



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

THÈSE EN VUE DU
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée sous forme de

Mémoire en vue de l'obtention du
DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES

de **PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE**

LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE EN
ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : PRINCIPES ET
ILLUSTRATIONS AU CHU DE RENNES

présentée par

Aurore Laugueux

née le 20 septembre 1986 à Mayenne

Thèse soutenue à RENNES

le 27 octobre 2014

devant le jury composé de :

Madame le Professeur G. Burgot

Praticien Hospitalier, Centre hospitalier Guillaume
Régnier, **Président du jury**

Madame le Docteur A-L. Grall

Pharmacien assistant spécialiste, Centre hospitalier
universitaire de Rennes, **Directeur de thèse**

Madame le Docteur J. Bonneau-Lagacherie

Docteur en médecine, Centre hospitalier universitaire de
Rennes, **Juge**

Madame le Docteur A. Brouard

Praticien Hospitalier, Centre hospitalier Bretagne Sud,
Juge

Monsieur le Professeur F. Lagarce

Praticien hospitalier, Centre hospitalier universitaire
d'Angers, **Juge**

ANNEE 2013-2014

LISTES DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

PROFESSEURS

1	ACAR	Liliane
2	BOUSTIE	Joël
3	BURGOT	Gwenola
4	CILLARD	Josiane
5	DONNIO	Pierre Yves
6	FAILI	Ahmad
7	FARDEL	Olivier
8	FELDEN	Brice
9	GAMBAROTA	Giulio
10	GOUGEON	Anne
11	GUILLOUZO	André
12	LAGENTE	Vincent
13	LE CORRE	Pascal
14	LORANT (BOICHOT)	Elisabeth
15	MOREL	Isabelle
16	SERGENT	Odile
17	SPARFEL-BERLIVET	Lydie
18	TOMASI	Sophie
19	URIAC	Philippe
20	VAN DE WEGHE	Pierre
21	VERNHET	Laurent

PROFESSEURS ASSOCIES

1	BUREAU	Loïc
2	DAVOUST	Noëlle

PROFESSEURS EMERITES

1	<i>GENETET</i>	<i>Noëlle</i>
2	<i>LE GRAND</i>	<i>Alain</i>

MAITRES DE CONFERENCES

1	ABASQ-PAOFI	Marie-Laurence
2	ANINAT	Caroline
3	AUGAGNEUR	Yoann
4	BEGRICHE	Karima

5	BRANDHONNEUR	Nolwenn
6	BOUSARGHIN	Latifa
7	BUNETEL	Laurence
8	CHOLLET-KRUGLER	Marylène
9	COLLIN	Xavier
10	CORBEL	Jean-Charles
11	DAVID	Michèle
12	DELALANDE	Olivier
13	DELMAIL	David
14	DOLLO	Gilles
15	GILOT	David
16	GOUAULT	Nicolas
17	GUILLER	Annie
18	HITTI	Eric
19	JEAN	Mickaël
20	LECURER	Valérie
21	LE FERREC	Eric
22	LE PABIC	Hélène
	LEGOUIN-	Béatrice
23	GARGADENNEC	
24	LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise
25	MARTIN-CHOULY	Corinne
26	MINET	Jacques
27	MOURET-PLEIBER	Liza
28	NOURY	Fanny
29	PINEL-MARIE	Marie-Laure
30	PODECHARD	Normand
31	POTIN	Sophie
32	RENAULT	Jacques
33	ROUILLON	Astrid

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)
--

1	GICQUEL	Thomas
---	----------------	---------------

ATER

1	NOËL	Grégory
2	HALLOUARD	François

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Gwenola Burgot

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger ce travail, veuillez recevoir ici toute ma gratitude.

A Madame Anne-Lise Grall

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet qui m'a beaucoup intéressé. Merci pour tes précieux conseils et ta disponibilité tout au long de ce travail. Merci pour ta gentillesse et tes encouragements. Trouve ici le témoignage de mon respect et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Jacinthe Bonneau-Lagacherie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, trouvez ici l'expression de mon sincère respect.

A Madame le Docteur A. Brouard

Merci pour tes précieux conseils lors de mon semestre à Lorient. Tu me fais l'honneur de juger ce travail, sois assurée de ma profonde considération.

A Monsieur le Professeur F. Lagarce

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, trouvez ici l'expression de mon sincère respect.

A tous les praticiens hospitaliers et les pharmaciens avec lesquels j'ai eu plaisir à travailler et échanger. Je vous remercie de m'avoir aidé et formé tout au long de mon internat.

A toute l'équipe de la pharmacie du CHU de Rennes, du Centre Eugène Marquis, du Centre Hospitalier Guillaume Régnier, du Centre hospitalier Bretagne Sud et du Centre Hospitalier Bretagne Atlantique qui m'ont accompagné durant ces quatre années et avec qui j'ai eu plaisir à collaborer.

A tous mes co-internes rennais avec qui j'ai eu plaisir à travailler : Pierre-Nic', Stéphano, Mini-nouille, Hélène et Chouchou. Mais aussi aux autres internes (et anciens internes) avec qui j'ai apprécié échanger et me divertir : Justine, Anne-Lise, Cécile, Caro, Popo, Cyrille, Cyril, Clément, Irina, Marine, Maud, Camille, Adeline, Elise, Valérie, Hélène et les autres !

A mes parents, Mumu et Jeannot, pour leur soutien tout au long de ma vie personnelle et professionnelle et sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris, pour vos encouragements et votre présence.

A mon frère Guitou, pour ses conseils et pour avoir toujours été présent à mes côtés.

A ma belle-sœur Barbara et à mon filleul Léopold pour leur présence et leur soutien.

A tous les autres membres de ma famille, grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines.

A tous mes potes de la Mayenne, de Rennes et d'ailleurs sans qui je ne serais pas la même aujourd'hui : Maxence, Babar, Pinard, Marionnette, Kafel, Marie, Anne, Sophie, Laurette, Aline, Bibich', Tiphaine, Dam, Julia, les 2 Bibi, Guillaume, Marion, Anne-So, Cam, Nanou, Juju, Léa, Ruru, Pai-Ti, Max, La fouere, Marine, Marco, Flo, Chacha, Jerem, Florence, Thomas...

A tous ceux que j'ai oubliés et auprès desquels je m'excuse.

TABLE DES MATIERES

LISTES DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS	1
REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	4
LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX	8
ABREVIATIONS.....	9
GLOSSAIRE.....	12
INTRODUCTION	16
I. GENERALITES SUR LES CANCERS PEDIATRIQUES	17
A. Epidémiologie.....	17
1. Incidence des cancers pédiatriques en France	17
2. Survie et mortalité des cancers de l'enfant	19
a. Survie	19
b. Mortalité.....	21
B. Spécificités de l'oncologie pédiatrique	23
1. Particularités étiologiques.....	23
2. Particularités diagnostiques	24
3. Particularités liées au terrain de l'enfant.....	25
a. Modifications au niveau de l'absorption	25
b. Modifications des volumes de distribution	26
c. Modifications du métabolisme et de l'élimination	26
d. Impacts en terme de posologie	27
e. Problématique du manque d'études pédiatriques	28
C. Généralités sur les thérapeutiques utilisées en oncologie pédiatrique	29
1. La chimiothérapie conventionnelle.....	30
2. La chirurgie	30
3. La radiothérapie	31
4. La thérapie cellulaire	31
II. L'ANGIOGENESE TUMORALE.....	33

A.	Généralités	33
B.	Les mécanismes de l'angiogenèse tumorale	35
1.	Le « switch angiogénique »	35
2.	Les facteurs anti-angiogéniques.....	38
3.	Les facteurs pro-angiogéniques	39
a.	Le VEGF	39
b.	Le FGF	41
c.	Le PDGF.....	42
d.	Les angiopoïétines (système Tie/Ang).....	42
4.	La lymphangiogenèse.....	42
III.	LA CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE	44
A.	Définition.....	44
B.	Mécanismes d'action	49
1.	Effets anti-angiogéniques.....	50
a.	Effets anti-angiogéniques directs	50
b.	Effets anti-angiogéniques indirects	52
2.	Stimulation de la réponse immunitaire	54
3.	Induction de la dormance tumorale	55
4.	Effet 4D ou « drug-driven dependency and deprivation effect »	56
C.	Etudes précliniques et cliniques.....	58
1.	Etudes précliniques	58
2.	Etudes cliniques.....	64
D.	Intérêts et limites de la chimiothérapie métronomique	74
E.	Perspectives.....	80
IV.	ILLUSTRATION DE LA CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE AU CHU DE RENNES.....	82
A.	Patients traités par des cytotoxiques administrés en intraveineux sur un rythme hebdomadaire	82
B.	Patients traités par isotrétinoïne <i>per os</i>	85
C.	Patients traités par sirolimus <i>per os</i>	87
D.	Patients traités par temozolomide <i>per os</i>	89
E.	Patients traités par mitotane <i>per os</i>	95
F.	Patients traités par cyclophosphamide <i>per os</i>	97

G. Discussion..... 102

CONCLUSION 103

PERMIS D'IMPRIMER..... 104

BIBLIOGRAPHIE..... 105

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution de la mortalité par cancer entre 0 et 14 ans.....	22
Figure 2 : Évolution de la mortalité pour les principales localisations de cancer entre 0 et 14 ans	22
Figure 3 : Principales caractéristiques de la cellule tumorale.....	34
Figure 4 : La balance angiogénique.....	35
Figure 5 : Les principales étapes du « switch angiogénique »	36
Figure 6 : Vascularisation d'un tissu normal et d'une tumeur.....	37
Figure 7 : Famille des VEGF et leurs récepteurs.....	40
Figure 8 : Différents protocoles de chimiothérapie	47
Figure 9 : Comparaison entre les protocoles de chimiothérapie conventionnelle et métronomique en association ou non à d'autres molécules	47
Figure 10 : Mécanismes d'action de la chimiothérapie métronomique.....	49
Figure 11 : Schéma thérapeutique utilisé pour l'étude SFCE-Metro 01.	72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Incidence des cancers de l'enfant en France métropolitaine, par tranche d'âge et répartition en fréquence (2006-2010)	18
Tableau 2 : Taux de survie à 5 ans des enfants atteints d'un cancer sur la période 2000-2008 par tranche d'âge	20
Tableau 3 : Traitements utilisés en fonction du type de cancer	29
Tableau 4 : Agents les plus utilisés pour la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique	45
Tableau 5 : Tableau comparatif des principales caractéristiques de la chimiothérapie conventionnelle et de la chimiothérapie métronomique.....	46
Tableau 6 : Exemples d'études précliniques sur l'efficacité anti-tumorale de la chimiothérapie métronomique.....	63
Tableau 7 : Exemples d'études cliniques sur la chimiothérapie métronomique.....	69
Tableau 8 : Patients traités par des cytotoxiques administrés en intraveineux sur un rythme hebdomadaire	84
Tableau 9 : Patients traités par isotrétinoïne <i>per os</i>	86
Tableau 10 : Patients traités par sirolimus <i>per os</i>	88
Tableau 11 : Patients traités par temozolomide <i>per os</i> , protocole HERBY.....	91
Tableau 12 : Patients traités par temozolomide <i>per os</i> , protocole TEMERI	92
Tableau 13 : Patients traités par temozolomide <i>per os</i> , protocole TOTEM.....	93
Tableau 14 : Patients traités par temozolomide <i>per os</i> , autres protocoles.....	94
Tableau 15 : Patients traités par mitotane <i>per os</i>	96
Tableau 16 : Patients traités par cyclophosphamide <i>per os</i> , protocole BERNIE.....	99
Tableau 17 : Patients traités par cyclophosphamide <i>per os</i> , protocole RMS 2005	100
Tableau 18 : Patiente traitée par cyclophosphamide <i>per os</i> selon le schéma du PHRC SFCE-Metro 01.....	101

ABREVIATIONS

4D (ou 4 DE) : drug-driven dependency and deprivation effect

AC : anticorps

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : autorisation de mise sur le marché

Ang : angiopoïétine

ARNm : acide ribonucléique messenger

BC : bénéfice clinique

β-HCG : hormone chorionique gonadotrophique

CEC : cellules endothéliales circulantes

CEP : cellules endothéliales progénitrices

CHU : centre hospitalier universitaire

CSP : cellules souches périphériques

DCI : dénomination commune internationale

EBV : Epstein-Barr Virus

EFS : « event free survival », survie sans progression

EGF : Epidermal Growth Factor

FGF : Fibroblast Growth Factor

FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor

GVL : graft *versus* leukemia

HIF : Hypoxia Inducible Factor

HLA : human leukocyte antigen

HRE : Hypoxia Response Element

ICCC : International classification of childhood cancer

IRM : imagerie par résonance magnétique

IV : intraveineux

LYVE : Lymphatic Vessel Endothelial Receptor 1

MB : médulloblastome

mg : milligrammes

ml : millilitres

MP : maladie progressive

MS : maladie stable

MTD : « maximum tolerated dose », dose maximale tolérée

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

NFS : numération formule sanguine

ng : nanogrammes

NRP : neuropiline

OMS : organisation mondiale de la santé

OS : « overall survival », survie globale

PDGF : Platelet-derived Growth Factor

PDGFR : Platelet-derived Growth Factor Receptor

PFS : « progression free survival », survie sans progression

PHRC : programme hospitalier de recherche clinique

PIGF : Placental Growth Factor

PNET : tumeur neuro-ectodermique primitive

PO : *per os*

PROX-1 : Prospero Homeobox 1

RC : réponse complète

RP : réponse partielle

SC : sous-cutanée

SNC : système nerveux central

sVEGFR : forme soluble du VEGFR

Tie : tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 1

TDM : tomодensitométrie

TEP-scan : tomographie par émission de positons

TGF : Transforming Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

TR : taux de réponse

TSP : Thrombospondine

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

VHL : von Hippel-Lindau

VO : voie orale

GLOSSAIRE

Alopécie : chute de cheveux.

Angiogenèse : processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins.

Angiosarcome : sarcome des tissus mous qui se développe à partir du tissu de soutien des vaisseaux.

Apoptose : mort cellulaire programmée.

Blastome : suffixe qui désigne une tumeur d'origine embryonnaire.

Carcinome : tumeur développée à partir des cellules d'un épithélium (tumeur épithéliale maligne).

Carcinome pulmonaire de Lewis : carcinome du poumon découvert par Dr. Margaret R. Lewis de l'Institut Wistar en 1951.

Cellules dendritiques : cellules qui jouent le rôle de cellules phagocytaires et de cellules présentatrices d'antigènes, elles activent ainsi les lymphocytes B et T.

Cellules macrophagiques (ou macrophages) : cellules du système immunitaire dont la principale fonction est la phagocytose des éléments étrangers.

Cellules NK : cellules « natural killers », cellules du système immunitaire de la famille des lymphocytes mais qui ne sont ni des lymphocytes B ni des lymphocytes T. Elles sont capables de tuer sélectivement les cellules tumorales ou infectées en sécrétant des cytokines qui stimulent et orientent la réponse des lymphocytes B et T.

Cellules Treg : sous population de lymphocytes T CD4+ ayant la propriété d'inhiber la prolifération d'autres lymphocytes T effecteurs et d'induire les mécanismes de tolérance (peuvent être activées par les cellules dendritiques).

Corticosurréalome (ou carcinome du cortex surrénalien) : tumeur maligne de la glande surrénale qui se développe aux dépens de la couche externe appelée cortex surrénalien.

Cytokines : glycoprotéines produites par de nombreuses cellules et qui ont un rôle de messenger.

Ependymome : tumeur cérébrale de l'enfant qui peut se développer en tous points du système nerveux central à partir de l'épendyme (membrane recouvrant les ventricules cérébraux et le canal rachidien).

Essai clinique de phase I : essai réalisé chez des sujets volontaires sains (sauf pour les anti-cancéreux ou les médicaments cytotoxiques) et qui a pour objectif d'étudier la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un nouveau médicament chez l'homme.

Essai clinique de phase II : essai dont l'objectif est d'étudier la relation existant entre les doses utilisées et les effets thérapeutiques ou indésirables du nouveau médicament chez des malades.

Essai clinique de phase III : essai comparatif (*versus* placebo ou *versus* traitement de référence) qui a pour objectif d'étudier le rapport bénéfice/risque du nouveau médicament chez un grand nombre de patients pendant des durées variables selon la pathologie et le mode de prescription futur du médicament.

Essai clinique pilote : essai comparatif réalisé sans que l'effectif à inclure puisse être réellement calculé, soit parce que l'hypothèse à formuler n'est pas connue, soit le plus souvent car la reproductibilité ou la stabilité dans le temps du critère principal d'évaluation n'est pas connu.

Fibrosarcome : tumeur mésoenchymateuse maligne (ou sarcome des parties molles) dont le type cellulaire reproduit par la tumeur sont des cellules fibroblastiques.

Glioblastome : tumeur maligne primitive du cerveau.

Hépatoblastome : tumeur maligne primitive du foie.

Hypoxie : diminution de la quantité d'oxygène apportée par le sang.

Intussusception : mode de croissance d'un tissu par multiplication cellulaire (division de vaisseaux sanguins).

Léiomyosarcome : tumeur mésoenchymateuse maligne (ou sarcome des parties molles) dont le type cellulaire reproduit par la tumeur sont des cellules musculaires lisses.

Leucémie : cancer touchant les cellules de la moelle osseuse.

Lymphangiogenèse : processus de formation des vaisseaux lymphatiques.

Lymphocytes B : cellules responsables de la réponse immunitaire humorale par la production d'anticorps spécifiques.

Lymphocytes T : cellules responsables de la réponse immunitaire cellulaire spécifique visant à détruire les éléments étrangers telles que les cellules cancéreuses.

Lymphocytes T CD4+ : lymphocytes T auxiliaires qui sont des intermédiaires de la réponse immunitaire et dont le rôle est d'activer d'autres cellules immunitaires.

Lymphocytes T CD8+ : lymphocytes T cytotoxiques dont le rôle est de détruire les cellules infectées.

Lymphome : tumeur maligne se développant à partir des cellules du système lymphatique.

Médulloblastome : tumeur cérébrale maligne de l'enfant qui dérive du neuro-ectoderme et se développe dans le cervelet.

Mélanome : tumeur maligne se développant à partir des cellules de la peau.

Néovascularisation : formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Neuroblastome : tumeur maligne solide extra-crânienne (souvent en arrière du péritoine), développée à partir du système nerveux sympathique.

Ontogenèse : développement des organes.

Ostéosarcome : tumeur maligne osseuse primaire.

Péricytes : cellules musculaires lisses entourant les vaisseaux sanguins.

Phase G0 : phase hors du cycle cellulaire correspondant à un stade quiescent de non division.

Phase G1 : première phase du cycle cellulaire (croissance, préparation de la réplication).

PNET ou tumeurs neuro-ectodermiques primitives : tumeurs embryonnaires formées de petites cellules peu ou pas différenciées qui regroupent le médulloblastome, le pinéoblastome, l'épendymoblastome, le neuroblastome cérébral, les PNET indifférenciées et d'autres tumeurs atypiques.

Protéasome : système multienzymatique ayant un rôle de dégradation des protéines.

Rétinoblastome : tumeur maligne de la rétine d'origine génétique.

Rhabdomyosarcome : tumeur mésoenchymateuse maligne (ou sarcome des parties molles) la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent, elle reproduit des cellules musculaires striées et elle est le plus souvent retrouvée dans les régions de la tête, du cou et génito-urinaire.

Sarcome : tumeur développée à partir des cellules d'un tissu conjonctif.

Souris « nude » : souris dont le système immunitaire est inhibé.

Stroma : tissu qui constitue la substance de base, la charpente d'un organe ou d'une structure anatomique.

Tumeur de Wilms : néphroblastome, tumeur embryonnaire rénale de l'enfant.

Tumeurs germinales : tumeurs issues de la prolifération des cellules impliquées dans la production des ovules et des spermatozoïdes.

Vasculogénèse : formation d'un réseau vasculaire de novo à partir de cellules endothéliales progénitrices.

Ventriculocisternostomie : création d'une communication entre les ventricules du cerveau et les citernes de la base pour permettre le drainage du liquide céphalo-rachidien en cas d'hydrocéphalie.

Xénogreffe : greffe dont le donneur est issu d'une espèce différente de celle du receveur.

INTRODUCTION

Actuellement, grâce à une prise en charge associant la chimiothérapie conventionnelle à la chirurgie et à la radiothérapie, la survie des enfants souffrant d'un cancer dépasse les 80 %. Cependant, afin d'augmenter encore le taux de guérison, de nouvelles approches thérapeutiques sont nécessaires.

L'angiogenèse est un processus qui permet la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. Il est admis que ce phénomène est indispensable à la croissance et à la progression métastatique de nombreuses tumeurs. Ainsi, cibler l'angiogenèse tumorale afin de lutter contre le cancer s'est progressivement imposé comme une approche thérapeutique porteuse d'espoir. Parmi les thérapies anti-angiogéniques, la chimiothérapie métronomique suscite actuellement un grand intérêt dans le traitement des cancers de l'enfant.

L'objectif de ce travail, illustré par des cas de patients suivis au CHU de Rennes, est de présenter la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique et de dégager les perspectives et les limites de son utilisation.

I. GENERALITES SUR LES CANCERS PEDIATRIQUES

A. Epidémiologie

Les cancers de l'enfant sont des maladies rares mais non exceptionnelles. Ils représentent 1 % de l'ensemble des cancers (1). Chaque année, près de 2 500 nouveaux cas de cancers sont recensés en France chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, respectivement 1700 et 800 (2). Cela représente un risque annuel de survenue d'environ 1/500 à 1/600 enfants entre 0 et 18 ans (3).

La fréquence des cancers est un peu plus élevée chez le garçon que chez la fille (sexe ratio de 1,2). Dans l'ensemble il y a une prépondérance des lymphomes (notamment des lymphomes de Burkitt) chez le garçon, alors que chez les filles les tumeurs germinales et épithéliales (mélanomes, carcinomes thyroïdiens) sont les plus fréquentes (4).

1. Incidence des cancers pédiatriques en France

Les principaux cancers observés chez l'enfant sont les leucémies (29 % des cas dont 80 % de leucémies aiguës lymphoblastiques), les tumeurs du système nerveux central (SNC : 24 %) et les lymphomes (11 %) (4) (5). Un quart des tumeurs de l'enfant sont des tumeurs embryonnaires (ou blastomes) qui ne se rencontrent pratiquement que chez le jeune enfant avant l'âge de 5 ans. Les cellules qui les constituent rappellent celles présentes dans les organes en cours de formation lors de la vie embryonnaire. Elles siègent surtout dans le rein et le système nerveux mais aussi dans les muscles et les tissus de soutien, l'œil, les organes génitaux, le foie (3).

La moitié des cancers de l'enfant survient avant l'âge de 5 ans. Selon l'âge les tumeurs les plus fréquentes sont :

- avant 1 an : les tumeurs du système nerveux sympathique suivies par les tumeurs du SNC et les leucémies ;
- entre 1 et 5 ans : les leucémies et les tumeurs du SNC ;
- après 5 ans : les leucémies, les tumeurs du SNC et les lymphomes (4).

Un même type histologique peut souvent toucher des sites anatomiques multiples, ce qui rend la classification topographique utilisée chez l'adulte inadaptée chez l'enfant. C'est pourquoi les cancers de l'enfant sont décrits selon une classification spécifique, fondée à la fois sur le type histologique et le site primaire : l'International Classification of Childhood Cancer (ICCC). Le tableau 1 résume la répartition des cancers de l'enfant selon ces 12 groupes diagnostiques et l'incidence actualisée sur la période 2006-2010 (5).

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	Effectif moyen annuel	En %	Incidence (par million)				
			< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	495	28,5 %	42,0	69,5	37,8	28,2	43,3
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	196	11,3 %	4,4	9,0	15,2	28,0	17,1
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	418	24,1 %	38,9	43,8	35,6	31,5	36,6
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	146	8,4 %	69,5	23,8	4,2	1,0	12,8
V. Rétinoblastomes	51	3,0 %	28,3	9,2	0,3	0,0	4,5
VI. Tumeurs rénales	101	5,8 %	18,0	21,1	5,3	0,8	8,9
VII. Tumeurs hépatiques	18	1,0 %	6,2	2,8	0,4	0,8	1,6
VIII. Tumeurs malignes osseuses	83	4,8 %	0,3	1,3	7	13,8	7,3
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	112	6,4 %	14,4	11,5	8,6	8,5	9,8
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	60	3,5 %	16,5	3,7	2,5	7,0	5,3
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	50	2,9 %	1,3	1,6	2,5	9,0	4,4
XII. Autres tumeurs malignes	3	0,2 %	0,5	0,6	0,2	0,0	0,2
Total	1733	100 %	240,2	198	116,9	131,6	151,8

(Source : Registre national des hémopathies malignes de l'enfant et Registre national des tumeurs solides de l'enfant, 2006-2010. ICCC : International Classification of Childhood Cancer)

Tableau 1 : Incidence des cancers de l'enfant en France métropolitaine, par tranche d'âge et répartition en fréquence (2006-2010) (5).

2. Survie et mortalité des cancers de l'enfant

Chez l'enfant de plus de 1 an, bien qu'ils soient rares, les cancers pédiatriques restent la deuxième cause de mortalité après les accidents (3) (4). La survie des enfants et adolescents atteints de ces cancers s'est améliorée de manière très significative ces dernières décennies et dépasse aujourd'hui les 80 % (4).

a. Survie

La survie globale des enfants atteints de cancer sur la période 2000-2008 est estimée à 92 % à 1 an et à 82 % à 5 ans, tous types de cancers et tous âges confondus. La probabilité de survie à 5 ans varie selon le groupe diagnostique : de 71-72 % pour les tumeurs du SNC et les sarcomes des tissus mous, à 99 % pour les rétinoblastomes (4). Le tableau 2 montre les données de survie estimées en population générale française pour la période 2000- 2008 (5).

La survie varie également selon le type histologique à l'intérieur même d'un groupe diagnostique. Par exemple pour les leucémies, la survie à 5 ans est de 90 % pour les leucémies aiguës lymphoblastiques et de 60 % pour les leucémies aiguës myéloblastiques. L'âge influence aussi la survie mais de manière différente selon le type de cancer : le pronostic des leucémies et des tumeurs du SNC est nettement plus sombre avant l'âge d'un an (61 % et 59 % de survie à 5 ans respectivement), alors que l'inverse est observé pour les neuroblastomes (90 % de survie à 5 ans avant l'âge d'un an) (5).

Groupes diagnostiques selon l'ICCC	N	Survie à 5 ans (%)				
		< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	4438	60,6	88,6	87,7	78,4	84,5
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	1794	91,8	89,7	93,8	93,1	92,8
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	3648	59,3	68,6	71,6	79,3	71,9
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	1270	89,8	65,5	58,8	60,4	74,1
V. Rétinoblastomes	455	99,5	98,2	100	100	98,9
VI. Tumeurs rénales	883	87,0	94,2	92,2	77,3	92,0
VII. Tumeurs hépatiques	1487	87,2	87,9	71,4	54,0	81,5
VIII. Tumeurs malignes osseuses	742	66,7	65,8	76,0	74,5	74,4
IX. Sarcomes des tissus mous et extraosseux	979	71,3	73,0	73,5	65,2	70,6
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	600	87,6	94,4	95,0	92,7	92,2
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	493	95,0	88,6	93,1	92,7	92,6
XII. Autres tumeurs malignes	29	100	75,0	100	57,1	75,7
Total	15479	80,6	81,7	81,4	82,0	81,6

(Source : Registre national des hémopathies malignes de l'enfant et Registre national des tumeurs solides de l'enfant, 2000-2008. ICCC : International Classification of Childhood Cancer, N : nombre de cas.)

Tableau 2 : Taux de survie à 5 ans des enfants atteints d'un cancer sur la période 2000-2008 par tranche d'âge (5).

Il y a donc un grand espoir de guérison dans de nombreux cas. Le taux de succès thérapeutique actuel permet de calculer qu'un jeune adulte sur 800 est aujourd'hui un survivant d'un cancer dans l'enfance (3).

b. Mortalité

Chez les enfants de moins de 15 ans, le cancer a provoqué 287 décès en 2010 en France. Cela représente 7 % de la mortalité infantile entre 0 et 15 ans après les affections néonatales (33 %), les malformations congénitales (18 %) et les causes mal définies incluant la mort subite (15 %) et les accidents (10 %) (5).

Cette répartition est très différente entre la première année de la vie et la tranche d'âge de 1 à 14 ans. En effet, les cancers représentent 1 % des décès avant 1 an et 22 % entre 1 et 14 ans, ce qui en fait la deuxième cause de décès après les accidents (30 %) dans cette classe d'âge (4) (5).

La répartition selon le type de cancers est difficile à établir puisque la classification utilisée pour les certificats de décès repose sur la topographie et ne permet pas d'identifier les entités comme les tumeurs du système nerveux sympathique, les sarcomes des tissus mous ou les tumeurs germinales. Les principales causes de décès par cancer chez l'enfant sont les tumeurs cérébrales (38 % des décès par cancers), les leucémies (19 %) et les sarcomes des os et des tissus mous (12 %). La répartition est similaire chez les garçons et chez les filles (5) (6).

La mortalité par cancer de l'enfance a diminué de plus de 50 % entre 1975 et 2006. Alors qu'elle était de 6,7 pour 100 000 en 1980, elle est passée à 2,5 pour 100 000 en 2010. Les figures 1 et 2 montrent les évolutions de la mortalité des cancers entre 0 et 14 ans depuis 1968 jusqu'à l'année 2003 (5) (6).

