COLLECTION
COMPRENDRE ET AGIR

Les neuroblastomes

Fondation pour la recherche sur le cancer

Information pour les lecteurs

Ce document a pour objectif de répondre à certaines questions que vous vous posez sur le neuroblastome, sans remplacer pour autant les temps individuels et personnalisés que vous avez eu/ aurez avec le(s) médecin(s) et le personnel médical en charge de votre enfant

Les paragraphes peuvent être lus indépendamment les uns des autres en fonction des préoccupations, des questions du moment et du type de neuroblastome que présente votre enfant. Ces informations vous aideront à mieux comprendre ce qui lui arrive et peuvent permettre de susciter de nouveaux échanges avec l'équipe médicale.

Le neuroblastome est une maladie qui présente une grande diversité de « formes », allant d'une tumeur localisée à une tumeur disséminée, avec des formes pouvant guérir spontanément sans aucune intervention (même pour certaines formes métastatiques) à une maladie plus agressive, nécessitant des traitements variables selon la présentation de la maladie. C'est pourquoi on parle aujourd'hui plutôt de tumeurs neuroblastiques pour rendre compte de l'hétérogénéité de ces maladies.

Une bonne compréhension des informations transmises par l'équipe médicale est donc indispensable pour vous approprier le choix du protocole thérapeutique et accompagner au mieux votre enfant. Cette brochure est un outil supplémentaire pour vous aider dans cette démarche.

***La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer** édite des publications d'information médicale et scientifique, accessibles à tous. La collection « Comprendre et agir » s'adresse en priorité aux personnes concernées par la maladie et à tous les acteurs de la lutte contre le cancer.*

Ce document participe à la protection de l'environnement.
Il est imprimé avec des encres à base d'huiles végétales
et sur papier issu de forêts gérées durablement.

PEFC 10-31-1543

papiers Avec Ecofolio tous les papiers se recyclent.

Édition : Juillet 2020 - Réimpression : Juin 2022 - Centr'Imprim
Maquette intérieure **NOISE·FR** - Couverture Léa Avril/Fondation ARC

LES NEUROBLASTOMES

REMERCIEMENTS

Cette brochure a été réalisée grâce au concours du docteur Dominique Valteau-Couanet, Chef du Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent à l'Institut Gustave Roussy, du Docteur Gudrun Schleiermacher, Département d'oncologie Pédiatrique, Institut Curie, du Professeur Dominique Plantaz, Département de Pédiatrie, CHU de Grenoble, et d'Isabelle Schiff, Attachée de Recherche Clinique au CHU de Grenoble.

QU'EST-CE QU'UN CANCER ? 4

QU'EST-CE QU'UN NEUROBLASTOME ? 8

LES FACTEURS DE RISQUE 11

LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC 13

LES TRAITEMENTS ET LES SOINS DE SUPPORT 21

VIVRE AVEC ET APRÈS LA MALADIE 30

LES ESPOIRS DE LA RECHERCHE 34

Les mots soulignés de pointillés sont définis dans le lexique.

QU'EST-CE QU'UN CANCER ?

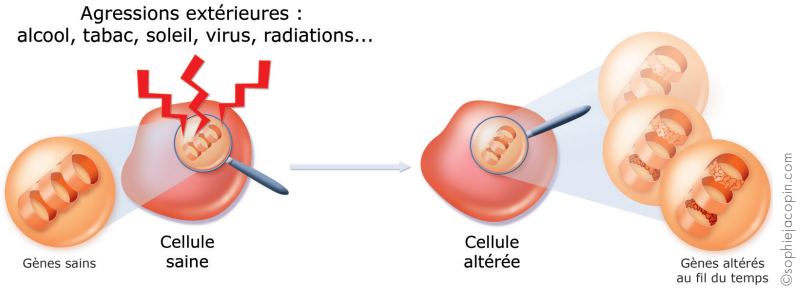
Première cause de mortalité en France, les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition.

La division cellulaire

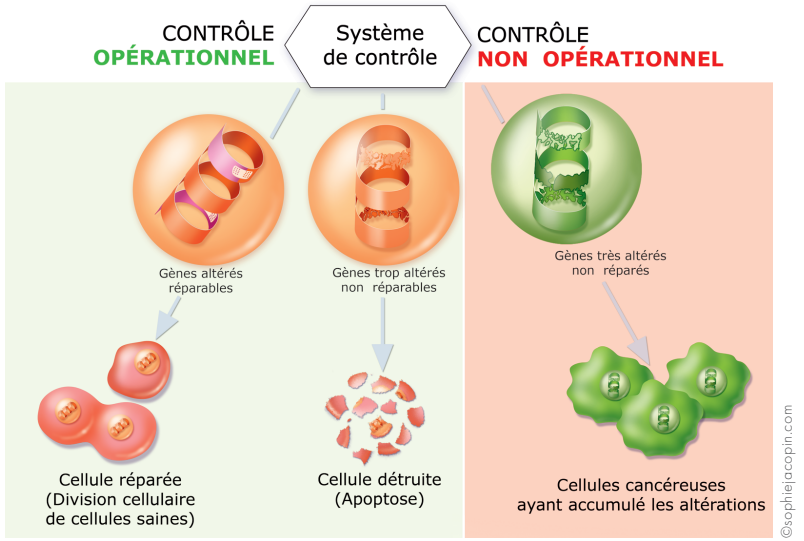
Chaque individu est constitué de près de 50 000 milliards de cellules organisées en tissus (tissu conjonctif, tissu épithélial, tissu nerveux, tissu musculaire) qui vont eux-mêmes former des organes (cœur, cerveau, poumon, peau...).
Chaque jour, au sein de chaque organe, des milliers de cellules vont se multiplier (par division cellulaire) et d'autres vont mourir. Ce renouvellement constant permet d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme. Il est contrôlé par des milliers de gènes qui agissent ensemble pour « ordonner » aux cellules de se multiplier ou de mourir en fonction de la situation.

Une orchestration précise qui se dérègle

Une agression extérieure (alcool, tabac, soleil, virus, radiations...) ou une prédisposition génétique peut être à l'origine d'altérations de l'ADN dont sont composés les gènes. Ces altérations vont parfois conduire à l'apparition de mutations. Heureusement, les cellules possèdent des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies.



Lorsque les mutations sont trop importantes pour être réparées, la cellule va s'autodétruire, par apoptose. Mais parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus : la cellule va alors continuer à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées. Si ces dernières touchent des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, la cellule peut rapidement se multiplier de manière incontrôlable, conduisant à la formation d'une tumeur.



QU'EST-CE **QU'UN CANCER ?**

Toutefois, en règle générale, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle possède une ou deux anomalies génétiques acquises. C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui la conduit à acquérir les propriétés d'une cellule cancéreuse. Cela explique en partie pourquoi la fréquence des cancers augmente avec l'âge et avec la durée d'exposition à des agents mutagènes.

Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent plusieurs particularités :

- **elles sont immortelles :** en se multipliant activement sans jamais mourir, elles s'accumulent pour former une tumeur ;
- **elles n'assurent pas les fonctions des cellules normales dont elles dérivent :** une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale ;
- **elles sont capables de détourner les ressources locales pour s'en nourrir :** les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance. Ce processus est nommé néoangiogenèse ;
- **elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires de l'organisme de les attaquer.**

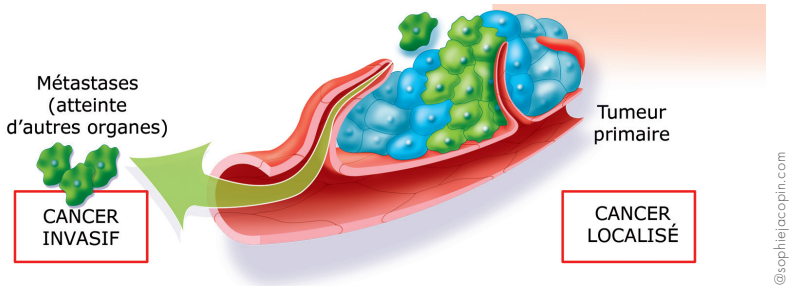
C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui conduit la cellule saine à acquérir les propriétés d'une cellule cancéreuse.

L'évolution d'un cancer au sein de l'organisme

Au fur et à mesure du temps, les cellules cancéreuses continuent à accumuler des anomalies. Elles acquièrent ainsi de nouvelles propriétés qui vont leur permettre de se développer localement. Elles vont finir par envahir tous les tissus de l'organe dans lequel elles sont nées, puis par atteindre les tissus voisins : à ce stade, le cancer est dit « invasif ».
Par ailleurs, certaines cellules tumorales peuvent devenir mobiles, se détacher de la tumeur et migrer à travers les systèmes sanguin ou lymphatique pour former une tumeur secondaire ailleurs dans l'organisme. On parle de **métastase**.

POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « COMBATTRE LES MÉTASTASES » DE LA COLLECTION COMPRENDRE ET AGIR SUR WWW.FONDATION-ARC.ORG

Les décès par cancer sont surtout dus aux dommages causés par les métastases. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer précocement la maladie, avant sa dissémination dans l'organisme.



QU'EST-CE QU'UN NEUROBLASTOME ?

