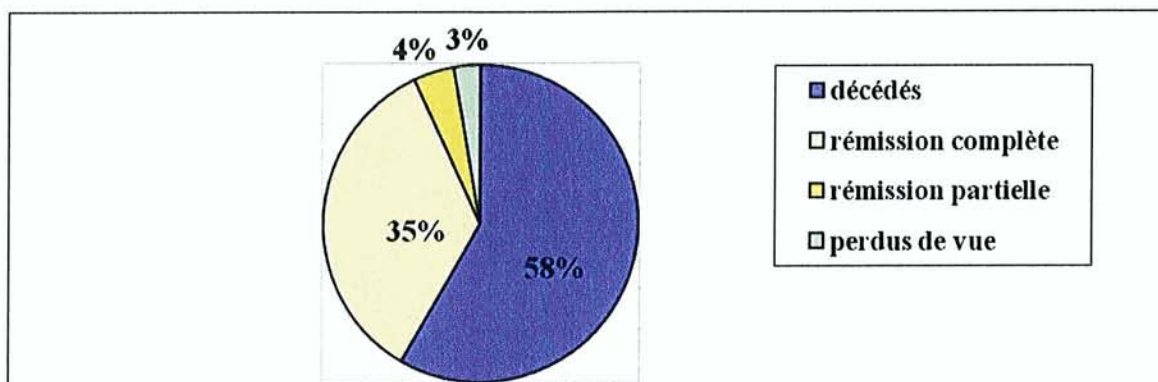


Figure 16. Devenir des patients ayant présenté une récurrence tumorale.

III.2.2 Survie sans évènement dans la population globale

Le taux de survie sans évènement, au cours des cinq années qui suivent le diagnostic, est illustré par la figure suivante (Figure 17). Le taux de survie sans évènement à 2 ans est de 73%, et de 68% à 5 ans.

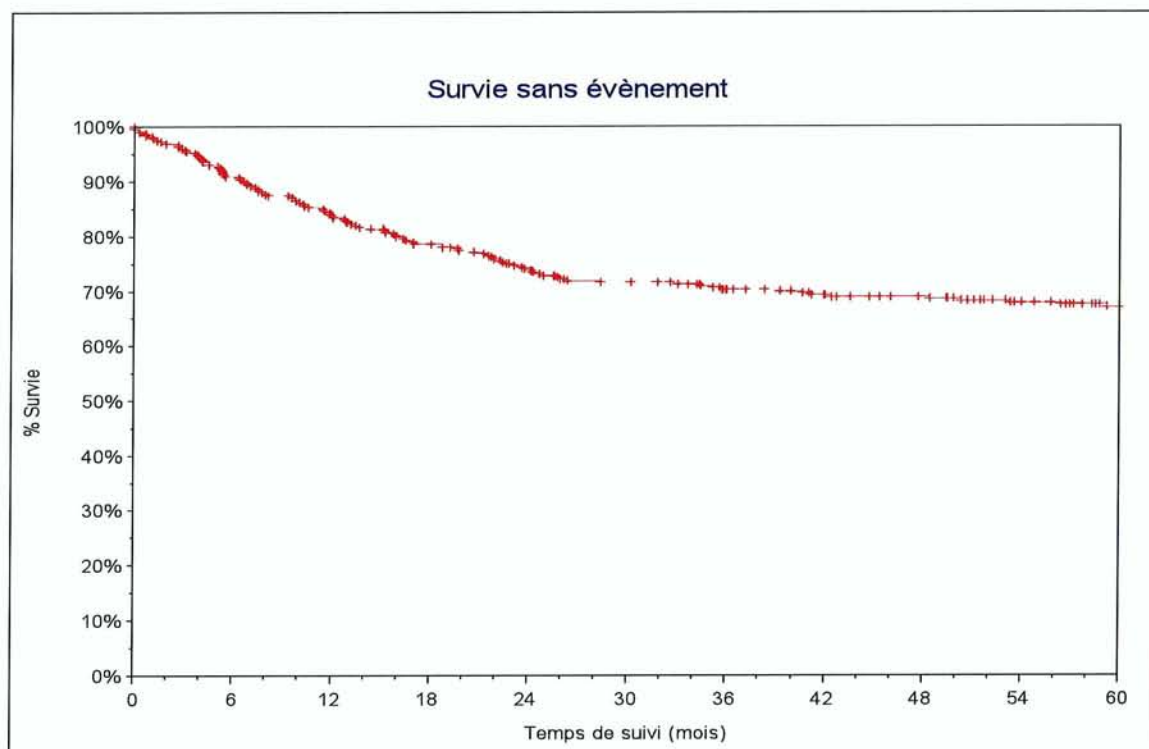


Figure 17. Représentation de la survie sans évènement au cours des cinq premières années qui suivent le diagnostic, selon une courbe de Kaplan-Meier.

III.2.3 Survie sans évènement en fonction de l'âge au diagnostic

Il n'y a pas de différence significative de la survie sans évènement en fonction de l'âge au diagnostic. Le taux de survie sans évènement en fonction de l'âge au diagnostic est illustré par la figure suivante (Figure 18).

Le taux de survie sans évènement à 2 ans et à 5 ans figure dans le tableau suivant (Tableau 27).

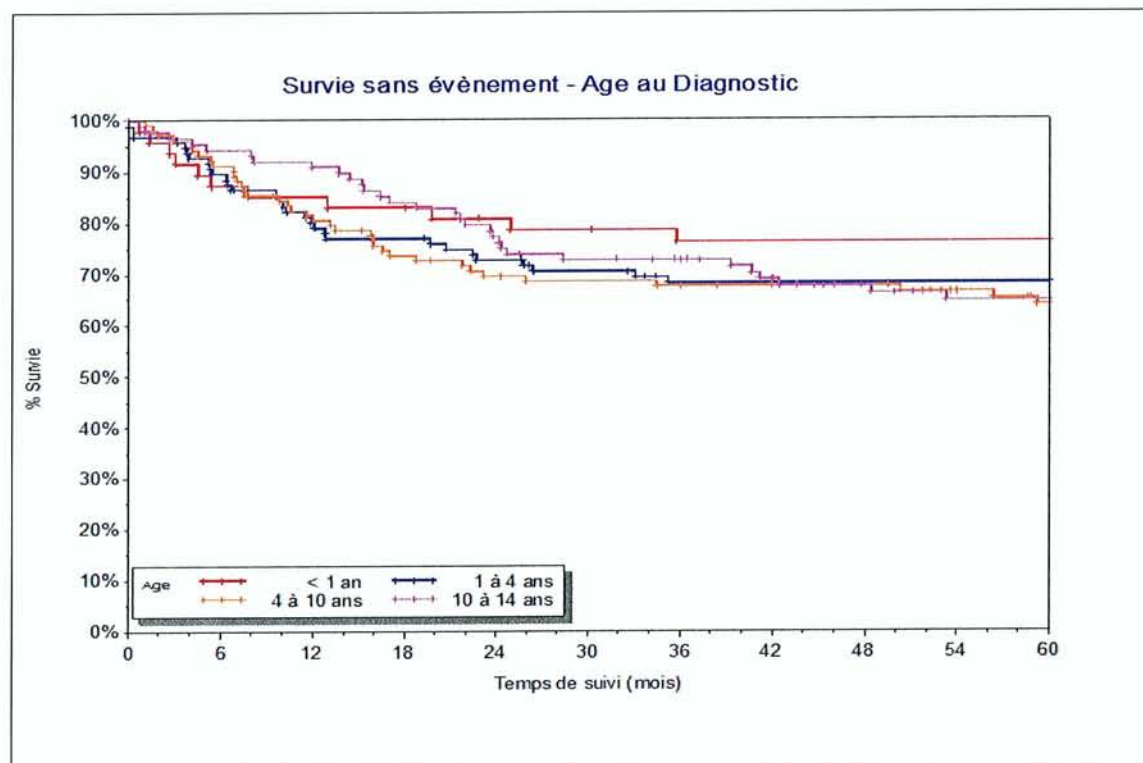


Figure 18. Représentation de la survie sans évènement au cours des 5 premières années qui suivent le diagnostic, en fonction de l'âge au diagnostic selon une courbe de Kaplan-Meier.

Tableau 27. Taux de survie sans évènement à 2 ans et à 5 ans en fonction de l'âge au diagnostic.

