

Le cancer du rein chez l'enfant (néphroblastome). Formes héréditaires et non héréditaires

Docteur Agnès Chompret. Consultation de Génétique. Institut Gustave Roussy. Villejuif.

Le néphroblastome, ou tumeur de Wilm's, est l'une des tumeurs de l'enfant qui a le plus bénéficié des progrès de la cancérologie dans les dernières décennies, aboutissant à la guérison sans séquelles d'environ 95% des enfants.

C'est aussi l'une des tumeurs cancéreuses les plus fréquentes de l'enfant (1 cas pour 10.000 naissances). L'âge moyen de survenue est de 3 ans. On a pu remarquer un léger excès de filles atteintes par rapport aux garçons. La tumeur se développe rapidement aux dépens du rein (le plus souvent un seul rein est touché, parfois les deux) et est découverte par la palpation d'une grosse masse dans l'abdomen. Une hypertension artérielle, parfois sévère peut y être associée. Une simple échographie abdominale suffit à poser le diagnostic.

Différentes situations cliniques et génétiques peuvent être rencontrées.

1. Dans la majorité des cas, le néphroblastome survient chez un enfant en bonne santé sans histoire familiale particulière.

Rien ne pouvait faire prévoir la survenue de la tumeur. Comme dans toute tumeur, il existe des désordres des chromosomes à l'intérieur des cellules de la tumeur; mais ces désordres ne concernent que les cellules de la tumeur (1). Il n'y a pas de risque de transmission. Ce n'est pas une maladie héréditaire.

2. Dans d'autres cas, l'enfant présente des malformations qui sont associées à un risque de développer un néphroblastome.

Ces malformations sont connues avant le développement de la tumeur du rein, qui apparaît chez un enfant un peu plus jeune, vers l'âge de 2 ans en moyenne.

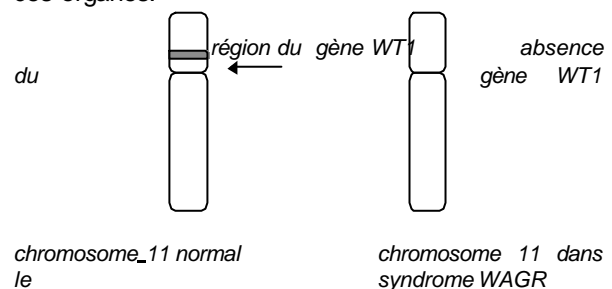
Nous citons ici les principaux syndromes dans lesquels il y a un risque de néphroblastome.

Le syndrome WAGR

Les lettres WAGR signifient: tumeur de Wilms-Aniridie-malformations Génitourinaires-Retard mental.

Les enfants ayant une aniridie (leurs yeux n'ont pas d'iris), ont un risque d'environ 50% de développer un néphroblastome.

Chez la majorité de ces enfants, c'est l'examen au microscope des chromosomes ou caryotype) qui permet de découvrir une anomalie du chromosome 11 : il s'agit d'une perte (ou délétion) de la bande p13 de ce chromosome. Or, dans cette région, plusieurs gènes sont importants. L'un est appelé gène PAX-6; il joue un rôle dans la formation de l'iris et une délétion de ce gène est responsable de l'absence d'iris. Un autre est le gène WT1; il joue un rôle dans la formation des organes génito-urinaires et une délétion du gène entraîne des anomalies de ces organes.

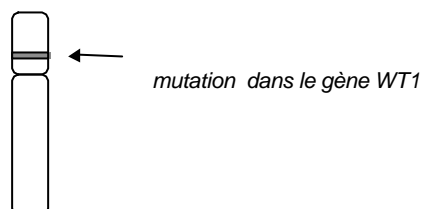


Le syndrome de Denys-Drash

Il associe des anomalies variables des organes génitaux et des anomalies des glomérules (un aspect particulier appelé sclérose mésangiale) responsables d'une insuffisance rénale.

C'est l'analyse en génétique moléculaire qui a montré que plus de 90% de ces enfants présentaient une mutation du gène WT1.

chromosome 11



Le plus souvent un seul enfant est atteint dans une famille. On pense alors que la maladie est provoquée par une mutation qui vient de se produire lors de la fécondation (néomutation).

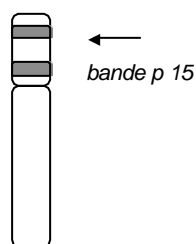
Le syndrome de Beckwith-Wiedemann

Il associe classiquement un gigantisme, un défaut de développement de la paroi de l'abdomen, des organes (foie, rein, pancréas,...) plus gros que normalement, une grosse langue et une augmentation d'une moitié du corps. En fait, l'association de ces malformations est variable d'un patient à l'autre. Ce syndrome survient dans 1 cas sur 13.000 naissances.

Ce syndrome prédispose au néphroblastome et à d'autres tumeurs (tumeurs des glandes surrénales, du foie, des muscles striés). On estime que 7 à 8 enfants sur 100 ayant ce syndrome risquent de présenter une tumeur.

Le plus souvent il n'y a qu'un seul cas dans la famille (on dit que le cas est isolé). Mais il existe des formes familiales avec transmission autosomique dominante (un parent atteint et un enfant atteint).

Etudiant ce syndrome, le généticien va se trouver devant plusieurs situations. Ce n'est plus la bande p13, mais la bande p15 du chromosome 11 qui présente des anomalies de sa structure ou des mutations.