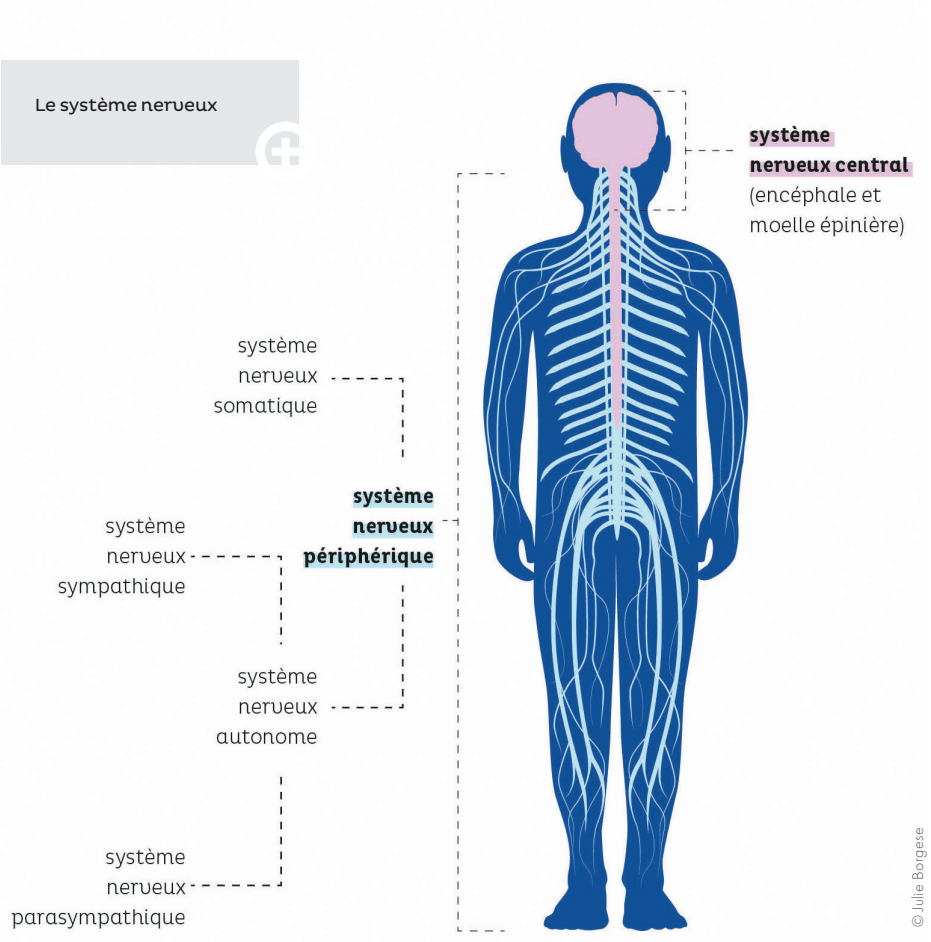
Le neuroblastome est un cancer du système nerveux affectant surtout les jeunes enfants et qui se développe le plus souvent dans l'abdomen.

Le neuroblastome est un cancer qui se développe à partir des cellules nerveuses immatures appelées neuroblastes. Lors du processus normal de différenciation, les neuroblastes donnent naissance aux neurones du système nerveux autonome (SNA), partie du système nerveux qui permet de déclencher les actions automatiques du corps (respiration, digestion, fonction cardiaque, sudation).

Dans le cas du neuroblastome, ce processus de maturation dysfonctionne et les neuroblastes se multiplient de façon incontrôlée et s'accumulent alors pour former une tumeur.

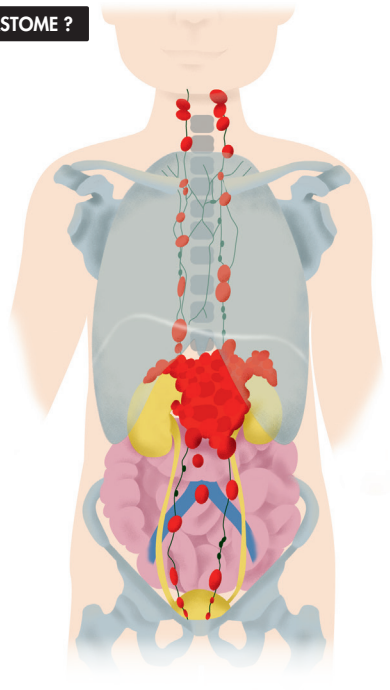
Un neuroblastome peut se développer dans toutes les localisations où est présent le système nerveux autonome sympathique (partie du système nerveux autonome, cf. schéma ci-contre). La maladie est diagnostiquée dans l'abdomen – au niveau du ventre – dans 70 % des cas (soit au niveau de la glande surrénale, située au-dessus du rein, soit à côté de la colonne vertébrale, ou près des vaisseaux comme l'aorte, voir schéma page 10), parfois au niveau du thorax, et plus rarement au niveau du cou ou de la région pelvienne (région du bassin).

Les neuroblastes peuvent se disséminer dans l'ensemble du corps, avec des sites de prédilection : os, moelle osseuse, ganglions lymphatiques, foie et/ou peau.



Le neuroblastome est un **cancer du système nerveux autonome sympathique.**

QU'EST-CE QU'UN NEUROBLASTOME ?



© Julie Borgese

Localisations possibles d'un neuroblastome primitif (en rouge)

LE NEUROBLASTOME EN CHIFFRES

Le neuroblastome constitue la quatrième[1] cause de cancer chez le jeune enfant, après les leucémies, les lymphomes et les tumeurs cérébrales. Il représente 7 à 8 % des cas de cancers pédiatriques, et touche environ un enfant sur 8 000 à 10 000 naissances, soit environ 120 à 150 nouveaux cas par an en France[2]. Bien que la maladie se développe en moyenne autour de l'âge de 18 mois, le diagnostic peut être posé avant l'âge de 1 an dans deux cas sur cinq. Enfin, 90 % des cas de neuroblastomes apparaissent avant l'âge de 5 ans[3]. Dans le neuroblastome, la notion d'âge est importante, car l'évolution de la maladie est plus favorable avant 18 mois, avec une possibilité de traitement moins lourd.

1. *"Les cancers en France", INCa, édition 2017.*
2. *Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France : National Children Cancer Registries, 2000-2004. Eur J Cancer Prev. 2010 May ; 19(3):173-81.*
3. *Registre national des tumeurs solides de l'enfant.*

LES FACTEURS DE RISQUE

Seuls de rares cas sont liés à une prédisposition familiale ou à la préexistence d'une autre maladie.

À ce jour aucun facteur de risque environnemental n'a été mis en évidence pour le neuroblastome. De nombreux travaux ont été conduits ces dernières années afin d'évaluer si l'exposition à certains facteurs pouvaient favoriser le développement de la maladie : exposition à certains virus (cytomégalovirus humain, ou CMV, virus de l'herpès…) durant la grossesse ou après la naissance, exposition *in utero* à certains agents (alcool, cannabis, pesticides…) ou à certains médicaments (hormones sexuelles, diurétiques…). Cependant, pour l'heure, aucune de ces associations n'a été confirmée par la recherche.

L'histoire familiale et personnelle

Seuls 1 à 2 % des neuroblastomes se développent dans le cadre d'une histoire familiale (on nomme « histoire familiale » le recueil de toutes les données relatives à l'apparition d'un cancer au sein de la famille du premier degré – enfants, parents, frères et sœurs – et du deuxième degré – petits-enfants, grands-parents, oncles et tantes). La localisation de la tumeur et l'âge au diagnostic peuvent varier d'un cas familial à l'autre, mais il n'est pas rare que la maladie se développe alors avant l'âge de 1 an et touche simultanément plusieurs organes.
Une consultation d'information génétique pourra éventuellement être proposée en cas de question dans ce contexte.

LES FACTEURS **DE RISQUE**

Autres facteurs de risque

Le neuroblastome peut parfois être associé à une autre maladie ou syndrome :

• **la maladie de Hirschsprung,**
un trouble congénital de la partie terminale de l'intestin ;

• **la neurofibromatose de type 1,**
(ou maladie de von Recklinghausen), une maladie neuro-cutanée caractérisée parallèlement par des tumeurs non cancéreuses au niveau des nerfs périphériques et de la peau ;

• **le syndrome d'Ondine,**
dans lequel le contrôle de la respiration au niveau du système nerveux central (SNC) est absent et entraîne une respiration superficielle insuffisante ;

• **le syndrome de Beckwith-Wiedemann,**
qui combine une croissance fœtale excessive, des malformations congénitales et un risque accru de cancer ;

• **le syndrome de Di George,**
où l'enfant présente des malformations faciales et cardiaques ainsi qu'un retard du développement.

POUR EN SAVOIR PLUS SUR CES MALADIES : WWW.ORPHA.NET.

LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC

Différents examens d'exploration permettent de confirmer la présence d'un neuroblastome et de préciser les caractéristiques et l'évolution de la maladie. Ces informations sont indispensables pour établir ensuite le plan de traitement.

