



**HAL**  
open science

**Evolution de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des neuroblastomes métastatiques au cours des 25 dernières années. A propos de 55 cas traités au CHU de Nancy**

Romina Costanzia

► **To cite this version:**

Romina Costanzia. Evolution de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des neuroblastomes métastatiques au cours des 25 dernières années. A propos de 55 cas traités au CHU de Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01733348

**HAL Id: hal-01733348**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733348>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## 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-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2012

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
N°

**THESE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

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

par

**Romina COSTANZIA**

Le 10 septembre 2012

**EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET  
THERAPEUTIQUE DES NEUROBLASTOMES METASTATIQUES  
AU COURS DES 25 DERNIERES ANNEES**

**A PROPOS DE 55 CAS TRAITES AU CHU DE NANCY**

Examineurs de la thèse

M. Pascal CHASTAGNER

Professeur

Président

M. Cyril SCHWEITZER

Professeur

Juge

M. Jean-Louis LEMELLE

Professeur

Juge

M. Ludovic MANSUY

Docteur en Médecine

Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI**  
**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**  
**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**  
**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**  
**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

**Asseseurs :**

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
<b>Asseseurs Relations Internationales</b>	Professeur Jacques HUBERT

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL Jacques  
BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL  
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE Jean  
FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD  
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET  
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES  
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS Michel  
MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre  
MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude  
PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL  
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT  
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ  
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1ère sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

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

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT  
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER Professeur  
René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

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

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEMSKI

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

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

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)* Professeur

François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY Professeur

Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)*

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD  
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

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

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL  
Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY  
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER  
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)**

Docteur Aude BRESSENOT

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

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

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteur Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétiq*ue)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)**

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

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénérologie*)**

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)**

Docteur Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Elisabeth STEYER

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA



**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA  
Madame Nathalie MERCIER

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Francis RAPHAEL

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Paolo DI PATRIZIO  
Docteur Sophie SIEGRIST  
Docteur Arnaud MASSON

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY Professeur  
Patrick BOISSEL – Professeur Michel BOULANGÉ – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur  
Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT  
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

**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)*

Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

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)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (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 Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto  
(JAPON)*

**À notre Président du Jury et Directeur de thèse,**

**M. le Professeur Pascal CHASTAGNER,**

**Professeur de Pédiatrie,**

Vous nous avez témoigné votre confiance en nous proposant ce travail et en nous faisant l'honneur d'en accepter la direction.

Nous vous remercions pour votre écoute, votre disponibilité et votre patience tout au long de la réalisation de cette étude.

Nous espérons que ce travail réponde à vos attentes et nous désirons vous témoigner ici notre reconnaissance.

**À notre juge,**

**M. le Professeur Cyril SCHWEITZER,**

**Professeur de Pédiatrie,**

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail, pour vos conseils et votre présence tout au long de notre cursus.

Nous vous témoignons ici notre sincère gratitude.

**À notre juge,**

**M. le Professeur Jean-Louis LEMELLE,**

**Professeur de Chirurgie Viscérale Infantile,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail en espérant que la lecture vous sera agréable.

Nous vous témoignons ici notre profond respect.

**À notre juge,**

**M. Ludovic MANSUY,**

**Docteur en Oncologie Pédiatrique,**

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de juger notre travail et de vos enseignements.

Nous sommes fiers d'avoir travaillé à vos côtés.

Nous vous témoignons ici notre gratitude.

À mes parents,  
qui ont toujours cru en moi, pour leur soutien et leur amour,

À ma grand-mère,  
pour tout son amour,

À ma belle-famille,  
pour ses encouragements au cours de toutes ces années,

À Marjorie,  
toujours présente quoiqu'il arrive, pour son amitié si précieuse et sa patience,

À Emilie,  
pour tous ces conseils et cette belle amitié née en Lorraine,

À Gaëlle, Marie, Marie et Caroline, mes amies de promotions, pour tous ces bons moments partagés et à Emily, pour son aide lors des derniers moments de stress...

À toi Jean-Marie,  
sans qui je ne serais probablement pas là. Pour ton soutien, ton réconfort et pour avoir toujours été là dans les bons comme dans les mauvais moments, avec tout mon amour,

À la mémoire de mes grands-parents, Francesca, Nino et Charlot.

## 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 MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>17</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>19</b>
<b>1. EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>21</b>
<b>2. PRESENTATION CLINIQUE.....</b>	<b>22</b>
2.1. LES SIGNES CLINIQUES EN RAPPORT AVEC LA TUMEUR PRIMITIVE .....	22
2.2. LES SIGNES CLINIQUES LIÉS AUX LOCALISATIONS MÉTASTATIQUES .....	23
2.3. SYNDROMES ASSOCIÉS .....	23
<b>3. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE .....</b>	<b>24</b>
3.1. DIAGNOSTIC POSITIF .....	24
3.1.1. <u>Sur le plan biologique .....</u>	<u>24</u>
3.1.2. <u>Sur le plan iconographique.....</u>	<u>26</u>
3.2. BILAN D'EXTENSION.....	27
3.2.1. <u>Sur le plan biologique .....</u>	<u>27</u>
3.2.2. <u>Sur le plan iconographique.....</u>	<u>28</u>
<b>4. CLASSIFICATIONS .....</b>	<b>30</b>
4.1. CLASSIFICATION D'EVANS.....	30
4.2. INSS .....	31
4.3. CLASSIFICATION INRGSS (INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA RISK GROUP STAGING SYSTEM).....	32
4.4. CLASSIFICATION INPC.....	33
4.5. CLASSIFICATION DE SHIMADA (1984) .....	33
4.6. LA CLASSIFICATION DE SHIMADA MODIFIÉE PAR JOSHI(1992).....	34
4.7. CLASSIFICATION TNM .....	35
<b>5. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE ET GENETIQUE.....</b>	<b>36</b>
<b>6. FACTEURS PRONOSTIQUES .....</b>	<b>43</b>
<b>7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES NEUROBLASTOMES DE STADE 4.....</b>	<b>47</b>
7.1. EVOLUTION DES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES AU COURS DES 25 DERNIÈRES ANNÉES .....	47
7.2. AGENTS DE CHIMIOTHÉRAPIE UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT D'INDUCTION ET LEURS EFFETS SECONDAIRES. ....	50
7.3. EVALUATION DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE.....	51
7.4. CHIMIOTHÉRAPIE DE RATTRAPAGE .....	52
7.5. CHIRURGIE .....	53
7.6. CHIMIOTHÉRAPIE HAUTE DOSE ET GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES. ....	54
7.7. RADIOTHÉRAPIE.....	58



<b>7.8.</b>	<b>TRAITEMENT D'ENTRETIEN .....</b>	<b>59</b>
<b>7.9.</b>	<b>AUTRES LIGNES DE CHIMIOTHÉRAPIE ET AUTRES TRAITEMENTS .....</b>	<b>61</b>
<b>7.10.</b>	<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>ETUDE .....</b>	<b>65</b>
<b>8.1.</b>	<b>JUSTIFICATION THÉORIQUE DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>65</b>
<b>8.2.</b>	<b>OBJECTIF DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>65</b>
<b>8.3.</b>	<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES .....</b>	<b>65</b>
8.3.1.	<u>Type d'étude et critères d'inclusion .....</u>	<u>65</u>
8.3.2.	<u>Recueil de données .....</u>	<u>66</u>
8.3.2.1.	<i>Caractéristiques épidémiologiques .....</i>	<i>66</i>
8.3.2.2.	<i>Caractéristiques biologiques .....</i>	<i>66</i>
8.3.2.3.	<i>Caractéristiques thérapeutiques .....</i>	<i>66</i>
8.3.2.3.1.	Chimiothérapie d'induction .....	67
8.3.2.3.2.	Chimiothérapies de rattrapage .....	68
8.3.2.3.3.	Chirurgie .....	68
8.3.2.3.4.	Chimiothérapie à haute dose .....	68
8.3.2.3.5.	Radiothérapie .....	68
8.3.2.3.6.	Traitements d'entretien .....	69
8.3.2.4.	<i>Effets secondaires .....</i>	<i>69</i>
8.3.2.5.	<i>Devenir des patients .....</i>	<i>69</i>
<b>8.4.</b>	<b>RÉSULTATS CONCERNANT LES NEUROBLASTOMES DE STADE 4 .....</b>	<b>69</b>
8.4.1.	<u>Caractéristiques des patients .....</u>	<u>69</u>
8.4.2.	<u>Caractéristiques de la maladie .....</u>	<u>70</u>
8.4.3.	<u>Prise en charge thérapeutique .....</u>	<u>71</u>
8.4.3.1.	<i>Chimiothérapie d'induction .....</i>	<i>71</i>
8.4.3.2.	<i>Statut après la chimiothérapie d'induction .....</i>	<i>72</i>
8.4.3.3.	<i>Statut après la chimiothérapie de rattrapage .....</i>	<i>73</i>
8.4.3.4.	<i>Chirurgie .....</i>	<i>79</i>
8.4.3.5.	<i>Intensification .....</i>	<i>79</i>
8.4.3.5.1.	Conditionnement .....	80
8.4.3.5.2.	Greffe .....	80
8.4.3.5.2.1.	Autogreffe .....	81
8.4.3.5.2.2.	Allogreffe .....	82
8.4.3.5.2.3.	Répétition des greffes .....	83
8.4.3.5.2.4.	Absence d'intensification thérapeutique .....	83
8.4.3.6.	<i>Radiothérapie .....</i>	<i>84</i>
8.4.3.7.	<i>Traitement d'entretien .....</i>	<i>84</i>
8.4.3.8.	<i>Immunothérapie .....</i>	<i>85</i>
8.4.4.	<u>Toxicités et séquelles .....</u>	<u>87</u>
8.4.5.	<u>Devenir .....</u>	<u>89</u>
8.4.5.1.	<i>Suivi médian .....</i>	<i>89</i>
8.4.5.2.	<i>La survie sans récurrence .....</i>	<i>89</i>
8.4.5.3.	<i>Survie à 5 ans .....</i>	<i>90</i>

8.4.5.4.	<i>Survie à 10 ans</i> .....	90
8.4.5.5.	<i>Devenir en fonction du traitement reçu</i> .....	91
<b>8.5.</b>	<b>CONCERNANT LES NEUROBLASTOMES DE STADE 4S OU SYNDROME DE PEPPER ....</b>	<b>92</b>
<u>8.5.1.</u>	<u>Caractéristiques des patients</u> .....	<u>92</u>
<u>8.5.2.</u>	<u>Caractéristiques de la maladie</u> .....	<u>92</u>
<u>8.5.3.</u>	<u>Prise en charge thérapeutique</u> .....	<u>92</u>
8.5.3.1.	<i>Surveillance initiale</i> .....	92
8.5.3.2.	<i>Chimiothérapie</i> .....	93
8.5.3.3.	<i>Chirurgie</i> .....	93
8.5.3.4.	<i>Evolution</i> .....	93
<u>8.5.4.</u>	<u>Séquelles</u> .....	<u>96</u>
<u>8.5.5.</u>	<u>Devenir</u> .....	<u>96</u>
<b>9.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>97</b>
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>108</b>
	<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>109</b>
	<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>110</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>112</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

Ac. R :	acide rétinoïque
ADN :	acide désoxyribonucléique
ASP :	abdomen sans préparation
BCNU :	carmustine
Bu :	busulfan
CBDCA :	carboplatine
COJEC :	cisplatine – vincristine – carboplatine – étoposide - cyclophosphamide
CDDP :	cisplatine
CT :	chimiothérapie
CTHD :	chimiothérapie haute dose
CPM :	cyclophosphamide
DC :	décès
DXR :	doxorubicine
EDTA :	acide éthylène diamine tétraacétique
EFS :	event free survival
FISH :	fluorescence in situ hybridation
G-CSF :	granulocyte colony-stimulating factor
GEMOX :	gemcitabine – oxaliplatine
GM-CSF :	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
Gy :	gray
GVH :	graft versus hoste
GVL :	graft versus leukemia
HVA :	acide homovanillique
IL-2 :	interleukine 2
IRM :	imagerie par résonance magnétique
Mel :	melphalan
MIBG :	méta-iodo-benzyl-guanidine
MP :	maladie progressive
MS :	maladie stable
NB :	neuroblastome
NGF :	nerve growth factor
NR :	non répondeur
OS :	overall survival

PCR :	polymerase chain reaction
PDV :	perdu de vue
PET-TDM :	tomographie par émission de positons
PFS :	progression free survival
RP :	réponse partielle
RT :	radiothérapie
TBRP :	très bonne réponse partielle
TDM :	tomodensitométrie
TOTEM :	topotécan - témodal
Trk :	tyrosine-kinase
TTP :	thiotépa
TVD :	topotécan – vincristine - doxorubicine
VCR :	vincristine
VGPR :	very good patient response
VMA :	acide vanylmandélique
VM-26 :	téniposide
VP-16 :	étoposide
VIP :	peptide intestinal vasoactif

## INTRODUCTION

Le neuroblastome est une tumeur maligne de type embryonnaire dérivée de la crête neurale (chaîne ganglionnaire du système nerveux sympathique et médullosurrénale). Les cellules de la crête neurale sont des cellules souches pluripotentes qui peuvent soit rester indifférenciées, ce sont alors des neuroblastes, soit se différencier en cellules ganglionnaires et en cellules de Schwann, ce sont alors des cellules matures.

Cette pathologie est un exemple de neurocristopathie simple (Bolande 1974). Ce terme regroupe un certain nombre d'affections dysgénétiques, hamartomateuses et néoplasiques ayant en commun une anomalie de développement de la crête neurale ou de ses dérivés. Pour mémoire, il existe des neurocristopathies simples à tendance néoplasique (neuroblastome, phéochromocytome, apudome, mélanome, schwannome, méningiome, chémodectome) ou à tendance dysplasique (mégaurotère, maladie de Hirschsprung) et les neurocristopathies complexes (phacomatoses, polyadénomatoses endocriniennes).

Il correspond à la tumeur la plus fréquente du nourrisson, avec un âge médian de survenue aux alentours de 2 ans [1]. C'est une pathologie très hétérogène, de part sa présentation clinique, sa localisation (tumeur ubiquitaire, où se trouve des structures nerveuses sympathiques), et ses caractéristiques histologiques ou biologiques.

En pratique, le clinicien peut être confronté à des situations cliniques très variées, de la tumeur régressant spontanément à la prolifération tumorale agressive.

Une des plus grandes difficultés de cette pathologie réside en l'exérèse complète de la tumeur. Les formes métastatiques sont très fréquentes avec une affinité particulière pour la moelle osseuse.

Le potentiel évolutif et le pronostic dépendent de l'âge de l'enfant au moment du diagnostic, plus l'âge de l'enfant est jeune, meilleur est le pronostic (avec un seuil autour de 18 mois).

Il existe plusieurs profils évolutifs de neuroblastomes :

- les neuroblastomes ayant un pronostic très favorable, ou de bas risque (avec des chances de guérison supérieures à 90%) correspondant aux neuroblastomes de stade 1, 2 ou 4S sans amplification de l'oncogène MYCN, ni anomalie du profil génomique,
- les neuroblastomes de pronostic très sévère, ou de haut risque (avec des chances de guérison inférieures à 30%), correspondant aux neuroblastomes de stade 4 chez des enfants âgés de

plus de 12-18 mois, les neuroblastomes de stade 3 ou 4 avant 12-18 mois avec amplification de l'oncogène MYCN,

-les neuroblastomes de pronostic intermédiaire (ayant des chances de guérison de 60 à 80%) comprenant les neuroblastomes de stade 4 avant l'âge d'un an, et les neuroblastomes de stade 3 (sans amplification de l'oncogène MYCN).

Les résultats thérapeutiques dépendent de l'âge, du stade, de la localisation et des anomalies biologiques. Le traitement ne peut être mis en œuvre que lorsque la certitude histologique est établie et que les différents examens complémentaires (biologiques et iconographiques) aient été réalisés.

La chirurgie en première intention est à réserver aux formes localisées après réalisation d'un bilan d'opérabilité. Dans certains cas, la chirurgie peut être le seul traitement.

La chimiothérapie néo-adjuvante est le traitement de première intention dans les neuroblastomes de formes métastatiques et/ou inopérables.

Le neuroblastome est une tumeur radio-sensible, mais l'utilisation de la radiothérapie doit toujours être discutée de façon multidisciplinaire en raison des effets secondaires qu'elle peut entraîner notamment sur la croissance [2].

Le pronostic des neuroblastomes de haut risque s'est amélioré au cours des dernières décennies, mais un grand nombre de patients rechutent après le succès du traitement initial.

Différents protocoles ont permis de faire progresser la survie des neuroblastomes métastatiques. Actuellement les protocoles thérapeutiques aboutissent à 50% de réponses et à une survie globale à 5 ans d'environ 35%. La survie des stades localisés est de l'ordre de 90%.

La plupart des séries rapportent les taux de survie concernant les patients de hauts risques ayant bien répondu à la chimiothérapie initiale et ayant bénéficié d'une chimiothérapie à haute dose suivie de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Notre étude a pour objectif de préciser la survie de l'ensemble des enfants ayant ou non répondu au traitement initial et d'évaluer la potentielle amélioration du pronostic au fil des années sur une période de 25 ans.

## 1. EPIDEMIOLOGIE

Le neuroblastome représente la troisième cause de cancer chez l'enfant de moins de 15 ans après les leucémies et les tumeurs du système nerveux central. Il correspond environ à 5-10% des tumeurs malignes dans cette tranche d'âge et à 15% des décès par cancers.

Cette pathologie est fréquente chez les nourrissons, un tiers des cas survient avant l'âge d'un an, et 96% des cas surviennent avant l'âge de 10 ans.

La fréquence de ce type de cancer est de 10 cas par an et par millions d'enfants de 0 à 4 ans, et de 4 par millions d'individus de 5 à 9 ans.

Il existe des terrains génétiques pouvant prédisposer (comorbidités du système nerveux autonome) à la survenue de cette maladie comme la neurofibromatose de type 1, la maladie de Hirschsprung, le syndrome de Wiedemann-Beckwith, la maladie de Recklinghausen, ou le syndrome d'Ondine [1].

Il existe des formes anténatales dont l'incidence a augmenté avec la réalisation des échographies obstétricales. Ces tumeurs sont le plus souvent d'aspect kystiques et posent le problème d'un diagnostic différentiel avec une hyperplasie des surrénales ou surtout d'un hématome surrénalien. Ces lésions régressent spontanément dans la majorité des cas.

Les formes familiales représentent 1% des patients, (formes autosomiques dominantes avec pénétrance incomplète), en général le diagnostic est précoce et il s'agit souvent de neuroblastome multifocal ; mais dans la quasi totalité des cas les neuroblastomes surviennent de façon sporadique [1].

Une tentative de dépistage a été réalisée dans quelques pays comme le Japon, le Canada, l'Allemagne ; cela a conduit à un diagnostic plus fréquent de tumeurs ayant tendance à régresser spontanément sans influencer l'incidence des formes métastatiques chez les enfants âgés de plus d'un an, ni la mortalité [3]. Cela a surtout permis de diagnostiquer des neuroblastomes localisés, d'évolution favorable ne nécessitant pas forcément un traitement par chimiothérapie [1]. Ce dépistage est donc abandonné.

## **2. PRESENTATION CLINIQUE**

Le neuroblastome est une tumeur caractérisée par son ubiquité, les manifestations cliniques sont très variables en fonction de la localisation, de la taille et de l'existence de localisations métastatiques. Il existe trois présentations cliniques principales : les formes localisées, les formes métastatiques et les syndromes de Pepper.

### **2.1. Les signes cliniques en rapport avec la tumeur primitive**

Dans 40% des cas, le neuroblastome est localisé.

Les neuroblastomes abdominaux correspondent à 70% des cas et se développent dans l'espace rétropéritonéal (deux tiers au dépend de la glande surrénale et un tiers au dépend des chaînes ganglionnaires para-vertébrales) et peuvent rester longtemps à l'état de latence. Les signes cliniques révélateurs sont en général une masse abdominale fixée en profondeur, ferme, dure, irrégulière, parfois accompagnée d'une distension abdominale ou de signe de compression digestive.

Les localisations thoraciques, 20% à 30% des cas, sont le plus souvent découvertes de façon fortuite sur une radiographie du thorax, ou bien en raison de manifestations respiratoires, par compression trachéale ou oesophagienne, des douleurs radiculaires ou bien un syndrome de Claude Bernard-Horner.

Une néoplasie para-rachidienne à développement intra-rachidien dit « en sablier » peut provoquer une compression médullaire, à n'importe quel niveau (dans 40% des cas de localisation thoracique). Ce type de tumeur concerne des enfants de moins de un an dans 62% des cas.

Une tumeur pelvienne, (5% des cas), peut entraîner des troubles neurologiques à type de mono ou paraplégie, des troubles sphinctériens ou des douleurs neuropathiques des membres inférieurs.

Dans 5 % des cas, il existe des neuroblastomes de localisation cervicale se révélant par une masse visible, palpable, des signes de compression laryngo-pharyngée, ou par un syndrome de Claude Bernard-Horner.

Le syndrome de Pepper, ou neuroblastome de stade 4S (5%), est une forme particulière du nourrisson qui correspond à l'association d'une hépatomégalie métastatique, d'une tumeur surrénalienne pouvant être accompagnée de métastases cutanées (nodules fermes mobiles sous la peau, parfois bleutés) et d'une atteinte de la moelle osseuse mais sans



atteinte osseuse. Ces formes peuvent parfois avoir une évolution fulgurante avec une détresse respiratoire sévère due à l'hépatomégalie nécessitant une radiothérapie hépatique en urgence ou une plastie de la paroi abdominale ; dans d'autres cas ces formes peuvent avoir une résolution spontanée [1, 2].

## **2.2. Les signes cliniques liés aux localisations métastatiques**

Dans 50 % des cas les neuroblastomes sont métastatiques au moment du diagnostic.

Les formes métastatiques peuvent se présenter sous forme d'une franche altération de l'état général, avec une anémie, stigmate d'un envahissement ostéomédullaire important (parfois pouvant aller jusqu'à un tableau de leucémie aigue). Ces localisations métastatiques sont les plus fréquentes (80 % des métastases). Il existe deux formes de métastases au niveau de la moelle osseuse : les formes diffuses qui atteignent la corticale et qui sont associées à une moins bonne réponse thérapeutique ; et les formes nodulaires qui sont associées à un meilleur pronostic.

Des métastases ganglionnaires peuvent être à l'origine d'adénopathies multiples.

Des douleurs osseuses voire des fractures pathologiques peuvent survenir en cas de localisations secondaires ostéo-médullaires.

Dans les stades très avancés il peut y avoir un syndrome de Hutchinson qui correspond à des hématomes péri-orbitaires parfois accompagnés d'une exophtalmie. Une dissémination au niveau du système nerveux central est peu fréquente au diagnostic mais peut survenir au cours d'une progression de la maladie ou lors d'une rechute [1]. Les métastases pulmonaires sont rares et concernent les plus jeunes enfants.

## **2.3. Syndromes associés**

Il existe des syndromes paranéoplasiques. Les deux plus fréquents sont une diarrhée aqueuse par sécrétion tumorale de VIP, régressant en général après résection de la tumeur et un syndrome opsono-myoclonique ou syndrome de Kinsbourne (associé dans 50% des cas à un neuroblastome) correspondant à une ataxie, des myoclonies aux mouvements volontaires et des secousses oculaires [1].

Des situations d'hypertension artérielle avec des accès de pâleur et de sueurs peuvent se voir par compression d'une artère rénale ou une sécrétion exagérée de catécholamines.

### 3. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE

#### 3.1. Diagnostic positif

##### 3.1.1. Sur le plan biologique

Le dosage des catécholamines urinaires, réalisé depuis les années 80 [1], est indispensable au diagnostic des neuroblastomes.

L'analyse des catécholamines urinaires se fait par la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) et les valeurs doivent être rapportées à la créatinine urinaire.

Il n'y a pas de précaution alimentaire à respecter avant le dosage (hormis les bananes). Le prélèvement doit être réalisé, sur des urines de 24 heures, recueillies sur tube EDTA disodique à 10%. Certains facteurs environnementaux sont connus pour influencer de façon transitoire les taux (stress ...).

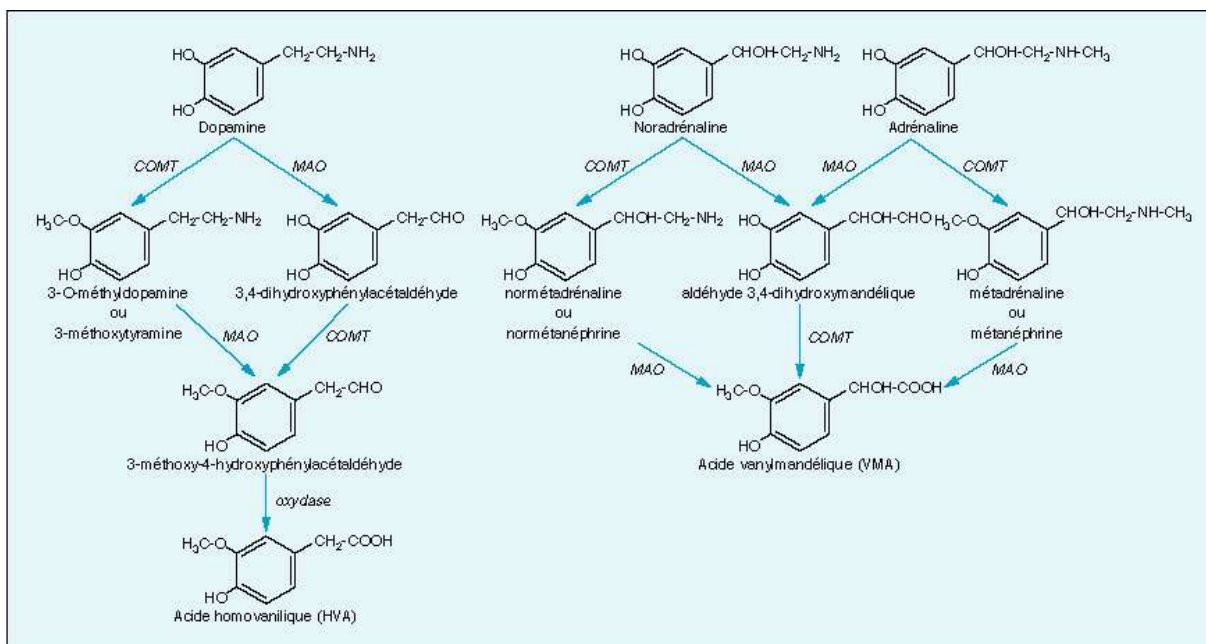


Figure 1 : Catabolisme principal des catécholamines. (MAO : monoamineoxydase, COMT : catéchol-O-méthyltransférase)

L'acide homovanillique (HVA) provient de la dopamine tandis que l'acide vanilymandélique provient de la noradrénaline et de l'adrénaline.

La voie du métabolisme de la dopamine est la voie la plus perturbée dans les neuroblastomes. Elle est synthétisée par le tissu tumoral, puis est catabolisée et excrétée en périphérie. La dopamine est présente dans l'urine sous forme conjuguée surtout d'origine

alimentaire (céréales, bananes...) et sous forme libre qui reflète la production endogène par les cellules catécholaminergiques. L'augmentation du VMA chez les patients porteurs d'un neuroblastome s'explique par une transformation intra-tumorale de dopamine en noradrénaline, catabolisée *in situ* en VMA.

Les neuroblastomes les plus indifférenciés présentent un déficit en dopamine-béta-hydroxylase, entraînant une excrétion urinaire élevée de dopamine et d'acide homovanillique et moindre en acide vanylmandélique. Un rapport VMA/HVA inférieur à 1 est considéré comme un marqueur d'agressivité de la tumeur [2, 3].

Les catécholamines urinaires sont le seul marqueur spécifique du neuroblastome [2].

L'augmentation de la lactate deshydrogénase pourrait être corrélée avec le volume de la lésion maligne [1]. Elle a une valeur pronostique dans les formes localisées.

L'examen anatomopathologique est indispensable pour confirmer le diagnostic et pour réunir les éléments biologiques pronostiques au niveau de la tumeur avant de mettre en route un traitement (détermination de la ploïdie tumorale, recherche d'une amplification de l'oncogène MYCN, recherche d'une délétion du bras court du chromosome 1p, analyse du profil génomique).

Le tissu tumoral peut être obtenu de différentes manières, par prélèvements percutanés radioguidés, par biopsie chirurgicale ou bien sur la pièce opératoire.

Sur le plan macroscopique, la tumeur est molle, de couleur grise, encapsulée, accompagnée de zones hémorragiques, nécrotiques et calcifiées.

On distingue :

-les neuroblastomes indifférenciés d'aspect très cellulaires accompagnés de nécrose. Les noyaux sont de petites tailles et arrondis, le cytoplasme est basophile. Ces formes peuvent poser le problème du diagnostic différentiel avec les tumeurs à petites cellules rondes basophiles. Il faut donc faire une série d'immunomarquage pour confirmer un diagnostic (anti-panleucocytaire, anti-vimentine, anti-desmine, anti-cytokératine KL1, anti-NSE).

-les neuroblastomes avec des signes de différenciation ou ganglioneuroblastomes, comportant de la substance fibrillaire, des neuroblastes en voie de différenciation de grande taille avec des noyaux plus irréguliers et des cellules ganglionnaires immatures.

-les formes matures, ganglioneuromes, dont les ponctions sont souvent peu cellulaires, les cellules ganglionnaires sont de grandes tailles, binucléées avec des noyaux arrondis et un nucléole proéminent.

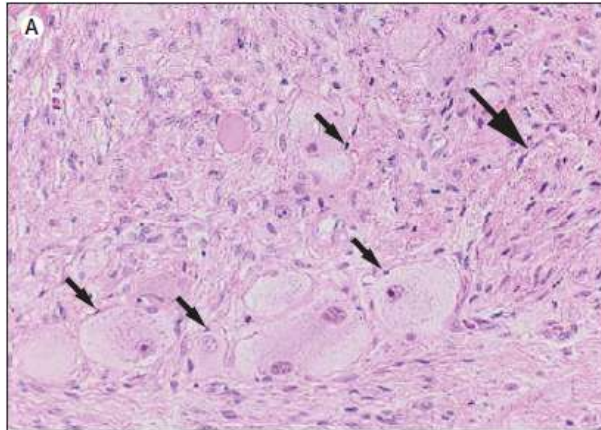


Figure 2 : cellules de Schwann et cellules ganglionnaires (indiqués par les flèches) dans un neuroblastome à stroma riche d'après « Neuroblastoma » de Maris JM [1]

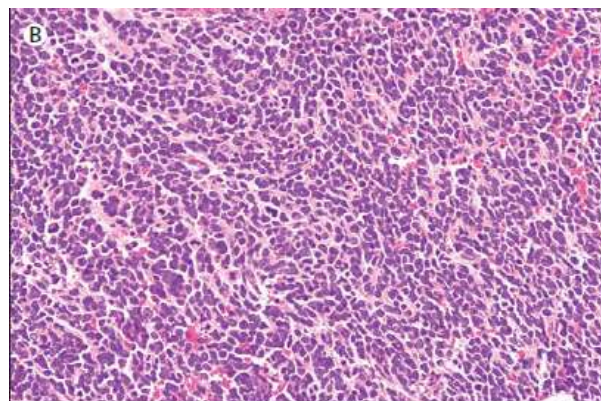


Figure 3 : Neuroblastome à stroma pauvre d'après « Neuroblastoma » de Maris JM [1]

### 3.1.2. Sur le plan iconographique

Le point de départ de la tumeur est, dans la plupart des cas, latéro-postérieur dans la médullosurrénale ou au niveau du système nerveux sympathique péri-artériel (en général de topographie médiane), entraînant par conséquent, l'envahissement tumoral des gros réseaux vasculaires, expliquant la difficulté de la résection tumorale.