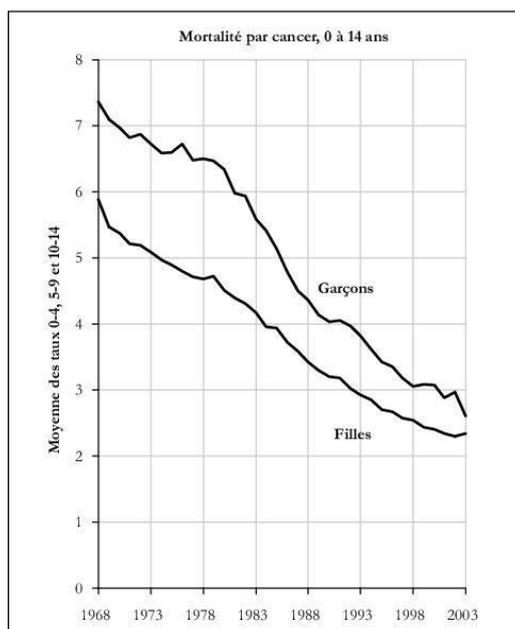


Figure 1 : Évolution de la mortalité par cancer entre 0 et 14 ans. Lissage par moyenne mobile sur 5 ans (6).

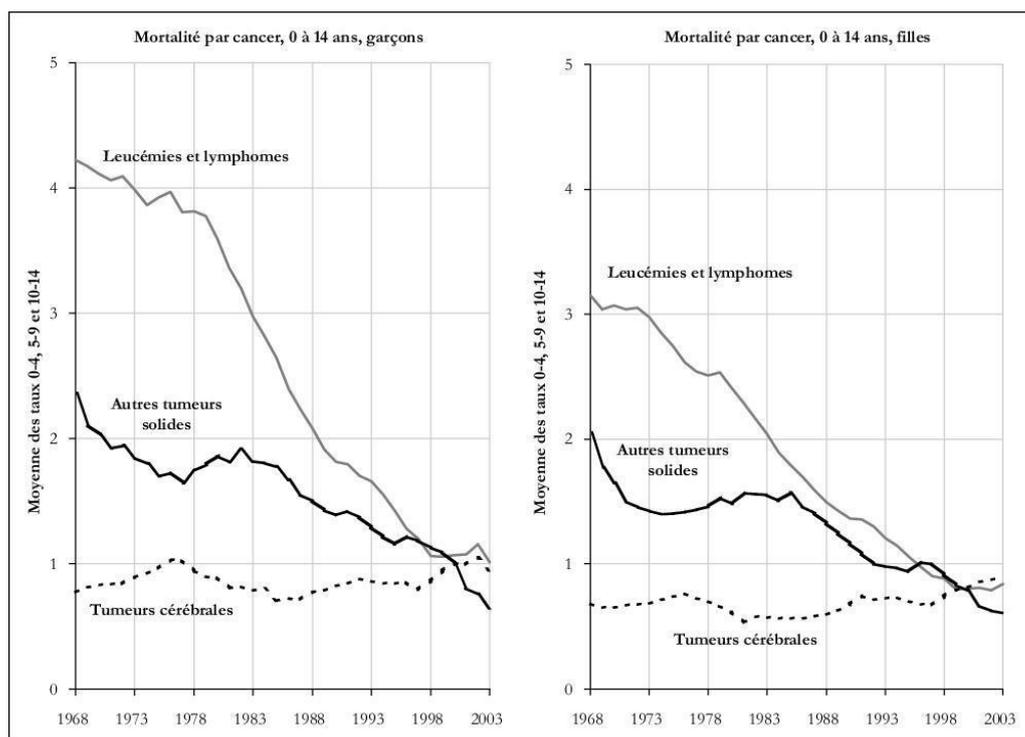


Figure 2 : Évolution de la mortalité pour les principales localisations de cancer entre 0 et 14 ans. Lissage par moyenne mobile sur 5 ans (6).

Cette diminution est essentiellement due à l'amélioration des traitements grâce à la chimiothérapie.

B. Spécificités de l'oncologie pédiatrique

Nous avons vu précédemment que les cancers de l'enfant étaient très différents de ceux de l'adulte par leur localisation et leur histologie. Nous allons maintenant nous intéresser aux spécificités étiologiques, diagnostiques et enfin nous parlerons de la particularité du terrain de l'enfant.

1. Particularités étiologiques

La survenue des cancers pédiatriques est majoritairement sporadique. Contrairement aux cancers de l'adulte, peu de facteurs exogènes ou environnementaux ont été identifiés comme étant en cause.

Des études ont établi qu'une faible proportion des cas de cancers pédiatriques peut être expliquée par certaines maladies génétiques. Par exemple, le rétinoblastome peut être transmis selon un mode autosomique dominant (mutation du gène Rb 13q1.4). De plus, certains lymphomes peuvent être liés à des déficits immunitaires et des aberrations chromosomiques telles que la trisomie 21 peuvent augmenter le risque de développer des leucémies aiguës (7).

Le rôle de l'environnement est mineur en pédiatrie. Il y a cependant certains facteurs de risques : exposition antérieure à des agents de chimiothérapie ou à de la radiothérapie, une exposition maternelle (*in utero*) au diéthylstilbestrol ou à des rayonnements ionisants et également certains virus comme l'EBV (Epstein-Barr Virus) (8).

L'étiologie est inconnue dans la grande majorité des cas, les mesures de prévention du cancer sont donc peu utiles chez l'enfant.

2. Particularités diagnostiques

L'évolution des tumeurs malignes de l'enfant est souvent très rapide : un enfant apparemment asymptomatique peut être trouvé porteur, quelques jours plus tard, d'une tumeur conséquente. Cette rapidité de croissance n'est pas proportionnelle à la gravité de la tumeur.

Cette particularité explique la difficulté diagnostique puisque l'enfant est souvent en relativement bon état général. En dehors des cas de leucémies aiguës et de certains cancers qui atteignent précocement la moelle osseuse, l'enfant le plus souvent ne présente pas de douleur, pas d'altération de l'état général, ni de baisse de l'appétence ou de l'activité physique.

La rapidité de la croissance tumorale explique également le caractère semi urgent du diagnostic car la tumeur peut mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital à court terme.

Le cancer peut se révéler par des signes directs tels que la détection d'une masse ou la palpation de ganglions. Une tumeur bombant ou faisant saillie, quelle que soit sa localisation, une excroissance au pourtour d'une cavité naturelle ou une masse abdominale sont des signes d'alertes.

Le diagnostic peut également se faire à travers des signes indirects, variables en fonction du site. Il peut s'agir d'une symptomatologie inquiétante d'emblée (céphalées matinales et vomissements, para-parésie ou paraplégie, dysurie, hématurie, purpuras, etc.) ou d'allure banale qui pourra égarer vers d'autres étiologies (douleurs abdominales ou articulaires, boiterie, constipation opiniâtre, prolapsus, otites chroniques ou otorrhées, pertes vulvaires, adénopathie, asthénie, angine, etc.) (9). Le fait que cette symptomatologie s'aggrave malgré un traitement doit alerter le médecin.

Le diagnostic se pose également grâce aux examens complémentaires. L'imagerie peut associer l'échographie abdominopelvienne, le scanner thoracique, l'examen tomodensitométrique (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les examens isotopiques comme le TEP-scan et la scintigraphie osseuse.

Pour les examens biologiques, exceptée la NFS (numération formule sanguine) et l'aspect cytologique au frottis sanguin pouvant évoquer une leucémie, les marqueurs tumoraux sont peu nombreux en pédiatrie. Ils se limitent à :

- l' α -foetoprotéine pour les hépatoblastomes et les tumeurs germinales,
- les β -HCG (hormone chorionique gonadotrophique) pour les tumeurs germinales,
- les catécholamines urinaires pour les neuroblastomes (7).

La certitude diagnostique repose sur les données issues de l'examen cyto-histo-anatomopathologique d'une biopsie tumorale ou d'un myélogramme. Cet examen permet également la recherche d'aberrations géniques associées qui peuvent être pronostiques et donc avoir une influence sur la thérapeutique. Les sites métastatiques doivent également être investigués.

3. Particularités liées au terrain de l'enfant

Pour schématiser l'enfant ne peut être considéré comme un adulte miniature. En effet, plusieurs facteurs vont modifier la pharmacocinétique des traitements administrés chez les enfants.

a. Modifications au niveau de l'absorption

Lors d'une administration par voie orale, la vitesse de résorption intestinale est diminuée chez le nouveau-né. Il y a également une achlorhydrie au niveau du pH gastrique durant le premier mois de vie. La vitesse de vidange gastrique est allongée chez le nouveau-né et la synthèse des acides biliaires à la naissance correspond à la moitié de celle d'un adulte. Ces données montrent que les paramètres d'absorption d'un médicament calculés chez un adulte ne sont pas directement extrapolables à l'enfant.

Par voie intramusculaire la résorption est aléatoire et réduite chez le nouveau-né.

Au contraire, lors de l'utilisation de la voie percutanée la résorption est plus importante chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'adulte (10).

Ces paramètres sont à prendre en considération lors de la mise en place d'une thérapeutique.

b. Modifications des volumes de distribution

La distribution tissulaire des médicaments est notamment fonction de la répartition des compartiments dans l'organisme, de la vascularisation des différents organes, de la perméabilité des membranes ou encore du degré de liaison aux protéines plasmatiques. Or tous ces facteurs se modifient au cours de la croissance des enfants.

c. Modifications du métabolisme et de l'élimination

L'ontogenèse des organes impliqués dans le métabolisme des médicaments est mal connue et a un impact majeur sur la pharmacocinétique des médicaments. La filtration glomérulaire est très faible à la naissance (10 à 15 ml/min/m²) et double lors de la première semaine de vie. Les fonctions tubulaires sécrétoires sont altérées à la naissance. Ces phénomènes aboutissent à des temps de demi-vie des médicaments à élimination rénale augmentés pendant les premiers jours de vie. En ce qui concerne le compartiment hépatique, les réactions de phase I (oxydation par les cytochromes P450, hydroxylation, réduction, etc.) sont faibles à la naissance. Les réactions de conjugaison (phase II) sont quasi nulle à la naissance alors que chez le jeune enfant (1 à 4 ans) l'activité enzymatique dépasse celle de l'adulte (10).

d. Impacts en terme de posologie

Chez l'enfant, ces modifications engendrent une grande variabilité pharmacocinétique de la majorité des agents anti-cancéreux. La cinétique est donc différente de celle des adultes. La dose des médicaments cytotoxiques prescrite est de ce fait calculée en fonction du poids ou de la surface corporelle.

L'index thérapeutique des traitements anti-cancéreux est étroit et par conséquent la définition de la posologie optimale chez l'enfant est un enjeu majeur afin d'éviter un sous-dosage responsable d'inefficacité ou un surdosage qui peut engendrer des toxicités et mettre en jeu le pronostic vital. Si la meilleure méthode pour calculer la dose des médicaments est basée sur l'évaluation de la surface corporelle chez les enfants les plus grands, celle la plus adaptée aux enfants de moins de 1 an et/ou pesant moins de 10 kg fait toujours débat. La réduction des doses peut être décidée en fonction du poids ou de l'âge. Par exemple, le protocole de prise en charge des néphroblastomes recommande une diminution de 33 % des doses pour les enfants de moins de 12 kg, tandis que les enfants de moins d'un an ou de moins de 10 kg traités pour un rhabdomyosarcome reçoivent une dose protocolaire diminuée de 50 %. Pour ces patients, le calcul de dose est fonction du poids et non de la surface corporelle (11). Il a été prouvé que l'administration d'une même dose en mg/m², quel que soit l'âge, aboutit à un surdosage chez les jeunes enfants alors qu'une dose en mg/kg réduit les posologies.

Deux méthodes de calcul de surface corporelle peuvent être utilisées chez l'enfant en pratique courante :

- Formule de Mosteller : Surface corporelle (m²) = $\sqrt{[\text{taille}(\text{cm}) \times \text{poids}(\text{kg}) / 3600]}$
- Formule sans prise en compte de la taille :
Surface corporelle (m²) = $[(4 \times \text{poids}(\text{kg})) + 7] / [\text{poids}(\text{kg}) + 90]$

En raison d'une meilleure tolérance des traitements cytotoxiques, la dose administrée chez l'enfant est souvent proportionnellement plus élevée que chez l'adulte.

e. Problématique du manque d'études pédiatriques

Il existe des lacunes importantes dans les données pédiatriques sur l'utilisation des anti-cancéreux, sans doute en raison du faible marché et des risques encourus. Ainsi, la plupart des médicaments sont utilisés hors AMM.

Les paramètres pharmacocinétiques sont différents de ceux de l'adulte et les conséquences des habituelles réductions de doses, à la fois sur la réponse clinique et sur la toxicité, sont mal connues chez les patients les plus jeunes.

Les cancers de l'enfant et de l'adulte présentent des différences histologiques et probablement des réponses thérapeutiques différentes aux molécules anciennes (par exemple le cyclophosphamide ou le carboplatine). On ne peut donc pas adapter directement les résultats obtenus chez l'adulte pour la thérapeutique de l'enfant (11).

La réalisation d'études de phase I est une étape déterminante pour le développement de nouveaux médicaments en oncologie pédiatrique. Cependant, du fait du faible nombre d'enfants éligibles pour ces études, il est impossible de tester en pédiatrie autant de nouvelles molécules que chez l'adulte.

C. Généralités sur les thérapeutiques utilisées en oncologie pédiatrique

Chez les enfants, les tumeurs étant de haut grade de malignité et à croissance rapide, la chimiothérapie occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique. Les cancers pédiatriques sont en effet très chimiosensibles. Cependant les médicaments ne sont pas les seules armes thérapeutiques dont l'on dispose : la chirurgie, la radiothérapie et la thérapie cellulaire peuvent également être utilisées (isolément ou en association).

Le tableau 3 regroupe des exemples de stratégies thérapeutiques pouvant être utilisées en fonction du type de cancer (8).

Type de cancer		Chimiothérapies (agents les plus fréquemment utilisés)	Radiothérapie	Chirurgie
Leucémie aiguë lymphoblastique		Anthracyclines, asparaginase, chimiothérapie intrathécale (cytarabine, méthotrexate, hydrocortisone) corticostéroïdes, mercaptopurine, méthotrexate, vincristine	Oui	Non
Leucémie aiguë myéloïde		Anthracyclines, asparaginase, chimiothérapie intrathécale (cytarabine), cytarabine, étoposide	Non	Non
Lymphomes	Lymphomes	Bléomycine, corticostéroïdes, cyclophosphamide, dacarbazine, doxorubicine, étoposide, vincristine, vinblastine	Oui	Non
	Lymphomes non Hodgkiniens et de Burkitt	Chimiothérapie intrathécale (cytarabine, hydrocortisone, méthotrexate) corticostéroïdes, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicine, étoposide, méthotrexate à haute dose, vincristine	Non	Oui (pour tumeur localisée)
	Lymphomes lymphoblastiques	Anthracyclines, asparaginase, chimiothérapie intrathécale (cytarabine, méthotrexate), corticostéroïdes, cyclophosphamide, cytarabine, mercaptopurine, méthotrexate, thioguanine, vincristine	Oui	Non
Tumeurs cérébrales		Carboplatine, cisplatine, cyclophosphamide, étoposide, lomustine, temozolomide, vincristine	Oui	Oui
Neuroblastome		Carboplatine, cisplatine, cyclophosphamide, doxorubicine, interleukine-2, isotrétinoïne, étoposide, melphalan, thiotépa, topotécan, vincristine	Oui	Oui
Ostéosarcome		Cisplatine, doxorubicine, étoposide, ifosfamide, méthotrexate à haute dose (12 g/m ²)	Non	Oui
Sarcome d'Ewing		Cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, ifosfamide, vincristine	Oui	Oui
Tumeur de Wilm's (néphroblastome)		Actinomycine, carboplatine, cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide, vincristine	Oui	Oui

Tableau 3 : Traitements utilisés en fonction du type de cancer (8).

1. La chimiothérapie conventionnelle

Les tumeurs de l'enfant sont très chimiosensibles. La croissance très rapide de ces tumeurs explique cette sensibilité puisque les traitements de chimiothérapie agissent sur les cellules en division. Les traitements cytotoxiques agissent par voie systémique à la fois sur la tumeur primitive et sur les métastases.

La chimiothérapie est souvent utilisée en première ligne thérapeutique, avant la chirurgie, elle est alors dite néo-adjuvante. Son but est de diminuer le volume de la tumeur afin de faciliter le geste du chirurgien mais elle permet aussi d'agir précocement sur les métastases. On pourra également apprécier la réponse tumorale à la chimiothérapie grâce à l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire.

La chimiothérapie peut dans certains cas être utilisée de façon secondaire, après le geste chirurgical, c'est la chimiothérapie adjuvante. Elle a pour but de traiter ou de prévenir les localisations tumorales secondaires. Sa durée est variable en fonction des pathologies et des critères de gravité (7) (9).

La chimiothérapie conventionnelle possède néanmoins des inconvénients puisqu'elle nécessite souvent des hospitalisations et qu'elle peut engendrer des effets indésirables. Ces effets secondaires seront plus ou moins importants selon les protocoles utilisés.

2. La chirurgie

Malgré la chimiothérapie, la chirurgie reste indispensable et essentielle pour la plupart des tumeurs. L'exérèse de la tumeur est souvent nécessaire mais rarement utilisée en première ligne. On préférera généralement la chirurgie complémentaire à la chimiothérapie néo-adjuvante. C'est un traitement qui présente peu d'effets secondaires, hormis les risques peropératoires.

3. La radiothérapie

La radiothérapie est d'un usage limité chez les enfants. En effet, elle présente des risques de séquelles sur la croissance ainsi que des risques neurologiques et endocriniens. De plus, elle peut être à l'origine de cancers secondaires. Malgré cela, elle reste indispensable dans certaines situations et les progrès réalisés en termes de dosimétrie et de fractionnement ont permis de limiter sa toxicité (9).

La radiothérapie possède trois principales indications :

- Tumeur inaccessible à la chirurgie du fait de sa localisation (par exemple certaines tumeurs cérébrales) ;
- Traitement complémentaire à une chirurgie incomplète ;
- Traitement, en association à une chimiothérapie, de certaines tumeurs des ganglions (maladie de Hodgkin) (3).

4. La thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire a pour but de remplacer des cellules déficientes par des cellules saines. Ce sont des greffes de cellules souches hématopoïétiques qui peuvent soit provenir du malade lui-même (greffe autologue), soit d'un donneur (greffe allogénique ou allogreffe).

Aussi appelée autogreffe, la greffe autologue consiste à prélever des cellules souches chez un patient et à les lui réinjecter après un traitement de chimiothérapie et/ou radiothérapie à forte intensité destiné à éliminer les cellules tumorales résiduelles, résistantes aux traitements standards. Le prélèvement des cellules souches vise donc ici à protéger les patients des effets néfastes de ce traitement intensif et il leur permet ensuite de récupérer et de reconstruire leurs systèmes sanguin et immunitaire (12).

L'intérêt de l'allogreffe est de remplacer le système immunitaire déficient du patient par le système immunitaire sain d'un donneur. Elle est plus complexe que la greffe autologue puisqu'il existe des différences génétiques entre le donneur et le receveur. C'est ce que l'on

appelle l'histocompatibilité, ou plus simplement la compatibilité HLA. Le donneur et le receveur doivent être « HLA compatibles », c'est pour cela qu'il est plus facile que ce donneur soit de la même famille que le receveur. Lorsqu'il n'y a pas de compatibilité suffisante avec un membre de la fratrie, les médecins se tournent vers les banques de donneurs non apparentés ou vers les banques de sang de cordon. La réaction du greffon contre la tumeur (GVL, *graft versus leukemia*) est la réaction ultime recherchée lors d'une greffe allogénique (12).

Malgré cet arsenal thérapeutique, certaines situations pathologiques restent difficiles à traiter en cancérologie pédiatrique. C'est pourquoi il est nécessaire de développer d'autres approches telles que la chimiothérapie métronomique.

II. L'ANGIOGENESE TUMORALE

La chimiothérapie métronomique est un traitement anti-angiogénique. Il paraît donc essentiel de rappeler les mécanismes de l'angiogenèse tumorale afin de comprendre le mode d'action de cette stratégie thérapeutique.

A. Généralités

L'angiogenèse se définit comme un processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) à partir des vaisseaux existants (13). Elle s'oppose donc à la vasculogenèse qui désigne la formation d'un réseau vasculaire de novo à partir de cellules endothéliales progénitrices (CEP).

L'angiogenèse est indispensable à de nombreux processus physiologiques. Par exemple, le système vasculaire est le premier système organique qui se met en place au cours de l'embryogenèse. La première étape est la vasculogenèse embryonnaire, correspondant à la différenciation des cellules souches endothéliales (ou CEP) en cellules endothéliales qui s'unissent pour former un réseau vasculaire. Ensuite, l'angiogenèse permet la formation de nouveaux vaisseaux (14).

L'angiogenèse est également impliquée dans la croissance des tumeurs malignes et le développement des métastases. En effet, comme tous les autres tissus, les tumeurs ont besoin d'oxygène et de nutriments apportés par la circulation sanguine. Sans vascularisation, les tumeurs ne prolifèrent pas et restent dans un état de dormance. Lors des premières étapes du développement d'une tumeur, les éléments nécessaires à sa croissance sont apportés par diffusion passive. Néanmoins, au-delà d'une certaine taille (quelques millimètres cube) cet apport n'est plus suffisant et la tumeur doit alors créer de nouveaux vaisseaux afin d'éviter la nécrose. L'angiogenèse va donc permettre l'apport des nutriments et de l'oxygène essentiels à la croissance tumorale mais également l'élimination des déchets métaboliques. Différents signaux comme l'hypoxie et l'activation d'oncogènes entraînent le

passage de l'état de dormance à une phase dite vasculaire à partir de laquelle les tumeurs reprennent leur expansion, c'est le « switch angiogénique » (15).

L'angiogenèse est une des principales caractéristiques de la cellule tumorale. Ces différentes propriétés concernent la cellule tumorale elle-même mais aussi le tissu de soutien environnant la tumeur : le stroma. Elles sont illustrées dans la figure 3 qui, selon Hanahan et Weinberg, représente les étapes fondamentales de la cancérogenèse (16).

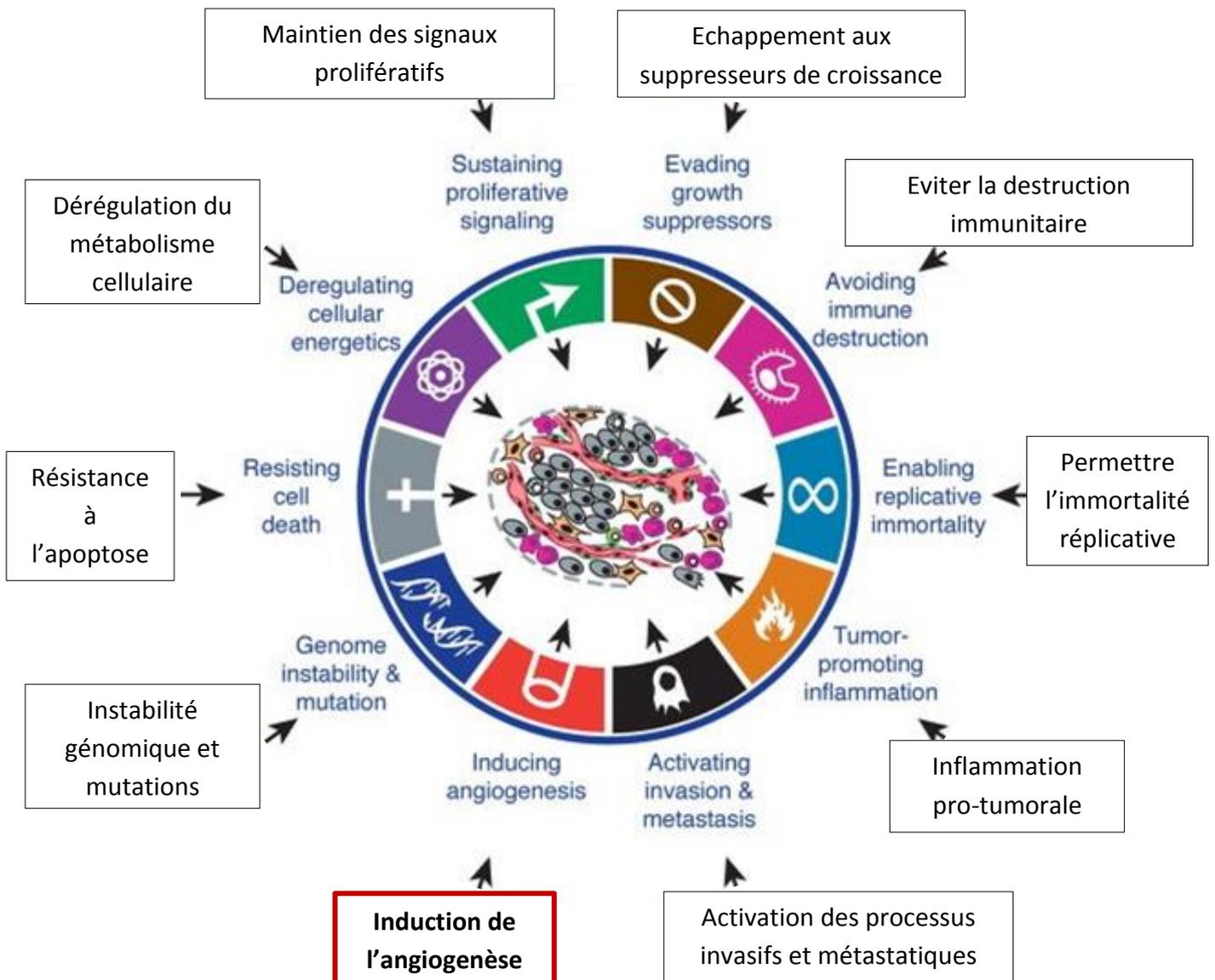


Figure 3 : Principales caractéristiques de la cellule tumorale.

L'angiogenèse est donc un mécanisme qui n'est pas seulement lié à la cellule tumorale mais également à des interactions entre celle-ci et le stroma, jouant un rôle important dans les phénomènes d'invasion et de dissémination tumorales (17).

B. Les mécanismes de l'angiogenèse tumorale

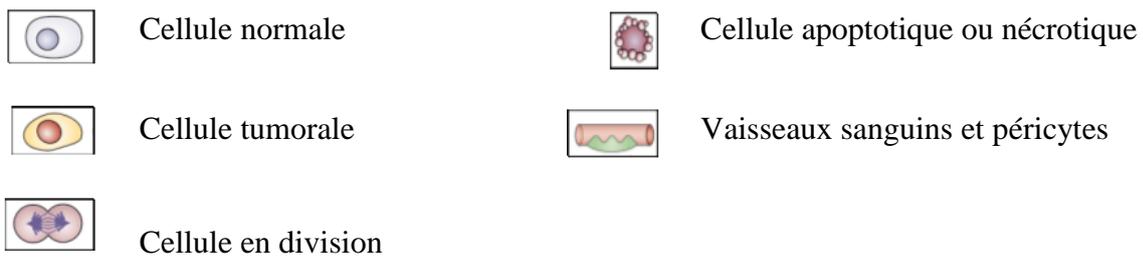
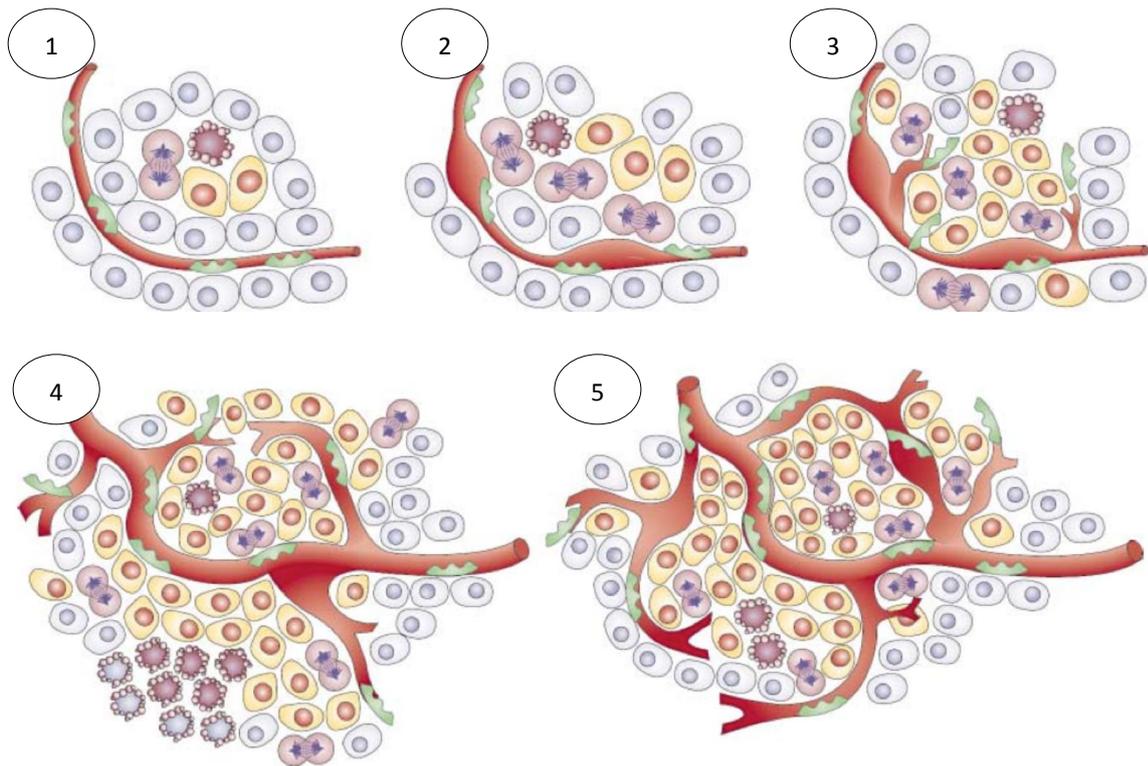
Une tumeur ne peut donc pas se développer si elle n'est pas vascularisée. L'angiogenèse est par conséquent un processus essentiel à la progression tumorale, processus qui est régi par une grande variété d'activateurs et d'inhibiteurs. Un déséquilibre de cette balance en faveur des facteurs pro-angiogéniques (Cf. figure 4) est indispensable pour passer d'un état de quiescence à un état angiogénique. C'est le « switch angiogénique » (15).