Un enfant atteint d'un neuroblastome peut ne présenter aucun symptôme. Cependant, la maladie est le plus souvent suspectée lorsqu'un enfant présente des symptômes évocateurs et non expliqués, sans pour autant qu'ils ne soient spécifiques à la maladie. Même si l'enfant n'exprime pas verbalement une plainte, les parents sont parfois alertés par un changement de comportement, des pleurs inhabituels ou encore l'apparition de troubles du sommeil ou de l'alimentation qui les conduisent à consulter un pédiatre ou le médecin traitant.

Lorsque le médecin suspecte une tumeur et parfois plus spécifiquement un neuroblastome, l'enfant est adressé à une équipe spécialisée dans la prise en charge des tumeurs de l'enfant (centre référent de la Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant, SFCE) afin de faire des examens permettant de confirmer ou non l'existence d'un neuroblastome, d'en déterminer la localisation, son extension régionale ou à distance (métastases). Ce bilan complet, qui nécessite une à deux semaines, est indispensable pour définir le plus précisément possible la maladie et proposer le protocole de traitements le plus adapté à la tumeur et à l'enfant.

Les symptômes

En l'absence de symptôme spécifique d'un neuroblastome, la découverte d'une anomalie peut se faire lors d'un examen d'imagerie prescrit pour une tout autre raison. Exceptionnellement, une échographie en cours de grossesse peut mettre en évidence une masse tumorale qui sera explorée à la naissance.

Dans les autres cas, les signes de la maladie dépendent de la localisation et de la taille de la tumeur, ou de l'existence de métastases.

Des signes peuvent être en rapport avec la tumeur : douleur abdominale, détresse respiratoire en cas de tumeur thoracique, compression de la moelle épinière ou de ses racines avec des anomalies de mobilité des jambes. Les symptômes peuvent être liés à la présence de métastases, nodules sous-cutanés, augmentation du volume du foie pour les nourrissons, douleurs, parfois fièvre, boiterie, fatigue en rapport avec les métastases osseuses chez les enfants plus grands. Très rarement, la maladie est révélée par un syndrome neurologique avec des mouvements anormaux des yeux et des troubles de l'équilibre (syndrome opso-myoclonique).

Enfin, une hypertension artérielle sera recherchée systématiquement et liée soit à la compression des vaisseaux du rein par la tumeur, soit à des sécrétions de substances hypertensives par la tumeur.

Les examens du diagnostic et du bilan d'extension

L'EXAMEN CLINIQUE

Il s'agit de l'examen pendant lequel le médecin va observer, écouter et palper l'enfant pour repérer une éventuelle masse ou des symptômes spécifiques provoqués par la présence d'un neuroblastome : hématomes, points douloureux, foie trop gros, présence de ganglions, distension abdominale. Cet examen permet d'orienter le reste du bilan.

Dès que le diagnostic de tumeur neuroblastique est suspecté ou posé, des examens complémentaires vont être planifiés sur une période d'une à deux semaines. Certains sont à visée diagnostique (confirmer le diagnostic de neuroblastome), d'autres visent à préciser les sites de la maladie et sa biologie qui guideront le traitement.

LE BILAN BIOLOGIQUE

L'analyse sanguine, systématiquement réalisée, sert principalement à évaluer le bon fonctionnement des organes (rein, foie) de l'enfant. Elle permet également de doser des marqueurs biologiques tels que les LDH (lactates déshydrogénases), qui peuvent être un indicateur de la masse tumorale et de sa vitesse de croissance.

L'analyse des urines nécessite un recueil des urines durant 1 jour afin de doser ce que l'on appelle les catécholamines : l'acide homovanilique (HVA), l'acide vanylmandélique (VMA) et la dopamine. Alors que ces substances sont en quantité très faible chez les personnes en bonne santé, 90 % des enfants atteints d'un neuroblastome présentent un taux élevé dans les urines.

L'IMAGERIE

L'imagerie doit être réalisée dans un centre spécialisé dès qu'il y a suspicion de neuroblastome. Les examens d'imagerie permettent de localiser et caractériser la tumeur mais aussi d'évaluer l'extension de la maladie à d'autres organes. Ces examens permettent également d'évaluer la faisabilité, sans risque, d'une intervention chirurgicale, en fonction de la localisation, des organes infiltrés ou comprimés, des rapports avec des vaisseaux sanguins et de la colonne vertébrale.

Les examens complémentaires au diagnostic sont planifiés sur une période d'une à deux semaines.

LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC

- **L'échographie** est généralement le premier examen d'imagerie réalisé. Rapide et sans risque (elle utilise des ultrasons non irradiants), cet examen donne des premières indications au médecin. L'échographie peut également être utilisée pour guider le geste de prélèvement de la biopsie (voir page 18). En pratique, l'examen consiste à faire circuler une sonde sur la peau, en regard des parties du corps à observer, après avoir appliqué un gel. Il dure une quinzaine de minutes.

  L'échographie est systématiquement complétée par un autre examen d'imagerie « en coupe », une **IRM** (imagerie par résonance magnétique) et/ou un **scanner** ; le choix dépend des tissus que le médecin souhaite analyser.

- **L'IRM** est l'examen privilégié en raison de sa grande précision, en particulier pour étudier les tissus mous ; elle permet de déterminer précisément le volume de la tumeur dans ses trois dimensions et d'observer ses rapports avec les vaisseaux et organes avoisinants. La maladie et son extension locale sont alors précisées en vue d'évaluer la faisabilité d'une intervention chirurgicale. Cet examen présente l'avantage de ne pas exposer l'enfant à des rayons ionisants de haute énergie tels que les rayons X (utilisés lors d'un scanner).
  En pratique, un produit est injecté dans une veine de l'enfant qui est allongé sur une table placée au centre d'une sorte de tunnel. L'IRM en marche est bruyante et peut parfois impressionner le jeune patient. L'examen nécessite une immobilité parfaite de l'enfant, ce qui impose dans certains cas la pose d'un système de contention ou une anesthésie générale. L'examen peut être assez long (jusqu'à 45 minutes).



© iStock / Alona Siniehina

L'échographie est généralement le premier examen d'imagerie réalisé.

- **Le scanner ou tomodensitométrie (TDM)** est un appareil qui repose sur l'émission de rayons X. Comme l'IRM, il permet d'évaluer l'évolution de la maladie au niveau local mais aussi sur l'ensemble du corps ; les atteintes osseuses, en particulier, peuvent être observées avec plus de précision lors d'un examen par scanner. Comme pour l'IRM, un produit est injecté dans l'organisme de l'enfant qui est allongé sur une table placée au centre d'une sorte de tunnel. Cet examen dure environ une quinzaine de minutes. Il ne nécessite généralement pas d'anesthésie générale et est plus facilement accessible que l'IRM en cas d'urgence.

- **La scintigraphie à la MIBG** est un examen nécessitant l'injection d'un produit radioactif (la MIBG marquée) qui se fixe spécifiquement sur les cellules tumorales du neuroblastome, permettant ainsi de détecter la tumeur principale et d'éventuelles lésions à distance. En pratique, cet examen se passe dans un service de médecine nucléaire. L'injection de MIBG se fait par voie intraveineuse et est indolore. Durant l'examen, l'enfant doit rester immobile allongé sur une table pendant qu'une caméra sensible aux rayonnements se déplace au-dessus de son corps pour enregistrer les images. L'examen peut être long (1 heure environ) et l'enregistrement des clichés se fait environ 24 heures après l'injection. Les doses d'irradiation sont faibles mais le risque de concentration du produit MIBG dans la thyroïde impose l'administration préalable de gouttes d'Iode (Lugol, solution dont le très mauvais goût devra être masqué selon les préférences de

l'enfant) avant et après l'examen. Dans une minorité de cas, les cellules tumorales ne captent pas la MIBG, un PET scanner est alors réalisé avec injection d'un autre type de produit appelé FDG. L'enregistrement des images se fait grâce à une caméra sensible aux rayonnements couplée à un scanner, cet examen est réalisé en une fois et doit être fait chez un enfant parfaitement à jeun.

L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA TUMEUR

Pour confirmer le diagnostic avec certitude et évaluer l'agressivité de la maladie, l'examen d'un échantillon de tumeur est indispensable. Cet échantillon est obtenu le plus souvent par biopsie, ou par chirurgie. Dans tous les cas, l'enfant est sous anesthésie générale pour ne pas ressentir de douleur. Pour la **biopsie**, une aiguille fine est introduite jusqu'au tissu à analyser ; le geste est guidé par échographie ou par scanner et un petit volume de cellules est prélevé. Quand la tumeur est localisée et qu'il n'y a pas de risques majeurs identifiés en imagerie, un chirurgien peut d'emblée procéder à la **chirurgie de la tumeur** (exérèse) qui sera ensuite analysée.
Les prélèvements sont ensuite analysés en laboratoire par une équipe spécialisée. Le médecin anatomopathologiste examine au microscope le tissu tumoral prélevé pour porter le diagnostic et préciser le sous-type de neuroblastome (voir ci-contre « Les différents groupes de risque de la maladie »).
L'examen permet aussi de déterminer le niveau de différenciation des cellules prélevées : plus les cellules ont perdu les caractéristiques propres aux cellules du tissu d'origine, plus elles sont agressives ; on parle de cellules indifférenciées. Au contraire, plus les cellules différenciées sont nombreuses, plus la maladie a un pronostic favorable.

Pour confirmer le diagnostic et évaluer l'agressivité de la maladie, un examen d'échantillon de tumeur est indispensable.