Le cliché thoracique est à réaliser en cas de point d'appel thoracique. S'il existe une opacité tumorale, il faut rechercher des micro-calcifications et localiser la masse dans le médiastin postérieur.

L'ASP n'est plus indispensable au diagnostic.

L'échographie abdominale est le premier examen à réaliser devant la présence d'une masse abdominale ou pelvienne. L'aspect le plus fréquent est une masse rétro-péritonéale latéro-vertébrale, extra-rénale, avec la possibilité d'envahissement du pôle supérieur du rein. Il s'agit le plus souvent d'une échostructure solide, hétérogène avec des plages arrondies hyperéchogènes ou bien des calcifications. La lésion est très souvent mal limitée, pouvant infiltrer l'espace pré-vertébral, englobant les gros vaisseaux médians et leurs branches de divisions [2].

Cet examen est utile pour toutes les localisations. Il permet d'évaluer l'opérabilité en précisant la mobilité de la tumeur par rapport aux organes de voisinages. Il peut y avoir des adénopathies satellites. Cette technique permet une orientation diagnostique et la surveillance de la maladie pendant et après la prise en charge thérapeutique.

L'examen scannographique permet de localiser de façon précise la tumeur primitive, de réaliser une vision globale de la région anatomique concernée et d'évaluer ainsi son opérabilité. Il correspond à l'examen de choix pour les tumeurs abdominales, pelviennes ou médianes [1].

L'IRM est l'examen de choix dans la recherche d'un prolongement intra-rachidien dans les situations de neuroblastomes en sablier.

### **3.2. Bilan d'extension**

#### **3.2.1. Sur le plan biologique**

Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire au niveau des crêtes iliaques antérieures et postérieures permettent de rechercher des métastases médullaires. Parmi les tumeurs présentant un envahissement ostéo-médullaire, l'étude cytologique est négative dans 10% des cas et seule l'étude histologique d'une biopsie permet de faire le diagnostic. Les recommandations actuelles sont de réaliser quatre myélogrammes et deux biopsies ostéo-médullaires, (les métastases médullaires sont sous formes d'îlots disséminés, donc autant de prélèvements permettent d'avoir plus de chance d'en trouver).

### 3.2.2. Sur le plan iconographique

Une échographie et une TDM abdominal permettent de faire le bilan de la tumeur primitive et l'évaluation des métastases hépatiques. La TDM doit être réalisée avec injection de produit de contraste. Avant l'injection, la tumeur est souvent solide, mal limitée, et hétérogène. Il existe des calcifications dans 80% des cas. Après injection, la tumeur se réhausse de façon hétérogène. Les radiographies du squelette standard permettent de visualiser des métastases ayant un retentissement osseux (utiles chez les enfants de moins d'un an). En cas de localisations métastatiques orbitaires, un examen ophtalmologique et une TDM orbitaire doivent être réalisés. Le PET-TDM n'est pas utilisé en routine [1] et sa pertinence est à l'étude.

La scintigraphie au  $^{123}\text{MIBG}$  est un examen à la fois sensible (85-90%) et spécifique (proche de 100%) et a pour but de caractériser la tumeur primitive et les métastases [1]. La MIBG, molécule dérivée de la guanétidine, est structurellement proche de la noradrénaline qui s'accumule sélectivement dans les vésicules de stockage des catécholamines ; elle se concentre donc dans les organes qui en contiennent (médullosurrénale, paraganglions sympathiques, fibres nerveuses du système sympathique) et dans les tumeurs qui en sont dérivée.

La scintigraphie au  $^{123}\text{MIBG}$  est positive dans les neuroblastomes et les phéochromocytomes. Les fixations physiologiques sont trouvées au niveau des glandes parotides, du cœur, du foie et de la vessie et l'élimination du traceur se fait par voie urinaire.

Il existe deux isotopes pour la réalisation des scintigraphies, l'iode $^{131}$  et l'iode $^{123}$ .

L'iode $^{123}$  s'adapte mieux aux gamma caméras conventionnelles et entraîne moins de problème de radioprotection.

L'iode $^{131}$  permet la réalisation d'image très tardive, mais ne doit être utilisé uniquement lorsqu'on dispose de gamma caméra adaptée [2].

Un neuroblastome est fixant en MIBG dans 95% des cas, ce qui permet de faire une véritable cartographie de la maladie. Elle est également utile dans l'évaluation de la réponse thérapeutique. Cet examen est à réaliser devant toute suspicion de neuroblastome et avant tout traitement. La réalisation de cet examen nécessite la préparation du patient par un blocage de la thyroïde au Lugol et par un arrêt des médicaments susceptibles d'interférer avec la captation des catécholamines par les tissus adrénergiques. L'examen se déroule en deux parties, l'injection de l'isotope, puis les clichés 24 h après pour l'iode $^{123}$ , 48h après pour l'iode $^{131}$  [2].

D'autres traceurs sont à l'étude comme l'octréotide mais ces données sont à confirmer.

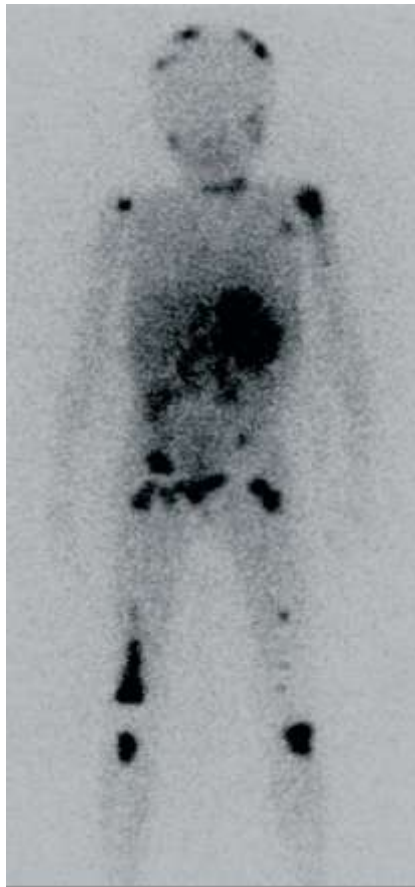


Figure 4 : Image de scintigraphie au <sup>123</sup>MIBG chez un enfant ayant un NB métastatique. Fixations au niveau osseux et des tissus mous d'après « Neuroblastoma » de Maris JM [1]

La scintigraphie au technetium<sup>99m</sup> permet d'évaluer l'extension osseuse lorsque le neuroblastome n'est pas fixant en MIBG (environ 5% des cas). Cet examen n'est cependant pas spécifique de la maladie.

Les localisations osseuses les plus fréquentes sont le rachis, le crâne, le bassin et les membres inférieurs.

L'IRM est très sensible et permet de mettre en évidence des anomalies médullaires ou osseuses, mais ne fait pas partie du bilan standard de la maladie hormis en cas de doute sur un envahissement du canal médullaire. En séquence T1, la masse est en hyposignal hétérogène, le réhaussement par le gadolinium rend la tumeur homogène ; en séquence T2, la tumeur est en hypersignal avec une hétérogénéité marquée.

Cet examen est approprié pour les localisations cervicales, pelviennes et thoraciques.

Tous ces examens permettent d'établir le bilan d'opérabilité de la maladie, et une attention particulière doit être portée sur l'étude vasculaire à proximité de la tumeur.

## 4. CLASSIFICATIONS

L'évaluation du risque des neuroblastomes dépend de plusieurs paramètres à savoir la présentation clinique et les éléments biologiques. L'analyse du risque a beaucoup évolué depuis les dernières années et des consensus se sont développés afin de mettre en place des classifications.

### 4.1. Classification d'Evans

Elle est la plus ancienne, établie dans les années 70 [2], c'est une classification anatomique posant problème pour les maladies métastatiques. Elle correspond à la description suivante :

- stade I : tumeur limitée à l'organe ou à la structure d'origine
- stade II : tumeur s'étendant par contiguïté au-delà de l'organe ou de la structure d'origine, ne dépassant pas la ligne médiane, avec ou sans ganglions unilatéraux
- stade III : tumeur s'étendant par contiguïté au-delà de la ligne médiane, avec ou sans ganglions bilatéraux de voisinage
- stade IV : tumeur avec dissémination à distance dans le squelette, les parties molles, les organes ou les ganglions à distance
- stade IVS : tumeur primitive de stade I ou II, avec métastases limitées au foie, à la peau, à la moelle osseuse, sans atteinte radiologique du squelette.



## 4.2. INSS

Celle-ci a été publiée en 1988 et révisée en 1993, elle prend en compte les caractéristiques cliniques, radiologiques et chirurgicales de la tumeur.

STADE	TUMEUR	EXERESE MACROSCOPIQUE	GANGLIONS LOCOREGIONAUX	METASTASES A DISTANCE
1	localisée	Complète	Non	Non
2A	localisée	Incomplète	Non	Non
2B	localisée	Complète ou incomplète	Oui, envahis (homolatéraux)	Non
3	Unilatérale, infiltrant la ligne médiante	Non résécable	Oui / non	Non
	Ou unilatérale	Oui / non	Oui, envahis controlatéraux	Non
	Ou médiante, bilatérale	Non résécable	Oui / non	Non
4				Os, moelle, ganglions à distance, foie...
4S « spécial », enfant de moins d'un an	Comme stade 1 ou 2			Oui mais seulement -peau -foie -moelle (envahissement < 10%)

Tableau 1 : classification INSS

### 4.3. Classification INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System)

Cette classification est la dernière en date et est utilisée actuellement. Elle a été proposée en 2009. Elle décrit quatre stades : L1, L2, M et MS correspondant respectivement aux stades INSS 1, 2-3, 4 et 4S. Ce nouveau système de classification a été établi afin d'apporter une aide aux cliniciens pour stratifier les patients dans des groupes de risques préthérapeutiques [4].

INRG Stage	Age (months)	Histologic Category	Grade of Tumor Differentiation	MYCN	11q Aberration	Ploidy	Pretreatment Risk Group	
L1/L2		GN maturing; GNB intermixed					A Very low	
L1		Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA			B Very low	
				Amp			K High	
L2	< 18	Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA	No		D Low	
					Yes		G Intermediate	
	≥ 18		GNB nodular; neuroblastoma	Differentiating	NA	No		E Low
				Poorly differentiated or undifferentiated		Yes		H Intermediate
			Amp			N High		
M	< 18			NA		Hyperdiploid	F Low	
	< 12			NA		Diploid	I Intermediate	
	12 to < 18			NA		Diploid	J Intermediate	
	< 18			Amp			O High	
	≥ 18						P High	
MS					No		C Very low	
	< 18			NA	Yes		Q High	
					Amp			R High

Tableau 2 : Classification pré-thérapeutique d'après « The INRG classification system : an INRG Task Force report » de Cohn SL [4](NA : non amplifié, GN : ganglioneurome, GNB : ganglioneuroblastome)

L1 : tumeur localisée et absence IDRFs(image-defined risk factors)

L2 : tumeur locorégionale avec un ou plus IDRFs

M : maladie métastatique

MS : syndrome de Pepper

#### **4.4. Classification INPC**

La classification INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification) est la classification histologique de référence. Elle décrit l'aspect histologique en prenant compte :

- du tissu de soutien, le stroma schwannien
- des cellules du système sympathique de maturation variable, du neuroblaste à la cellule ganglionnaire
- de l'équilibre entre ces deux populations, toutes 2 d'origine tumorale qui conditionne le degré de malignité et le pronostic évolutif.
- de l'index mitotique et caryorrhexie (MKI : mitosis and karyorrhexis) qui se définit comme le pourcentage de cellules en division et/ou ayant du matériel nucléaire condensé et fragmenté et un cytoplasme condensé eosinophile.

Il existe 4 grandes catégories :

- le neuroblastome (stroma pauvre)
- le ganglioneuroblastome mélangé (stroma riche)
- le ganglioneuroblastome nodulaire (stroma riche et pauvre)
- le ganglioneurome (stroma dominant)

#### **4.5. Classification de Shimada (1984)**

Elle prend en compte deux populations cellulaires, les neuroblastes et les cellules ganglionnaires d'une part ; et le stroma à cellules schwanniennes d'autre part. L'équilibre entre ces deux populations conditionne l'évolution vers la malignité ou la maturation selon la classification de Shimada.

La classification de Shimada permet d'individualiser deux groupes de tumeurs en fonction de l'importance du tissu schwannien :

- Les neuroblastomes à stroma pauvre, parmi lesquels il faut distinguer les formes indifférenciées comportant moins de 5% de neuroblastes en voie de différenciation, et les formes différenciées qui en comportent plus de 5%. Dans ce groupe la valeur de l'index MKI est précisé : bas si  $< 100/5000$  cellules, intermédiaire entre 100 et 200/5000 cellules, et élevé si  $> 200/5000$  cellules.
- Les neuroblastomes à stroma riche sont divisés en trois sous-types : les formes bien différenciées avec un stroma ganglioneuromateux prédominant renfermant peu de neuroblastes ne formant pas d'amas bien individualisés ; les formes mélangées avec un stroma

ganglioneuromateux parsemé d'amas de cellules neuroblastiques de différenciation variable, formant des foyers bien délimités mais non encapsulés, interrompant le stroma, visibles au microscope ; les formes nodulaires caractérisées par la présence d'un ou plusieurs nodules de neuroblastomes à stroma pauvre, enchâssés dans un neuroblastome à stroma riche. Ces nodules sont souvent hémorragiques[2].

Les formes à pronostic défavorable selon cette classification sont les suivantes :

- Neuroblastomes à stroma riche nodulaire.
- Neuroblastomes à stroma pauvre et
  - âge > 5 ans ou,
  - histologie indifférenciée après 1 an et demi ou
  - index MKI > 100 après 1 an et demi ou
  - index MKI > 200 avant 1 an et demi

Cette classification n'est plus utilisée.

#### **4.6. La classification de Shimada modifiée par Joshi(1992)**

Cette classification utilise le terme de neuroblastome pour neuroblastome à stroma pauvre et le terme de ganglioneuroblastome pour neuroblastome à stroma riche.

Elle individualise trois sous-types [2] :

- les formes indifférenciées correspondant à une tumeur à petites cellules rondes basophiles avec de nombreuses mitoses et pas ou très peu de substance fibrillaire,
- les formes peu différenciées correspondant à moins de 5% de neuroblastes montrant des signes de différenciation et de la substance fibrillaire en quantité variable,
- les formes en voie de différenciation avec plus de 5% de neuroblastes montrant des signes de différenciation, il peut également y avoir des cellules ganglionnaires en petit nombre.

Le ganglioneuroblastome est composé de plus de 50% de tissu ganglioneuromateux associant des cellules ganglionnaires, des cellules de Schwann et du tissu fibreux. Il en existe trois sous-types : les borderlines (à stroma riche bien différencié), les mélangés, et les nodulaires.

Le ganglioneurome est uniquement constitué de tissu mature avec des cellules ganglionnaires, des cellules de Schwann, et du tissu fibreux.

Le neuroblastome transitionnel comporte une fraction égale de neuroblastome et de tissu ganglioneuromateux.

Cette classification n'est plus utilisée.

#### **4.7. Classification TNM**

Elle permet de faire une classification clinique de la tumeur primitive, des ganglions, des métastases ainsi d'inclure une description post-chirurgicale [2].

La classification TNM clinique (CS) est la suivante (T : taille de la tumeur, Nx envahissement ganglionnaire, Mx : présence de métastases) :

- CS I :  $T \leq 5$  cm, N0, M0.
- CS II :  $5 \text{ cm} < T < 10$  cm, N0, M0.
- CS III :  $T < 10$  cm, N1, M0 ou  $T > 10$  cm, N0 ou N1, M0.
- CS IV : tout T, tout N, M1
- CSIVS : idem classification d'Evans
- CSV : T multicentrique, tout N, tout M.

La classification TNM post-chirurgicale (pS) est la suivante :

- pSI : exérèse complète de la tumeur sans ganglion envahi, pM0.
- pSII : exérèse complète de la tumeur et des ganglions envahis, pM0.
- pSIII A : résidu microscopique de la tumeur et/ou des ganglions, pM0.
- pSIII B : résidu macroscopique de la tumeur et/ou des ganglions, pM0.
- pSIII C : simple biopsie de la tumeur et/ou des ganglions, pM0.
- pSIV : tout type d'exérèse, pM1.

La classification TNM n'est également plus utilisée.

## 5. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE ET GENETIQUE

Les caractéristiques moléculaires et génétiques des neuroblastomes sont des données incontournables à prendre en compte et aident à prédire le pronostic de la maladie car elles déterminent son agressivité. L'analyse du contingent génomique (selon une technique de CGH array ou analyse en microréseau) est essentielle pour prédire le risque de rechute des patients atteints de cette pathologie [5].

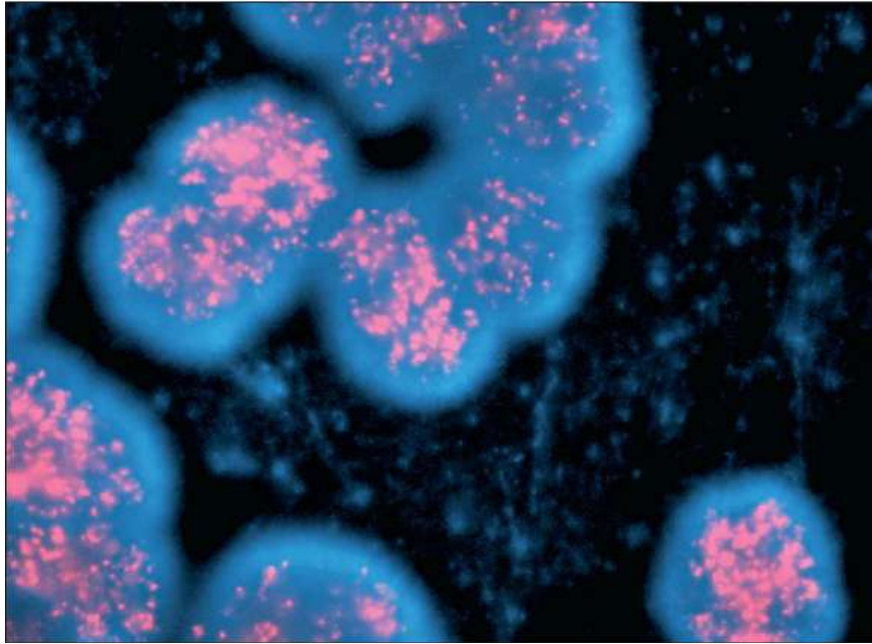
Les neuroblastomes présentant une variation du nombre de copies de chromosomes sont associés à une survie excellente alors que des altérations segmentaires chromosomiques sont trouvées chez les patients à haut risque de rechute.

La présence d'anomalies segmentaires avec ou sans amplification de l'oncogène MYCN est le meilleur indicateur de rechute de la maladie.

Les altérations segmentaires des chromosomes, l'âge, l'amplification de l'oncogène MYCN, les délétions 1p ou 11q ou le gain 1q sont des facteurs prédictifs indépendants de diminution de la survie globale des patients.

Le gène MYCN est localisé sur le bras court du chromosome 2 (bande p24.1). Dans 20 % des cas de neuroblastomes, il existe une amplification de l'oncogène MYCN. Cette amplification peut se faire sous deux formes différentes : soit du matériel génétique supplémentaire extra-chromosomique (chromosome minute), ou intra-chromosomique (HSR : homogeneous staining region) [3]. Cette anomalie est le plus souvent rencontrée dans les formes avancées, dans les cas de mauvaises réponses au traitement et est associée dans la majorité des cas à un pronostic péjoratif [1].

L'oncogène MYCN pourrait être impliqué dans des mécanismes permettant la survenue, la transformation ou la progression d'un neuroblastome. La recherche de l'amplification de l'oncogène MYCN est réalisée par différentes techniques de biologie moléculaire Southern, PCR, FISH. La technique de FISH permet d'observer la variabilité dans le degré d'amplification des cellules au sein d'une même tumeur. Récemment a été proposée la détection d'ADN circulant de MYCN au niveau sanguin pour permettre une évaluation non-invasive de l'amplification de cet oncogène (technique plus rapide, sensible et moins coûteuse que le southern-blot).



*Figure 5 : Amplification MYCN en technique de FISH d'après « Neuroblastoma » de Maris JM[1]*

La ploïdie tumorale correspond à l'analyse du contenu en ADN des cellules tumorales. Cette caractéristique est un marqueur pronostique surtout chez les patients âgés de moins de 24 mois ayant une maladie disséminée [1].

L'hyperploïdie ou la triploïdie est le plus souvent observée dans les neuroblastomes survenant chez les enfants de moins d'un an et d'évolution favorable.

La diploïdie dans la même tranche d'âge est défavorable.

Le caractère diploïde ou tétraploïde des cellules tumorales est associé à une diminution de la survie globale et sans événement indépendamment de l'âge et du stade d'extension de la maladie. Ce facteur pronostique est en partie corrélé à l'amplification de MYCN [1, 6].

De nombreuses anomalies cytogénétiques et clonales sont décrites mais aucune n'est spécifique, ni présente dans la totalité des cas [6].

La délétion du bras court du chromosome 1 peut se voir dans un tiers des cas de neuroblastomes, elle est souvent corrélée avec des formes avancées de la maladie, mais cette anomalie peut également se voir dans quelques cas de stade 4S.

Anomalie chromosomique	Locus impliqué	Corrélation avec l'amplification de MYCN	Signification pronostique globale
17q+	17q21-qter	oui (directe)	défavorable
1p-	1p36	oui (directe)	défavorable
11q-	11q23	oui (inverse)	défavorable
14q-	14q23-qter	oui (inverse)	incertaine

Tableau 3 : Anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les neuroblastomes d'après « *Prognosis of neuroblastoma in childhood. Methods of assessment and clinical use* » de Perel Y [3]

Le gain 17q est l'anomalie la plus fréquente, elle est trouvée chez 50% des cas de neuroblastomes.

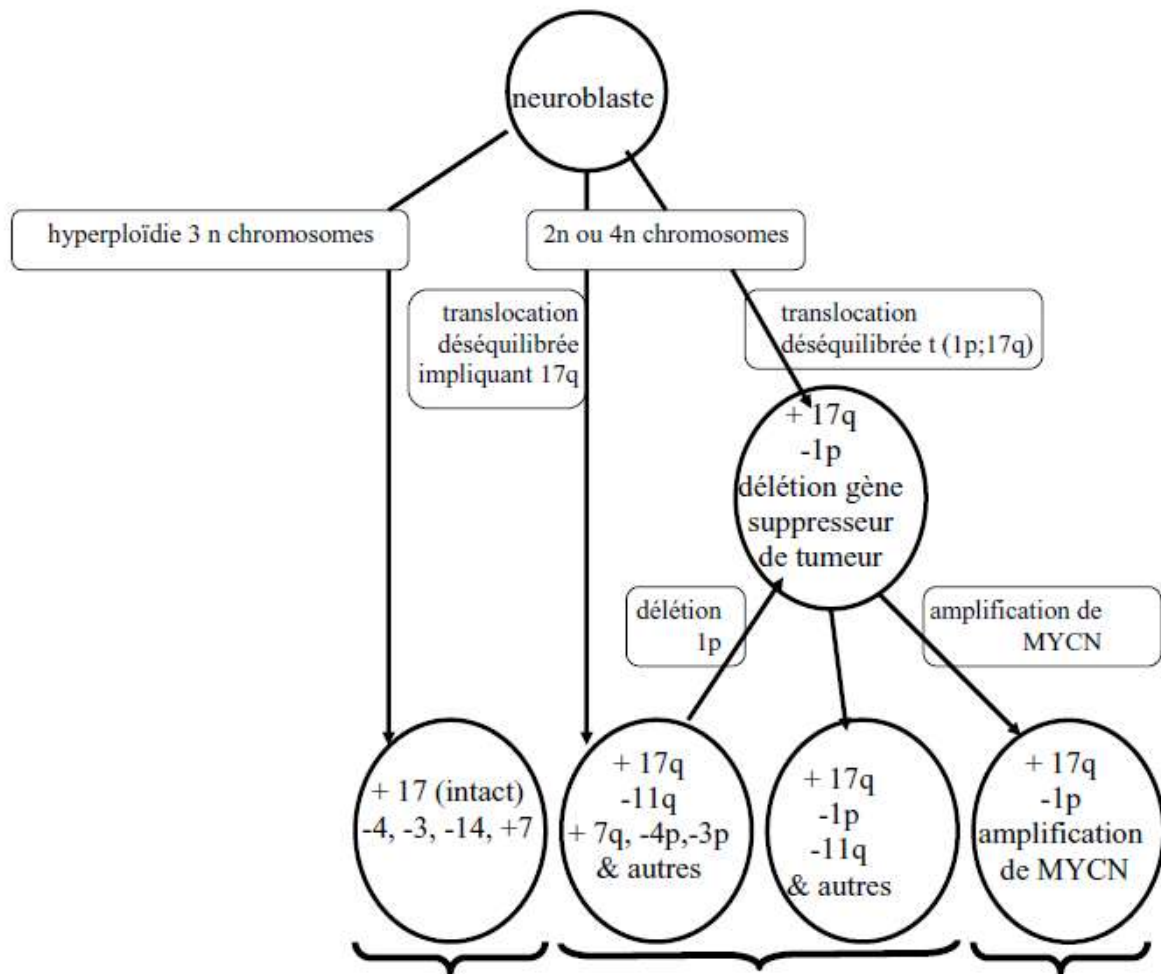
La délétion 1p est surtout présente dans les cas avancés, et concerne 30 à 35% des cas [1].

La délétion 11q retrouvée dans 35-45% des cas, (suggérant la présence d'un gène suppresseur de tumeur localisé à cet endroit), est rarement associée à l'amplification MYCN.

Il existe une corrélation statistique entre une délétion clonale 1p36 et un gain chromosomique 17q, entre une délétion clonale 1p36 et les caractéristiques d'un neuroblastome de mauvais pronostic (stade 4, enfant de plus d'un an, amplification MYCN). La perte de l'hétérozygotie 1p36 pourrait être un facteur prédictif d'un risque augmenté de rechute (concernant les tumeurs localisées) [1].

Certains auteurs ont étudié la survie sans progression en fonction des caractéristiques génomiques des neuroblastomes. Il existe une meilleure PFS chez les patients présentant un risque moléculaire plus faible, les aberrations numériques sont de meilleures pronostiques [5, 7].