Age au diagnostic	Taux de survie sans évènement à 2 ans	Taux de survie sans évènement à 5 ans
0-1 an	79%	78%
1-4 ans	71%	68%
4-10 ans	68%	65%
10-14 ans	75%	65%

III.2.4 Survie sans évènement en fonction de la date diagnostique

Le taux de survie sans évènement est significativement plus élevé pour les patients dont le diagnostic a été fait entre 1998 et 2003 qu'au cours des 15 années précédentes ($p=0,005$) (Figure 19).

Le taux de survie sans évènement à 2 ans est de :

- 61% entre 1983 et 1987
- 67% entre 1988 et 1992
- 71% entre 1993 et 1997
- 88% entre 1998 et 2003

Le taux de survie sans évènement à 5 ans est de :

- 56% entre 1983 et 1987
- 64% entre 1988 et 1992
- 67% entre 1993 et 1997
- 81% entre 1998 et 2003

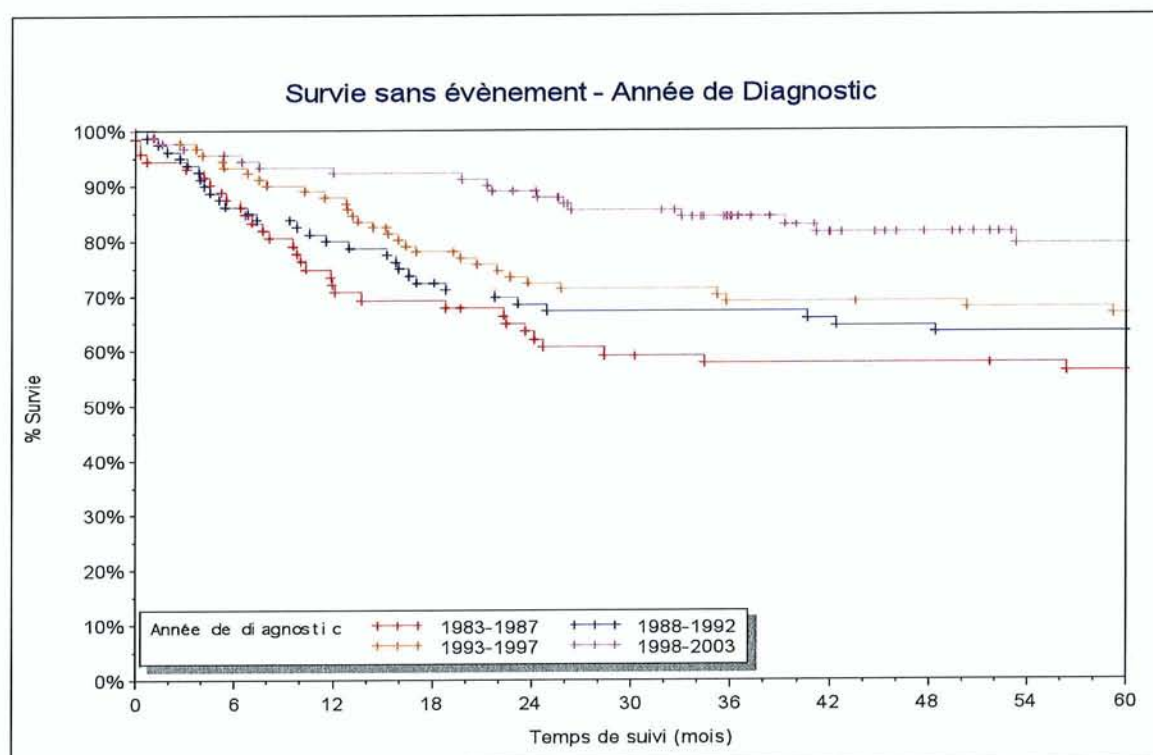


Figure 19. Représentation de la survie sans évènement au cours des 5 premières années qui suivent le diagnostic, en fonction de la date diagnostique selon une courbe de Kaplan-Meier.

III.2.5 Survie sans évènement en fonction du type de tumeur

Le taux de survie sans évènement à 5 ans est significativement différent en fonction du type de tumeur ($p=0,02$). Il est le plus élevé dans les lymphomes de Hodgkin (83%) et le plus bas dans les tumeurs hépatiques (53%). (Figure 20).

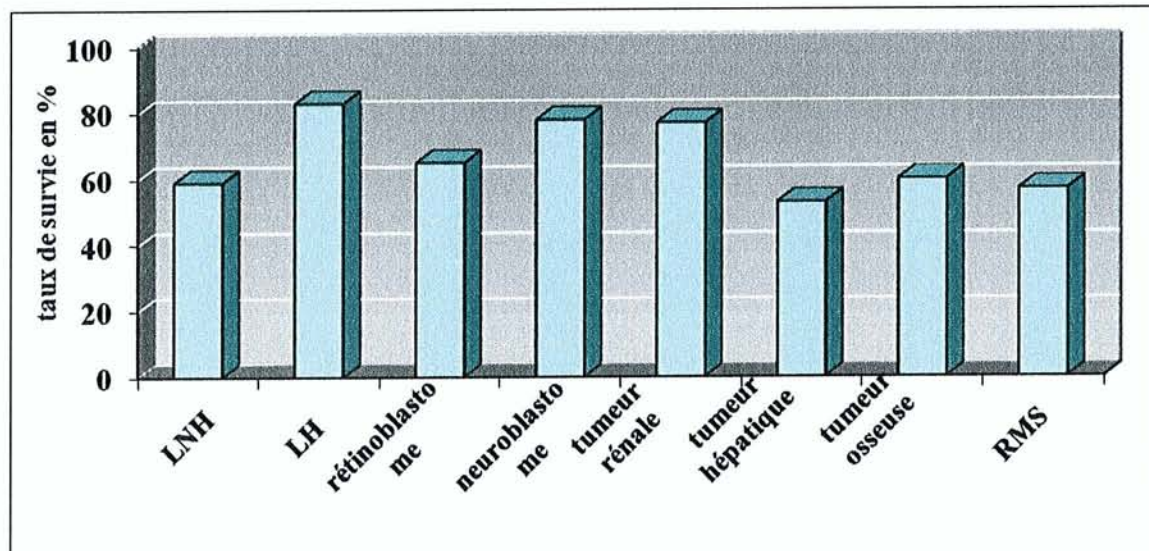


Figure 20. Taux de survie sans évènement à 5 ans en fonction du type de tumeur (LNH: lymphome non hodgkinien ; LH : lymphome de Hodgkin ; RMS : rhabdomyosarcome).

III.2.6 Survie sans évènement en fonction de la gravité de la tumeur

De la même façon que pour la survie globale, on constate que la survie sans évènement est significativement plus élevée en cas de tumeur localisée ou de bas risque ($p<0,001$).

Les taux de survie à 2 et 5 ans sont reproduits dans le tableau suivant (Tableau 28).

Tableau 28. Taux de survie sans évènement à 2 ans et à 5 ans en fonction de la gravité de la tumeur au diagnostic.

	Survie sans évènement à 2 ans	Survie sans évènement à 5 ans
Tumeur de bas risque ou localisée	82%	75%
Tumeur de haut risque ou métastatique	53%	49%

DISCUSSION

I Comparaison de notre population aux données de la littérature

I.1 Caractéristiques de la population

I.1.1 Effectif, âge et sexe

Notre étude est rétrospective comme toutes celles déjà publiées [30-34].

L'effectif de patients est dans la moyenne de ceux des autres publications. Cependant, quatre études rétrospectives sur les délais diagnostiques dans les tumeurs de l'enfant sont multicentriques et peuvent donc réunir entre 2000 et 5000 patients [30-32, 35].

L'âge moyen au diagnostic est de 6,3 ans et l'âge médian de 5,3 ans. Il est proche de ceux trouvés dans la région Auvergne (âge médian : 5 ans et 3 mois) [36]. Dans l'étude la plus récente, canadienne, l'âge moyen est plus élevé (7,7 ans) mais les patients inclus ont entre 0 et 19 ans [30, 37].

La répartition des cas de cancer par âge montre une prédominance chez les jeunes enfants (entre 0 et 4 ans) et une recrudescence qui s'amorce à l'adolescence. Ces données sont celles observées à l'échelle nationale [1, 3] et internationale [30, 38].