Simultanément au geste de biopsie ou de chirurgie, plusieurs échantillons de moelle osseuse sont prélevés au niveau de l'os du bassin, de chaque côté. Ces prélèvements peuvent être obtenus selon deux modalités : myélogrammes (aspiration de moelle osseuse) et biopsies ostéomédullaires (ou « BOM »).

L'ANALYSE GÉNÉTIQUE ET BIOMOLÉCULAIRE DE LA TUMEUR

La tumeur est aussi analysée par un médecin biologiste moléculaire. Son travail consiste à dresser la cartographie chromosomique des cellules neuroblastiques (nombre et anomalies des chromosomes).
Les médecins s'intéressent, en outre, en particulier au gène appelé « **MYCN** » qui est impliqué dans la division cellulaire. Dans environ un cas de neuroblastome sur cinq, ce gène peut être présent en plusieurs dizaines de copies dans une seule cellule tumorale au lieu de deux copies dans une cellule normale. On dit alors que c'est une tumeur présentant une amplification de MYCN (ou « MYCN + » ou « MYCN positive ») ; la division cellulaire y est alors accélérée, ce qui rend la maladie plus agressive et doit être pris en compte dans le traitement. D'autres anomalies génétiques peuvent également être recherchées.
Le médecin biologiste peut aussi faire appel à d'autres techniques d'analyse telle que l'Hybridation Génomique Comparative afin de repérer si la cellule tumorale a des chromosomes (ou des morceaux de chromosomes) en trop ou manquants, ce qui guidera le traitement. D'autres anomalies génétiques spécifiques aux cellules tumorales peuvent également être recherchées.

Les différents groupes de risque de la maladie

Lorsque le diagnostic de neuroblastome est confirmé et qu'un bilan d'extension a pu être établi, l'équipe médicale catégorise la maladie selon la classification internationale INRG (International Neuroblastoma Risk Group). Celle-ci prend en compte l'âge de l'enfant (de manière générale, un enfant de 12 à 18 mois a de meilleures chances de guérison et nécessite un traitement moins lourd), l'étendue de la maladie (localisée, avec ou sans facteurs de risque chirurgicaux, présence ou non de métastases) et les caractéristiques biopathologiques de la tumeur.

Selon cette classification, il existe trois groupes de tumeurs (voir page suivante).

LES SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC

Les grandes lignes de la prise en charge sont déterminées par cette classification, mais le traitement est toujours adapté à l'enfant et aux caractéristiques spécifiques de la tumeur, d'imagerie et biopathologiques.

LES 3 DIFFÉRENTS GROUPES DE NEUROBLASTOMES

Les neuroblastomes de haut risque correspondent :
- aux tumeurs métastatiques chez les enfants de plus de 1 an,
- à toute tumeur présentant un gène MYCN amplifié, quel que soit l'âge ou l'extension de la maladie (sauf quand l'exérèse complète d'une petite tumeur a été possible).

Les neuroblastomes de risque intermédiaire correspondent :
- aux tumeurs métastatiques sans amplification de MYCN chez les enfants de moins de 1 an,
- à toutes les tumeurs localisées inopérables chez l'enfant de plus de 18 mois,
- aux tumeurs localisées opérables d'emblée avec amplification de MYCN.

Les neuroblastomes de bas risque correspondent à tous les autres cas.
Il s'agit des tumeurs :
- surrénaliennes localisées de petite taille chez des enfants de moins de 3 mois,
- localisées opérables d'emblée (sans facteurs de risque chirurgicaux) et sans amplification de MYCN,
- localisées avec des facteurs de risque chirurgicaux si l'enfant a moins de 18 mois et lorsque la tumeur ne présente pas d'amplification MYCN,
- aux stades métastatiques MS (Métastatique Spécial) du nourrisson de moins de 12 mois avec des métastases cutanées, hépatiques et/ou de la moelle osseuse et ne présentant pas d'amplification de MYCN de la tumeur.

Il existe trois groupes de tumeurs, prenant en compte **l'âge de l'enfant, l'étendue de la maladie et les caractéristiques biopathologiques de la tumeur.**

LES TRAITEMENTS ET LES SOINS DE SUPPORTS

Le neuroblastome est une maladie très hétérogène avec une prise en charge extrêmement variable selon les groupes de risque, pouvant aller d'une surveillance simple à des traitements intensifs comportant différentes étapes thérapeutiques.

Après le difficile temps de l'annonce du diagnostic, vient le temps du traitement. Tout au long du parcours de soins, l'enfant et ses parents sont accompagnés par de nombreux professionnels issus du domaine médical, paramédical, éducatif et social (cf. Vivre avec la maladie, page 30). Ils ne doivent pas hésiter à leur poser des questions, à tout moment, sur la prise en charge proposée, sur les traitements mis en œuvre et sur l'accompagnement dont ils bénéficient ou ont besoin. Les informations détaillées sont données lors des entretiens d'annonce et de suivi en présence de plusieurs professionnels et avec les personnes que peuvent avoir parfois choisies le ou les parents pour les accompagner.

L'équipe médicale

Le neuroblastome est une maladie rare dont le traitement demande l'expertise de médecins spécialisés exerçant dans des centres spécialisés dans les cancers de l'enfant. Leur objectif est de proposer le plan de prise en charge qui apportera les meilleures chances de guérison à l'enfant tout en limitant les risques liés à l'intensité des traitements, que ce soit à court, à moyen ou à long terme.
L'équipe formée autour de l'enfant rassemble un.e oncologue pédiatre, un.e chirurgien.ne, un.e radiologue et éventuellement un.e radiothérapeute auxquels se joignent des infirmier.ères, des puériculteur.rices, un.e

psychologue ou psycho-oncologue (psychologue spécialisé en cancérologie) et d'autres spécialités selon les besoins de l'enfant ; ils se coordonnent au cours du parcours de soins pour proposer la meilleure prise en charge possible, et réajuster les choix thérapeutiques en fonction de l'évolution.
Les **réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)** sont organisées tout au long de ce parcours. Ces temps d'échanges permettent aux différents professionnels impliqués dans la prise en charge de discuter de l'avancée et de l'adaptation des soins, selon l'enfant et l'évolution de sa tumeur (réponse au traitement).
Certains traitements nécessitent une hospitalisation complète, tandis que d'autres permettent de retourner régulièrement au domicile, ou même d'y recevoir certains soins. Quoi qu'il en soit, la prise en charge est aménagée pour que l'enfant puisse bénéficier de temps de scolarisation, lorsqu'il en a l'âge, et de temps de détente et de jeux.

Les protocoles de soins du neuroblastome

Le neuroblastome est une maladie dont la nature et la gravité sont très variables d'un enfant à l'autre. Le recours aux différents traitements dépend de l'ensemble des critères définissant le niveau de risque associé à la maladie : risque bas, intermédiaire ou haut (voir page 20).
Les travaux de recherche fondamentale de ces dernières années ont permis d'affiner la compréhension de la biologie des tumeurs neuroblastiques et leur classification. En aval, les programmes de recherche clinique ont pris en compte ces connaissances pour développer de nouveaux protocoles thérapeutiques (incluant des thérapies innovantes telles que des immunothérapies et/ou des thérapies ciblées), évaluer leur efficacité et améliorer considérablement la prise en charge des enfants atteints de neuroblastome et adapter la nature du traitement à l'agressivité de la maladie.
Aujourd'hui, le défi des chercheurs est de continuer à collecter de nouvelles données moléculaires, biologiques et d'imagerie pour caractériser toujours plus finement la nature des tumeurs puis développer et valider, dans le cadre d'essais cliniques, de nouvelles solutions thérapeutiques.



© DPA Picture Alliance / BSIP

Les traitements et soins apportés à l'enfant sont discutés en RCP (Réunion de concertation pluridisciplinaire).

LE TRAITEMENT DES NEUROBLASTOMES DE BAS RISQUE

Près de la moitié des neuroblastomes est classée en bas risque au diagnostic. Leur taux de guérison étant excellent, une simple surveillance rapprochée peut être mise en place ou des traitements (chirurgie couplée ou pas à une chimiothérapie de faible intensité) n'entraînant pas ou peu de séquelles.

LE TRAITEMENT DES NEUROBLASTOMES DE RISQUE INTERMÉDIAIRE

Aujourd'hui, le protocole thérapeutique comporte entre 2 et 8 cures de chimiothérapies (vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, carboplatine, étoposide selon les cas). Dès que cela est possible, la tumeur est enlevée par chirurgie, le plus complètement possible, sans léser les organes adjacents. Pour certains patients, une radiothérapie complémentaire et un traitement d'entretien sont nécessaires.

LE TRAITEMENT DES NEUROBLASTOMES DE HAUT RISQUE

Les traitements prescrits sont plus intensifs et nécessitent plusieurs étapes :

- **une chimiothérapie d'induction** : l'objectif est faire disparaitre les métastases et de réduire le volume de la tumeur. Aujourd'hui, la chimiothérapie d'induction comporte 8 cures.

- **un traitement par chirurgie de la tumeur** : le geste chirurgical a pour objectif de retirer si possible la totalité ou le maximum de tissu malade. Selon les facteurs de risque chirurgicaux, cette étape pourra avoir lieu avant ou après la chimiothérapie à hautes doses.