<b>Anatomo-pathologie</b>				
classification INPC	favorable	défavorable		défavorable
différenciation tumorale	+++	+		+/-
calcifications (fréquence)	> 50%	< 50%		< 10%
index caryo-mitotique	bas	bas ou intermédiaire		bas ou élevé
CD44	+	+		-
<b>Caractéristiques cliniques</b>				
âge (ans)	< 1	4	1,8	2,3
stade d'extension	1, 2, 3, 4s	4 voire 3 ou 2	4 voire 3	4
<b>Evolution sous traitement</b>	<b>régression</b>	<b>progression</b>		<b>progression rapide</b>
survie sans progression %, médiane (mois)	96 %	20 %, 28 m	20 %, 14 m	20 %, 9m

Figure 6 : Modèle de succession des évènements génétiques rendant compte des différentes variétés de neuroblastomes. Corrélation avec les caractéristiques anatomopathologiques, cliniques et évolutives d'après « Prognosis of neuroblastoma in childhood. Methods of assessment and clinical use » de Perel Y[3]

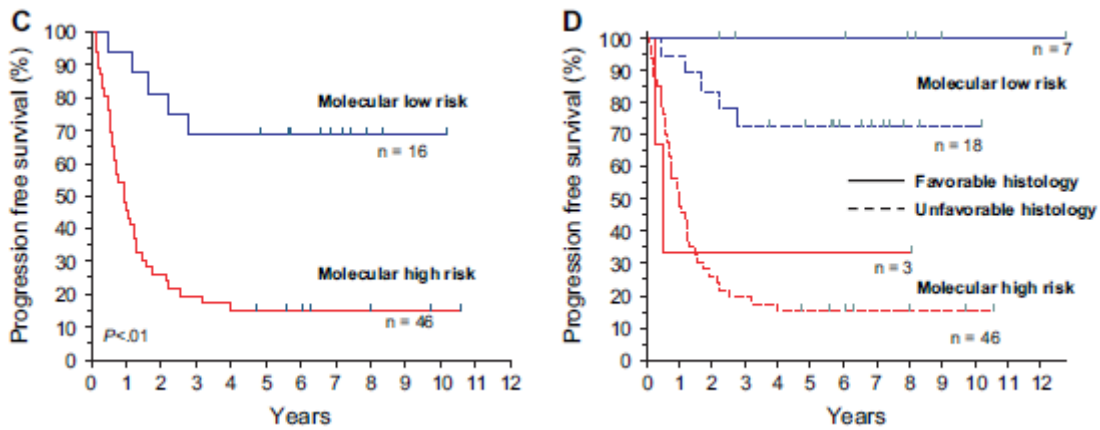


Figure 7 : PFS chez des patients atteints de neuroblastomes stade 4 sans amplification de l'oncogène MYCN, en fonction de leur risque moléculaire d'après « Prognostic significance of gene expression profiles of metastatic neuroblastomas lacking MYCN gene amplification » de Asgharzadeh S [7]

C) 62 patients âgés de 18 mois ou plus au diagnostic

D) 74 patients âgés de 12 mois ou plus au diagnostic en fonction de l'histologie

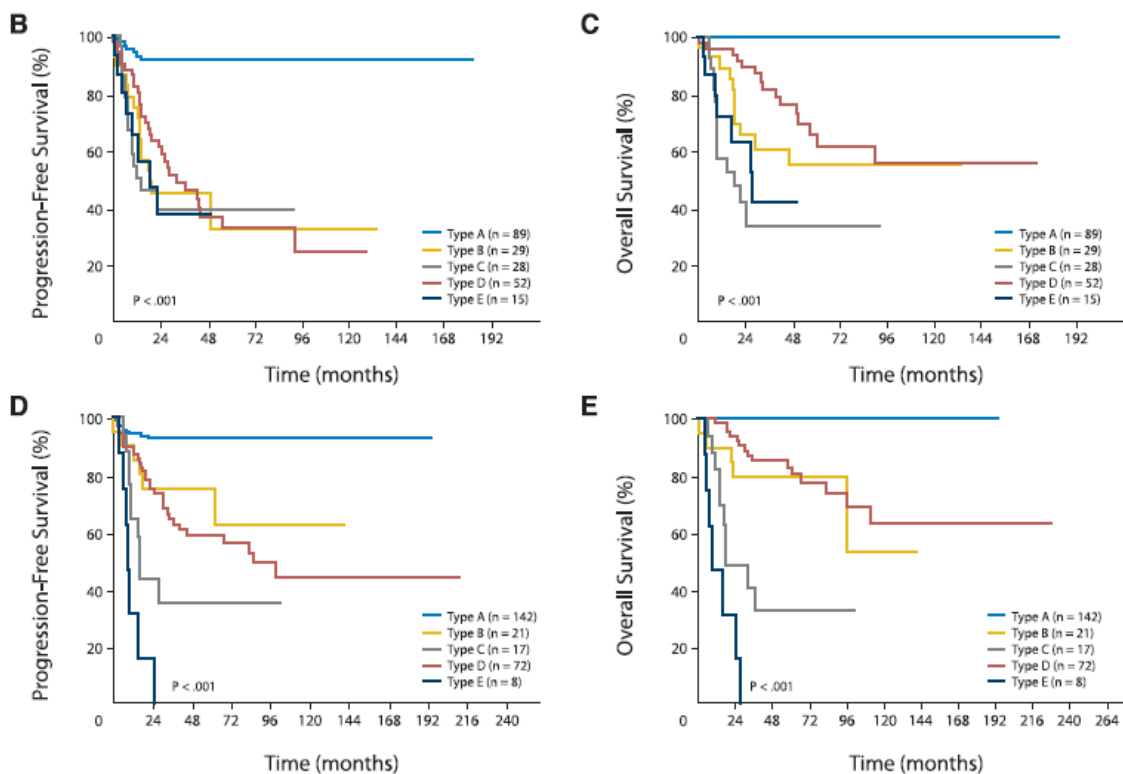


Figure 8 : PFS en fonction des différents sous groupes d'après « Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma » de Janoueix-Lerosey I [5]. Type A : aberrations numériques sans altérations segmentaires ; type B : altérations segmentaires sans aberrations numériques ; type C : amplification MYCN ; type D : altérations segmentaires et numériques ; type E : amplification MYCN et aberrations numériques

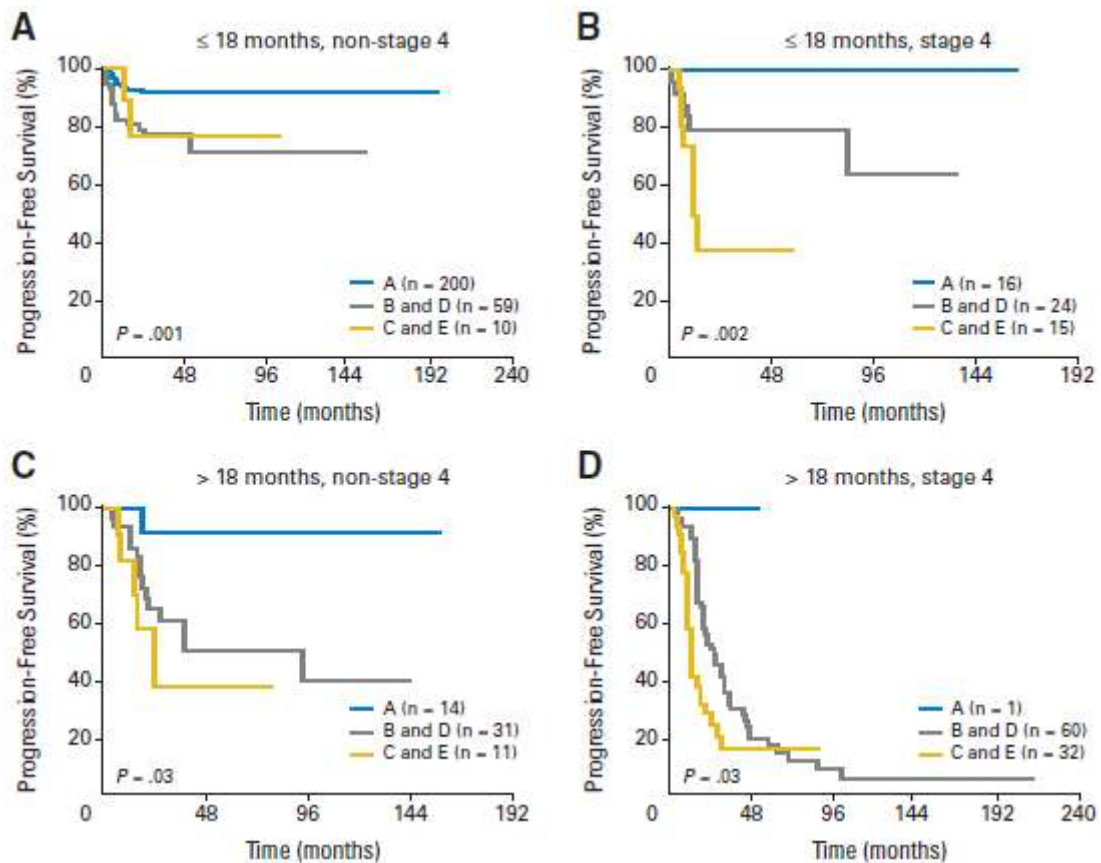


Figure 9 : PFS pour les patients en fonction de l'âge au diagnostic, du stade de la maladie et du groupe génomique d'après « Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma » de Janoueix-Lerosey [5]

A : aberrations numériques ; B et D : altérations segmentaires et numériques ; C et E : amplification MYCN + ou – altérations numériques

Les récepteurs aux neurotrophines (NTRK1, NTRK2 et NTRK3 codant pour TrkA, TrkB et TrkC) et leurs ligands (NGF, BDNF, et neurotrophine 3) sont des régulateurs importants de la survie, de la croissance et de la différenciation des cellules du système nerveux. Leurs profils de sécrétion affectent le développement du système nerveux autonome et sont corrélés au phénotype des neuroblastomes.

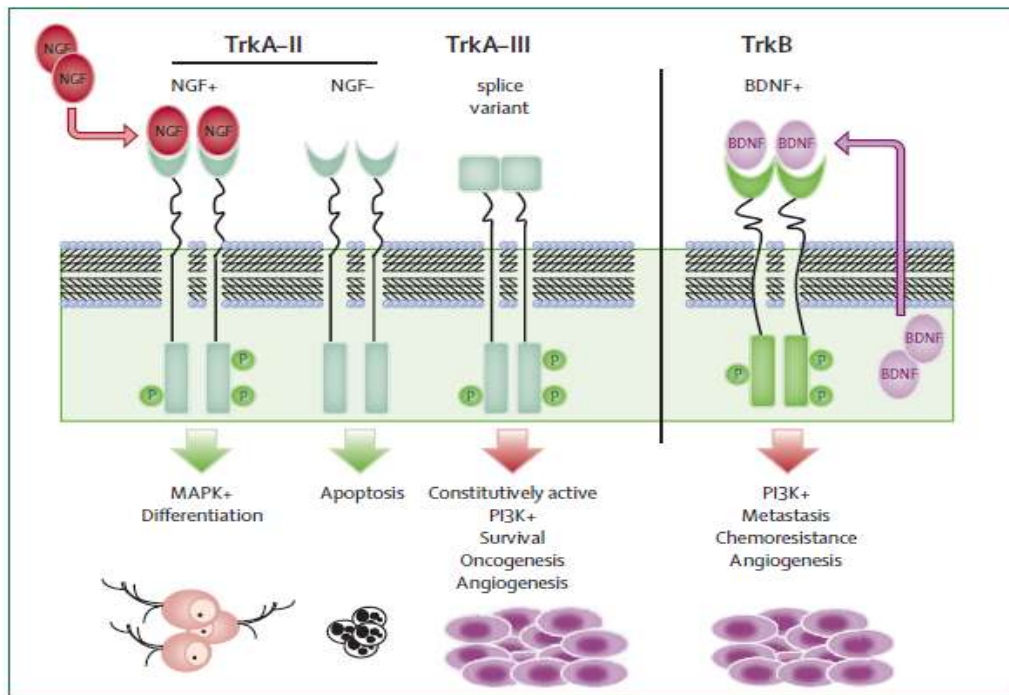


Figure 10 : schéma de représentation des récepteurs de tyrosine-kinase intervenant dans la signalisation des neuroblastomes d'après « Neuroblastoma » de Maris JM[1]

Trk-A (TrkA-II) est le récepteur favori du NGF qui joue un rôle dans le développement du système nerveux périphérique. Les neuroblastomes de pronostic favorable expriment à un taux élevé Trk-A mais pas NGF. L'association NGF à son récepteur entraîne des signaux favorisant la différenciation cellulaire. Par contre le récepteur seul stimule l'apoptose. Les neuroblastomes de mauvais pronostic expriment une isoforme de Trk-A (TrkA-III) qui est un promoteur de l'oncogénèse et de l'angiogénèse indépendamment du NGF. Ils expriment également trkB et son ligand BDNF qui favorisent la survie cellulaire autocrine et la prolifération cellulaire à l'origine des chimiorésistances et des disséminations métastatiques.

D'autres marqueurs sont susceptibles d'avoir un rôle dans l'évolution du neuroblastome, à savoir la résistance aux chimiothérapies (MRP : multi-drug resistance protein), la viabilité des cellules neuroblastiques, le contrôle de l'apoptose, la différenciation et le contrôle du potentiel métastatique.

Le CD44 est une glycoprotéine membranaire qui est impliquée dans la tumorigénicité et le pouvoir métastatique [2].

L'expression de la glycoprotéine CD44 à la surface des neuroblastes a été rapportée comme associée à un phénotype différencié de façon significative, donc à un pronostic plutôt favorable [6].

## 6. FACTEURS PRONOSTIQUES

En général, 2 critères simples permettent d'évaluer le pronostic d'un neuroblastome : le stade d'extension tumorale (classification INSS) et l'âge de l'enfant au moment du diagnostic.

La moitié des cas de neuroblastomes surviennent sous forme métastatique chez des enfants de plus d'un an et sont de très mauvais pronostic, alors que les stades 1, 2 et 4S ont une survie à long terme qui dépasse 80% quelque soit l'âge [6].

Le critère d'âge est controversé. Jusqu'à récemment la limite d'âge considérée était de 12 mois. Actuellement, cette limite est revue à la hausse avec un « cut off » de 18 mois [4, 8].

Les facteurs pronostiques actuels sont : l'histologie, l'âge (« cut off » de 18 mois), les signes cliniques, l'opérabilité, le stade, le statut MYCN et le profil génomique.

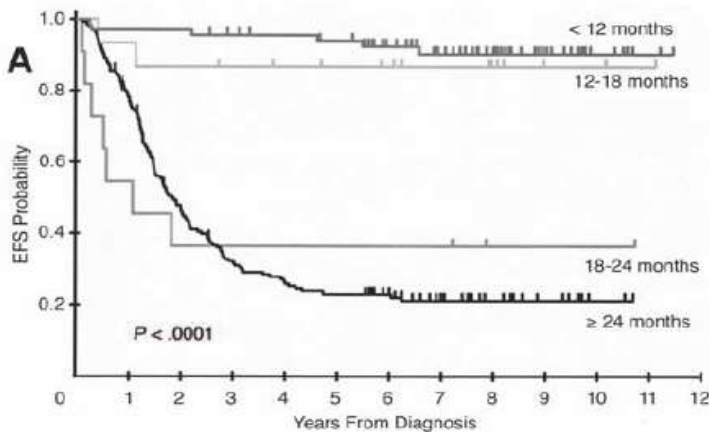
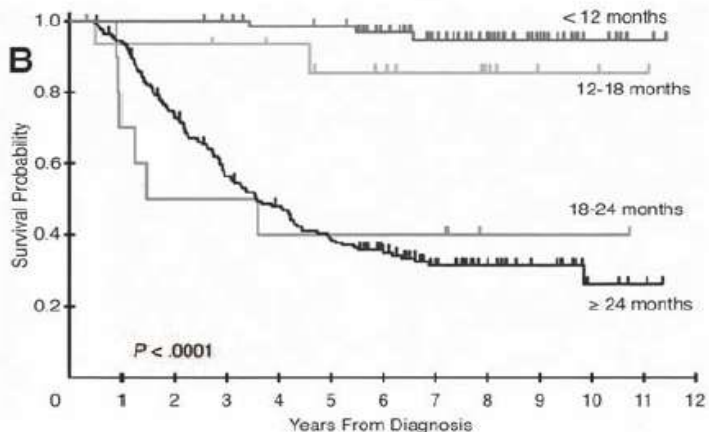


Figure 11 : d'après « Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma : a Children's Cancer Group Study » de Schmidt ML. [8]

A : EFS des patients présentant un NB stade 4 sans amplification de l'oncogène MYCN en fonction de l'âge au diagnostic (n = 259)



B : même catégorie de patient concernant l'OS

Il existe une chute importante de la survie chez les patients âgés de plus de 18 mois. L'âge représente un facteur pronostique majeur chez les enfants atteints de neuroblastome de stade 4 sans amplification de l'oncogène MYCN.

Les enfants de moins de un an au diagnostic sans amplification de cet oncogène ont un bon pronostic avec des doses de chimiothérapie plus modérées. L'EFS à 3 ans est de 93 +/- 4% versus 10 +/- 7 % pour les patients présentant une amplification MYCN.

Âge	Stade d'extension tumorale					
	1	2A	2B	3	4	4s
0-1 an	15 %	15 %	15 %	20 %	10 %	5 %
> 1 an	15 %	15 %	15 %	20 %	50 %	

Tableau 4 : Fréquence des différentes formes de NB selon l'âge au diagnostic et le stade tumoral d'après « Prognosis of neuroblastoma in childhood. Methods of assessment and clinical use » de Perel Y [3]

Âge	Stade d'extension tumorale					
	1	2A	2B	3	4	4s
0-1 an	85-95 %	85-95 %	85-95 %	70-90 %	60-70 %	80-90 %
> 1 an	85-95 %	85-95 %	85-95 %	70-90 %	25-35 %	

Tableau 5 : EFS à long terme selon l'âge au diagnostic et le stade d'extension tumoral d'après « Prognosis of neuroblastoma in childhood. Methods of assessment and clinical use » de Perel Y [3]

Nous avons évoqué précédemment les différents marqueurs biologiques dosés lors du diagnostic de neuroblastome. Tous ne sont pas utilisés en routine, de plus ils ne sont pas considérés comme de signification suffisamment indépendante, fiable et reproductible pour pouvoir être utilisés dans la stratification pronostique [6]. Parmi ces différents paramètres on distingue :

- la ferritine, qui serait liée à une extension locorégionale ou métastatique[2],
- le diganglioside GD2 serait un marqueur de la progression tumorale du neuroblastome,
- le taux de LDH au moment du diagnostic pourrait être corrélé avec le volume tumoral et/ou son renouvellement rapide (un taux élevé de LDH est associé de façon significative à une survie inférieure en particulier chez l'enfant de moins d'un an, et à une amplification de l'oncogène MYCN),
- le rapport VMA/HVA inférieur à 1 est un facteur de mauvais pronostic,
- la ploïdie peut être utile pour distinguer les bons et les mauvais répondeurs à la chimiothérapie chez les patients de moins de 2 ans, l'hyperploïdie est souvent associée à un meilleur pronostic que la diploïdie [8],

-Les lésions osseuses détectées sur des radiographies du squelette sont un très bon indicateur de mauvais pronostic avec une EFS à 27,2% comparée à 90% pour les enfants n'en présentant pas. Les localisations osseuses sont de mauvais pronostic d'autant plus si elles sont associées avec une amplification de l'oncogène MYCN [9].

En pratique le pronostic des neuroblastomes est déterminé par :

- le stade d'extension de la maladie (selon la classification INSS)
- l'âge au moment du diagnostic[10]
- la présence de l'amplification de l'oncogène MYCN.

Les valeurs de LDH ont une valeur pronostique plus importante pour les neuroblastomes localisés.

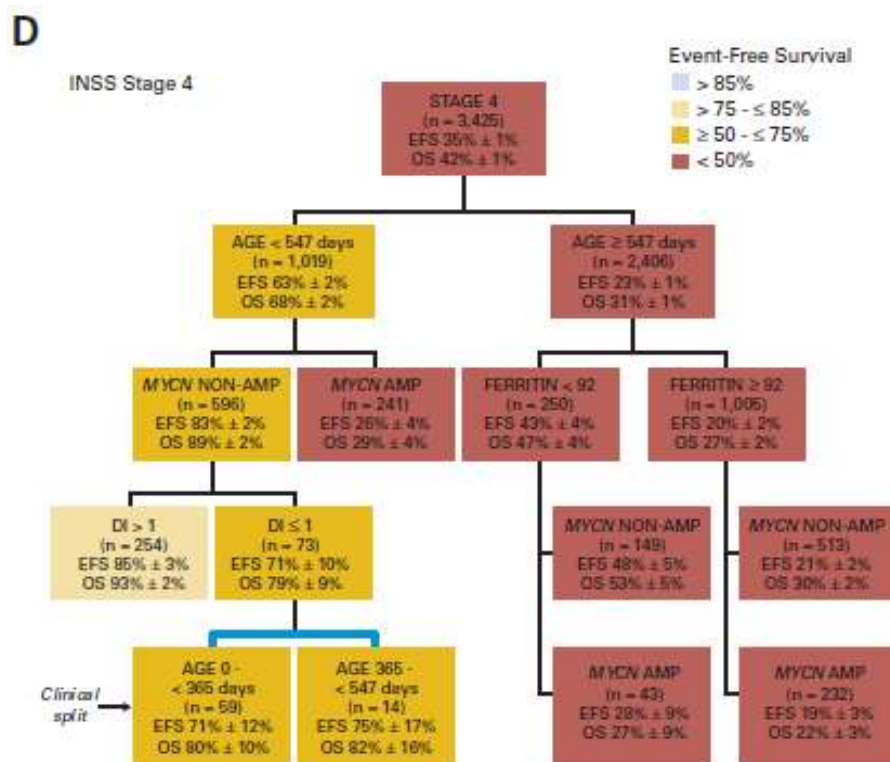


Figure 12 : facteurs pronostiques significatifs des neuroblastomes de stade 4 d'après « The INRG classification system : an INRG Task Force report » de Cohn SL [4]

(DI : DNA Index, non-amp : non amplified, amp : amplified, DI > 1 : hyperploïdie, DI ≤ 1 : diploïdie)

Certaines études suggèrent que le choix du conditionnement de l'intensification thérapeutique est également un facteur pronostic important [11].

Il est maintenant établi que la qualité de la réponse à la chimiothérapie d'induction, à savoir le nombre de spots osseux à la scintigraphie au  $^{123}\text{MIBG}$  conditionne le pronostic ultérieur des patients atteints de neuroblastome [12].



## 7. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES NEUROBLASTOMES DE STADE 4

Le traitement des neuroblastomes métastatiques est un des défis les plus difficiles en oncologie pédiatrique. Le pronostic de ces patients s'est amélioré au cours des vingt dernières années grâce notamment au renforcement de la chimiothérapie d'induction [1].

### 7.1. Evolution des stratégies thérapeutiques au cours des 25 dernières années

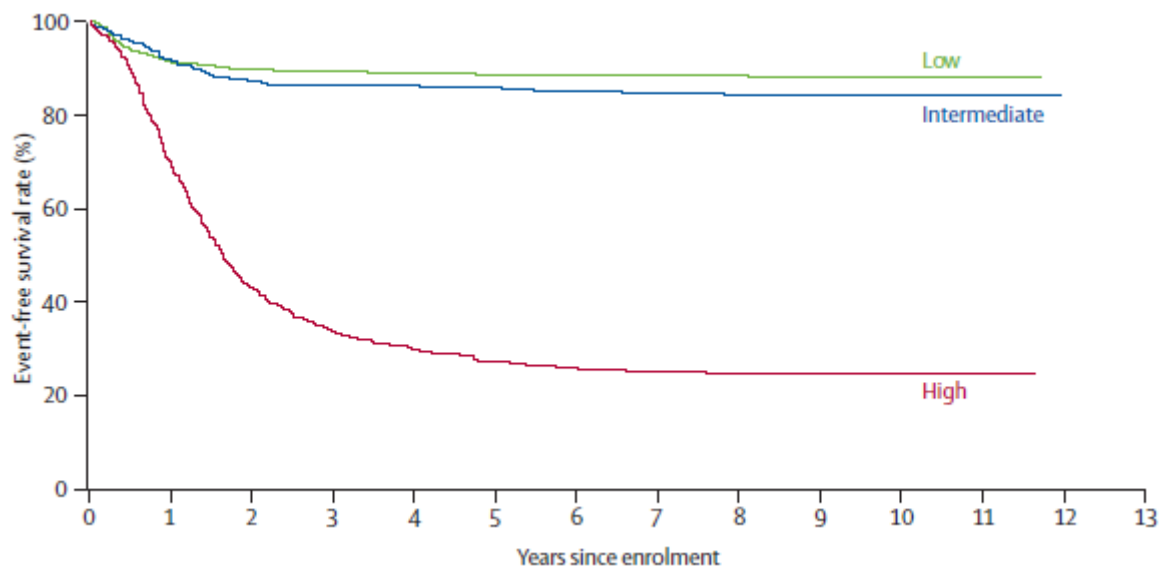


Figure 13 Patients traités entre 1986 et 2001 (Children's Cancer Group, Pediatric Oncology Group et Children's Oncology Group). EFS en fonction du risque basé sur les données cliniques et biologiques d'après « Neuroblastoma » de Maris JM [1]

Les agents de chimiothérapie les plus efficaces contre le neuroblastome sont les agents alkylants, en particulier les sels de platine. Les chimiothérapies d'induction des différents protocoles depuis les deux dernières décennies ont vu leurs posologies varier au cours du temps surtout concernant les deux agents prépondérants avec une augmentation de l'intensité des doses [13, 14] permettant une cytoréduction rapide des neuroblastes et la réalisation précoce de la chirurgie.

La chimiothérapie d'induction a été développée dans les années 80-90. Basée sur des dérivés du platine, elle est le traitement de première intention dans les neuroblastomes de stade 4 dont le but est la mise en rémission complète des métastases et de la tumeur primitive après exérèse afin de proposer rapidement un traitement plus lourd par une chimiothérapie à haute dose et greffe de cellules souches afin d'éradiquer rapidement toutes les cellules

cancéreuses. Cette élimination rapide des neuroblastes permet de diminuer l'émergence de chimiorésistance [15, 16]. Il est démontré que les patients étant en rémission complète après le traitement d'induction ont, en général, une meilleure survie que les patients étant encore métastatiques.

Une des premières chimiothérapies d'induction utilisée a été celle du protocole NB87 (utilisée pendant environ 10 ans), basée sur l'administration de deux lignes de chimiothérapie différentes : Cyclophosphamide-Vincristine-Doxorubicine® et Cisplatine®-VP16. Les taux de réponses n'étant pas suffisants, différentes études ont été réalisées afin de déterminer les posologies efficaces des différents agents de chimiothérapie utilisés en fonction de leur tolérance [17].

Initialement, la chimiothérapie d'induction était administrée tous les 21 jours. Une étude a permis de mettre en évidence que la diminution des intervalles entre deux cures de chimiothérapie à 10 jours améliorait significativement l'EFS à 3 ans des patients [15].

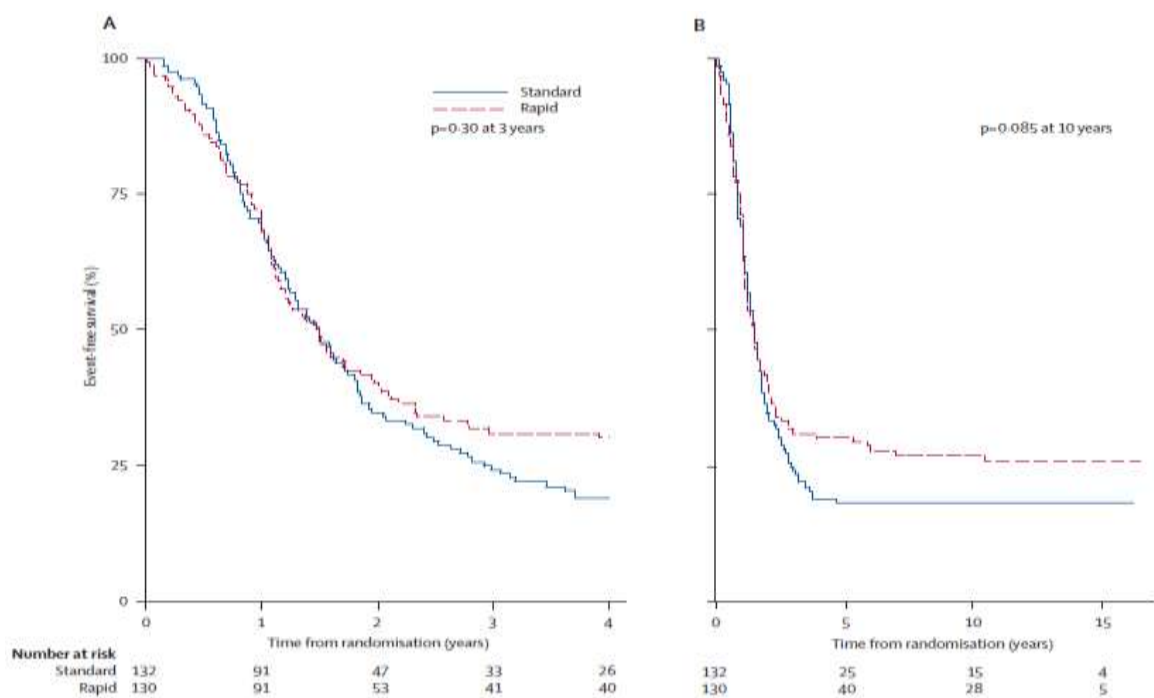


Figure 14 : EFS concernant 262 patients en fonction du délai d'administration de la chimiothérapie d'induction.

A : concernant les 4 premières années après la randomisation, B : concernant le suivi à long terme, d'après

« High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma : a randomised trial » de Pearson AD [15]

L'intensification de la chimiothérapie d'induction est réalisée sous couvert d'un traitement par facteur de croissance des granuleux. En effet l'administration de chimiothérapie de façon intensive (tous les 10 jours) induit un état d'immunodépression profond et par conséquent des épisodes de neutropénies fébriles parfois létaux. Plusieurs études ont démontré l'intérêt d'utiliser ces facteurs de croissance. Une étude, randomisée, a analysé l'incidence, la durée et la sévérité des neutropénies fébriles des patients atteints de neuroblastome de stade 4 traités par Filgrastim (à la dose de 5µg/kg/j de J7 à J14) [6]. Ceci a permis de mettre en évidence l'intérêt d'utiliser un tel agent avec une réduction significative de l'incidence et de la durée des neutropénies ainsi qu'une diminution de la durée de traitement par antibiothérapie parentérale. Une autre étude, plus récente, a montré également une diminution significative du nombre de neutropénies fébriles, du nombre de jours fébriles, de la durée d'hospitalisation et de la durée de l'antibiothérapie. Il existe également une diminution des infections, de la fièvre, des épisodes de mucites et des toxicités digestives (nausées, vomissements et constipation). La perte de poids est moins importante [18]. Il en découle une meilleure compliance au traitement et une meilleure EFS (amélioration de la qualité de vie). Le G-CSF est donc administré actuellement chez tous les patients inclus dans le protocole HRNBL1 à titre prophylactique ; il est administré à la dose de 5 µg/kg/j après la fin de chaque cycle de chimiothérapie et est arrêté 24h avant le cycle suivant.

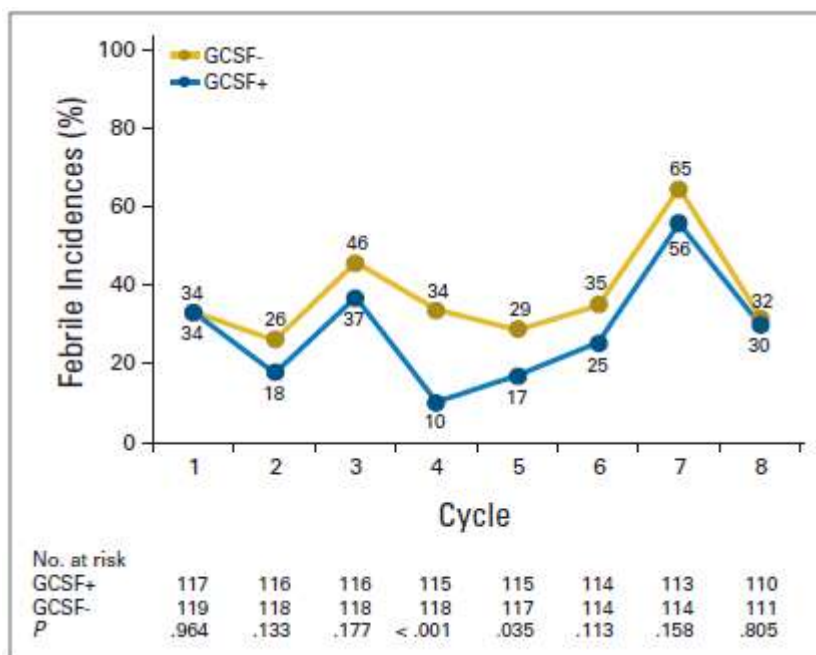


Figure 15 : Incidence des épisodes de neutropénies fébriles chez des patients inclus dans le « rapid COJEC » en fonction du traitement par facteur de croissance d'après « Randomised Trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma : the European HR-NBL1/SIOPEN study » de Ladenstein R.[18]

## **7.2. Agents de chimiothérapie utilisés dans le traitement d'induction et leurs effets secondaires.**

Les drogues classiques utilisées pour la chimiothérapie d'induction sont : le Cyclophosphamide, le VP16, les dérivés du Platine, les Anthracyclines et la Vincristine. Les combinaisons de ces différents traitements sont variables suivant les protocoles.

Actuellement les enfants atteints d'un neuroblastome métastatique sont traités selon le protocole HRNBL1. Le « rapid COJEC » correspond à la chimiothérapie d'induction qui est administrée tous les 10 jours sans se soucier du taux de polynucléaires neutrophiles, du taux de plaquettes ou d'une infection (si celle-ci est contrôlée). Il comprend trois lignes de traitement :

- la ligne A (administrée au J0 et J40) comprenant : Carboplatine®, VP16 et Vincristine,
- la ligne B (administrée au J10, J30, J50 et J70) comprenant : Cisplatine® et Vincristine,
- la ligne C (administrée au J20 et J60) comprenant : Cyclophosphamide et Vincristine.

Le Carboplatine® et le Cisplatine® sont des sels de platines. Ce sont des agents alkylants bi-fonctionnels qui se lient de façon forte à un groupement d'acide nucléique (créant des ponts entre l'ADN) entraînant des difficultés pour le dédoublement des 2 brins de l'ADN et l'arrêt de la transcription. Le Cisplatine® entraîne une toxicité digestive, neurologique, rénale et auditive. Le Carboplatine® provoque des effets hématologiques (thrombopénie importante), neurologiques (rare) et rénaux (mais moindres car moins soluble que le Cisplatine®).

Le VP16 est un alcaloïde dérivé des podophyllotoxines de la mandragore. Il inhibe l'entrée en mitose de la cellule par action sur la topo-isomérase II entraînant une cassure des deux brins d'ADN. Sa toxicité est essentiellement hématologique, et il peut être à l'origine de la survenue de cancers secondaires (leucémies).

La Vincristine fait partie des vinca-alcaloïdes qui sont des agents qui arrêtent la division cellulaire (action sur la métaphase) par fixation sur la tubuline intra-cellulaire du fuseau. Sa toxicité est neurologique (neuropathie périphérique, atteinte neurovégétative essentiellement).

Le Cyclophosphamide est un agent alkylant mono-fonctionnel.