1° Soit c'est l'examen au microscope des chromosomes de l'enfant atteint qui met en évidence des anomalies du chromosome 11. Ces anomalies sont variables: échanges de segments entre 2 chromosomes (translocation), présence d'un segment de chromosome en double exemplaire (duplication paternelle), perte d'un segment du chromosome hérité de la mère et présence d'un segment en double exemplaire sur le chromosome d'origine paternelle (unidisomie paternelle). L'étude de ces anomalies a permis de comprendre que le chromosome d'origine paternelle et le chromosome d'origine maternelle jouaient des rôles différents et que les malformations observées étaient dues à une rupture de l'équilibre qui existe normalement entre le chromosome paternel et le chromosome maternel.

2° Soit le caryotype ne montre aucune anomalie. C'est en étudiant le DNA au plan moléculaire que les généticiens ont trouvé des mutations d'un des gènes présents dans la même région du chromosome 11 (p57). Ces mutations sont différentes selon les familles.

Autres syndromes exceptionnels

Le syndrome de Perlman associe une grande taille à la naissance, des anomalies de la face, de l'abdomen. La transmission est récessive autosomique.

Le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel associe une grande taille notée dès la naissance, une hypotonie, des organes (rein, foie) plus gros que normalement, des anomalies du cœur, de l'arbre urinaire, de la face (grosse langue), des mains et des pieds. Ces manifestations sont variables d'un sujet à l'autre.

La transmission est récessive liée au chromosome X. Les garçons sont sévèrement atteints alors que les filles présentent une forme mineure. Le gène SGB responsable a été localisé sur le chromosome X dans la région q26. Les études du DNA au plan moléculaire ont montré des mutations (délétions) dans ce gène.

Comment s'effectue la surveillance médicale de ces enfants ?

L'échographie abdominale effectuée régulièrement (tous les 6 mois) doit permettre une détection précoce. Mais, la tumeur peut très bien se développer entre 2 échographies. L'évolution rapide de la tumeur et son taux de guérison élevé font discuter de la nécessité et l'efficacité de cette surveillance.

3. Enfin, il existe des formes familiales de néphroblastome (plusieurs personnes de la même famille sont atteintes), mais la tumeur n'est pas associée à des malformations.

Ces formes familiales sont très rares. Les néphroblastomes sont volontiers bilatéraux. La transmission dans les familles est autosomique dominante. Des apparentés proches peuvent être atteints, mais souvent, ce sont des sujets apparentés plus lointains qui sont atteints.

L'étude génétique, faite dans une famille avec de nombreux cas, a montré qu'il pourrait s'agir d'une anomalie d'un gène localisé sur le chromosome 17, mais ce gène n'est pas encore identifié. Dans d'autres familles, cette anomalie a été exclue et les généticiens cherchent des anomalies dans d'autres gènes.

On estime qu'un sujet qui a hérité de l'anomalie du gène a un risque faible de voir se développer un néphroblastome et peut ne jamais présenter de tumeur.

Le traitement du néphroblastome

La tumeur est identique quelles que soient les circonstances de découverte, par hasard ou lors de la surveillance d'un enfant porteur d'un syndrome malformatif.

Le traitement consiste en une chimiothérapie avant l'intervention chirurgicale, ce qui entraîne une diminution de la tumeur et permet de faire une chirurgie dans de bonnes conditions. Celle-ci consiste en une néphrectomie. Par la suite, le rein restant augmente de taille pour compenser la perte de l'autre. La radiothérapie est réservée à quelques cas particuliers. Après l'intervention, une

chimiothérapie peut être instituée pour éliminer toutes cellules tumorales.

Le traitement des formes bilatérales commence par une chimiothérapie. Le traitement chirurgical tente de conserver le plus de rein possible : néphrectomie totale d'un côté, partielle de l'autre. Mais la néphrectomie bilatérale peut être obligatoire nécessitant la mise en dialyse, puis la transplantation d'un rein.

Conclusion

L'enfant porteur d'un néphroblastome est le plus souvent un cas unique dans une famille et ne présente aucune malformation congénitale particulière. Le risque d'avoir un autre enfant atteint est proche de zéro.

Dans le cas de syndrome malformatif, une étude génétique familiale peut être entreprise afin d'évaluer le risque qu'un autre enfant soit atteint. Il n'est pas encore possible d'apporter une réponse à toutes les situations.

Une meilleure compréhension des processus génétiques permettra de progresser dans le diagnostic, peut-être dans le traitement des quelques formes graves, et essentiellement dans le conseil génétique.

Notes (ML).

1. Chaque cellule de notre organisme contient un programme génétique bien réglé qui contrôle leur croissance et leur rôle. Un cancer résulte d'une rupture de cette régulation aboutissant à une croissance non contrôlée des cellules et à une augmentation du nombre de ces cellules. Cette dérégulation est la conséquence d'anomalies des chromosomes des cellules de la tumeur.

Dans la grande majorité des cas, les anomalies ne se trouvent que dans les cellules de la tumeur, et non dans les autres cellules de l'individu. Pour cette raison, la plupart des tumeurs ne sont pas héréditaires.

2. On distingue dans un chromosome un bras court ou p (p pour petit) et un bras long ou q (q pour queue). Chacun des bras est divisé en différentes régions nommée p1, p2, p3 ; q1, q2, q3, etc. Et enfin, ces régions sont divisées en bandes nommée p11 (un-un et pas onze !), p12, p13, etc.

Si l'on dit que le gène *WT1* est localisé en 11p13, cela désigne la bande 3 de la région 1 du chromosome 11.