- **une chimiothérapie à hautes doses avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques** : cette étape nécessite le recueil de cellules souches hématopoïétiques (cellules « jeunes » présentes dans la moelle osseuse et qui donnent naissance aux cellules du sang) qui se fait par « cytaphérèse ». Ces cellules en circulation dans le sang en sortie d'aplasie (diminution de la production des cellules sanguines à la suite de la chimiothérapie) et/ou au décours de l'injection de facteurs de croissance hématopoïétiques sont prélevées à l'aide d'un cathéter posé uniquement à cet usage grâce à une machine qui les trie et réinjecte les autres cellules du sang. Il faut en général 1 à 2 cytaphérèses pour prélever le nombre de cellules nécessaires pour contourner les effets de la chimiothérapie à hautes doses. Ce recueil est réalisé après le traitement de chimiothérapie d'induction.
  Après la chirurgie ou après la chimiothérapie d'induction selon les cas, une chimiothérapie à hautes doses est réalisée afin de détruire les cellules malades encore présentes dans l'organisme, en particulier dans la moelle osseuse ; celle-ci est alors repeuplée de cellules sanguines saines grâce à la greffe des cellules souches hématopoïétiques recueillies lors de la cytaphérèse.

Le traitement des neuroblastomes de haut risque nécessite plusieurs étapes.



© Amélie Benoist/ BSIP

Ce cycle de chimiothérapie (également appelée chimiothérapie de consolidation) fait appel à des molécules comme le thiotépa, le melphalan, le busulfan. En pratique, l'enfant est hospitalisé pendant une période de plusieurs semaines en chambre seul et rentre à la maison une fois la toxicité du traitement contrôlée.

- **une radiothérapie** : elle complète le traitement local de la tumeur pour réduire le risque de récidive locale. Elle est réalisée environ 2 mois après l'autogreffe. En pratique, avant le début du traitement par radiothérapie, il y aura une étape de « repérage » qui sera réalisée grâce à un scanner afin de bien déterminer la cible de la radiothérapie (centrage) et les organes à protéger. Durant ce repérage, la position est déterminée et un moulage de contention est réalisé pour que la position reste la même à chaque séance de radiothérapie. Une anesthésie est parfois nécessaire chez les tout petits. Le traitement a lieu en ambulatoire dans un service de radiothérapie. En général, il y aura une séance par jour en semaine durant une durée moyenne de 2 semaines. L'irradiation en elle-même dure quelques minutes à chaque séance.

Le "repérage" par scanner permet **de bien déterminer la cible de la radiothérapie.**

- **un traitement d'entretien** : il est nécessaire pour limiter le risque de rechute. Actuellement, deux médicaments sont prescrits ; un anticorps anti-GD2 (le dinutuximab bêta, Qarziba®) qui aide le système immunitaire à combattre les cellules neuroblastiques et l'acide rétinoïque (un dérivé de la vitamine A) qui favorise la différenciation des cellules cancéreuses résiduelles en cellules moins agressives. Le traitement par acide rétinoïque comporte 6 cures de 14 jours, il est donné en deux prises orales à la maison. Ces cures sont données en alternance avec le traitement par immunothérapie qui comporte 5 cures d'anticorps anti-GD2 administrées en perfusion continue pendant 10 jours en hospitalisation. L'ensemble de ces progrès a permis de faire évoluer le taux de survie à 5 ans des enfants atteints de neuroblastome de mauvais pronostic : inférieur à 10 % il y a 20 ans, il est aujourd'hui supérieur à 50 % et des progrès sont attendus dans les prochaines années. De nouveaux traitements sont évidemment à l'étude afin d'améliorer encore ces résultats (cf. Les espoirs de la recherche, page 34).

Pour aller plus loin dans la compréhension des principaux traitements du neuroblastome

L'EXÉRÈSE CHIRURGICALE

La chirurgie est le premier des traitements envisagés par l'équipe médicale. Elle vise à retirer le maximum de la tumeur tout en évitant des complications ou des séquelles liées à l'opération. Si, dans certains cas, la tumeur est retirée dans sa totalité, dans d'autres, le retrait ne sera que partiel et des traitements complémentaires seront alors prescrits à l'issue de la chirurgie. Cette décision est prise en fonction de la localisation de la tumeur et de sa proximité avec d'autres organes ou vaisseaux sanguins qui doivent être préservés. Enfin, la chirurgie peut aussi être utilisée pour retirer les métastases accessibles.

L'opération chirurgicale se déroule sous anesthésie générale. Elle nécessite parfois une incision de plusieurs centimètres en regard de la tumeur. Mais lorsque celle-ci est de petite taille et sans facteur de risque à l'imagerie, la chirurgie mini-invasive est privilégiée : seules de petites incisions de quelques millimètres sont alors réalisées afin d'introduire des instruments miniaturisés et un appareillage optique souple et fin qui permet au chirurgien de guider son geste.

Comme tout acte chirurgical, l'ablation d'un neuroblastome peut présenter des risques à court terme (risque hémorragique, risque de complication…), à moyen terme (infection, saignements…) ou à long terme (douleurs, troubles digestifs…). Une prise en charge spécifique est alors mise en place pour les traiter.

LA CHIMIOTHÉRAPIE

Les médicaments de chimiothérapie, prescrits par voie orale ou injectable, détruisent les cellules cancéreuses en bloquant leur multiplication : on les appelle des cytotoxiques ou cytostatiques.

En pratique, un traitement par chimiothérapie consiste à administrer au patient pendant quelques jours (on parle de « cure » ou de « cycles ») une association de molécules ; les cures sont espacées de plusieurs jours à quelques semaines. La dose et la durée du traitement sont définies par les protocoles, mais peuvent être adaptées par les médecins selon la tolérance de l'enfant.

La chimiothérapie est souvent associée à des effets secondaires car elle agit indifféremment sur toutes les cellules en cours de division, qu'elles soient saines ou cancéreuses. Les effets secondaires peuvent être d'intensité et de nature variées selon les médicaments utilisés, les doses prescrites et l'enfant. Le plus souvent, des nausées et vomissements, une fatigue, une diminution du nombre de globules rouges ou de globules blancs, une alopécie (perte des cheveux) ou une atteinte des muqueuses (en particulier buccales, que l'on appelle mucites) peuvent apparaître. Les effets secondaires peuvent être mineurs ou soulagés par des médicaments spécifiques, mais ils imposent parfois de réduire ou d'interrompre provisoirement le traitement, voire de l'arrêter et de changer de protocole.

Le plus souvent, la chimiothérapie est injectée par voie intraveineuse. Pour éviter de devoir piquer l'enfant à chaque cure, deux types de dispositifs peuvent être implantés transitoirement : un cathéter central (tuyau souple) peut être introduit dans une grosse veine, par exemple au niveau du cou, et s'aboucher au niveau de la peau ; l'autre option est une voie veineuse centrale associée à un petit boîtier qui est implanté sous la peau, près de la clavicule. Dans les deux cas, les traitements y sont injectés directement. La mise en place de la voie veineuse centrale est réalisée sous anesthésie générale.

LA CHIMIOTHÉRAPIE À HAUTES DOSES AVEC AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

La chimiothérapie à hautes doses repose sur l'utilisation d'agents alkylants pour lesquels il a été démontré que l'effet sur les cellules tumorales augmente particulièrement avec la dose administrée.

Or ces médicaments s'avèrent toxiques pour les cellules appelées « cellules souches hématopoïétiques ». Ces cellules se trouvent principalement dans

la moelle osseuse et, en se différenciant, donnent naissance aux cellules du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes).
En pratique, avant la chimiothérapie, on administre donc à l'enfant un traitement qui stimule la prolifération des cellules souches hématopoïétiques. Un échantillon de cellules souches saines est alors prélevé. Après l'administration de la chimiothérapie, celles-ci sont réinjectées dans la circulation sanguine de l'enfant (on parle de « greffe de cellules souches autologues ») et lui permettent de retrouver progressivement un fonctionnement normal de sa moelle osseuse.

LA RADIOTHÉRAPIE

Le principe de la radiothérapie repose sur l'utilisation de rayonnements ionisants de haute énergie, capables de détruire les cellules cancéreuses. Dans le neuroblastome, la radiothérapie est administrée par voie externe, c'est-à-dire que les rayonnements, émis par une machine positionnée en regard de la tumeur, irradient avec la plus grande précision possible la zone à traiter. La dose et la zone irradiée dépendent du volume de la tumeur avant la chirurgie et de l'existence d'un résidu tumoral ensuite. Étant donné le risque à long terme associé aux rayonnements (troubles de la croissance, cancers secondaires), on réserve la radiothérapie à quelques situations bien définies. Elle peut notamment être utilisée en cas de non contrôle tumoral pour soulager les douleurs liées à la progression de la maladie.

LES THÉRAPIES CIBLÉES

Les molécules dites de « thérapies ciblées » visent à contrer les cellules cancéreuses en bloquant certaines voies d'activation ou fonctions qui leur sont propres. Dans le traitement du neuroblastome, aucune thérapie ciblée n'est à ce jour disponible en traitement initial mais de nombreux essais cliniques sont conduits et devraient aboutir à des traitements innovants dans les prochaines années. En revanche, des médicaments de thérapie ciblée sont en cours d'évaluation en situation de rechute après évaluation du profil « génomique » et du portrait moléculaire de la tumeur.