	Dose /day	days	days	days	days	days	days	days	days
G-CSF	5µg/kg	3 - 8 ↔	12-18 ↔	23-28 ↔	32- ↔	43- ↔	52-58 ↔	63-68 ↔	72 till ↔ harvest
CBDCA	750mg/m <sup>2</sup>	↓				↓			
Vp16	175mg/m <sup>2</sup>	↓↓↓		↓↓↓		↓↓↓		↓↓↓	
VCR	1.5mg/m <sup>2</sup>	∇	∇	∇	∇	∇	∇	∇	∇
CDDP	80mg/m <sup>2</sup>		∇ctn		∇ ctn		∇ ctn		∇ ctn
CYC	1050mg/m <sup>2</sup>			↓↓↓				↓↓↓	
DAY		0	10	20	30	40	50	60	70
COURSE		<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>B</b>
CYCLE		1	2	3	4	5	6	7	8

Tableau 6 : schéma du traitement d'induction selon le protocole HRNBL1

Ce traitement d'induction permet de diminuer le développement des chimiorésistances et des toxicités. Grâce à l'intensification de la chimiothérapie néo-adjuvante, le traitement par chimiothérapie à haute dose suivie d'une reconstitution médullaire peut être proposé rapidement, en général dans les 110 jours suivant le diagnostic (contre 200 jours avec le protocole NB87).

Une des toxicités principales est l'ototoxicité secondaire à l'utilisation des sels de platines, nécessitant un monitoring rigoureux de la fonction auditive des patients [19].

Les effets secondaires hématologiques et digestifs sont fréquents, en général de grade 3 ou 4, les atteintes rénales sont aussi souvent observées [20].

### 7.3. Evaluation de la réponse thérapeutique

L'évaluation repose sur l'analyse des sites tumoraux primitifs et métastatiques qui ont été repérés au moment du diagnostic par le dosage des catécholamines urinaires, l'imagerie, le compte rendu opératoire, l'analyse anatomopathologique et l'étude cellulaire des sites métastatiques médullaires [2].

La scintigraphie au <sup>123</sup>MIBG est utilisée en phase précoce pour évaluer le stade initial de la maladie. Cet examen permet également d'évaluer la réponse thérapeutique (analyse de la diminution du nombre des spots osseux) et par conséquent de décider de la poursuite du

traitement. Les patients ayant une scintigraphie au  $^{123}\text{I}$ MIBG positive sur le plan métastatique après le traitement d'induction ont un plus mauvais pronostic par rapport aux patients ayant un tel examen négatif, avec une diminution de l'EFS de façon significative et un plus fort risque de rechute de la maladie. En revanche la réponse MIBG au niveau de la tumeur primitive n'a pas d'impact sur les résultats [6, 21]. Lorsque cette scintigraphie est négative initialement, il n'est pas utile d'en réaliser une de façon ultérieure. La scintigraphie osseuse est utile pour les métastases du même genre.

L'analyse biologique repose sur le dosage des catécholamines urinaires et l'étude cytologique de la moelle (au moins deux myélogrammes et deux biopsies osseuses). Une augmentation persistante des catécholamines urinaires peut se rencontrer chez des patients sans maladie évidente sur les autres examens complémentaires [22].

Les critères de réponses sont rapportés dans la figure 16 :

	Primary	Metastases	Markers
CR	No tumour	No metastases (chest, abdomen, liver, bone, bone marrow, nodes, etc)	HVA or VMA normal
VGPR	Decrease >90% but <100%	No metastases (as above except bone); no new bone metastases; all pre-existing metastases improved	HVA or VMA decreased >90%
PR	Decrease 50-90%	No new metastases; 50-90% decrease in measurable sites; 0-1 bone-marrow samples with tumour; bone metastases same as VGPR	HVA or VMA decreased 50-90%
MR	No new tumours; >50% decrease of any measurable tumour (primary or metastases) with <50% decrease in any other; <25% increase in any existing tumour*	No new tumours or metastases; >50% decrease of any measurable tumours or metastases (primary or metastases) with <50% decrease in any other; <25% increase in any existing tumours or metastases*	NA
NR	No new tumours; <50% decrease but <25% increase in any existing tumour*	No new tumours or metastases; <50% decrease but <25% increase in any existing tumours or metastases*	NA
PD	Any new tumour; increase of any measurable tumour by >25%; previous negative marrow positive for tumour	Any new tumour or metastases; increase of any measurable tumour or metastases by >25%; previous negative marrow positive for tumour or metastases	NA

CR=complete response. HVA=homovanillic acid. VMA=vanillylmandelic acid. VGPR=very good partial response. PR=partial response. MR=mixed response. NA=not applicable. NR=no response. PD=progressive disease. \*Quantitative assessment does not apply to marrow disease.

Figure 16 : Réponse tumorale selon l'INRC (International Neuroblastoma Response Criteria) d'après « High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma : a randomised trial » de Pearson AD [15]

#### 7.4. Chimiothérapie de rattrapage

Les patients ne répondant pas au « rapid COJEC » du protocole actuel (réponse insuffisante ou progression précoce) reçoivent une chimiothérapie dite « de rattrapage » dans le cadre d'un essai de phase II comprenant du Topotécan®, de la Vincristine et de la

Doxorubicine®. Deux cures de cette chimiothérapie sont administrées et une évaluation de la maladie est réalisée à l'issue. Si le patient est bon répondeur, le traitement par chimiothérapie à haute dose peut être proposé. Cette association de chimiothérapie a démontré son efficacité dans une étude italienne en 2003 chez des patients atteints de neuroblastomes réfractaires ou en rechute [23].

Le Topotécan® est un dérivé hémisynthétique de la camptothécine qui agit par inhibition de la topoisomérase I entraînant une cassure mono-brin de l'ADN. Il a démontré son activité *in vitro* et *in vivo* contre les neuroblastes. Sa toxicité est essentiellement hématologique.

La Doxorubicine® est un agent intercalant qui agit en se fixant sur les structures nucléaires cellulaires et bloquant la synthèse d'ADN et d'ARN. Elle est à l'origine d'atteintes cardiaques, cutanées et veineuses (des cas de leucémies aiguës myéloïdes ont été décrites).

## 7.5. Chirurgie

Le but du traitement chirurgical est d'améliorer le contrôle local de la maladie avant d'entreprendre une intensification thérapeutique. Il faut évaluer l'opérabilité de la tumeur avant d'entreprendre un traitement adjuvant, la qualité de l'exérèse étant très importante pour le pronostic ultérieur.

Elle a lieu en général après la chimiothérapie d'induction, idéalement après le recueil de cellules souches hématopoïétiques.

Elle est indiquée en première intention uniquement dans les cas où une résection macroscopique complète sans sacrifice d'organe est possible.

La préservation de la fonction rénale est primordiale (en vue de la chimiothérapie à haute dose), il faut, dans la mesure du possible, éviter tout geste aboutissant à une néphrectomie. Celle-ci sera acceptable uniquement dans le cas où une exérèse complète est possible. En cas de maladie résiduelle, une opération supplémentaire pourra être envisagée après la chimiothérapie à haute dose et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le terme de maladie résiduelle minime correspond à l'existence d'un résidu de moins de 5 % (ou 5 ml) et celui d'exérèse incomplète lorsque le résidu est supérieur à 5 % [1, 2]

## **7.6. Chimiothérapie haute dose et greffe de cellules souches hématopoïétiques.**

Malgré le développement de nouveaux traitements, le pronostic des neuroblastomes de haut risque reste peu favorable, avec un taux de récurrence proche de 50%.

L'association de la chimiothérapie à haute dose et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques a été développée devant l'absence de résultats satisfaisants à l'issue de la chimiothérapie conventionnelle [24]. Cette association tend à augmenter les taux de survie de ces patients. Le but de la consolidation est d'éliminer toutes les cellules tumorales en utilisant des agents de chimiothérapie dits myéloablatifs et en réalisant une reconstitution médullaire par une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

De multiples études [25-27] ont analysé l'efficacité d'un tel traitement comparé à une chimiothérapie conventionnelle. Toutes montrent la supériorité en terme de survie sans évènement et de survie globale de l'intensification thérapeutique [20, 26], en particulier lorsque les patients sont en très bonne rémission partielle ou en rémission complète à l'issue de la chimiothérapie d'induction [28].

L'expérience acquise depuis les dernières années montre que les causes importantes de récurrence sont les résistances acquises aux médicaments de chimiothérapie et la maladie résiduelle minime. La persistance de lésions osseuses et/ou envahissement médullaire sont deux facteurs prédictifs de rechutes de la maladie [29]. Le statut de la maladie avant la greffe est donc un élément primordial [30-32].

La chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet d'améliorer le pronostic des patients atteints d'un neuroblastome de stade 4 malgré le risque de décès lié au traitement [20, 28].



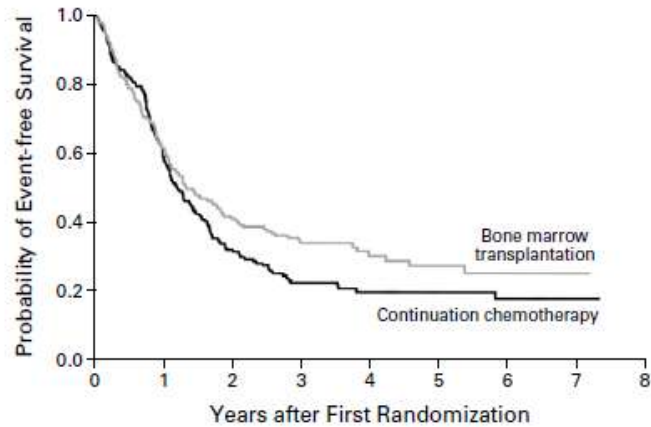


Figure 17 : EFS des patients atteints de neuroblastomes stade IV d'après « Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group » de Matthay KK [20]

Plusieurs poly-chimiothérapies de conditionnement ont été réalisées et analysées au fil des années, en général, les agents utilisés diffèrent de ceux de la chimiothérapie d'induction.

Différents agents de chimiothérapie peuvent être utilisés : Busulphan, Melphalan, Cisplatine®, Thiotépa®, VP16, Cyclophosphamide ; les combinaisons varient suivant les protocoles mais les associations comprennent souvent du Melphalan [33].

La chimiothérapie à haute dose a pour but de détruire les cellules cancéreuses résiduelles qui peuvent persister à la fin du traitement d'induction et d'éviter la survenue de chimiorésistance par l'administration de drogues différentes et par l'augmentation des posologies [33].

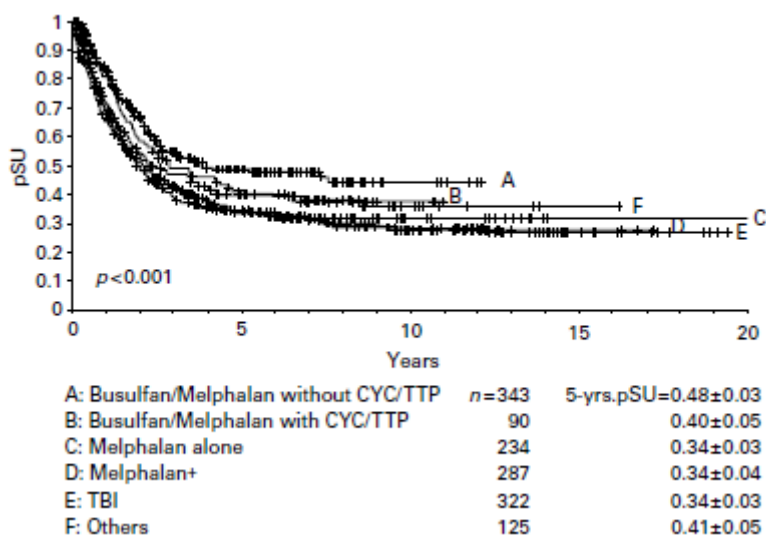


Figure 18 : résultats selon le type de conditionnement reçu pour des patients en première rémission d'après « 28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe : lessons from more than 4000 procedures » de Ladenstein R. [29]

Le conditionnement par Busulfan et Melphalan est le plus efficace [29]. Le Melphalan a plusieurs avantages, il a démontré son efficacité sur d'autres tumeurs dérivées de la crête neurale (les mélanomes), c'est une molécule peu toxique (atteintes muqueuses et médullaires essentiellement) et sa courte demi-vie permet de réaliser la greffe de façon précoce (en général, 8h après la dernière dose) [33, 34]. L'association de ce traitement avec du Cyclophosphamide et du Thiotépa® n'a pas montré sa supériorité. Les meilleurs résultats sont obtenus chez l'enfant de moins de 2 ans avec une bonne réponse thérapeutique à la chimiothérapie d'induction.

Auparavant le conditionnement pré-greffe pouvait être réalisé soit par chimiothérapie à haute dose seule (pour les neuroblastomes) soit chimiothérapie à haute dose et radiothérapie corporelle totale (plutôt utilisée dans les hémopathies malignes). La radiothérapie dans ce dernier cas était administrée sur plusieurs jours de façon fractionnée à des doses entre 15 et 20 Gy. Cette dernière n'a pas fait preuve de son efficacité et les effets secondaires ont été très importants [35]. En effet lorsqu'on compare deux groupes de patients, un qui reçoit un conditionnement avec chimiothérapie à haute dose et ICT, et l'autre qui reçoit uniquement la chimiothérapie à haute dose, des effets secondaires très néfastes de la radiothérapie corporelle totale sont mis en évidence de façon significative, en particulier sur le retard staturo-pondéral [6].

Les autres conséquences de l'ICT sont les insuffisances thyroïdiennes, les cataractes, les secondes tumeurs. Devant le jeune âge des patients et cette toxicité importante sans avantage en terme de survie, un conditionnement sans ICT est préféré [29, 32].

Il existe deux types de greffes : les greffes autologues les plus fréquentes pour les tumeurs solides (donneur et receveur sont la même personne), et les greffes allogéniques (donneur et receveur sont deux personnes différentes) dont la complication majeure est la réaction de GVH. Il existe peu d'études concernant les greffes allogéniques chez des patients atteints de neuroblastomes de stade 4 étant donné la rareté de la pathologie et les faibles effectifs de patients. Les 2 études les plus importantes concernant ce sujet, réalisées en 1994 par l'équipe du Dr Matthay et l'équipe du Dr Ladenstein, ne retrouvent pas de différences significatives concernant la survie globale à 5 ans des patients entre les groupes allogreffés et autogreffés (21% vs 29%) [36, 37]. L'avantage de l'allogreffe est la réinjection d'un greffon sain, de plus une action thérapeutique d'origine immunitaire du greffon a été démontrée sur les cellules cancéreuses, l'effet de GVL, qui serait corrélé à l'effet de GVH. Dans les deux études précédentes, le taux de réaction de GVH chez les patients allogreffés est faible pouvant expliquer l'absence d'acquisition de l'effet anti-tumoral de l'allogreffe.

Il y eut une époque où les cellules souches hématopoïétiques étaient préparées avant la par un enrichissement en CD34+ afin de réduire le risque de réinjection des cellules malignes, [38] la présence de neuroblastes dans le sang étant un facteur de risque majeur de rechute de la maladie [39].

Les enfants atteints de neuroblastomes sont plus à risque de développer des maladies veino-occlusives hépatiques dans les suites de l'intensification thérapeutique, cela est en rapport avec les localisations abdominales des tumeurs, la chirurgie préalable (+ ou - la radiothérapie) et le jeune âge [40].

Le protocole (actuel) proposait une randomisation à la fin de la chimiothérapie d'induction pour les patients pouvant bénéficier de l'intensification thérapeutique : soit un conditionnement par Busulfan et Melphalan, soit par Carboplatine®, VP16 et Melphalan. Actuellement seul le conditionnement par Busulfan et Melphalan est utilisé car la survie sans événement du groupe recevant le traitement par Busulfan-Melphalan est supérieure par rapport à l'autre groupe [29].

Le Busulfan et le Melphalan sont des agents alkylants mono-fonctionnels. La toxicité du Busulfan est surtout hématologique, pulmonaire, neurologique et cutanée. Celle du Melphalan est surtout hématologique.

		BUMEL MAT								
DRUG	DOSE	DAY	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
BUSULPHAN	150 mg/m <sup>2</sup> /day* [ 37.5 mg/m <sup>2</sup> per dose p.o.]		••	••••	••••	••••	••			
MELPHALAN	140 mg/m <sup>2</sup> i.v. short infusion (15') at least 24 h after last busulphan dose							•		
Hydration	3l/m <sup>2</sup> /day = 125 ml/m <sup>2</sup> /hr	Continues until day -1 (24 hours after melphalan)								
Clonazepam	0,025 – 0,1 mg/kg/day total dose i.v. as ctn infusion or divided in 3 doses p.o./day	Continuous infusion day -7 until day 0 (day 0 = day of stem cell return ) If the child is excessively drowsy then reduce dose								
Ursodiol	300 mg/m <sup>2</sup> /day p.o. [150 mg/m <sup>2</sup> /day p.o. BID]	Day -8 until day +80 post P SCR (ensure intake even in presence of mucositis)								
Peripheral Stem Cells	Minimum: 3x 10 <sup>6</sup> /kg/CD34 <sup>+</sup> i.v.									•

Tableau 7 : détails concernant le conditionnement par busulfan-melphalan selon le protocole HRNBL1

Une deuxième intensification thérapeutique est possible et peut être proposée dans certains cas. Certaines études ont montré l'intérêt de réaliser un tel traitement mais ne peut prédire une récurrence éventuelle [32, 41, 42].

## 7.7. Radiothérapie

Le neuroblaste est une cellule radiosensible et a une faible capacité de réparation après irradiation. La dose active se situe entre 15 et 30 Gy. Il faut être vigilant par rapport à la toxicité de la radiothérapie en particulier chez les jeunes enfants (altération de la croissance, survenue de cancers secondaires). La radiothérapie de la tumeur initiale participe au contrôle local de la maladie [43] ; elle a lieu après le J60 de la greffe (étant donné la toxicité du Busulfan) et doit avoir lieu avant la mise en route du traitement d'entretien par acide rétinoïque.

Pour les syndromes de Pepper, la radiothérapie est très efficace et la dose utilisée est faible 4,5 Gy en trois séances.

## 7.8. Traitement d'entretien

L'acide rétinoïque également utilisé dans les lésions pré-cancéreuses [44], les carcinomes basocellulaires, les cancers papillomateux de la vessie, permet d'inhiber la croissance des cellules neuroblastiques *in vitro* (le trétinoïne et l'isotrétinoïne diminuent la prolifération et induisent la différenciation des cellules neuroblastiques [1, 20]).

Les premières études concernant l'effet de l'acide rétinoïque sur la cancérogénèse datent des années soixante-dix [45], le lien entre neuroblastome et acide rétinoïque est évoqué depuis les années quatre-vingt [46].

Ce traitement peut entraîner des effets secondaires essentiellement cutanés à savoir une chéilite, une xérose, des fissures labiales, une conjonctivite, une blépharoconjonctivite ; il peut également être à l'origine de céphalées, de vertiges, de troubles lipidiques et d'hypercalcémies. Ces troubles sont en général résolutifs à l'arrêt du traitement. Certains auteurs ont proposé un dosage plasmatique du médicament afin de prédire la survenue des toxicités, mais cela n'est pas utilisé en routine [47].

L'acide rétinoïque seul n'est pas efficace après une chimiothérapie d'induction pour des patients mauvais répondeurs [44]. En revanche, les études ont mis en évidence l'intérêt d'un tel traitement en entretien après une intensification thérapeutique [47]. Certains auteurs se sont penchés sur la dose maximale tolérée [47]. Actuellement la dose utilisée est de 160 mg/m<sup>2</sup> pour 6 cycles de 14 jours toutes les 4 semaines, après la radiothérapie et dans les 120 jours suivant la greffe.

L'immunothérapie est une approche très prometteuse dans le traitement des neuroblastomes métastatiques.

Les tissus normaux expriment l'antigène GD2 au niveau des neurones, de la peau, des mélanocytes et des fibres nerveuses neurosensorielles. L'antigène GD2 est un diganglioside hautement exprimé dans beaucoup de neuroblastomes. Des cibles thérapeutiques utilisant des anticorps monoclonaux appelés ch 14.18 ont été étudiés dans des essais de phases I et II et sont actuellement utilisés en phase III. Cette activité anti-neuroblastique pourrait être potentialisée par le GM-CSF ou l'interleukine 2.

Les patients bénéficiant d'un traitement par anti-GD2 et/ou IL-2 associé au GM-CSF présentent une amélioration de l'EFS et de l'OS de façon significative par rapport aux patients recevant un traitement standard par acide rétinoïque après induction [48]. Cette thérapeutique est d'autant plus efficace lorsque la maladie résiduelle est inexistante ou minimale.

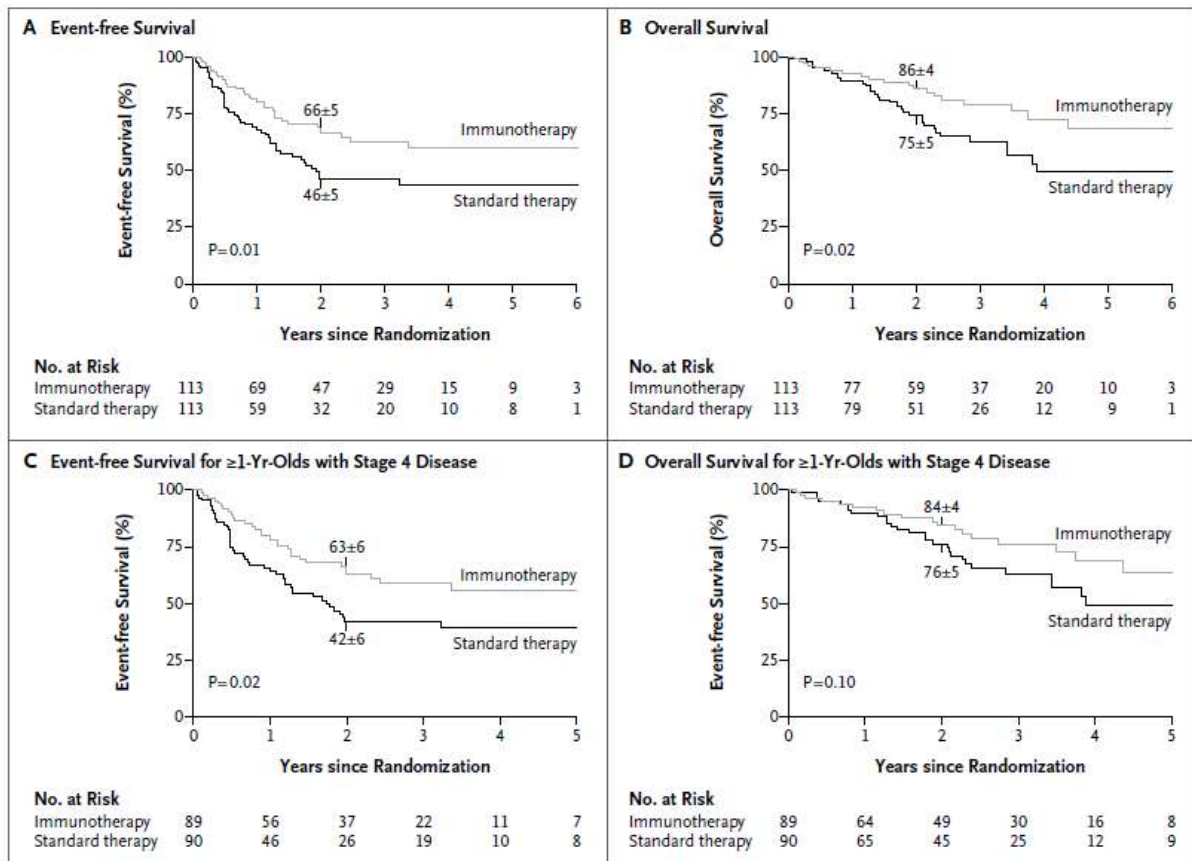


Figure 19 : Estimation de la survie de 226 patients atteints de neuroblastomes métastatiques en fonction du type de traitement reçu d'après « Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukine-2, and isotretinoïn for neuroblastoma » de Yu AL [48]

Les critères d'éligibilité actuels pour l'immunothérapie sont les suivants : patient âgé de plus de un an et présentant un neuroblastome de stade 4, neuroblastome de stade 2 ou 3 avec une amplification de l'oncogène MYCN, patient ayant reçu une chimiothérapie à haute dose après une chimiothérapie par COJEC ou TVD, patient ne présentant aucune progression évidente.

Les effets indésirables de l'immunothérapie sont les syndromes algiques, les syndromes d'hyperperméabilité capillaire, l'hypotension artérielle, la fièvre, l'hypokaliémie, l'hyponatrémie, la cytolyse hépatique, les diarrhées et les crises d'urticaire [48].

## 7.9. Autres lignes de chimiothérapie et autres traitements

D'autres chimiothérapies sont encore à l'étude. Les inhibiteurs de topoisomérase-I (Topotécan® et Irinotécan®) peuvent être utilisés en phase précoce dans les rechutes du fait de leur efficacité et de leur bonne tolérance. Des essais sur les inhibiteurs de tyrosine-kinases sont en cours [1].

La MIBGthérapie à l'iode<sup>131</sup> a été proposée dans les échecs du traitement conventionnel. Cette technique peut être potentialisée par l'association avec de l'oxygène hyperbare [1]. Des essais de phase I sont en cours afin de déterminer les doses maximum tolérées. Les études déjà réalisées montrent un taux de réponse assez encourageant, environ 37 % des patients présentant un neuroblastome métastatique répondent à ce type de traitement [49]. La limitation de doses est principalement due aux complications hématologiques et à la fonction rénale initiale du patient. Une étude réalisée en 2006 a proposé une association thérapeutique comprenant MIBGthérapie avec une chimiothérapie haute dose par CEM (Carboplatine®, VP16, Melphalan) et greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques suivi d'un traitement d'entretien par acide rétinoïque chez des patients présentant un neuroblastome de stade 4. Sur les 22 patients évalués, 6 ont présenté une réponse complète ou partielle, et 15 une réponse mixte ou une maladie stable. Cette combinaison thérapeutique tend à augmenter le taux de survie de ces patients et les complications hématologiques peuvent être contournées par la reconstitution médullaire post conditionnement [50]. Mais aucune étude n'a mis en évidence un impact significatif sur la survie sans évènement ou globale de la MIBGthérapie [51].

Celle-ci pourrait être utilisée comme conditionnement avant la greffe de cellules souches en association synergique avec du Topotécan® (agent radio-sensibilisant) pour des neuroblastomes réfractaires ou rechutant [52].

La MIBGthérapie est donc une thérapeutique prometteuse pour des patients développant de nouvelles résistances aux agents de chimiothérapie.

## 7.10. Résultats

L'amélioration récente du pronostic des patients atteints de neuroblastomes de stade 4 n'est pas liée à la précocité du diagnostic [53]. La modification des pratiques thérapeutiques, à savoir l'intensification de la chimiothérapie d'induction, la prise en charge chirurgicale et la chimiothérapie à haute dose ont permis une amélioration considérable du pronostic.

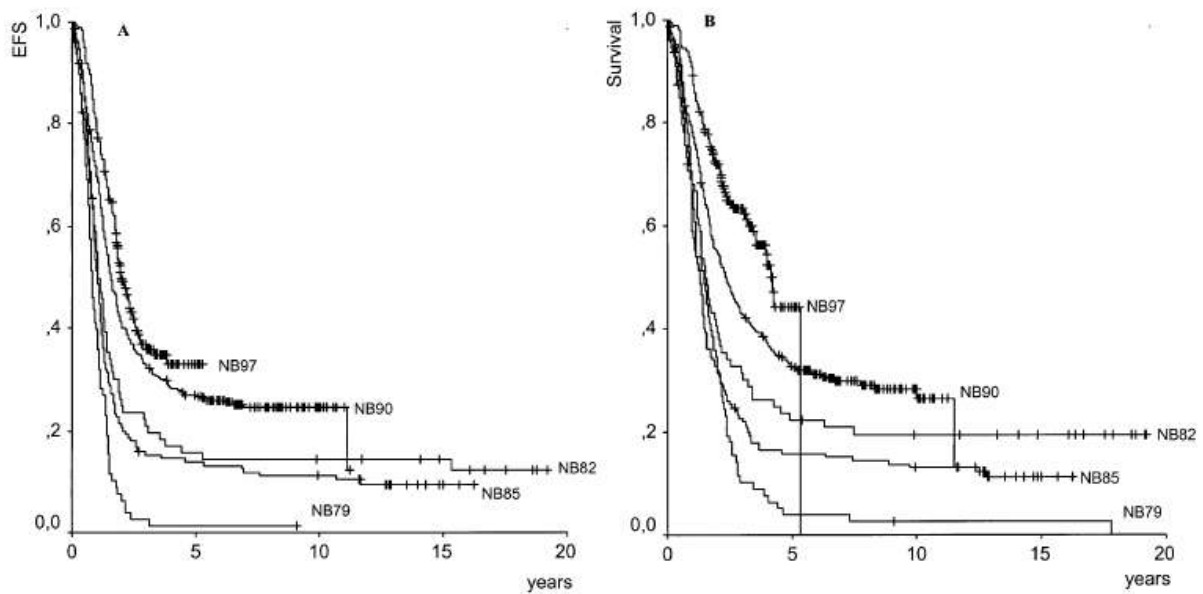


Figure 20 : Estimation de l'EFS et de l'OS chez des patients atteints d'un neuroblastome stade 4 âgés de plus de un an au diagnostic en fonction du protocole thérapeutique utilisé d'après « Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age » de Berthold F [53]



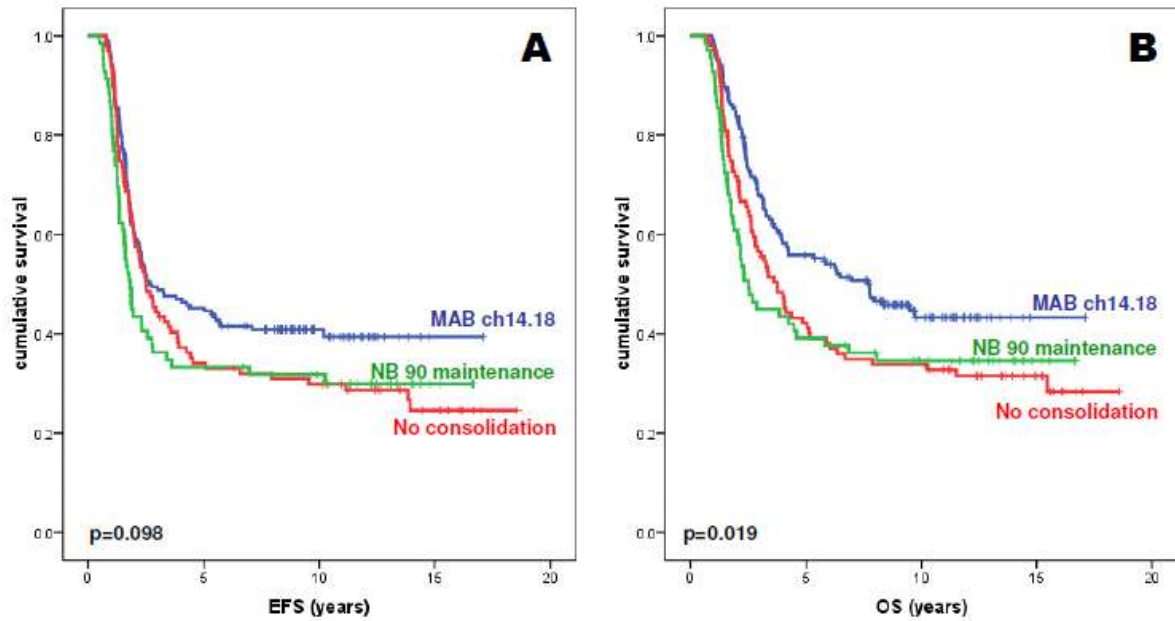


Figure 21 : EFS (A) et OS (B) de 334 patients atteints de neuroblastomes stade 4 en fonction du traitement reçu d'après « Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy » de Simon T [54]

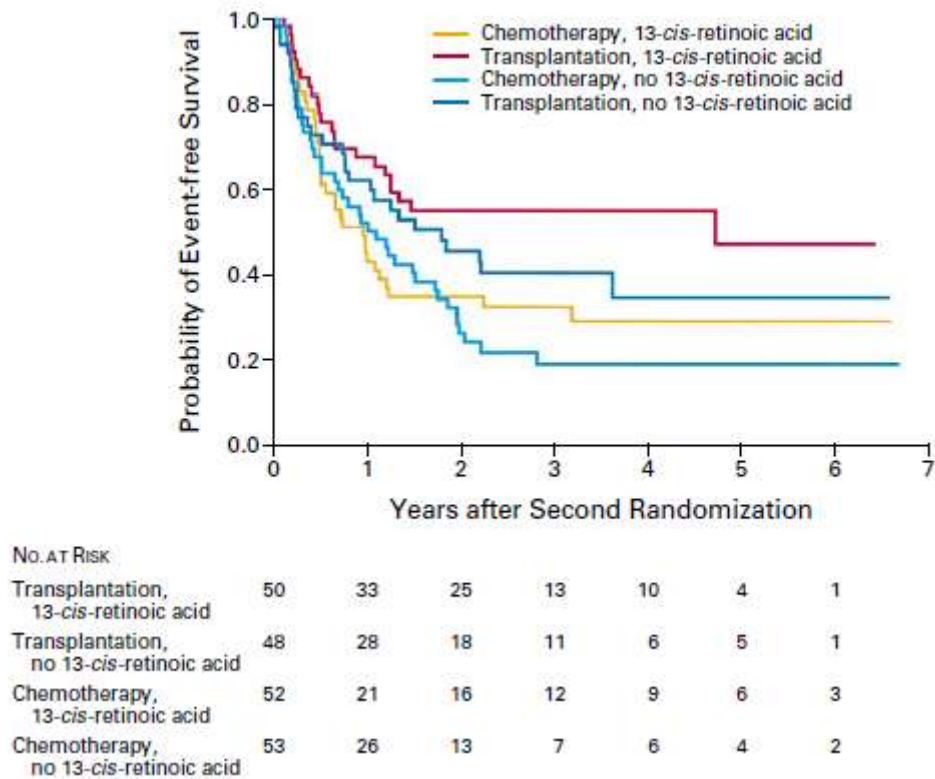


Figure 22 : EFS des patients atteints de neuroblastomes stade 4 en fonction du traitement administré d'après « Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group » de Matthay KK [20]

L'EFS des patients ayant un neuroblastome de haut risque est significativement meilleure quand le traitement comprend une chimiothérapie à haute dose avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques comparé une chimiothérapie seule.