Le sex ratio est à 1,16 et confirme l'incidence plus importante des tumeurs chez les garçons que chez les filles [3, 30, 36, 38]. Certaines études trouvent même un sex ratio plus élevé à 1,6 [32, 35].

I.1.2 Type histologique

Dans notre étude, la répartition des différents types histologiques est biaisée car les leucémies, les tumeurs cérébrales et les lymphomes de Burkitt ont été exclus. Or, ils représentent plus de 50% des cancers de l'enfant [3, 38, 39]. Après exclusion des leucémies et des tumeurs du système nerveux central dans l'étude française sur l'incidence des cancers pédiatriques [3], la fréquence des différents types de tumeur est proche de celle observée dans notre étude (Tableau 29).

Tableau 29. Comparaison de la répartition des patients en fonction du type de cancer dans deux études.

	Desandes et al [3]		Notre étude
	Répartition des différents types de tumeurs	Répartition des différents types de tumeurs après exclusion des leucémies et des tumeurs du SNC	
Leucémies	31%	-	-
Tumeurs du système nerveux central	22%	-	-
Lymphomes	12%	25%	21,3%
Neuroblastomes	9%	19%	21%
Rétinoblastomes	2%	4%	6%
Tumeurs rénales	6%	13%	15%
Tumeurs hépatiques	1%	2%	4%
Tumeurs osseuses	6%	13%	18%
Rhabdomyosarcomes	3%	6,5%	8,5%
Tumeurs germinales	3%	6,5%	2,2%
Autres	5%	11%	4%

La répartition du type de tumeurs en fonction de l'âge est concordante avec les données épidémiologiques françaises et américaines [3, 38, 39] :

- Certaines tumeurs surviennent préférentiellement chez les jeunes enfants :
 - les neuroblastomes,
 - les rétinoblastomes,
 - les tumeurs hépatiques.
- Alors que d'autres voient leur incidence nettement augmenter à l'adolescence :
 - les tumeurs osseuses,
 - les lymphomes de Hodgkin,
 - les tumeurs germinales.

I.1.3 Tableau clinique

En dehors des rétinoblastomes, dont les signes cliniques sont tout à fait particuliers, les symptômes révélateurs d'une tumeur maligne les plus fréquents sont non spécifiques ; il s'agit d'une masse, d'adénopathies uniques ou multiples, de douleurs abdominales ou osseuses, ou plus rarement d'une altération de l'état général.

L'existence d'une masse ou d'adénopathies peut exister à tous les âges et au diagnostic de toutes les tumeurs que nous avons étudiées.

Les douleurs osseuses sont plus spécifiques des tumeurs osseuses et des neuroblastomes et sont relevés chez des enfants capables de les exprimer donc plus âgés.

Les douleurs abdominales sont en général en rapport avec la localisation tumorale et s'observent donc préférentiellement en cas de neuroblastome ou de néphroblastome.

Enfin l'altération de l'état général peut être présente dans tous les types de tumeurs, et notamment en cas de stade avancé.

Comme d'autres auteurs [35], nous avons constaté que les symptômes les plus fréquents en cas de neuroblastome sont les douleurs abdominales ou osseuses associées au développement d'une masse, le plus souvent abdominale. Les signes cliniques les plus fréquents dans les lymphomes sont les adénopathies, ou l'existence d'une masse. Enfin, plus de 70% des patients pris en charge pour une tumeur osseuse présentent des douleurs osseuses [35, 40]. Le rétinoblastome constitue une tumeur tout à fait spécifique par sa localisation et les signes cliniques qui l'accompagnent. La leucocorie est le symptôme révélateur chez 50% des enfants dans notre étude, comme dans d'autres [41, 42]. Le strabisme est le signe d'appel pour 15% de nos patients et la baisse d'acuité visuelle pour 10% de nos patients. Notre faible effectif explique sans doute la différence avec la fréquence plus élevée du strabisme (30%) retrouvée dans les deux autres cohortes précitées.

I.1.4 Niveau de gravité de la tumeur au diagnostic

Pour la plupart des tumeurs que nous avons étudiées, la proportion de tumeurs métastatiques ou de haut risque au diagnostic est de 20 à 30%. Les tumeurs hépatiques et les neuroblastomes sont d'emblée plus sévères puisque plus de la moitié des patients se présentent d'emblée avec des métastases et/ou des critères de mauvais pronostic. En revanche, les rétinoblastomes sont rarement métastatiques au diagnostic (13% des patients dans notre population).

Nos données sont proches de celles d'une étude anglaise [33], qui trouve 37% de tumeurs solides métastatiques au diagnostic parmi 64 enfants, sans précision sur le type histologique des tumeurs. Desandes et al recensent 15% de cancers métastatiques au diagnostic en France [6, 43].

I.2 Délais diagnostiques

I.2.1 Dans la population globale

Le délai parental moyen est de 2,8 semaines et le délai médical moyen est de 6,7 semaines. Le délai diagnostic moyen est de 10 semaines c'est-à-dire 2,3 mois. Il est un peu supérieur à la somme des délais parental et médical du fait de données parfois manquantes dans l'une ou l'autre de ces catégories.

Notre étude est difficilement comparable aux données de la littérature puisqu'elle est limitée à certaines tumeurs de l'enfant. Seules deux études reprennent la totalité des tumeurs de l'enfant. La première est une étude israélienne concernant 315 patients âgés de 0 à 20 ans [44]. Le délai diagnostique moyen est de 15,8 semaines, le délai parental moyen est de 4,4 semaines et le délai médical moyen est de 11,7 semaines. La deuxième étude, canadienne [30], concernant 2896 enfants âgés de 0 à 19 ans trouve un délai diagnostique global médian de 30 jours soit 4,3 semaines, une médiane du délai parental à 1,3 semaine et une médiane du délai médical à 1,1 semaine.

Les disparités entre ces études sont majeures. Tout d'abord, les délais comparés sont soit des moyennes [44] soit des médianes [30]. Les résultats basés sur la médiane semblent meilleurs car ils excluent les valeurs extrêmes et donc les retards diagnostiques très importants. Ces disparités peuvent aussi être attribuées à des systèmes de santé et des filières de prise en charge différents en fonction des pays.

I.2.2 Influence du sexe

Les délais diagnostiques ne sont pas significativement différents entre les filles et les garçons dans notre étude comme dans d'autres [30, 33, 44]. Seules deux études sont discordantes : l'une est en faveur d'une augmentation du délai diagnostique chez les garçons par rapport aux filles [31], alors que l'autre montre des délais plus longs chez les filles en cas de sarcome d'Ewing et plus longs chez les garçons en cas de lymphome non hodgkinien [35].

I.2.3 Influence de l'âge

Le délai diagnostique global augmente significativement avec l'âge. Après exclusion des résultats de la tranche d'âge 1-4 ans, il apparaît que les délais diagnostiques moyens parentaux et médicaux augmentent aussi significativement avec l'âge. La discordance observée dans la tranche d'âge 1-4 ans est probablement liée au fait que 73% des tumeurs hépatiques et 56% des rétinoblastomes surviennent dans cette tranche d'âge et représentent alors 24 % des tumeurs de ces patients. Ces deux types de tumeurs sont caractérisés par un délai parental plus long que le délai médical. Ce délai parental est aussi significativement plus important que celui observé pour les autres tumeurs.

D'autres auteurs confirment l'augmentation des délais diagnostiques avec l'âge [30-35, 44], mais ne retrouvent pas la discordance observée chez les enfants entre 1 et 4 ans.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette augmentation :

- Les localisations des tumeurs du petit enfant entraînent une expression clinique plus évidente, notamment lorsqu'il s'agit d'une masse abdominale rapidement responsable d'une distension de l'abdomen ou d'une altération de l'état général.
- Certains ont suggéré que le volume des organes étant plus petit chez les jeunes enfants, l'augmentation de leur volume du fait de la progression tumorale est visible plus rapidement [33].
- Les tumeurs les plus fréquentes du grand enfant et de l'adolescent (lymphome de Hodgkin, tumeurs osseuses) sont d'évolution naturelle plus lente que les tumeurs les plus fréquentes du petit enfant (neuroblastome, néphroblastome).
- Les adolescents, plus autonomes, occultent ou minimisent les symptômes qui peuvent passer longtemps inaperçus pour l'entourage. En revanche, la détection des symptômes chez les enfants en bas âge est directement dépendante de la vigilance des parents [30, 45].