Les soins de support et la prise en charge globale

À côté des traitements anticancéreux proprement dits, des soins complémentaires peuvent limiter l'impact de la maladie et de ses traitements sur la qualité de vie de l'enfant. Ces approches sont regroupées sous le nom de **soins de support**. Ces soins sont prodigués par l'équipe habituellement en charge de l'enfant mais aussi par d'autres professionnels spécifiquement formés dans ce domaine.
Les soins de support consistent en premier lieu à prendre en charge les effets secondaires des traitements anticancéreux : des médicaments dits antiémétiques limiteront les vomissements, des antalgiques adaptés à l'intensité de la douleur ressentie par l'enfant éviteront qu'il souffre, des antibiotiques ou antifongiques combattront les potentielles infections survenant durant le traitement. Le suivi par un nutritionniste ou un diététicien permettra de prévenir et limiter la perte de poids, voire la dénutrition durant le traitement… **Une prise en charge de la souffrance psychologique** est aussi proposée systématiquement par un psychologue ou un psychiatre. Un tel suivi est également proposé à la famille. (cf. Vivre avec la maladie, page 30).

Dans certaines situations, des séances de **kinésithérapie** peuvent être proposées pendant le parcours de soins pour réduire l'impact de l'opération, soulager certaines douleurs, ou remettre l'enfant en mouvement. Des séances d'**ergothérapie** sont parfois nécessaires pour permettre à l'enfant de conserver des capacités fonctionnelles aussi complètes que possible.

Les soins de support permettent **d'améliorer la qualité de vie de l'enfant.**

Certaines équipes peuvent proposer des **médecines complémentaires**, ou alternatives, pour améliorer la prise en charge, comme de l'acupuncture ou de l'hypnose. Dans tous les cas, seules les approches qui ont scientifiquement démontré leur bénéfice sont proposées. Si les parents envisagent d'avoir recours à de tels traitements pour leur enfant, en dehors du cadre hospitalier, il est important qu'ils en parlent à l'équipe médicale pour s'assurer qu'ils ne risquent pas d'interagir avec la prise en charge mise en œuvre.

VIVRE AVEC ET APRÈS LA MALADIE

Tout au long de la prise en charge, l'équipe médicale qui accompagne l'enfant et ses parents a pour objectif de limiter autant que possible l'impact de la maladie sur la vie quotidienne.

Les conséquences psychologiques de la maladie

L'annonce de la maladie est toujours un choc, *a fortiori* lorsqu'elle touche un enfant. Dès le début de la prise en charge, les parents peuvent poser leurs questions et partager leurs inquiétudes avec l'équipe médicale qui est présente pour les soutenir. Un psychologue ou un psycho-oncologue est généralement disponible au sein du service d'oncologie ou dans l'établissement. Il ne faut pas hésiter à demander à l'équipe médicale d'être orienté vers ces spécialistes. Par ailleurs, des associations de patients (cf. Les contacts page 41) existent et peuvent apporter un soutien précieux via les informations qu'elles délivrent, leurs permanences téléphoniques ou les groupes de parole qu'elles animent. Cela permet notamment aux parents d'échanger avec d'autres parents concernés par la maladie pour mieux la comprendre et mieux en parler avec leur enfant.

Des associations de patients permettent aux parents **d'échanger avec d'autres parents pour mieux comprendre la maladie et mieux en parler avec leur enfant.**



© Amélie Benoist/ BSIP

Une partie des traitements nécessite une hospitalisation.

Pendant la prise en charge

L'HOSPITALISATION

Le neuroblastome est une maladie rare qui nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire spécialisée en oncologie pédiatrique. Dans chaque centre de prise en charge, un accompagnement spécifique adapté est mis en place pour l'enfant et ses parents.

L'enfant devra parfois se rendre dans d'autres services ou établissements afin de bénéficier d'examens ou traitements complémentaires (biologie, imagerie, radiothérapie…) assurés par d'autres professionnels spécialisés. La chimiothérapie à hautes doses avec autogreffe n'est également réalisée que dans certains établissements experts et nécessite d'y transférer ponctuellement l'enfant, lorsqu'elle est envisagée.

Après la phase aiguë de la maladie, les soins ou traitements qui sont nécessaires peuvent être assurés plus volontiers près du domicile de l'enfant en lien avec un hôpital de proximité, voire à domicile grâce à une hospitalisation à domicile ou des soins infirmiers à domicile.

LA SCOLARITÉ

Pour les enfants en âge d'aller à l'école, le maintien d'une scolarité optimale est assuré au cours du parcours de soins. Selon les cas, l'enseignement est individuel ou en groupe.

Parallèlement, ainsi que chez les sujets en âge préscolaire, des activités d'éveil et d'éducation sont souvent proposées par des professionnels de l'établissement ou par des associations intervenant au sein du service. Il s'agit d'activités adaptées à l'âge et aux capacités de l'enfant. D'autres animations (musique, contes, spectacles…) sont également souvent proposées par des bénévoles.

L'ACCOMPAGNEMENT DES FAMILLES

Pour permettre aux parents d'être au plus près de leur enfant au cours de sa prise en charge, de nombreux centres proposent une chambre leur permettant de se reposer la nuit ou, à défaut, mettent à leur disposition des lits d'appoint. Beaucoup des centres spécialisés en oncologie pédiatrique ont également une maison de parents avec des chambres pour pouvoir séjourner à proximité de l'enfant. L'accueil des fratries est également favorisé, dans la mesure du possible, en termes d'hébergement et d'animations partagées au sein du service.

Une assistante sociale est présente pour accompagner les familles, que ce soit sur le volet des aides financières ou sur le plan administratif : demandes de prestations en cas d'arrêt de travail de l'un des parents, aide aux démarches administratives, à l'organisation des transferts entre domicile et service de soins ou entre établissements, à l'organisation de l'hébergement si nécessaire…

Après la fin de la prise en charge

Lorsque le protocole de traitement est terminé et que les examens biologiques et d'imagerie n'indiquent plus la présence du neuroblastome, on parle de rémission. La guérison, qui confirme que l'ensemble des cellules cancéreuses ont été détruites par les différents traitements, ne peut être prononcée qu'après 5 années de suivi. Un suivi régulier est organisé permettant une surveillance de la maladie et des conséquences du traitement. Ce risque diminue avec le temps : il est plus élevé au cours des 2 premières années suivant la fin du traitement et il devient rare au bout de 5 ans.

Si le neuroblastome récidive, l'équipe médicale proposera une prise en charge adaptée, qui peut comporter selon les cas et les nouvelles caractéristiques de la tumeur, de la chimiothérapie, de la chirurgie et/ou de la radiothérapie. Les médecins conduisent également une recherche de la mutation du gène *ALK* qui est présente dans environ 10 % des cas de rechutes : si le test est positif, une thérapie ciblée pourra être proposée ciblant la voie de signalisation en lien avec cette anomalie.

Un suivi régulier est organisé permettant une surveillance de la maladie et des conséquences du traitement.

En cas de récidive, il est souvent proposé aux parents que leur enfant participe à un essai clinique, la première étape étant si possible l'analyse moléculaire de la tumeur biopsiée à la rechute (protocole MAPPYACT[4]) dans le but d'identifier de potentielles propositions thérapeutiques (protocole eSMART). En outre, un protocole spécifiquement dédié aux neuroblastomes est en cours d'amendement et sera de nouveau ouvert prochainement.

Les conséquences de la maladie et le suivi à long terme

Après la guérison, une surveillance à long terme est aussi organisée car le neuroblastome peut engendrer des troubles permanents : troubles musculo-squelettiques (scoliose, faiblesse musculaire…), troubles neurologiques en cas de neuroblastome situé contre la colonne vertébrale. Une prise en charge adaptée, associant rééducation et prise en charge médicale individualisée, est systématiquement proposée aux enfants selon leurs difficultés.

En outre, les traitements anticancéreux reçus par l'enfant avec un neuroblastome de haut risque peuvent avoir des conséquences sur son développement physique, notamment pubertaire pour les filles, son équilibre hormonal, sur sa fonction cardiaque… Ils peuvent aussi avoir des problèmes de fertilité ou un risque de cancer secondaire. Un suivi à long terme est donc indispensable afin de s'assurer du bon déroulement de la croissance puis de l'état de santé général durant la vie adulte. Tous les problèmes médicaux ou psychologiques diagnostiqués font l'objet d'une prise en charge spécifique.

4. www.fondation-arc.org/projets/determiner-profil-moleculaire-tumeurs-enfant-resistent-traitements

LES ESPOIRS DE LA RECHERCHE

Aujourd'hui, la communauté scientifique et médicale spécialisée dans la compréhension et la prise en charge des neuroblastomes s'attèle à mettre au point une prise en charge toujours plus adaptée afin d'améliorer la qualité de vie des enfants et accroître les chances de guérison.

Malgré les progrès réalisés ces 15 dernières années dans la prise en charge de la maladie, beaucoup reste à faire pour apporter aux enfants les meilleures perspectives de guérison. Aussi, de nombreuses équipes en France et dans le monde conduisent des essais cliniques et des projets de recherche fondamentale afin de comprendre le développement des neuroblastomes et les mécanismes d'échappement aux traitements, d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques, d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques et, enfin, de développer de nouveaux traitements ou combinaisons de traitements.