Le traitement d'entretien par acide rétinoïque améliore les résultats et les patients recevant un traitement par immunothérapie ont un meilleur pronostic.

Ce dernier traitement pourrait permettre de prévenir les récurrences tardives chez des patients ayant une maladie résiduelle minimale [54].

## 8. ETUDE

### 8.1. Justification théorique de l'étude

Les neuroblastomes représentent 10% de l'ensemble des cancers de l'enfant et la deuxième cause de tumeur solide maligne dans cette même population. En cas de métastases, présentes dans environ la moitié des cas, le pronostic est très sombre. Depuis une vingtaine d'années, d'importants progrès ont été réalisés au niveau de la prise en charge thérapeutique de ces patients qui ont permis de diminuer les séquelles pour les enfants ayant des tumeurs localisées et le pronostic de ceux ayant un neuroblastome métastatique. **La plupart des séries publiées rapportent ces progrès dans la population d'enfants ayant bien répondu au traitement d'induction et ayant bénéficié d'une chimiothérapie à haute dose mais pas pour l'ensemble des patients.**

### 8.2. Objectif de l'étude

Notre étude a pour objectif d'évaluer les effets de la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un neuroblastome de stade 4 au cours des 25 dernières années dans un même service et de préciser quelle que soit la réponse au traitement initial, leur survie sans évènement et globale, ainsi que les séquelles.

### 8.3. Matériel et méthodes

#### 8.3.1. Type d'étude et critères d'inclusion

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique concernant tous les enfants pris en charge dans le service d'Oncologie Pédiatrique du CHU de Nancy entre 1985 et 2010.

Les stades 4S ou syndrome de Pepper forment un groupe à part que nous avons également analysé dans la cohorte globale.

Au total 55 patients sont inclus dans notre étude, 46 patients ayant un neuroblastome de stade 4 et 9 patients présentant un neuroblastome de stade 4S.

### 8.3.2. Recueil de données

Les différentes données ont été recueillies de façon rétrospective à l'aide d'une fiche de recueil concernant les différentes informations démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques.

#### 8.3.2.1. *Caractéristiques épidémiologiques*

Les données épidémiologiques concernaient la date de naissance, le sexe, l'âge au diagnostic et l'indice de masse corporelle. Parmi les données cliniques et paracliniques nous nous sommes intéressés aux signes cliniques initiaux, au statut tumoral, aux localisations des métastases en nous appuyant sur des examens paracliniques non-invasifs et invasifs notamment le dosage des catécholamines urinaires, la scintigraphie au  $^{123}\text{MIBG}$ , les TDM et IRM, les myélogrammes et les ponctions-biopsies osseuses.

#### 8.3.2.2. *Caractéristiques biologiques*

Nous avons considéré certains facteurs de gravité qui sont actuellement reconnus dans la prise en charge du neuroblastome comme le taux de LDH, le rapport VMA/HVA et la présence de l'amplification de l'oncogène MYCN.

#### 8.3.2.3. *Caractéristiques thérapeutiques*

Nous avons étudié les différentes chimiothérapies d'induction reçues (variant en fonction des années suivant le protocole) et la réponse tumorale à cette chimiothérapie néo-adjuvante.

Globalement, un patient atteint de neuroblastome métastatique est traité de la façon suivante : il reçoit une chimiothérapie dite d'induction ou néo-adjuvante. A l'issue de cette chimiothérapie, une évaluation de la réponse au traitement est effectuée et le statut post-chimiothérapie d'induction est défini selon les critères INRC.

Si le patient est bon répondeur, à savoir une absence d'envahissement médullaire et moins de trois spots osseux à la scintigraphie au  $^{123}\text{MIBG}$ , il bénéficie alors d'une chirurgie,

d'une chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches hématopoïétiques, d'un traitement d'entretien par acide rétinoïque suivi plus ou moins d'une immunothérapie.

Si le patient est considéré comme mauvais répondeur à l'issue du traitement d'induction, il reçoit alors une chimiothérapie de rattrapage. S'il répond bien, il peut bénéficier de la suite du traitement décrit précédemment, sinon, il reçoit d'autres lignes de chimiothérapie qui sont, en général, des essais de phase II.

#### 8.3.2.3.1. Chimiothérapie d'induction

Notre cohorte étant étendue sur la durée, les traitements reçus sont différents suivant les protocoles en cours. Parmi nos patients, un a été initialement traité comme un néphroblastome par Vincristine et Actinomycine. Un relais par VP16 a été réalisé mais l'évolution fulgurante de la maladie a conduit au décès.

Le protocole NB87 comporte 2 cures de CADO (Cyclophosphamide, Adriamycine, et Vincristine) et 2 cures de Cisplatine® - VP16.

Le protocole LMCE1 (Lyon-Marseille-Curie-Est) correspond au protocole NB87 avec pour consolidation, une ICT associée à du Melphalan à haute dose, de la Vincristine et une autogreffe de moelle osseuse sans traitement d'entretien.

Le protocole NB 92 comporte 2 cures de VP16 - Cisplatine® puis 2 cures de VP16 - Cyclophosphamide - Adriamycine.

Dans le protocole NB94 le Cisplatine® est remplacé par du Carboplatine®.

Le protocole NB 96 comporte une cure de CADO, 2 cures de VP16 à haute dose, 2 cures de Cyclophosphamide à haute dose et 2 cures de Carboplatine® à haute dose.

Le protocole NB97 comprend deux lignes de chimiothérapies différentes : une ligne de Cyclophosphamide - Doxorubicine® - Vincristine et une ligne de Cisplatine® - VP16.

Le protocole NB99 comporte 2 cures de CADO, 2 cures de VP16 - Cisplatine®, puis 2 cures de Carboplatine® - VP16.

Actuellement le protocole en vigueur est le HRNBL1. Celui-ci comprend 3 lignes de chimiothérapies différentes : Vincristine - Carboplatine® - VP16 à J0 et J40 ; Vincristine - Cisplatine® à J10, J30, J50 et J70 et Vincristine - Cyclophosphamide - VP16 à J20 et J60 par rapport au début du traitement.

#### 8.3.2.3.2. Chimiothérapies de rattrapage

Nous avons analysé les différentes lignes de chimiothérapie de rattrapage reçues par les patients n'ayant pas répondu à la chimiothérapie d'induction. Différentes associations d'agents ont été proposées : Topotécan®-Vincristine-Doxorubicine®, VP16-Cisplatine®, et Carboplatine®-VP16.

#### 8.3.2.3.3. Chirurgie

Nous nous sommes intéressés à la prise en charge chirurgicale de ces patients, en particulier le moment de sa réalisation et la qualité de l'exérèse. La chirurgie est réalisée soit après la chimiothérapie d'induction et avant le conditionnement, soit à distance de celle-ci. Elle doit être la plus complète possible, et conservatrice sur le plan rénal.

#### 8.3.2.3.4. Chimiothérapie à haute dose

Différents types de conditionnements ont été réalisés chez nos patients en fonction du protocole thérapeutique en cours au moment du traitement.

Le conditionnement le plus fréquemment utilisé est l'association Busulfan et Melphalan. Celui-ci est d'ailleurs utilisé dans le protocole de traitement actuel. D'autres associations de chimiothérapies ont été administrées : Carboplatine®-VP16-Melphalan, Cyclophosphamide-Busulfan-Melphalan, BCNU-Téniposide-Carboplatine®, Thiotépa®-VP16- Cyclophosphamide. Certains agents ont été utilisés seuls comme le Carboplatine® ou le Melphalan. D'autres conditionnements comportaient une irradiation corporelle totale associée à du Melphalan-Vincristine ou du Melphalan seul.

#### 8.3.2.3.5. Radiothérapie

La radiothérapie fait partie intégrante de la prise en charge de nos patients. Elle peut avoir deux buts différents : soit administrée à visée curative localement sur le lit tumoral, ou de façon générale en complément d'un conditionnement précédent une greffe de cellules souches hématopoïétiques ; soit être utilisée à visée antalgique palliative.

#### 8.3.2.3.6. Traitements d'entretien

A l'issue de la chimiothérapie à haute dose et de la reconstitution médullaire, certains patients ont pu bénéficier d'un traitement d'entretien par acide rétinoïque pour des durées plus ou moins longues

Un patient a reçu un traitement d'entretien par immunothérapie à la fin du traitement par acide rétinoïque.

#### 8.3.2.4. *Effets secondaires*

Nous avons recueillies les différentes toxicités et séquelles secondaires au traitement.

#### 8.3.2.5. *Devenir des patients*

Enfin, nous avons étudié la survie globale et la survie sans évènements afin d'essayer de montrer l'évolution de la survie au cours des 25 dernières années des patients atteints de neuroblastomes métastatiques dans notre service.

### **8.4. Résultats concernant les neuroblastomes de stade 4**

#### 8.4.1. Caractéristiques des patients

Entre 1985 et 2010, 59 dossiers ont été sélectionnés. Au total, 55 ont été étudié car 4 étaient manquants. Quarante-six dossiers traitaient de neuroblastomes de stade 4 et 9 de syndrome de Pepper (ou neuroblastome de stade 4S).

La majorité des patients sont des enfants de bas âge (médiane de 36,5 mois), les extrêmes allant de 1 an et 2 mois à 17 ans et 2 mois.

Le sexe ratio G/F est de 1,4 (27 garçons pour 19 filles).

#### 8.4.2. Caractéristiques de la maladie

Les signes les plus fréquents sont :

- une altération de l'état général (61%),
- une boiterie ou des douleurs osseuses (34%),
- une masse abdominale palpable (34%).

Les autres signes trouvés dans cette étude sont :

- des signes neurologiques (11,3%), tels qu'un syndrome de Claude Bernard-Horner, une hypoesthésie T7-T8, une paralysie faciale périphérique, une paraparésie,
- un syndrome cave supérieur (4,5%),
- une ascite (4,5%),
- un épanchement péricardique (2%),
- une pleurésie (2%),
- un syndrome de Hutchinson (2%).

Les localisations de la tumeur primitive sont les suivantes : surrenales (70%), abdominales (17%), thoracique (9 %), cervicale (2%). Un patient présentait une atteinte multifocale (2%).

Sur le plan métastatique, des localisations médullaires et osseuses sont présentes dans respectivement 70 et 84 % des cas, des atteintes ganglionnaires dans 68% des cas. D'autres sites métastatiques ont été également trouvés comme le foie (7%), le poumon (11%) ou le diaphragme (2%).

Concernant les examens complémentaires biologiques, 16 patients présentaient une anémie (entre 8,5 et 10 g/dL) au moment du diagnostic en rapport avec une atteinte médullaire de la maladie.

Nous avons analysé pour chaque patient les facteurs de risques connus, à savoir le taux de LDH, le rapport VMA/HVA, et la présence d'une amplification de l'oncogène MYCN.

Le dosage des LDH est supérieur à deux fois la normale (entre 200 et 400 U/L) chez 30 patients (soit 65%) avec un taux médian de 1620 U/L.

Concernant le dosage des catécholamines urinaires, il existe une augmentation de la dopamine chez 28 patients (61% des cas), de façon isolée dans 1 cas, du VMA chez 34 patients (74%) jamais de façon isolée et de l'HVA chez 37 patients (80%) de façon isolée dans 2 cas. Ces trois marqueurs sont simultanément augmentés chez 20 patients (43%), une augmentation seule des deux métabolites VMA et HVA dans 11 cas (24%). Le rapport



VMA/HVA a également été recueilli : 27 patients (59%) présentaient un rapport VMA/HVA < à 1. Le dosage des catécholamines urinaires est normal pour 3 patients (6%).

L'amplification de l'oncogène MYCN est connue pour 36 patients, celle-ci est présente chez 14 patients soit 30% des cas.

<b>Patients (n=46)</b>	<b>Nombre</b>	<b>pourcentage</b>	<b>Médiane</b>
<b><u>Age (mois)</u></b>	-	-	36,5
<b><u>Sexe</u></b>			
- fille	19	-	
- garçon	27	-	
<b><u>Site de la Tumeur primitive</u></b>			
- surrénales	32	70	
- thoracique	4	9	
- abdominale	8	17	
- cervicale	1	2	
- multifocale	1	2	
<b><u>Catécholamines</u></b>			
-VMA/HVA<1	27	59	
<b><u>LDH</u></b>			
-non connu	13	28	
-<2N	3	7	
->2N	30	65	
<b><u>MYCN</u></b>			
-non connu	10	22	
-amplifié	14	30	
-non amplifié	22	48	

Tableau 8 : caractéristiques cliniques et biologiques des patients inclus dans l'étude

#### 8.4.3. Prise en charge thérapeutique

##### 8.4.3.1. *Chimiothérapie d'induction*

Tous les patients, sans exception, ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante, dite chimiothérapie d'induction. Les modalités de cette première prise en charge thérapeutique varient suivant le type de protocole en cours au moment du traitement.

Les différentes chimiothérapies d'induction sont résumées dans le tableau ci-dessous :

<u>Chimiothérapie d'induction</u>	<u>nb de patients (%)</u>
NB 87	10 (22%)
LMCE 1	3 (7%)
NB 92	5 (11%)
NB 94	3 (7%)
NB 96	4 (9%)
NB 97	6 (13%)
NB 99	1 (2%)
HRNBL1	13 (29%)
<u>TOTAL</u>	45 (100%)

Tableau 9 : répartition des chimiothérapies d'induction

Pour un de nos patients le traitement initial a été celui d'une tumeur de Wilms. Après vérification du diagnostic, la chimiothérapie a été modifiée pour du VP16 mais la maladie a progressé rapidement aboutissant au décès.

#### 8.4.3.2. Statut après la chimiothérapie d'induction

L'évaluation de la réponse thérapeutique est faite selon les critères de l'INRC (figure 16).

Les résultats obtenus après la chimiothérapie d'induction au niveau des métastases sont les suivants :

<u>Statut post chimiothérapie d'induction</u>	<u>Nombre (pourcentage)</u>
Rémission complète	3 (6,5 %)
Très bonne réponse partielle	27 (59 %)
Réponse partielle	3 (6,5 %)
Non répondeur	13 (28%)

Tableau 10 : répartition des patients en fonction des réponses à la chimiothérapie d'induction

Protocole (n = nombre de patients)	% TBRP/RC après CT d'induction (n)
NB 87 (n=10)	80 % (8)
LMCE1 (n=3)	33% (1)
NB 92 (n=5)	40% (2)
N 94 (n=3)	100% (3)
NB 96 (n=4)	75% (3)
NB 97 (n=6)	100% (6)
NB 99 (n=1)	100% (1)
HRNBL1 (n=13)	46% (6)

*Tableau 11 : taux de réponse à la chimiothérapie d'induction en fonction du protocole de traitement*

Parmi nos patients, 37 soit 80% avaient une absence de métastase médullaire après la chimiothérapie d'induction (ce statut est inconnu pour un patient) et 31 patients soit 67% avaient moins de 3 spots osseux à la scintigraphie au <sup>123</sup>MIBG.

Au total, 30 patients (65%) présentaient une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction et 16 (35%) étaient des mauvais répondeurs.

#### 8.4.3.3. *Statut après la chimiothérapie de rattrapage*

Seize patients n'ont pas répondu de façon suffisante à la chimiothérapie d'induction :  
-3 présentaient une réponse partielle : 2 avaient plus de 3 spots osseux à la scintigraphie avec une moelle négative, et un avait un envahissement médullaire persistant sans spot osseux.

-13 patients étaient non-répondeurs, parmi eux 6 présentaient un envahissement médullaire au myélogramme avec plusieurs fixations osseuses en scintigraphie, et 7 de multiples fixations scintigraphiques.

Parmi ces 16 patients :

-7 avaient bénéficié d'une chimiothérapie d'induction selon le protocole HRNBL1. Tous ont reçu comme première chimiothérapie de rattrapage deux cycles de TVD et présentaient une maladie stable à l'issue de ces deux cures. Trois d'entre eux ont reçu, par la suite, une chimiothérapie de type GEMOX, trois du VP16 per os, et un patient une chimiothérapie de type TOTEM. Parmi ces 7 patients, 2 très bonnes rémissions partielles ont été obtenues à l'issue de ces traitements (un avait reçu un TOTEM et un autre du VP16). Ces 2 patients ont pu bénéficier d'une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les 5 autres patients ont reçu différentes lignes de traitements : Témodal®, Doxorubicine liposomale®, VP16 per os, du Cisplatine®, Irinotécan®, Avastin®. Parmi eux, 2 patients ont pu bénéficier d'une chimiothérapie à haute dose et 4 sont décédés.

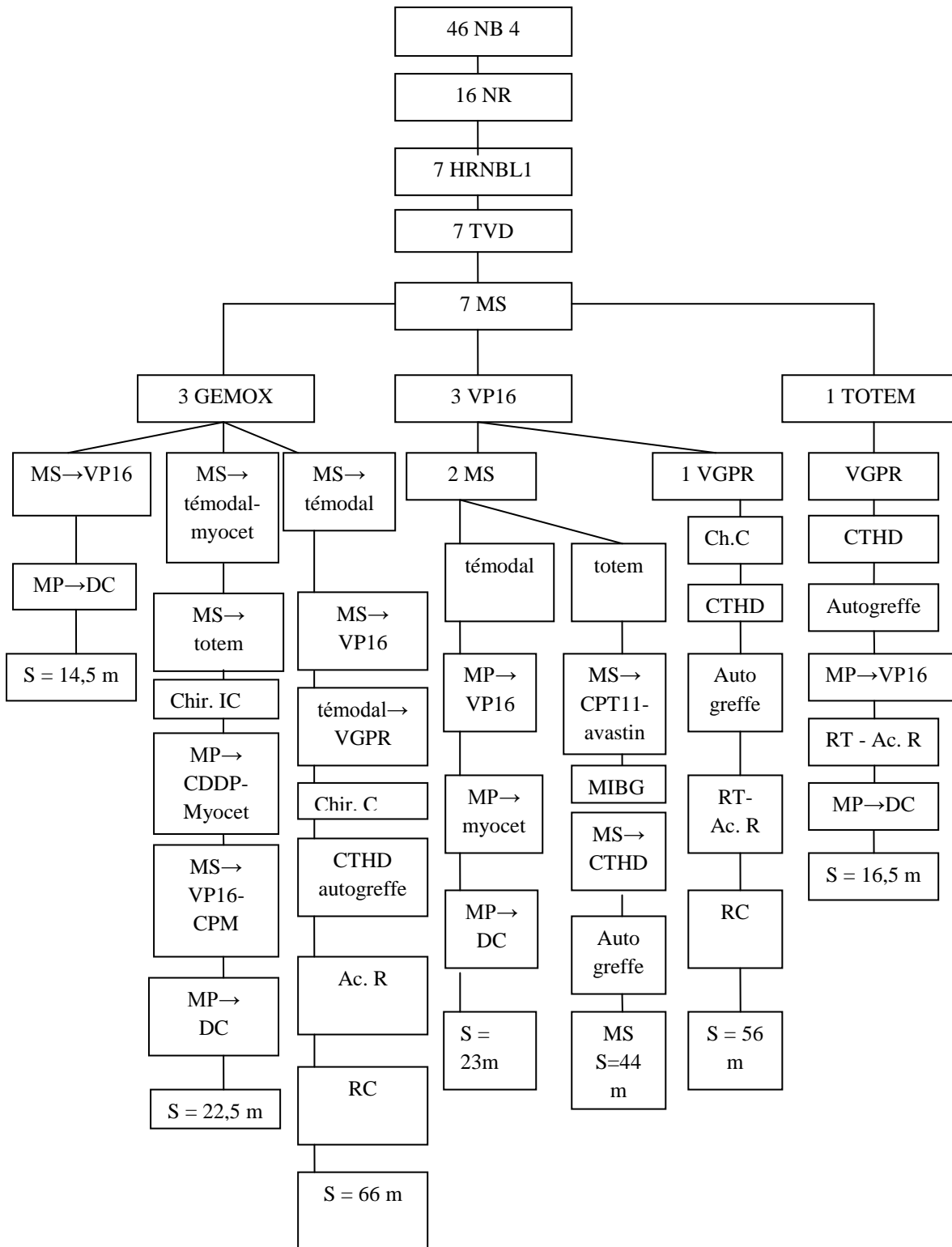


Tableau 12 : détails des chimiothérapies de rattrapage et devenir des patients n'ayant pas répondu à l'induction selon le protocole HRNBL1 (S = suivi, MIBG=MIBGthérapie, Ch.C , IC= chirurgie complète, incomplète)

-2 avaient bénéficié d'une chimiothérapie d'induction selon le protocole NB 87. Ils ont reçu une chimiothérapie par VP16 et Cyclophosphamide, puis une chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe, après chirurgie incomplète, permettant la rémission complète.

-2 patients avaient reçu une chimiothérapie première selon le protocole LMCE1. L'un d'entre eux, après une chirurgie incomplète, a bénéficié d'une chimiothérapie à haute dose avec reconstitution médullaire à deux reprises. Le second patient a reçu 2 cycles associant VP16 et Cisplatine®, permettant une stabilité de la maladie et la réalisation d'un conditionnement.

-3 patients étaient traités initialement selon le protocole NB 92. Deux d'entre eux ont reçu une chimiothérapie associant Carboplatine® et VP16, 2 cycles dans un cas et 5 cycles dans l'autre (après une chirurgie complète), permettant la réalisation d'une chimiothérapie à haute dose. Un patient non répondeur après la chimiothérapie d'induction a bénéficié d'une chirurgie incomplète permettant une réponse partielle de la maladie et la réalisation d'une chimiothérapie à haute dose ; mais la progression rapide de la maladie a abouti au décès.

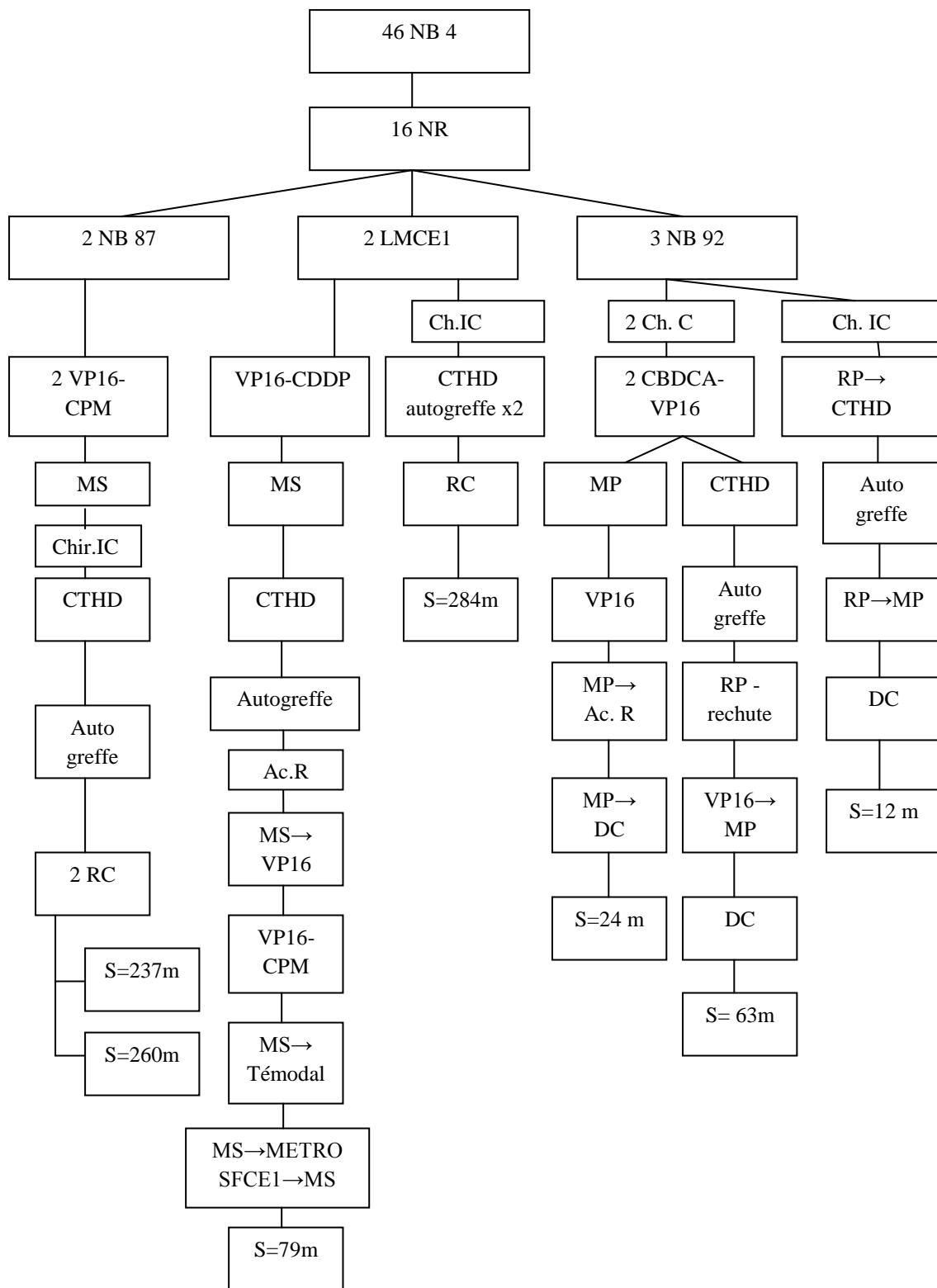


Tableau 13 : détails des chimiothérapies de rattrapage et devenir des patients n'ayant pas répondu à la chimiothérapie d'induction des protocoles NB 87, LMCE1 et NB 92 (S = suivi, Ch.C et IC = chirurgie complète et incomplète)

-1 patient a été traité selon le protocole NB96, puis a bénéficié d'une chimiothérapie par Cisplatine® et VP16 permettant une réponse partielle, la réalisation d'une prise en charge chirurgicale puis d'une intensification thérapeutique.

-enfin 1 patient initialement traité comme une tumeur de Wilms a reçu une chimiothérapie première par Actinomycine® et Vincristine puis par VP16 mais l'évolution de la maladie a été fulgurante.

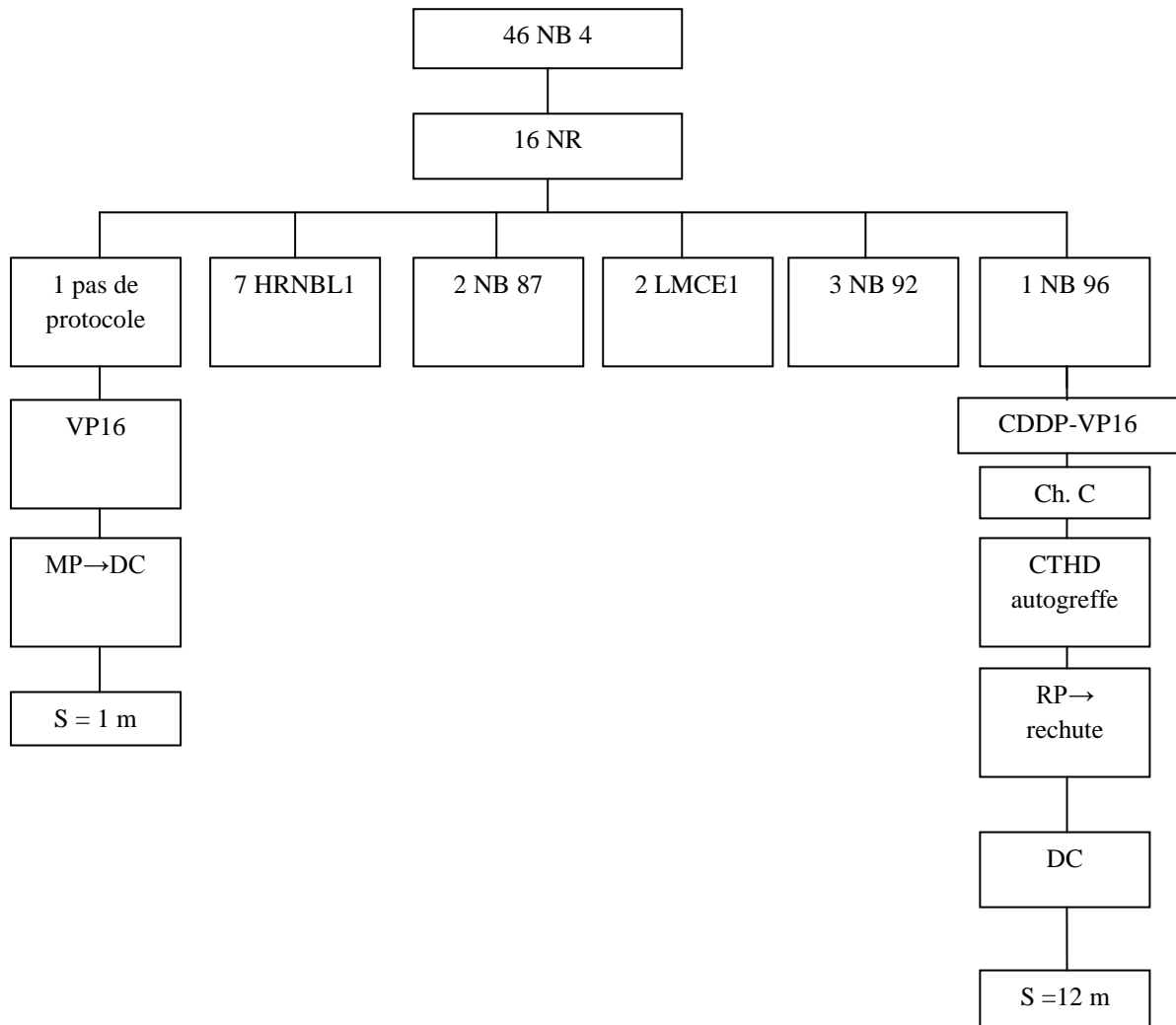


Tableau 14 : Ensemble des chimiothérapies de rattrapage des 16 patients (S = suivi, Ch.C = chirurgie complète)



Au total : parmi les 16 patients ayant reçu une chimiothérapie de rattrapage après le traitement d'induction, 11 ont pu être mis suffisamment en rémission pour bénéficier d'une chimiothérapie à haute dose. Parmi ces 16 patients non répondeurs, 7 (44%) sont actuellement vivants.