Figure 4 : La balance angiogénique (18).

1. Le « switch angiogénique »

Différents signaux vont entraîner ce «switch angiogénique»: un stress métabolique, l'hypoxie, une baisse du pH, l'inflammation, une chute de la glycémie ou l'activation d'oncogènes. La figure 5 montre les principales étapes de ce phénomène (19).



1 : Phase de dormance tumorale

2 : Détachement des péricytes (cellules musculaires lisses entourant les vaisseaux sanguins) et dilatation des vaisseaux

3 : Phase angiogénique

4 : Formation et maturation de nouveaux vaisseaux

5 : Vascularisation tumorale : croissance tumorale

Figure 5 : Les principales étapes du « switch angiogénique » **(19)**.

Les mécanismes de l'angiogenèse sont multiples mais celui appelé bourgeonnement angiogénique (correspondant à la troisième étape de la figure 5) est le premier à avoir été décrit, le mieux caractérisé et le plus fréquent. Il existe également l'intussusception qui est

un mécanisme angiogénique complémentaire se déroulant par division des vaisseaux préexistants.

L'angiogenèse par bourgeonnement est un mécanisme qui permet à un vaisseau d'émettre des prolongements pour irriguer la tumeur. Les cellules tumorales en prolifération vont émettre des signaux, notamment des facteurs de croissance, aux cellules endothéliales afin qu'elles émettent des prolongements (les filopodes) qui vont vasculariser le tissu tumoral (17) (18).

De nouveaux vaisseaux sanguins vont donc se développer. Cependant, ces vaisseaux tumoraux ont des caractéristiques bien différentes des vaisseaux normaux. Ils ont une architecture complètement désorganisée, les vaisseaux sont tortueux (Cf. figure 6) (18). Cette hétérogénéité est capitale car c'est elle qui permet d'entretenir en permanence la formation de nouveaux vaisseaux.

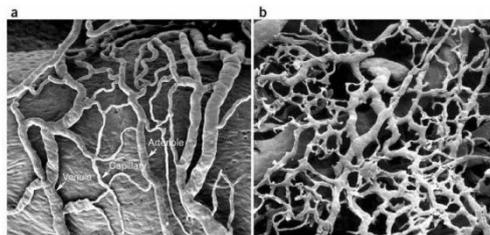


Figure 6 : Vascularisation d'un tissu normal (a) et d'une tumeur (b).

Alors que la répartition des vaisseaux est uniforme dans les tissus normaux, elle est caractérisée, dans les tumeurs, par des branchements irréguliers et des dérivations. De plus, contrairement à une vascularisation normale, les vaisseaux tumoraux sont immatures, non étanches, contiennent très peu de péricytes et sont sous la dépendance de facteurs de survie comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Cette vascularisation anormale et perméable entraîne l'apparition d'une hypertension interstitielle. Elle favorise également l'apparition de zones hypoxiques et une acidification de la tumeur. Ces phénomènes engendrent un défaut de perfusion de la tumeur qui limite l'efficacité de certains traitements anti-tumoraux. La tumeur reste hypoxique malgré cette néovascularisation. Ce maintien de l'hypoxie entraîne une surproduction continue du facteur de croissance des

cellules endothéliales, le VEGF, à l'origine de modifications majeures dans la structure vasculaire (15). Les conséquences sont une dissémination hématogène des cellules tumorales qui quittent la tumeur primaire pour se loger dans d'autres parties du corps sous formes de métastases.

Les cellules endothéliales progénitrices, originaires de la moelle osseuse, peuvent être mobilisées au moment du « switch angiogénique » pour s'incorporer dans les nouveaux vaisseaux. Elles sont capables de se différencier *in situ* en cellules endothéliales matures afin de compléter l'angiogenèse assurée par l'endothélium préexistant (c'est la vasculogenèse) (18). Les CEP vont donc également jouer un rôle dans l'angiogenèse tumorale.

2. Les facteurs anti-angiogéniques

Les principaux inhibiteurs naturels de l'angiogenèse sont la thrombospondine-1 (TSP-1), l'angiostatine et l'endostatine. Il existe cependant d'autres molécules ayant une action anti-angiogénique (Cf. figure 4).

L'angiostatine et l'endostatine inhibent la prolifération et la migration des cellules endothéliales *in vitro* et la croissance tumorale de carcinomes du poumon, de fibrosarcomes et de mélanomes *in vivo*. Les thrombospondines 1 et 2 (TSP-1 et TSP-2) possèdent également des propriétés anti-angiogéniques :

- la TSP-1 inhibe la prolifération et la migration des cellules endothéliales *in vitro* et inhibe la néovascularisation *in vivo* ;
- la TSP-2 contrôle la vascularisation des organes (15).

Dans des conditions normales, ces inhibiteurs semblent donc servir de régulateurs physiologiques modulant l'angiogenèse de façon transitoire, par exemple, lors de la réparation tissulaire et de la cicatrisation. Lors du développement tumoral, ils peuvent bloquer l'induction et la persistance de l'angiogenèse.

3. Les facteurs pro-angiogéniques

Le VEGF est probablement le régulateur le plus important de l'angiogenèse mais d'autres molécules ont un effet potentialisateur de l'angiogenèse tumorale : le FGF (Fibroblast Growth Factor) par exemple, le PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ou encore les angiopoïétines. Les autres facteurs pro-angiogéniques ne seront pas détaillés.

Les cellules du microenvironnement tumoral, telles que les cellules macrophagiques, sont également impliquées dans l'angiogenèse. Elles sont capables de sécréter des facteurs pro-angiogéniques et peuvent également protéger les vaisseaux vis-à-vis des traitements anti-angiogéniques, ce qui entraîne l'apparition de résistances (15).

a. Le VEGF

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor) stimule la prolifération, la survie et la migration des cellules endothéliales impliquées dans la croissance et le maintien des vaisseaux sanguins. C'est très certainement le régulateur le plus important de l'angiogenèse ce qui explique pourquoi une grande partie des thérapies anti-angiogéniques ciblent le VEGF ou ses récepteurs.

Le VEGF est en fait une grande famille de protéines comprenant les VEGF-A, B, C, D, E et F ainsi que le PlGF (Placental Growth Factor). Le médiateur majeur de l'angiogenèse tumorale est le VEGF-A, qui lui-même existe sous 5 isoformes, généralement appelé simplement VEGF (15). L'activité de ces VEGF dépend de leur liaison à différents récepteurs : les VEGFR-1 et VEGFR-2 impliqués dans l'angiogenèse mais aussi le VEGFR-3 impliqué dans la lymphangiogenèse (Cf. figure 7). La neuropiline 1 (NRP-1) et la neuropiline 2 (NRP-2) sont des co-récepteurs qui peuvent amplifier l'activité induite par le VEGF. Une forme soluble du VEGFR-1 (sVEGFR-1) peut être également produite dans certains cas.

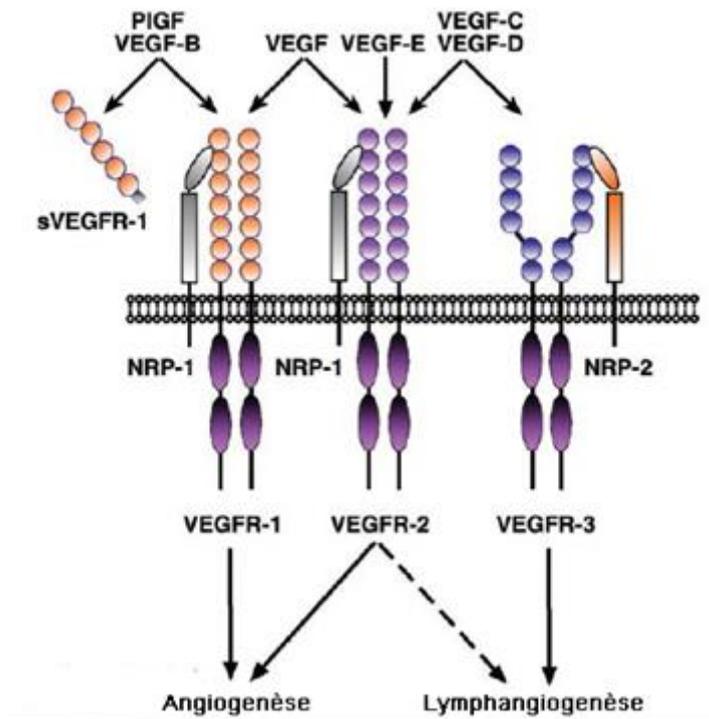


Figure 7 : Famille des VEGF et leurs récepteurs (20).

Le VEGF est exprimé à un niveau élevé dans beaucoup de cellules cancéreuses. Les récepteurs VEGFR-1 et 2 ainsi que les co-récepteurs NRP-1 et 2 sont présents à la surface des cellules endothéliales et également au niveau des cellules tumorales. Les cellules tumorales vont donc exprimer à la fois les récepteurs et le ligand pour ces récepteurs. Le VEGF joue ainsi un rôle de facteur de croissance autocrine sur les cellules tumorales. Lorsqu'il se fixe sur son récepteur, le VEGF entraîne l'activation de plusieurs voies de signalisation impliquées dans la prolifération, la survie et la migration des cellules endothéliales (15).

Différents facteurs induisent l'expression du VEGF :

- l'hypoxie,
- l'activation de certaines voies génétiques,
- des mutations activatrices de gènes oncogènes ou inhibitrices de gènes suppresseurs de tumeurs.

L'hypoxie est en effet un puissant activateur de l'angiogenèse, notamment grâce à son rôle de déclencheur du «switch angiogénique». L'hypoxie régule la transcription, la stabilité et la

traduction de l'ARNm du VEGF. En effet, le VEGF possède un élément de réponse à l'hypoxie, élément HRE (Hypoxia Response Element) qui permet l'activation de la transcription du VEGF par la fixation de protéines de la famille HIF (Hypoxia Inducible Factor).

Dans une situation normale, lorsque les cellules ne manquent pas d'oxygène, les protéines HIF sont en permanence fabriquées puis dégradées (leur durée de vie n'excédant pas 3 à 5 minutes) sous le contrôle d'autres protéines (prolyl hydroxylases) qui ont besoin d'oxygène pour fonctionner. Cette hydroxylation des protéines HIF entraîne une interaction avec la protéine VHL (von Hippel-Lindau) et aboutit à la dégradation de ces protéines par le protéasome.

Lorsqu'il n'y a plus d'oxygène, ces protéines HIF ne sont plus dégradées car les protéines prolyl hydroxylase ne peuvent plus fonctionner. La protéine VHL est alors inactive. Les protéines HIF vont alors se transloquer dans le noyau de la cellule et se fixer sur des régions régulatrices de l'ADN, ce qui entraîne l'expression de gènes comme celui du VEGF et donc l'angiogenèse (15) (17).

L'expression du VEGF est également régulée indépendamment de l'hypoxie via des facteurs de croissances et certains oncogènes.

b. Le FGF

Le FGF (Fibroblast Growth Factor) est le premier facteur de croissance pro-angiogénique à avoir été identifié. Il permet notamment de stimuler la croissance et la migration des cellules endothéliales. Il a une action synergique avec le VEGF. Il se fixe à des récepteurs spécifiques appelés FGFR-1 et FGFR-2 entraînant la prolifération de fibroblastes impliqués dans l'angiogenèse (18). *In vitro*, l'effet du FGF sur la prolifération des cellules endothéliales est au moins deux fois supérieur à celui du VEGF. Cependant, le FGF et le VEGF ont une action d'importance équivalente dans des expériences d'angiogenèse *in vivo* (21).

c. Le PDGF

Le PDGF (Platelet Derived Growth Factor) est sécrété par les cellules endothéliales et va permettre, via son récepteur le PDGFR, le recrutement des péricytes lors de la néovascularisation. Les péricytes sont les cellules musculaires lisses qui entourent les capillaires sanguins. Ils favorisent la stabilisation vasculaire et régulent le flux sanguin. Une fois recrutés grâce au PDGF, les péricytes entraînent une différenciation et un arrêt de croissance des cellules endothéliales. Les vaisseaux sanguins sont alors stabilisés et fonctionnels (15) (18).

d. Les angiopoïétines (système Tie/Ang)

Les angiopoïétines Ang1 et Ang2 jouent également un rôle important dans l'angiogenèse. Elles interviennent via le récepteur Tie2 (tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains) exprimé à la surface des cellules endothéliales. Elles participent à la transformation et à la maturation des vaisseaux et jouent ainsi un rôle prépondérant dans la régulation de la stabilité vasculaire. L'Ang1 fonctionne comme un agoniste et favorise la stabilisation des contacts endothélium-péricytes et donc l'intégrité vasculaire. L'Ang2 elle, contribue comme antagoniste compétitif à la déstabilisation des vaisseaux, ce qui entraîne soit une néovascularisation en présence de signaux pro-angiogéniques, soit une régression vasculaire par la mort des cellules endothéliales en l'absence de tels signaux (14) (15).

4. La lymphangiogenèse

La lymphangiogenèse correspond au processus de formation des vaisseaux lymphatiques. Le système lymphatique joue un rôle important dans l'équilibre des tissus. De plus, c'est une voie de progression tumorale et de dissémination des métastases. Les mécanismes qui régissent le fonctionnement des vaisseaux lymphatiques sont moins bien connus que ceux

qui régulent l'angiogenèse, néanmoins il existe un lien étroit entre la régulation de l'angiogenèse et celle de la lymphangiogenèse (14).

L'un des premiers marqueurs moléculaires dont l'expression a été identifiée dans les cellules endothéliales lymphatiques est le VEGFR-3 (récepteur 3 du VEGF). Ses ligands sont les VEGF-C et D (Cf. figure 7).

La différenciation du système lymphatique se fait à partir du système veineux par l'intermédiaire du facteur de transcription PROX-1. Une autre protéine importante dans ce système est la glycoprotéine LYVE-1 (Lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1) qui est utilisée comme marqueur des cellules endothéliales lymphatiques. Son rôle est mal connu mais elle participe, avec le système VEGFR-3/VEGF-C/VEGF-D, à la différenciation des cellules des vaisseaux sanguins en cellules endothéliales lymphatiques.

Les caractéristiques des vaisseaux sanguins lymphatiques (absence de membrane basale, de jonction serrée et de cellule de soutien) font de la lymphangiogenèse un acteur important dans la progression tumorale et la dissémination métastatique. Par ailleurs, les tumeurs surexpriment les VEGF-C et D ce qui conduit à une amplification de la lymphangiogenèse tumorale. Ce phénomène, associé à la production par les cellules tumorales d'autres facteurs de croissance (VEGF, FGF, PDGF, etc.), induit également la lymphangiogenèse et la formation de métastases (15) (18).

L'activation du VEGFR-3 contribue également à l'angiogenèse tumorale car ce récepteur est présent sur les deux types de cellules endothéliales. Cela confirme le lien étroit existant entre l'angiogenèse et la lymphangiogenèse tumorale.

L'ensemble de ces données illustre l'importance de l'angiogenèse tumorale dans la prolifération des tumeurs et la progression métastatique. Cette dépendance des cellules tumorales vis-à-vis de la vascularisation explique pourquoi l'inhibition de l'angiogenèse représente actuellement une stratégie de traitement des cancers. La chimiothérapie métronomique est une de ces stratégies anti-angiogéniques.

III. LA CHIMIOTHERAPIE METRONOMIQUE

Les protocoles de chimiothérapie classique, basés sur l'utilisation de molécules cytotoxiques aux doses maximales tolérées, vont agir sur les cellules tumorales en division mais vont également toucher les cellules des tissus sains ayant un renouvellement rapide. C'est pourquoi ces protocoles vont fréquemment entraîner des effets indésirables tels que l'aplasie médullaire, les mucites ou encore l'alopecie. Ces effets secondaires importants peuvent entraîner l'utilisation importante de thérapeutiques de support mais également aboutir à des arrêts de traitement. C'est une des raisons pour lesquelles les chercheurs se sont tournés vers d'autres méthodes pour traiter les cancers. La chimiothérapie métronomique est une de ces nouvelles méthodes puisqu'elle agit principalement sur les cellules endothéliales en prolifération qui formeront les vaisseaux sanguins tumoraux.

A. Définition

La chimiothérapie métronomique correspond à l'administration d'agents de chimiothérapie conventionnelle de façon fréquente, régulière et répétée, à des doses inférieures à celles utilisées habituellement.

L'adjectif « métronomique », qui vient du nom « métronome », désigne le rythme régulier auquel sont administrés les anti-cancéreux. En effet, les protocoles de chimiothérapie métronomique s'administrent sans interruptions prolongées contrairement aux chimiothérapies classiques qui nécessitent une administration intermittente toutes les trois à quatre semaines en général. Ces interruptions sont souvent nécessaires pour que les patients puissent guérir des toxicités liées à leur traitement. Cependant, le risque est d'engendrer une reprise de la prolifération tumorale et une acquisition de résistances aux traitements (22). L'administration « métronomique » permet de contrôler la croissance tumorale en ciblant son environnement et également de traiter des tumeurs résistantes aux cytotoxiques utilisés selon le mode conventionnel (23).

Les molécules utilisées sont pour la majorité des agents de chimiothérapie conventionnelle. Cependant, alors qu'ils sont généralement utilisés aux doses maximales tolérées dans les protocoles classiques, on les administrera dans ce cas à faibles doses, limitant ainsi leurs toxicités. De plus, ils sont le plus souvent administrés par voie orale.

Les molécules utilisables *per os* pour la chimiothérapie métronomique sont peu nombreuses, celles qui sont le plus souvent utilisées en oncologie pédiatrique sont regroupées dans le tableau 4.

	DCI	Classe thérapeutique
Agents immunosuppresseurs et antinéoplasiques	Cyclophosphamide	Agent alkylant, moutarde à l'azote
	Etoposide	Inhibiteur de la topoisomérase de type II
	Méthotrexate	Anti-métabolite, anti-folate
	Temozolomide	Agent alkylant
	Thalidomide	Immunosuppresseur
	Topotécan	Inhibiteur de la topoisomérase de type I
Autres traitements ayant démontré un effet inhibiteur de l'angiogenèse	Acide rétinoïque ou Isotrétinoïne	Rétinoïde
	Acide valproïque	Antiépileptique
	Célécoxib	Anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibiteur de la cyclo-oxygénase de type 2
	Fénofibrate	Hypocholestérolémiant
	Fluvastatine	Hypocholestérolémiant

Tableau 4 : Agents les plus utilisés pour la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique.

Le tableau 5 et les figures 8 et 9 montrent les principales différences entre la chimiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie métronomique (23) (24) (25) (26).

	Chimiothérapie métronomique	Chimiothérapie conventionnelle
Cibles	Cellules endothéliales, TSP-1, HIF, cellules Treg, cellules dendritiques	Cellules tumorales en division
Mécanisme d'action	INDIRECT : - par blocage de l'angiogenèse tumorale - par restauration de la réponse immunitaire anti-tumorale - par induction de la dormance tumorale	DIRECT : par induction de la mort des cellules tumorales
Protocoles d'administration	En continu : quotidien ou hebdomadaire	Périodique : souvent toutes les 3 semaines
Voie d'administration	Orale (le plus souvent)	Intraveineuse (le plus souvent)
Doses	Petites doses (souvent 1/3 à 1/10 de la dose maximale tolérée)	Doses maximales tolérées
Effets secondaires	Peu fréquents : traitements de support moins utilisés	Très fréquents : nécessité de traitements de support
Objectif du traitement	Contrôle du cancer	Eradication du cancer

Tableau 5 : Tableau comparatif des principales caractéristiques de la chimiothérapie conventionnelle et de la chimiothérapie métronomique.

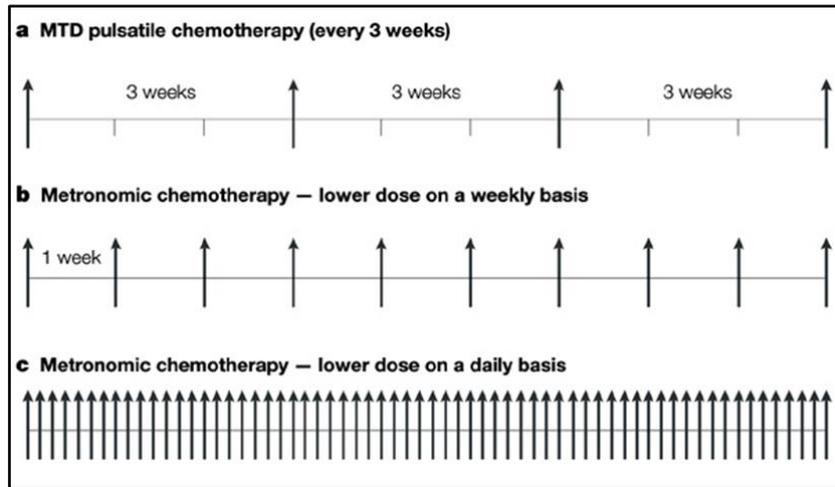


Figure 8 : Différents protocoles de chimiothérapie (25).

- a : Protocole de chimiothérapie conventionnelle (MTD pour « maximum tolerated dose ») (toutes les 3 semaines)
- b : Protocole de chimiothérapie métronomique hebdomadaire
- c : Protocole de chimiothérapie métronomique quotidien

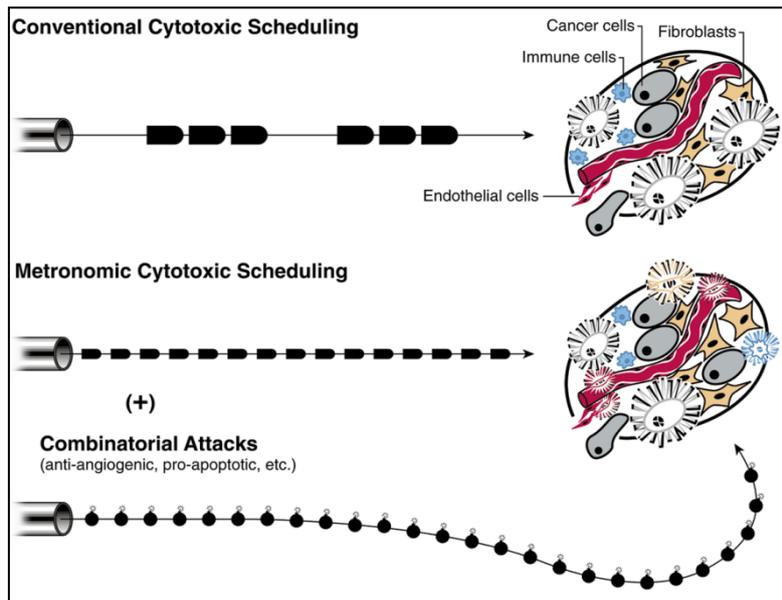


Figure 9 : Comparaison entre les protocoles de chimiothérapie conventionnelle (« Conventional cytotoxic scheduling ») et métronomique (« Metronomic cytotoxic scheduling ») en association ou non à d'autres molécules (24).

- chimiothérapie à hautes doses
- ▬ chimiothérapie à petites doses
- autre agent anti-cancéreux

Le concept de chimiothérapie métronomique date d'il y a presque 15 ans : des études précliniques effectuées dans les années 2000 ont montré que l'administration répétée de cyclophosphamide à des doses inférieures aux doses maximales tolérées et sans interruption prolongée pouvait avoir un effet anti-angiogénique permettant de contrôler la progression tumorale. De plus, ce concept avait donné de meilleurs résultats dans le traitement du carcinome pulmonaire de Lewis que les protocoles classiques. D'autres études ont également montré l'intérêt de faibles doses de vinblastine par rapport à celles recommandées pour tuer les lignées tumorales de neuroblastome et bloquer la croissance vasculaire du stroma tumoral. Une diminution de la toxicité des agents cytotoxiques a également été mise en évidence à cette époque. Enfin, des combinaisons de chimiothérapie métronomique avec d'autres traitements anti-angiogéniques ont été testées et des réponses prolongées dans des neuroblastomes chez la souris ont été obtenues (23) (27). Ces découvertes ont amené Douglas Hanahan à introduire le terme « métronomique » pour désigner ces chimiothérapies anti-angiogéniques à faibles doses dans son article intitulé « Less is more, regularly », qui s'oppose au paradigme du « more is better » (24). Plus tard, des études cliniques ont permis de confirmer ces données. Elles seront détaillées, ainsi que les études précliniques, dans la suite de ce chapitre.

La chimiothérapie métronomique est une thérapie anti-angiogénique. Les mécanismes de l'angiogenèse tumorale et leur importance dans la croissance de la tumeur primitive ainsi que dans le développement des métastases ont été décrits. Alors que les protocoles conventionnels ciblent les cellules tumorales en division, la chimiothérapie métronomique va agir sur cette angiogenèse et donc sur l'environnement tumoral. Les différents mécanismes d'action sont détaillés ici.

B. Mécanismes d'action

La cible majeure de la chimiothérapie métronomique est l'angiogenèse tumorale. Cependant, d'autres mécanismes d'action comme la stimulation de la réponse immunitaire et l'induction de la dormance tumorale sont à prendre en considération (Cf. figure 10).

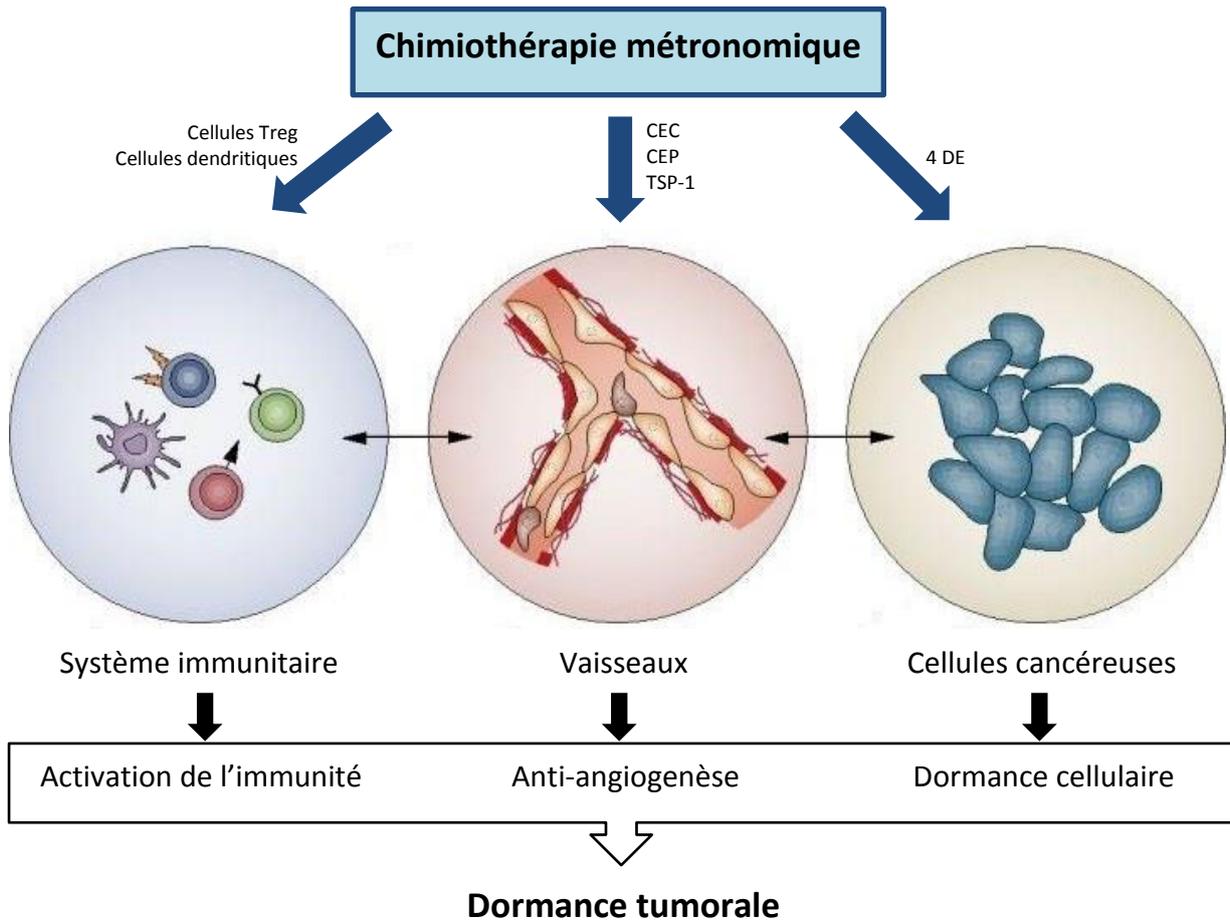


Figure 10 : Mécanismes d'action de la chimiothérapie métronomique (27) (28).

CEC : cellules endothéliales circulantes ; CEP : cellules endothéliales progénitrices ; TSP-1 : thrombospondine-1 ; 4DE : « drug-driven dependency and deprivation effect » ou effet 4D

1. Effets anti-angiogéniques

L'activité anti-angiogénique de la chimiothérapie métronomique a été démontrée par de nombreuses études qui ont permis d'identifier plusieurs mécanismes d'action à la fois directs et indirects. Il s'agit notamment de l'inhibition sélective de la prolifération des cellules endothéliales activées et de l'induction de leur apoptose, de l'inhibition sélective de la migration des cellules endothéliales, de la diminution de la quantité et de la viabilité des cellules endothéliales progénitrices (CEP) issues de la moelle osseuse, ou encore de l'augmentation du taux de thrombospondine-1 (TSP-1), un inhibiteur endogène de l'angiogenèse (29).

a. Effets anti-angiogéniques directs

Contrairement à l'endothélium des vaisseaux sanguins des tissus sains, les cellules endothéliales vasculaires intratumorales prolifèrent rapidement et sont donc plus vulnérables aux agents cytotoxiques (30). Par exemple des études ont évalué les effets anti-angiogéniques et anti-tumoraux du cyclophosphamide, un agent alkylant, chez des souris immunocompétentes infectées par différents types de tumeurs. Il a été démontré que ce médicament, lorsqu'il est administré à la dose maximale tolérée, provoque l'apoptose des cellules endothéliales dans les microvaisseaux tumoraux nouvellement formés. Cet effet anti-angiogénique n'a cependant pas pu se traduire par un bénéfice thérapeutique important car les dommages causés à la vascularisation de la tumeur ont été largement réparés pendant les intervalles entre les cycles de chimiothérapie conventionnelle (25). En effet, au cours de ces périodes de récupération, la prolifération cellulaire et la néovascularisation tumorale reprennent. En revanche la chimiothérapie métronomique, par l'administration fréquente de faibles doses d'agents cytotoxiques, s'est avérée plus efficace dans le ciblage de l'endothélium tumoral. Elle améliore donc les effets anti-angiogéniques de certains agents cytotoxiques (30).