→ <i>Le délai diagnostique augmente avec l'âge</i>
--

1.2.4 Influence du type de symptômes

Parmi les symptômes les plus fréquemment observés, celui associé aux délais diagnostiques les plus longs (délai médical et global) est la douleur osseuse.

Les symptômes associés à des délais diagnostiques plus courts (délai global et médical) sont une adénopathie, une hépatomégalie ou des douleurs abdominales.

Le faible effectif de patients pour chaque type de tumeur ne nous a pas permis d'évaluer l'influence des symptômes sur les délais diagnostiques pour chacune des familles de tumeurs. Pollock et al [35] ont pu étudier la corrélation entre les symptômes et les délais diagnostiques pour un certain nombre de tumeurs :

- En cas de neuroblastome, la survenue d'une masse abdominale est associée à un délai diagnostique global plus court.
- Les tumeurs osseuses sont diagnostiquées plus rapidement si elles se révèlent par un traumatisme.
- En cas de lymphome, l'existence d'une masse abdominale ou de symptômes respiratoires en rapport avec une compression médiastinale est associée à un délai diagnostique plus faible.

Pour Haimi et al [44], le symptôme révélateur le plus fréquent des cancers de l'enfant, en dehors des leucémies, est la douleur. Ce symptôme est aussi significativement associé à une augmentation du délai diagnostique.

→ Les douleurs osseuses et la douleur en général sont, en tant que premier symptôme, associées à un délai diagnostique plus long.

1.2.5 Influence du type de tumeur

Dans notre étude, les tumeurs pour lesquelles les délais diagnostiques (global et médical) sont les plus longs sont les lymphomes de Hodgkin, les rétinoblastomes et les tumeurs osseuses. Ces tumeurs sont d'évolution lente, peu symptomatiques initialement ou nécessitant un examen spécialisé comme un fond d'œil en cas de rétinoblastome. De plus, les tumeurs osseuses et les lymphomes de Hodgkin surviennent chez le grand enfant et l'adolescent dont les délais diagnostiques sont plus longs.

Les délais diagnostiques les plus courts concernent les tumeurs rénales, essentiellement en raison du très jeune âge des patients atteints, et de l'augmentation rapide du volume tumoral.

Les délais parentaux sont augmentés en cas de lymphome de Hodgkin, de rétinoblastome et de tumeur hépatique.

Comme nous l'avons souligné plus haut, les résultats sont très variables d'une étude à l'autre et les études sont difficilement comparables en terme d'effectif, d'échantillon, de type de cancer, de date diagnostique, et de méthode statistique (Tableau 30).

Parmi les équipes qui ont étudié les délais diagnostiques en tenant compte de la médiane, on observe que ces délais sont 3 à 5 fois plus élevés au Mexique qu'au Canada pour

les lymphomes et les rétinoblastomes. Cette différence est en grande partie liée aux inégalités des systèmes de santé entre ces deux pays. Pour les neuroblastomes, les délais diagnostiques apparaissent plus longs aux Etats-Unis qu'au Canada, probablement parce que les patients sont plus âgés dans la cohorte américaine.

Parmi les études qui tiennent compte de la moyenne des délais diagnostiques, nos résultats montrent des délais diagnostiques par type de tumeur plus importants que ceux observés en Angleterre ou aux Etats-Unis, mais plus courts que ceux observés en Israël.

Tableau 30. Comparaison des délais diagnostiques par type de tumeurs dans les principales études de la littérature.

AUTEURS	Dang-Tan et al [30]	Klein-Geltink et al [32]	Fajardo-Gutierrez et al [31]	Pollock et al [35]	Goyal et al [34]	Goddard et al [41]	Wallach et al [42]	Haimi et al [44]	Saha et al [33]	Notre étude
PAYS D'ORIGINE	Canada	Canada	Mexique	USA	Angl.	Angl.	Suisse	Israël	Angl.	France
PERIODE DE L'ETUDE	1995-2000	1995-2000	1981-1992	1982-1988	1990-2002	1993-1996	1963-2004	1993-2001	1982-1990	1983-2003
AGE DES PATIENTS	0-19 ans	0-14 ans	0-14 ans	0-29 ans	4-22 ans	0-9 ans	<5 ans	0-20 ans	0-15 ans	0-14 ans
CENTRES	Multicentrique				Monocentrique		Monocentrique			
EFFECTIF	n=2801	n=2316	n=4940	n=2665	n=103	n=100	n=139	n=315	n=236	n=357
DELAIS DIAGNOSTIQUES	MEDIANE (délai parental/médical/global)						MOYENNE (délai parental/médical/global)			
Lymphome	1,6/1,6/5,6	1,4/1/-	-/-/20					-/-/10,1	-/-/8,4	
Neuroblastome	1/1,4/4,1	0,6/0,6/-		-/-/5,4				-/-/16	-/-/5,3	2,2/4,5/6,9
Rétinoblastome	1,7/1,7/8,3		-/-/20			2,5/2/8	-/-/15,8	-/-/12,6		8,8/6/15,3
Tumeur rénale	0,4/0,8/2	0,4/0,3/-						-/-/6,7	-/-/2,5	1/4,1/5,3
Tumeur hépatique	0,4/0,7/1,8									4/1,4/6,8
Tumeur osseuse	4,3/2,1/4,7	3,9/1,4/-			-/-/15,2			-/-/17,7	-/-/8,4	2,9/7,5/10,5
Tumeur mésentérique		1,7/1/-							RMS -/-/6,6	1,4/5,3/6,6
Tumeur germinale	1/1,3/5,8	0,6/1/-								

I.2.6 Influence du niveau de gravité

Comme dans l'étude de Saha et al [33], nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les délais diagnostiques des tumeurs de bas risque ou localisées et les tumeurs de haut risque ou métastatiques. Les faibles effectifs de patients pour chaque type de tumeur ne nous ont pas permis de rechercher une corrélation par type de tumeur. Cependant, une tendance nette se dessine pour certaines tumeurs : les formes métastatiques des tumeurs osseuses et des rétinoblastomes ont des délais diagnostiques deux fois plus longs que les formes localisées. Or, certaines études montrent que plus le délai diagnostique augmente plus le risque de présenter des métastases est important, en particulier en cas de rétinoblastome [42, 46].

Les délais diagnostiques plus courts observés pour les formes métastatiques des tumeurs hépatiques et des lymphomes, suggèrent que l'agressivité de ces tumeurs conduit à une expression clinique d'emblée plus évidente.

→ Il est hautement probable que plus le délai diagnostique est long, plus le risque de métastases est élevé pour les tumeurs osseuses et les rétinoblastomes.

I.3 Devenir des patients

I.3.1 Survie globale

La survie globale à 5 ans est de 79,3% dans notre étude. Elle est plus élevée mais pas tout à fait superposable à celles d'autres études (Tableau 31), puisque nous avons exclu :

- les patients ayant une tumeur cérébrale dont le taux de survie est inférieur à la moyenne avec 64,8% de taux de survie à 5 ans en France [43].
- les patients présentant un lymphome de Burkitt dont le taux de survie est de 93,4% à 5 ans [43].
- et les patients pris en charge pour une leucémie dont le taux de survie est cependant proche de la moyenne (74,4% à 5 ans) [43].

I.3.2 Evolution de la survie globale

Notre étude confirme l'amélioration de la survie depuis 20 ans, chez les patients pris en charge pour une pathologie maligne dans l'enfance. Le taux de survie globale à 2 ans est passé de 74% entre 1983 et 1987 à 92% entre 1998 et 2003. Le taux de survie à 5 ans est, lui, passé de 66% à 92% pour les mêmes périodes ; cependant, ce dernier taux de survie est probablement surestimé du fait d'un recul insuffisant pour les patients pris en charge après l'année 2000. L'étude européenne issue du groupe de travail Eurocare montre aussi une amélioration de la survie globale à 5 ans entre la période 1983-1985 et la période 1992-1994, avec des taux de 66% et 75% respectivement [47]. De la même façon, l'étude européenne du groupe de travail ACCIS, trouve une amélioration significative des taux de survie à 5 ans dans les années 1990, par rapport aux deux décennies précédentes [39]. Enfin, une récente étude

française est aussi en faveur d'une amélioration significative du taux de survie entre le début (1990-1994) et la fin (1995-1999) des années 1990, respectivement à 72,4% et 77,7%.