#### 8.4.3.4. *Chirurgie*

Parmi les 30 patients bons répondeurs, 27 (90%) ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale après la chimiothérapie d'induction. Celle-ci a été complète pour 19 (70%) des cas. Pour 3 patients, la chirurgie n'a pu être réalisée en raison d'une réévolution rapide de la maladie pour 1 malade, et d'un envahissement vasculaire important pour 2 patients.

Dix patients (22%), non répondeurs initialement, ont bénéficié d'une chirurgie à distance après différentes lignes de chimiothérapies de rattrapage. Celle-ci était complète dans 5 cas sur 10.

Au total, 37 patients (80%) ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Celle-ci était complète dans 24 cas (65%).

#### 8.4.3.5. *Intensification*

Une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction est définie par une absence d'envahissement médullaire et moins de trois spots osseux à la scintigraphie au <sup>123</sup>MIBG. Les patients présentant ces critères ont bénéficié d'une intensification thérapeutique par chimiothérapie à haute dose plus ou moins ICT et reconstitution médullaire soit par allogreffe, soit par autogreffe, de cellules souches hématopoïétiques ou de moelle osseuse.

Dans notre étude 30 patients, soit 65%, étaient bons répondeurs après la chimiothérapie d'induction. Vingt-huit ont bénéficié d'une intensification thérapeutique à l'issue de ce traitement. Les 2 patients restants n'ont pu recevoir cette thérapeutique en raison d'une progression fulgurante de la maladie.

Parmi les 16 patients non répondeurs, 11 ont reçu une chimiothérapie haute dose après la chimiothérapie de rattrapage.

Au total, dans notre étude, 39 patients, soit 85%, ont reçu une chimiothérapie haute dose suivie d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de moelle osseuse.

#### 8.4.3.5.1. Conditionnement

Différents protocoles de chimiothérapie à haute dose ont été utilisés en fonction du protocole en vigueur au moment du traitement.

Les différents traitements de conditionnement sont résumés dans le tableau suivant :

<u>PROTOCOLE DE CHIMIOOTHERAPIE HAUTE DOSE</u>	<u>NOMBRE</u>
Busulfan-Melphalan	23
Carboplatine®	4
CEM (Carboplatine®+VP16+Melphalan)	1
Melphalan	2
Melphalan-ICT	1
Cyclophosphamide-Busulfan-Melphalan	3
BCNU (Carmustine)-VM26 (Téniposide)-Carboplatine®	2
Thiotépa®-VP16-Cyclophosphamide	1
ICT-Vincristine-Melphalan	2
TOTAL	39

*Tableau 15 : répartition des différents conditionnements*

#### 8.4.3.5.2. Greffe

Parmi nos 39 patients ayant reçu une intensification thérapeutique, les statuts après la greffe sont les suivants :

- 19 patients (49%) présentaient une bonne réponse, soit TBRP soit RC,
- 13 patients (33%) présentaient une rémission partielle,
- 2 patients (5%) présentaient une maladie stable,
- 4 patients (10%) étaient non répondeurs,
- pour 1 patient, le statut post-greffe est inconnu.

#### 8.4.3.5.2.1. Autogreffe

Au total 34 patients (74%) ont bénéficié d'une autogreffe,

Parmi ces patients :

-20 avaient bien répondu à la chimiothérapie d'induction 14 ont été greffés après une chirurgie complète et 6 après une chirurgie incomplète,

-3 patients n'ont pas bénéficié d'une prise en charge chirurgicale,

-11 patients ont reçu une autogreffe après une chimiothérapie de rattrapage en raison d'une mauvaise réponse au traitement de première ligne.

Les détails concernant le devenir de ces patients sont transcrits dans le tableau suivant :

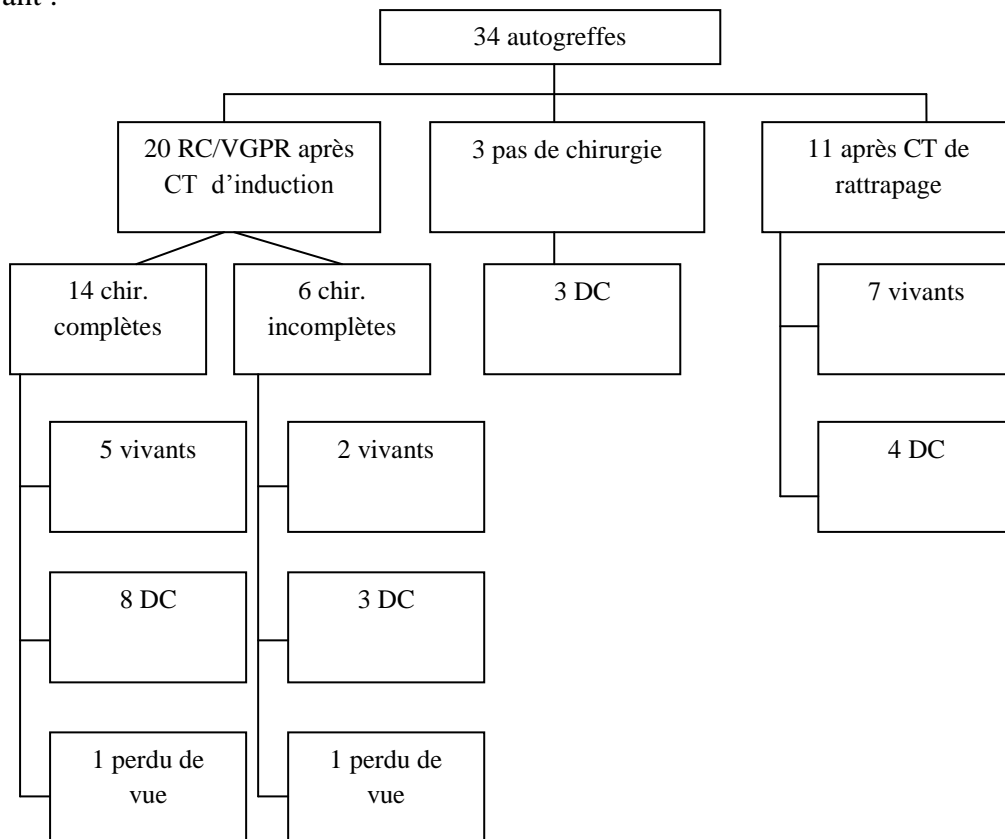


Tableau 16 : devenir des patients ayant été autogreffé (chir. : chirurgie)

### 8.4.3.5.2.2. Allogreffe

Dans notre recueil, uniquement 6 patients (13%) ont reçu une allogreffe de moelle osseuse (dont un en guise de seconde greffe après une première greffe autologue). Parmi ces 6 patients, 4 sont décédés (67%) et 2 (33%) sont toujours en vie. Les modalités concernant les traitements des patients allogreffés et leurs efficacités sont détaillés dans le tableau suivant :

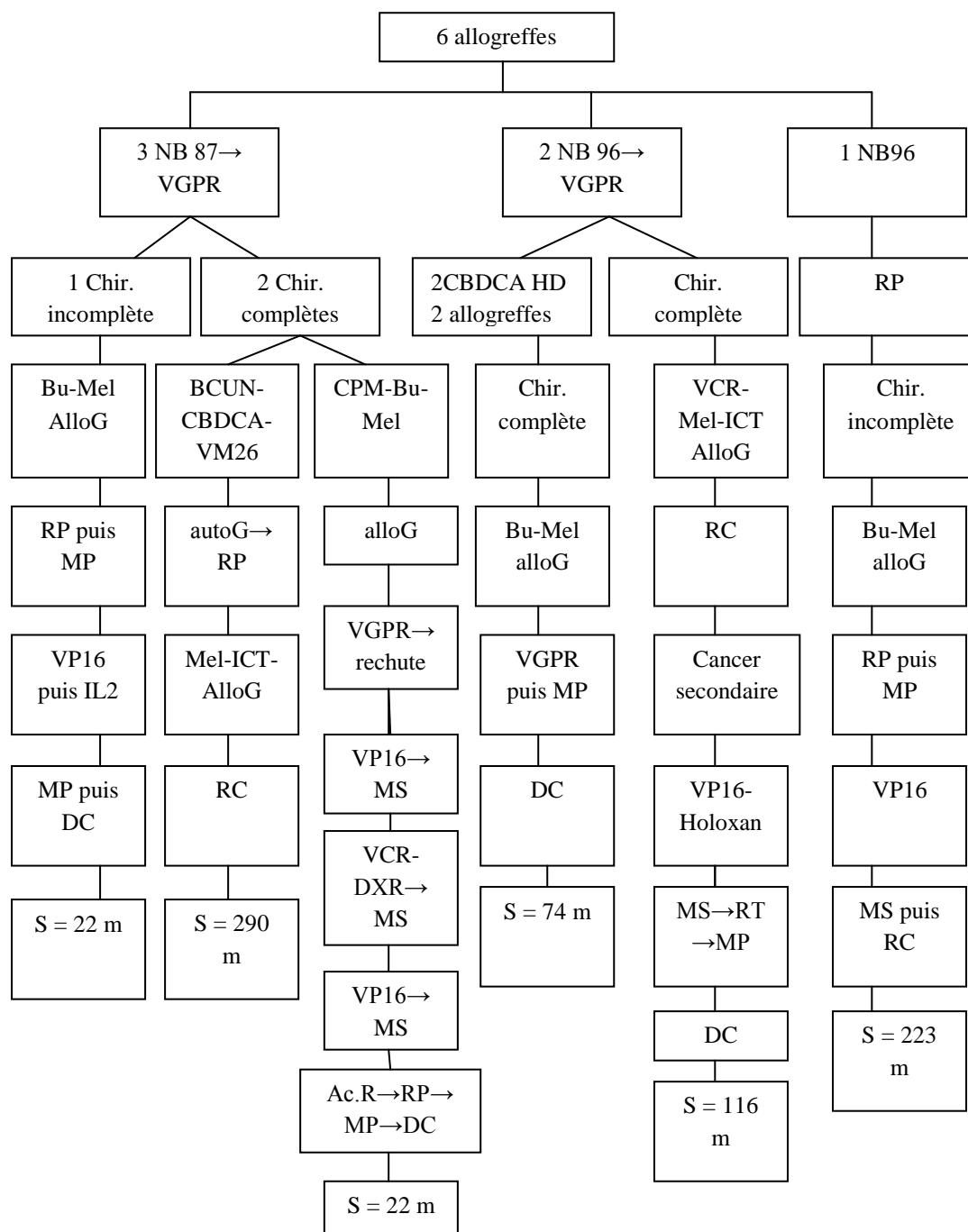


Tableau 17 : prise en charge et devenir des patients ayant bénéficié d'une allogreffe  
(Chir.IC : chirurgie incomplète, Chir. C : chirurgie complète, alloG : allogreffe, S : suivi)

#### 8.4.3.5.2.3. Répétition des greffes

Dans notre étude, 5 patients ont bénéficié d'une deuxième intensification thérapeutique :

-2 ont reçu une chimiothérapie haute dose par Carboplatine® suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, 1 patient est décédé, l'autre est en rémission,

-1 a reçu un conditionnement par Melphalan haute dose suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques et est décédé,

-1 a bénéficié d'un deuxième conditionnement par Melphalan, Vincristine et irradiation corporelle totale, suivie d'une autogreffe de moelle osseuse, il est actuellement en rémission,

-1 a reçu un conditionnement par Melphalan et irradiation corporelle totale suivi d'une allogreffe de moelle, il est en rémission.

Deux patients ont bénéficié d'une troisième intensification thérapeutique. Le premier a reçu une chimiothérapie haute dose par Busulfan et Melphalan, suivie d'une autogreffe de moelle osseuse et est en rémission complète. Le second a reçu un conditionnement par Melphalan, suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ce dernier a reçu, au total, 5 cures de chimiothérapie à haute dose suivies à chaque fois d'une autogreffe. La quatrième cure comprenait à nouveau du Melphalan seul, la cinquième, du Melphalan associé à du Busulfan. Ce patient est décédé.

Au total sur nos 5 patients ayant bénéficié de plus d'une greffe, 3 sont en rémission complète et 2 sont décédés.

#### 8.4.3.5.2.4. Absence d'intensification thérapeutique

Sept patients (15%) n'ont pas reçu d'intensification thérapeutique en raison d'une maladie trop rapidement progressive malgré une bonne réponse à la chimiothérapie pour 2 d'entre eux.

Ces 7 patients sont décédés.

#### 8.4.3.6. *Radiothérapie*

Dans notre étude, 16 patients (soit 35%) ont bénéficié d'une radiothérapie, 12 au niveau du lit tumoral et 4 ont reçu une irradiation corporelle totale dans le cadre de l'intensification thérapeutique.

Dix patients (soit 22%) ont reçu de la radiothérapie palliative à visée antalgique.

Vingt patients soit 43%, n'en ont pas reçu durant leur prise en charge, 8 en raison d'une ré-évolution précoce de la maladie, 8 en raison d'une absence de réponse à la chimiothérapie, 4 en raison d'une rémission complète post-greffe à une époque où la radiothérapie n'était pas systématique.

#### 8.4.3.7. *Traitement d'entretien*

Quatorze patients (soit 30%) ont reçu un traitement d'entretien par acide rétinoïque (parmi eux, 9 étaient des bons répondeurs et 5 des non répondeurs à la chimiothérapie d'induction):

-6 ont reçu le traitement selon les recommandations : 6 cycles d'acide rétinoïque à 160mg/m<sup>2</sup>/j en 2 prises pendant 14 jours avec une pause de 14 jours entre chaque cycle. Un de ces 6 patients a reçu 6 cycles mais à demi dose en raison d'une hypercalcémie sévère survenue au troisième jour de la première cure d'acide rétinoïque,

-2 ont reçu 5 cycles. Les posologies du traitement ont dû être diminuées chez un patient en raison de mauvaise tolérance digestive et cutanée,

-2 patients ont rechuté au bout de 4 cycles.

-2 n'ont reçu que 2 cycles en raison d'une mauvaise tolérance cutanée,

-2 ont reçu 1 cycle : 1 patient à demi dose en raison d'une mauvaise tolérance avec survenue de céphalées, d'accès fébriles et poussée évolutive ; l'autre a reçu un cycle pleine dose puis a rechuté.

Parmi les 14 patients ayant reçu ce traitement, 6 sont actuellement vivants, 1 est perdu de vu, les autres sont décédés.

### 8.4.3.8. Immunothérapie

Un de nos patients a reçu un traitement par immunothérapie comprenant de l'anticorps anti-GD2 et de l'interleukine-2 selon les recommandations actuelles de traitement.

Les 3 tableaux suivants résument les différentes prise en charge des patients ayant bien répondu à la chimiothérapie d'induction :

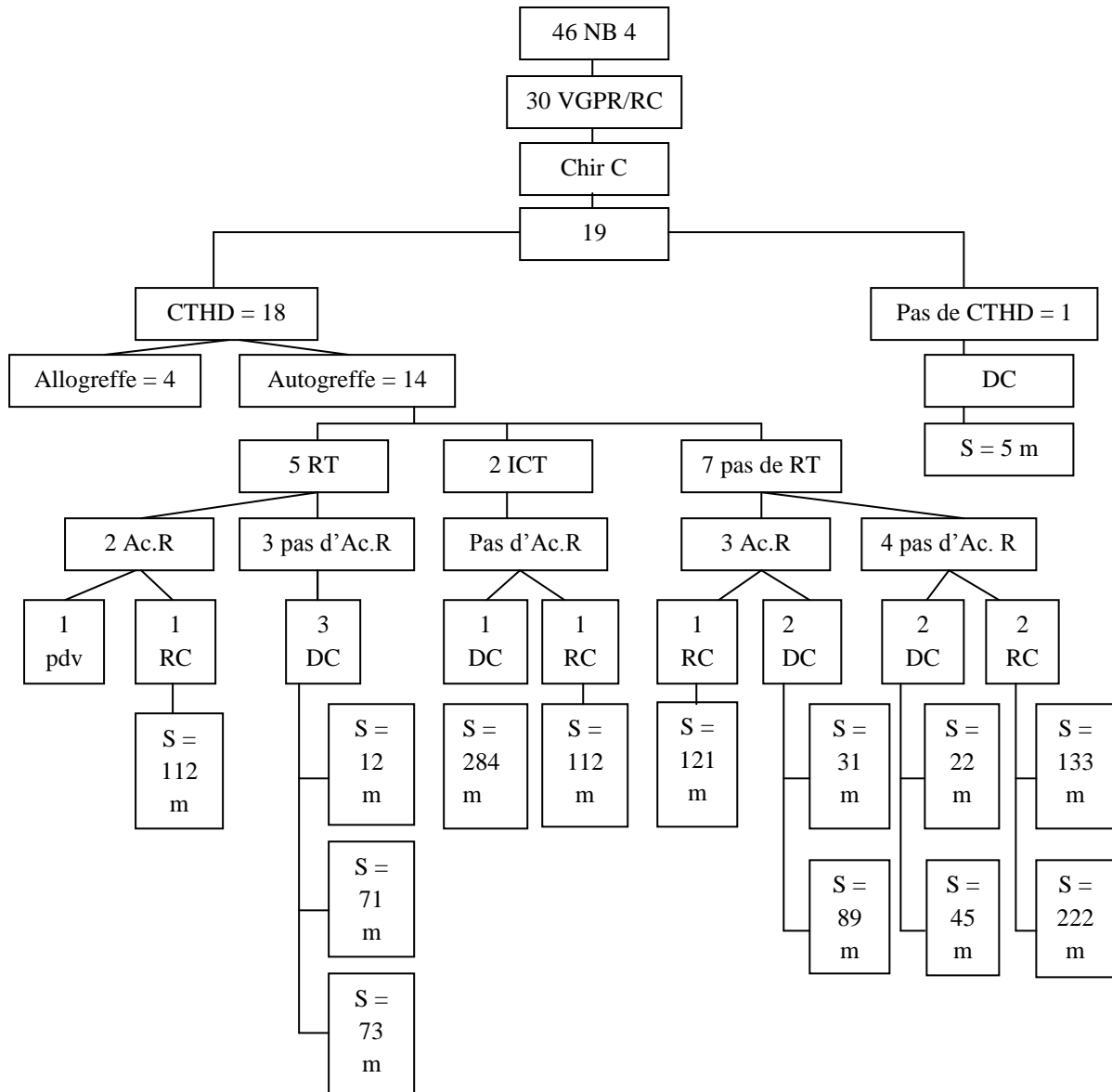


Tableau 18 : patients bons répondeurs à la chimiothérapie d'induction et ayant bénéficié d'une chirurgie complète (Chir C : chirurgie complète, S = suivi)

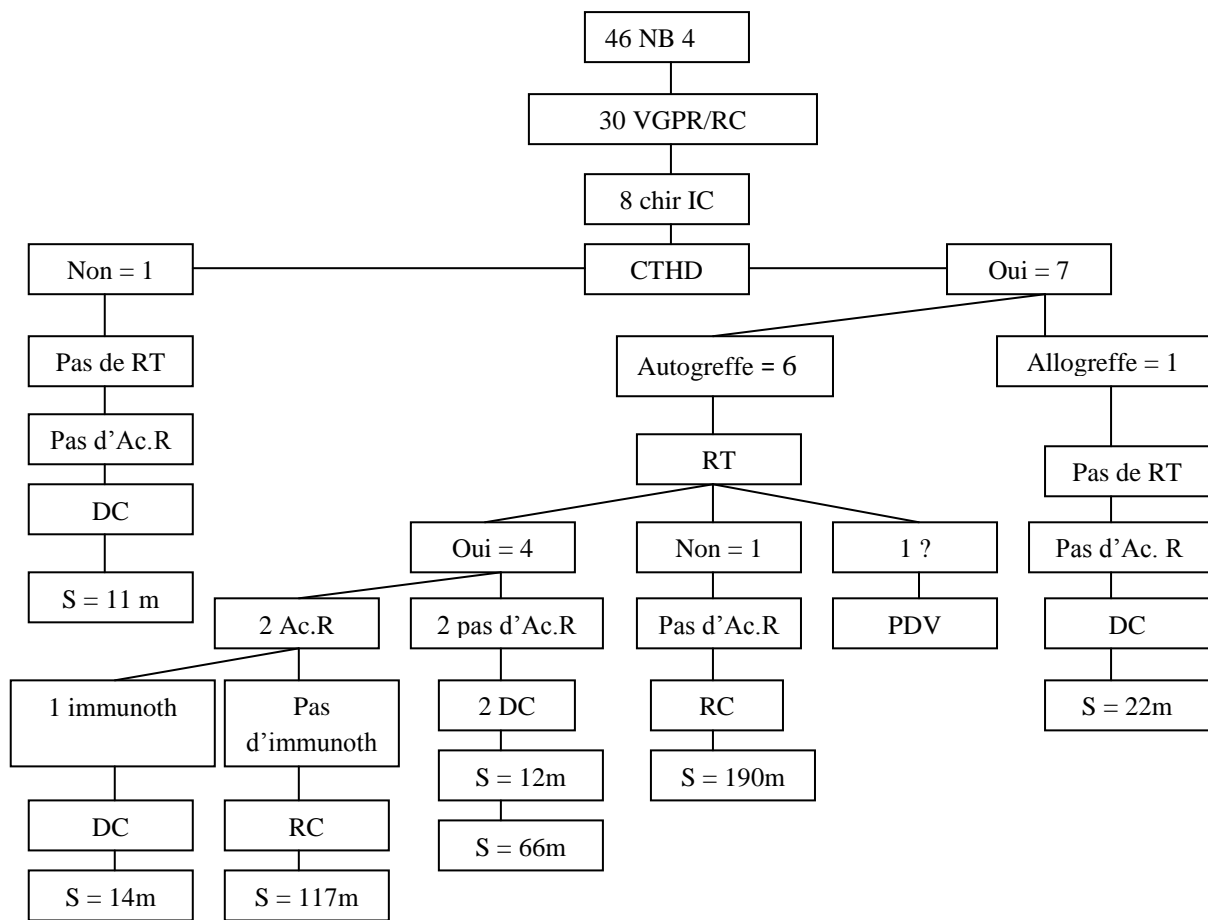


Tableau 19 : patients bons répondeurs à la chimiothérapie d'induction et ayant bénéficié d'une chirurgie incomplète (Ch.IC : chirurgie incomplète, immunoth : immunothérapie, s : suivi)



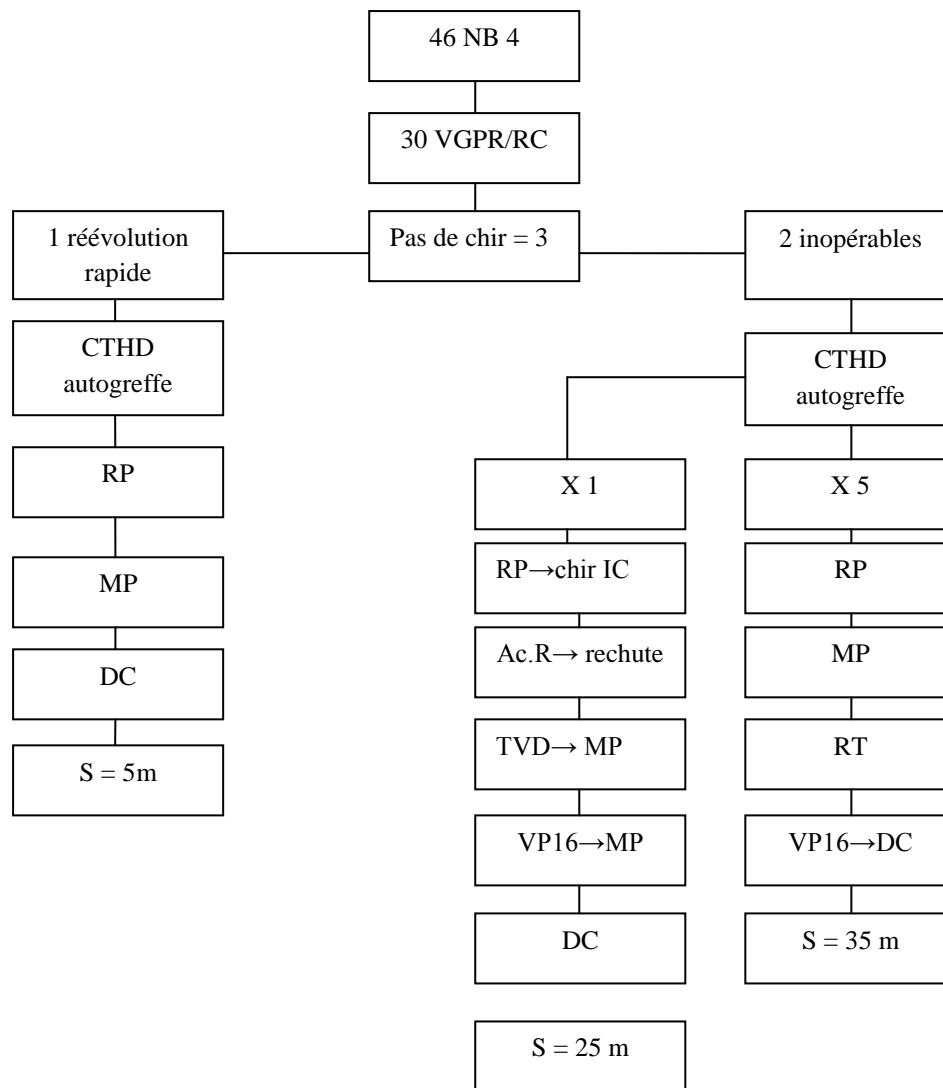


Tableau 20 : patients bons répondeurs à la chimiothérapie d'induction n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie  
(Ch.IC : chirurgie incomplète, S : suivi)

#### 8.4.4. Toxicités et séquelles

Tous les patients inclus dans notre étude ont présenté une toxicité hématologique entraînant anémies, thrombopénies profondes nécessitant des transfusions itératives de concentrés de globules rouges ou de plaquettes. Pour un de nos patients, la dernière cure de chimiothérapie d'induction du protocole HRNBL1 n'a pu être réalisée en raison d'une toxicité médullaire trop importante. Cette toxicité a entraîné pour trois de nos patients (6%), une hémochromatose diagnostiquée devant une hyperferritinémie persistante sans anomalie clinique. Dans un cas cette anomalie a été résolutive. Les deux autres patients ont du bénéficier de saignées hebdomadaires. Un de ces trois patients a été contaminé lors des

transfusions par le virus de l'hépatite C mais nous ne disposons pas d'informations relatives au traitement.

Les patients présentaient également un état d'immunodépression profond avec pour conséquences des réactivations du virus Varicelle-Zona (pour 4 patients) et des épisodes d'aplasies fébriles allant pour certains d'entre eux jusqu'au sepsis sévère.

Vingt-deux patients (48%) ont présenté des épisodes de neuropathies périphériques nécessitant une adaptation des doses de Vincristine.

Un patient a gardé un syndrome de Claude Bernard-Horner et une paralysie faciale périphérique droite comme séquelle d'un neuroblastome cervical droit.

Tous nos patients sans exception, ont présenté des troubles digestifs à type de nausées et de vomissements. Six patients (13%) avaient un iléus paralytique. Sept patients (15%) ont présenté une maladie veino-occlusive hépatique, dont un, une forme sévère, dans les suites de l'intensification thérapeutique. Dans tous les cas, le conditionnement comportait du Busulfan et du Melphalan.

L'évolution de tous nos patients a été compliquée par la survenue de mucites et d'alopécies de gravités variables (stade I à IV selon les stades de gravité de l'OMS). Parmi les 4 patients ayant été allogreffés, tous ont présenté une GVH cutanée. Tous les patients ayant reçu du Busulfan ont fait une mélanodermie secondaire.

Durant le traitement d'induction, 8 patients (17%), ont présenté une hypertension artérielle et 3 (6%) avaient une altération de la fonction contractile du cœur avec une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

Des complications urologiques et néphrologiques sont survenues chez 13 patients (28%) : 7 (15%) ont présenté une insuffisance rénale aiguë, 3 (6%) une cystite hémorragique et 3 (6%) une tubulopathie.

Trente-sept pourcent de nos patients ont présenté une ototoxicité nécessitant pour certains une diminution des posologies des sels de platines.

L'évolution de 2 de nos patients (4%) a été compliquée par la survenue de cancers secondaires. Quatre ans après le diagnostic pour l'un avec l'apparition d'un carcinome de la thyroïde, et 9 ans après pour l'autre avec un ostéosarcome de l'ilion gauche.

Nous n'avons recensé aucun décès toxique au cours de notre étude.

#### 8.4.5. Devenir

Parmi les 46 patients inclus dans notre étude :

-15 (33%) sont actuellement vivants, 13 en rémission complète ou guéris et 2 en maladie stable,

-29 (63%) sont décédés.

-le statut actuel est inconnu pour 2 (4%) patients.

Parmi les 30 patients ayant bien répondu à la chimiothérapie, 8 (27%) sont vivants.

Parmi les 16 patients ayant bénéficié de chimiothérapies de rattrapage, 7 (44%) sont vivants.

##### 8.4.5.1. *Suivi médian*

Le suivi médian des patients de notre étude est de 171 mois soit environ 14,25 années.

##### 8.4.5.2. *La survie sans récurrence*

Cela correspond, pour des patients en rémission complète, à la durée séparant le diagnostic et les dernières nouvelles. Pour nos 13 patients en rémission complète (29%) la médiane est de 190 mois soit 15,8 ans.