La chimiothérapie métronomique va donc inhiber la néovascularisation. Des études ont montré son action sur la mobilisation, les taux circulants et la viabilité des CEP issues de la moelle osseuse. Comme on l'a vu précédemment ces cellules endothéliales progénitrices participent à l'angiogenèse tumorale. Elles peuvent être mobilisées par des facteurs de croissance tels que le VEGF et par conséquent se retrouver dans la circulation sanguine. Elles vont ensuite migrer vers les sites subissant une néovascularisation et se différencier en cellules endothéliales matures, renforçant alors l'angiogenèse tumorale. Une étude réalisée chez des souris infectées par des cellules de lymphome a montré que l'administration de cyclophosphamide aux doses maximales tolérées entraînait une forte diminution du taux de CEP dans la circulation sanguine. Cependant, pendant l'intervalle entre deux cycles de chimiothérapies, le nombre de ces cellules ré-augmentait rapidement et fortement. Par contre, lorsque le cyclophosphamide était administré à des doses plus faibles sur une base hebdomadaire ou en continu, le nombre de CEP diminuait progressivement, de même que leur viabilité et aucune ré-augmentation n'était observée (25) (31).

Par ailleurs, l'administration de chimiothérapie à dose conventionnelle ou à haute dose pourrait être responsable de lésions vasculaires. Ces lésions entraîneraient une mobilisation accrue des cellules endothéliales progénitrices pouvant être responsables d'une revascularisation tumorale (32). L'administration métronomique permettrait de diminuer ce phénomène et aussi de stabiliser le taux de VEGF circulant (33), inhibant ainsi l'angiogenèse tumorale.

Comme cela a été décrit pour les CEP, des études ont montré l'augmentation du taux de cellules endothéliales circulantes (CEC) chez les patients cancéreux. Les CEC sont rarement retrouvées dans le sang des individus sains. Cependant, elles sont présentes chez les patients atteints de maladies néoplasiques, inflammatoires et vasculaires. Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les CEC, qui participent à la formation de nouveaux vaisseaux, sont également très sensibles à de très faibles doses de différents médicaments cytotoxiques utilisés seuls ou en association avec un traitement anti-angiogénique. C'est la raison pour laquelle des équipes cherchent à utiliser ces taux de CEC et de CEP comme biomarqueurs de l'activité anti-angiogénique et comme marqueurs cliniques de l'évolution de la maladie. Cela

pourrait également permettre de déterminer la dose optimale en partant du principe que c'est celle qui provoque la diminution maximale des taux de CEC et de CEP (22).

La chimiothérapie métronomique permettrait également de traiter des tumeurs résistantes aux cytotoxiques utilisés selon les schémas classiques. En effet, cette résistance tumorale acquise à la chimiothérapie conventionnelle est considérée comme liée à l'instabilité génétique des cellules cancéreuses générant une sélection de souches résistantes. La chimiothérapie métronomique, par son effet anti-angiogénique, permettrait de contourner cette résistance car elle cible les cellules endothéliales nouvellement formées, cellules considérées comme génétiquement stables (23). Elle pourrait ainsi détruire indirectement les cellules cancéreuses, qu'elles soient sensibles ou résistantes aux médicaments. En effet, l'inhibition de l'angiogénèse tumorale entraîne une hypoxie de ces cellules cancéreuses et bloque l'apport en nutriments (29). Cette théorie a été confirmée par plusieurs études précliniques et cliniques. Par exemple, une étude sur l'administration orale d'étoposide à faible dose a montré son activité anti-tumorale chez des patients résistants aux traitements intraveineux d'étoposide (34). Cependant, cette théorie reste encore discutée. En effet, d'autres études ont suggéré que les cellules endothéliales peuvent elles aussi développer une résistance à long terme aux thérapies anti-angiogéniques et qu'elles peuvent présenter des anomalies cytogénétiques et chromosomiques comparables à celles des cellules cancéreuses (22) (27).

b. Effets anti-angiogéniques indirects

Des études ont montré qu'avec les schémas métronomiques les agents cytotoxiques entraînaient une mort des cellules endothéliales tumorales seulement après plusieurs jours d'administration. Ce retard dans la cytotoxicité indique que les effets pro-apoptotiques de la chimiothérapie métronomique sur les cellules endothéliales pourraient ne pas être directs mais être la conséquence d'autres processus spécifiques aux cellules endothéliales vasculaires (25).

La thrombospondine-1 (TSP-1), inhibiteur endogène de l'angiogenèse, serait un médiateur des effets anti-angiogéniques de la chimiothérapie métronomique. Une étude a notamment montré qu'après cinq jours d'exposition à de faibles concentrations de divers médicaments cytotoxiques, les taux de TSP-1 au niveau des cellules endothéliales augmentent de façon importante. D'autres études sur l'exposition *in vitro* de cellules endothéliales à de faibles concentrations de plusieurs agents anti-cancéreux confirment l'induction marquée de TSP-1 (22). Le cyclophosphamide, administré par voie orale de façon métronomique, induit l'expression de TSP-1 dans les cellules tumorales et dans les péricytes et il facilite l'apoptose des cellules endothéliales en prolifération (35). La thrombospondine-1 semble agir principalement par liaison à des récepteurs CD36 exprimés par les cellules endothéliales. Cette liaison induit l'apoptose des cellules endothéliales. TSP-1 peut également se lier au VEGF et le séquestrer, bloquant ainsi son activité pro-angiogénique (25). Une autre étude effectuée chez des souris déficientes en TSP-1 montre que les effets anti-tumoraux du cyclophosphamide sont annulés en l'absence de thrombospondine-1 (36). Toutes ces données indiquent que la thrombospondine-1 a un rôle de médiateur de l'effet anti-angiogénique de la chimiothérapie métronomique.

Un autre système régulateur de l'angiogenèse peut également être impliqué : les protéines HIF (Hypoxia Inducible Factor). Comme on l'a vu précédemment ces protéines peuvent, en situation d'hypoxie, induire l'expression de gènes comme celui du VEGF et donc l'angiogenèse. Des études montrent que l'administration continue et à faible dose de topotécan et d'anthracyclines entraîne une diminution de l'expression des protéines de la famille HIF et du VEGF (37) (38).

Ainsi, la chimiothérapie métronomique n'agirait pas seulement directement sur les cellules endothéliales, elle pourrait également induire des inhibiteurs de l'angiogenèse tels que la TSP-1 ou encore inhiber l'expression des protéines pro-angiogéniques telles que les HIF.

2. Stimulation de la réponse immunitaire

La chimiothérapie métronomique agit également par restauration de la réponse immunitaire anti-tumorale. En effet, plusieurs phénomènes immunostimulants ont été observés lors de l'administration métronomique d'agents cytotoxiques :

- diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs (cellules Treg) ;
- diminution de l'activité inhibitrice de ces cellules Treg sur les lymphocytes T et les cellules NK capables de tuer des cellules tumorales ;
- maturation des cellules dendritiques qui participent à l'activation des lymphocytes (23) (39).

L'immunité, innée et acquise, joue un rôle clé dans le développement et la lutte contre le cancer. D'ailleurs, l'une des principales caractéristiques de la cellule tumorale est d'éviter la destruction immunitaire (Cf. figure 3). On sait aujourd'hui que l'action des anti-cancéreux sur le contrôle du cancer à long terme est en partie liée à leurs effets sur le système immunitaire. En effet, outre les effets secondaires délétères bien connus de la chimiothérapie sur le système immunitaire, telles que la neutropénie ou la lymphopénie, de nombreuses études précliniques et cliniques suggèrent que des médicaments cytotoxiques tels que les taxanes, le temozolomide, le cyclophosphamide et les anthracyclines présentent des effets immunostimulants importants (27) (29).

L'effet sur les cellules T régulatrices semble être un des mécanismes majeurs. Ces cellules peuvent inhiber la réponse immunitaire anti-tumorale en supprimant l'activité des lymphocytes T (lymphocytes T cytotoxiques CD8 + et auxiliaires T CD4 +) et des cellules NK. Leur augmentation peut être associée à une progression tumorale et/ou une absence de réponse au traitement (28). Des études ont montré que le temozolomide et le cyclophosphamide administrés de façon métronomique étaient capables de diminuer le nombre de cellules Treg CD4+,CD25+ (40) (41). Une autre étude, réalisée chez des rats ayant un gliome, montre que le temozolomide à faibles doses non seulement diminue le taux de cellules Treg CD4+ mais permet également de diminuer l'action inhibitrice des Treg restants.

De plus, il a été prouvé que chez des patients atteints de cancers avancés, le cyclophosphamide métronomique pourrait induire une diminution du nombre de cellules Treg circulantes et donc une restauration de la prolifération des lymphocytes T et de l'activité cytotoxique des cellules NK (27). Il est important de noter que ces effets sur les Treg sont sélectifs puisque qu'aucune diminution significative des autres types de cellules immunitaires n'a été observée. Par ailleurs, cet effet est spécifique du schéma métronomique car les chimiothérapies utilisées aux doses maximales tolérées provoquent une diminution de toutes les sous-populations lymphocytaires (29).

En plus de ses effets sur les cellules Treg, la chimiothérapie métronomique a un effet immunostimulateur en induisant une maturation des cellules dendritiques. Des études ont montré que certains agents cytotoxiques tels que la vinblastine, le paclitaxel et l'étoposide, utilisés de façon métronomique, pourraient favoriser la maturation des cellules dendritiques à des concentrations non toxiques et donc augmenter leur action anti-tumorale (42).

Ces données montrent que les protocoles de chimiothérapie métronomique exercent également leur effet thérapeutique par l'intermédiaire du système immunitaire. Étonnamment, ces effets n'ont été mis en évidence que dix ans après la découverte de la chimiothérapie métronomique, cela s'explique par le fait que les premières études étaient réalisées sur des souris dites « nude », c'est-à-dire dont le système immunitaire est inhibé (27).

3. Induction de la dormance tumorale

La chimiothérapie métronomique pourrait également induire la dormance des cellules cancéreuses. Le phénomène de dormance tumorale est caractérisé par la persistance de cellules résiduelles pendant des périodes prolongées. Les rechutes à partir de cette maladie résiduelle constituent une cause majeure de mortalité au cours des cancers (43).

La dormance tumorale peut tout d'abord être observée pendant la phase très précoce du développement tumoral (avant le « switch angiogénique ») et ensuite au cours de la phase de rémission induite par les thérapies anti-cancéreuses. Les cellules tumorales sont alors

dans un état de quiescence et elles ne reprendront leur croissance qu'au moment de la rechute de la maladie (26).

Cet état de dormance peut se produire au niveau de la tumeur primitive et sur les sites métastatiques. Trois mécanismes semblent être impliqués (27) (29) :

- la dormance cellulaire : la chimiothérapie métronomique, par son action anti-angiogénique, peut induire une perte des interactions entre les cellules tumorales et leur microenvironnement à l'origine d'un arrêt du cycle cellulaire en phase G0-G1, cet arrêt pourrait également favoriser l'apoptose des cellules cancéreuses ;
- la dormance angiogénique : l'inhibition de l'angiogenèse par la chimiothérapie métronomique engendre une perte de la vascularisation tumorale et favorise donc l'état de dormance ;
- l'immunosurveillance : les cellules tumorales peuvent être maintenues dans un état de quiescence grâce au système immunitaire et notamment aux lymphocytes T, la chimiothérapie métronomique par son effet immunostimulant pourrait favoriser ce phénomène de dormance tumorale.

L'ensemble de ces phénomènes participent donc au contrôle de la maladie cancéreuse et ce contrôle est maintenu à long terme puisque certaines études ont montré une persistance de l'état de dormance après l'arrêt du traitement par la chimiothérapie métronomique (27). Cependant, il n'existe à ce jour aucune preuve que la chimiothérapie métronomique puisse directement induire la dormance tumorale et les mécanismes impliqués restent inconnus.

4. Effet 4D ou « drug-driven dependency and deprivation effect »

La chimiothérapie métronomique peut probablement avoir une incidence directe sur les cellules cancéreuses. Récemment, un modèle théorique d'un nouvel effet de la chimiothérapie anti-cancéreuse métronomique a été proposé : l'effet 4D pour « drug-driven dependency and deprivation effect ».

Un des enjeux majeurs dans le traitement des cancers est la lutte contre la résistance acquise des cellules tumorales aux chimiothérapies. L'approche thérapeutique appelée effet

4D repose sur l'adaptation évolutive des cancers à leur environnement. Selon ce principe, l'exposition des cellules cancéreuses de façon prolongée à de petites doses de cytotoxiques peut entraîner la dépendance d'un certain nombre de clones cancéreux et le déclenchement de leur mort cellulaire lors du retrait de l'agent anti-cancéreux auquel elles sont devenues résistantes. Ainsi la destruction des cellules les plus résistantes (dépendantes) permet de ré-induire une sensibilité de la tumeur au traitement (27).

Des études *in vitro* ont montré que des agents cytotoxiques comme les taxanes ou les vincalcaloïdes pouvaient induire une dépendance de certaines lignées cellulaires tumorales vis-à-vis du traitement au cours de leur exposition à long terme. Elles ont montré ensuite une induction de la mort cellulaire de ces cellules dépendantes lors de l'arrêt du traitement. Cet effet a également été démontré par des études précliniques qui suggèrent que l'introduction de périodes de pause dans des traitements à long terme, tels que les anti-androgènes dans le cancer de la prostate ou les inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein, pourrait maîtriser ou même inverser la résistance acquise aux médicaments (29).

Il est donc plausible que la création de phases de privation à un ou plusieurs agents cytotoxiques, par l'introduction de périodes de pause dans les protocoles de chimiothérapie métronomique, peut augmenter l'efficacité du traitement.

C. Etudes précliniques et cliniques

De nombreuses études précliniques et cliniques sont à l'origine du concept de chimiothérapie métronomique. Un résumé non exhaustif de ces études est présenté ici.

1. Etudes précliniques

Depuis les années 2000, plusieurs études expérimentales ont montré l'intérêt d'une chimiothérapie métronomique utilisée seule ou en association avec d'autres molécules et en ont évalué la toxicité.

Le tableau 6 présente, par ordre chronologique de publication, un résumé de quelques-unes de ces études. Seules les études réalisées *in vivo* et sur des modèles de cancers pouvant survenir chez l'enfant ont été retenues.

Ces études précliniques sont réalisées chez l'animal, essentiellement sur des souris xénotreffées, c'est-à-dire infectées par des cellules tumorales issues d'une autre espèce (humaine par exemple). Dans la plupart de ces études le système immunitaire de l'animal a été inhibé (souris « nude », souris sans thymus) afin de prouver que l'effet anti-tumoral constaté ne peut être dû qu'au(x) traitement(s) administré(s).

Nom de l'étude, auteurs et année de publication	Principe	Modèle tumoral à l'étude	Protocole	Résultats
Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. Browder <i>et al.</i> 2000 (44)	Prouver l'effet anti-angiogénique du cyclophosphamide à faible dose sur des cancers résistants aux traitements conventionnels	Souris immunocompétentes greffées de lignées de carcinomes pulmonaires de Lewis ou de cancers du sein EMT-6 préalablement rendues résistantes au traitement	Cyclophosphamide SC 450mg/kg tous les 21 jours <i>versus</i> Cyclophosphamide SC 170mg/kg tous les 6 jours (métronomique)	Le cyclophosphamide métronomique engendre une apoptose 3 fois plus importante des cellules endothéliales de la tumeur => contrôle plus efficace de la croissance tumorale indépendamment du fait que les cellules tumorales soient résistantes aux traitements
Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. Klement <i>et al.</i> 2000 (45)	Prouver la potentialisation des effets anti-angiogéniques de la chimiothérapie métronomique par un anti-VEGFR-2, sans apparition d'effets secondaires toxiques ni de résistance aux traitements	Souris « nude » greffées de lignées cellulaires de neuroblastome (20 souris réparties en 4 groupes)	1 - Groupe témoin (sans traitement) <i>versus</i> 2 - AC DC101 (AC anti-VEGFR-2) 800 µg IP tous les 3 jours <i>versus</i> 3 - Vinblastine : bolus IP 0,75mg/m ² à J0, puis 1mg/m ² /j SC de J1 à J21, puis 1,5mg/m ² IP tous les 3 jours à partir de J21 <i>versus</i> 4- AC DC 101 + Vinblastine selon les mêmes schémas	AC DC 101 seul => inhibition de la croissance tumorale mais de façon transitoire Vinblastine seule => régression de la croissance tumorale mais également transitoire Association AC DC 101 + vinblastine => réponse initiale comparable aux autres groupes mais avec une régression tumorale à long terme : pas de nouvelle croissance tumorale après 3 mois Pas d'augmentation des effets indésirables ni d'acquisition de résistance au traitement

Nom de l'étude, auteurs et année de publication	Principe	Modèle tumoral à l'étude	Protocole	Résultats
Novel use of an established agent : topotecan is anti-angiogenic in experimental Wilms tumor. Soffer <i>et al.</i> 2001 (46)	Prouver l'efficacité du topotécan à faible dose sur l'angiogenèse et la croissance tumorale	Souris sans thymus infectées par des cellules de tumeur de Wilms (32 souris réparties en 6 groupes : 7 dans le groupe témoin et 5 dans chaque groupe traité)	Groupe témoin (sans traitement) <i>versus</i> Topotécan à 0,36mg/kg, 0,6 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg ou 3 mg/kg, 5 jours sur 7 en IP pendant 2 cycles de 2 semaines séparés d'1 semaine sans traitement	Diminution du poids de la tumeur dans chacun des groupes traités par topotécan => diminution de la croissance tumorale Diminution de la vascularisation tumorale et augmentation de l'apoptose des cellules endothéliales dans les groupes traités par topotécan Pas d'effets indésirables observés dans les groupes traités par de faibles doses
Combination antiangiogenic therapy : increased efficacy in a murine model of Wilms tumor. Soffer <i>et al.</i> 2001 (47)	Prouver que l'association de topotécan à faible dose avec un AC anti-VEGF est plus efficace à long terme sur l'inhibition de la croissance tumorale et le développement de métastases que chacun des traitements en monothérapie	Souris sans thymus infectées par des cellules de tumeur de Wilms réparties en 7 groupes : - témoin, traitement de 6 semaines (10 souris) - AC anti-VEGF, traitement de 6 semaines (8 souris) - topotécan, traitement de 6 semaines (9 souris) - AC anti-VEGF + topotécan, traitement de 6 semaines (8 souris) - AC anti-VEGF, traitement de 6 semaines et maintien sans traitement jusqu'à la semaine 8 (8 souris) - topotécan, traitement de 6 semaines et maintien sans traitement jusqu'à la semaine 8 (8 souris) - AC anti-VEGF + topotécan, traitement de 6 semaines et maintien sans traitement jusqu'à la semaine 8 (8 souris)	Groupe témoin (sans traitement) <i>versus</i> AC anti-VEGF A4.6.1 100µg IP 2 jours sur 7 pendant 5 semaines <i>versus</i> Topotécan à 0,36mg/kg, 5 jours sur 7 en IP pendant 2 cycles de 2 semaines séparés d'1 semaine sans traitement <i>versus</i> AC anti-VEGF + topotécan selon les mêmes schémas	Au bout de 6 semaines : diminution de la masse tumorale significative chez les souris traitées, diminution de la vascularisation tumorale et augmentation de l'apoptose des cellules endothéliales dans les groupes traités, dissémination métastatique significativement plus importante dans le groupe témoin Chez les souris maintenues jusqu'à la semaine 8 : reprise de la croissance tumorale importante dans le groupe topotécan, intermédiaire dans le groupe AC anti-VEGF et faible dans le groupe traité par l'association Prolongation de la survie sans métastase grâce à l'association des 2 traitements

Nom de l'étude, auteurs et année de publication	Principe	Modèle tumoral à l'étude	Protocole	Résultats
Combined anti-fetal liver kinase 1 monoclonal antibody and continuous low-dose doxorubicin inhibits angiogenesis and growth of human soft tissue sarcoma xenografts by induction of endothelial cell apoptosis. Zhang <i>et al.</i> 2002 (48)	Prouver l'efficacité de l'association d'un anti-angiogénique (AC DC 101 anti VEGFR-2) à de la doxorubicine à faible dose comme nouvelle thérapie contre le sarcome des tissus mous	Souris immunodéficientes infectées par des cellules humaines de sarcome des tissus mous (rhabdomyosarcome et léiomyosarcome) réparties en 5 groupes (6 à 8 souris par groupe)	Groupe témoin (sans traitement) <i>versus</i> AC DC101 400µg IP tous les 3 jours (7 doses) <i>versus</i> Doxorubicine 6mg/kg IP toutes les 2 semaines (2 doses) <i>versus</i> Doxorubicine 1,2mg/kg IP tous les 3 jours (8 doses) <i>versus</i> DC101 400µg IP + Doxorubicine 1,2mg/kg IP tous les 3 jours (8 doses)	Efficacité supérieure de la doxorubicine à faible dose, par rapport au schéma standard, en termes d'inhibition de la croissance tumorale chez les souris avec un rhabdomyosarcome mais pas chez les souris infectées par des cellules de léiomyosarcome Efficacité supérieure de l'association AC DC 101 et doxorubicine métronomique, par rapport à chacun des groupes en monothérapie, sur l'inhibition de la croissance tumorale chez les deux types cellulaires de sarcome des tissus mous
Topotecan is anti-angiogenic in experimental hepatoblastoma. McCrudden <i>et al.</i> 2002 (49)	Prouver l'effet anti-angiogénique du topotécan métronomique sur un modèle expérimental d'hépatoblastome	Souris sans thymus infectées par des cellules humaines d'hépatoblastome (34 souris réparties en 2 groupes, 10 souris de chaque groupe ont été sacrifiées au bout de 6 semaines alors que les 7 souris restantes de chaque groupe ont été maintenues sans traitement jusqu'à la semaine 8)	Groupe témoin (sans traitement) <i>versus</i> Topotécan à 0,36mg/kg, 5 jours sur 7 en IP pendant 2 cycles de 2 semaines séparés d'1 semaine sans traitement	Au bout de 6 semaines : diminution de la masse tumorale dans le groupe traité mais de manière non significative, inhibition de la néovascularisation et absence de développement de métastases dans les 2 groupes Chez les souris maintenues jusqu'à la semaine 8 : diminution significative de la masse tumorale dans le groupe traité et absence de développement de métastases contrairement au groupe témoin

Nom de l'étude, auteurs et année de publication	Principe	Modèle tumoral à l'étude	Protocole	Résultats
Metronomic therapy with cyclophosphamide induces rat lymphoma and sarcoma regression, and is devoid of toxicity. Rozados <i>et al.</i> 2004 (50)	Prouver l'efficacité et évaluer la toxicité du cyclophosphamide métronomique sur des modèles expérimentaux de lymphome et de sarcome	Rats infectés par des cellules de lymphome et de sarcome répartis en 4 groupes : 2 groupes témoins (7 rats avec un lymphome et 12 avec un sarcome) et 2 groupes traités (6 rats dans le groupe à 10mg/kg et 12 dans celui à 5mg/kg)	2 groupes témoins (sans traitement) <i>versus</i> Cyclophosphamide 10mg/kg IP 3 jours sur 7 <i>versus</i> Cyclophosphamide 5mg/kg IP 3 jours sur 7	Pour les 2 schémas de cyclophosphamide métronomique : éradication des tumeurs (lymphome et sarcome) Pour 100% des rats infectés par des cellules de lymphomes et pour 83% de ceux infectés par des cellules de sarcomes : pas de progression métastatique ni de rechute Aucune perte de poids ni aucun effet indésirable hématologique, cardiaque, hépatique ou rénal n'a été observé
Increased anti-tumor activity of bevacizumab in combination with HIF-1 inhibition. Rapisarda <i>et al.</i> 2009 (38)	Prouver que l'association d'un inhibiteur de l'HIF-1 au bevacizumab augmente l'activité anti-tumorale du bevacizumab	Souris sans thymus « nude » injectées par des cellules U251-HRE de glioblastome (40 souris réparties en 4 groupes)	1 - Groupe témoin (sans traitement) <i>versus</i> 2 - Bevacizumab 5mg/kg IP tous les 3 jours (4 doses) <i>versus</i> 3 - Topotécan 0,5mg/kg/j IP (10 doses) <i>versus</i> 4- Bevacizumab + topotécan selon les mêmes schémas	Inhibition significative de la croissance tumorale avec l'association du topotécan à faible dose quotidienne et du bevacizumab, par rapport au bevacizumab administré seul Pas de potentialisation de l'effet anti-angiogénique du topotécan par l'ajout du bevacizumab

Nom de l'étude, auteurs et année de publication	Principe	Modèle tumoral à l'étude	Protocole	Résultats
Inhibition of tumor angiogenesis by oral etoposide. Panigraphy <i>et al.</i> 2010 (34)	Prouver l'effet anti-angiogénique de l'étoposide seul ou en association avec d'autres anti-angiogéniques	Souris « nude » infectées par des cellules de carcinome pulmonaire de Lewis et de glioblastome U87 réparties en 5 groupes de 8 souris (toute l'étude n'est pas résumée ici)	Groupe témoin (sans traitement) <i>versus</i> Etoposide 10mg/kg/j VO <i>versus</i> Célécoxib 30mg/kg/j VO <i>versus</i> Rosiglitazone 50mg/kg/j VO <i>versus</i> association des 3	Inhibition de la progression tumorale des cellules de carcinome pulmonaire de Lewis et de glioblastome et inhibition du développement de métastases liées au carcinome pulmonaire de Lewis avec l'étoposide Synergie des effets lorsque l'étoposide est administré en association avec d'autres anti-angiogéniques comme le célécoxib ou la rosiglitazone
Metronomic oral topotecan with pazopanib is an active antiangiogenic regimen in mouse models of aggressive pediatric solid tumor. Kumar <i>et al.</i> 2011 (51)	Prouver l'efficacité du topotécan à faible dose seul et en association au pazopanib (un anti-VEGFR-2) sur des modèles de tumeurs solides pédiatriques	Souris « nude » infectées par des lignées cellulaires de neuroblastome, d'ostéosarcome ou de rhabdomyosarcome réparties en 4 groupes de 3 souris	Groupe témoin (sans traitement) <i>versus</i> Topotécan 1mg/kg/j VO <i>versus</i> Pazopanib 150mg/kg/j VO <i>versus</i> Topotécan + Pazopanib	Activité anti-tumorale potentialisée de manière significative par l'association du topotécan avec le pazopanib en comparaison aux autres groupes Effets anti-angiogéniques de ces 2 molécules confirmés Pas d'interactions entre les 2 molécules retrouvées dans les études pharmacocinétiques
Tumor dynamics in response to antiangiogenic therapy with oral metronomic topotecan and pazopanib in neuroblastoma xenografts. Kumar <i>et al.</i> 2011 (52)	Prouver l'efficacité à long terme du topotécan à faible dose seul et en association au pazopanib sur un modèle expérimental de neuroblastome	Souris infectées par des lignées cellulaires de neuroblastome réparties en 4 groupes (4 souris témoins, 8 dans chaque groupe en monothérapie et 12 dans le dernier groupe). Elles ont été traitées pendant 28, 56, ou 80 jours.	Groupe témoin (sans traitement) <i>versus</i> Topotécan 1mg/kg/j VO <i>versus</i> Pazopanib 150mg/kg/j VO <i>versus</i> Topotécan + Pazopanib	Activité anti-angiogénique supérieure lors de l'association des 2 molécules, par rapport aux groupes traités par un seul agent Seules les souris traitées par l'association topotécan + pazopanib ont survécu jusqu'au 80 ^{ème} jour => la combinaison de ces 2 thérapies montre donc une meilleure efficacité à long terme

IP : intrapéritonéal

Tableau 6 : Exemples d'études précliniques sur l'efficacité anti-tumorale de la chimiothérapie métronomique.

Les résultats prometteurs obtenus avec ces études expérimentales ont permis le passage de la chimiothérapie métronomique à une phase d'essais cliniques afin de confirmer le bénéfice attendu avec ce nouveau concept.

2. Etudes cliniques

La chimiothérapie métronomique a d'ores et déjà montré son intérêt chez l'adulte dans plusieurs études de phase II, sur différents types de tumeurs avancées et/ou réfractaires telles que les cancers métastatiques du sein et de la prostate. Des études de phase III sont également en cours dans ce type de cancers de l'adulte (53).

En ce qui concerne la population pédiatrique, la chimiothérapie métronomique est utilisée depuis quelques années dans le traitement de cancers hématologiques comme la leucémie. En effet dans le protocole FRALLE 2000 (French Acute Lymphoblastic Leukaemia), utilisé pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, la phase de maintenance comprend de la 6-mercaptopurine administrée à petites doses et au long cours. De plus, l'étoposide est utilisé en administration quotidienne, à faibles doses *per os*, en phases palliatives de certains cancers comme les neuroblastomes ou les rhabdomyosarcomes.

Pour les tumeurs solides, le développement clinique de la chimiothérapie métronomique en est encore à ses débuts. Le tableau 7 présente, par ordre chronologique de publication, un résumé non exhaustif d'études cliniques réalisées chez des enfants atteints de différents types de tumeurs non hématologiques.