Améliorer la caractérisation génétique du neuroblastome

Le développement des connaissances et des technologies dans les domaines de la biologie cellulaire et de la génétique a permis de caractériser les mutations génétiques (dans les gènes *ALK* ou *PHOX2B* par exemple) et les principales anomalies chromosomiques (portion de chromosome supplémentaire ou manquante) qui sont responsables du développement de la maladie, de son mauvais pronostic, de sa résistance aux traitements ou de sa rechute après le traitement.

Le gène *ALK* est le gène le plus fréquemment altéré par mutation au niveau des cellules tumorales.

D'autres mutations (touchant les gènes *KRAS*, *HRAS*, *BRAF*, *PTPN11*) ont aussi été identifiées et font l'objet d'études de validation. Celles dont le rôle sera confirmé pourront être la cible de médicaments spécifiques, certains étant déjà utilisés pour traiter d'autres pathologies cancéreuses.

Au-delà de la perspective évidente d'identification de cibles thérapeutiques, la compréhension fine des bases génétiques de la maladie peut aussi aider à développer des modèles d'étude du neuroblastome. Ceux-ci permettraient notamment d'évaluer l'efficacité de traitements expérimentaux avant la mise en œuvre d'essais chez l'Homme.

Enfin, des explorations génétiques sont également menées pour comprendre et prévoir la sensibilité des patients à certains médicaments – on parle de pharmacogénomique.



© A. Winterhalter / Fondation ARC

De nombreuses équipes conduisent des essais cliniques et des projets de recherche fondamentale sur les neuroblastomes.

Développer des biomarqueurs facilitant la caractérisation et le suivi de la maladie

Pouvoir diagnostiquer précocement le neuroblastome ou suivre son évolution pendant le traitement de façon régulière sont des enjeux majeurs. L'objectif est de proposer le plus tôt possible une prise en charge personnalisée et de s'assurer que le traitement est efficace afin de l'adapter rapidement si besoin. C'est la raison pour laquelle l'identification de biomarqueurs, susceptibles de révéler des informations sur la nature ou l'évolution de la tumeur, décelables par des méthodes non invasives, est un axe de recherche important.

Récemment, trois ARN messagers (ARNm) (« copie » d'un gène qui sert de guide pour la synthèse des protéines) spécifiques des protéines *PHOX2B*, *TH* et *DCX*, ont été détectés à des taux très élevés dans le sang et la moelle osseuse des enfants atteints de neuroblastome à très haut risque : leur évaluation longitudinale pourra aider à adapter les traitements.

L'ADN tumoral circulant constitue également une perspective prometteuse en termes de diagnostic et de suivi du neuroblastome. Ces petits morceaux d'ADN qui se sont détachés de la tumeur primaire pour rejoindre la circulation sanguine constituent, en effet, une source d'information précieuse sur les spécificités génétiques de la maladie. L'objectif actuel est ainsi de parvenir à détecter, doser et analyser cet ADN tumoral circulant grâce à une simple prise de sang (« une biopsie liquide »). Cette technique serait alors un moyen simple et efficace pour connaître le patrimoine génétique de la tumeur, évaluer l'agressivité de celle-ci au moment du diagnostic ou lorsqu'elle évolue sous l'action du traitement, sans avoir à faire une biopsie systématiquement.

D'autres pistes de recherche reposent sur l'identification de biomarqueurs d'une autre nature, mais permettant toujours de caractériser la biologie tumorale, de façon non-invasive, grâce à des techniques d'imagerie. Certaines d'entre elles permettent, en effet, d'évaluer le métabolisme des cellules cancéreuses, c'est-à-dire les taux de production ou de dégradation des protéines, des sucres et des lipides. Cette imagerie dite fonctionnelle peut aider à savoir si l'activité cellulaire et le volume tumoral diminuent sous l'action du traitement. On utilise, en particulier, le FDG PET-IRM qui évalue par IRM la consommation en sucre des cellules cancéreuses après l'injection d'un glucose faiblement radioactif (le FDG).

L'identification de biomarqueurs est un axe de recherche important.



© Noak / leBarFloreal

Améliorer les traitements

Actuellement les efforts de la recherche sur les nouvelles thérapeutiques contre le neuroblastome se concentrent particulièrement sur la mise au point de **thérapies ciblées**, dont le principe d'action est de bloquer un processus indispensable à la croissance et au développement des cellules tumorales. Le premier enjeu est d'identifier les mécanismes dont le dysfonctionnement assure la croissance tumorale et, plus précisément, de mettre au jour les mutations génétiques qui en sont à l'origine. Ces connaissances

LES ESPOIRS **DE LA RECHERCHE**

permettent à la fois de mettre au point des molécules capables d'enrayer ces mécanismes clés mais aussi d'identifier les patients qui, présentant ces mutations, sont susceptibles de répondre à ces nouveaux traitements. Actuellement plusieurs thérapies ciblées sont expérimentées dans le cadre d'études précliniques (en laboratoire, sur des lignées cellulaires ou des modèles animaux) ou cliniques (auprès des patients).

L'**immunothérapie** est une stratégie à part entière dans le traitement des cancers. Les immunothérapies efficaces dans les tumeurs des patients adultes (mélanome, cancers du poumon) ne sont pas efficaces sur les tumeurs pédiatriques. En revanche, des immunothérapies spécifiques ont été développées en pédiatrie notamment en traitement du neuroblastome. L'utilisation de l'anticorps anti-GD2 permet d'améliorer la survie des patients de haut risque par une action directe de cet anticorps et par la stimulation des cellules du système immunitaire macrophages et cellules NK qu'il entraine. Des travaux précliniques ont pour objectif d'optimiser encore l'efficacité de l'immunothérapie.

Thérapies ciblées, immunothérapies : si la recherche de nouvelles molécules est importante, la majorité des essais thérapeutiques ou études cliniques évaluent toutefois de nouvelles combinaisons de traitements ou séquences successives de plusieurs médicaments. Ces études cliniques, qui peuvent aussi inclure des protocoles de chimiothérapie ou certaines techniques de radiothérapie, permettent ainsi de comparer leur efficacité et leur toxicité par rapport aux traitements de référence afin de savoir si les pratiques peuvent être optimisées.

LA FONDATION ARC ET LA RECHERCHE SUR LES NEUROBLASTOMES

De 2015 à 2019, la Fondation ARC a soutenu 10 projets de recherche sur les neuroblastomes pour un montant de 1,7 millions d'euros. Afin d'accélérer l'identification de nouvelles pistes thérapeutiques, la Fondation ARC a mis en œuvre des recherches translationnelles et spécifiquement dédiées aux enfants.

COMPRENDRE LES MÉCANISMES DE RÉCIDIVE

Des équipes françaises soutenues par la Fondation ARC pour leur participation à un consortium européen créé dans le cadre du réseau TRANSCAN, ont cherché à mieux comprendre la récidive de certains neuroblastomes traités par chimiothérapie en complément de la chirurgie. À partir de l'étude des caractéristiques biologiques de ces tumeurs chez les enfants, ce consortium a identifié des programmes de contrôle de l'activité des gènes distincts dans deux types de cellules cancéreuses qui composent les neuroblastomes. Ils ont découvert que la chimiothérapie ne semble éliminer qu'un seul de ces deux types de cellules de neuroblastomes. Une jeune chercheuse qui a participé à ce projet a depuis créé son équipe, avec le soutien de la Fondation ARC en partenariat avec l'Inserm (ATIP/Avenir), avec laquelle elle poursuit l'étude de ces mécanismes de reprogrammation des cellules, dits « épigénétiques », qui semblent contraires aux processus de spécialisation des cellules requis lors du développement chez les jeunes enfants.

IDENTIFIER DES BIOMARQUEURS PREDICTIFS DE LA REPONSE AUX TRAITEMENTS

Afin de caractériser de façon plus approfondie les neuroblastomes mais aussi leur « microenvironnement » et notamment leurs interactions avec le système immunitaire des jeunes patients, la Fondation ARC a lancé un grand programme nommé GIANT-NB. L'objectif est d'identifier les profils génétiques et moléculaires des cellules cancéreuses qui composent les tumeurs de neuroblastome et des cellules immunitaires qui les infiltrent, au cours de l'évolution de la maladie et des réponses aux traitements. L'enjeu est de découvrir des biomarqueurs prédictifs de la réponse aux traitements, dont certains seront recherchés dans le sang, et ce afin de proposer la stratégie thérapeutique la plus adaptée aux besoins de chaque jeune patient.

ÉVALUER DE NOUVELLES ASSOCIATIONS DE TRAITEMENTS

Face aux besoins criants d'innovation thérapeutique pour les enfants atteints de cancer, la Fondation ARC soutient des programmes de recherche clinique majeurs, incluant des enfants atteints de neuroblastome qui étaient en échec thérapeutique. Ainsi le programme MappyActs vise à évaluer une orientation thérapeutique basée sur le profil moléculaire des tumeurs. L'essai clinique AcSé-eSMART permet quant à lui d'évaluer, dans un cadre sécurisé, la tolérabilité et l'efficacité de nouvelles associations de traitements dont des thérapies ciblées et des immunothérapies.