#### 8.4.5.3. *Survie à 5 ans*

Pour l'ensemble de nos patients, **la survie sans récurrence à 5 ans est de 32 % et la survie globale est de 49 %.**

Si l'on considère les différents statuts à 5 ans du diagnostic pour les patients de notre étude atteints de neuroblastomes de stade 4,

-le statut à 5 ans est inconnu pour 2 de nos patients,

-22 patients sont vivants dont 14 (30%) en rémission complète, 4 (9%) en maladie stable, 1 (2%) en réponse partielle et 3 (6%) en maladie progressive

-22 patients sont décédés.

Les différents détails concernant les survies à 5 ans sont résumées dans le tableau 21.

#### 8.4.5.4. *Survie à 10 ans*

Pour l'ensemble de nos patients, **la survie sans récurrence à 10 ans est de 18 % et la survie globale est de 26%.** Les différents détails concernant la survie à 10 ans sont résumés dans le tableau 21.

#### 8.4.5.5. Devenir en fonction du traitement reçu

Les résultats concernant la survie sans récurrence (EFS) et la survie globale (OS) à 5 et 10 ans pour nos patients sont résumés dans le tableau ci-après sachant que :

- nombre de patients initiaux = 46 ; 2 perdus de vue à 5 ans, pas de recul suffisant à 5 ans pour 1 patients et pas de recul à 10 ans pour 6 patients,
- nombre de CTHD d'emblée = 28 ; 2 perdus de vue à 5 ans et pas de recul à 10 ans pour 2 patients,
- nombre de CTHD après rattrapage = 11 ; 1 pas de recul à 5 ans et pas de recul à 10 ans pour 4 patients,
- nombre d'autogreffes = 34 ; 2 perdus de vue à 5 ans, pas de recul à 5 ans pour 1 et pas de recul à 10 ans pour 5 patients,
- nombre d'allogreffes = 6, pas de recul à 10 ans pour 1 patient,
- sachant qu'un patient a été autogreffé puis allogreffé :

TRAITEMENT	EFS à 5 ans	OS à 5 ans	EFS à 10 ans	OS à 10 ans
CTHD d'emblée (n=28)	38 % (n= 26)	54 % (n= 26)	25 % (n=24)	29 % (n= 24)
CTHD après rattrapage (n=11)	30 % (n=10)	70 % (n=10)	17 % (n=6)	50 % (n=6)
Absence de CTHD (n=7)	0 %	0 %	0 %	0 %
Autogreffe (n=34)	35 % (n=31)	56 % (n=31)	31% (n=26)	35% (n=26)
Allogreffe (n=6)	50 % (n=6)	67% (n=6)	20 % (n=5)	40% (n=5)
<b>Ensemble des patients (n= 46)</b>	<b>32 % (n=44)</b>	<b>49% (n= 44)</b>	<b>18 % (n=38)</b>	<b>26 % (n= 38)</b>

Tableau 21 concernant l'EFS et l'OS à 5 et 10 ans des patients en fonction du traitement reçu

## **8.5. Concernant les neuroblastomes de stade 4S ou syndrome de Pepper**

### **8.5.1. Caractéristiques des patients**

Les patients atteints étaient des nourrissons avec des âges allant de 0 à 12 mois et une médiane de 2 mois.

Six filles étaient atteintes pour 3 garçons.

### **8.5.2. Caractéristiques de la maladie**

Le signe clinique le plus fréquent est une masse abdominale, trouvée chez 8 patients. Les autres éléments cliniques sont un syndrome de Hutchinson dans un cas et la présence de nodules sous-cutanés dans un autre cas.

Sept patients présentaient une atteinte de la glande surrénale (dans 7 cas), un patient présentait une atteinte multifocale et un autre une atteinte abdominale médiane. Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie (8 cas) et la moelle osseuse (5 cas). Trois patients présentaient une anémie (entre 8,5 et 10g/dl) au diagnostic.

Nous avons étudié les mêmes marqueurs biologiques que pour les neuroblastomes de stade 4. Cinq patients présentaient un taux de LDH supérieur à deux fois la normale, 2 avaient un rapport VMA/HVA inférieur à 1 et enfin 2 patients présentaient une amplification de l'oncogène MYCN, ce qui est très rare.

### **8.5.3. Prise en charge thérapeutique**

#### **8.5.3.1. *Surveillance initiale***

Quatre patients ont bénéficié d'une surveillance initiale. Parmi eux, 2 tumeurs ont spontanément et totalement régressé, et 2 ont été traités par chimiothérapie, en raison d'une régression tumorale insuffisante, selon le protocole NB 90 des enfants de moins de un an pour l'un et par Vincristine et Cyclophosphamide.

#### 8.5.3.2. *Chimiothérapie*

Au total, 7 patients (dont les 2 décrits précédemment) ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante en raison d'une progression rapide de la maladie ou d'une détresse respiratoire sévère (secondaire à l'augmentation importante de l'hépatomégalie tumorale). Les modalités de prise en charge sont récapitulées dans les tableaux 21 et 22.

#### 8.5.3.3. *Chirurgie*

Tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale à savoir soit une chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive dans 6 cas (complète dans 4 cas), soit une chirurgie de décharge hépatique dans 3 cas devant une hépatomégalie et une détresse respiratoire majeure.

#### 8.5.3.4. *Evolution*

Parmi les patients ayant évolué vers un neuroblastome de stade 4, 2 ont bénéficié d'une chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques.

- Le premier patient a reçu un conditionnement par Carmustine®, VP16 et Carboplatine® suivi d'une autogreffe de moelle osseuse, la réponse tumorale a été partielle. Il a bénéficié par la suite d'une deuxième greffe du même type avec un conditionnement par Melphalan et irradiation corporelle totale ainsi que d'une MIBGthérapie permettant la rémission complète,
- Le deuxième patient a bénéficié d'un conditionnement par Busulfan et Melphalan puis d'une autogreffe de moelle osseuse aboutissant à la rémission complète.

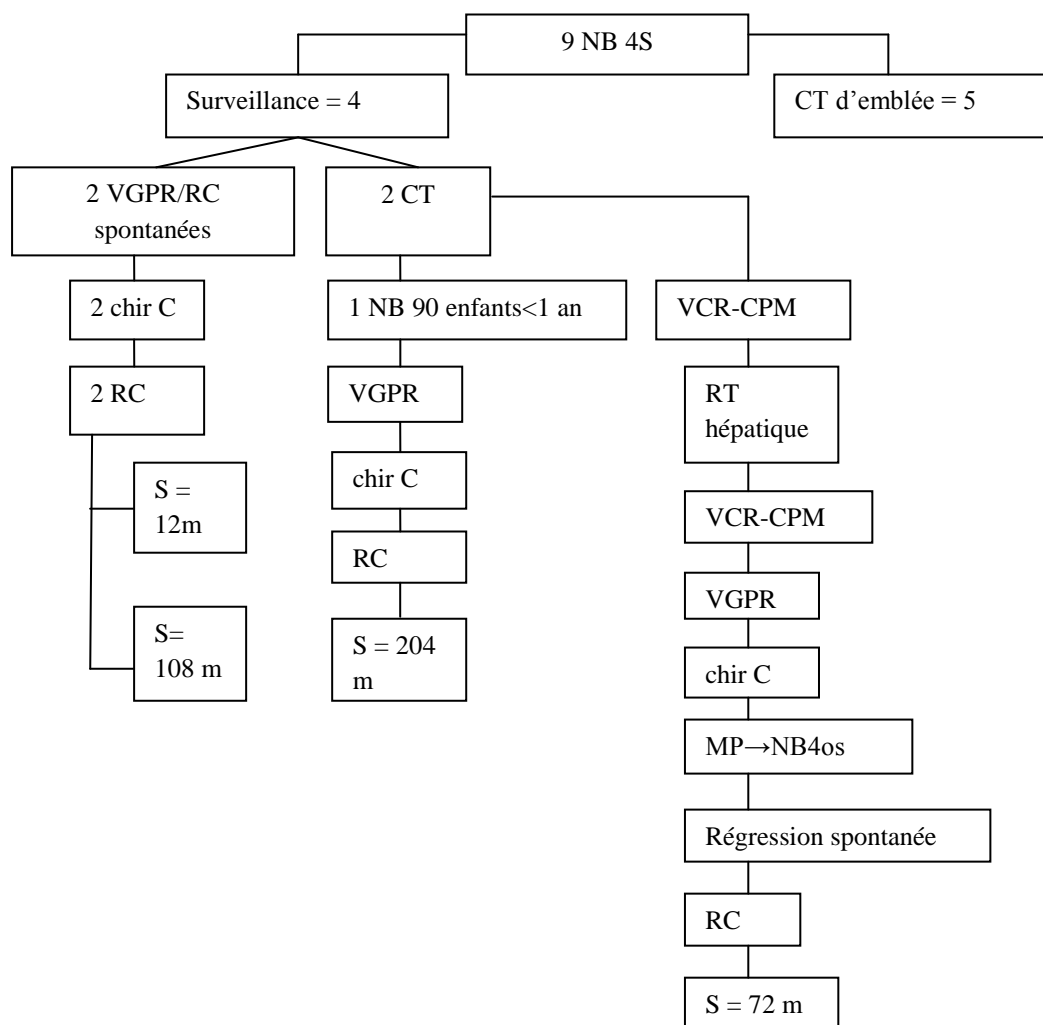


Tableau 22 : concernant les neuroblastomes stade 4S sous surveillance  
(Chir. C : chirurgie complète, S : Suivi)



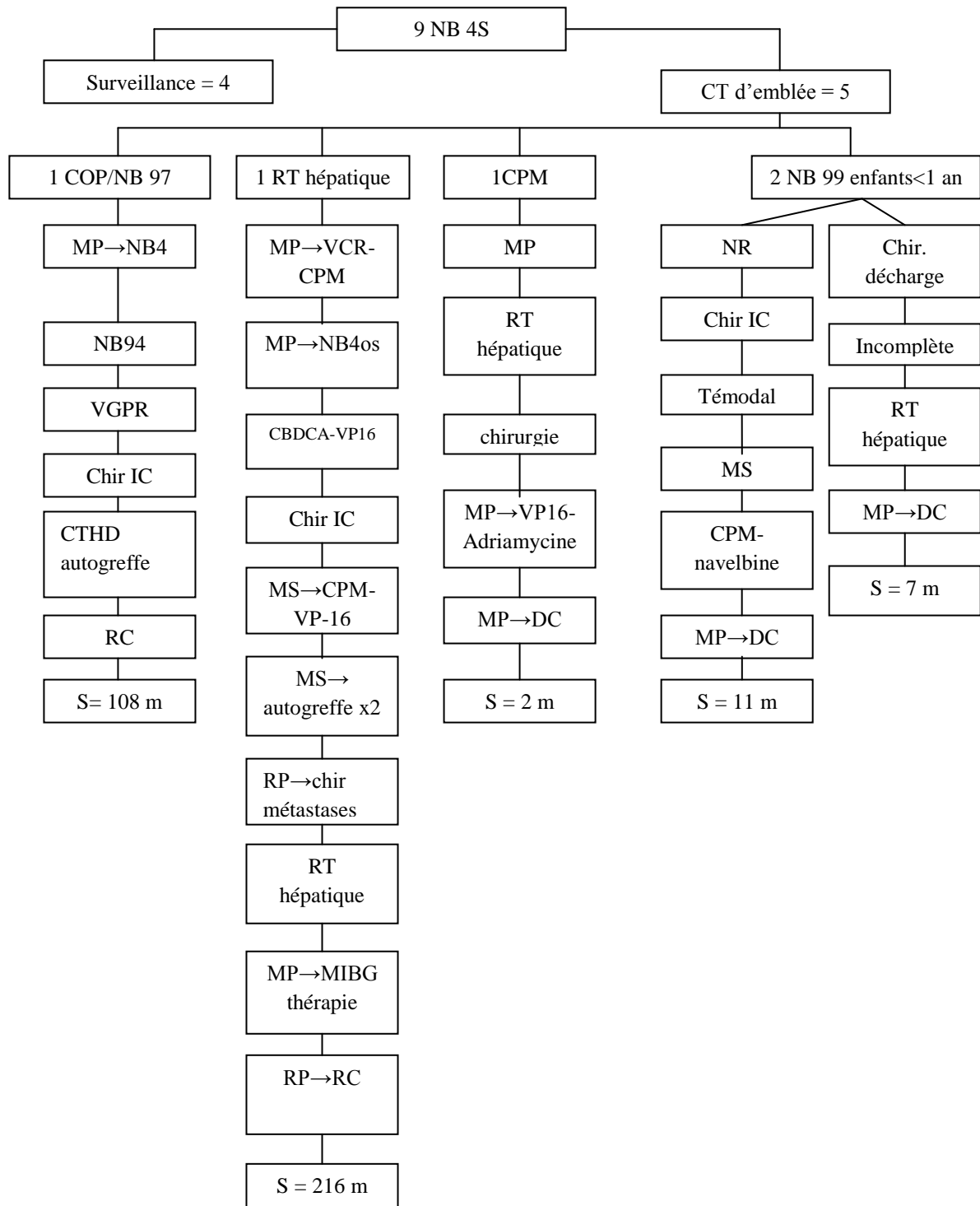


Tableau 23: concernant les neuroblastomes de stade 4S traités par chimiothérapie d'emblée

(Chir.IC : chirurgie incomplète, s : suivi)

#### 8.5.4. Séquelles

Tous les patients atteints de neuroblastomes de stade 4S et ayant reçu une chimiothérapie ont présenté une toxicité hématologique à type d'anémie, thrombopénie et de leuconeutropénie ; cette dernière étant à l'origine d'épisode infectieux parfois sévère.

Un patient a présenté une neuropathie périphérique.

Cinq patients ont présenté une toxicité cutanéomuqueuse avec alopécie et mucite.

#### 8.5.5. Devenir

Le suivi médian est de 209 mois, soit 17,4 années.

EXEMPLE	EVENEMENTS	A 5 ANS	STATUT ACTUEL
1	-	RC	Vivant (dernière nouvelle 1991)
2	MP à 2 mois	DC	DC
3	MP à 3 mois	RC	Vivant (dernière nouvelle 2010)
4	-	RC	Vivant (dernière nouvelle 2000)
5	MP à 7 mois	RC	Vivant (dernière nouvelle 2010)
6	MP à 11 mois	DC	DC
7	MP à 2 mois	RC	Vivant (dernière nouvelle 2008)
8	-	DC	DC
9	Etat de mal épileptique à 1 mois	RC	Vivant (dernière nouvelle 2008)

Tableau 24 : évolutions et statuts des patients atteints de neuroblastome 4S

## 9. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était de faire le point sur le devenir de tous les enfants traités pour un neuroblastome métastatique dans un seul service, quelle que soit la réponse au traitement initial.

Le neuroblastome se développe au dépend du tissu sympathique périphérique. Cette pathologie fait partie des tumeurs malignes les plus fréquentes de l'enfant et est métastatique d'emblée dans environ la moitié des cas. Le pronostic de ces stades 4 reste toujours préoccupant mais a cependant été amélioré au cours des dernières décennies grâce à l'évolution de la prise en charge thérapeutique.

Ce traitement comporte, maintenant de façon standard, une polychimiothérapie d'induction intensive suivie d'une chirurgie, et d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques en cas de bonne réponse puis d'une radiothérapie et d'un traitement d'entretien.

**Présentation tumorale :** le plus souvent, la tumeur primitive est située au niveau des glandes surrénales [53]. Dans notre étude, 70% des patients présentaient une telle localisation. Les métastases que présentaient nos patients étaient majoritairement médullaires (70%) et osseuses (84%).

**Facteurs pronostiques :** les facteurs pronostiques connus des neuroblastomes métastatiques qui conditionnent la prise en charge thérapeutique sont l'âge, la présence de l'amplification de l'oncogène MYCN et la réponse au traitement, définie par la persistance de lésions osseuses à la scintigraphie au  $^{123}\text{MIBG}$  et/ou d'un envahissement médullaire à la fin de la chimiothérapie d'induction [31]. Ces trois facteurs sont significativement associés avec un mauvais pronostic de la maladie.

L'âge médian de survenue de cette maladie habituellement retrouvé dans la littérature est aux alentours de 2 à 3 ans [15]. Dans notre étude, il est de 3 ans.

L'âge est considéré comme un facteur pronostique indépendant avec une limite dans les études actuelles de 18 mois [4, 8]. Les enfants atteints de neuroblastomes de stade 4 et âgés de moins de 18 mois auraient une meilleure survie comparée aux enfants plus âgés. Dans notre étude, seulement 4 patients étaient âgés de moins de 18 mois, parmi eux 3 ont présenté une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction, mais seulement un est actuellement

vivant. Ce paramètre ne peut pas être évalué dans notre recueil étant donné le petit effectif de patients présentant ce critère d'âge.

Quarante-deux patients étaient âgés de plus de 18 mois. Vingt-cinq (60%) ont bien répondu à la chimiothérapie néo-adjuvante, parmi eux 20 sont vivants à 5 ans du diagnostic (80%) et 14 sont toujours en vie (56%) avec un suivi médian de 171 mois.

Parmi nos patients, 2 étaient adolescents et ont présenté des neuroblastomes réfractaires. Cette particularité est souvent caractéristique des neuroblastomes de l'adolescent [55].

L'amplification de l'oncogène MYCN est associée à une rechute rapide de la maladie avec un faible taux de réponse aux thérapeutiques et joue un rôle déterminant dans l'agressivité du neuroblastome [5, 56, 57]. Ce critère a été le premier facteur biologique à être pris en compte dans le traitement [58]. Il a été démontré dans certaines études que l'agressivité de cette pathologie était corrélée au degré d'amplification du MYCN [56]. Dans notre étude, comme le plus souvent dans la littérature, 30% des patients (soit 14) présentaient une amplification de cet oncogène. Parmi ces patients, 11 ont présenté une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction, 5 sont toujours vivants et 9 sont décédés. Dix-neuf patients ne présentaient pas d'amplification de l'oncogène, dont 10 avaient une bonne réponse au traitement initial. Parmi ces 19 patients, 7 sont toujours vivants et 11 sont décédés (le statut est inconnu pour un patient).

La survie globale à 5 ans de nos patients présentant une amplification de l'oncogène MYCN versus l'absence d'amplification est de respectivement 64 et 42%. Ces résultats sont différents de ceux retrouvés dans la littérature. La majorité des études réalisées au fil des années ont mis en évidence le caractère péjoratif de l'amplification de l'oncogène MYCN et cela de façon significative [9, 10, 57]. Nos résultats sont difficilement interprétables étant donné le petit effectif de patients et ne peuvent être élargi à une population plus importante.

Les données concernant le nombre de copies de l'oncogène MYCN n'étaient pas disponibles pour notre recueil de données.

Nous n'avons pas étudié ici les caractéristiques génomiques des patients (délétions 1p, 11q, ou les altérations chromosomiques segmentaires), qui ne sont connues pour être des facteurs prédictifs de rechutes que depuis moins de 5 ans et dont la valeur pronostique concerne les neuroblastomes localisés.

**Caractéristiques biologiques :** nous avons pris en compte le dosage des catécholamines urinaires. Les neuroblastomes sont sécrétants dans 90 à 95% des cas. Dans notre étude 90% de nos patients présentaient une augmentation de ces marqueurs (dopamine, et/ou VMA, et/ou HVA). Un rapport VMA/HVA inférieur à 1 est considéré comme un marqueur d'agressivité [2, 3]. Vingt-sept de nos patients présentaient une telle caractéristique, la survie globale à 5 ans de ces patients est de 44% contre 53% pour les patients ayant un rapport VMA/HVA>1.

**Prise en charge chirurgicale :** le but est d'obtenir une exérèse qui soit aussi complète que possible au prix d'un minimum de risques et de séquelles. La difficulté réside principalement en l'envahissement vasculaire des gros vaisseaux par la tumeur. Elle peut parfois être réalisée en deux temps. Dans notre analyse uniquement trois patients ont présenté un envahissement vasculaire entraînant l'absence de geste chirurgical. Ces trois enfants sont décédés, ce qui conforte la notion indispensable de la chirurgie dans cette pathologie.

**Rôle de la réponse au traitement d'induction :** le statut pré-grefe des patients atteints de neuroblastomes est très important ; la persistance de lésions à la scintigraphie au <sup>123</sup>MIBG et la persistance d'un envahissement médullaire après la chimiothérapie d'induction sont des facteurs indépendants de mauvais pronostic [16, 31, 59].

Les taux de réponse et la survie sans progression sont significativement corrélés à l'intensification de dose [14] et les meilleurs résultats ont été observés avec des poly-chimiothérapies. L'intensification de la chimiothérapie d'induction correspond de façon générale à l'administration en continu de la chimiothérapie. Son intérêt a été démontré [15] avec l'amélioration des soins de support (administration de facteurs de croissance) [53] permettant une amélioration globale de l'EFS et de l'OS, une amélioration significative de l'EFS à 5 ans et une augmentation du taux de survie globale qui est passée de 8 à 33% [60]. De meilleures réponses à la chimiothérapie néo-adjuvante sont obtenues [16, 61, 62], et la chimiothérapie à haute dose est réalisée de façon plus précoce.

L'intensification de doses de certains agents de chimiothérapie (notamment du Cyclophosphamide) semble également jouer un rôle dans la prévention de l'émergence de chimio-résistance. Toute la difficulté réside dans l'équilibre de l'intensité des doses et des toxicités induites [13]. Mais les études françaises ne confirment pas le bénéfice de l'augmentation des doses d'alkylants [17].

Avec le traitement actuel, les taux de survie peuvent être supérieurs à 40% au décours du traitement d'induction en combinant plusieurs drogues cytotoxiques à fortes doses.

Le principal risque de la chimiothérapie est la survenue de décès toxiques. Dans notre étude, aucun patient n'a présenté une telle complication.

L'utilisation de la chimiothérapie intensive depuis le protocole allemand NB87 a permis d'améliorer la réponse tumorale au traitement. Le protocole NB97 a permis d'obtenir de très bons résultats probablement par réduction de la toxicité permettant l'administration de la chimiothérapie à des intervalles plus courts. Si l'on considère l'évolution de la survie globale entre les protocoles NB79 et NB97, il existe une augmentation de l'EFS et de l'OS d'environ 20% [53].

Berthold a détaillé les taux de survie globale et de survie sans évènement en fonction des protocoles, de façon nationale ; les résultats sont les suivants :

PROTOCOLE	EFS à 5 ans (%)	OS à 5 ans (%)
NB 79	1	4
NB 82	14	16
NB 85	16	22
NB 90	27	33
NB 97	33	44

*Tableau 25 concernant la survie des patients à 5 ans en fonction des protocoles de traitements allemands d'après « Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age » de Berthold F [53].*

Si on détaille en fonction du protocole de traitement reçu de nos patients les résultats sont rapportés dans le tableau suivant en comparant avec les résultats obtenus au niveau national :

Protocole (n=nombre de patients)		% TBRP/RC après CT induction (n)	EFS à 5 ans	OS à 5 ans	Patients vivants à 5 ans	Patients vivants actuellement
NB 87 (n=10)	Etude	80% (8)	22 %	55 %	5 (3RC, 1MS, 1MP) et 1 PDV	3 (RC)
	[17]	18 %	?	?	-	-
LMCE1 (n=3)	Etude	33% (1)	0 %	67 %	2 (1RC, 1MS)	2 (1RC, 1 MS)
	[63]	?	?	?	-	-
NB 92 (n=5)	Etude	40% (2)	20 %	60 %	3 (2RC, 1MP)	2 (RC)
	Littérature	?	?	?	-	-
NB 94 (n=3)	Etude	100% (3)	33 %	33 %	1 (RC)	1 (RC)
	Littérature	?	?	?	-	-
NB 96 (n=4)	Etude	75% (3)	50 %	50 %	2 (RC)	0
	[64]	50 %	35 %	40 %	-	-
NB 97 (n=6)	Etude	100% (6)	33 %	50 %	3 (1RC, 1MS, 1MP)	1 (RC)
	[65]	43 %	?	?	-	-
NB 99 (n=1)	Etude	100% (1)	100 %	100 %	1 (RC)	1 (RC)
	Littérature	?	?	?	-	-
HRNBL1 (n=13)	Etude	46% (6)	33 %	33 %	5 (4RC, 1MS) et 1 PDV	5 (4RC, 1MS)
	Littérature	?	?	?	-	-

Tableau 26 concernant la réponse et la survie des patients de notre étude

Si l'on ne tient compte que des patients ayant présenté une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction on obtient en fonction des différents protocoles les résultats suivants :

Protocole		Nb de patients ayant bien répondu et ayant bénéficié d'une intensification thérapeutique	EFS à 5 ans (%)	OS à 5 ans (%)
LMCE1	Etude	1/3	100%	100%
	<i>Littérature [63]</i>	36%	52%	-
NB 92	Etude	2/5	50%	100%
NB 99	Etude	1/1	100%	100%
NB87–NB94–NB96 –NB97–HRLNB1	Etude	26/36 ( 2 PDV à 5 ans)	35%	47 %

*Tableau 27 concernant la survie des patients ayant bénéficié d'une intensification thérapeutique en fonction du protocole de traitement*

Nos résultats sont difficilement interprétables étant donné le petit effectif de patients que rassemble notre étude. Nous ne pouvons pas, ici, mettre en évidence une éventuelle évolution des taux de survie des patients atteints de neuroblastomes de stade 4 en fonction du protocole de traitement utilisé.

La littérature tend à mettre en évidence une amélioration de la survie chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie d'induction intensive avec une augmentation de l'intensité des doses des agents utilisés ; il existe une amélioration significative du taux de survie sans récurrence à 5 ans (18,2 % dans le groupe standard versus 30,2% dans le groupe de traitement rapide) [15].



**Rôle de la chimiothérapie à haute dose :** il est démontré que l'intensification de la consolidation par chimiothérapie myéloablative suivie d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques permet d'améliorer la survie globale [20, 63].

La chimiothérapie à haute dose suivie d'une restauration médullaire doit être réalisée le plus rapidement possible après le traitement d'induction ; elle sera d'autant plus efficace que le patient présentera une très bonne réponse partielle ou une réponse complète au traitement initial [63].

Deux grands groupes ont montré la supériorité de la chimiothérapie à haute dose suivie de greffe de moelle osseuse ou de cellules souches :

-L'EBMT (« European Group for Blood and Marrow Transplant ») rapporte une série de 1070 patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie lourde suivie d'une restauration médullaire avec une survie de 49% à 2 ans et de 33% à 5 ans de la greffe [32].

-Le Children's Cancer Group (CCG) a montré la supériorité de la chimiothérapie myéloablative suivie d'une autogreffe de moelle osseuse par rapport à la chimiothérapie conventionnelle devant une amélioration de la survie sans événement à 3 ans chez les patients intensifiés. En revanche, le suivi à 5 ans semble indiquer que la survie globale n'est pas améliorée et continue à diminuer significativement dans le groupe des patients intensifiés pour finalement rejoindre celle des patients traités par chimiothérapie conventionnelle [20].

Certains auteurs ont étudié l'impact de la réalisation de plusieurs intensifications thérapeutiques (2 voir 3). La survie sans événement à 3 ans semble améliorée mais l'augmentation des toxicités engendrées par les traitements fait que la balance bénéfice-risque n'est pas à l'avantage du patient, par conséquent une telle attitude thérapeutique n'est en générale pas recommandée [66, 67]. Dans notre étude, 5 de nos patients ont bénéficié d'une deuxième intensification thérapeutique. Parmi eux 1 patient a reçu une troisième intensification (toutes de façon successives) permettant l'opérabilité de la tumeur initiale et la rémission complète ; 1 patient a bénéficié au total de 5 chimiothérapies à haute dose suivie de 5 greffes autologues de façon rapprochées également dans un contexte initial de tumeur inopérable mais aboutissant au décès. Les toxicités secondaires au traitement chez ce patient ont été essentiellement infectieuses et digestives. Parmi les trois patients ayant reçu 2 intensifications, 2 ont reçu les deux traitements de façon rapprochée en raison d'une réponse insuffisante (un est décédé l'autre en rémission complète) et un en raison d'une récurrence de la maladie (actuellement en rémission complète).

Différentes combinaisons de chimiothérapie à haute dose ont été évaluées. Une étude française datant de 1999 a mis en évidence le rôle d'une intensification thérapeutique par le couple Busulfan-Melphalan, qui est le traitement utilisé dans le protocole actuel [11].

Comme nous l'avons vu précédemment, les études réalisées comparant l'autogreffe et l'allogreffe de moelle osseuse n'ont mis en évidence aucun bénéfice à la réalisation d'une allogreffe. Actuellement l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est recommandée [36]. Si l'on compare dans notre étude le groupe autogreffe versus allogreffe, les survies sans récurrence à 5 ans sont respectivement de 35 et 50% et les survies globales à 5 ans sont de 56% versus 67%. Ces données ne peuvent être extrapolées étant donné le petit effectif de patient ayant été allogreffés.

Ladenstein a publié une étude en 1994 [36] comparant la survie sans progression à 2 ans de 34 patients autogreffés versus 17 patients allogreffés. Les résultats ne montrent pas de différence significative concernant la survie sans progression (41% versus 35%). Il faut cependant noter qu'uniquement la moitié des patients allogreffés ont présenté une réaction de GVH, cela pouvant expliquer l'absence d'effet anti-tumoral de la GVH.

Une donnée que nous retrouvons dans notre étude et qui est également évoquée dans la littérature est l'amélioration de la survie des patients ayant reçu une chimiothérapie à haute dose suivie d'une reconstitution médullaire. Nous trouvons une survie sans événement à 5 ans de 36 % dans le groupe greffé (que ce soit d'emblée ou après chimiothérapie de rattrapage) versus 0% dans le non greffé. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature [20].

**Rôle du traitement d'entretien :** l'acide rétinoïque est un agent qui a également démontré son activité contre les neuroblastes, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*. En effet, on observe une amélioration significative de l'EFS des patients recevant un traitement d'entretien par acide rétinoïque, d'autant plus si la maladie résiduelle est minime [20]. Cela ne ressort pas dans notre étude, parmi les 14 patients ayant reçu de l'acide rétinoïque, 6 sont actuellement vivants .A 5 ans, la survie globale est de 15%.

Les données concernant l'acide rétinoïque sont ininterprétables. La survie globale à 5 ans pour le groupe ayant reçu un traitement d'entretien est de 15% versus 26% pour le groupe non traité, ces données ne sont pas en accord avec la littérature [20].

Le traitement par immunothérapie est prometteur. Les différentes données insistent sur la diminution des rechutes de la maladie [54] et l'amélioration de l'OS et de l'EFS [48]. Actuellement cette thérapeutique fait partie du traitement d'entretien du protocole HRNBL1. Dans notre étude, un seul patient a bénéficié d'un tel traitement, cette prise en charge ne peut être analysée ici.

D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer la survie de ces patients à long terme.

**Survie** : la survie des neuroblastomes en général s'est nettement améliorée au cours des deux dernières décennies, elle est passée de 48 à 67%. La survie sans évènement à 5 ans des patients métastatiques a également été revue à la hausse de 5 à 33% [60] grâce aux progrès des soins de support et à l'amélioration des phases thérapeutiques d'induction et de consolidation (mégathérapie).