Nom de l'étude, auteurs et année de publication Type d'étude	Protocole utilisé	Type de tumeurs et nombre de patients	Résultats	
Concomitant radiotherapy and metronomic temozolomide in pediatric high-risk brain tumors. Sterba <i>et al.</i> 2002 (54) Phase I/II	Radiothérapie + Temozolomide 90mg/m ² /j VO pendant 42j	Tumeurs cérébrales de mauvais pronostic n=8	TR : 75 %	RC : 3/8 RP : 3/8 (seulement 6 réponses sont documentées)
Phase I study of oral cyclophosphamide and oral topotecan for children with recurrent or refractory solid tumors. Bowers <i>et al.</i> 2004 (55) Phase I	Cyclophosphamide 50mg/m ² /j VO puis 8 à 12h après, Topotécan 0,8mg/m ² /j VO pendant 10j, 14j ou 17j	Tumeurs solides réfractaires ou en rechutes n=16 (âge < 18ans) (6 traités pendant 10j) (6 traités pendant 14j) (4 traités pendant 17j)	TR : 6 % BC : 31 %	RP : 1/16 MS : 4/16 MP : 11/16 La durée de traitement recommandée est de 14j. Neutropénie réversible : seule toxicité limitante
A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. Kieran <i>et al.</i> 2005 (56) Phase I/II	Thalidomide (3 à 24mg/kg/j VO en continu) Célécoxib (100 à 400mg 2 fois/j VO en continu) Etoposide (50mg/m ² /j VO en continu) en alternance toutes les 3 sem. avec Cyclophosphamide (2,5mg/kg/j VO en continu) Durée : 6 mois	Tumeurs réfractaires ou en rechutes n=20	TR : 15 % BC : 50 %	RC : 0/20 RP : 3/20 MS : 10/20 dont 7 > 6 mois MP : 8/20
A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. Stempak <i>et al.</i> 2006 (57) Etude pilote	Célécoxib (250mg/m ² 2 fois/j VO en continu) + Vinblastine (1mg/m ² IV 3 fois par sem.) <i>versus</i> Célécoxib (250mg/m ² 2 fois/j VO en continu) + Cyclophosphamide (30mg/m ² /j VO en continu)	Tumeurs réfractaires ou en rechutes n=33	TR : 0 % BC : 17 %	RC : 0/17 RP : 0/17 MS : 9/17 dont 3 > 6 mois MP : 8/17
			TR : 0 % BC : 6 %	RC : 0/16 RP : 0/16 MS : 7/16 dont 1 > 6 mois MP : 9/16

Nom de l'étude, auteurs et année de publication Type d'étude	Protocole utilisé	Type de tumeurs et nombre de patients	Résultats	
<p>Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study. Sterba <i>et al.</i> 2006 (58)</p> <p>Etude pilote</p>	<p>Protocole COMBAT : Acide rétinoïque (VO en continu) + Célécoxib (VO en continu) pendant 2 sem. puis arrêt pendant 2 sem. ; en association avec Etoposide (VO en continu pendant 21j) en alternance avec Temozolomide (VO en continu pendant 42j) Durée : 1 an</p>	<p>Tumeurs réfractaires ou en rechutes ou tumeurs à haut risque de rechute n=22</p>	<p>TR : 32% BC : 77%</p>	<p>RC : 3/22 RP : 4/22 MS : 11/22 dont 10 > 6 mois MP : 4/22</p> <p>Bonne tolérance (effets indésirables mineurs)</p>
<p>Phase II study of metronomic chemotherapy with thalidomide, carboplatin-vincristine-fluvestatin in the treatment of brain stem tumors in children. Lopez-Aguilar <i>et al.</i> 2008 (59)</p> <p>Phase II</p>	<p>4 cycles de chimiothérapies tous les 28j : Carboplatine 350mg IV J1 et J15 Vincristine 2mg/m² IV J1 et J15 Fluvestatine 8mg/kg/j VO J1 à J14 Thalidomide 3mg/kg/j VO J15 à J28 suivi d'une radiothérapie et de 4 cycles de cette même chimiothérapie</p>	<p>Tumeurs du tronc cérébral n=9 (âge < 17ans)</p>	<p>TR : 78 %</p>	<p>RC : 0/9 RP : 7/9 MS : 0/9 MP : 2/9</p> <p>L'association de la chimiothérapie métronomique augmente la survie.</p>
<p>Feasibility of metronomic maintenance chemotherapy following high-dose chemotherapy for malignant central nervous system tumors. Choi <i>et al.</i> 2008 (60)</p> <p>Phase I/II</p>	<p>3 cycles de 9 sem. de traitement (S1 à S27) : Etoposide (50mg/m²/j VO S1 à S3, S10 à S12, S19 à S21) + Cyclophosphamide (2,5mg/kg/j VO S4 à S6, S13 à S15, S22 à S24) + Temozolomide (90mg/m²/j VO S7 à S9, S16 à S18, S25 à S27) + Acide rétinoïque (100mg/m²/j ou 5,33mg/kg/j si poids < 12kg VO S1 à S3, S7 à S9, S13 à S15, S19 à S21, S25 à S27) +/- Célécoxib (100mg 2 fois/j VO S4 à S6, S10 à S12, S16 à S18, S22 à S24)</p>	<p>Tumeurs cérébrales réfractaires ou en rechutes ou tumeurs cérébrales à haut risque de rechute n=10 (âge < 5ans)</p>	<p>TR : 20% BC : 80%</p>	<p>RC : 0/10 RP : 2/10 MS : 6/10 dont 6 > 6 mois MP : 2/10</p> <p>Peu de toxicités observées</p>

Nom de l'étude, auteurs et année de publication Type d'étude	Protocole utilisé	Type de tumeurs et nombre de patients	Résultats	
Metronomic etoposide cyclophosphamide celecoxib regimen given to children and adolescents with refractory cancer: a preliminary monocentric study. André <i>et al.</i> 2008 (61) Phase I/II	Célécoxib (100-400mg/j VO en continu) (J1 à J28) + Etoposide (25mg/m ² /j VO en continu) pendant 2 sem. (J1 à J14) en alternance avec Cyclophosphamide (25mg/m ² /j VO en continu) pendant 2 sem. (J15 à J28) Durée : 2 ans	Tumeurs réfractaires ou en rechutes ou tumeurs à haut risque de rechute n=17	TR : 0 % BC : 35 %	RC : 0/17 RP : 0/17 MS : 12/17 dont 6 > 6 mois MP : 5/17 Pour 4 patients : diminution voire arrêt des antalgiques Pas de toxicité majeure
Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy. Klingebiel <i>et al.</i> 2008 (62) Phase III	Thiotépa (DT=600mg/m ² IV) + Cyclophosphamide (DT=4500mg/m ² IV) en alternance avec Melphalan (DT=120mg/m ² IV) + Etoposide (DT=1800mg/m ² IV) <i>versus</i> 4 cycles Trofosfamide* (10j 2x75mg/m ² /j VO) + Etoposide (10j 2x25mg/m ² /j VO) et 4 cycles Trofosfamide* (10j 2x75mg/m ² /j VO) + Idarubicine (10j 4x5mg/m ² /j VO)	Sarcomes des tissus mous n=45 (âge < 22ans) Sarcomes des tissus mous n=51 (âge < 22ans)		Survie globale à 5 ans : 27 % Survie globale à 5 ans : 52 %
A phase II study of metronomic oral topotecan for recurrent childhood brain tumors. Minturn <i>et al.</i> 2011 (63) Phase II	Topotécan 0,8mg/m ² /j VO en continu pendant 21j, répété tous les 28j	Tumeurs cérébrales réfractaires ou en rechute n=26 (âge < 21ans)	TR : 7 % BC : 23 %	RC : 0/26 RP : 2/26 MS : 4/26 MP : 20/26 Quelques EI hématologiques
Pilot study of a pediatric metronomic 4-drug regimen. André <i>et al.</i> 2011 (64) Etude pilote	Cycles de 56j : Vinblastine 3mg/m ² /sem. IV J1 à J49 Cyclophosphamide 30mg/m ² /j VO J1 à J21 Méthotrexate 10mg/m ² 2fois/sem. VO J21 à J42 Célécoxib 100 à 400mg 2 fois/j VO J1 à J56	Tumeurs réfractaires ou en rechutes n=16 (âge < 20ans)	TR : 25 % BC : 25 %	RC : 3/16 RP : 1/16 MS : 0/16 MP : 12/16 Bonne tolérance

Nom de l'étude, auteurs et année de publication Type d'étude	Protocole utilisé	Type de tumeurs et nombre de patients	Résultats	
Children treated with metronomic chemotherapy in a low-income country: METRO-MALI-01. Fousseyni <i>et al.</i> 2011 (65) Etude pilote	Plusieurs cycles de chimiothérapie : Vincristine 1,5mg/m ² IV J1, J8, J15, J22 (1 ^{er} cycle) puis J1, J29 (cycles suivants) + Cyclophosphamide 25mg/m ² /j VO J1 à J21 + Méthotrexate 15mg/m ² 2fois/sem. VO J21 à J42 suivi d'une semaine sans traitement	Tumeurs réfractaires n=12 (âge < 7ans) dans des pays en voie de développement dont 6 tumeurs de Wilms et 5 rétinoblastomes	TR : 0 % BC : 58 %	RC : 0/12 RP : 0/12 MS : 7/12 dont 3 > 6mois MP : 5/12 Bonne tolérance
Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. Peyrl <i>et al.</i> 2012 (66) Phase I/II	Bevacizumab 10mg/kg IV toutes les 2 sem. + Thalidomide (1,5 à 8mg/kg VO en continu) + Célécoxib (50 à 400mg 2 fois/j VO en continu) + Fénofibrate (90mg/m ² /j VO en continu) + alternance de cycles de 21 jours : Etoposide (10 à 50mg/m ² /j VO en continu) en alternance avec Cyclophosphamide (0,5 à 2,5mg/kg/j VO en continu)	Tumeurs cérébrales embryonnaires en rechute n=16 (âge < 27ans) dont 7 médulloblastomes (MB) et 4 tumeurs neuro-ectodermiques primitives (PNET)		OS à 6 mois : 100 % MB <i>versus</i> 75 % PNET OS à 12 mois : 86 % MB <i>versus</i> 0 % PNET OS à 24 mois : 69 % MB EFS à 6 mois : 100 % MB <i>versus</i> 0 % PNET EFS à 12 mois : 86 % MB <i>versus</i> 0 % PNET EFS à 24 mois : 69 % MB
Treatment with topotecan plus cyclophosphamide in children with first relapse of neuroblastoma. Ashraf <i>et al.</i> 2013 (67) Etude rétrospective	Plusieurs cycles de : Topotécan 0,75 mg/m ² /j IV + Cyclophosphamide VO 250mg/m ² /j pendant 5 j toutes les 3 à 4 sem.	Neuroblastome réfractaire ou en rechute (1 ^{ère} rechute) n=27 (âge < 11ans)		RC : 6/27 RP : 7/27 RM : 4/27 MS : 1/27 MP : 9/27 EFS à 3 ans : 11 % OS à 3 ans : 33 %
Preliminary evaluation of children treated with metronomic chemotherapy and valproic acid in a low-income country: METRO-MALI-02. Fousseyni <i>et al.</i> 2013 (68) Etude pilote	Plusieurs cycles de chimiothérapie : Vincristine 1,5mg/m ² IV J1, J8, J15, J22 (1 ^{er} cycle) puis J1, J29 (cycles suivants) + Cyclophosphamide 25mg/m ² /j VO J1 à J21 + Méthotrexate 15mg/m ² 2fois/sem. VO J21 à J42 + Acide valproïque 30mg/kg/j VO en continu suivi d'une semaine sans traitement	Tumeurs réfractaires n=7 (âge < 12ans) dans des pays en voie de développement dont 5 rétinoblastomes	TR : 29 % BC : 43 %	RC : 0/7 RP : 2/7 (durée > 2ans) MS : 1/7 MP : 3/7 (1 perdu de vue)

Nom de l'étude, auteurs et année de publication Type d'étude	Protocole utilisé	Type de tumeurs et nombre de patients	Résultats
A phase II trial of a multi-agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer. Robison <i>et al.</i> 2014 (69) Phase II	Thalidomide (3 à 24mg/kg VO en continu) + Célécoxib (100 à 400mg 2fois/j VO en continu) + Fénofibrate (90mg/m ² /j VO en continu) + alternance de cycles de 21 jours : Etoposide (50mg/m ² /j VO en continu) en alternance avec Cyclophosphamide (0,5 à 2,5mg/kg/j VO en continu)	Tumeurs réfractaires ou en rechutes n=97 (âge < 21ans)	TR : 13 % BC : 50 % RC : 1/97 RP : 12/97 MS : 36/97 MP : 47/97 (1 non évaluable) Bonne tolérance
Radiation therapy and concurrent topotecan followed by maintenance triple anti-angiogenic therapy with thalidomide, etoposide, and celecoxib for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. Porkholm <i>et al.</i> 2014 (70) Phase I/II	Radiothérapie seule Radiothérapie (avec Topotécan IV 0.5mg/m ² avant chaque séance) puis : Thalidomide 1 à 6 mg/kg/j VO + Etoposide 20 à 70 mg/m ² /j VO + Célécoxib 230mg/m ² /j ou 7mg/kg/j VO	Gliome infiltrant du tronc cérébral, groupe témoin n=8 (âge < 15) Gliome infiltrant du tronc cérébral, groupe avec chimiothérapie n=41 (âge < 16)	OS à 12 mois : 50 % OS à 24 mois : 0 % OS à 12 mois : 61 % (pas de différence significative) OS à 24 mois : 17 % Bonne tolérance Bonne qualité de vie

BC : bénéfique clinique ; DT : dose totale ; EFS : « event free survival », survie sans progression ; EI : effets indésirables ; j : jour ; MP : maladie progressive ; MS : maladie stable ; OS : « overall survival », survie globale ; RC : réponse complète ; RM : réponse mixte ; RP : réponse partielle ; sem. : semaine ; TR : taux de réponse

* Trofosfamide : agent alkylant (moutarde à l'azote) non disponible en France

Tableau 7 : Exemples d'études cliniques sur la chimiothérapie métronomique.

Plusieurs équipes ont donc exploré le potentiel de la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique. Un grand nombre d'études présentées ici utilise le cyclophosphamide par voie orale administré tous les jours sur de longues périodes. Cette propension est confirmée par une analyse des publications sur la chimiothérapie métronomique, menée par K. Lien *et al.* entre janvier 2000 et avril 2012 (71). En ce qui concerne les traitements associés aux agents anti-cancéreux conventionnels, le célécoxib, un anti-inflammatoire agissant en inhibant la cyclo-oxygénase de type 2, est souvent utilisé. Ce dernier a été sélectionné pour son très bon profil de tolérance et pour ses effets anti-angiogéniques (25).

Sterba *et al.* ont montré dès 2002 l'apport du temozolomide métronomique en association à la radiothérapie dans le traitement de tumeurs cérébrales (54). Ensuite, l'étude menée par Kieran *et al.* a été l'une des premières à utiliser un protocole comprenant quatre agents (le thalidomide, le célécoxib, l'étoposide et le cyclophosphamide) pour une durée de six mois chez des patients avec des tumeurs réfractaires ou en rechute (56). L'équipe d'André *et al.* a confirmé la faisabilité d'un tel traitement en utilisant un protocole d'administration similaire mais sans thalidomide (61). L'équipe de Stempak *et al.* a comparé l'association célécoxib et vinblastine à l'association célécoxib et cyclophosphamide (57). Même si aucune différence significative n'a été mise en évidence, les deux traitements ont été bien tolérés.

L'équipe de Sterba *et al.* a été en réalité la première à publier une étude sur un traitement de poly-chimiothérapie métronomique (58). Ce protocole, appelé COMBAT (« combined oral maintenance biodifferentiating and antiangiogenic therapy »), associe l'acide rétinoïque, l'étoposide, le temozolomide et le célécoxib chez vingt-deux patients traités pendant un an. Ainsi, neuf patients sur quatorze avec une maladie en rechute présentaient une stabilisation de leur maladie, voire une rémission clinique pour des durées parfois plus longues que celles obtenues avec les traitements conventionnels. De plus, une bonne tolérance et une très bonne compliance au traitement ont été rapportées. Le protocole COMBAT a été utilisé depuis dans d'autres études cliniques. Deux ans plus tard, l'étude réalisée par Choi *et al.* a montré l'intérêt d'une association thérapeutique semblable comme traitement d'entretien chez des enfants porteurs de tumeurs cérébrales à haut risque de rechute (60). Les dix patients âgés de moins de cinq ans débutaient, peu après une chimiothérapie à hautes doses, une chimiothérapie métronomique à base d'acide rétinoïque, de célécoxib, de temozolomide, d'étoposide et de cyclophosphamide. Huit patients, dont six avec des

maladies métastatiques, avaient au moins une maladie stabilisée avec un recul de vingt mois et les dix patients étaient tous en vie. De plus, chez certains patients la tumeur restait stable même après l'arrêt de la chimiothérapie métronomique.

Une étude de phase III, menée par Klingebiel *et al.* sur quatre-vingt-treize patients porteurs de sarcomes des tissus mous, compare la chimiothérapie à hautes doses à une chimiothérapie métronomique. Une amélioration significative de la survie globale à cinq ans pour les patients traités par voie orale a été observée (62).

Plus récemment, Fousseyni *et al.* ont conduit deux études pilotes sur la chimiothérapie métronomique dans les pays en voie de développement (65) (68). Dans la première, même si aucune réponse complète ni partielle n'a été observée grâce à l'association de cyclophosphamide et de méthotrexate par voie orale, sept patients ont eu une stabilisation de leur maladie (dont trois pendant plus de six mois). L'étude METRO-MALI-02 qui utilise le même protocole mais avec en plus de l'acide valproïque par voie orale en continu, a permis l'obtention de deux réponses partielles pendant plus de deux ans.

Ainsi, les études pédiatriques récentes sur l'utilisation de la chimiothérapie métronomique, avec des protocoles de traitement très variés, montrent un intérêt indiscutable de cette approche. Elles confirment la possibilité de contrôler pour des périodes prolongées des maladies réfractaires aux traitements conventionnels et l'intérêt d'utiliser des associations de plusieurs agents (72). Des études randomisées avec des cohortes plus grandes permettraient de confirmer l'apport de la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique en tant que traitement d'entretien ou de thérapie dite de sauvetage en cas de rechute tumorale. Néanmoins, la faible fréquence des cancers pédiatriques limite la possibilité d'atteindre ce type de cohorte.

Par ailleurs, d'autres études sont en cours comme le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) nommé SFCE-Metro 01 mené par une équipe de Marseille. Il est actuellement mis en place au niveau national et notamment au CHU de Rennes (73). C'est une étude de phase II multicentrique, non comparative, non randomisée, dont l'objectif

Il est prévu d'inclure au minimum 60 patients avec 10 patients dans chacun des groupes suivants : épendymome, autres tumeurs cérébrales malignes, neuroblastome, sarcome des tissus mous, sarcomes des os (Ewing et ostéosarcome) et divers tumeurs malignes extra-crâniennes.

Les résultats de ce PHRC ne sont pas encore connus. La clôture des inclusions est prévue pour la fin de l'année 2014 et celle de l'étude pour 2015.

D. Intérêts et limites de la chimiothérapie métronomique

La chimiothérapie métronomique suscite un grand intérêt ces dernières années car elle présente de nombreux avantages par rapport aux traitements anti-cancéreux conventionnels. Cependant, elle soulève des interrogations qui doivent être étudiées afin d'optimiser son utilisation.

Concernant le mécanisme d'action, la chimiothérapie métronomique agit principalement sur l'environnement tumoral contrairement aux chimiothérapies conventionnelles qui visent directement les cellules cancéreuses. Ce changement de cible va entraîner plusieurs avantages :

- pas de limitation à certains types histologiques tumoraux car toutes les tumeurs solides sont dépendantes du maintien d'une vascularisation fonctionnelle ;
- pas de nécessité de fortes doses puisque la cellule endothéliale est plus sensible aux agents de chimiothérapie que les cellules tumorales ;
- apparition moins rapide de résistance car les cellules endothéliales sont génétiquement plus stables que les cellules tumorales ;
- possibilité d'association avec d'autres thérapies anti-angiogéniques, d'autres cytotoxiques, avec des thérapies ciblées ou encore avec de la radiothérapie ce qui permet d'augmenter l'efficacité anti-tumorale grâce à la normalisation du réseau vasculaire tumoral ;
- action plus importante sur le développement des métastases et contrôle de la progression tumorale permettant son utilisation dans un cadre palliatif. (25) (26) (30) (72)

Cependant, cette nouvelle approche thérapeutique possède également des limites. En effet, la chimiothérapie métronomique a montré une faible activité anti-tumorale en clinique. La destruction des cellules cancéreuses repose principalement sur la destruction des vaisseaux tumoraux environnant. Lorsque la maladie cancéreuse a diminué, la survie des cellules résiduelles ne dépend plus des vaisseaux. La chimiothérapie métronomique ne serait

donc pas capable d'éradiquer complètement la maladie existante. Elle permettrait seulement de la transformer en maladie chronique maintenue à un niveau minimal, dans un état de dormance tumorale. Même si une élimination des cellules cancéreuses résiduelles serait possible grâce aux autres mécanismes d'action de la chimiothérapie métronomique (stimulation de la réponse immunitaire, induction de la dormance tumorale, effet 4D), le concept de guérir la maladie pourrait se transformer en celui de contrôler la maladie sur de longues périodes et ainsi de la « chroniciser » (72).

C'est une des raisons qui explique que la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique ne soit utilisée essentiellement que pour traiter des tumeurs réfractaires ou en rechute et qu'elle ne soit pas proposée en première ligne de traitement. Les connaissances actuelles en oncologie montrent que la présence de la tumeur n'est pas incompatible avec la survie des patients. Par conséquent, il ne serait pas toujours nécessaire de viser l'éradication complète de la tumeur. L'objectif pourrait être de diminuer autant que possible la charge tumorale et de maintenir cet effet à long terme, ce qui serait réalisable avec la chimiothérapie métronomique (22).

L'apparition de résistances au traitement serait moins rapide qu'avec les chimiothérapies conventionnelles mais des mécanismes d'échappement aux traitements anti-angiogéniques ont cependant été identifiés :

- sélection de mutants cellulaires tumoraux résistants à l'hypoxie et donc moins dépendants de l'angiogénèse tumorale ;
- enrichissement tumoral progressif : les vaisseaux tumoraux hétérogènes sont détruits par la chimiothérapie métronomique, il ne reste alors plus que des vaisseaux dits matures et couverts de péricytes qui sont moins sensibles aux traitements anti-angiogéniques ;
- redondance des facteurs pro-angiogéniques, notamment aux stades avancés des cancers (23).

L'impact de la résistance au traitement métronomique est à approfondir. L'association de différents agents de chimiothérapie pourrait limiter ces phénomènes mais la place de ces thérapeutiques par rapport à la chimiothérapie métronomique reste à préciser (72).

Concernant l'évaluation de la réponse aux traitements métronomiques par des marqueurs biologiques, plusieurs équipes ont tenté de trouver des marqueurs prédictifs d'efficacité. Par exemple, les taux de thrombospondine et de VEGF sériques ont été étudiés pour évaluer la réponse à la chimiothérapie métronomique mais ceux-ci n'étaient pas toujours bien corrélés à la réponse tumorale. Le dosage des cellules endothéliales périphériques et circulantes pourrait constituer un biomarqueur pour le suivi ainsi que pour la détermination de la dose optimale de ces traitements mais leurs valeurs pronostiques doivent être confirmées et leurs méthodes de dosages établies de manière consensuelle (23) (72).

Comme on l'a vu précédemment, la chimiothérapie métronomique possède un très bon profil de tolérance. Les agents anti-cancéreux étant utilisés à faibles doses, ils se révèlent moins toxiques pour les patients.

Les effets secondaires liés aux traitements constituent un des problèmes majeurs de la chimiothérapie conventionnelle. Ils peuvent en effet amener le prescripteur à diminuer les doses et donc potentiellement diminuer l'activité anti-tumorale de la molécule, voire même aboutir à des arrêts de traitements. Les complications iatrogènes les plus fréquemment retrouvées avec les traitements conventionnels sont l'anémie, la thrombopénie, la neutropénie, les nausées et vomissements, l'alopecie ou encore les mucites. C'est pourquoi les protocoles de chimiothérapie standard associent des traitements de support comme des facteurs de croissance, des anti-infectieux ou des anti-émétiques. Non seulement les effets iatrogènes sont délétères pour le malade mais les soins de support ne sont pas non plus sans effets secondaires. La chimiothérapie métronomique a donc l'avantage de s'affranchir des traitements de support et d'être en plus moins toxique pour le patient. Elle sera donc un traitement intéressant à considérer pour des patients fragiles et non éligibles à une chimiothérapie à hautes doses, ou encore pour des patients ayant eu de nombreux effets indésirables lors de leurs précédentes cures et pour lesquels on peut parfois se trouver dans une impasse thérapeutique (25) (26) (30) (71) (72).

Cependant, même si les études publiées à ce jour montrent une très bonne tolérance immédiate avec de rares effets secondaires limités le plus souvent à des toxicités de grade 1 ou 2 (nausées, vomissements, toxicités hématologiques, fatigue), on ne connaît pas encore les conséquences d'un traitement par chimiothérapie métronomique à long terme (26) (28). Tout comme les chimiothérapies conventionnelles ont montré des effets indésirables lors d'expositions prolongées (toxicité cardiaque des anthracyclines par exemple), les traitements anti-angiogéniques pourraient eux aussi être toxiques à long terme. Une étude de ces toxicités doit être réalisée en oncologie pédiatrique où il est important d'explorer notamment le risque potentiel sur la maturation du système nerveux central ou la croissance ostéo-articulaire puisque ces phénomènes sont en partie dépendants de l'angiogenèse, même si les mécanismes physiologiques de l'angiogenèse peuvent différer de la néo-angiogenèse tumorale (29) (32). A noter qu'un cas d'hématome sous-dural a été rapporté chez un enfant traité par chimiothérapie métronomique pour un médulloblastome (74). Par ailleurs, un taux élevé de dose cumulée d'étoposide ou de temozolomide pourrait mener au développement de leucémies secondaires. Néanmoins, le but du traitement lors d'une prise en charge palliative est de stabiliser la maladie. L'objectif premier n'est pas de guérir le patient et par conséquent le développement d'effets secondaires à long terme ne constitue pas une des principales préoccupations (23) (26). Des études de phase III avec des cohortes de patients plus importantes pourront mettre en évidence ces éventuelles toxicités à long terme. Une surveillance attentive des effets secondaires lors de l'administration au long cours de chimiothérapie métronomique est donc nécessaire (30).

Par ailleurs, la plupart des traitements utilisés pour la chimiothérapie métronomique est administrée *per os* ce qui laisse la possibilité d'un traitement à domicile. Les avantages de la voie orale comparée à la voie intraveineuse sont multiples :

- diminution des temps de séjours à l'hôpital : moins de contraintes,
- poursuite de la vie quotidienne, maintien d'activités normales : moins de stress, de fatigue,
- pas de pose de chambre implantable ni d'injections intraveineuses : diminution du risque infectieux.

Ces avantages, associés à la bonne tolérance, permettent d'augmenter considérablement la qualité de vie des enfants et de leur entourage (72).

Cependant, l'administration par voie orale pose également quelques problèmes, notamment dans une population pédiatrique. Tout d'abord, les médicaments anti-cancéreux commercialisés sous forme orale sont limités et souvent réservés à des patients adultes. Il y a peu de formes adaptées aux enfants en bas âge disponibles sur le marché. C'est pourquoi il est souvent nécessaire que les hôpitaux préparent eux-mêmes des suspensions buvables d'agents cytotoxiques, ce qui n'est pas toujours aisément réalisable (28). De plus, les traitements oraux nécessitent une éducation thérapeutique plus importante que pour la voie intraveineuse : heure(s) de prise, modalités d'administration (protection vis-à-vis du traitement cytotoxique), attitude en cas d'oubli, modalités de conservation, etc. Enfin, il faut faire attention au risque de banalisation. Les patients (ou leur famille) peuvent considérer à tort que des médicaments qui ne sont pas administrés par voie intraveineuse à l'hôpital sont moins puissants ou encore que leur maladie est moins grave, ce qui peut engendrer une mauvaise observance au traitement.

Un autre avantage de la chimiothérapie métronomique réside dans son coût qui est inférieur à celui d'une chimiothérapie conventionnelle. En effet, les molécules utilisées sont souvent des molécules anciennes (par exemple le cyclophosphamide) et sont disponibles à des prix inférieurs aux nouvelles thérapeutiques anti-cancéreuses. De plus, la chimiothérapie étant moins toxique, l'absence de traitement de support associé ainsi que la baisse des hospitalisations liées aux toxicités des traitements diminuent également le coût de la prise en charge. Enfin, la possibilité d'un traitement à domicile et donc la diminution des séjours à l'hôpital, diminue également le coût global (25) (71).

Enfin, un des avantages de la chimiothérapie métronomique est son application aux pays en voie de développement. En effet, son faible coût et sa toxicité limitée en font une option intéressante pour ces pays. Les pays en voie de développement manquent de moyens et leurs centres de soins sont peu répandus. Il est souvent difficile pour les patients issus de

zones rurales d'accéder aux centres de soins et cela entraîne des abandons de traitement. La possibilité d'un traitement peu coûteux à domicile et moins toxique, avec par conséquent moins d'hospitalisation, est donc une thérapeutique en émergence dans ces pays. Des essais cliniques, tels que les études METRO-MALI, confirment cet intérêt de la chimiothérapie métronomique (27) (65) (68) (75).

E. Perspectives

Les résultats obtenus avec la chimiothérapie métronomique montrent son potentiel dans le traitement des cancers mais il reste encore des points à mieux définir afin d'optimiser son utilisation en oncologie pédiatrique.

Aux difficultés déjà soulevées telles que l'étude des toxicités à long terme, la nécessité de biomarqueurs prédictifs d'efficacité ou encore l'apparition de résistance au traitement, s'ajoute la nécessité de définir le cadre thérapeutique de la chimiothérapie métronomique.