L'amélioration de la survie des enfants atteints de cancers depuis les années 1970 est multifactorielle. D'une part, l'amélioration des outils diagnostiques (scanner, IRM, Pet-scanner) et la découverte de nouveaux marqueurs pronostiques, biologiques et génétiques (comme l'oncogène N-myc dans les neuroblastomes) permettent de mieux déterminer le stade de gravité de la tumeur. D'autre part, la prise en charge thérapeutique s'est considérablement modifiée, augmentant les espoirs de guérison avec :

- une standardisation des traitements,
- la rédaction de protocoles nationaux voire internationaux, permettant la centralisation de la recherche clinique multicentrique,
- une revue quasi-systématique et centralisée des l'imagerie et de l'histologie afin de diminuer les erreurs diagnostiques,
- une stratification des traitements en fonction du niveau de gravité de la tumeur. C'est ainsi que les intensifications thérapeutiques et les transplantations médullaires sont proposées dans les formes de plus mauvais pronostic, permettant d'augmenter les chances de guérison, alors que pour les patients de plus faible risque, l'intensité des traitements est diminuée, de façon à diminuer la toxicité.

Par ailleurs, l'amélioration des soins de support, qu'il s'agisse de la nutrition ou de la prévention et du traitement des infections, ainsi que la meilleure prise en charge des complications aiguës liées à la chimiothérapie, ont permis d'augmenter l'espérance de vie de ces patients [43, 47].

Enfin, l'accès aux soins s'est généralisé pour l'ensemble de la population des pays développés, notamment dans les pays de l'est de l'Europe [48].

I.3.3 Survie globale par type de tumeur

Les faibles effectifs de patients, pour chaque type de tumeur, ne permettent pas d'évaluer l'évolution des taux de survie sur la période de l'étude. Les taux de survie obtenus correspondent donc à une moyenne sur 20 ans. Ils sont peu différents des taux de survie observés en France [43], en Europe et aux Etats-Unis [47, 48] (Tableau 31).

Tableau 31. Comparaison de la survie globale en fonction du type de tumeur dans 4 études différentes

	SURVIE A 5 ANS (%)			
	Desandes et al [43] 1990-1999	Gatta et al [47] 1992-1994	Ries et al [38] 1985-1999	Notre étude 1983-2003
Lymphomes non hodgkiniens	79,8 lymphomes de Burkitt exclus	81,2 y compris lymphome de Burkitt		81,8
Lymphomes de Hodgkin	96,1	95,9	93,6	92,5
Neuroblastomes	69,9	61,3	66	71,6
Rétinoblastomes	97	95,3	94,7	100
Tumeurs rénales	86,6	84,6	90,4	84,6
Tumeurs hépatiques	71,8	74,4	55,8	60
Tumeurs osseuses	71,6	65	67,5	75
Rhabdomyosarcomes	64,5	67,4	68,2	66,7
TOTAL	75,2	74,9	74,7	79,28

I.3.4 Survie en fonction de l'âge au diagnostic

Le taux de survie à 5 ans de 88% ,que nous obtenons chez les nourrissons de moins d'un an, est discordant par rapport aux données de la littérature, car il ne prend pas en compte les leucémies aiguës et les tumeurs cérébrales. Survenant avant un an, ces cancers ont un pronostic très péjoratif qui grève le taux de survie de cette population. Ainsi, Desandes et al trouvent une survie à 5 ans de 69,9% chez les enfants de moins d'un an [43]40].

En revanche, les taux de survie, proches de 75%, que nous observons dans les autres tranches d'âge, sont comparables aux données de la littérature [43].

I.3.5 Survie en fonction de la gravité de la tumeur

Comme attendu, le taux de survie globale et sans évènement à 5 ans, des patients présentant une tumeur localisée au diagnostic, est significativement supérieur à celui des patients présentant une tumeur métastatique. Cela est conforme aux données présentées à la fois par Desandes et al, pour qui la survie à 5 ans des cancers localisés est à 79,7% et à 51,7% pour les formes métastatiques [43], ainsi que par une équipe italienne [49].

I.3.6 Suivi

La durée moyenne de suivi des patients vivants est de 7 ans dans notre étude alors qu'elle est de 10 ans et 4 mois en France [43]. 8,2% des patients sont perdus de vue à 10 ans du diagnostic en France, mais il semble exister des disparités régionales importantes. Ainsi, dans la région Rhône Alpes, la durée moyenne de suivi est de 6,8 ans entre 1987 et 1993 et

30% des patients sont perdus de vue [50], alors que dans notre étude 21,5% des patients sont perdus de vue.

Une étude européenne [47] souligne la tendance à l'augmentation du nombre de patients perdus de vue entre les années 1980 et les années 1990 (1,7% entre 1983 et 1985 versus 7,8% entre 1992 et 1994). Pourtant, le suivi de ces patients à moyen et long terme reste essentiel, d'autant plus qu'ils gardent un risque relatif de morbidité et de mortalité supérieur à celui de la population non malade dans les 25 années qui suivent leur cancer [51].

I.3.7 Evènements

Dans notre étude, la cause du décès est dans 51% des cas une récurrence tumorale, dans 31% des cas une évolution sous traitement et dans 2,5% des cas un second cancer.

La majorité des études disponibles étudient préférentiellement les causes de décès des patients ayant survécu plus de 5 ans après la fin du traitement. Les principales causes de décès sont alors les récurrences tumorales (60 à 70% des cas), les cancers secondaires (environ 10% des cas) et les complications à long terme du traitement du cancer [51-53]. Mertens et al soulignent que le taux de mortalité lié aux cancers secondaires et aux complications cardiaques et pulmonaires augmente significativement même au-delà de 25 ans après la survenue du cancer [51].

II Quels enseignements tirer de la présentation clinique ?

II.1 Diagnostic fortuit

Dans notre étude, 44% des cancers du nourrisson sont diagnostiqués de façon fortuite, à l'occasion de l'une des visites obligatoires chez le médecin dans la première année de la vie, ou lors d'un examen d'imagerie réalisé pour un autre motif (échographie anténatale ou dépistage de malformations néonatales, par exemple). Cela souligne l'importance de cette surveillance médicale systématique, qui participe sans doute à raccourcir les délais diagnostiques dans cette tranche d'âge.

II.2 Signes cliniques non spécifiques

Comme nous l'avons décrit plus haut, la majorité des enfants atteints d'un cancer se présentent avec des signes cliniques peu spécifiques, pouvant être rattachés à des pathologies bénignes plus fréquentes à cette période de la vie (infections, traumatisme, origine psychogène, etc.) [54].

Pour différencier ces symptômes d'une cause bénigne, il est donc indispensable, d'une part de savoir que le cancer n'est pas une pathologie réservée à l'adulte, et d'autre part, qu'il n'existe pas de facteurs favorisants, hormis en cas de malformations congénitales pouvant être liées au développement d'un cancer. Un cancer peut donc survenir chez un enfant dit « en bonne santé ». Au moindre doute sur l'étiologie d'un symptôme, ou en cas d'augmentation de

son intensité ou de sa fréquence, le médecin ne doit pas le banaliser mais réévaluer l'état clinique de l'enfant à quelques jours d'intervalle.

II.3 Quand penser à une pathologie tumorale devant :

II.3.1 Une adénopathie ?

La présence d'une ou plusieurs adénopathies est fréquemment retrouvée au diagnostic d'un cancer de l'enfant. Il s'agit d'un symptôme accompagnant aussi de multiples pathologies bénignes, et entre autre les infections de la petite enfance, pouvant faire errer le diagnostic. Plusieurs critères doivent faire suspecter une pathologie maligne [54] :

- La localisation des adénopathies : si elles se situent en dehors de la sphère ORL, elles doivent faire évoquer plus rapidement un processus tumoral malin.
- La taille des adénopathies doit faire pratiquer rapidement une biopsie si elle est supérieure à 2,5 cm.
- Les signes locaux associés, puisque l'existence de signes inflammatoires associés à l'adénopathie est plutôt en faveur d'une étiologie infectieuse.
- L'absence de réponse à une antibiothérapie voire l'augmentation de son volume doit faire évoquer une pathologie maligne.

En pratique, des adénopathies persistantes au delà de 2 semaines doivent faire réaliser une biopsie.