LES ESPOIRS **DE LA RECHERCHE**

LA PARTICIPATION À UN ESSAI CLINIQUE

Un essai clinique est une étude scientifique réalisée sur l'Homme qui a pour objectif de s'assurer qu'un nouveau traitement ou une nouvelle stratégie thérapeutique est plus efficace que celui de référence et qu'il est bien toléré, ou parfois qu'il est aussi efficace mais mieux toléré.

En cancérologie, sont ainsi évalués de nouvelles molécules, différents modes d'administration (voie orale ou par injection, fréquence…), de nouveaux protocoles de chirurgie, de radiothérapie ou encore des associations de traitements.

Le médecin en charge du traitement d'un enfant atteint d'un neuroblastome peut ainsi proposer aux parents de faire intégrer leur enfant dans un essai clinique. Dans ce cas, toutes les informations nécessaires pour comprendre l'étude et les risques encourus sont explicités à l'oral et par écrit aux parents et à l'enfant s'il est en âge de comprendre afin qu'ils puissent prendre leur décision en toute liberté.

Une fois bien informé, un formulaire de consentement libre et éclairé leur est remis. Après un délai de réflexion, ce formulaire est signé par les parents ou responsables légaux d'un mineur puis par le médecin. L'enfant ne pourra pas être inclus s'il exprime son refus.

La participation est libre et les parents sont libres d'interrompre la participation de leur enfant à tout moment sans encourir la moindre responsabilité ni subir de préjudice sur la qualité des soins.

POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE "PARTICIPER À UN ESSAI CLINIQUE"

LES CONTACTS

L'Institut national du cancer
Délivre des informations générales sur le cancer et propose des dossiers spécifiques aux principales pathologies cancéreuses ; indique une liste des associations de parents d'enfants malades.
www.e-cancer.fr

Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant (SFCE)
A pour objet de poursuivre l'amélioration des taux de guérison, valoriser le partenariat avec les parents, promouvoir la recherche biomédicale. Recense les centres de référence pour la prise en charge des enfants.
www.sfce.org

Arcagy
Propose un dossier sur les cancers pédiatriques, et notamment sur le neuroblastome.
www.arcagy.org/infocancer

Le projet U-Link
Fournit des informations sur les essais cliniques ouverts en oncologie pédiatrique et les aides sociales à disposition des parents.
http://u-link.eu/

UNAPECLE (Union des Associations de Parents d'Enfants atteints de Cancer ou Leucémie)
Regroupe des associations de parents et de proches dédiées à l'aide aux familles d'enfants atteints de cancer ou de leucémie.
www.unapecle.net

Le Collectif GRAVIR
Réunit des professionnels de santé, des associations de patients et de parents, des fondations de recherche sur le cancer (dont la Fondation ARC) et des mouvements de sensibilisation citoyenne, afin d'alerter l'opinion et les différentes parties prenantes sur l'urgence d'agir plus vite et mieux dans la lutte contre les cancers des enfants et des jeunes.
www.facebook.com/collectifgravir

L'étoile de Martin
Association qui soutient la recherche sur les cancers de l'enfant et qui organise des moments de bien-être à destination des malades.
www.letoiledemartin.fr

Hubert Gouin – Enfance & Cancer
Association franco-suisse dédiée à l'information des familles et au développement de la recherche sur les maladies cancéreuses de l'enfant.
www.enfance-et-cancer.org

Imagine For Margo
Association qui soutient la recherche sur les cancers de l'enfant et qui propose des activités pour accompagner les enfants atteints de cancer.
www.imagineformargo.org

Princesse Margot
Association qui propose un accompagnement psychosocial quotidien et personnalisé, met à disposition un tiers lieu de répit « la Maison d'accueil Princesse Margot » et finance l'innovation dédiée à la lutte contre le cancer chez l'enfant.
www.princessemargot.org

Sparadrap
Association qui aide les enfants à avoir moins peur et moins mal pendant les soins et à l'hôpital. S'adresse aux enfants, parents et professionnels.
www.sparadrap.org

Pour découvrir les associations de parents en France : www.e-cancer.fr (Rubrique Patients et proches / Ressources utiles / Carte des associations)

Ministère de l'éducation nationale
Propose une rubrique pour les élèves malades et l'école à l'hôpital ou à domicile.
www.education.gouv.fr

Notre objectif : **guérir** le cancer, **tous les cancers.**



© ERIC M./ENCRE NOIRE/FONDATION ARC

Pour agir aux côtés de la **Fondation ARC**

- Faites un don par chèque ou sur notre site sécurisé : **www.fondation-arc.org**
- Organisez une collecte
- Pour toute autre initiative, contactez-nous au : **01 45 59 59 09** ou **donateurs@fondation-arc.org**
- Informez-vous sur les legs, donations et assurances-vie au : **01 45 59 59 62**

DON en CONFIANCE
Comitecharte.org

La Fondation ARC pour la **recherche** sur le **cancer**

Notre conviction : seule la recherche vaincra le cancer.
Notre ambition : libérer l'extraordinaire potentiel de la recherche française en cancérologie.
Notre objectif : guérir le cancer, tous les cancers !

Dans un monde où le cancer reste une des premières causes de mortalité, nous avons la conviction que **seuls les progrès de la recherche permettront de guérir les cancers !** C'est pourquoi nous avons mis la recherche au cœur de notre mission, une recherche sur le cancer et pour les individus, une recherche dynamique et positive, accessible au plus grand nombre.

Notre mission au quotidien est de dessiner les orientations stratégiques de la recherche en cancérologie, de soutenir les initiatives les plus innovantes d'aujourd'hui pour demain, d'accélérer les projets les plus prometteurs, de détecter, fédérer et valoriser les meilleurs talents, et de partager avec toutes et tous les connaissances qui permettent d'être mieux armé face à la maladie.

C'est grâce aux découvertes des scientifiques, portés par un **élan de solidarité** des donateurs aux chercheurs, pour les patientes et les patientes, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60% des cancers. En 2025, nous avons la volonté de porter ce chiffre à 2 cancers sur 3. Demain, nous espérons que nous finirons par remporter la victoire : **parvenir à guérir un jour le cancer, tous les cancers.**

Des publications **pour vous informer**

DISPONIBLES GRATUITEMENT

➜ Sur le site de la Fondation ARC - **www.fondation-arc.org**

➜ Par mail - **publications@fondation-arc.org**

➜ Par courrier à l'adresse suivante :
Fondation ARC pour la recherche sur le cancer
9 rue Guy Môquet – BP 90003 - 94803 VILLEJUIF cedex

COLLECTION
COMPRENDRE ET AGIR

Les brochures

- Cancer et hérédité
- Le cancer
- Le cancer colorectal
- Les cancers de la peau
- Les cancers de la prostate
- Les cancers de la thyroïde
- Les cancers de la vessie
- Les cancers de l'endomètre
- Les cancers de l'estomac
- Les cancers de l'ovaire
- Les cancers des voies aérodigestives supérieures
- Les cancers du cerveau
- Les cancers du col de l'utérus
- Les cancers du foie
- Les cancers du pancréas
- Les cancers du poumon
- Les cancers du rein
- Les cancers du sein
- Les cancers du testicule
- Les cancers professionnels
- Les leucémies de l'adulte
- Les leucémies de l'enfant
- Les lymphomes hodgkiniens
- Les lymphomes non hodgkiniens
- Les myélomes multiples
- Les neuroblastomes
- Les sarcomes des tissus mous et des viscères
- Les sarcomes osseux
- Les soins palliatifs
- Personnes âgées et cancer
- Tabac et cancer

Les fiches

- Combattre les métastases
- Participer à un essai clinique en oncologie
- Soigner un cancer par hormonothérapie
- Soigner un cancer par thérapies ciblées
- Soigner un cancer par radiothérapie
- Soigner un cancer par immunothérapie
- Soigner un cancer par chimiothérapie

Le lexique

Aplasie médullaire
Absence de cellules souches dans la moelle osseuse.

ARN messager (ARNm)
Molécule qui constitue un intermédiaire indispensable à la production de protéines dans le processus d'expression des gènes.

Catécholamines
Substances correspondant à la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline produites par les glandes surrénales et nécessaires au fonctionnement du système nerveux autonome.

Cytaphérèse
Technique de prélèvement et de filtration du sang visant à ne conserver que certains éléments (globules blancs, globules rouges, plaquettes, cellules souches…), les autres étant immédiatement réinjectés au donneur.

Différenciation
Processus par lequel une cellule se spécialise pour acquérir de nouvelles propriétés.

Étude clinique
Étude scientifique permettant de comparer chez l'Homme l'efficacité et la tolérance d'un traitement expérimental ayant confirmé son intérêt lors d'une phase préclinique par rapport au traitement de référence.

Étude préclinique
Étude scientifique visant à évaluer l'efficacité d'un traitement expérimental chez l'animal, conduite avant toute étude chez l'Homme.

Glandes surrénales
Glandes, situées au-dessus de chacun des deux reins, assurant la production de certaines hormones et de neurotransmetteurs.

Neuroblaste
Cellule souche nerveuse qui se différencie pour donner naissance aux cellules nerveuses du système nerveux central et périphérique.