Des études cliniques sur des cohortes de patients plus importantes sont actuellement en cours et permettront de mieux définir les molécules à utiliser selon le type de tumeur, le nombre d'agents thérapeutiques à administrer, leurs posologies, leurs rythmes d'administration et leurs associations éventuelles à d'autres thérapies (26).

Des études sur les associations de la chimiothérapie métronomique avec d'autres thérapies ont déjà été publiées et d'autres sont actuellement en cours. L'association à d'autres traitements anti-angiogéniques comme le célécoxib (inhibiteur de la cyclo-oxygénase de type 1) a d'ores et déjà prouvé son intérêt. Les études sur d'autres molécules comme l'acide valproïque, ou les statines sont plus rares (27). Des stratégies associant de la chimiothérapie conventionnelle, de la radiothérapie ou encore des thérapies ciblées sont en cours d'évaluation mais les combinaisons possibles sont nombreuses d'où la nécessité de définir un cadre selon le type de tumeur à traiter (29).

La durée de traitement doit également être définie. A l'heure actuelle, le traitement est en général poursuivi jusqu'à progression de la maladie mais il serait intéressant de définir pour chaque type tumoral quand et comment le traitement doit être arrêté (53).

L'utilisation des thérapies métronomiques se limite généralement aux tumeurs réfractaires ou en rechute. Cependant, des études sur son intérêt en tant que traitement d'entretien dans des tumeurs à haut risque de rechute après la fin d'un traitement de première ligne sont prometteuses (27) et nécessitent d'être approfondies.

Dans les années à venir les études cliniques devraient permettre de répondre à ces interrogations et ainsi mieux définir l'utilisation de la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique.

IV. ILLUSTRATION DE LA CHIMIOTHERAPIE METRONOMIQUE AU CHU DE RENNES

Le centre hospitalier universitaire de Rennes est divisé en plusieurs sites. Les deux principaux sont Pontchaillou et l'Hôpital Sud. À l'hôpital Sud sont regroupés les services de gynécologie-obstétrique, certaines activités de médecine et de chirurgie adulte et les services destinés aux soins médicaux et chirurgicaux de l'enfant. Un service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, qui comprend un secteur protégé pour les patients greffés, accueille les enfants atteints de cancer.

Une trentaine de patients suivis à l'Hôpital Sud ont été sélectionnés dans ce travail pour illustrer l'utilisation de la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique. Les cas présentés concernent des enfants qui, entre janvier 2010 et août 2014, ont reçu une chimiothérapie métronomique ou un traitement pouvant être apparenté à de la chimiothérapie métronomique. Ils ont été classés en fonction des protocoles qu'ils ont reçus.

A. Patients traités par des cytotoxiques administrés en intraveineux sur un rythme hebdomadaire

Les enfants présentés dans le tableau 8 ont été traités par des cytotoxiques en intraveineux administrés de façon hebdomadaire. Même s'ils n'ont pas reçu de traitement par voie orale, ce type de schéma, de par son rythme d'administration régulier, s'apparente à de la chimiothérapie métronomique.

Trois patients ont un profil commun puisqu'ils ont tous reçu, en deuxième ligne d'un traitement de glioblastome des voies optiques, de la vinblastine en IV à la dose de 6 mg/m²/semaine. Ces enfants, âgés de 8 à 12 ans au moment de l'initiation du protocole hebdomadaire, ont tous été traités en première ligne selon le protocole SIOP LGG 2004. Ce protocole est issu d'un essai clinique de phase III randomisé, comparant deux chimiothérapies d'induction par vincristine et carboplatine, avec ou sans étoposide, chez des

patients jeunes ayant un gliome de bas grade (76). Ce schéma thérapeutique a permis de stabiliser la maladie chez deux patients.

Un autre enfant, âgé de 4 ans et porteur d'une tumeur pulmonaire, a été traité avec de la vinblastine IV à 6 mg/m²/semaine dans un protocole de première ligne qui associe également du méthotrexate hebdomadaire. Le traitement a duré environ 9 mois et a permis la diminution des lésions tumorales avant la chirurgie d'exérèse.

L'association d'irinotécan et de vincristine en troisième ligne de traitement d'un rhabdomyosarcome de la cuisse a abouti à une rémission chez un patient âgé de 1 an.

La dernière enfant, âgée de 8 ans, était suivie pour un angiosarcome cardiaque métastatique. Une chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire a été instaurée à visée palliative mais n'a pas permis de stopper la progression tumorale.

Initiales du patient et date de naissance	Diagnostic	Histoire de la maladie	Traitement métronomique	Ligne de traitement	Historique du traitement métronomique	Age au début du traitement métronomique	Remarques	Raison de l'arrêt et poursuite de la prise en charge
B.J. né le -/-/2001	glioblastome des voies optiques	11/2006 à 04/2008 : traitement selon le protocole SIOP LGG 2004 (vincristine IV + carboplatine IV), arrêt à la semaine 67 pour allergie au carboplatine 05/2008 : rémission partielle 06/2008 : maladie stable 08/2012 : progression tumorale au niveau des voies optiques 11/09/2012 : début de traitement par vinblastine IV hebdomadaire 15/11/2012 : diminution des lésions tumorales	<i>vinblastine IV 6 mg/m²/semaine</i>	2ème ligne	11/09/2012 : cure n°1 ... traitement pendant un an jusqu'en 09/2013	10 ans		maladie stable
P.L. né le -/-/2003	glioblastome des voies optiques	02/2011 : diagnostic de glioblastome des voies optiques 04/2011 à 11/2011 : traitement selon le protocole SIOP LGG 2004 (vincristine IV + carboplatine IV) 11/2011 : arrêt du protocole SIOP LGG 2004 pour toxicité au carboplatine 01/2012 à 05/2012 : acuité visuelle stable 22/05/2012 : début de traitement par vinblastine IV hebdomadaire 21/06/2013 : IRM conclut à une stabilité de la maladie 13/06/2014 : IRM conclut à une stabilité de la maladie	<i>vinblastine IV 6 mg/m²/semaine</i>	2ème ligne	22/05/2012 : cure n°1 ... une cinquantaine de cures au total jusqu'au 31/05/2013	8 ans		maladie stable
G.S. né le -/-/2000	glioblastome du mésencéphale, du tronc cérébral et des voies optiques	2007 : diagnostic d'astrocytome pilocytique et ventriculocisternostomie 05/2009 : lente progression de la lésion mésencéphalique (astrocytome pilocytique) 13/01/2011 : biopsie d'une lésion tumorale infiltrante du tronc cérébral et plastie d'agrandissement des méninges 09/06/2011 : traitement selon le protocole SIOP LGG 2004 (vincristine IV + carboplatine IV) 06/01/2012 : arrêt du traitement devant une toxicité hématologique et une absence d'efficacité 04/02/2013 : progression tumorale sans mise en jeu du pronostic vital 07/03/2013 : début de traitement par vinblastine IV hebdomadaire, 1 an de traitement prévu 14/06/2013 : IRM conclut à une stabilité tumorale 15/11/2013 : IRM conclut à une stabilité tumorale 28/01/2014 : progression tumorale au niveau du tronc cérébral 17/02/2014 : traitement de 3ème ligne par Irinotecan IV et bevacizumab IV	<i>vinblastine IV 6 mg/m²/semaine (puis diminué à 4 mg/m²/semaine)</i>	2ème ligne	07/03/2013 : cure n°1 14/03/2013 : cure n° 2 ... 18/04/2013 : diminution de la posologie à 4 mg/m ² /semaine ... 46 cures au total jusqu'au 19/02/2014	12 ans	toxicité hématologique entraînant une réduction de posologie	progression tumorale sous traitement métronomique ; changement de thérapeutique
C.L. né le -/-/2008	tumeur myofibroblastique inflammatoire pulmonaire droite	23/11/2012 : diagnostic de tumeur pulmonaire droite 17/12/2012 : début de traitement par corticoïdes per os, puis ajout d'anti-inflammatoires non stéroïdiens per os 04/2013 : bilan d'évaluation ne montrant pas de diminution des lésions tumorales 21/06/2013 : début de traitement par vinblastine IV + méthotrexate IV hebdomadaire 08/08/2013 : légère diminution des lésions tumorales 19/12/2013 : stabilité de la maladie 23/05/2014 : chirurgie d'exérèse incomplète par thoracotomie et lobectomie supérieure et moyenne droite 12/06/2014 : scanner post-opératoire satisfaisant	<i>vinblastine IV 6 mg/m²/semaine + méthotrexate IV 30 mg/m²/semaine</i>	1ère ligne	21/06/2013 : cure 1 28/06/2013 : cure 2 05/07/2013 : cure 3 ... 36 cures au total jusqu'au 01/04/2014	4 ans	bonne tolérance	fin du traitement métronomique ; poursuite par une chirurgie d'exérèse partielle puis abstention thérapeutique et surveillance
M.E. né le -/-/2012	rhabdomyosarcome de la cuisse	04/05/2013 : diagnostic de rhabdomyosarcome, inclusion dans le protocole RMS 2005 haut risque 21/05/2013 et 11/06/2013 : 2 cures d'IVA (ifosfamide IV + vincristine IV + actinomycine IV) 09/07/2013 : échographie de la cuisse montre une diminution tumorale de 20 % 09/07/2013 et 05/08/2013 : 2 cures d'IVA (ifosfamide IV + vincristine IV + actinomycine IV) 29/08/2013 : chirurgie d'exérèse complète 09/2013 : arrêt du protocole RMS 2005 devant une efficacité partielle, changement de thérapeutique 16/09/2013 : 1 cure de carboplatine IV + cyclophosphamide IV + doxorubicine IV 30/09/2013 : chirurgie de reprise impossible, décision de traitement par radiothérapie en association avec une chimiothérapie 14/10/2013 : début de traitement par Irinotecan IV et vincristine IV hebdomadaire 06/01/2014 : échographie normale de la cuisse	<i>irinotécan IV 20 mg/m² de J1 à J5 et de J8 à J12 + vincristine IV 1,5 mg/m² J1 et J8, cycles de 21 jours</i>	3ème ligne	14/10/2013 : cure n°1 04/11/2013 : cure n°2 25/11/2013 : cure n°3 16/12/2013 : cure n°4 13/01/2014 : cure n°5	1 an	toxicité digestive (diarrhées et anorexie) dûe à l'irinotecan	patient en rémission
B.I. née le -/-/2005	angiosarcome cardiaque métastatique au niveau pulmonaire et cérébral	12/11/2013 : diagnostic de tumeur cardiaque du péricarde avec métastases cérébrales et pulmonaires 14/11/2013 : exérèse de la tumeur métastatique du cervelet 25/11/2013 : décision de traitement par paclitaxel IV hebdomadaire 03/01/2014 : progression tumorale 24/01/2014 : augmentation des lésions tumorales cérébrales, mise en place de soins palliatifs	<i>paclitaxel IV 80 mg/m²/semaine</i>	palliatif	27/11/2013 : cure n° 1 04/12/2013 : cure n°2 11/12/2013 : cure n°3 18/12/2013 : cure n°4 26/12/2013 : cure n°5 02/01/2014 : cure n°6 10/01/2014 : cure n°7	8 ans	bonne tolérance	progression tumorale sous traitement métronomique ; arrêt des traitements de chimiothérapie et poursuite de prise en charge palliative ; enfant décédée le 19/02/2014

Tableau 8 : Patients traités par des cytotoxiques administrés en intraveineux sur un rythme hebdomadaire.

B. Patients traités par isotrétinoïne *per os*

L'isotrétinoïne est un rétinoïde dont l'indication de l'AMM est le traitement de l'acné. Cette molécule possède également une action directe sur les cellules de neuroblastome. En effet, elle permet l'induction de la mort cellulaire via des mécanismes apoptotiques et par induction de la différenciation des cellules de neuroblastome. Aucune activité immunosuppressive n'a été mise en évidence (77).

Trois enfants (Cf. tableau 9), tous porteurs d'un neuroblastome surrenalien métastatique, ont reçu 6 cures d'isotrétinoïne par voie orale à 160 mg/m²/jour pendant les 14 premiers jours de chaque cycle de 28 jours. Ils étaient âgés de 2 à 4 ans au moment de l'initiation du traitement métronomique. La prise en charge initiale de leur tumeur est commune :

- Inclusion dans le protocole HRNBL1/ESIOP : un protocole de phase III randomisé chez des patients jeunes porteurs d'un neuroblastome de haut risque (77) ;
- Chimiothérapie d'induction COJEC (association de carboplatine, de vincristine, de cisplatine, d'étoposide et de cyclophosphamide) ;
- +/- Chimiothérapie TVD (association de topotécan, de vincristine et de doxorubicine) en fonction de la réponse à l'induction ;
- +/- Autogreffe en fonction de la randomisation.

Un de ces patients a également été traité selon le protocole TEMERI associant du temozolomide et de l'irinotécan par voie orale (Cf. D. Patients traités par temozolomide *per os*).

Ce schéma métronomique a permis une rémission chez deux patients. Par contre, une progression tumorale a été observée chez l'autre enfant.

Initiales du patient et date de naissance	Diagnostic	Histoire de la maladie	Traitement métronomique	Ligne de traitement	Historique du traitement métronomique	Age au début du traitement métronomique	Remarques	Raison de l'arrêt et poursuite de la prise en charge
D.L. né le -/-/2009	neuroblastome surrénalien métastatique au niveau osseux et médullaire	14/08/2012 : diagnostic de neuroblastome dans le cadre d'une polyarthrite juvénile idiopathique 29/08/2012 : inclusion dans le protocole HRNBL1/ESIOP et induction par COJEC jusqu'au 14/11/2012 20/11/2012 : bilan d'évaluation conclut à une réponse insuffisante, changement de thérapeutique 11/12/2012 au 14/01/2012 : traitement par 2 cures de TVD 30/01/2012 : un bilan d'évaluation conclut à une très bonne réponse au traitement 13/02/2013 : surrénalctomie gauche 19/02/2013 : recueil de CSP 11/03/2013 : conditionnement pré-greffe (busulfan IV + melphalan IV) 18/03/2013 : réinjection de CSP 16/07/2013 au 02/08/2013 : radiothérapie 12/08/2013 : début du traitement d'entretien par isotrétinoïne <i>per os</i>	isotrétinoïne PO 160 mg/m²/jour J1 à J14, cycles de 28jours	3ème ligne	12/08/2013 : cure n°1 11/09/2013 : cure n°2 09/10/2013 : cure n°3 13/11/2013 : cure n°4 12/12/2013 : cure n°5 08/01/2014 : cure n°6	3 ans	xérose cutanée diffuse sous isotrétinoïne	bonne réponse au traitement métronomique
D.S. né le -/-/2009	neuroblastome surrénalien métastatique au niveau thoracique paravertébral avec envahissement intracanalair et ostéomédullaire diffus	13/11/2012 : diagnostic de neuroblastome, décision de traitement par chirurgie et inclusion dans le protocole HRNBL1/ESIOP 16/11/2012 : surrénalctomie droite 21/11/2012 au 04/02/2013 : induction par COJEC 02/2013 : recueil de CSP 12/03/2013 au 12/06/2013 : traitement par 2 cures de TVD; stabilité tumorale après ces 2 cures; 2 nouvelles cures de TVD 06/2013 : un bilan d'évaluation montre la persistance de 5 fixations dont 3 osseuses aux membres inférieures et 2 autres sur le rachis 08/07/2013 : décision d'inclusion dans le protocole MITOP (première réinjection de CSP puis intensification par busulfan IV + melphalan IV et deuxième réinjection de CSP) 24/07/13 au 30/07/13 : cure de temozolomide IV pour pouvoir réaliser un recueil de CSP 06/08/2013 : échec du deuxième recueil de CSP donc impossibilité d'inclusion dans le protocole MITOP 22/08/2013 : prélèvement de moelle osseuse 02/09/2013 : conditionnement pré-greffe (busulfan IV + melphalan IV) 09/09/2013 : réinjection de CSP 10/09/2013 : réinjection de moelle osseuse 11/2013 : scintigraphie montre stabilité tumorale 19/11/2013 au 06/12/2013 : radiothérapie sur les loges de surrénalctomie et sur les lésions thoraciques 13/01/2014 : début du traitement d'entretien par isotrétinoïne <i>per os</i> 04/2014 : IRM conclut à une progression tumorale 30/05/2014 : IRM stable par rapport à celle d'avril 21/07/2014 : patient non en rémission, changement de thérapeutique pour du temozolomide <i>per os</i> (150 mg/m ² /jour, J1 à J5)	isotrétinoïne PO 160 mg/m²/jour J1 à J14, cycles de 28jours	3ème ligne	13/01/2014 : cure n°1 10/02/2014 : cure n°2 11/03/2014 : cure n°3 08/04/2014 : cure n°4 06/05/2014 : cure n°5 03/06/2014 : cure n°6	4 ans		progression tumorale ; changement de thérapeutique
C.S. né le -/-/2011	neuroblastome surrénalien droit métastatique	01/2012 : diagnostic de neuroblastome métastatique 02/02/2012 : inclusion dans le protocole HRNBL1/ESIOP et induction par COJEC jusqu'au 14/04/2012 14/04/2012 : bilan d'évaluation conclut à une réponse insuffisante, changement de thérapeutique 24/04/2012 au 21/07/2012 : traitement par 2 cures de TVD; réponse partielle après ces 2 cures; recueil de CSP; 2 nouvelles cures de TVD 07/2012 : un bilan d'évaluation conclut à une stabilité tumorale 20/08/2012 au 19/10/2012 : traitement par 3 cures de TEMERI (Cf. D. Patients traités par temozolomide <i>per os</i>) 22/10/2012 : décision de chirurgie primitive suivie d'une chimiothérapie et d'une autogreffe de CSP 29/10/2012 : surrénalctomie droite 27/11/2012 : conditionnement pré-greffe (busulfan IV + melphalan IV) 04/12/2012 : réinjection de CSP 01/02/2013 : IRM conclut à une stabilité des lésions 18/02/2013 : radiothérapie locale (irradiation des lésions osseuses métastatiques) 03/2013 : décision de traitement par isotrétinoïne <i>per os</i> 26/06/2013 : bilan d'évaluation conclut à une amélioration 10/2013 : bilan de fin de traitement montre une réponse complète	isotrétinoïne PO 160 mg/m²/jour J1 à J14, cycles de 28jours	4ème ligne	01/04/2013 : cure n°1 29/04/2013 : cure n°2 27/05/2013 : cure n°3 24/06/2013 : cure n°4 22/07/2013 : cure n°5 19/08/2013 : cure n°6	2 ans		rémission complète

COJEC : carboplatine IV + vincristine IV + cisplatine IV + étoposide IV + cyclophosphamide IV

TVD : topotécan IV + vincristine IV + doxorubicine IV

Tableau 9 : Patients traités par isotrétinoïne *per os*.

C. Patients traités par sirolimus *per os*

Le sirolimus, également appelé rapamycine, est un immunosuppresseur qui agit par inhibition de la protéine mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), une kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire. L'inhibition de la mTOR entraîne le blocage de plusieurs voies spécifiques de transduction des signaux et abouti à une inhibition de l'activation lymphocytaire, à l'origine d'une immunosuppression. Par ailleurs, des études ont montré que la protéine mTOR est surexprimée dans les glioblastomes (78). Ces données expliquent l'utilisation du sirolimus dans le traitement de ce type de tumeur.

Trois patients (Cf. tableau 10), âgés de 2 à 6 ans, ont reçu en continu un traitement par sirolimus utilisé seul ou en association avec de l'irinotécan intraveineux. Pour deux d'entre eux le diagnostic tumoral est celui d'un glioblastome du tronc cérébral, l'autre enfant était porteur d'un hépatoblastome métastatique. Les doses à administrer ont été adaptées en fonction des taux sanguins de sirolimus, les concentrations cibles de sirolimus dans le sang étant comprises entre 4 et 12 ng/ml.

Deux de ces enfants sont décédés des suites de leur cancer. Le troisième était toujours sous sirolimus au moment du recueil des données.

Les tumeurs pour lesquelles ces patients ont été traités sont des pathologies de mauvais pronostic. Le traitement par sirolimus a été instauré à visée palliative avec pour objectif de contrôler la progression tumorale.

Initiales du patient et date de naissance	Diagnostic	Histoire de la maladie	Traitement métronomique	Ligne de traitement	Historique du traitement métronomique	Age au début du traitement métronomique	Remarques	Raison de l'arrêt et poursuite de la prise en charge
G.T. né le -/-/2009	glioblastome du tronc cérébral de grade III	03/05/2013 : diagnostic de gliome du tronc cérébral 27/05/2013 : décision de traitement par radiothérapie seule 06/06/2013 au 17/07/2013 : radiothérapie 19/07/2013 : réalisation d'une IRM cérébrale montrant une régression du volume tumoral de 56 % 03/08/2013 : décision de traitement par sirolimus <i>per os</i> 10/2013 et 11/2013 : IRM cérébrales montrent une stabilité tumorale	sirolimus PO en continu 1 mg/jour puis 1,6 mg/jour puis 1,8 mg/jour	2ème ligne	03/08/2013 : sirolimus 1 mg/jour en continu 27/08/2013 : sirolimus 1,6 mg/jour en continu 15/10/2013 : sirolimus 1,8 mg/jour en continu	3 ans	suivi régulier des taux de sirolimus sanguins afin d'adapter la posologie	progression tumorale sous traitement métronomique ; poursuite de prise en charge palliative ; enfant décédé le 15/04/2014
B.D. né le -/-/2008	glioblastome du tronc cérébral de grade IV	24/01/2014 : diagnostic et biopsie d'un gliome infiltrant du tronc cérébral (cancer d'une gravité extrême avec pronostic vital engagé à court ou moyen terme) 31/01/2014 : décision de traitement par corticoïdes et radiothérapie 05/02/2014 : début de la radiothérapie cérébrale 06/02/2014 : devant une forte altération de l'état général une IRM cérébrale est réalisée et montre une progression tumorale, augmentation des corticoïdes et poursuite de la radiothérapie 02/2014 et 03/2014 : amélioration, poursuite du traitement en diminuant progressivement les corticoïdes 18/03/2014 : fin de la radiothérapie, poursuite des corticoïdes 26/03/2014 : décision de traitement par sirolimus <i>per os</i>	sirolimus PO en continu 1,3 mg/jour puis 1,5 mg/jour puis 1,8 mg/jour	palliatif	26/03/2014 : sirolimus 1,3 mg/jour en continu 24/04/2014 : T0 sirolimus sanguin = 3,3 ng/ml; posologie identique 20/05/2014 : T0 sirolimus sanguin = 4,3 ng/ml; posologie identique 20/06/2014 : T0 sirolimus sanguin = 3,9 ng/ml; augmentation du sirolimus à 1,5 mg/jour 17/07/2014 : T0 sirolimus sanguin = 3,5 ng/ml; augmentation du sirolimus à 1,8 mg/jour	6 ans	bonne observance ; suivi régulier des taux de sirolimus sanguins afin d'adapter la posologie	traitement en cours
R.G. né le -/-/2010	hépatoblastome métastatique au poumon	08/06/2012 : diagnostic d'hépatoblastome 21/06/2012 : inclusion dans le protocole SIOPEL 4 (cisplatine IV + doxorubicine IV) 06/2012 à 09/2012 : traitement selon le protocole SIOPEL 4, une évaluation en cours de traitement montre une nette diminution des lésions hépatiques 04/10/2012 : décision d'intervention en urgence des métastases pulmonaires avec thoracotomie bilatérale 19/10/2012 : décision de traitement par étoposide IV + carboplatine IV, 1ère cure 08/11/2012 : TDM thoraco-abdomino pelvien montre une masse hépatique augmentée 09/11/2012 : 2ème cure d'étoposide IV + carboplatine IV 05/12/2012 : décision de traitement selon le protocole RAPIRI (pas d'inclusion vraie dans le protocole) 20/12/2012 : scanner montre une progression des lésions hépatiques et pulmonaires, situation d'impasse thérapeutique, décision de poursuite du traitement selon le protocole RAPIRI	protocole RAPIRI : sirolimus PO en continu 2,5 mg/m²/jour + irinotécan IV 125 mg/m² à J1, J15 et J28	3ème ligne	05/12/2012 : cure n°1 selon le protocole RAPIRI 02/01/2013 : cure n°2 selon le protocole RAPIRI	2 ans	suivi régulier des taux de sirolimus sanguins afin d'adapter la posologie	enfant décédé le 07/02/2013

T0 : taux au moment de l'administration

Tableau 10 : Patients traités par sirolimus *per os*.

D. Patients traités par temozolomide *per os*

Les tableaux 11, 12, 13 et 14 regroupent les patients qui ont reçu du temozolomide par voie orale au cours de leur prise en charge.

Le temozolomide est un agent alkylant indiqué dans le traitement des gliomes malins tel que le glioblastome multiforme. Il est transformé en un métabolite actif, le monométhyl triazéno-imidazole carboxamide, qui va provoquer des alkylations aboutissant à des lésions cytotoxiques.

Trois enfants, âgés de 5 à 14 ans, ont été inclus dans un protocole d'essai clinique de phase II appelé HERBY. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'intérêt du bevacizumab, un anticorps monoclonal, en association avec une radiothérapie post-opératoire et un traitement adjuvant par temozolomide chez des patients atteints d'un gliome de haut grade. Deux d'entre eux ont été randomisés dans le bras sans bevacizumab. Le temozolomide est d'abord administré de façon continue pendant les 6 semaines de radiothérapie puis pendant 5 jours de suite tous les 28 jours. Les trois patients sont toujours en cours de traitement. Il n'y a pas eu de résultats préliminaires publiés à l'heure actuelle. La fin de l'étude est prévue pour mai 2018 (79).

Quatre autres patients, âgés de 1 à 17 ans, ont été traités selon le protocole TEMERI qui associe de l'irinotécan (intraveineux ou *per os*) au temozolomide. Le rythme d'administration est le même pour tous les patients mais les posologies sont très variables d'un enfant à l'autre. Le type de tumeur et par conséquent la prise en charge initiale varient également. Le point commun à ces patients est l'initiation du traitement métronomique en troisième ligne pour trois d'entre eux et à visée palliative pour le quatrième. Un seul patient a répondu favorablement au traitement.

Deux patients, âgés de 1 et 3 ans, ont été également traités par temozolomide *per os* (150 mg/m²/jour) associé au topotécan intraveineux (0,75 mg/m²/jour) pendant les 5 premiers jours de cycles de 28 jours : c'est le protocole TOTEM. Les deux patients ont des profils très différents, une interprétation est donc difficile.

Un protocole associant de la vincristine, de l'irinotécan et du temozolomide par voie orale, protocole VIT, a donné de bons résultats sur un enfant de 4 ans porteur d'un rhabdomyosarcome.

Une rémission a été obtenue chez une enfant âgée de 6 ans et atteinte d'un médulloblastome métastatique traitée par un protocole utilisant le temozolomide en phase d'entretien.

Initiales du patient et date de naissance	Diagnostic	Histoire de la maladie	Traitement métronomique	Ligne de traitement	Historique du traitement métronomique	Age au début du traitement métronomique	Remarques	Raison de l'arrêt et poursuite de la prise en charge
C.B. né le -/-/2003	glioblastome occipital gauche	28/02/2014 : diagnostic de glioblastome	protocole HERBY : radiothérapie + bevacizumab IV 10 mg/kg toutes les 2 semaines + temozolomide PO 75 mg/m²/jour pendant 6 semaines	1ère ligne	22/04/2014 : début du protocole HERBY 06/2014 : fin de la première phase	10 ans	bonne tolérance	traitement en cours
		13/03/2014 : chirurgie d'exérèse tumorale complète						
		22/04/2014 : inclusion dans le protocole HERBY randomisé avec bevacizumab IV						
		22/04/2014 au 03/06/2014 : radiothérapie + bevacizumab IV + temozolomide <i>per os</i>						
		23/06/2014 : IRM montre une évolution satisfaisante						
01/07/2014 : début du traitement d'entretien par temozolomide <i>per os</i> + bevacizumab IV	protocole HERBY - entretien : bevacizumab IV 10 mg/kg toutes les 2 semaines + temozolomide PO 150 mg/m²/jour J1 à J5, cycles de 28 jours	01/07/2014 : cure n°1 29/07/2014 : cure n°2						
G. C. née le -/-/1998	glioblastome pariéto-temporal droit	13/07/2013 : diagnostic de glioblastome pariéto-temporal droit	protocole HERBY : radiothérapie + temozolomide PO 75 mg/m²/jour pendant 6 semaines	1ère ligne	26/08/2013 : début du protocole HERBY 10/2014 : fin de la première phase	14 ans	nausées	traitement en cours
		14/07/2013 : chirurgie d'exérèse tumorale cérébrale complète						
		31/07/2013 : inclusion dans le protocole HERBY randomisé sans bevacizumab						
		26/08/2013 au 04/10/2013 : radiothérapie + temozolomide <i>per os</i>						
		23/10/2013 : IRM cérébrale conclut à une absence de reliquat tumoral						
		04/11/2013 : début du traitement d'entretien par temozolomide <i>per os</i> (12 cures prévues)						
		22/01/2014 : IRM conclut à une persistance de la rémission						
		18/04/2014 : IRM conclut à une persistance de la rémission						
07/07/2014 : IRM conclut à une persistance de la rémission	protocole HERBY - entretien : temozolomide PO 150 mg/m²/jour J1 à J5 puis 200 mg/m²/jour J1 à J5, cycles de 28 jours	04/11/2013 : cure n°1 02/12/2013 : cure n°2 30/12/2013 : cure n°3 27/01/2014 : cure n°4 (augmentation de la posologie à 200 mg/m ²) 24/02/2014 : cure n°5 24/03/2014 : cure n°6 21/04/2014 : cure n°7 19/05/2014 : cure n°8 16/06/2014 : cure n°9 14/07/2014 : cure n°10 11/08/2014 : cure n°11						
L.A. née le -/-/2008	glioblastome du 3ème ventricule	21/11/2013 : diagnostic de glioblastome et ventriculocisternostomie	protocole HERBY : radiothérapie + temozolomide PO 75 mg/m²/jour pendant 6 semaines	1ère ligne	06/01/2014 : début du protocole HERBY 02/2014 : fin de la première phase	5 ans	toxicité hématologique (thrombopénie) ayant entraîné 2 annulations de cure (15/05/2014 et 16/05/2014) et ayant retardé la cure n°5	traitement en cours
		29/11/2013 : chirurgie d'exérèse tumorale subtotale						
		30/12/2013 : inclusion dans le protocole HERBY randomisé sans bevacizumab						
		06/01/2014 au 16/02/2014 : radiothérapie + temozolomide <i>per os</i>						
		12/03/2014 : IRM montre stabilité tumorale						
		17/03/2014 : début du traitement d'entretien par temozolomide <i>per os</i> (12 cures prévues)						
		06/06/2014 : IRM montre stabilité tumorale						

Tableau 11 : Patients traités par temozolomide *per os*, protocole HERBY.