II.3.2 Une masse abdominale ?

L'existence d'une masse abdominale peut être interprétée à tort comme physiologique car certains organes intra-abdominaux sont palpables chez un enfant sain (le foie, les reins, le colon ou le sigmoïde s'ils contiennent des selles). Certaines caractéristiques de cette masse doivent inciter à réaliser des examens complémentaires, notamment une échographie abdominale et/ou un abdomen sans préparation :

- Une masse d'apparition récente associée à une augmentation rapide de sa taille ;
- Une masse associée à d'autres symptômes (altération de l'état général, douleurs abdominales ou adénopathies). L'absence de douleurs abdominales ne doit cependant pas faire éliminer le diagnostic de pathologie tumorale.

II.3.3 Une douleur ?

Les douleurs, en particulier lorsqu'elles sont abdominales, sont des plaintes très fréquentes chez les enfants dès qu'ils sont en âge de les exprimer. Elles sont le plus souvent bénignes, en rapport avec des troubles du transit ou un épisode infectieux. Elles peuvent être révélatrices d'une urgence chirurgicale (appendicite aiguë, invagination intestinale le plus souvent), bien connues du grand public et donc rapidement suspectées par les parents. Les douleurs osseuses ont en général une cause organique qu'il faut rechercher activement. Elles sont le plus souvent secondaires à un traumatisme, ou peuvent être dues à une infection ou à

une pathologie inflammatoire. Les douleurs dites de croissance restent bien sûr un diagnostic d'élimination.

Les douleurs sont aussi retrouvées chez 35% des enfants pris en charge pour une tumeur maligne. Certaines de leurs caractéristiques doivent inciter les parents à consulter rapidement et les médecins à réaliser un examen d'imagerie et un bilan biologique :

- L'apparition spontanée de la douleur, sans notion de traumatisme ;
- L'horaire inflammatoire et surtout les réveils nocturnes dus à cette douleur ;
- L'augmentation progressive de son intensité et/ou la consommation croissante d'analgésiques pour la soulager ;
- La persistance de cette douleur pendant plusieurs jours.

III Quels enseignements tirer des délais diagnostiques ?

III.1 Evolution des délais diagnostiques

Les délais diagnostiques ne diminuent pas au fil des années. Le délai global moyen est passé de 8,4 semaines dans la période 1983-1987 à 11,8 semaines entre 1998 et 2003. La raison principale est l'augmentation du délai parental qui passe de 2,5 semaines à 4,2 semaines, alors que le délai médical augmente plus modérément, passant de 5,8 à 7,1 semaines.

Nos résultats sont contradictoires avec ceux des auteurs qui ont analysé l'évolution des délais diagnostiques. Dang Tan et al, montrent une diminution significative des délais diagnostiques globaux dans les cancers de l'enfant avec une médiane à 34 jours (4,8 semaines) en 1995, et une médiane à 26 jours (3,7 semaines) en 2000 [30]. Wallach et al confirment la diminution significative au fil du temps des délais diagnostiques pour les rétinoblastomes : ils sont passés de 29 semaines entre 1963 et 1983 à 15 semaines entre 1984 et 1993 et à 9,4 semaines entre 1994 et 2003 [42].

Et pourtant, en France, les réformes du système de santé ont visé ces 20 dernières années à homogénéiser l'accès aux soins sur le territoire, et à le rendre possible pour tous, avec entre autre :

- La mise en place de la couverture médicale universelle.
- Des mesures incitant les médecins à s'installer dans les régions peu attractives.
- Le développement de réseau de soins.
- La désignation officielle de centres de compétence, par type de pathologie, devant simplifier l'accès aux services spécialisés pour les malades et les médecins traitants.
- Une augmentation et une modernisation de l'équipement radiologique. Ainsi, en Lorraine, le nombre de scanner a été augmenté de 30% et le nombre d'IRM a été multiplié par 4 entre 1992 et 2005 [55].

Par ailleurs, l'importance du délai médical, qui reste supérieur au délai parental depuis 20 ans, pose la question de la prise en charge des enfants par notre système de santé, d'autant plus que d'autres pays présentent des délais médicaux plus courts que les délais parentaux [30, 32, 41].

Un trop grand nombre de données manquantes ne nous ont pas permis d'évaluer la proportion d'enfants adressés par un médecin généraliste, un pédiatre, un service d'accueil des urgences, ou un autre spécialiste, pour rechercher une éventuelle corrélation avec les délais diagnostiques. Dans la littérature, une étude est en faveur de délais diagnostiques plus courts pour les enfants vus initialement par un pédiatre [44]. Pour d'autres auteurs [32], les délais diagnostiques sont significativement plus longs chez les patients vus par un médecin généraliste par rapport à ceux pris en charge dans un service d'urgences.

III.2 Pourquoi améliorer les délais diagnostiques ?

Alors même que la survie des enfants atteints de cancer s'améliore significativement d'année en année, grâce aux progrès thérapeutiques, 20% d'entre eux décèdent encore de leur maladie. La morbidité liée à la survenue de cette maladie grave augmente aussi le risque de décès jusqu'à plus de 25 ans après la guérison [51], et peut altérer la qualité de vie de ces patients devenus adultes.

A l'inverse des adultes, dont les facteurs de risque de cancer, bien identifiés (alcool, tabac, obésité), sont la cible de campagne de prévention, les facteurs de risque de cancer chez l'enfant connus à ce jour sont d'origine génétique, ou liés à des pathologies congénitales prédisposantes. Il est donc impossible de limiter ces facteurs de risque.

L'enjeu que représente l'amélioration des délais diagnostiques est donc de taille. Cela devrait permettre :

- De diminuer la gravité des tumeurs à la prise en charge et donc de diminuer la morbi-mortalité de ces enfants.
- D'améliorer le ressenti des patients et de leur famille. Un retard au diagnostic aggrave le sentiment de culpabilité des parents, déjà présent lorsqu'un diagnostic grave leur est annoncé [56].
- De diminuer le retard à la mise en route du traitement. En effet, certains enfants arrivent dans le centre spécialisé avec une pathologie évoluée et des complications responsables de dysfonctionnements d'organes majeurs, qui vont nécessiter des mesures de réanimation, retardant l'institution du traitement spécifique.
- De réduire le coût humain et financier pour la société. Il est bien sûr très difficile à évaluer, mais la nécessité d'effectuer des traitements plus intensifs dans les cancers métastatiques ou de haut risque implique :
 - Un coût de traitement plus élevé.
 - Un risque de séquelles à moyens et long terme plus important, la prise en charge incombant naturellement à la société. Ces séquelles peuvent nécessiter par exemple, une transplantation d'organe (rein, cœur), un appareillage spécifique et coûteux (prothèse orthopédique par exemple), une prise en charge de l'hypofertilité par les techniques de procréation médicalement assistée [6, 57].

III.3 Comment améliorer les délais diagnostiques ?

Plusieurs pistes peuvent être explorées pour améliorer les délais diagnostiques des cancers de l'enfant :

- L'information des parents et des professionnels en charge d'enfants est essentielle devant l'augmentation du délai parental. Une meilleure connaissance des signes d'appel permettrait sans doute un recours plus rapide au médecin traitant. Une brochure sur les signes d'appel des cancers de l'enfant pourrait être réalisée et diffusée, notamment aux enseignants avec lesquels les enfants passent la majeure partie de leurs journées.
- La formation médicale doit être adaptée. Dans notre étude, le délai médical est plus long que le délai parental, ce qui est aussi décrit par Haimi et al [44], alors que les résultats canadiens sont en faveur d'un délai médical plus court que le délai parental [30].

Les pédiatres ne sont pas toujours reconnus par leurs confrères et les parents comme des spécialistes à part entière. Ainsi, les pédiatres libéraux ne suivent régulièrement que 20% des enfants entre 0 et 18 ans en France (contre 90 % en Suisse, 80 % en Espagne, 50 % en Allemagne), et suivent ponctuellement 40 à 60% des enfants entre 0 et 2 ans [58]. Ce phénomène est sans doute accentué par la diminution constante du nombre de pédiatres libéraux, évaluée à 30% entre 1995 et 2007.