Dans notre étude, il existe une différence concernant la survie sans récurrence ou globale à 5 ans chez les patients bons ou mauvais répondeurs ayant reçu une chimiothérapie à haute dose (38% - 54% versus 30% - 70%). Les mauvais répondeurs ont une meilleure survie globale à 5 et 10 ans par rapport aux patients bons répondeurs, mais le petit effectif de patients non répondeurs ayant reçu une intensification thérapeutique (11) rend difficile l'extrapolation des résultats.

La survie sans récurrence à 5 ans de l'ensemble de nos patients est de 32%. Certaines études trouvent une survie sans évènement meilleure [9] mais la plupart ne comptabilisent que les bons répondeurs à la chimiothérapie d'induction, notre taux de survie globale à 5 ans est de 49%.

L'évolution de ce paramètre dans notre étude ne semble pas être corrélée à l'évolution des protocoles de traitement, les données sont globalement similaires en fonction des thérapeutiques. La littérature évoque une amélioration de la survie sans récurrence à 5 ans avec l'évolution de la prise en charge [53]. Encore une fois, il est difficile de comparer notre étude à la littérature étant donné le petit nombre de patient par protocole de traitement. Le point important étant mis en évidence dans cette étude est l'importance de la réalisation de l'intensification thérapeutique chez des malades ayant répondu à la chimiothérapie initiale ou de rattrapage.

**Les toxicités :** les plus fréquemment retrouvées sont les atteintes médullaires et digestives qui étaient présentes chez la totalité de nos patients. Celles-ci sont les plus fréquemment évoquées dans les études [20]. Tous les patients ayant présenté une maladie veino-occlusive avaient reçu une intensification thérapeutique par Busulfan-Melphalan.

Nous ne nous sommes pas penchés, dans notre travail, sur les données concernant la durée moyenne d'hospitalisation en fonction du type de traitement reçu ou bien de la durée de la reconstitution médullaire en fonction du type de greffe, ces données étant difficilement mise en évidence dans notre recueil.

**Thérapeutiques à l'étude :** il existe des traitements prometteurs qui ont montré leur efficacité dans des essais thérapeutiques :

-la  $^{131}\text{I}$ MIBGthérapie , qui entraîne un taux de réponse proche de 30% [49]. L'iode  $^{131}\text{I}$  a démontré son activité dans les neuroblastomes à la fois dans les rechutes mais aussi dans les nouveaux diagnostics. Cette donnée n'est pas évoquée dans notre étude car seulement 2 patients ont reçu un tel traitement (dont un lors de l'évolution d'un neuroblastome de stade 4S en stade 4),

-l'immunothérapie par anticorps antiGD2, un seul de nos patients a bénéficié de cette prise en charge thérapeutique.

Une autre thérapeutique est en cours d'étude, l'inhibiteur de l'ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), une tyrosine kinase qui est mutée ou amplifiée dans 10% des cas de neuroblastomes et qui est exprimée à la surface des cellules cancéreuses. Des essais de phases I et II sont en cours [68, 69].

**Neuroblastome de stade 4S** : le syndrome de Pepper est une pathologie dont la prise en charge reste floue étant donné la rareté de cette entité, et par conséquent les petits effectifs dans les études réalisées. Bien qu'il existe un taux important de régression spontanée, les taux de survie ne sont pas uniformes. Certaines études ont montré une absence de différence entre des patients ayant été opérés de façon complète et ceux ayant uniquement eu une biopsie [70]. Malgré cela, certains patients présentent des facteurs de mauvais pronostic comme l'amplification de l'oncogène MYCN.

Il se pose également le problème des patients présentant une volumineuse hépatomégalie et dont le pronostic vital peut être engagé de façon très rapide. Pour ce type de patient une prise en charge médico-chirurgicale doit être réalisée en urgence [71].

De bons taux de survie ont été démontrés sans traitement et sans se préoccuper du statut MYCN [72, 73]. Il est difficile d'établir un lien entre la survie du neuroblastome de stade 4S et la présence de l'amplification de cet oncogène car cette association est rarissime. Certains ont publié un comportement plus agressif du neuroblastome en cas d'absence de l'amplification du MYCN [74].

Le traitement du syndrome de Pepper est une question toujours d'actualité, « faut-il traiter ? ». La réponse est difficile. Il est vrai que l'abstention thérapeutique permet de limiter les toxicités, mais l'évolution parfois fulgurante de la pathologie doit rendre vigilant, et il faut adapter la prise en charge au cas par cas.

## CONCLUSION

Notre étude, qui correspond aux résultats de patients traités pour un neuroblastome métastatique selon les différents protocoles utilisés successivement en France fait, pour la première fois, le point sur le devenir des patients qu'ils aient ou non répondu à la chimiothérapie d'induction.

Nos résultats montrent que la survie est corrélée au statut tumoral pré-greffe. Les taux de survie globale à 5 et 10 ans sont alors de 49 et 26 %.

Le traitement des neuroblastomes métastatiques reste un défi en oncologie pédiatrique au vue de son comportement hétérogène tant sur le plan clinique, biologique, et histologique. La consolidation thérapeutique par une chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches hématopoïétiques, a démontré son efficacité au fil des études. L'immunothérapie apparait comme prometteuse.

Malgré l'amélioration des pratiques thérapeutiques au cours des 20 dernières décennies, le taux de survie des patients atteints de neuroblastomes de stade 4 reste toujours insuffisant (inférieur à 50%).

Les séquelles engendrées par le traitement ne sont pas négligeables, en particulier l'ototoxicité et la survenue de cancers secondaires, et sont parfois des facteurs limitants dans la prise en charge thérapeutique. Un suivi régulier et rigoureux doit être réalisé chez ces patients afin de prévenir la survenue de ces séquelles ou de les corriger afin de maintenir au mieux leur qualité de vie.

## TABLE DES FIGURES

Fig. 1 : catabolisme principal des catécholamines.....	24
Fig. 2 : neuroblastome à stroma riche.....	26
Fig. 3 : neuroblastome à stroma pauvre.....	26
Fig. 4 : Image d'une scintigraphie au <sup>123</sup> MIBG .....	29
Fig. 5 : amplification MYCN en technique FISH.....	37
Fig. 6 : évènements génétiques pouvant être rencontrés dans les neuroblastomes.....	39
Fig. 7 : PFS des patients sans amplification MYCN en fonction du risque moléculaire.....	40
Fig. 8 : PFS des patients en fonction des caractéristiques génomiques.....	40
Fig. 9 : PFS en fonction de l'âge, du stade et du groupe génomique.....	41
Fig. 10 : récepteurs de tyrosine-kinase intervenant dans la signalisation.....	42
Fig. 11 : EFS et OS des patients sans amplification MYCN en fonction de l'âge.....	43
Fig. 12 : facteurs pronostiques significatifs des neuroblastomes de stade 4.....	45
Fig. 13 : évolution de l'EFS en fonction du risque.....	47
Fig. 14 : EFS des patients en fonction du délai d'administration de la chimiothérapie d'induction.....	48
Fig. 15 : incidence des neutropénies fébriles dans le protocole « rapid COJEC ».....	49
Fig. 16 : critères de réponse selon l'INRC.....	52
Fig. 17 : comparaison des EFS des patients en fonction du traitement (chimiothérapie versus intensification thérapeutique).....	55
Fig. 18 : survie en fonction du conditionnement reçu.....	56
Fig. 19 : Survie des patients recevant l'immunothérapie versus une chimiothérapie standard .....	60
Fig. 20 : EFS et OS en fonction du protocole de traitement.....	62
Fig. 21 : EFS et OS des patients recevant une immunothérapie versus absence de consolidation ou chimiothérapie standard .....	63
Fig.22 : EFS en fonction du traitement reçu .....	63

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : classification INSS .....	31
Tableau 2 : classification INRGSS .....	32
Tableau 3 : anomalies chromosomiques observées dans les neuroblastomes.....	38
Tableau 4 : fréquence des différentes formes de neuroblastomes en fonction de l'âge et du stade.....	44
Tableau 5 : EFS en fonction de l'âge et du stade .....	44
Tableau 6 : traitement d'induction selon le protocole HRNBL1 .....	51
Tableau 7 : détails concernant le conditionnement par Busulfan-Melphalan .....	58
Tableau 8 : caractéristiques cliniques et biologiques des patients inclus dans l'étude .....	71
Tableau 9 : répartition des chimiothérapies d'induction .....	72
Tableau 10 : répartition des patients en fonction des réponses à la chimiothérapie d'induction .....	72
Tableau 11 : taux de réponse à la chimiothérapie d'induction en fonction du protocole.....	73
Tableau 12 : détails des chimiothérapie de rattrapage et devenir des patients n'ayant pas répondu à l'induction selon le protocole HRNBL1 .....	75
Tableau 13 : détails des chimiothérapies de rattrapage et devenir des patients n'ayant pas répondu à la chimiothérapie d'induction des protocoles NB87, LMCE1 et NB92 .....	77
Tableau 14 : détails des chimiothérapies de rattrapage des patients restants .....	78
Tableau 15 : répartitions des patients en fonction du type de conditionnement reçu .....	80
Tableau 16 : devenir des patients autogreffés .....	81
Tableau 17 : prise en charge et devenir des patients allogreffés .....	82
Tableau 18 : détails concernant les patients bons répondeurs à la chimiothérapie et ayant bénéficié d'une chirurgie complète .....	85
Tableau 19 : détails concernant les patients bons répondeurs à la chimiothérapie ayant bénéficié d'une chirurgie incomplète .....	86
Tableau 20 : détails concernant les patients bon répondeurs à la chimiothérapie n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie .....	87
Tableau 21 : EFS et OS à 5 et 10 ans des patients de l'étude en fonction du traitement reçu .....	91
Tableau 22 : détails concernant les neuroblastomes de stade 4S sous surveillance.....	94
Tableau 23 : détails concernant les neuroblastomes de stade 4S traités par chimiothérapie d'emblée .....	95



Tableau 24 : évolution et statuts des patients atteints de neuroblastomes de stade 4S .....	96
Tableau 25 : EFS et OS à 5 ans des patients en fonction du protocole de traitement .....	100
Tableau 26 : détails concernant la réponse et la survie des patients de notre étude .....	101
Tableau 27 : survie des patients ayant bénéficié d'une CTHD en fonction du protocole de traitement .....	102

## BIBLIOGRAPHIE

1. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL: **Neuroblastoma**. *Lancet* 2007, **369**(9579):2106-2120.
2. Bergeron MPB-VeC: **Pédiatrie II Neuroblastome et Medulloblastome**, Standards, Options et Recommandations edn; 1999.
3. Perel Y, Valteau-Couanet D, Michon J, Lavrand F, Coze C, Bergeron C, Notz A, Plantaz D, Chastagner P, Bernard F *et al*: **[Prognosis of neuroblastoma in childhood. Methods of assessment and clinical use]**. *Arch Pediatr* 2004, **11**(7):834-842.
4. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Iehara T, Machin D *et al*: **The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report**. *J Clin Oncol* 2009, **27**(2):289-297.
5. Janoueix-Lerosey i: **overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma**. *Journal of clinical oncology* 2009, **27**(7):1026-1033.
6. Michon JM, Hartmann O, Bouffet E, Meresse V, Coze C, Rubie H, Bordigoni P, Cattiaux E, Ward N, Bernard JL *et al*: **An open-label, multicentre, randomised phase 2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in paediatric patients with metastatic neuroblastoma**. *Eur J Cancer* 1998, **34**(7):1063-1069.
7. Asgharzadeh S, Pique-Regi R, Sposto R, Wang H, Yang Y, Shimada H, Matthay K, Buckley J, Ortega A, Seeger RC: **Prognostic significance of gene expression profiles of metastatic neuroblastomas lacking MYCN gene amplification**. *J Natl Cancer Inst* 2006, **98**(17):1193-1203.
8. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, Maris JM, Shimada H, O'Leary M, Gerbing RB, Matthay KK: **Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study**. *J Clin Oncol* 2005, **23**(27):6474-6480.
9. Minard V, Hartmann O, Peyroulet MC, Michon J, Coze C, Defachelle AS, Lejars O, Perel Y, Bergeron C, Boutard P *et al*: **Adverse outcome of infants with metastatic neuroblastoma, MYCN amplification and/or bone lesions: results of the French society of pediatric oncology**. *Br J Cancer* 2000, **83**(8):973-979.

10. Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Gerbing RB, Stram DO, Perez C, Haase GM, Matthay KK: **Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group study.** *J Clin Oncol* 2000, **18**(6):1260-1268.
11. Hartmann O, Valteau-Couanet D, Vassal G, Lapiere V, Brugieres L, Delgado R, Couanet D, Lumbroso J, Benhamou E: **Prognostic factors in metastatic neuroblastoma in patients over 1 year of age treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: a multivariate analysis in 218 patients treated in a single institution.** *Bone Marrow Transplant* 1999, **23**(8):789-795.
12. Katzenstein HM, Cohn SL, Shore RM, Bardo DM, Haut PR, Olszewski M, Schmoldt J, Liu D, Rademaker AW, Kletzel M: **Scintigraphic response by 123I-metaiodobenzylguanidine scan correlates with event-free survival in high-risk neuroblastoma.** *J Clin Oncol* 2004, **22**(19):3909-3915.
13. Kushner BH, LaQuaglia MP, Bonilla MA, Lindsley K, Rosenfield N, Yeh S, Eddy J, Gerald WL, Heller G, Cheung NK: **Highly effective induction therapy for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age.** *J Clin Oncol* 1994, **12**(12):2607-2613.
14. Cheung NV, Heller G: **Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival, and median progression-free survival in metastatic neuroblastoma.** *J Clin Oncol* 1991, **9**(6):1050-1058.
15. Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ, Imeson J, Ellershaw C, Machin D: **High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial.** *Lancet Oncol* 2008, **9**(3):247-256.
16. Frappaz D, Perol D, Michon J, Berger C, Coze C, Bernard JL, Zucker JM, Philip T: **The LMCE5 unselected cohort of 25 children consecutively diagnosed with untreated stage 4 neuroblastoma over 1 year at diagnosis.** *Br J Cancer* 2002, **87**(11):1197-1203.
17. Coze C, Hartmann O, Michon J, Frappaz D, Dusol F, Rubie H, Plouvier E, Leverger G, Bordigoni P, Behar C *et al*: **NB87 induction protocol for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age: a report from the French Society of Pediatric Oncology.** *J Clin Oncol* 1997, **15**(12):3433-3440.

18. Ladenstein R, Valteau-Couanet D, Brock P, Yaniv I, Castel V, Laureys G, Malis J, Papadakis V, Lacerda A, Ruud E *et al*: **Randomized Trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: the European HR-NBL1/SIOPEN study.** *J Clin Oncol* 2010, **28**(21):3516-3524.
19. Simon T, Hero B, Dupuis W, Selle B, Berthold F: **The incidence of hearing impairment after successful treatment of neuroblastoma.** *Klin Padiatr* 2002, **214**(4):149-152.
20. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Shimada H, Black CT, Brodeur GM *et al*: **Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group.** *N Engl J Med* 1999, **341**(16):1165-1173.
21. Schmidt M, Simon T, Hero B, Schicha H, Berthold F: **The prognostic impact of functional imaging with (123)I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma >1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97.** *Eur J Cancer* 2008, **44**(11):1552-1558.
22. Horn M, Blatt J: **Continued remission in children with neuroblastoma despite elevations of urinary catecholamine metabolites.** *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992, **14**(3):202-206.
23. Garaventa A, Luksch R, Biasotti S, Severi G, Pizzitola MR, Viscardi E, Prete A, Mastrangelo S, Podda M, Haupt R *et al*: **A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma.** *Cancer* 2003, **98**(11):2488-2494.
24. Hartmann O, Benhamou E, Beaujean F, Kalifa C, Lejars O, Patte C, Behard C, Flamant F, Thyss A, Deville A *et al*: **Repeated high-dose chemotherapy followed by purged autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in metastatic neuroblastoma.** *J Clin Oncol* 1987, **5**(8):1205-1211.
25. Yalcin B, Kremer LC, Caron HN, van Dalen EC: **High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma.** *Cochrane Database Syst Rev* 2010(5):CD006301.

26. Pritchard J, Cotterill SJ, Germond SM, Imeson J, de Kraker J, Jones DR: **High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group.** *Pediatr Blood Cancer* 2005, **44**(4):348-357.
27. Stram DO, Matthay KK, O'Leary M, Reynolds CP, Haase GM, Atkinson JB, Brodeur GM, Seeger RC: **Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: a report of two concurrent Children's Cancer Group studies.** *J Clin Oncol* 1996, **14**(9):2417-2426.
28. Berthold F, Boos J, Burdach S, Erttmann R, Henze G, Hermann J, Klingebiel T, Kremens B, Schilling FH, Schrappe M *et al*: **Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial.** *Lancet Oncol* 2005, **6**(9):649-658.
29. Ladenstein R, Potschger U, Hartman O, Pearson AD, Klingebiel T, Castel V, Yaniv I, Demirer T, Dini G: **28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: lessons from more than 4000 procedures.** *Bone Marrow Transplant* 2008, **41 Suppl 2**:S118-127.
30. Hartmann O, Le Corroller AG, Blaise D, Michon J, Philip I, Norol F, Janvier M, Pico JL, Baranzelli MC, Rubie H *et al*: **Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs. A randomized, controlled trial.** *Ann Intern Med* 1997, **126**(8):600-607.
31. Ladenstein R, Philip T, Lasset C, Hartmann O, Garaventa A, Pinkerton R, Michon J, Pritchard J, Klingebiel T, Kremens B *et al*: **Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry.** *J Clin Oncol* 1998, **16**(3):953-965.
32. Philip T, Ladenstein R, Lasset C, Hartmann O, Zucker JM, Pinkerton R, Pearson AD, Klingebiel T, Garaventa A, Kremens B *et al*: **1070 myeloablative megatherapy procedures followed by stem cell rescue for neuroblastoma: 17 years of European experience and conclusions. European Group for Blood and Marrow Transplant Registry Solid Tumour Working Party.** *Eur J Cancer* 1997, **33**(12):2130-2135.

33. Pritchard J: **"Megatherapy" for advanced neuroblastoma--rationale and role.** *Eur J Cancer* 1995, **31A(2):**134-136.
34. Hartmann O, Kalifa C, Benhamou E, Patte C, Flamant F, Jullien C, Beaujean F, Lemerle J: **Treatment of advanced neuroblastoma with high-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation.** *Cancer Chemother Pharmacol* 1986, **16(2):**165-169.
35. Flandin I, Hartmann O, Michon J, Pinkerton R, Coze C, Stephan JL, Fourquet B, Valteau-Couanet D, Bergeron C, Philip T *et al*: **Impact of TBI on late effects in children treated by megatherapy for Stage IV neuroblastoma. A study of the French Society of Pediatric oncology.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **64(5):**1424-1431.
36. Ladenstein R, Lasset C, Hartmann O, Klingebiel T, Bouffet E, Gadner H, Paolucci P, Burdach S, Chauvin F, Pinkerton R *et al*: **Comparison of auto versus allografting as consolidation of primary treatments in advanced neuroblastoma over one year of age at diagnosis: report from the European Group for Bone Marrow Transplantation.** *Bone Marrow Transplant* 1994, **14(1):**37-46.
37. Matthay KK, Seeger RC, Reynolds CP, Stram DO, O'Leary MC, Harris RE, Selch M, Atkinson JB, Haase GM, Ramsay NK: **Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Group.** *J Clin Oncol* 1994, **12(11):**2382-2389.
38. Tchirkov A, Kanold J, Giollant M, Halle-Haus P, Berger M, Rapatel C, Lutz P, Bergeron C, Plantaz D, Vannier JP *et al*: **Molecular monitoring of tumor cell contamination in leukapheresis products from stage IV neuroblastoma patients before and after positive CD34 selection.** *Med Pediatr Oncol* 1998, **30(4):**228-232.
39. Moss TJ, Cairo M, Santana VM, Weinthal J, Hurvitz C, Bostrom B: **Clonogenicity of circulating neuroblastoma cells: implications regarding peripheral blood stem cell transplantation.** *Blood* 1994, **83(10):**3085-3089.
40. Horn B, Reiss U, Matthay K, McMillan A, Cowan M: **Veno-occlusive disease of the liver in children with solid tumors undergoing autologous hematopoietic progenitor cell transplantation: a high incidence in patients with neuroblastoma.** *Bone Marrow Transplant* 2002, **29(5):**409-415.
41. Simon T, Berthold F, Borkhardt A, Kremens B, De Carolis B, Hero B: **Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials.** *Pediatr Blood Cancer* 2011, **56(4):**578-583.

42. Pinkerton CR, Philip T, Biron P, Frapazz D, Phillippe N, Zucker JM, Bernard JL, Philip I, Kemshead J, Favrot M: **High-dose melphalan, vincristine, and total-body irradiation with autologous bone marrow transplantation in children with relapsed neuroblastoma: a phase II study.** *Med Pediatr Oncol* 1987, **15**(5):236-240.
43. Mugishima H, Harada K, Suzuki T, Chin M, Shimada T, Takamura M, Shichino H, Fujisawa T, Ichikawa M, Iwata M *et al*: **Comprehensive treatment of advanced neuroblastoma involving autologous bone marrow transplant.** *Acta Paediatr Jpn* 1995, **37**(4):493-499.
44. Finklestein JZ, Krailo MD, Lenarsky C, Ladisch S, Blair GK, Reynolds CP, Sitarz AL, Hammond GD: **13-cis-retinoic acid (NSC 122758) in the treatment of children with metastatic neuroblastoma unresponsive to conventional chemotherapy: report from the Childrens Cancer Study Group.** *Med Pediatr Oncol* 1992, **20**(4):307-311.
45. Bollag W: **Retinoids and cancer.** *Cancer Chemother Pharmacol* 1979, **3**(4):207-215.
46. Seeger RC, Siegel SE, Sidell N: **Neuroblastoma: clinical perspectives, monoclonal antibodies, and retinoic acid.** *Ann Intern Med* 1982, **97**(6):873-884.
47. Villablanca JG, Khan AA, Avramis VI, Seeger RC, Matthay KK, Ramsay NK, Reynolds CP: **Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation.** *J Clin Oncol* 1995, **13**(4):894-901.
48. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, Smith M, Anderson B, Villablanca JG, Matthay KK *et al*: **Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma.** *N Engl J Med* 2010, **363**(14):1324-1334.
49. Matthay KK, DeSantes K, Hasegawa B, Huberty J, Hattner RS, Ablin A, Reynolds CP, Seeger RC, Weinberg VK, Price D: **Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma.** *J Clin Oncol* 1998, **16**(1):229-236.
50. Matthay KK, Tan JC, Villablanca JG, Yanik GA, Veatch J, Franc B, Twomey E, Horn B, Reynolds CP, Groshen S *et al*: **Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study.** *J Clin Oncol* 2006, **24**(3):500-506.

51. Schmidt M, Simon T, Hero B, Eschner W, Dietlein M, Sudbrock F, Bongartz R, Berthold F, Schicha H: **Is there a benefit of 131 I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004.** *Nuklearmedizin* 2006, **45**(4):145-151; quiz N139-140.
52. Gaze MN, Chang YC, Flux GD, Mairs RJ, Saran FH, Meller ST: **Feasibility of dosimetry-based high-dose 131I-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma.** *Cancer Biother Radiopharm* 2005, **20**(2):195-199.
53. Berthold F, Hero B, Kremens B, Handgretinger R, Henze G, Schilling FH, Schrappe M, Simon T, Spix C: **Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age.** *Cancer Lett* 2003, **197**(1-2):11-17.
54. Simon T, Hero B, Faldum A, Handgretinger R, Schrappe M, Klingebiel T, Berthold F: **Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy.** *BMC Cancer* 2011, **11**:21.
55. Gaspar N, Hartmann O, Munzer C, Bergeron C, Millot F, Cousin-Lafay L, Babin-Boilletot A, Blouin P, Pajot C, Coze C: **Neuroblastoma in adolescents.** *Cancer* 2003, **98**(2):349-355.
56. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY, Hammond D: **Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas.** *N Engl J Med* 1985, **313**(18):1111-1116.
57. Canete A, Gerrard M, Rubie H, Castel V, Di Cataldo A, Munzer C, Ladenstein R, Brichard B, Bermudez JD, Couturier J *et al*: **Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(7):1014-1019.
58. Rubie H, Hartmann O, Michon J, Frappaz D, Coze C, Chastagner P, Baranzelli MC, Plantaz D, Avet-Loiseau H, Benard J *et al*: **N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma: results of the French NBL 90 study. Neuroblastoma Study Group of the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique.** *J Clin Oncol* 1997, **15**(3):1171-1182.



59. Philip T, Zucker JM, Bernard JL, Lutz P, Bordigoni P, Plouvier E, Robert A, Roche H, Souillet G, Bouffet E *et al*: **Improved survival at 2 and 5 years in the LMCE1 unselected group of 72 children with stage IV neuroblastoma older than 1 year of age at diagnosis: is cure possible in a small subgroup?** *J Clin Oncol* 1991, **9**(6):1037-1044.
60. Berthold F, Hero B: **Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach.** *Drugs* 2000, **59**(6):1261-1277.
61. De Bernardi B, Carli M, Casale F, Corciulo P, Cordero di Montezemolo L, De Laurentis C, Bagnulo S, Brisigotti M, Marchese N, Garaventa A *et al*: **Standard-dose and high-dose peptichemio and cisplatin in children with disseminated poor-risk neuroblastoma: two studies by the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma.** *J Clin Oncol* 1992, **10**(12):1870-1878.
62. Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, Takeda T, Iwafuchi M, Ohnuma N, Mugishima H, Yokoyama J, Nishihira H, Nakada K *et al*: **Treatment results of advanced neuroblastoma with the first Japanese study group protocol. Study Group of Japan for Treatment of Advanced Neuroblastoma.** *J Pediatr Hematol Oncol* 1999, **21**(3):190-197.
63. Frappaz D, Michon J, Coze C, Berger C, Plouvier E, Lasset C, Bernard JL, Stephan JL, Bouffet E, Buclon M *et al*: **LMCE3 treatment strategy: results in 99 consecutively diagnosed stage 4 neuroblastomas in children older than 1 year at diagnosis.** *J Clin Oncol* 2000, **18**(3):468-476.
64. Monnereau-Laborde S, Munzer C, Valteau-Couanet D, Ansoborlo S, Coze C, Chastagner P, Rubie H, Demeocq F, Stephan JL, Hartmann O *et al*: **A dose-intensive approach (NB96) for induction therapy utilizing sequential high-dose chemotherapy and stem cell rescue in high-risk neuroblastoma in children over 1 year of age.** *Pediatr Blood Cancer* 2011, **57**(6):965-971.
65. Valteau-Couanet D, Michon J, Boneu A, Rodary C, Perel Y, Bergeron C, Rubie H, Coze C, Plantaz D, Bernard F *et al*: **Results of induction chemotherapy in children older than 1 year with a stage 4 neuroblastoma treated with the NB 97 French Society of Pediatric Oncology (SFOP) protocol.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(3):532-540.
66. Grupp SA, Stern JW, Bunin N, Nancarrow C, Ross AA, Mogul M, Adams R, Grier HE, Gorlin JB, Shamberger R *et al*: **Tandem high-dose therapy in rapid sequence for children with high-risk neuroblastoma.** *J Clin Oncol* 2000, **18**(13):2567-2575.

67. Kletzel M, Katzenstein HM, Haut PR, Yu AL, Morgan E, Reynolds M, Geissler G, Marymount MH, Liu D, Kalapurakal JA *et al*: **Treatment of high-risk neuroblastoma with triple-tandem high-dose therapy and stem-cell rescue: results of the Chicago Pilot II Study.** *J Clin Oncol* 2002, **20**(9):2284-2292.
68. Matthay KK, George RE, Yu AL: **Promising therapeutic targets in neuroblastoma.** *Clin Cancer Res* 2012, **18**(10):2740-2753.
69. Carpenter EL, Mosse YP: **Targeting ALK in neuroblastoma-preclinical and clinical advancements.** *Nat Rev Clin Oncol* 2012, **9**(7):391-399.
70. Katzenstein HM, Bowman LC, Brodeur GM, Thorner PS, Joshi VV, Smith EI, Look AT, Rowe ST, Nash MB, Holbrook T *et al*: **Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience--a pediatric oncology group study.** *J Clin Oncol* 1998, **16**(6):2007-2017.
71. Weintraub M, Waldman E, Koplewitz B, Bloom AI, Gross E, Freeman AI, Revel-Vilk S: **A sequential treatment algorithm for infants with stage 4s neuroblastoma and massive hepatomegaly.** *Pediatr Blood Cancer* 2012, **59**(1):182-184.
72. Tonini GP, Boni L, Pession A, Rogers D, Iolascon A, Basso G, Cordero di Montezemolo L, Casale F, Perri P, Mazzocco K *et al*: **MYCN oncogene amplification in neuroblastoma is associated with worse prognosis, except in stage 4s: the Italian experience with 295 children.** *J Clin Oncol* 1997, **15**(1):85-93.
73. Nakagawara A, Sasazuki T, Akiyama H, Kawakami K, Kuwano A, Yokoyama T, Kume K: **N-myc oncogene and stage IV-S neuroblastoma. Preliminary observations on ten cases.** *Cancer* 1990, **65**(9):1960-1967.
74. Wilson PC, Coppes MJ, Solh H, Chan HS, Jenkin D, Greenberg ML, Weitzman S: **Neuroblastoma stage IV-S: a heterogeneous disease.** *Med Pediatr Oncol* 1991, **19**(6):467-472.

VU

NANCY, le **26 juillet 2012**

Le Président de Thèse

**Professeur P. CHASTAGNER**

NANCY, le **26 juillet 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

**Mme le Professeur M.C. BÉNÉ**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 4054

NANCY, le 28/08/2012

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

**Professeur P. MUTZENHARDT**



---

## **RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

Le neuroblastome de stade 4 est une tumeur maligne dont le pronostic à moyen et à long terme reste préoccupant malgré les progrès thérapeutiques. Notre étude a pour objectif principal de déterminer l'évolution de cette pathologie traitée au CHU de Nancy sur une période de 25 ans ; l'objectif secondaire est de déterminer le rôle des différents traitements de mise en rémission avant l'intensification thérapeutique sur les chances de guérison. Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 55 cas. Nous avons analysé les caractéristiques épidémiologiques, les localisations tumorales, les différentes prises en charge thérapeutiques et leurs effets sur la guérison en termes de séquelles. Nous avons précisé la survie à long terme de l'ensemble de notre population qu'elle est répondu ou non au traitement d'induction. Les résultats montrent que le pronostic dépend de la qualité de mise en rémission avant l'intensification thérapeutique. Il semble exister une amélioration au fil des années du pronostic des patients, mais non mesurable statistiquement en raison du petit effectif de notre étude. Les taux de survie global mis en évidence dans notre étude sont de 48% à 5 ans et de 22% à 10 ans Le traitement des neuroblastomes métastatiques reste un défi en oncologie pédiatrique au vu des différences de réponses au traitement et du très jeune âge de cette population.

---

## **TITRE EN ANGLAIS**

Follow up of diagnosis and treatments of metastatic neuroblastoma through 25 years. A monocentric study at the University Hospital of Nancy

---

**THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE : 2012**

---

**MOTS CLEFS** : Neuroblastome stade 4 – Chimiothérapie d'induction – Intensification thérapeutique – Chimiothérapie de rattrapage – Survie

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

**UNIVERSITÉ DE  
LORRAINE Faculté de  
Médecine de Nancy**  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---