Initiales du patient et date de naissance	Diagnostic	Histoire de la maladie	Traitement métronomique	Ligne de traitement	Historique du traitement métronomique	Age au début du traitement métronomique	Remarques	Raison de l'arrêt et poursuite de la prise en charge
C.S. née le -/-/2000	sarcome d'Ewing du tiers inférieur du péroné gauche	08/2010 : diagnostic de sarcome d'Ewing, inclusion dans le protocole Euro Ewing 99 10/08/2010 au 13/10/2010 : 4 cures de VIDE 20/10/2010 : IRM conclut à une rémission complète 04/11/2010 : recueil de CSP 11/2010 : 2 cures de VIDE 20/12/2010 : amputation du tiers inférieur de la jambe gauche 04/01/2011 au 10/05/2011 : 7 cures de VAC 22/06/2011 : rémission complète 12/2011 : rechute tumorale au niveau du tiers supérieur du péroné gauche 01/2012 : début de traitement par TEMERI 04/2012 : progression tumorale locale 10/05/2012 : amputation du tiers inférieur du fémur gauche 05/2012 : intensification pré-greffe (busulfan IV + melphalan IV) et réinjection de CSP 07/2014 : rémission complète	protocole TEMERI : irinotécan IV 50 mg/m²/jour J1 à J5 + temozolomide PO 150 mg/m²/jour J1 à J5, cycles de 21 jours	3ème ligne	18/01/2012 : cure n°1 01/02/2012 : cure n°2 22/02/2012 : cure n°3 03/2012 : cure n°4 04/2012 : cure n°5	11 ans		progression tumorale sous traitement métronomique ; poursuite de la prise en charge par une chirurgie d'amputation suivie d'une autogreffe
C.S. né le -/-/2011	neuroblastome surrénalien droit métastatique	01/2012 : diagnostic de neuroblastome métastatique 02/02/2012 : inclusion dans le protocole HRNBL1 et induction par COJEC jusqu'au 14/04/2012 14/04/2012 : bilan d'évaluation conclut à une réponse insuffisante, changement de thérapeutique 24/04/2012 au 21/07/2012 : traitement par 2 cures de TVD; réponse partielle après ces 2 cures; recueil de CSP; 2 nouvelles cures de TVD 07/2012 : un bilan d'évaluation conclut à une stabilité tumorale 20/08/2012 au 19/10/2012 : traitement par 3 cures de TEMERI 22/10/2012 : décision de chirurgie primitive suivie d'une chimiothérapie et d'une autogreffe de CSP 29/10/2012 : surrénalectomie droite 27/11/12 : conditionnement pré-greffe (busulfan IV + melphalan IV) 04/12/2012 : réinjection de CSP 01/02/2013 : IRM conclut à une stabilité des lésions 18/02/2013 : radiothérapie locale (irradiation des lésions osseuses métastatiques) 03/2013 : décision de traitement par isotrétinoïne per os (Cf. B. Patients traités par isotrétinoïne per os) 26/06/2013 : bilan d'évaluation conclut à une amélioration 10/2013 : bilan de fin de traitement, réponse complète.	protocole TEMERI : irinotécan PO 60 mg/m²/jour puis en IV à 20 mg/m²/jour J1 à J5 et J8 à J12 + temozolomide PO 75 mg/m²/jour J1 à J5, cycles de 21 jours	3ème ligne	20/08/2012 : cure n°1 09/2012 : cure n°2 10/2012 : cure n°3	1 an	vomissements dès la première cure ; arrêt de l'irinotécan per os dès le J3 et passage en IV	changement de thérapeutique pour une chirurgie de la tumeur primitive puis chimiothérapie et autogreffe de CSP
R.M. né le -/-/1995	tumeur neuro-ectodermique primitive du système nerveux central, métastatique au niveau thoracique	12/2010 : diagnostic de PNET 29/12/2010 : chirurgie d'exérèse tumorale partielle, inclusion dans le protocole PNET HR 5 01/02/2011 : 1ère cure d'étoposide IV + carboplatine IV 24/02/2011 : 2ème cure d'étoposide IV + carboplatine IV 09/03/2011 : IRM conclut à une réponse partielle à la chimiothérapie 15/03/2011 : recueil de CSP 03/2011 et 04/2011 : 2 intensifications pré-greffe par thiotépa IV et réinjection de CSP 05/2011 : IRM ne montre pas de signe d'évolutivité tumorale 07/2011 et 08/2011 : radiothérapie 06/2012 : rechute tumorale médullaire 23/06/2012 : chirurgie partielle des lésions thoraciques 07/2012 : décision thérapeutique difficile car le patient a des toxicités hématologiques dues aux traitements précédents et que les traitements tels que la radiothérapie ou les chimiothérapies classiques ne sont pas envisageables, décision de prise en charge palliative avec le protocole TEMERI 05/09/2012 : progression tumorale franche, arrêt du TEMERI, radiothérapie palliative	protocole TEMERI : irinotécan PO 60 mg/m²/j J1 à J5 et J8 à J12 + temozolomide PO 55 mg/m²/j J1 à J5, cycles de 21 jours	palliatif	16/07/2012 : cure n°1 06/08/2012 : cure n°2 27/08/2012 : cure n°3	17 ans	toxicités hématologiques dues aux traitements, le temozolomide est donc à la dose de 55 mg/m ² au lieu de 75 mg/m ² ; thrombopénie ayant nécessité des transfusions plaquettaires	progression tumorale montrant l'inefficacité du traitement par le protocole TEMERI ; poursuite de la prise en charge par de la radiothérapie palliative ; enfant décédé le 24/02/2013
T.E. née le -/-/2005	neuroblastome surrénalien droit métastatique	26/02/2009 : diagnostic de neuroblastome 06/03/2009 : inclusion dans le protocole HRNBL1, début d'induction par COJEC 14/04/2009 : bilan d'évaluation montre une réduction de 80% de la masse tumorale surrénalienne et une disparition de l'infiltration médullaire 22/06/2009 : surrénalectomie droite Fin 2009 : échec de recueil de CSP après 4 tentatives 20/01/2010 : recueil de moelle osseuse 03/2010 : conditionnement pré-greffe par busulfan IV + melphalan IV et réinjection de moelle osseuse 05/2010 : IRM cérébrale normale, persistance de quelques micronodules au scanner abdominal 08/2011 : rechute du neuroblastome surrénalien avec des métastases au niveau médullaire, osseux et ganglionnaire 08/08/2011 : décision de traitement par TEMERI 09/2011 : bilan d'évaluation ne montre pas de réponse significative après 2 cures de TEMERI 20/10/2011 : progression tumorale 12/2011 à 03/2012 : traitement hors protocole par étoposide IV 30/03/2012 : décision de prise en charge palliative	protocole TEMERI : irinotécan IV 10 mg/m²/j J1 à J5 et J8 à J12 + temozolomide PO puis IV 100 mg/m²/j J1 à J5, cycles de 21 jours	3ème ligne	08/08/2011 : cure n°1 29/08/2011 : cure n°2 26/09/2011 : cure n°3 (avec temozolomide IV)	5 ans	prise orale de temozolomide non supportée ; passage à la voie intraveineuse	progression tumorale montrant l'inefficacité du traitement par le protocole TEMERI ; poursuite par une prise en charge palliative ; enfant décédé le 30/04/2012

VIDE : vincristine IV + ifosfamide IV + doxorubicine IV + étoposide IV ; VAC : vincristine IV + actinomycine IV + cyclophosphamide IV ; COJEC : carboplatine IV + vincristine IV + cisplatine IV + étoposide IV + cyclophosphamide IV ; TVD : topotécan IV + vincristine IV + doxorubicine IV

Tableau 12 : Patients traités par temozolomide per os, protocole TEMERI.

Initiales du patient et date de naissance	Diagnostic	Histoire de la maladie	Traitement métronomique	Ligne de traitement	Historique du traitement métronomique	Age au début du traitement métronomique	Remarques	Raison de l'arrêt et poursuite de la prise en charge
L.A. née le -/-/2011	carcinome des plexus choroïdes avec diffusion métastatique méningée importante	13/04/2012 : découverte d'une tumeur intracrânienne intraventriculaire 13/04/2012 : chirurgie d'exérèse partielle, inclusion dans le protocole SIOP-CPT-2009 15/05/2012 au 06/08/2012 : 2 cures de CarbEV en alternance avec 2 cures de CycEV et 2 injections intraventriculaires de cytarabine 08/2012 : maladie primitive stable mais progression méningée, arrêt du protocole SIOP-CPT-2009 et changement de thérapeutique 30/08/2012 : chirurgie d'exérèse complète du reliquat tumoral primitif 31/08/2013 : IRM conclut à une rémission complète au niveau local mais une progression méningée, inclusion dans le protocole TOTEM 21/09/2012 : début du traitement par topotecan IV + temozolomide <i>per os</i> 09/11/2012 : IRM conclut à une rémission complète au niveau local et à une disparition des prises de contrastes au niveau méningé 13/03/2013 : recueil de CSP 26/04/2013 : bilan d'évaluation tumorale satisfaisant 05/2013 : conditionnement pré-greffe et réinjection de CSP 12/07/2013 : IRM conclut à une rémission persistante	protocole TOTEM : topotecan IV 0,75 mg/m²/jour J1 à J5 + temozolomide PO 150 mg/m²/jour J1 à J5, cycles de 28 jours	2ème ligne	21/09/2012 : cure n°1 15/10/2012 : cure n°2 12/11/2012 : cure n°3 12/2012 : cure n°4 07/01/2013 : cure n°5 04/02/2013 : cure n°6 18/03/2013 : cure n°7	1 an		poursuite de la prise en charge par une autogreffe (sans traitement d'entretien)
C.N. né le -/-/2010	médulloblastome en rechute avec métastases médullaires	03/2012 : diagnostic de médulloblastome 18/03/2012 : exérèse complète 16/04/2012 : 1ère cure de carboplatine IV + étoposide IV 22/05/2012 : 2ème cure de carboplatine IV + étoposide IV 06/2012 : prélèvement de CSP 06/2012 : IRM montre une réévolutive locale 06/07/2012 : reprise chirurgicale 07/2012 : intensification pré-greffe par busulfan IV + melphalan IV, puis réinjection de CSP 09/2012 : IRM montre une réévolutive locale 11/10/2012 : reprise chirurgicale 29/10/2012 au 10/12/2012 : radiothérapie 01/2013 à 08/2013 : maladie stable 09/2013 : IRM conclut à une rechute, inclusion dans le protocole TOTEM 09/12/2013 : progression tumorale après 2 cures de TOTEM et mauvaise tolérance, arrêt de la chimiothérapie, passage en soins palliatifs	protocole TOTEM : topotecan IV 0,75 mg/m²/jour J1 à J5 + temozolomide PO 150 mg/m²/jour J1 à J5, cycles de 28 jours	3ème ligne	14/10/2013 : cure n°1 12/11/2013 : cure n°2 à demi-dose (topotecan IV 0,37 mg/m ² /jour + temozolomide PO 75 mg/m ² /jour)	3 ans	mauvaise tolérance hématologique : aplasies avec nécessité de transfusions plaquettaires	progression tumorale montrant l'inefficacité du traitement par le protocole TOTEM ; poursuite par une prise en charge palliative ; enfant décédé le 06/02/2014

CarbEV : carboplatine IV + étoposide IV + vincristine IV

CycEV : cyclophosphamide IV + étoposide IV + vincristine IV

Tableau 13 : Patients traités par temozolomide *per os*, protocole TOTEM.

Initiales du patient et date de naissance	Diagnostic	Histoire de la maladie	Traitement métronomique	Ligne de traitement	Historique du traitement métronomique	Age au début du traitement métronomique	Remarques	Raison de l'arrêt et poursuite de la prise en charge
M.L. née le -/-/2008	rhabdomyosarcome de la vessie en rechute	02/09/2010 : diagnostic de rhabdomyosarcome de la vessie 09/2010 à 12/2010 : 5 cures d'IVA 05/01/2011 : IRM montre une régression tumorale 12/01/2011 : exérèse tumorale 17/01/2011 au 24/01/2011 : curiethérapie locale 02/2011 : 2 cures d'IVA (dont une sans actinomycine) 05/2011 : rémission complète 30/07/2012 : persistance de la rémission complète 13/03/2013 : rechute régionale du rhabdomyosarcome, inclusion dans le protocole VI-VIT randomisé dans le bras VIT avec temozolomide <i>per os</i> 05/2013 : une évaluation après 2 cures de VIT conclut à une rémission complète iliaque gauche 24/07/2013 : curage ganglionnaire de la bifurcation iliaque gauche 16/09/2013 au 16/10/2013 : radiothérapie locale bilatérale 10/2013 : bilan d'évaluation tumoral satisfaisant	protocole VIT : vincristine IV 1,5mg/m² J1 et J8 + irinotécan IV 50mg/m² J1 à J5 + temozolomide PO puis IV 125mg/m² J1 à J5, cycles de 28 jours	2ème ligne	25/03/2013 : cure n°1 (PO) 22/04/2013 : cure n°2 (PO) 15/05/2013 : cure n°3 (PO) 03/06/2013 : cure n°4 (PO J1 J2 puis IV J3 à J5) 24/06/2013 : cure n°5 (PO) 15/07/2013 : cure n°6 (PO J1 J2 puis IV J3 à J5) 05/08/2013 : cure n°7 (IV) 26/08/2013 : cure n°8 (IV)	4 ans	vomissements empêchant la poursuite du temozolomide par voie orale	poursuite de la prise en charge par de la radiothérapie
B.J. née le -/-/2007	médulloblastome métastatique	12/11/2012 : ventriculocisternostomie pour hydrocéphalie sur tumeur de fosse postérieure (médulloblastome métastatique) 15/11/2012 : chirurgie d'exérèse partielle (la tumeur étant très diffuse l'exérèse complète n'est pas possible) 19/11/2012 : inclusion protocole PNET HR 5, 1ère cure d'étoposide IV + carboplatine IV 07/12/2012 : prélèvement de CSP et 2ème cure d'étoposide IV + carboplatine IV 19/12/2012 : IRM conclut à une régression significative mais partielle du reliquat tumoral 29/12/2012 : premier traitement d'intensification pré-greffe par thiotepa IV 03/01/2013 : réinjection de CSP 08/02/2013 : deuxième traitement d'intensification pré-greffe par thiotepa IV 12/02/2013 : réinjection de CSP 02/04/2013 au 15/05/2013 : radiothérapie crano-spinale 19/06/2013 : pas de progression tumorale vue à l'IRM mais il reste quelques signes de tumeur 21/06/2013 : début de traitement d'entretien par temozolomide <i>per os</i> selon le protocole PNET HR 5 02/10/2013 : IRM conclut à une stabilité des lésions tumorales	protocole PNET HR 5 : temozolomide PO 150 mg/m²/jour J1 à J5, cycles de 28 jours	1ère ligne (entretien)	21/06/2013 : cure n°1 22/07/2013 : cure n°2 19/08/2013 : cure n°3 16/09/2013 : cure n°4 07/10/2013 : cure n°5 11/11/2013 : cure n°6	6 ans	bonne tolérance générale hormis quelques nausées et vomissements	patient en rémission lors de son bilan de fin de traitement ; patient toujours en rémission en juin 2014.

IVA : ifosfamide IV + vincristine IV + actinomycine IV

VIT : vincristine IV + irinotécan IV + temozolomide IV

Tableau 14 : Patients traités par temozolomide *per os*, autres protocoles.

E. Patients traités par mitotane *per os*

Le mitotane est un agent cytotoxique qui cible les surrénales. Son mécanisme d'action biochimique est inconnu. Les données disponibles suggèrent que le mitotane modifie le métabolisme périphérique des stéroïdes en bloquant directement la sécrétion du cortex surrénalien. Il est indiqué dans le traitement du carcinome corticosurrénalien.

Le tableau 15 présente les cas de deux patients atteints d'un corticosurréalome et traités selon le protocole ARAR0332. C'est un essai de phase III comparant une chimiothérapie à base de cisplatine avec de la chirurgie chez des patients porteurs d'un corticosurréalome, quel que soit le stade (80). Ce schéma de traitement inclut du mitotane administré par voie orale en continu. Les posologies sont calculées en fonction des suivis biologiques, les concentrations cibles de mitotane dans le sang étant comprises entre 14 et 20 mg/ml.

La première phase du protocole associe le mitotane à une chimiothérapie intraveineuse. Il est ensuite poursuivi en monothérapie. Le premier enfant, âgé de 18 mois au début du traitement, a été traité pendant 8 mois. Le bilan de fin de traitement était satisfaisant. Quant au deuxième, il était adolescent au moment de l'initiation du protocole et a été pris en charge en oncologie adulte par la suite. Cela explique le manque de données sur l'efficacité de ce schéma thérapeutique.

L'essai clinique ARAR0332 est toujours en cours. Les inclusions sont terminées mais aucun résultat préliminaire n'a encore été publié. La fin de l'étude est prévue pour septembre 2015 (80).

Initiales du patient et date de naissance	Diagnostic	Histoire de la maladie	Traitement métronomique	Ligne de traitement	Historique du traitement métronomique	Age au début du traitement métronomique	Remarques	Raison de l'arrêt et poursuite de la prise en charge
D.M. née le -/-/2009	corticosurréalome droit	09/2010 : diagnostic de corticosurréalome droit 21/09/2010 : surrénaléctomie 04/10/2010 : inclusion dans le protocole ARAR0332 15/11/2010 : évaluation tumorale satisfaisante après 2 cures, pas de masse surrénalienne 04/2011 : bilan d'évaluation tumorale satisfaisant 11/2011 : bilan d'évaluation tumoral normal	protocole ARAR0332 : cisplatine IV 50 mg/m² J1, J2 + étoposide IV 100 mg/m² J1, J2, J3 + doxorubicine IV 25 mg/m² J4, J5 + mitotane PO J1 à J21 doses calculées selon le taux de mitotane sanguin (dose maximale de 4 g/m²/jour)	1ere ligne	04/10/2010 : cure n°1 25/10/2010 : cure n°2 16/11/2010 : cure n°3 13/12/2010 : cure n°4 05/01/2011 : cure n°5 27/01/2011 : cure n°6 17/02/2011 : cure n°7 10/03/2011 : cure n°8 puis mitotane seul jusqu'au 31/05/2011	1 an	suivis biologiques réguliers des taux de mitotanémie ; toxicité digestive probablement due à un surdosage en mitotane	bilan de fin de traitement satisfaisant
D.C. né le -/-/1993	corticosurréalome gauche métastatique au foie et à l'os	24/05/2011 : diagnostic de cortico-surréalome 14/06/2011 : inclusion dans le protocole ARAR0332 07/2011 : bilan d'évaluation tumorale montre une diminution des foyers hépatiques et de la masse surrénalienne gauche 11/10/2011 : chirurgie d'exérèse complète de la tumeur et des métastases (dont une surrénaléctomie gauche et une hépatéctomie gauche) 12/12/2011 : proposition de poursuite de prise en charge par mitotane <i>per os</i> et chirurgie 20/03/2012 : vertébroectomie pour exérèse des métastases vertébrales et reprise du mitotane <i>per os</i> 10/2012 : le mitotane est repris suite à un arrêt pour mauvaise observance fin 2012 : poursuite de la prise en charge en oncologie adulte	protocole ARAR0332 : cisplatine IV 50 mg/m² J1, J2 + étoposide IV 100 mg/m² J1, J2, J3 + doxorubicine IV 25 mg/m² J4, J5 + mitotane PO J1 à J21 doses calculées selon le taux de mitotane sanguin (dose maximale de 4 g/m²/jour)	1ère ligne	14/06/2011 : cure n°1 05/07/2011 : cure n°2 27/07/2011 : cure n°3 16/08/2011 : cure n°4 13/09/2011 : cure n°5 puis mitotane seul	17 ans	suivis biologiques réguliers des taux de mitotanémie ; problèmes d'observance entraînant des prises de mitotane très aléatoires	poursuite de la prise en charge en oncologie adulte

Tableau 15 : Patients traités par mitotane *per os*.

F. Patients traités par cyclophosphamide *per os*

Les tableaux 16, 17 et 18 regroupent les patients traités selon un protocole comportant du cyclophosphamide administré par voie orale.

Le cyclophosphamide est un agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées qui agit par interaction directe sur l'ADN. Les conséquences sont une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Il est indiqué dans le traitement de nombreuses pathologies tumorales et d'affections du système immunitaire.

Deux patients atteints d'un rhabdomyosarcome ont été inclus dans un protocole de recherche clinique nommé BERNIE. C'est un essai de phase I-II qui étudie l'association du bevacizumab avec une chimiothérapie conventionnelle chez des patients mineurs atteints de rhabdomyosarcome métastatique, de sarcome des tissus mous, de sarcome d'Ewing ou porteurs d'une tumeur neuro-ectodermique primitive des tissus mous. La phase d'entretien associe du cyclophosphamide *per os* avec de la vinorelbine intraveineuse, avec ou sans bevacizumab selon la randomisation (81). Les cas présentés dans le tableau 16 ont été randomisés dans le bras avec bevacizumab et ont eu une prise en charge initiale similaire. Les deux patients, âgés de 3 et 4 ans au début du protocole, sont toujours en cours de traitement. La fin de l'essai BERNIE est prévue pour mai 2019.

Le protocole RMS 2005, un essai de phase III qui évalue l'intérêt de l'association de la doxorubicine à la chimiothérapie conventionnelle IVA (association d'ifosfamide, de vincristine et d'actinomycine) chez des patients atteints de rhabdomyosarcomes, a été utilisé chez 4 patients âgés de 6 à 14 ans. La prise en charge initiale de leur rhabdomyosarcome et la poursuite du traitement par une phase d'entretien avec de la vinorelbine intraveineuse associée au cyclophosphamide ont été comparables. Trois enfants étaient en rémission complète à la fin du traitement. Cependant, une récurrence tumorale est apparue chez le quatrième et l'enfant est décédé.

Le dernier cas est celui d'une patiente âgée de 7 ans et atteinte d'un sarcome de haut grade initialement traité par des cures associant de l'ifosfamide, de la vincristine, de l'actinomycine

et de la doxorubicine. Elle a également reçu des cycles de chimiothérapie avec de l'ifosfamide, du carboplatine et de l'étoposide, puis un traitement d'entretien avec du cyclophosphamide *per os* et de la vinorelbine. Enfin, sa prise en charge palliative a été inspirée du PHRC SFCE-Metro 01 décrit dans les études cliniques. Une seule cure a été administrée car la tumeur a rapidement progressé et a entraîné le décès de l'enfant.

Malheureusement, au moment du recueil des données, aucun des patients suivis au CHU de Rennes n'a pu être inclut dans l'étude SFCE-Metro 01.

Initiales du patient et date de naissance	Diagnostic	Histoire de la maladie	Traitement métronomique : posologie _ forme pharmaceutique	Ligne de traitement	Historique du traitement métronomique	Age au début du traitement métronomique	Remarques	Raison de l'arrêt et poursuite de la prise en charge
C.L. né le -/~/2009	rhabdomyosarcome de la vessie associé à une carcinose péritonéale	18/03/2013 : diagnostic de rhabdomyosarcome 27/03/2013 : inclusion dans le protocole BERNIE randomisé avec bevacizumab IV 27/03/2013 au 30/05/2013 : 4 cures d'IVADo (dont 3 avec bevacizumab IV) 21/06/2013 au 23/08/2013 : 4 cures d'IVA (dont 3 avec bevacizumab IV) 19/09/2013 : cystectomie partielle 23/09/2013 au 26/09/2013 : curiethérapie locale 07/10/2013 : dernière cure d'IVA post-opératoire (sans actinomycine et sans bevacizumab) 29/10/2013 au 26/11/2013 : radiothérapie abdominale 18/11/2013 : début de traitement d'entretien par vinorelbine IV + bevacizumab IV + cyclophosphamide <i>per os</i> , 12 cures prévues 16/05/2014 : bilan d'évaluation tumoral satisfaisant	protocole d'entretien BERNIE : cyclophosphamide PO 25 mg/m²/jour en continu + vinorelbine IV 25 mg/m² J1, J8 et J15 + bevacizumab IV 5 mg/kg J1 et J15, cycles de 28 jours	1ère ligne (entretien)	18/11/2013 : cure n°1 30/12/2013 : cure n°2 27/01/2014 : cure n°3 24/02/2014 : cure n°4 24/03/2014 : cure n°5 22/04/2014 : cure n°6 20/05/2014 : cure n°7 17/06/2014 : cure n°8 15/07/2014 : cure n°9 13/08/2014 : cure n°10	4 ans	bonne tolérance	traitement en cours
L.G. né le -/~/2010	rhabdomyosarcome pelvien métastatique associé à une carcinose péritonéale	25/10/2013 : diagnostic de rhabdomyosarcome, inclusion dans le protocole BERNIE randomisé avec bevacizumab IV 31/10/2013 au 12/12/2013 : 3 cures d'IVADo (dont 3 avec bevacizumab IV) 27/12/2013 : IRM conclut à une diminution des lésions tumorales 02/01/2014 : 4ème cure d'IVADo avec bevacizumab IV 23/01/2014 au 06/03/2014 : 3 cures d'IVA (dont 2 avec bevacizumab IV) 07/03/2014 : IRM confirme la diminution des lésions tumorales 26/03/2014 : chirurgie d'exérèse 09/04/2014 : 4ème cures d'IVA (sans bevacizumab) 28/04/2014 au 10/06/2014 : radiothérapie et 5ème cure d'IVA le 30/06/2014 (sans actinomycine et sans bevacizumab) 10/06/2014 : début de traitement d'entretien par vinorelbine IV + bevacizumab IV + cyclophosphamide <i>per os</i> , 12 cures prévues	protocole d'entretien BERNIE : cyclophosphamide PO 25 mg/m²/jour en continu + vinorelbine IV 25 mg/m² J1, J8 et J15 + bevacizumab IV 5 mg/kg J1 et J15, cycles de 28 jours	1ère ligne (entretien)	10/06/2014 : cure n°1 15/07/2014 : cure n°2 (diminution de 25 % des doses)	3 ans	aplasie entraînant une réduction de posologie à partir de la cure n°2	traitement en cours

IVADo : ifosfamide IV + vincristine IV + actinomycine IV + doxorubicine IV

IVA : ifosfamide IV + vincristine IV + actinomycine IV

Tableau 16 : Patients traités par cyclophosphamide *per os*, protocole BERNIE.