La place de la pédiatrie dans la formation théorique et pratique des médecins généralistes est très limitée et quasiment inexistante pour les autres spécialistes. Et pourtant, les enfants ne sont pas des adultes miniatures. Ils peuvent présenter des pathologies tout à fait spécifiques de leur âge. Dans ce contexte, il semble légitime de préconiser, d'une part une formation pédiatrique plus approfondie dans le cursus général, et d'autre part le recours plus fréquent au pédiatre pour le suivi médical des 0-18 ans.

- Les consultations médicales systématiques et régulières doivent être encouragées, entre autre chez les jeunes enfants. Une consultation annuelle d'ophtalmologie pourrait être proposée chez les enfants de moins de 3 ans, pour permettre, en plus du dépistage de masse des troubles visuels, un dépistage plus précoce des rétinoblastomes.

IV Les limites de notre étude

Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective. Les données recueillies sont donc dépendantes de la qualité et de l'exhaustivité des informations disponibles dans les dossiers médicaux, même si peu de patients sont perdus de vue.

Le recensement des patients incluables dans l'étude a été effectué à partir du registre lorrain des cancers de l'enfant, limité aux enfants entre 0 et 14 ans. Il manque donc, pour avoir une vue d'ensemble de la population pédiatrique, les données concernant les adolescents jusqu'à 18 ans. Ces patients, qui sont pourtant pris en charge depuis plusieurs années dans les services pédiatriques, ont des caractéristiques propres notamment en terme de type de tumeur (proportion plus importante des tumeurs mésoenchymateuses, par exemple).

S'agissant du symptôme révélateur, l'information est parfois manquante ou incomplète, diminuant l'effectif de patients exploitables pour les calculs statistiques.

S'agissant des délais diagnostiques, ils sont approximatifs pour plus de la moitié des patients. Cependant, ces approximations restent en général inférieures à 7 jours.

Par ailleurs, le caractère rétrospectif de l'étude ne nous a pas permis de tester tous les facteurs corrélés aux délais diagnostiques, comme le niveau socioéconomique des parents ou le niveau de compétence en pédiatrie du premier médecin consulté.

Le recueil n'a concerné qu'une partie des cancers de l'enfant, rendant parfois difficiles les comparaisons avec les autres études de la littérature, et biaisant certains résultats, notamment sur le devenir des patients.

Enfin, les données s'étalant sur 20 ans, le recul et la durée de suivi ne sont pas homogènes dans notre population. Cela renforce la nécessité de poursuivre le suivi de ces patients et de centraliser leurs données à l'échelle nationale, européenne et internationale.

CONCLUSION

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer, de façon rétrospective, l'évolution des délais diagnostiques des cancers de l'enfant, en dehors des tumeurs cérébrales, des leucémies et des lymphomes de Burkitt, au sein d'une population de 357 enfants traités dans un même service entre 1983 et 2003.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher les facteurs corrélés aux délais diagnostiques et l'impact de ces délais sur la survie des patients, et d'identifier les signes d'appel les plus fréquents.

Les délais diagnostiques augmentent au fil des années, ce qui est une tendance inquiétante devant le développement constant des outils diagnostiques. Les facteurs corrélés à un délai diagnostique majoré sont : l'âge, certains types de tumeurs (rétinoblastomes, lymphomes de Hodgkin et tumeurs osseuses), et l'existence de douleurs osseuses comme symptôme révélateur.

L'impact des délais diagnostiques sur le stade de la tumeur au diagnostic et la survie n'est pas clairement démontré, les effectifs étant trop faibles pour obtenir des résultats statistiquement significatifs. Il apparaît cependant que, pour certaines tumeurs (notamment les tumeurs osseuses et les rétinoblastomes), les stades métastatiques ont des délais diagnostiques bien plus importants que les stades localisés.

Enfin, notre étude confirme que les symptômes révélateurs des cancers de l'enfant sont non spécifiques, nécessitant une vigilance accrue de la part des médecins.

En conclusion, ces résultats doivent justifier une politique d'information des parents et des professionnels en charge d'enfants sur les principaux signes d'appel des cancers de l'enfant. Un recours plus fréquent et plus précoce au pédiatre devrait être encouragé, parallèlement à une meilleure formation des médecins généralistes et spécialistes aux pathologies pédiatriques graves.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sommelet, D., J. Clavel, and B. Lacour, *Apport des registres nationaux des cancers de l'enfant : surveillance et recherche*. Arch Pediatr, 2005. **12**(6): p. 814-6.
2. Lacour, B., et al., [*Lorraine childhood cancer registry: incidence, survival 1983-1999*]. Arch Pediatr, 2005. **12**(11): p. 1577-86.
3. Desandes, E., et al., *Cancer incidence among children in France, 1990-1999*. Pediatr Blood Cancer, 2004. **43**(7): p. 749-57.
4. Steliarova-Foucher, E., et al., *International Classification of Childhood Cancer, third edition*. Cancer, 2005. **103**(7): p. 1457-67.
5. Kalifa, C., et al., *Cancers de l'enfant*. 2008, Paris: Flammarion Médecine-Sciences. 378 pp.
6. Pizzo, P.A. and D.G. Poplack, *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. 2002, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1692 pp.
7. Magrath, I.T., *Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children*, in *Principles and practice of pediatric oncology (4th ed.)*, L.W. Wilkins, Editor. 2002: Philadelphia. p. 661-706.
8. SFCE, *Protocole LBM 2001, modifié en 2003 : Recommandations thérapeutiques de la SFCE pour le traitement des lymphomes et leucémies à cellules B matures de l'enfant*. 2003.
9. SFCE, *ALCL99 : Protocole international pour le traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules de l'enfant*. 2006.
10. Hudson, M.M. and S.S. Donaldson, *Hodgkin's disease*, in *Principles and practice of pediatric oncology (4th ed.)*, L.W. Wilkins, Editor. 2002: Philadelphia. p. 637-660.
11. SFCE, *Recommandations thérapeutiques pour le traitement de la maladie de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent (MDH03)*. 2004.
12. Brodeur, G.M. and J.M. Maris, *Neuroblastoma*, in *Principles and practice of pediatric oncology (4th ed.)*, L.W. Wilkins, Editor. 2002: Philadelphia. p. 895-938.
13. ESIOP-Neuroblastome, *Etude LNESG2 : recommandations pour le traitement des patients porteurs d'un neuroblastome localisé opérable d'emblée et analyse des facteurs pronostiques*. 2004.
14. SFOP, *Etude TMZ-NB 01 : étude de phase II du TEMOZOLOMIDE (TMZ) (TemodalTM) chez les patients de plus de 1 an porteurs d'un neuroblastome de haut risque réfractaire ou en rechute*. 2002.
15. Hurwitz, R.L., et al., *Retinoblastoma*, in *Principles and practice of pediatric oncology (4th ed.)*, L.W. Wilkins, Editor. 2002: Philadelphia. p. 825-846.
16. Curie, I., *Essai IC-2003 : Traitements conservateurs dans le rétinoblastome*. 2005.
17. Grundy, P.E., et al., *Renal tumors*, in *Principles and practice of pediatric oncology (4th ed.)*, L.W. Wilkins, Editor. 2002: Philadelphia. p. 865-894.
18. SIOP, *Néphroblastomes : recommandations thérapeutiques des tumeurs rénales pédiatriques de stade I, II et III d'histologie de bas risque; de stade I d'histologie de risque intermédiaire; de stade I, II et III d'histologie de haut risque; de stade IV et V*. 2003.
19. Tomlinson, G.E. and M.J. Finegold, *Tumors of the liver*, in *Principles and practice of pediatric oncology (4th ed.)*, L.W. Wilkins, Editor. 2002: Philadelphia. p. 847-864.
20. SIOP, *Etude SIOPEL 4 : Chimiothérapie pré-opératoire intensifiée et chirurgie radicale pour les hépatoblastomes de haut risque de l'enfant*. 2006.