Initiales du patient et date de naissance	Diagnostic	Histoire de la maladie	Traitement métronomique : posologie _ forme pharmaceutique	Ligne de traitement	Historique du traitement métronomique	Age au début du traitement métronomique	Remarques	Raison de l'arrêt et poursuite de la prise en charge
C.T. né le -/-/2001	rhabdomyosarcome parasternal droit	21/07/2010 : diagnostic de rhabdomyosarcome, inclusion dans le protocole RMS 2005 groupe H "très haut risque" 13/08/2010 au 27/09/2010 : 3 cures d'IVADo 15/10/2010 : bilan d'évaluation montre une réduction tumorale 18/10/2010 : 4ème cure d'IVADo 09/11/2010 : chirurgie d'exérèse complète (résection de la moitié du sternum, des parties internes des clavicules et des trois premières côtes) 25/11/2010 au 18/02/2011 : 5 cures d'IVA 15/04/2011 : début de traitement d'entretien par vinorelbine IV et cyclophosphamide <i>per os</i>	<u>protocole d'entretien RMS 2005</u> : cyclophosphamide PO 25 mg/m²/jour en continu + vinorelbine IV 25 mg/m²/jour J1, J8 et J15, cycles de 28 jours	1ère ligne (entretien)	15/04/2011 : cure n°1 13/05/2011 : cure n°2 10/06/2011 : cure n°3 08/07/2011 : cure n°4 05/08/2011 : cure n°5 01/09/2011 : cure n°6	10 ans		patient en rémission complète à la fin du traitement ; patiente toujours en rémission complète à 29 mois de la fin de traitement
F.T. né le -/-/1997	rhabdomyosarcome para-testiculaire gauche métastatique au niveau ganglionnaire, osseux et médullaire	18/04/2011 : diagnostic de rhabdomyosarcome 19/04/2011 : exérèse partielle de la tumeur 04/2011 : refus du protocole BERNIE, inclusion dans le protocole RMS 2005 groupe H "très haut risque" 10/05/2011 au 13/07/2011 : 4 cures d'IVADo 07/2011 : bilan d'évaluation tumorale satisfaisant 08/08/2011 au 08/11/2011 : 5 cures d'IVA (dont 1 sans actinomycine) 16/08/2011 au 19/09/2011 : radiothérapie 24/11/2011 : bilan d'évaluation tumorale satisfaisant 06/12/2011 : début de traitement d'entretien par vinorelbine IV + cyclophosphamide <i>per os</i>	<u>protocole d'entretien RMS 2005</u> : cyclophosphamide PO 25 mg/m²/jour en continu + vinorelbine IV 25 mg/m²/jour J1, J8 et J15, cycles de 28 jours	1ère ligne (entretien)	06/12/2011 : cure n°1 03/01/2012 : cure n°2 31/01/2012 : cure n°3 28/02/2012 : cure n°4 27/03/2012 : cure n°5 24/04/2012 : cure n°6 ... au total 24 mois de traitement jusqu'en octobre 2013	14 ans		rémission complète
M.L. né le -/-/2005	rhabdomyosarcome parotidien gauche avec localisation méningée	10/10/2011 : diagnostic de rhabdomyosarcome, inclusion dans le protocole RMS 2005 groupe G 18/10/2011 au 21/12/2011 : 4 cures d'IVADo 09/01/2012 : 1 cure d'IVA 01/02/2012 : chirurgie d'exérèse incomplète 21/02/2012 : 1 cure d'IVA 07/03/2012 au 18/04/2012 : radiothérapie 10/03/2012 au 24/04/2012 : 3 cures d'IVA (dont 2 sans actinomycine) 15/05/2012 : 1 cure de rattrapage d'IVA (sans vincristine) 02/07/2012 : début de traitement d'entretien par vinorelbine IV + cyclophosphamide <i>per os</i> , 6 cures prévues	<u>protocole d'entretien RMS 2005</u> : cyclophosphamide PO 25 mg/m²/jour en continu + vinorelbine IV 25 mg/m²/jour J1, J8 et J15, cycles de 28 jours	1ère ligne (entretien)	02/07/2012 : cure n°1 30/07/2012 : cure n°2 29/08/2012 : cure n°3 26/09/2012 : cure n°4 24/10/2012 : cure n°5 21/11/2012 : cure n°6	6 ans		rémission complète
P.Z. né le -/-/2002	rhabdomyosarcome de la fosse nasale droite avec métastases ganglionnaires loco-régionales	31/07/2009 : diagnostic de rhabdomyosarcome, inclusion dans le protocole RMS 2005 groupe H "très haut risque" 11/08/2009 au 28/09/2009 : 3 cures d'IVADo 05/10/2009 : bilan d'évaluation tumorale montre une diminution des lésions au niveau nasal de 87 % ainsi qu'une diminution des adénomégalies associées, réponse quasi complète 20/10/2009 : 4ème cure d'IVADo 12/11/2009 : évidemment ganglionnaire cervical droit 16/11/2009 : 5 cures d'IVA (dont 2 sans actinomycine) et radiothérapie 03/2010 : bilan d'évaluation conclut à une rémission complète, poursuite du protocole RMS 2005 avec traitement d'entretien par vinorelbine IV + cyclophosphamide <i>per os</i> 28/07/2010 : récurrence tumorale, changement de thérapeutique 16/08/2010 : début de traitement par irinotecan IV + vincristine IV 09/2010 : progression tumorale, changement de thérapeutique, début de traitement par carboplatine IV + doxorubicine IV + étoposide IV 12/2010 : nouvelle progression tumorale, mise en place de soins palliatifs	<u>protocole d'entretien RMS 2005</u> : cyclophosphamide PO 25 mg/m²/jour en continu + vinorelbine IV 25 mg/m²/jour J1, J8 et J15, cycles de 28 jours	1ère ligne (entretien)	07/04/2010 : cure n°1 05/05/2010 : cure n°2 01/06/2010 : cure n°3 30/06/2010 : cure n°4	8 ans	neutropénies entraînant des réductions de posologies	récidive tumorale durant le traitement d'entretien ; changement de thérapeutique ; enfant décédé le 28/02/2011

IVADo : ifosfamide IV + vincristine IV + actinomycine IV + doxorubicine IV

IVA : ifosfamide IV + vincristine IV + actinomycine IV

Tableau 17 : Patients traités par cyclophosphamide *per os*, protocole RMS 2005.

Initiales du patient et date de naissance	Diagnostic	Histoire de la maladie	Traitement métronomique : posologie _ forme pharmaceutique	Ligne de traitement	Historique du traitement métronomique	Age au début du traitement métronomique	Remarques	Raison de l'arrêt et poursuite de la prise en charge
B.A. née le -/-/2004	sarcome de haut grade du sinus maxillaire droit avec atteinte de la mandibule	2008 : diagnostic de sarcome	<i>cyclophosphamide PO 25 mg/m²/jour en continu + vinorelbine IV 25 mg/m²/jour J1, J8 et J15, cycles de 28 jours</i>	2ème ligne	19/03/2012 : cure n°1 16/04/2012 : cure n°2	7 ans	nécessité de soins de support	enfant décédée le 15/11/2012
		06/08/2008 au 20/10/2008 : 4 cures d'IVADo						
		13/11/2008 : 1 cure d'IVA						
		11/12/2008 : chirurgie d'exérèse de la tumeur	<i>vinblastine IV 3 mg/m²/semaine, semaines 1 à 7 + célecoxib PO 200 mg 2 fois par jour en continu + étoposide PO (suspension buvable) 50 mg/m²/jour, semaines 1 à 3 puis cyclophosphamide PO (en gélules) 50 mg/m²/jour, semaines 4 à 6</i>	palliatif				
		01/2009 à 03/2009 : radiothérapie post-opératoire et 4 cures d'IVA						
		26/08/2011 : IRM conclut à une rechute du sarcome						
		06/09/2011 : 1 cure d'IVADo						
		04/10/2011 au 06/02/2012 : 5 cures d'ICE						
		29/02/2012 : IRM conclut à une stabilité tumorale						
		19/03/2012 : chimiothérapie d'entretien par vinorelbine IV et cyclophosphamide <i>per os</i>						
		20/04/2012 : progression tumorale, changement de thérapeutique						
		05/2012 à 09/2012 : 6 cures d'irinotecan IV + vincristine IV						
		20/09/2012 : progression tumorale, décision de prise en charge palliative						
		01/10/2012 : début de traitement par le protocole METRO-01 adapté à but antalgique						

ICE : ifosfamide IV + étoposide IV + carboplatine IV

IVADo : ifosfamide IV + vincristine IV + actinomycine IV + doxorubicine IV

IVA : ifosfamide IV + vincristine IV + actinomycine IV

Tableau 18 : Patiente traitée par cyclophosphamide *per os* selon le schéma du PHRC SFCE-Metro 01.

G. Discussion

Les cas présentés dans ce travail montrent la diversité des protocoles qui intègrent de la chimiothérapie métronomique. En effet, des agents cytotoxiques ainsi que des molécules ayant des mécanismes d'action variés sont utilisés seuls ou en association, à des posologies variables, pour traiter des pathologies tumorales diverses.

Il est souvent difficile d'interpréter les résultats car les patients pour lesquels la chimiothérapie métronomique a été choisie sont généralement des enfants atteints de cancers de mauvais pronostic et/ou qui sont en situation d'impasse thérapeutique. Cela confirme qu'à l'heure actuelle ce type de schéma est généralement utilisé chez des patients porteurs de tumeurs réfractaires et/ou en rechute, avec pour objectif de contrôler la progression de la maladie. Même si il est difficile d'un point de vue éthique de tester ce type de protocole en première ligne chez des enfants atteints de cancer, des résultats issus d'études cliniques sont nécessaires afin de pouvoir étendre le cadre d'utilisation de la chimiothérapie métronomique à des phases plus précoces de la prise en charge thérapeutique.

Néanmoins, chez certains patients, des rémissions et des stabilisations tumorales ont pu être obtenues. Ces résultats sont encourageants pour approfondir l'étude de la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique.

CONCLUSION

Les innovations thérapeutiques en cancérologie ont été considérables ces dernières années, grâce notamment à l'arrivée des thérapies ciblées telles que les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase. Cependant, il est intéressant de constater qu'il reste encore de la place dans l'arsenal thérapeutique pour des anciennes molécules administrées selon des schémas différents. Par le passé, la guérison semblait ne pouvoir être obtenue que par l'éradication complète de la tumeur, parfois au détriment de nombreux effets indésirables. Néanmoins, le développement de thérapies comme la chimiothérapie métronomique, qui utilise des faibles doses d'anti-cancéreux administrés de façon régulière, a permis de nuancer ce concept.

La chimiothérapie métronomique a été validée par plusieurs études précliniques et cliniques. Elle représente une alternative intéressante à la chimiothérapie conventionnelle notamment chez les patients porteurs de tumeurs réfractaires et/ou en rechute. Bien que les réponses complètes soient rares, les traitements métronomiques ont fait preuve de résultats prometteurs dans la stabilisation, voire même la régression tumorale et dans la réduction du risque de chimiorésistance avec la possibilité d'association à d'autres thérapeutiques. De plus, elle permet d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients.

Cependant, son cadre d'utilisation reste encore à définir. Des incertitudes persistent en effet sur les molécules à utiliser et leurs posologies, sur les durées optimales de traitement ou encore sur les biomarqueurs d'efficacité. C'est pourquoi d'autres études sont nécessaires afin d'optimiser l'utilisation de cette nouvelle approche thérapeutique.

La chimiothérapie métronomique reste un réel espoir en oncologie pédiatrique, les résultats déjà obtenus doivent inciter les chercheurs à explorer davantage son potentiel.

PERMIS D'IMPRIMER

BIBLIOGRAPHIE

1. **Centre du cancer, Cliniques universitaires Saint-Luc.** *Newsletter 12 - Numéro spécial cancers pédiatriques.* Bruxelles : s.n., Juin 2010.
2. **Institut national du cancer.** Les cancers des enfants et des adolescents. [En ligne] [Citation : 20 mai 2014.] <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancerologie-pediatrique>.
3. **La ligue contre le cancer.** *Les cancers chez l'enfant et l'adolescent.* Institut Curie, Paris : Brochure rédigée par le Pr Jean-Michel Zucker, Novembre 2001 - Mise à jour février 2006.
4. **Institut national du cancer.** Les spécificités des cancers des enfants et des adolescents. [En ligne] Mis à jour le 25/02/2014. [Citation : 20 mai 2014.] <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/cancerologie-pediatrique/les-specificites-des-cancers-des-enfants-et-des-adolescents#survie>.
5. **Institut national du cancer.** *Les cancers en France en 2013.* Boulogne-Billancourt : s.n., Edition 2013.
6. **Catherine HILL, Françoise DOYON.** La fréquence des cancers en France : mortalité en 2003, évolution depuis 1968 et cancers de l'enfant. *Bull Cancer.* janvier 2007, Vol. 94, 1.
7. **V.Gandemer.** Cancer de l'enfant : particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. Rennes : Unité d'hématologie-oncologie pédiatrique_Service de médecine de l'enfant et de l'adolescent, 2009.
8. **Roxane Therrien B.Pharm., M.Sc., Jean-François Delisle, B.Pharm., M.Sc., Gabrielle Ferland.** Le cancer chez l'enfant. *Pharmactuel.* 2013, Vol. 46, 3.
9. **C.Bergeron.** Cancer de l'enfant : particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. Lyon : Centre Léon Bernard. Vol. Module 10 Item 44, 1-13.
10. **GUERRINI-ROUSSEAU, Léa.** Spécificité de l'oncologie pédiatrique. Villejuif : Institut Gustave Roussy, 2014.
11. **N. André, P. Leblond, A. Verschuur.** Spécificités pharmacologiques en oncologie pédiatrique. *Bulletin du cancer.* 2010, Vol. 97, 2.
12. **Hôpital Maisonneuve-Rosemont.** Les types de greffe. *Programme de greffe de cellules hématopoïétiques.* [En ligne] Université de Montréal, 2010. [Citation : 03 06 2014.] <http://www.gmo-hmr.org/fr/typesGrefe.php>.
13. **Institut national de la santé et de la recherche médicale.** Angiogenèse. *Dossiers d'information.* [En ligne] Inserm. [Citation : 03 06 2014.] <http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/angiogenese>.

14. **Angiogenèse et anti-angiogenèse: les deux visages de la néovascularisation. Huynh-Do, Uyen.** s.l. : Forum Med Suisse, 2006, Vol. 6.
15. **GUYOT, Mélanie.** *THESE : Les thérapies anti-angiogéniques : entre espoir et réalité.* Nice : s.n., 19 juillet 2013.
16. **Douglas Hanahan, Robert A. Weinberg.** Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell. Cell Review*, 2011, March 4, Vol. 144, 646-674.
17. **Germain, S.** Mécanismes de l'angiogenèse. Théâtre du Rond-Point, Paris : Inserm, 8 avril 2013, 7ème Rencontre Patients de l'Association A.R.Tu.R.
18. **GUERIN, Eric.** Angiogenèse et lymphangiogenèse. CHU Strasbourg Hautepierre : Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire, 2012. DCEM1.
19. **Gabriele Bergers, Laura E. Benjamin.** Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nature Reviews Cancer*. 2003, Vol. 3, 401-410.
20. **Société Algérienne d'Oncologie Médicale.** Les antiangiogènes dans le traitement du cancer du sein. Constantine : s.n., 2009.
21. **Andreas Bikfalvi, Sophie Javerzat, Catherine Perollet, Catherine Savona.** Angiogenèse et cancer. *Bulletin du cancer*. Septembre 1997, Vol. 84, 9.
22. **O.G. Scharovsky, L.E. Mainetti, V.R. Rozados.** Metronomic chemotherapy : changing the paradigm that more is better. *Current Oncology*. 2009, Vol. 16, 2.
23. **Zineb Benbrahim, Christophe Massard, Omar El Mesbahi.** Chimiothérapie métronomique en 2011 : actualités et perspectives. *Bulletin du cancer*. Décembre 2011, Vol. 98, 12.
24. **Douglas Hanahan, Gabriele Bergers, Emily Bergsland.** Less is more, regularly : metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. April 2000, Vol. 105, 8.
25. **Robert Kerbel, Barton Kamen.** The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*. June 2004, Vol. 4.
26. **Ankur Bahl, Sameer Bakhshi.** Metronomic chemotherapy in progressive pediatric malignancies : old drugs in new package. *Indian Journal of Pediatrics*. 2012, Vol. 79, 12.
27. **Nicolas André, Shripad Banavali, Traore Fousseyni, Eddy Pasquier.** Metronomic chemotherapy in pediatric oncology : a way forward for low-income countries ? *OncoPedia*. 2012.
28. **K.Mross, S.Steinbild.** Metronomic anti-cancer therapy - an ongoing treatment option for advanced cancer patients. *Journal of Cancer Therapeutics & Research*. 2012.

29. **Eddy Pasquier, Maria Kavallaris, Nicolas André.** Metronomic chemotherapy : new rationale for new directions. *Nature Reviews. Clinical Oncology.* 2010, Vol. 7, 8.
30. **G.Gasparini, Professor.** Metronomic scheduling : the future of chemotherapy ? *THE LANCET Oncology.* 2001, Vol. 2.
31. **F.Bertolini, S.Paul, P.Mancuso, S.Monestiroli, A.Gobbi, Y.Shaked and R.S.Kerbel.** Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Research.* 2003, Vol. 63.
32. **M.Taylor, B.Geoerger, J.Lagodny, F.Farace, G.Vassal, J.Rössler.** Neuroblastome : intérêt des traitements anti-angiogéniques. *Archives de Pédiatrie.* 2009, Vol. 16.
33. **S.Watson, T. de La Motte Rouge.** Antiangiogéniques : les anciens et les nouveaux. *Oncologie.* 2012, Vol. 14.
34. **D.Panigraphy, A.Kaipainen, C.E.Butterfield, D.M.Chaponis, A.M.Laforme, J.Folkman and M.W.Kieran.** Inhibition of tumor angiogenesis by oral etoposide. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2010, Vol. 1.
35. **Y.Hamano, H.Sugimoto, M.A.Soubasakos, M.Kieran, B.R.Olsen, J.Lawler, A.Sudhakar and R.Kalluri.** Thrombospondin-1 associated with tumor microenvironment contributes to low-dose cyclophosphamide-mediated endothelial cell apoptosis and tumor growth suppression. *Cancer Research.* 2004, Vol. 64.
36. **G.Bocci, G.Francia, S.Man, J.Lawler and R.S.Kerbel.** Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2003, Vol. 100, 22.
37. **KangAe Lee, David Z. Qian, Sergio Rey, Hong Wei, Jun O. Liu, and Gregg L. Semenza.** Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2009, Vol. 106, 7.
38. **A.Rapisarda, M.Hollingshead, B.Uranchimeg, C.A.Bonomi, S.D.Borgel, J.P.Carter, B.Gehrs, M.Raffeld, R.J.Kinders,R.Parchment, M.R.Anver, R.H.Shoemaker and G.Melillo.** Increased anti-tumor activity of bevacizumab in combination with HIF-1 inhibition. *Mol Cancer Ther.* 2009, Vol. 8, 7.
39. **SIMON, Matthieu.** Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes. *Cours-Pharmacie.com.* [En ligne] 07 Septembre 2009. [Citation : 11 Juillet 2014.] <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html>.

40. **C.Banissi, F.Ghiringhelli, L.Chen, A.F.Carpentier.** Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 2009, Vol. 58.
41. **M.E.Christine Lutsiak, R.T.Semnani, R.De Pascalis, S.V.S.Kashmiri, J.Schlom and H.Sabzevari.** Inhibition of CD4+25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood Journal*. 2005, Vol. 105, 7.
42. **Tanaka H, Matsushima H, Mizumoto N, Takashima A.** Classification of chemotherapeutic agents based on their differential in vitro effects on dendritic cells. *Cancer Research*. 2009, Vol. 69, 17.
43. **Quesnel, Bruno.** Dormance tumorale : quiescence ou équilibre ? *Hématologie*. 2010, Vol. 16, 5.
44. **T.Browder, C.E.Butterfield, B.M.Kräling, B.Shi, B.Marshall, M.S.O'Reilly and J.Folkman.** Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Research*. 2000, Vol. 60.
45. **G.Klement, S.Baruchel, J.Rak, S.Man, K.Clark, D.J.Hicklin, P.Bohlen and R.S.Kerbel.** Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000, Vol. 105, 8.
46. **S.Z.Soffer, E.Kim, J.T.Moore, J.Huang, A.Yokoi, C.Manley, K.O'Toole, W.Middlesworth, C.Stolar, D.Yamashiro and J.Kandel.** Novel use of an established agent : topotecan is anti-angiogenic in experimental Wilms tumor. *Journal of Pediatric Surgery*. 2001, Vol. 36, 12.
47. **S.Z.Soffer, J.T.Moore, E.Kim, J.Huang, A.Yokoi, C.Manley, K.O'Toole, C.Stolar, W.Middlesworth, D.J.Yamashiro and J.J.Kandel.** Combination antiangiogenic therapy : increased efficacy in a murine model of Wilms tumor. *Journal of Pediatric Surgery*. 2001, Vol. 36, 8.
48. **L.Zhang, D.Yu, D.J.Hicklin, J.A.F.Hannay, L.M.Ellis and R.E.Pollock.** Combined anti-fetal liver kinase 1 monoclonal antibody and continuous low-dose doxorubicin inhibits angiogenesis and growth of human soft tissue sarcoma xenografts by induction of endothelial cell apoptosis. *Cancer Research*. 2002, Vol. 62.
49. **K.W.McCrudden, A.Yokoi, A.Thosani, S.Z.Soffer, E.S.Kim, J.Huang, C.Manley, K.O'Toole, D.J.Yamashiro, J.J.Kandel and W.Middlesworth.** Topotecan is anti-angiogenic in experimental hepatoblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2002, Vol. 37, 6.
50. **V.R.Rozados, A.M.Sanchez, S.I.Gervasoni, H.H.Berra, P.Matar and O.G.Scharovsky.** Metronomic therapy with cyclophosphamide induces rat lymphoma and sarcoma regression, and is devoid of toxicity. *Annals of Oncology*. 2004, Vol. 15.

51. **S.Kumar, R.B.Mokhtari, R.Sheikh, B.Wu, L.Zhang, P.Xu, S.Man, I.D.Oliveira, H.Yeger, R.S.Kerbel and S.Baruchel.** Metronomic oral topotecan with pazopanib is an active antiangiogenic regimen in mouse models of aggressive pediatric solid tumor. *Clinical Cancer Research*. 2011, Vol. 17, 17.
52. **S.Kumar, R.B.Mokhtari, I.D.Oliveira, S.Islam, S.Regina C.Toledo, H.Yeger and S.Baruchel.** Tumor dynamics in response to antiangiogenic therapy with oral metronomic topotecan and pazopanib in neuroblastoma xenografts. *Translational Oncology*. 2013, Vol. 6.
53. **E.Pasquier, M.W.Kieran, J.Sterba, Y.Shaked, S.Baruchel, O.Oberlin, M.S.Kivivuori, A.Peyrl, M.Diawarra, M.Casanova, S.Zacharoulis, G.Vassal, F.Berthold, A.Verschuur and N.André.** Moving forward with metronomic chemotherapy : meeting report of the 2nd international workshop on metronomic and anti-angiogenic chemotherapy in pediatric oncology. *Translational Oncology*. 2011, Vol. 4, 4.
54. **J.Sterba, Z.Pavelka, P.Slampa.** Concomitant radiotherapy and metronomic temozolomide in pediatric high-risk brain tumors. *Neoplasma*. 2002, Vol. 49, 2.
55. **D.C.Bowers, V.M.Aquino, P.J.Leavey, R.O.Bash, J.M.Journeycake, G.Tomlinson, A.F.Mulne, H.J.Haynes and N.J.Winick.** Phase I study of oral cyclophosphamide and oral topotecan for children with recurrent or refractory solid tumors. *Pediatric Blood Cancer*. 2004, Vol. 42.
56. **M.W.Kieran, C.D.Turner, J.B.Rubin, S.N.Chi, M.A.Zimmerman, C.Chordas, G.Klement, A.Laforme, A.Gordon, A.Thomas, D.Neuberg, T.Browder and J.Folkman.** A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2005, Vol. 27.
57. **D.Stempak, J.Gammon, J.Halton, A.Moghrabi, G.Koren, S.Baruchel.** A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2006, Vol. 28, 11.
58. **J.Sterba, D.Valik, P.Mudry, T.Kepak, Z.Pavelka, V.Bajciová, K.Zitterbart, V.Kadlecová, P.Mazanek.** Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study. *Onkologie*. 2006, Vol. 29, 7.
59. **E.Lopez-Aguilar, A.C.Sepulveda-Vildosola, Y.Betanzos-Cabrera, Y.G.Rocha-Moreno, G.Gascon-Lastiria, H.Rivera-Marqueza, V.Wanzke-del-Angela, F.Cerecedo-Díaz, H.de la Cruz-Yañez.** Phase II study of metronomic chemotherapy with thalidomide, carboplatin-vincristine-fluvastatin in the treatment of brain stem tumors in children. *Archives of Medical Research*. 2008, Vol. 39, 7.

60. **L.M.R.Choi, B.Rood, N.Kamani, D.La Fond, R.J.Packer, M.R.Santi and T.J.MacDonald.** Feasibility of metronomic maintenance chemotherapy following high-dose chemotherapy for malignant central nervous system tumors. *Pediatric Blood Cancer*. 2008, Vol. 50.
61. **N.André, A.Rome, C.Coze, L.Paclovani, E.Pasquier, L.Camoin and J.C.Gentet.** Metronomic etoposide cyclophosphamide celecoxib regimen given to children and adolescents with refractory cancer: a preliminary monocentric study. *Clinical Therapeutics*. 2008, Vol. 30, 7.
62. **T.Klingebliel, J.Boos, F.Beske, E.Hallmen,C.Int-Veen, T.Dantonello, J.Treuner, H.Gadner, I.Marky, B.Kazanowska and E.Koscielniak.** Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy : report of the HD CWS-96 trial. *Pediatric Blood Cancer*. 2008, Vol. 50.
63. **J.E.Minturn, A.J.Janss, P.G.Fisher, J.C.Allen, R.Patti, P.C.Phillips and J.B.Belasco.** A phase II study of metronomic oral topotecan for recurrent childhood brain tumors. *Pediatric Blood Cancer*. 2011, Vol. 56.
64. **N.André, S.Abed, D.Orbach, C.Armari Alla, L.Padovani, E.Pasquier, J.C.Gentet, A.Verschuur.** Pilot study of a pediatric metronomic 4-drug regimen. *Oncotarget*. 2011, Vol. 2, 12.
65. **T.Fousseyni, M.Diawara, E.Pasquier, N.André.** Children treated with metronomic chemotherapy in a low-income country: METRO-MALI-01. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2011, Vol. 33, 1.
66. **A.Peyrl, M.Chocholous, M.W.Kieran, A.A.Azizi, C.Prucker, T.Czech, K.Dieckmann, M.T.Schmook, C.Haberler, U.Leiss and I.Slavc.** Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatric Blood Cancer*. 2012, Vol. 59.
67. **K.Ashraf, F.Shaikh, P.Gibson, S.Baruchel and M.S.Irwin.** Treatment with topotecan plus cyclophosphamide in children with first relapse of neuroblastoma. *Pediatric Blood Cancer*. 2013, Vol. 60.
68. **T.Fousseyni, B.Togo, E.Pasquier, A.Dembélé, N.André.** Preliminary evaluation of children treated with metronomic chemotherapy and valproic acid in a low-income country: METRO-MALI-02. *Indian Journal of Cancer*. 2013, Vol. 50, 3.
69. **N.J.Robison, F.Campigotto, S.N.Chi, P.E.Manley, C.D.Turner, M.A.Zimmerman, C.A.Chordas, A.M.Werger, J.C.Allen, S.Goldman, J.B.Rubin, M.S.Isakoff, W.J.Pan, Z.A.Khatib, M.A.Comito, A.E.Bendel, J.B.Pietrantonio, L.Kondrat, S.Hubbs, D.Neuberg and M.W.Kieran.** A phase II trial of a multi-agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer. *Pediatric Blood Cancer*. 2014, Vol. 61.

70. **M.Porkholm, L.Valanne, T.Lönnqvist, S.Holm, B.Lannering, P.Riikonen, D.Wojcik, A.Sehested, N.Clausen, A.Harila-Saari, A.Schomerus, H.K.Thorarinsdottir, P.Lähteenmäki, M.Arola, H.Thomassen, U.M.Saarinen-Pihkala and S.M.Kivivuori.** Radiation therapy and concurrent topotecan followed by maintenance triple anti-angiogenic therapy with thalidomide, etoposide, and celecoxib for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *Pediatric Blood Cancer*. 2014.
71. **K. Lien, S. Georgsdottir, L. Sivanathan, K. Chan, U. Emmenegger.** Low-dose metronomic chemotherapy: a systematic literature analysis. *European Journal of Cancer*. 2013, Vol. 49.
72. **N.André, E.Pasquier, A.Verschuur, J.Sterba, J-C.Gentet, J.Rössler.** Chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique : effet de mode ou espoir réel ? *Archives de Pédiatrie*. 2009, Vol. 16.
73. **Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille.** SFCE-Metro 01 : Etude de phase II de chimiothérapie métronomique associant celecoxib-methotrexate-vinblastine-cyclophosphamide chez les enfants porteurs d'une tumeur solide en rechute ou en progression. PHRC National 2010. Version 5 (22/07/2013).
74. **A. Rome, N. André, D. Scavarda, J.C. Gentet, A. Maues De Paula, L. Padavoni, E. Pasquier.** Metronomic chemotherapy-induced bilateral subdural hematoma in a child with meningeal carcinomatosis. *Pediatric Blood Cancer*. 2009, Vol. 53.
75. **N. André, S. Banavali, Y. Snihur, E. Pasquier.** Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries ? *The Lancet Oncology*. 2013, Vol. 14.
76. **Institut Gustave Roussy.** Synopsis SIOP LGG 2004. *Essai randomisé multicentrique européen pour les gliomes de bas grade de l'enfant*. 2005.
77. **Société internationale d'oncologie pédiatrique.** High risk neuroblastoma study 1 of SIOP-Europe. 2009.
78. **Glioblastome Association Michèle Esnault** . Les cibles des traitements contre le glioblastome. *GFME*. [En ligne] 29 avril 2013. [Citation : 15 septembre 2014.] <http://gfme.free.fr/connaissances/cibles.html>.
79. **ClinicalTrials.gov.** A Study of Avastin (Bevacizumab) in Combination With Temolozomide (TMZ) and Radiotherapy in Paediatric and Adolescent Patients With High-Grade Glioma. [En ligne] 26 août 2014. [Citation : 16 septembre 2014.] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01390948?term=NCT01390948>.
80. **ClinicalTrials.gov.** Cisplatin-Based Chemotherapy and/or Surgery in Treating Young Patients With Adrenocortical Tumor. [En ligne] 5 août 2014. [Citation : 16 septembre 2014.] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00304070?term=NCT00304070&rank=1>.

81. **ClinicalTrials.gov.** A Study of Avastin (Bevacizumab) in Combination With Standard Chemotherapy in Children and Adolescents With Sarcoma. [En ligne] 26 août 2014. [Citation : 16 septembre 2014.] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00643565?term=NCT00643565>.

Titre de la thèse

La chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique : principes et illustrations au CHU de Rennes.

Résumé

La chimiothérapie métronomique correspond à l'administration d'agents de chimiothérapie conventionnelle de façon fréquente, régulière et répétée, à des doses inférieures à celles utilisées habituellement. Ce travail, illustré par des cas de patients suivis au CHU de Rennes, a pour objectif de présenter la chimiothérapie métronomique et de dégager les perspectives et les limites de son utilisation. Initialement considérée comme une thérapie anti-angiogénique, des mécanismes supplémentaires ont été mis en évidence. Malgré ce qui représente une véritable alternative pour le traitement de tumeurs réfractaires et/ou en rechute, le développement de la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique en est encore à ses débuts.

Mots-clés : métronomique, chimiothérapie, oncologie, pédiatrie

Thesis title

Metronomic chemotherapy in pediatric oncology : principles and illustration at the University Hospital of Rennes.

Abstract

Metronomic chemotherapy is defined by the frequent and repetitive administration of chemotherapeutic drugs at relatively low doses. This work, illustrated by cases of patients treated at the University Hospital of Rennes, aims to present metronomic chemotherapy and to identify the possibilities and limits of its use. Initially thought to act by targeting tumor angiogenesis, additional mechanisms have been recently unveiled. Despite representing a genuine alternative for advanced and/or high-risk cancer therapy, the development of metronomic approaches in pediatric oncology is still in the early stage.

Key-words : metronomic, chemotherapy, oncology, pediatric