21. Ginsberg, J.P., et al., *Ewing's sarcoma family of tumors : Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors*, in *Principles and practice of pediatric oncology (4th ed.)*, L.W. Wilkins, Editor. 2002: Philadelphia. p. 973-1016.
22. Link, M.P., M.C. Gebhardt, and P.A. Meyers, *Osteosarcoma*, in *Principles and practice of pediatric oncology (4th ed.)*, L.W. Wilkins, Editor. 2002: Philadelphia. p. 1051-1090.
23. FNCLCC, *Etude Intergroupe (SFCE/GSF-GETO) OS2006 Zolédronate-Ostéosarcome : Protocole de traitement des ostéosarcomes de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte comportant un essai randomisé et des études biologiques*. 2007.
24. FNCLCC, *Protocole OS2004 : Protocole d'exploration et de traitement des ostéosarcomes de l'adulte et de l'enfant*. 2004.
25. FNCLCC, *Protocole Euro-EWING 99, 8ème version : Protocole de traitement des tumeurs d'Ewing : essais randomisés avec évaluation médico-économique*. 2003.
26. Wexler, L.H., W.M. Crist, and L.J. Helman, *Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas*, in *Principles and practice of pediatric oncology (4th ed.)*, L.W. Wilkins, Editor. 2002: Philadelphia. p. 939-972.
27. EpSSG, *Recommandations « RMS 2005 » pour les rhabdomyosarcomes localisés non randomisés avec étude du profil d'expression génomique des tumeur*. 2005.
28. EpSSG, *EpSSG NRSTS 2005 protocol*. 2005.
29. Cushing, B., et al., *Germ cell tumors*, in *Principles and practice of pediatric oncology (4th ed.)*, L.W. Wilkins, Editor. 2002: Philadelphia. p. 1091-1114.
30. Dang-Tan, T., et al., *Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada*. *Pediatr Blood Cancer*, 2008.
31. Fajardo-Gutierrez, A., et al., *Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer*. *Med Pediatr Oncol*, 2002. **39**(1): p. 25-31.
32. Klein-Geltink, J.E., et al., *Waiting times for cancer care in Canadian children: impact of distance, clinical, and demographic factors*. *Pediatr Blood Cancer*, 2005. **44**(4): p. 318-27.
33. Saha, V., et al., *Determinants of symptom interval in childhood cancer*. *Arch Dis Child*, 1993. **68**(6): p. 771-4.
34. Goyal, S., et al., *Symptom interval in young people with bone cancer*. *Eur J Cancer*, 2004. **40**(15): p. 2280-6.
35. Pollock, B.H., J.P. Krischer, and T.J. Vietti, *Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors*. *J Pediatr*, 1991. **119**(5): p. 725-32.
36. Gembara, P., et al., *Les cancers de l'enfant dans la region Auvergne: etude retrospective de 1986 a 1991*. *Arch Pediatr*, 1995. **2**(7): p. 622-7.
37. Thulesius, H., J. Pola, and A. Hakansson, *Diagnostic delay in pediatric malignancies--a population-based study*. *Acta Oncol*, 2000. **39**(7): p. 873-6.
38. Ries, L., et al., *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, ed. S.P. National Cancer Institute. 1999, Bethesda, MD: NIH.
39. Steliarova-Foucher, E., et al., *Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study*. *Lancet*, 2004. **364**(9451): p. 2097-105.
40. Guerra, R.B., et al., *Comparative analysis between osteosarcoma and Ewing's sarcoma: evaluation of the time from onset of signs and symptoms until diagnosis*. *Clinics*, 2006. **61**(2): p. 99-106.
41. Goddard, A.G., J.E. Kingston, and J.L. Hungerford, *Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome*. *Br J Ophthalmol*, 1999. **83**(12): p. 1320-3.

42. Wallach, M., et al., *Shorter time to diagnosis and improved stage at presentation in Swiss patients with retinoblastoma treated from 1963 to 2004*. Pediatrics, 2006. **118**(5): p. e1493-8.
43. Desandes, E., et al., *Childhood cancer survival in France, 1990-1999*. Eur J Cancer, 2008. **44**(2): p. 205-15.
44. Haimi, M., M. Peretz Nahum, and M.W. Ben Arush, *Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children*. Pediatr Hematol Oncol, 2004. **21**(1): p. 37-48.
45. Dang-Tan, T. and E.L. Franco, *Diagnosis delays in childhood cancer: a review*. Cancer, 2007. **110**(4): p. 703-13.
46. Chantada, G., et al., *Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country*. Arch Dis Child, 1999. **80**(2): p. 171-4.
47. Gatta, G., et al., *Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study*. J Clin Oncol, 2005. **23**(16): p. 3742-51.
48. Gatta, G., et al., *Childhood cancer survival in Europe and the United States*. Cancer, 2002. **95**(8): p. 1767-72.
49. Viscomi, S., et al., *Population-based survival after childhood cancer diagnosed during 1970-98: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy*. Haematologica, 2003. **88**(9): p. 974-82.
50. Berger, C., et al., *Les cancers de l'enfant de la région Rhône-Alpes : incidence et survie 1987-1999*. Arch Pediatr, 2006. **13**(2): p. 121-9.
51. Mertens, A.C., *Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **48**(7): p. 723-6.
52. Mertens, A.C., et al., *Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol, 2001. **19**(13): p. 3163-72.
53. Dama, E., et al., *Cause of mortality in five-year survivors of childhood cancer in North-West Italy, 1967-1999*. Pediatr Blood Cancer, 2008. **50**(4): p. 937.
54. Vietti, T.J. and C.P. Steuber, *Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer*, in *Principles and practice of pediatric oncology (4th ed.)*, L.W. Wilkins, Editor. 2002: Philadelphia. p. 149-160.
55. *Schéma Régional d'Organisation Sanitaire (SROS) de Lorraine - 3ème génération*, ARH-Lorraine, Editor. 2006.
56. Dixon-Woods, M., et al., *Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer*. Lancet, 2001. **357**(9257): p. 670-4.
57. Davies, S.M., *Subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) studies*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **48**(7): p. 727-30.
58. Sommelet, D., *L'enfant et l'adolescent : un enjeu de société, une priorité du système de santé*. 2006, Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille: Paris.

VU

NANCY, le **3 juin 2008**

Le Président de Thèse

Professeur **P. BORDIGONI**

NANCY, **5 juin 2008**

Le Doyen de la Faculté de Médecine,
Par délégation,

Professeur **H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **9 juin 2008**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

RESUME DE LA THESE

Objectifs : Evaluer l'évolution des délais diagnostiques parentaux, médicaux et globaux des tumeurs les plus fréquentes rencontrées chez l'enfant, hormis les tumeurs cérébrales, les leucémies et les lymphomes de Burkitt. Rechercher les facteurs corrélés aux délais diagnostiques et l'impact des délais diagnostiques sur la survie des patients.

Méthode : Etude rétrospective sur 357 enfants atteints de tumeurs malignes suivis au CHU de Nancy entre 1983 et 2003. Les données recueillies sont le sexe, l'âge au diagnostic, le premier symptôme en rapport avec la tumeur et sa date d'apparition, la date de la première consultation médicale pour ce symptôme et le tableau clinique observé, la date du diagnostic et les signes cliniques relevés, le diagnostic et le devenir des patients.

Résultats : L'âge moyen au diagnostic est de 6,3 ans, le sex ratio est de 1,16. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont aspécifiques (adénopathies, masse, douleurs abdominales ou osseuses, altération de l'état général). Le délai diagnostique moyen est de 10 semaines. Le délai parental moyen est de 2,8 semaines. Le délai médical moyen est de 6,7 semaines. Les délais diagnostiques n'ont pas diminué en 20 ans. Les délais diagnostiques les plus longs sont observés chez les enfants âgés de 10 à 14 ans, en cas de tumeur osseuse, de rétinoblastome et de lymphome de Hodgkin. L'impact des délais diagnostiques sur le stade de la maladie au diagnostic et sur la survie n'est pas démontré. Cependant, les délais diagnostiques de certaines tumeurs (notamment les tumeurs osseuses et les rétinoblastomes) sont nettement augmentés lorsqu'elles sont métastatiques à la prise en charge.

Conclusion : Malgré les progrès techniques et le développement d'outils d'information quasi universels, les délais diagnostiques ne se réduisent pas avec le temps. Une sensibilisation des parents et des professionnels en charge d'enfants permettrait de réduire le délai parental. Une meilleure connaissance des signes d'appel par les médecins, et un recours plus rapide à un service hospitalier spécialisé, permettrait de diminuer le délai médical. Un raccourcissement des délais diagnostiques permettrait probablement de réduire la morbidité associée à la prise en charge de ces tumeurs.

TITRE EN ANGLAIS

Evolution of diagnostic delays among children treated for cancers at the Nancy University Hospital between 1983 and 2003.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – PEDIATRIE – ANNEE 2008

MOTS CLEFS

Cancer, enfant, délai diagnostique, survie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX