



HAL
open science

Complications à long terme de l'irradiation de l'abdomen en totalité chez les enfants atteints de cancer

Valentine Martin

► **To cite this version:**

Valentine Martin. Complications à long terme de l'irradiation de l'abdomen en totalité chez les enfants atteints de cancer. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01302996

HAL Id: dumas-01302996

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01302996v1>

Submitted on 15 Apr 2016

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 149

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Complications à long terme de l'irradiation de l'abdomen
en totalité chez les enfants atteints de cancer

Présentée et soutenue publiquement
le 16 octobre 2015

Par

Valentine MARTIN

Née le 6 juillet 1982 à Boulogne-Billancourt (92)

Dirigée par Mme Le Docteur Stéphanie Bolle

Jury :

M. Le Professeur Eric Deutsch Président

M. Le Professeur Jean-Louis Habrand

Mme Le Professeur Hélène Martelli

Mme Le Docteur Véronique Minard-Colin



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES (PARIS 5)
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° ____/

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 16 Octobre 2015
Par Valentine MARTIN
Née le 06/07/1982 à Boulogne-Billancourt

Complications à long terme
de l'irradiation de l'abdomen en totalité
chez les enfants atteints de cancer

Jury :

Président : Professeur Eric DEUTSCH
Directeur : Docteur Stéphanie BOLLE
Membres : Professeur Jean-Louis HABRAND
Professeur Hélène MARTELLI
Docteur Véronique MINARD-COLIN

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier sincèrement toutes les personnes qui m'ont aidée et soutenue dans le travail de préparation de cette thèse, mais également tout au long de mes études et dans mon développement professionnel.

A mon président de thèse,

Monsieur le Professeur Eric DEUTSCH, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Cancérologue Radiothérapeute, Professeur de Cancérologie Radiothérapie à l'Université Paris XI, Chef du département de Radiothérapie de Gustave Roussy, Villejuif. Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance pour l'attention et le soutien que vous apportez à mon projet professionnel.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Stéphanie BOLLE, Praticien des Centre de Lutte Contre le Cancer, responsable de la Pédiatrie dans le département de Radiothérapie de Gustave Roussy, Villejuif.

C'est à tes côtés que j'ai découvert la radiothérapie pédiatrique et que j'ai décidé d'en faire mon métier, merci infiniment pour tout ce que tu m'as transmis. Tu as également accepté de diriger cette thèse, sois assurée de ma profonde gratitude pour ton aide et tous tes conseils.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Louis HABRAND, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Cancérologue Radiothérapeute, Professeur de Cancérologie Radiothérapie à l'Université de Caen Basse-Normandie, Chef du service de Radiothérapie du Centre François Baclesse, Caen. Vous avez accepté de faire partie du jury de cette thèse, soyez assuré de ma gratitude pour le temps que vous y consacrez. Veuillez recevoir l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Madame le Professeur Hélène MARTELLI, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Chirurgien Pédiatrique, Professeur de Chirurgie Infantile à l'Université Paris XI, Chef du service de Chirurgie viscérale pédiatrique à l'Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre. Vous faites partie de ceux qui m'ont donné envie de m'orienter vers la cancérologie pédiatrique. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma grande considération.

Madame le Docteur Véronique MINARD-COLIN, Praticien des Centre de Lutte Contre le Cancer, Responsable d'unité dans le département de Pédiatrie de Gustave Roussy, Villejuif. Vous êtes à l'origine de sujet de cette thèse, je vous remercie sincèrement pour votre aide et votre expertise. Vous avez également accepté de faire partir du jury de cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Aux médecins auprès desquels j'ai eu la chance d'apprendre durant ma formation,

Messieurs et Mesdames les Docteur Loïc FEUVRET, Professeur Jean-Jacques MAZERON, Docteur Jean-Marc SIMON, Docteur Charles HEMERY, Docteur Xavier CUENCA, Docteur Laurent QUERO, Docteur Sofia RIVERA, Docteur Stéphanie WONG, Docteur Paul COTTU, Professeur François GOLDWASSER, Professeur Catherine DURDUX, Docteur François BIDAULT, Docteur Sandra CANALE, Docteur Caroline CARAMELLA, Docteur Samy AMMARI, Docteur Yungan TAO, Docteur Pierre BLANCHARD, Docteur Cécile LE PECHOUX, Docteur Frédéric DHERMAIN, Docteur Alberto BOSSI, Docteur Renaud MAZERON ainsi qu'aux Professeurs Pierre SCALIET, Vincent GREGOIRE, et au Docteur Laurette RENARD de Bruxelles. Merci pour le savoir et les compétences que vous m'avez transmis, et pour tous les moments que nous avons partagés.

Je remercie tout particulièrement le Professeur Christophe HENNEQUIN, chef de service de Radiothérapie de l'hôpital Saint Louis. Merci pour votre présence et votre écoute, je suis ravie d'avoir l'honneur de rejoindre votre équipe en tant que chef de clinique.

Je remercie très sincèrement le Docteur Christine HAIE-MEDER, responsable du service de Curiethérapie à Gustave Roussy. Merci pour votre confiance et pour tout ce que j'ai eu la chance d'apprendre à votre contact, merci de m'avoir fait découvrir la curiethérapie pédiatrique, ainsi que pour votre relecture avisée et bienveillante de mon travail.

Un grand merci au Docteur Cyrus CHARGARI. Merci pour le temps que tu as consacré, sur tes vacances, à la relecture de cette thèse et pour tes conseils toujours si pertinents.

Aux équipes de physique et de dosimétrie sans lesquels nous ne pourrions pas travailler. Un grand merci à Françoise, Anne-Marie, Sandrine, Isabelle, Bruno, Florent, Guillaume, Alain auprès desquels j'ai beaucoup appris, et passé de très bons moments.

Aux équipes soignantes, infirmières, aides-soignantes et aux manipulateurs. Vous avez enrichi et égayé les journées tout au long de mon internat.

A mes collègues et co-internes

Sophie, Rim, Benjamin, Nicolas, Johanna, Bacem, Jeanne, Julie, Delphine, Claire, Ionela, Antonin, François, Angela, Olivia, Jérémy, Valentin, Laura, Pierre, Kim, Charles, Léopold, Héloïse, Anouchka.

Merci pour votre présence dans les bons comme les moins bons moments, et votre excellence dans les révisions comme dans les soirées bières.

Merci à toute l'équipe de la SFjRO pour le travail effectué ensemble. C'est un honneur d'avoir fait partie de cette association aussi dynamique que chaleureuse.

Une pensée toute particulière pour mes co-assistants de Bruxelles : Maarten, Pauline, Maud, Clémentine et Geneviève. Un grand merci pour votre accueil, et votre sympathie. Ce semestre a été pour moi un bonheur en votre compagnie.

Au Professeur Jean-Pierre LUTON, je vous remercie de tout cœur pour votre présence et votre confiance. Vous resterez toujours un modèle à mes yeux.

Aux Professeurs André VISOT et Xavier BERTAGNA.

Au Professeur Jean-Claude TRINCHET avec qui parler de médecine a toujours été un grand plaisir.

Au Docteur Bruno DELPORTE, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

A Odile, merci de m'aider à y voir plus clair.

A ma famille,

Maman, Papa, merci d'avoir toujours été là, au long de ces longues années d'études, pour me soutenir et m'accompagner. Les opinions souvent ésotériques de l'un contrebalancées par celles plus scientifiques de l'autre m'ont permis de trouver le juste équilibre dans ma vie personnelle et professionnelle.

Elé, tu es tout ce qu'une sœur peut souhaiter de mieux. Merci pour la confiance que tu m'as toujours témoignée et pour ton aide en anglais !

A mes grands-parents,

Mamette, merci pour ton soutien et tes encouragements, ça y est voilà enfin ma thèse !

Papy, je te remercie pour tout ce que tu m'as transmis et pour ton intérêt sans faille pour ce que je réalise. Je pense très fort à toi.

Mamie Paulette merci pour ces beaux souvenirs des moments passés ensemble.

Jacques, j'aurais beaucoup aimé te connaître.

A mon arrière-grand père Couki, et à Loulou, qui avez fait des mon enfance des années de bonheur.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines, Simone, Françoise et Pierre, Georges et Suzanne, Elisabeth et Giorgio, Marie-José et Bernard, Franck et Fabienne, Alex, François-Xavier et Vincent, Olivier, Bertrand, Aurélien et Anouck, Philippine et Germain, Marine et Paul, Baptiste, Victor et Nathan. Merci à tous d'être là, et de lire mon travail, c'est un effort qui mérite vraiment d'être souligné !

A Jean-Pierre BELLINGARD qui pour moi est de la famille, à Françoise, à Charles, Sandra, Enzo et Noa. A Josette et Roger, Didier et Josie, Cédric, Nelly, Maxence et Toane, Julien, Amandine et Emma. Merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés.

Au Docteur Michel COUTURIER, mon parrain, et à toute sa famille, merci pour votre présence et vos conseils.

A mes ami(e)s,

John, ça fait 18 ans qu'on se connaît et quelles que soient les circonstances je sais que tu es là. Merci.

Guillaume, même si je n'ai pas toujours compris tes choix je sais que tu les as faits pour moi. Merci.

Oliv, à moto, à ski, à Bazemont, merci pour tous ces moments passés ensemble et pour ton écoute en tous lieux et temps.

Alex, tu as été là dans les moments difficiles, et tu l'es toujours. Merci pour nos soirées passées à refaire le monde.

Bruno, merci pour ton soutien dans l'année de D4, et la confiance que tu as placée en moi, même pour la guitare !

Ben, de la P2 à la 2^{ème} D4, de la plongée au semi-marathon, de Sydney à Montréal, merci d'avoir toujours été présent et de continuer à l'être.

Alex, binôôôôôme, au-delà de la plongée une belle amitié, merci.

Fab, tu m'as aidée à retrouver l'envie, merci.

A mes copains de P1, Raph, Jo, Kev, Adrien, Ana, Chloé, grâce à vous les soirées et week-end entiers passés à Galien sont de merveilleux souvenirs, presque autant que les cours en amphitheâtre et les nombreux déguisements. Merci.

Diane, pour les cours de maths passés à s'envoyer des petits mots aussi bien que la transition en douceur entre le lycée et la médecine, merci.

A Capucine et Constance, le trio inséparable, que de souvenirs avec vous les filles. On a pris des directions différentes depuis le lycée mais vous m'avez toujours écoutée et guidée et on se retrouve à chaque fois avec autant de plaisir. Merci pour tout.

A Marie et Louise, vous avez été là tout au long de mes études de médecine, vous m'avez toujours encouragée et conseillée et les similitudes entre le droit et la médecine n'ont plus de secret de moi. Merci les filles pour tous ces moments que l'on passe ensemble.

A Irène, Camille, Alice, Caroline, Nathalie, Manie, Flo, Steph. Depuis le début de l'externat, les soirées médecine, les confs le soir, la BU, les révisions à l'île de Ré et à Houlgate, puis l'internat et nos choix, de ville et de spécialité, et le clinicat qui pour certaines se termine déjà, mais toujours les vacances ensembles, et les fous rires. Merci les filles !!

A Loïc, pour ta présence au quotidien, pour tes remarques et corrections jusqu'au milieu de la nuit, pour tes allers retours à la fac. Pour tout ce que tu fais pour moi et ce qu'on partage tous les jours, merci.

Table des matières

1. Introduction.....	12
1.1 Contexte.....	12
1.1.1 Epidémiologie des cancers pédiatriques.....	12
1.1.2 Prise en charge thérapeutique.....	12
1.1.3 Toxicités des traitements	12
1.2 Objectifs	13
2. Rappels concernant les différentes tumeurs de l'étude	13
2.1. Tumeurs de Wilms	14
2.1.1.Rappel épidémiologique.....	14
2.1.2 Syndromes de prédisposition.....	15
2.1.3 Rappels histologiques	22
2.1.4 Facteurs pronostiques (57)	23
2.1.5 Traitement standard SIOP et NWT5 (57):	27
2.2 Néphrome mésoblastique.....	29
2.3.Sarcome à cellules claires (CSSK).....	30
2.4 Tumeur Rhabdoïde du rein.....	31
2.5 Rhabdomyosarcome	32
2.6 Tumeur desmoplastique	34
2.7 Séminome (ovarien).....	35
3. Rappel concernant les toxicités des traitements.....	36
3.1 Radiothérapie (88).....	36
3.1.1 Toxicité aiguë	38
3.1.2 Toxicité chronique.....	38
3.1.3 Effets stochastiques	43
3.2 Associations radio-chimiothérapie.....	44
4. Matériels et Méthodes.....	45
4.1 Critères d'inclusion	45
4.2 Recueil de données	45
4.3 Gradation des toxicités et statistiques.....	46
5. Résultats.....	46
5.1 Population	46
5.2 Traitements	49
5.2.1 Chirurgie (néphrectomie)	49
5.2.2 Chimiothérapie	49
5.2.3 Radiothérapie	49
5.3 Suivi des patients.....	52
5.4 Toxicité digestive	52
5.4.1 Doses au système digestif	52
5.4.2 Toxicités Chroniques.....	53

5.5	Troubles de la croissance, complications morphologiques et orthopédiques	54
5.5.1	Doses reçues	54
5.5.2	Séquelles observées.....	54
5.6	Complications hépatiques.....	55
5.6.1	Dose au foie, chimiothérapie concomitante et maladie veino-occlusive	55
5.6.2	Lésions à long terme.....	56
5.7	Toxicité rénale.....	57
5.7.1	Dose au rein et chimiothérapie concomitante.....	57
5.7.2	Insuffisance rénale chronique	57
5.7.3	Hypertension artérielle	58
5.8	Retard pubertaires, infertilité	58
5.8.1	Garçons	58
5.8.2	Filles.....	59
5.9	Tumeurs secondaires.....	59
5.9.1	Bénignes.....	59
5.9.2	Malignes	60
6.	Discussion.....	61
6.1	Incidence des toxicités par rapport aux données de la littérature	61
6.2	Toxicité digestive	62
6.3	Syndrome métabolique.....	63
6.4	Troubles de la croissance, complications morphologiques et orthopédiques	64
6.5	Complications hépatiques	66
6.6	Toxicité rénale	67
6.7	Retard pubertaire, infertilité.....	68
6.8	Tumeurs secondaires.....	71
6.9	Avancées en radiothérapie.....	72
6.10	Autres perspectives	74
6.10.1	Radio sensibilisants et radio protecteurs	74
6.10.2	Sélection de la population	74
7.	Conclusion.....	75
7.1	Conclusion	75
7.2	Suivi spécialisé à long terme	75
7.2	Perspectives	75
8.	Bibliographie	77
9.	Annexes CTCAE v3.0	90
9.1	Complications digestives	90
9.2	Troubles de croissance, complications morphologiques et orthopédiques	91
9.3	Complications hépatiques	92
9.4	Complications rénales	92
9.5	Troubles de la fertilité	93
9.6	Seconds cancers	93

Index des Figures

Figure 1. Chimiothérapie néo adjuvante du néphroblastome	27
Figure 2. Bénéfice en survie de l'irradiation chez les patients atteints de tumeur rhabdoïde du rein.....	32
Figure 3. Réponse hématopoïétique après irradiation de 1 à 3 Gy.....	37
Figure 4. Organisation tissulaire en série et en parallèle	38
Figure 5. Différenciation myofibroblastique	39
Figure 6. Rôle du TGF β dans la fibrose et l'atrophie radio induites.....	40
Figure 7. Effets des radiations ionisantes sur l'endothélium vasculaire	40
Figure 8. Collaboration SMAD p53 dans la cellule endothéliale à l'origine de la synthèse de PAI-1	41
Figure 9. Rôle de PAI-1 dans les lésions tardives	42
Figure 10. Coupes de jéjunum de souris et altérations induites par l'irradiation dans le groupe PAI-1 +/+	42
Figure 11. Distribution des secondes tumeurs malignes en fonction de la dose au site chez l'enfant.....	43
Figure 12. Dosimétrie d'irradiation abdominale totale, coupe axiale, sagittale et coronale.	52

Index des tableaux

Tableau 1. Prise en charge post-opératoire des néphroblastomes d'après le SIOP	28
Tableau 2. Evolution du traitement du néphroblastome selon le NWTSG.....	29
Tableau 3. Protocoles de prise en charge du néphroblastome selon le NWTSG et la SIOP	29
Tableau 4. Traitement post opératoire des CCSK d'après la SIOP	31
Tableau 5. Classification pré opératoire des RMS selon l'IRS (Intergoup Rhabdomyosarcoma Study)	33
Tableaux 6 et 7. Classification opératoire et groupes à risque selon l'IRS	33
Tableau 8. Caractéristiques des patients de la CCSS	44
Tableau 9. Caractéristiques de la population	48
Tableau 10. Caractéristiques du traitement de radiothérapie	51
Tableau 11. Complications chroniques et leur grade selon la CTCAE v3.0.....	61

1. Introduction

1.1 Contexte

1.1.1 Epidémiologie des cancers pédiatriques

Les tumeurs pédiatriques touchent environ un enfant sur 10.000 par an, soit 1500 à 2000 nouveaux cas par an en France. Au premier rang se trouvent les hémopathies malignes qui comptent pour environ 45%.

Parmi les tumeurs solides, les premières en fréquence sont les tumeurs cérébrales (20%), suivies par les neuroblastomes, les tumeurs des tissus mous et les tumeurs rénales qui représentent environ 5,5% des cancers pédiatriques (1).

La plupart de ces cancers surviennent avant l'âge de 5 ans, avec un second pic d'incidence entre 15 et 19 ans. Cependant l'âge moyen au diagnostic est variable selon l'histologie.

1.1.2 Prise en charge thérapeutique

De grands progrès thérapeutiques ont été faits au cours des 50 dernières années. Des protocoles multimodaux ont été développés, combinant la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie. Le choix des modalités de traitement et leur agencement chronologique sont déterminés par les facteurs d'agressivité tumorale que sont le type histologique, le grade et le stade de la maladie. Ces avancées ont permis une augmentation significative du taux de survie à 5 ans qui est passé, pour tous les cancers pédiatriques confondus, de 40% dans les années 1960 à 80% en 2000-2002 (2).

1.1.3 Toxicités des traitements

Les traitements utilisés pour obtenir ces survies prolongées voire ces guérisons sont pourvoyeurs d'effets secondaires. Ces derniers sont d'autant plus importants en pédiatrie que les tissus sont en pleine croissance et que les patients ont de nombreuses années à vivre. Le

fait d'associer des thérapeutiques comme la radiothérapie avec la chimiothérapie ou la chirurgie majorent ces séquelles. Jusqu'à 75 % des patients traités pour un cancer dans l'enfance souffrent d'au moins une séquelle thérapeutique. Le retentissement sur la vie quotidienne des anciens malades est extrêmement variable selon le type de complication ainsi que leur grade (3).

Les complications de la radiothérapie sont organe-dépendantes. Elles découlent de la tolérance de chaque tissu sain aux rayonnements ionisants et de la dose administrée. L'âge de l'enfant au moment de l'irradiation est un facteur déterminant dans l'apparition des toxicités tardives, de par la radiosensibilité accrue des tissus à croissance rapide, et du fait de l'aggravation ou de l'apparition possibles de séquelles avec le temps (4).

L'irradiation de l'abdomen en totalité représente un enjeu majeur en termes d'épargne des organes à risques étant donné le nombre de structures présentes dans le volume traité. Elle est indiquée pour les tumeurs abdominales ou pelviennes présentant soit une dissémination intra péritonéale par extension au péritoine (métastases), soit du fait d'une rupture pré ou per opératoire (5). Ce traitement est délivré dans la grande majorité des cas en situation post opératoire et en association à de la chimiothérapie.

1.2 Objectifs

Ce travail a pour objectif de décrire et analyser les complications à long terme de l'irradiation de l'abdomen en totalité chez les enfants atteints de cancer, traités à Gustave Roussy, avec un minimum de 5 ans de suivi post traitement.

Le recueil le plus exhaustif possible des complications des traitements est indispensable à l'évaluation des pratiques cliniques et permet la comparaison des données avec celles d'autres centres.

La compréhension des mécanismes mis en jeu grâce à la radiobiologie des tissus sains, aidera à l'amélioration de l'index thérapeutique en tentant de mieux épargner les organes à risque et/ou de prédire la radiosensibilité individuelle.

2 Rappels concernant les différentes tumeurs de l'étude

Les indications de l'irradiation de l'abdomen en totalité chez l'enfant sont les tumeurs adomino pelviennes avec rupture pré ou per opératoire, dissémination péritonéale métastatique diagnostiquée à l'imagerie ou dans le temps chirurgical, ou encore liquide d'ascite contenant des cellules tumorales (5).

La grande majorité de ces tumeurs sont à point de départ rénal, avec, par ordre de fréquence les tumeurs de Wilms ou néphroblastomes, les sarcomes à cellules claires et les tumeurs rhabdoïdes du rein. Les néphromes mésoblastiques ou Tumeurs de Bolande sont des tumeurs considérées comme bénignes et ne constituent pas une indication classique de radiothérapie. Cependant celle-ci peut être discutée en cas de sous type histologique agressif et / ou de récurrence tumorale. Sont aussi concernés tumeurs mésenchymateuses pelviennes comme les sarcomes et les tumeurs desmoplastiques. On retrouve enfin des tumeurs germinales à localisation pelvienne comme les séminomes ovariens, principalement à la récurrence (6,7).

2.1 Tumeurs de Wilms

2.1.1 Rappel épidémiologique

Le néphroblastome ou tumeur de Wilms est la plus fréquente des tumeurs rénales de l'enfant, et en représente plus de 90%.

L'incidence annuelle est estimée dans les pays industrialisés à 7 cas par an pour un million d'enfants de la naissance à 15 ans, ce qui représente 5 à 10% de l'ensemble des cancers pédiatriques (8).

En France entre 2000 et 2004, 479 nouveaux cas de tumeur rénale dont 458 tumeurs de Wilms (95,6%) ont été recensés, correspondant à 5,7% des cancers pédiatriques enregistrés dans la population âgée de 0 à 15 ans pour cette période.

Le taux d'incidence annuel brut des tumeurs de Wilms est de 8,2 pour 1 million, le taux d'incidence standardisé de 9,3 et le taux d'incidence cumulée de 5,6. Le sexe ratio garçon / fille est de 0,9 (1).

Les néphroblastomes sont plus fréquents dans les populations d'Amérique du nord, d'Afrique Noire, en Scandinavie et au Brésil. Les populations asiatiques ainsi que leurs migrants sont peu touchés (8).

La plupart des tumeurs de Wilms sont diagnostiquées avant l'âge de 5 ans. Parmi les 458 nouveaux cas français diagnostiqués entre 2000 et 2004, 77 (16,8%) sont survenus chez

des enfants de moins d'un an, 296 (64,6%) entre 1 et 4 ans, 74 cas (16,1%) chez les 5 à 10 ans et 11 (2,4%) pour les 10-14 ans. En parallèle, l'incidence des carcinomes rénaux augmente avec l'âge, avec un nombre de cas respectifs pour les 4 catégories suscitées de 0, 1, 9 et 11.

Dans 5 à 7 % des cas les tumeurs de Wilms sont bilatérales avec un âge médian au diagnostic plus jeune (24 mois pour les formes synchrones et 12 mois pour la première tumeur des formes métachrones) que pour les tumeurs unilatérales (36 mois) (9).

Les néphroblastomes d'emblée métastatiques comptent pour environ 10% des cas, avec un âge médian au diagnostic de 4,6 ans. Ils ne représentent que 1% des cas avant 1 an et jusqu'à 24 % chez les plus de 6 ans (10).

Le site métastatique de loin le plus fréquemment atteint est le poumon avec plus de 90% des localisations secondaires. Viennent ensuite le foie (15%), le péritoine (5,5%), l'os (3%), et les adénopathies non locorégionales (2%). Dans un peu plus de 15% des cas plusieurs localisations métastatiques sont associées (10).

2.1.2 Syndromes de prédisposition

Les néphroblastomes surviennent de manière sporadique dans plus de 90 % des cas. Il existe cependant des formes diagnostiquées dans le cadre de syndromes de prédisposition. Ceux-ci comptent selon les études pour 4 à 8 % de tumeurs de Wilms (11–13).

Les principaux syndromes de prédisposition se divisent en 2 groupes.

Le premier groupe concerne les anomalies du gène WT1 situé en 11p13 et comprend le syndrome WAGR, celui de Denys-Drash et de manière moins significative le syndrome de Frasier. WT1 agit comme un gène suppresseur de tumeur classique : l'allèle sauvage est inactivé de manière somatique dans les tumeurs survenant chez les individus porteurs d'une mutation ou d'une délétion constitutionnelle de WT1. Le gène WT1 code pour une protéine de liaison à l'ADN en doigt de zinc (*zinc finger DNA binding protein*) et a été isolé en 1990 par Rose et al. comme gène candidat à l'origine des tumeurs de Wilms (14). L'âge médian au diagnostic d'une tumeur de Wilms dans le cas dans un syndrome de prédisposition est de 1 an, ce qui est plus jeune que pour les cas sporadiques (3 à 4 ans selon les séries). Ces tumeurs sont également plus fréquemment bilatérales (38%) dans les contextes syndromiques que dans les cas isolés (5 à 7%) (15).

Le syndrome WAGR (OMIM 194072) est l'acronyme d'un syndrome polymalformatif qui comporte dans sa forme complète une tumeur de Wilms, une Aniridie, des malformations Génito-urinaires et un Retard mental. Il a été décrit pour la première fois en 1964 par Miller et al. (16). Pour certains auteurs, le G de l'acronyme WAGR peut correspondre à ambiguïté Génitale (17) ou encore Gonadoblastome. Les enfants atteints de ce syndrome présentent une tumeur de Wilms dans 30 à 50 % des cas, ce qui représente 0,7 à 0,8% des tumeurs de Wilms. Ce syndrome est dû à une délétion de taille variable du locus 11q13 contenant les gènes WT1 et PAX6. WT1 est responsable de la survenue des tumeurs de Wilms et également, pour la plupart des auteurs, des malformations génito-urinaires du syndrome WAGR. Son intégrité est nécessaire au développement normal des organes génito-urinaires mais aussi du tissu mésothélial. La délétion de PAX6 quant à elle, est à l'origine de l'aniridie.

Le syndrome de Denys-Drash (OMIM 194080) concerne également une anomalie du gène WT1 mais sous forme de mutation somatique de l'allèle sauvage. Il s'agit dans la plupart des cas d'une mutation non-sens. Ce syndrome associe des troubles de la différenciation sexuelle (pseudo-hermaphrodisme mâle), la survenue d'un néphroblastome, et celle d'une sclérose mésangiale responsable d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie. Cette sclérose est d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale et nécessite en général une greffe rénale avant l'âge de 10 ans (18). Ce syndrome a été initialement décrit par Drash et al. en 1970 (19). L'imputabilité du gène WT1 a été prouvée par plusieurs équipes dans les années 1990. La mutation responsable a été localisée dans les exons 8 ou 9 du gène, codant pour les doigts de zinc II et III (20,21). La pénétrance peut être incomplète mais la tumeur de Wilms est présente dans 74 à 90% des cas, dont 80% de manière unilatérale et 20% bilatérale (22,23).

Le syndrome de Frasier (OMIM 136680) comporte un risque moindre de développement d'un néphroblastome, s'élevant à environ 10%. Il associe une néphropathie, une dysgénésie gonadique et un gonadoblastome. Les malformations des organes génitaux sont sévères et la glomérulopathie évolue vers une insuffisance rénale dans la seconde ou troisième décennie. Bien qu'assez proche du point de vue phénotypique du syndrome de Denys-Drash, le syndrome de Frasier met en jeu une mutation différente du gène WT1, située

dans l'intron 9 et entraînant des anomalies d'épissage au niveau des exons 9 et 10 codant pour les doigts de zinc III et IV (24,25).

Il existe chez certains patients atteints de néphroblastome des mutations germinales du gène WT1 sans autre anomalie clinique décelée et n'entrant pas dans le cadre d'un syndrome. Ceci reste cependant une exception et ces mutations ne sont retrouvées que dans 2% des néphroblastomes sporadiques (26). Les éléments pouvant faire évoquer la présence d'une mutation sont l'âge précoce au diagnostic et un contingent stromal prédominant.

Le second groupe regroupe les syndromes liés à un excès de croissance de l'enfant, pouvant correspondre à une hypertrophie hémicorporelle, à une macrosomie voire à un gigantisme. Il comprend les syndromes de Wiedemann-Beckwith, de Simpson-Golabi-Behmel, de Perlman et de Sotos. Les anomalies génétiques à l'origine de ces différents syndromes sont variables et complexes et seront détaillées avec chaque syndrome.

Le syndrome de Wiedemann-Beckwith (OMIM 130650) comprend une macroglossie, des anomalies de fermeture de la paroi abdominale (omphalocèle), une viscéromégalie (foie, reins, surrénales, rate), un hyperinsulinisme avec risque d'hypoglycémie néonatale, une hypertrophie musculaire et une avance de croissance staturo-pondérale pouvant se limiter à une héli-hypertrophie corporelle ou bien aller jusqu'au gigantisme (27). Sont également présentes des anomalies rénales bénignes telles qu'une polykystose, un rein en éponge ou maladie de Cacchi-Ricci, une dysplasie médullaire, une hydronéphrose ou des calculs rénaux (28). Le risque de développer une tumeur maligne varie de 4 à 20% selon les séries, avec au premier rang en terme de fréquence le néphroblastome qui survient dans 1 à 8% des cas. Les enfants atteints du syndrome de Wiedemann-Beckwith peuvent aussi présenter un hépatoblastome, un neuroblastome, un corticosurrénalome ou un rhabdomyosarcome (29,30). Les tumeurs de Wilms survenant dans le cadre du syndrome de Wiedemann-Beckwith sont plus fréquemment bilatérales que dans le cas de formes sporadiques (17 vs 5%). La proportion de restes néphrogéniques retrouvés dans la tumeur est également augmentée (60 vs 15%) (31).

Du point de vue génétique l'ensemble de ces anomalies est dû à une dysrégulation des gènes soumis à empreinte situés dans une région 11p15 d'environ un million de paires de bases. Chez les individus sains, l'expression des gènes soumis à empreinte se fait très préférentiellement voire exclusivement à partir d'un seul des 2 allèles paternel ou maternel.

L'IGF2 (Insulin Growth Factor 2) est le principal facteur de croissance durant la vie embryofœtale et est normalement exprimé uniquement à partir de l'allèle paternel. Vingt-cinq à 50 % des patients atteints du syndrome de Wiedmann-Beckwith ont une expression bi-allélique de l'IGF2. Ceci peut être dû à une duplication du gène situé en 11p15, à une disomie mosaïque uni parentale paternelle ou une altération de la méthylation alternative. Dans 5% des cas il s'agit d'une hyper méthylation du promoteur maternel de H19 qui est co régulé avec IGF2.

L'anomalie la plus fréquemment rencontrée (50%) dans les syndromes Wiedmann-Beckwith est une mutation épigénétique à l'origine de la perte de l'empreinte du transcrit KCNQ1OT1 ou LIT1, responsable d'une hypo méthylation de KvDMR1 et d'une dysrégulation de l'expression de la cycline CDKN1C (32,33). Des mutations ponctuelles isolées de la cycline CDKN1C sont observées dans environ 5 % des cas et peuvent être à l'origine de formes familiales du syndrome de Wiedmann-Beckwith transmises par le chromosome maternel.

Le risque de développer une tumeur de Wilms dans le cadre d'un syndrome de Wiedmann-Beckwith est variable selon l'anomalie génétique en cause. Schématiquement ce risque est élevé en cas de dysrégulation responsable d'une augmentation des facteurs liés à la croissance comme les disomies ou duplication chromosomiques 11p15 ou l'hyper méthylation de H19.

Si l'anomalie génétique responsable du syndrome conduit à une diminution des régulateurs de la croissance comme c'est le cas pour l'hypo méthylation de KvDMR1 ou les mutations ponctuelles de CDKN1C, alors le risque de tumeur de Wilms ne semble pas augmenté (34,35).

Le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel (OMIM 312870) est lié au chromosome X et caractérisé par une croissance pré et post-natale excessive. Les enfants atteints présentent des traits grossiers, des anomalies cardiaques et du squelette, et pour certains un retard mental. Des anomalies rénales sous forme de néphromégalie ou dysplasie sont rapportées dans 30% des cas environ. Le gène en cause est celui codant pour Glypican 3 (GPC3) situé en Xq26 et retrouvé chez 70% des individus atteints du syndrome. Une tumeur de Wilms se développe dans environ 9% des cas. Ce taux ne semble pas majoré chez les filles ni chez les enfants atteints du syndrome de Simpson-Golabi-Behmel mais non porteurs de la mutation GPC3 (36,37).

Le syndrome de Perlman (OMIM 267000) est un syndrome très rare, dont moins d'une trentaine de cas ont été reportés dans la littérature. Il se transmet de façon autosomique récessive et est caractérisé par une croissance excessive dans la période pré natale avec un

hydramnios et une ascite fœtale, des anomalies du faciès, une macrocéphalie, une macrosomie associée à une viscéromégalie, une hyperplasie des îlots de Langerhans, une cryptorchidie et une néphroblastomatose et ou des hamartomes rénaux avec une prédisposition élevée au néphroblastome (30 à 60%) précoce et souvent bilatéral. La mortalité dans les premiers mois de vie est très élevée (38,39). Bien que proche du syndrome de Wiedemann-Beckwith le syndrome de Perlman ne semble pas impliquer le locus 11p15. Des travaux récents suggèrent le rôle du gène DIS3L2 situé en 2q37 (40).

Le syndrome de Sotos (OMIM 117550) associe un gigantisme cérébral caractérisé par une macrocéphalie, une avance de l'âge osseux et une prédisposition aux tumeurs malignes dont celles de Wilms ainsi que les neuroblastomes. Il est secondaire dans plus de 60% des cas à une mutation du gène NSD1 ou une délétion de la région 5q35. Récemment des cas de syndrome de Sotos avec une anomalie du locus 11p15 et des patients atteints de syndrome de Wiedemann-Beckwith porteurs d'anomalies du gène NSD1 ont été mis en évidence, suggérant une interaction entre ces différents gènes (41).

Dans certains cas l'excès de croissance ne concerne qu'un hémicorps et conduit à une héli hypertrophie. Celle-ci peut être associée à d'autres symptômes et entrer dans un cadre syndromique ou bien être isolée. Les critères diagnostiques de l'Héli-Hypertrophie Isolée ne sont pas clairement définis ce qui donne lieu à des estimations de prévalence très variables, de 1/13.000 à 1/86.000 (12). Il existe peu de données sur le risque de tumeur de Wilms dans ces populations, il semble cependant peu augmenté, de l'ordre de 3% dans une série prospective de 168 patients (42). Il est cependant intéressant de noter que dans les cas d'héli hypertrophie isolée, la tumeur de Wilms survient de façon indifférente sur le rein hypertrophié ou sur le rein controlatéral.

Certaines anomalies génétiques confèrent une prédisposition aux tumeurs en général. L'étude de la carcinogénèse a permis de mettre en évidence ces gènes de prédisposition qui sont mis en cause de façon commune dans le développement tumoral. Il existe deux mécanismes ; le premier consiste en mutation activatrice de la transcription d'un gène résultant en la surexpression de la protéine codée, en général impliquée dans la régulation du cycle cellulaire et de la prolifération. Ce mécanisme est de fonctionnement dominant et les gènes en cause sont appelés proto-oncogènes. Les oncogènes les plus fréquemment rencontrés sont ras, myc et abl. Le second mécanisme au contraire est une inhibition de la transcription

du gène, en lien soit avec une mutation soit avec une perte d'allèle. Il en résulte une inefficacité ou une absence de la protéine effectrice. Ces gènes sont appelés suppresseurs de tumeur et le développement tumoral nécessite une altération des deux allèles. Les gènes suppresseurs de tumeurs les plus courants sont p53, BRCA1 et BRCA2.

Une fréquence accrue de tumeurs de Wilms a été décrite chez des individus porteurs de mutation biallélique de BRCA2 situé en 13q12. Ce gène code pour une protéine impliquée dans la réparation des cassures d'ADN double-brins. Une mutation mono allélique de BRCA2 prédispose aux cancers du sein et de l'ovaire chez l'adulte mais aucune tumeur en lien avec cette anomalie n'a pas été décrite chez l'enfant. En revanche les mutations bi alléliques de BRCA2 sont retrouvées dans le groupe D1 de l'anémie de Fanconi (OMIM 605724) (43).

L'anémie de Fanconi est une affection liée à un défaut de réparation de l'ADN et à une instabilité génomique. Il existe 15 gènes impliqués correspondant à 15 groupes de complémentation décrits. Les individus atteints peuvent souffrir d'un retard de croissance staturo-pondérale, d'une microcéphalie, d'anomalies au niveau du squelette, de l'appareil urogénital, du système cardio pulmonaire ou du système nerveux central. Du point de vue hématologique on observe une pancytopenie progressive, une aplasie médullaire, et une prédisposition aux hémopathies ainsi qu'aux tumeurs solides (44). Le groupe D1 se caractérise par une fréquence moindre d'anomalies squelettiques mais plus de cassures chromosomiques spontanées. On observe également une prédisposition plus importante aux tumeurs solides pédiatriques comme les néphroblastomes ou les tumeurs cérébrales. La prévalence des tumeurs de Wilms dans le groupe D1 est de 21%, elle ne semble pas augmentée dans les autres groupes (45).

Le syndrome d'aneuploïdie en mosaïque (SAM) (OMIM 257300) est dû à une division cellulaire défectueuse conduisant à un non disjonction mitotique des chromosomes et à un nombre trop important de cellules aneuploïdes (>10%). Les mutations des gènes BUB1 et CEP57 ont été identifiées. Le gène BUB1 code pour la protéine BUBR1 qui joue un rôle clé dans le point de contrôle du fuseau mitotique. CEP57 est une protéine centrosomale impliquée dans la nucléation et la stabilisation des microtubules (ORPHANET 1052). Les patients atteints d'une mutation BUB1 sont à très haut risque de développer un cancer (75%), contrairement à ceux porteur d'une mutation CEP57 dont le risque ne semble pas être accru (46). Les tumeurs de Wilms sont les plus fréquentes (25%), suivi par les rhabdomyosarcomes et les hémopathies (47).

Des tumeurs de Wilms ont été décrites dans d'autres syndromes de prédisposition aux cancers, mais avec une incidence faible (<3%) parmi ces populations déjà rares. Parmi ces entités on retrouve le syndrome Li-Fraumeni causé par des mutations de p53, avec dans le cas des tumeurs de Wilms des anomalies portant sur l'épissage du gène. En font également partie le syndrome de Bloom, le nanisme Mulibrey, le syndrome hyperparathyroïdie-tumeur maxillaire, les trisomies 13 et 18, et la trisomie 2q37 (12).

Les formes familiales de tumeurs de Wilms sont rares et représentent 1 à 2 % des cas (48). Les anomalies génétiques liées à ces formes héréditaires sont multiples. Certains cas familiaux sont liés à des mutations ou délétion du gène WT1 (11p13) (49), d'autres sont dues à des aneuploïdies mosaïques, le gène BRCA2 peut également être également incriminé (50). Un gène spécifique des formes familiales, nommé FWT1 été isolé en 17q21 (51,52). Dans ce contexte les tumeurs surviennent à un âge moyen (6 ans) et à un stade plus avancés que pour les cas sporadiques. Enfin dans plusieurs familles aucune de ces anomalies n'a été identifiée, suggérant l'existence d'autres altérations à l'origine de ces formes héréditaires (53).

Au total une anomalie génétique est retrouvée selon les études chez 11 à 14 % des patients atteints d'une tumeur de Wilms et 1,5 à 2 fois plus fréquemment en cas de tumeur bilatérale (9,11,13).

Les études consacrées aux populations atteintes de tumeurs de Wilms retrouvent des anomalies génito-urinaires à une fréquence de 3 à 5 % contre 0,3 % dans la population générale (11,13). Concernant l'appareil urinaire on observe des duplications pyélo-urétérales, des dilatations pyéliques, des reins kystiques, ectopiques, hypoplasiques ou en fer à cheval. Les malformations génitales comprennent une cryptorchidie ou testicule ectopique, un hypospadias, une ambiguïté sexuelle de sévérité variable. Ces deux grandes familles de malformations sont observées à une fréquence globalement identique. Il est important de noter que ces malformations ne grèvent pas le pronostic des patients en survie sans progression ni en survie globale (11).

Enfin la présence de restes néphrogéniques apparaît clairement comme un facteur de risque indépendant de survenue d'un néphroblastome (54). Il existe 2 types distincts de restes néphrogéniques : les périlobaires et les intralobaires. Les restes néphrogéniques périlobaires sont confinés à la périphérie du rein, strictement démarqués du parenchyme rénal et sont

composés de cellules blastémateuses ou épithéliales embryonnaires. Les restes néphrogéniques intralobaires peuvent quant à eux être situés n'importe où dans le parenchyme rénal, et sont interposés entre les néphrons sains avec une limite difficilement visualisable. Ils sont formés de multiples types cellulaires parmi lesquels on retrouve du stroma mature ou immature. Dans une étude publiée en 1998 Beckwith et al. ont retrouvé, sur 2452 autopsies d'enfants non sélectionnés, la présence de restes néphrogéniques péri lobaires chez 0,87 % des enfants en dessous de 3 mois d'âge, et aucun au-dessus de 6 mois. Sur les douze cas, huit étaient atteints d'anomalies sévères et quatre de malformations rénales. Aucun reste néphrogénique intra lobaire n'a été retrouvé dans cette série (54). Chez les patients atteints de tumeurs de Wilms, l'association à une hypertrophie corporelle est corrélée de manière significative à la présence de restes néphrogéniques péri lobaires. Ce type de restes néphrogéniques est retrouvé avec une prévalence s'élevant jusqu'à 70 % chez les patients développant une néphroblastome dans le cadre d'un syndrome d'hémi-hypertrophie ou de Wiedmann-Beckwith, bien que les deux types de restes néphrogéniques soient souvent associés dans ces populations. A contrario les restes néphrogéniques intra lobaires sont plus fréquents dans le cadre des syndromes WAGR (84%) et Denis-Drash (91%).

Dans une autre publication le même auteur a retrouvé dans une cohorte de 282 patients atteints de tumeur de Wilms 28,4% de reste néphrogéniques prouvés et 12,4% de probables avec une proportion égale de péri et d'intra lobaires. L'âge médian au diagnostic de Tumeur de Wilms étant de 36 mois en cas de présence de restes néphrogéniques péri lobaires, 16 mois pour les intra lobaires et 12 mois lorsque les 2 types étaient présents. Les restes néphrogéniques péri lobaires étaient fortement associés avec des tumeurs de Wilms bilatérales synchrones alors que les intra lobaires l'étaient avec des formes controlatérales métachrones (55).

Ces deux types distincts de précurseurs des tumeurs de Wilms donnent lieu à des lésions dont les caractéristiques histologiques sont différentes (56).

2.1.3 Rappels histologiques

Les néphroblastomes sont des tumeurs embryonnaires qui peuvent contenir plusieurs populations cellulaires associées dans des proportions variables. Les 3 principaux composants sont :

- le blastème qui correspond à une nappe de petites cellules indifférenciées monomorphes et basophiles ;

- le tissu à différenciation épithéliale plus ou moins poussée pouvant donner des tubes, des ébauches de glomérules ou des zones papillaires et pouvant générer des zones kystiques plus ou moins volumineuses ;

- le stroma conjonctif mésenchymateux malin à différenciation surtout fibroblastique, musculaire (rhabdomyomateux) ou plus rarement cartilagineux, osseux voire neuroïde.

Il existe des formes dites blastémateuses, épithéliales ou stromales « prédominantes » dès lors d'une de ces composante représente au moins 2/3 de la tumeur.

2.1.4 Facteurs pronostiques (57)

Lors du diagnostic, les tumeurs sont généralement de grand taille avec un volume médian autour de 350 cm³ et des extrêmes pouvant dépasser 3 000 cm³. Le volume avant tout traitement ne semble pas avoir de signification pronostique contrairement à la diminution du volume tumoral mais surtout au volume « final » après chimiothérapie pré opératoire.

Ainsi, chez les enfants de moins de 2 ans, en cas d'histologie différenciée, un volume tumoral égal ou inférieur à 400 cm³ après néphrectomie, permet une survie sans récurrence de 94%. Elle est de 66% lorsque le volume tumoral est supérieur à 400 cm³.

La classification pronostique des néphroblastomes s'appuie sur la classification opératoire d'une part et sur la classification histologique d'autre part.

La classification opératoire va participer à la décision thérapeutique. Elle a été redéfinie par la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique dans le cadre du protocole SIOP 2001 et est basée sur le compte-rendu opératoire. Cette société recommande, contrairement aux standards américains, une chimiothérapie néo-adjuvante pour tous les patients. Les protocoles de prise en charge selon les 2 sociétés savantes seront détaillés plus loin.

Cinq stades post opératoires sont à considérer:

Stade I

- a. Tumeur limitée au rein ou entourée d'une pseudo-capsule fibreuse si la tumeur dépasse les contours normaux du rein. La capsule rénale ou la pseudo-capsule peut être infiltrée par la tumeur mais n'atteint pas la surface extérieure de cette capsule ou pseudo-capsule et est complètement réséquée.
- b. La tumeur peut faire saillie dans le bassinet et plonger dans l'uretère, mais n'infiltré jamais leur paroi.
- c. Les vaisseaux du sinus rénal ne sont pas atteints.
- d. Une atteinte des vaisseaux intra-rénaux peut être présente.

La ponction à l'aiguille fine (FNA) ou la biopsie percutanée ("tru-cut") ne sur-stade pas la tumeur si ce geste a été fait par voie postérieure. La taille de l'aiguille du trocart doit être mentionnée au pathologiste (en France le calibre raisonnable n'est pas plus gros que 18 G).

La présence de tumeur nécrotique et/ou de remaniements post-chimiothérapiques sans tumeur viable dans le sinus rénal et/ou dans la graisse péri-rénale ne doivent pas faire sur-stader la tumeur à condition qu'elle ait été complètement enlevée et n'atteigne pas les limites d'exérèse.

Stade II

- a. La tumeur s'étend au-delà du rein ou pénètre à travers la capsule rénale et/ou la pseudo-capsule fibreuse dans la graisse péri-rénale mais est complètement réséquée.
- b. La tumeur infiltre le sinus rénal et/ou envahit les vaisseaux lymphatiques ou sanguins en dehors du parenchyme rénal mais est complètement réséquée.
- c. La tumeur infiltre les organes adjacents ou la veine cave mais est complètement réséquée.

Attention : la présence d'une adénopathie classe automatiquement le néphroblastome en stade III.

Stade III

- a. Excision incomplète de la tumeur qui s'étend au-delà des marges de résection (tumeur persistant macroscopiquement ou microscopiquement en post-opératoire).
- b. Atteinte d'au moins un ganglion abdominal.
- c. Rupture tumorale avant ou pendant l'intervention (quels que soient les autres critères).
- d. La tumeur a pénétré à travers la surface du péritoine.
- e. Des implants tumoraux sont présents sur la surface péritonéale.

f. Thrombus tumoral présent à la marge de résection des vaisseaux ou de l'uretère, disséqué ou retiré par petits bouts par le chirurgien.

g. La tumeur a été biopsiée chirurgicalement avant la chimiothérapie préopératoire ou avant la néphrectomie.

La présence de tumeur nécrotique et/ou de remaniements post-chimiothérapeutiques dans un ganglion ou au niveau des limites d'exérèse est considérée comme une tumeur avec résidu microscopique et classée en stade III (en raison de la persistance possible de tumeur viable dans un autre ganglion ou au-delà des limites de résection).

Stade IV

Métastases hématogènes (poumon, foie, os, cerveau, ...) ou ganglions lymphatiques métastatiques au-delà de la région abdomino-pelvienne du rein considéré.

Stade V

Tumeurs bilatérales rénales au diagnostic. Chaque côté doit être sous-stadé selon la classification ci-dessus.

Plus importante encore que la classification opératoire en terme de pronostic, la classification histologique fait apparaître trois groupes distincts parmi les néphroblastomes pré traités (chimiothérapie pré opératoire):

1. Les formes histologiques de faible risque

Le néphroblastome kystique partiellement différencié (Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma ou CPDN), survenant dans 2% des cas, en général avant 2 ans, plus souvent chez la fille. Les cloisons kystiques contiennent un mélange de blastème, d'éléments épithéliaux et/ou mésenchymateux avec un degré de différenciation variable. Après la chimiothérapie pré opératoire, la chirurgie semble ici suffisante.

Le néphroblastome totalement nécrotique sous l'effet de la chimiothérapie pré opératoire représente un groupe d'environ 7%. Dans ce cas 100% de la tumeur est nécrotique : toutes les cellules tumorales ont été tuées par la chimiothérapie et aucun des enfants dans cette situation histologique n'est décédé de cause tumorale.

2. Les formes histologiques de risque intermédiaire (4 formes)

Les formes triphasiques ou mixtes. Aucun contingent ne prédomine à hauteur de 60% de la tumeur et il existe un mélange variable des trois types : épithélial, blastémateux et stromal coexistant avec nécrose, kystisations et hémorragie. Ce sont les plus fréquentes, environ 30% des cas, qu'il y ait eu ou non chimiothérapie pré-opératoire. La prédominance de l'une ou l'autre des composantes n'est pas le fait du hasard ni sans conséquence pronostique. Ainsi, les formes épithéliales prédominantes sont, dans plus de 80% des cas des stades de faible risque. Inversement, les formes blastémateuses sont plus agressives, de stade plus élevé (76% des stades 3 et 4).

Les formes épithéliales prédominantes ne représentent que 5% des cas.

Les formes stromales prédominantes sont beaucoup plus fréquentes après chimiothérapie pré opératoire, et partagent un bon pronostic.

Les formes de tumeurs dites régressives sont aussi considérées comme ayant un pronostic intermédiaire.

3. Les formes histologiques de haut risque

Les néphroblastomes avec anaplasie diffuse. Ils représentent 5 à 7% de l'ensemble des néphroblastomes vrais mais sont responsables de 37% des décès tous stades confondus, en raison d'une grande résistance à la chimiothérapie. Leur survie n'excède pas 50%. Ceci justifie donc un renforcement thérapeutique. Ces tumeurs sont extrêmement rares avant 2 ans et augmentent régulièrement avec l'âge pour constituer jusqu'à 10% des tumeurs de Wilms après 5 ans.

Les anaplasies focales. Le caractère focal des aspects anaplasiques se définit par la présence, sur moins de 10% de la tumeur, d'aspects anaplasiques isolés. Il s'agit donc d'une définition plus géographique que quantitative. Cette anaplasie focale n'a pas la même signification pronostique défavorable que l'anaplasie diffuse et s'approche plutôt de celle des risques intermédiaires.

Le sous-type blastématique prédominant est fréquent avant toute chimiothérapie pré opératoire (34%). Il est généralement très chimio-sensible. Il pose un problème de diagnostic différentiel avec les autres tumeurs à petites cellules rondes pouvant envahir le rein : lymphomes de haut grade, neuroblastome, PNET. Cette même forme diagnostiquée après chimiothérapie pré opératoire est particulièrement agressive avec de fréquentes rechutes et des métastases précoces. Elle doit aussi bénéficier d'un renforcement thérapeutique.

2.1.5 Traitement standard SIOP et NWTS (57):

La prise en charge des tumeurs de Wilms se divise en deux grands axes, avec une différence majeure dans la séquence des traitements. Pour la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique), organisme européen, le traitement commence par une chimiothérapie. Tous les patients bénéficient en pré opératoire du protocole suivant :

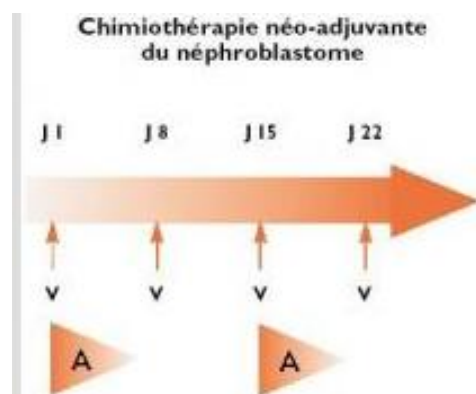


Figure 1. Chimiothérapie néo adjuvante du néphroblastome

A : Actinomycine = 45 µg / kg V: Vincristine = 1,5 mg/m²

Puis, selon les classifications chirurgicale et histologique, le traitement se poursuit selon les recommandations suivantes :

La dose standard de radiothérapie est de 15 Gy en 10 fractions de 1,5 Gy sur l'abdomen en totalité, éventuellement suivie d'une surimpression en cas de maladie résiduelle.

Stade I	Chimiothérapie	Adryamicine	Radiothérapie
<i>Bas risque</i>	0	0	0
<i>Risque intermédiaire</i>	AV 4 semaines	0	0
<i>Haut risque</i>	4 AV 27 semaines	0	0
Stade II			
<i>Bas risque</i>	AV 27 semaines	0	0
<i>Risque intermédiaire</i>	AV 27 semaines	0	0
<i>Haut risque</i>	EDX/Carbo/VP/Doxo 34 semaines	Oui	Oui
Stade III			
<i>Bas risque</i>	AV 27 semaines	0	0
<i>Risque intermédiaire</i>	AV 27 semaines	0	Oui
<i>Haut risque</i>	EDX/Carbo/VP/Doxo 34 semaines	Oui	Oui

A, Actinomycine D; **Carbo**, Carboplatine; **D**, Doxorubicine=Adriamycine; **EDX**, Cyclophosphamide; **V**, Vincristine; **VP(16)**, Etoposide

Tableau 1. Prise en charge post-opératoire des néphroblastomes d'après la SIOP

Pour le NWTSG (National Wilms Tumor Study Group), école américaine, le traitement ne comporte pas de chimiothérapie préopératoire. La radiothérapie est plus fréquente mais à moindre dose. Le protocole thérapeutique a évolué comme suit au cours des différentes études (5):

Study	Stage/group	Chemotherapy	Radiation therapy
NWTS-1 [97] (1969–1973)	I	–	Unnecessary for children < 2 years (when treated with chemotherapy)
	II and III	Vincristine and dactinomycin combination better than either drug alone	–
NWTS-2 [92] (1974–1978)	I	6 months of vincristine and dactinomycin sufficient	Unnecessary
	II, III, and IV	Addition of doxorubicin increased RFS rate	–
NWTS-3 [92] (1979–1986)	I	11 weeks of vincristine and dactinomycin sufficient	–
	II	Doxorubicin unnecessary	Unnecessary
	III	Doxorubicin necessary	With 1,000-cGy abdominal irradiation
	IV	Doxorubicin unnecessary	With 2,000-cGy abdominal irradiation
NWTS-4 [93, 98] (1986–1994)	I–IV	“Pulse-intensive” chemotherapy as effective, less toxic, and less expensive	–
	II, III, and IV	6 months of chemotherapy sufficient	–
NWTS-5 (1995–2001)	I	Without chemotherapy, 2-year OS rate remained 100% but RFS rate was 86% – arm closed	–
	All stages	Loss of heterozygosity at chromosomes 1p AND 16q is an adverse prognostic indicator	–

Abbreviations: NWTS, National Wilms’ Tumor Study; NWTSG, National Wilms’ Tumor Study Group; OS, overall survival; RFS, relapse-free survival.

Tableau 2. Evolution du traitement du néphroblastome selon le NWTSG

Les principales différences entre les 2 approches sont résumées dans ce tableau :

Stage ^a	NWTS-5		SIOP 93-01		Radiation therapy
	Chemotherapy	Radiation therapy	Preoperative	Postoperative	
I	VA × 18 weeks	–	VA × 4 weeks	VA × 4 weeks ^b	–
II	VA × 18 weeks	–	VA × 4 weeks	VDA × 27 weeks	Node-negative: none Node-positive: 15 Gy
III	VDA × 24 weeks	10.8 Gy	VA × 4 weeks	VDA × 27 weeks	15 Gy
IV	VDA × 24 weeks	12 Gy lung (if lung metastasis)	VDA × 6 weeks	CR after 9 weeks: VDA × 27 weeks	None if lung lesions disappear by week 9, otherwise 12 Gy
		10.8 Gy flank (if local stage III)		No CR after 9 weeks: ICED × 34 weeks	

Légende : V = Vincristine, A = Actinomycine, D = Doxorubicine, CR = réponse complète

Tableau 3. Protocoles de prise en charge du néphroblastome selon le NWTSG et la SIOP (5)

2.2 Néphrome mésoblastique

Le néphrome mésoblastique congénital (CMN) ou tumeur de Bolande n’est pas une tumeur de WILMS. La différenciation entre ces 2 types de lésions a été faite en 1967 par R.P.

Bolande et al. (58). Elle est la plus courante des lésions rénales diagnostiquées dans la période post natale et chez les nourrissons, et compte pour 3 à 10% des tumeurs rénales pédiatriques. Elle survient avant l'âge d'un an dans 90% des cas et le plus souvent avant 4 mois (60% des cas) (59). Les principaux symptômes sont le développement d'une masse abdominale et une hématurie. Sa nature pleine, homogène à l'échographie et au scanner permet souvent d'évoquer le diagnostic. Il s'agit d'une tumeur très monomorphe constituée de cellules fusiformes avec des faisceaux de fibroblastes et de myofibroblastes entrelacés. Il existe trois variantes histologiques : la forme classique, la forme cellulaire plus agressive, et la forme mixte. Cette tumeur est volontiers considérée comme « non maligne » et traitée par chirurgie seule, même pour les formes cellulaires, à condition que la résection soit complète. Pour l'ensemble des CMN, on estime la survie sans progression à 5 ans à 94% et la survie globale à 96% avec une quasi-totalité des rechutes et décès attribuables à la forme cellulaire (60,61). Elles surviennent à peu près toutes durant les 12 mois qui suivent la néphrectomie.

La place de la radiothérapie pour ces tumeurs n'est pas codifiée. Elle n'intervient pas dans le traitement initial, même dans les formes agressives et elle est à discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en cas de rechute.

2.3 Sarcome à cellules claires (CSSK)

Les sarcomes à cellules claires du rein représentent moins de 1% des cancers pédiatriques et environ 4% des tumeurs rénales primitives de l'enfant (62).

L'âge moyen au diagnostic dans le groupe NWTSG est de 36 mois (2 mois-14 ans), avec dans la plupart des séries un pic d'incidence décrit entre 3 et 5 ans (63). Le ratio garçon fille est 2:1.

Neuf types histologiques majeurs ont été identifiés: classique, myxoïde, sclérosant, cellulaire, épithélioïde, en palissade, en broche, storiforme et anaplasique. En réalité toutes les tumeurs contiennent de multiples sous types qui sont mêlés les uns aux autres. Une surexpression de p53 est rarement retrouvée dans les formes non anaplasiques mais beaucoup plus fréquemment chez les anaplasiques (64).

Quarante à 60 % des patients atteints de CSSK développent des métastases osseuses, contre 2 à 3% pour les tumeurs de Wilms.

La prise en charge thérapeutique est identique à celle des néphroblastomes de haut risque, aussi bien pour le NWTSG que pour la SIOP. En particulier les indications

radiothérapie sont identiques (65–67). Concernant le volume et les doses, les CCSK sont la plupart du temps irradiés sur la loge rénale à des doses de 25 à 30 Gy.

SIOP protocol	Post-operative chemotherapy (cumulative doses)		Radiotherapy
SIOP 93-01	Stage I-IV - VP-16 (3000 mg/m ²) - CARBO (3600 mg/m ²) - IFO (36 g/m ²) - DOX (300 mg/m ²) or EPI (300 mg/m ²) *		Stage II-III: - 25 - 30 Gy flank - 5-10 Gy boost**
SIOP 2001	Stage I: - AMD (405 µg/kg) - VCR (30 mg/m ²) - DOX (250 mg/m ²)	Stage II-IV: - VP-16 (2700 mg/m ²) - CARBO (3600 mg/m ²) - CYC (8100 mg/m ²) - DOX (300 mg/m ²)	Stage II-III: - 25.2 Gy flank - 10.8 Gy boost**

Légende: VP-16: étoposide, CARBO: carboplatine, IFO: ifosfamide, DOX: doxorubicine, EPI: épirubicine

* Les patients d'Allemagne, Autriche et Suisse ont reçu DOX, tous les autres ont été traités avec EPI

** Un boost a été administré en cas de maladie résiduelle macroscopique et/ou de ganglions para aortiques positifs après chirurgie

Tableau 4. Traitement post opératoire des CCSK d'après la SIOP (données supplémentaires (67))

Quatre facteurs pronostiques indépendants pour la survie sont retrouvés en analyse multivariée: un traitement contenant de la Doxorubicine, le stade, l'âge et la nécrose tumorale (64). La survie sans progression et la survie globale à 8 ans sont respectivement de 87,8 % et 87,5 % (66).

2.4 Tumeur Rhabdoïde du rein

Les tumeurs rhabdoïdes du rein sont des tumeurs rares dont l'incidence annuelle standardisée pour l'âge en Europe est estimée à 0,1 pour un million entre 1988 et 1997, avec un taux dans la première année de vie à 1,0 par million. En effet cette pathologie est observée de façon préférentielle chez les enfants de moins de 1 an avec une incidence décroissante jusqu'à l'adolescence. Les tumeurs rhabdoïdes représentent 18% des tumeurs rénales du nourrisson mais uniquement 2% chez les 1 à 14 ans. Le sexe ratio est de 1:1 (68).

La distribution en proportions des différents sites primitifs des tumeurs rhabdoïdes varie en fonction de l'âge. En effet, chez les plus jeunes (0-12 mois), 79% des tumeurs sont

hépatiques, 65% rénales, et 47% dans la sphère ORL. Tous âges confondus le site rénal est le plus fréquent avec 48 % des cas, puis la sphère ORL 14% et le foie 13% (68).

Ces tumeurs sont associées à une inactivation des 2 copies du gène suppresseur de tumeur SMARCB1 situé en 22q11 avec une perte d'expression d'INI1, impliqué dans le remodelage de la chromatine (69,70). Cette inactivation est retrouvée dans plusieurs autres tumeurs, en particuliers les ATRT (Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor).

Le pronostic des tumeurs rhabdoïdes est sombre avec des taux de survie globale à 4 ans de 23,2 %. Le plus fort facteur pronostique est l'âge au diagnostic avec une survie à 4 ans variant de 8,8 % chez les nourrissons de moins de 6 mois à 41,1 % pour les 2 ans et plus. Les autres facteurs significatifs sont le stade de la maladie et la présence de métastases cérébrales (71).

Le rôle de la radiothérapie a été clairement démontré pour ces tumeurs (72).

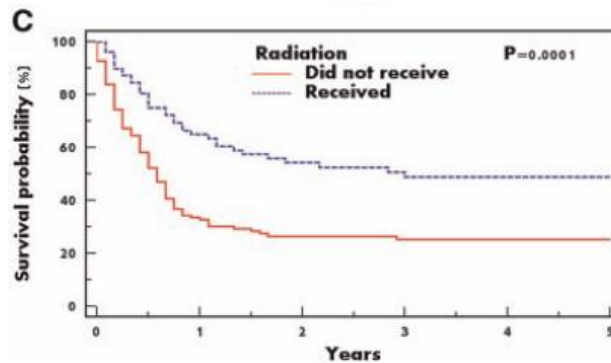


Figure 2. Bénéfice en survie de l'irradiation chez les patients atteints de tumeur rhabdoïde du rein

Cependant les doses d'irradiation, qui ont tendance à être plus élevées chez les plus âgés du fait du taux potentiellement moins important de toxicités, et le pronostic de cette maladie varient beaucoup avec l'âge et le bénéfice exact de la radiothérapie est difficile à évaluer. Des doses de 10, 15, voire 25 Gy ont été utilisées au cours des différents protocoles, et selon l'âge du patient (71). Ces doses seront vraisemblablement augmentées dans les futures recommandations.

2.5 Rhabdomyosarcome

Les rhabdomyosarcomes (RMS) sont les sarcomes les plus fréquemment rencontrés dans la population pédiatrique. Ces tumeurs sont localement agressives : environ 2/3 des patients non métastatiques ne sont pas opérables au diagnostic et nécessitent un traitement

multi modal pour le contrôle local de la maladie (73). Le sous type histologique alvéolaire est de pronostic défavorable en comparaison aux autres que sont les formes embryonnaire et pléiomorphe. Il représente environ 1/5 des RMS et est associé aux translocations (2 ; 13) et (1 ; 13). Les protéines de fusion résultantes PAX3-FKHR et PAX7-FKHR sont des facteurs pronostiques pour les RMS alvéolaires (74).

La stratégie thérapeutique repose sur la classification en groupes à risque tenant compte de l’histologie, de l’âge au diagnostic, de la taille tumorale initiale, et de la qualité de la chirurgie.

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study preoperative staging system

Stage	Site	T stage	N stage	M stage
1	Favourable: orbit, head and neck, genitourinary non-bladder/non-prostate, biliary tract	Any T (a or b)	N0-N1	M0
2	Unfavourable: parameningeal, bladder/prostate, extremity, trunk, peritoneum	T1a/T2a	N0	M0
3	Unfavourable: parameningeal, bladder/prostate, extremity, trunk, peritoneum	T1a/T2a	N1	M0
4	Any	T1b/T2b Any	N0/N1 Any	M1

- T1, tumour is confined to site/organ (a ≤5 cm; b >5 cm)
- T2, tumour extends beyond site/organ (a ≤5 cm; b >5 cm)
- N1, regional lymph node involvement
- M1, distant metastases at diagnosis.

Tableau 5. Classification pré opératoire des RMS selon l’IRS (74)

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study surgical-pathological grouping system

Group	
I	Completely resected localised disease without nodal involvement (N0) A. Confined to organ or muscle B. Infiltration outside organ or muscle
II	Gross total resection A. Microscopic residual disease and N0 B. Resected involved regional lymph nodes C. Microscopic residual disease and resected involved regional lymph nodes
III	Incomplete resection with gross residual disease A. After biopsy B. After major surgical resection
IV	Distant metastases at initial diagnosis

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study risk groups

Low risk	Stage 1/group I–III with embryonal or botyroid histology or stage 2–3/groups I–II with embryonal or botyroid histology
Intermediate risk	Stage 2–3/group III patients with embryonal or botyroid histology; stage 1–3 patients with alveolar or undifferentiated histology
High risk	Stage 4/group IV

Tableaux 6 et 7. Classification opératoire et groupes à risque selon l’IRS (74)

La radiothérapie est indiquée pour tous les patients des groupes III et IV et pour tous les RMS alvéolaires. Dans ce sous-groupe, ainsi que pour les patients atteints de RMS indifférencié, la radiothérapie post opératoire apporte un bénéfice significatif à 10 ans en survie sans rechute (95% v 69%; $p = .01$) et en survie globale (95% v 86%; $p = .23$) (75).

Concernant les doses, les patients avec une maladie microscopique résiduelle mais sans envahissement ganglionnaire reçoivent 36 Gy et 41.4 Gy en cas de ganglions atteints, voire 54 Gy selon la réponse à la chimiothérapie, la qualité de la chirurgie et de sous-type histologique en fraction de 1,8 Gy. Le protocole IRS IV n'a pas montré de supériorité d'une irradiation bi fractionnée en PFS ni en OS, le bénéfice en toxicité n'a pas été évalué (76).

2.6 Tumeur desmoplastique

Les tumeurs desmoplastiques à petites cellules (TDPC) sont des cancers agressifs des tissus mous qui touchent typiquement les séreuses du péritoine abdomino-pelvien, se propagent à l'épilon et aux ganglions lymphatiques et disséminent par voie hématogène principalement au foie. Cette tumeur est extrêmement rare. Seules quelques centaines de cas ont été rapportés dans le monde depuis sa première description en 1989. Elle concerne principalement l'adolescent ou l'adulte jeune, avec un sexe ratio de quatre hommes pour une femme (77).

Une translocation spécifique $t(11;22)(p13;q12)$ est retrouvée dans la quasi-totalité des cas : elle juxtapose le gène EWS, en cause dans d'autres sarcomes comme les sarcome d'Ewing, au gène suppresseur de tumeur WT1, également impliqué dans certaines tumeurs de Wilms (78). Plusieurs autres translocations chromosomiques associées ont été décrites ($t(5;19)$, $t(X;16)$ et $t(4;10)$) (79).

Le pronostic est réservé. La durée médiane de survie est de 17 mois et la survie globale à 5 ans est inférieure à 15%.

Le traitement repose sur une poly-chimiothérapie intensive, suivie d'une chirurgie de cytoréduction optimale et d'une radiothérapie abdominale. Des études prospectives sont en cours pour évaluer l'apport de la chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP), de la chimiothérapie d'entretien et de thérapies ciblées (78).

Les doses utilisées en radiothérapie sont relativement élevées dans l'espoir d'obtenir un meilleur control local : l'abdomen en totalité reçoit entre 25 et 30 Gy avec un éventuel

complément d'irradiation sur des résidus tumoraux macroscopiques à la dose de 45 à 60 Gy (80).

2.7 Séminome (ovarien)

Les tumeurs germinales de l'ovaire sont des tumeurs rares représentant environ 6 % des tumeurs de l'ovaire avec une incidence annuelle en France de 0,5% pour 100 000 femmes soit une centaine de nouveaux cas annuels. Le pic d'incidence se situe vers 20 ans.

Dans la population pédiatrique, l'incidence annuelle des masses ovariennes est 2.6 pour 100,000 filles. La moitié est maligne, dont 85% sont des tumeurs germinale, 8% des tumeurs épithéliales and 5% des tumeurs des cordons sexuels (81).

Les tumeurs germinales malignes de l'ovaire sont principalement les dysgerminomes, les tumeurs vitellines, les carcinomes embryonnaires et les tératomes. Ce sont des tumeurs à croissance rapide qui se développent à partir des cellules germinales primordiales issues de la gonade embryonnaire. Certaines sont non sécrétantes et d'autres sont caractérisées par la sécrétion de marqueurs tumoraux comme l'alpha-foeto-protéine, la bêta-HCG et le taux de LDH, ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic (82).

Il existe une anomalie commune à toutes les tumeurs germinales ovariennes, testiculaires ou extra-gonadiques de l'adulte et de l'enfant. Il s'agit d'une anomalie du chromosome 12 qui consiste en la présence d'un isochromosome du bras court du chromosome 12 [i(12p)] (83).

Le dysgerminome est l'équivalent ovarien des séminomes testiculaires. C'est la plus fréquente des tumeurs des cellules germinales, bien qu'elle ne représente que 2 % de tous les cancers ovariens. Environ 1/3 des tumeurs ovariennes germinales présentent une mutation de kit (84).

Ces tumeurs sont de bon pronostic avec une survie globale à 5 ans supérieure à 95 % (85). La prise en charge repose sur une annexectomie si possible unilatérale associée à une chimiothérapie à base de platine avec un double objectif de contrôle local et de préservation de la fertilité. La radiothérapie abdominale est discutée dans les formes agressives avec envahissement ganglionnaire ou résidu tumoral post opératoire (86,87).

3 Rappel concernant les toxicités des traitements

3.1 Radiothérapie (88)

L'apparition d'effets secondaires de la radiothérapie est conditionnée à la fois par le traitement lui-même et par les organes concernés. Les modalités de l'irradiation ayant une influence sur l'apparition de séquelles sont: la dose totale délivrée, la dose par fraction, le débit de dose, l'énergie du rayonnement utilisé, l'étalement ou temps total de traitement, le volume irradié, et l'association à un agent radio sensibilisant. Pour la partie tissulaire, les caractéristiques à prendre en compte sont l'architecture en parallèle ou en série, l'organisation compartimentale ou non, la différenciation et la prolifération cellulaires. La combinaison de ces paramètres donne naissance aux différents profils de toxicité de la radiothérapie.

Il existe également une influence du patient lui-même sur la survenue des toxicités, à travers la génétique, son âge, son état nutritionnel, ses pathologies sous-jacentes et comorbidités, son statut immunitaire et inflammatoire, et l'existence de co facteurs de risque comme le tabac.

La survenue de la plupart des toxicités en radiothérapie repose sur le principe des effets déterministes : elle est caractérisée par un seuil. Il n'y a pas d'effet au-dessous du seuil, l'effet apparait à partir du seuil et la sévérité est corrélée à la dose. Ce seuil d'apparition des toxicités varie avec les paramètres de l'irradiation cités précédemment et en fonction du tissu. Pour un tissu donné il dépend entre autres du volume irradié à une certaine dose, illustré par les histogrammes dose-volume calculés en dosimétrie.

Les effets déterministes dépendent du type d'organisation tissulaire. Les tissus compartimentaux, comme leur nom l'indique, sont composés de plusieurs compartiments : celui des cellules souches, constant et capable d'auto-renouvellement, celui des cellules progénitrices ou en voie de maturation, inconstamment retrouvé dans les différents tissus, et un compartiment constant de cellules matures différenciées. Sont organisés de cette façon la moelle osseuse, la muqueuse digestive, l'épiderme. Les cellules les plus sensibles aux radiations ionisantes sont celles qui se divisent, à savoir les cellules du compartiment souche et du compartiment de maturation s'il existe. Cette radiosensibilité est également variable d'un tissu à l'autre, en fonction du type de cellule.

L'apparition d'une toxicité est corrélée à la durée de vie des cellules différenciées et peut être très variable. En effet, si les cellules souches sont détruites, le manque apparaîtra au

moment théorique du renouvellement des cellules différenciées. Par exemple, suite à une irradiation médullaire, une thrombopénie et une leucopénie apparaîtront au bout de quelques jours (durée de vie des granulocytes 6 à 24 heures, des plaquettes 8-9 jours) alors que l'anémie ne sera observée qu'après un délai de plusieurs semaines (durée de vie des hématies 120 jours).

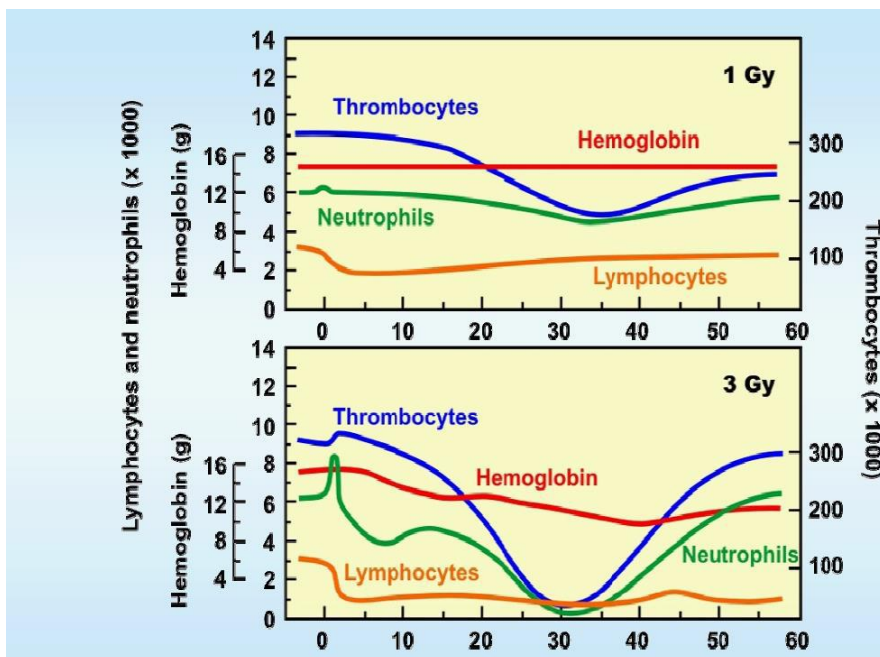


Figure 3. Réponse hématopoïétique entre 1 et 3 Gy

Les tissus non compartimentaux ne contiennent pas de cellules souches individualisées, chaque cellule pouvant jouer un rôle fonctionnel. Le nombre de cellules fonctionnelles diminue au fur et à mesure de l'irradiation. C'est le cas du foie, du rein, de l'endothélium vasculaire.

Le rôle du volume irradié est étroitement lié à la notion de sous-unité fonctionnelle et conditionne également la réponse des tissus sains aux radiations ionisantes. Certains tissus sont organisés en série : une irradiation transverse même d'un petit volume aura pour conséquence un arrêt fonctionnel total. L'exemple typique de tissu organisé en série est la moelle épinière. Dans les tissus à organisation en parallèle, où chaque sous unité fonctionnelle est équivalente à un autre, le déficit fonctionnel correspond au pourcentage du volume irradié au-delà de la dose seuil. Font partie de cette catégorie les poumons, le foie, les reins.

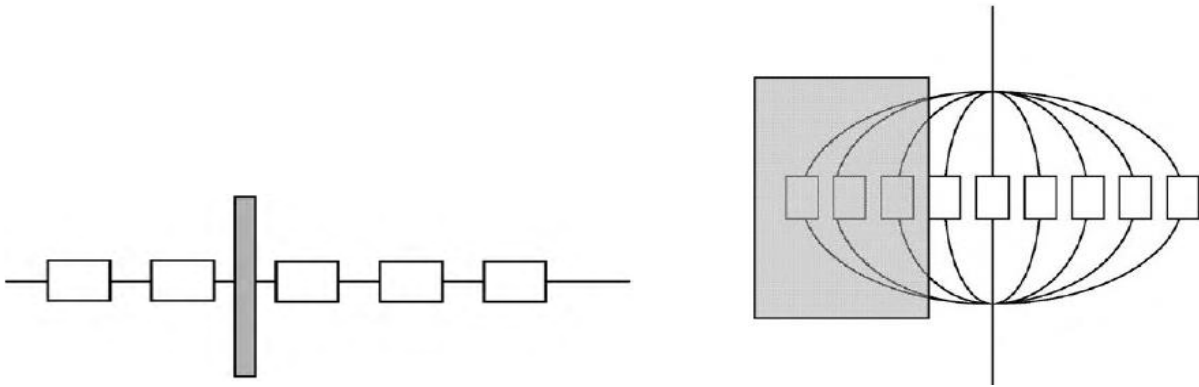


Figure 4. Organisation tissulaire en série et en parallèle

3.1.1 Toxicité aiguë

Les toxicités aiguës surviennent, par définition, pendant le traitement ou dans les 6 mois suivant le traitement, et sont réversibles. Les tissus dits à renouvellement rapide avec une prolifération importante et un rapport alpha/bêta sont en grande majorité à l'origine de la toxicité aiguë. Ils sont particulièrement sensibles à l'étalement ou durée totale de traitement. Un temps minimum entre 2 fractions est nécessaire à la réparation des lésions créées par les rayons sur l'ADN. Les cassures doubles brins, qui sont les plus lentes à être réparées, le sont pour la moitié d'entre elles en environ 50 minutes. En considérant que 5 demi-vies sont nécessaires à une bonne réparation, un intervalle de 5 heures entre 2 fractions est recommandé. Ce temps permet aussi une repopulation des compartiments cellulaires touchés. Les tissus suivant ce modèle sont la moelle épinière mais aussi les muqueuses buccale ou intestinale et l'épiderme.

3.1.2 Toxicité chronique

Les toxicités tardives apparaissent à partir de 6 mois après la fin du traitement, sont irréversibles et ont tendance à s'aggraver avec le temps. Leur mécanisme est plus complexe. Elles ne découlent pas d'une toxicité aiguë mais cette dernière peut y participer et aggraver les lésions chroniques. Elles concernent préférentiellement les tissus non

compartimentaux à renouvellement lent avec un alpha/bêta (α/β) = 2-3. Ces derniers sont particulièrement sensibles à la dose par fraction.

Plusieurs phénomènes se produisent au sein des tissus qui conduisent à des séquelles à long terme. Les radiations ionisantes provoquent au niveau du milieu extra-cellulaire la mise en route d'un processus de cicatrisation excessif, provoquant une atrophie et une fibrose. Le TGF β est un acteur central de la différenciation myofibroblastique qui a pour conséquence la production en excès de la matrice extra-cellulaire avec dépôts d'actine, de fibronectine et de collagène et l'inhibition de la dégradation de celle-ci par les métallo-protéases (89).

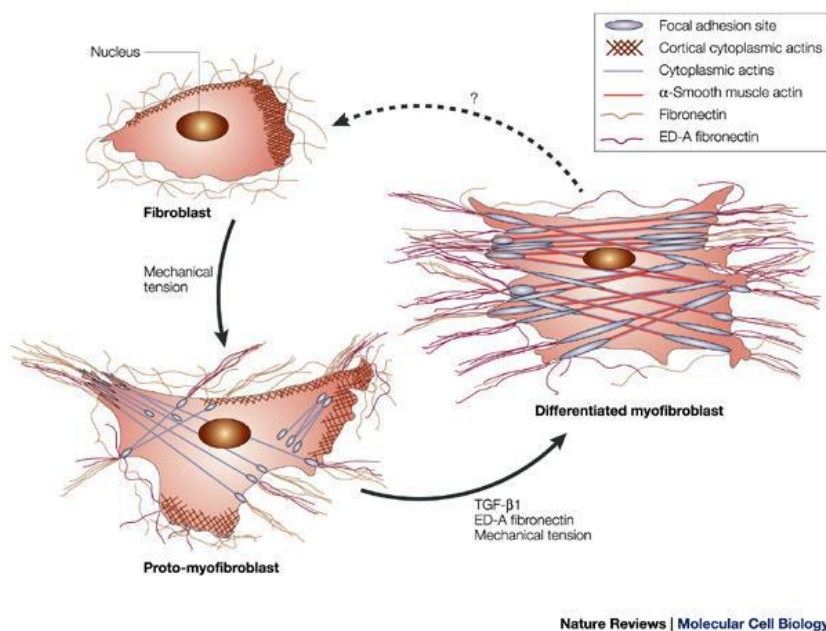


Figure 5. Différenciation myofibroblastique (90)

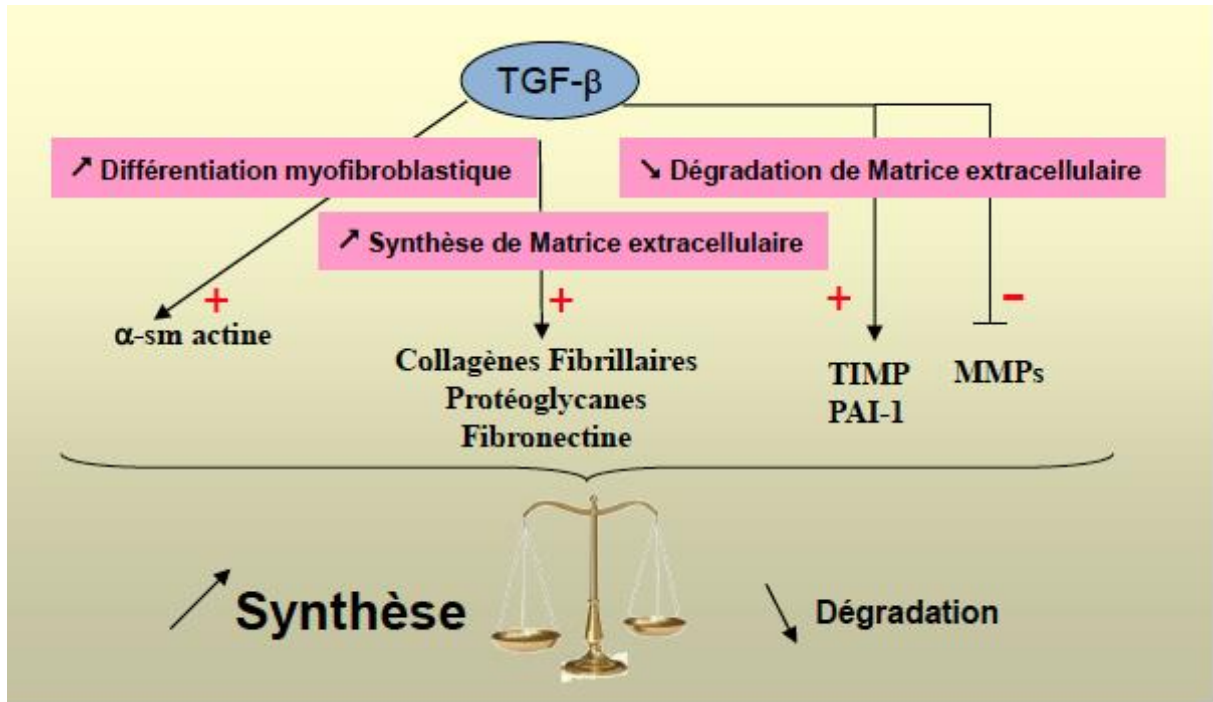


Figure 6. Rôle du TGFβ dans la fibrose et l'atrophie radio induites

A cela s'ajoutent des dommages vasculaires via les cellules endothéliales, responsables d'une activité pro thrombotique et pro inflammatoire.

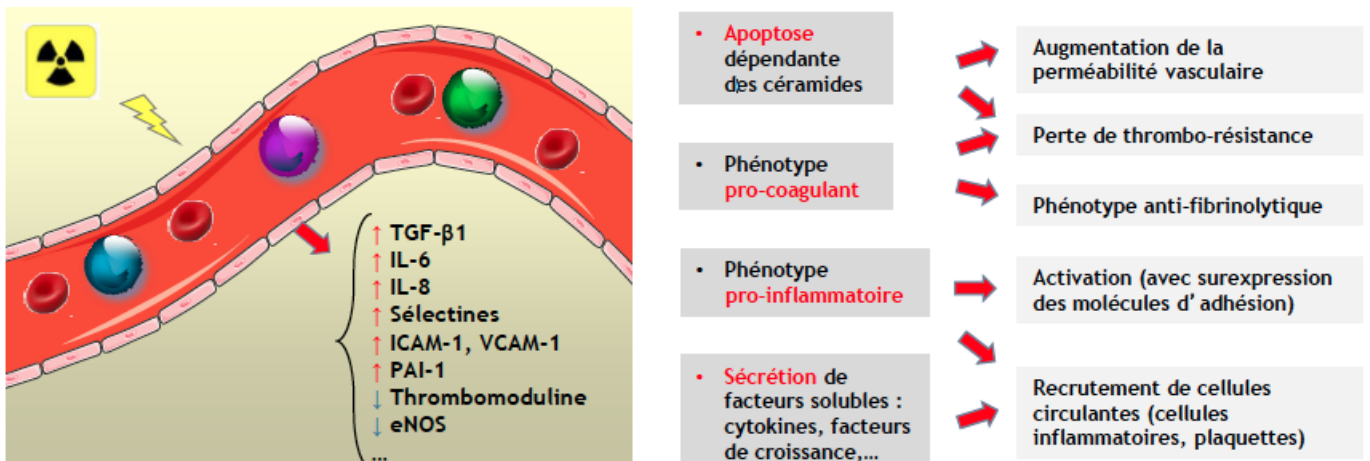


Figure 7. Effets des radiations ionisantes sur l'endothélium vasculaire

Les cellules endothéliales directement irradiées ou stimulées par le TGF β , pourront activer la voie des rho kinases (SMAD). La coopération entre SMAD3 SMAD4 (co SMAD) et p53 est nécessaire à la transcription de gène de PAI-1 (91).

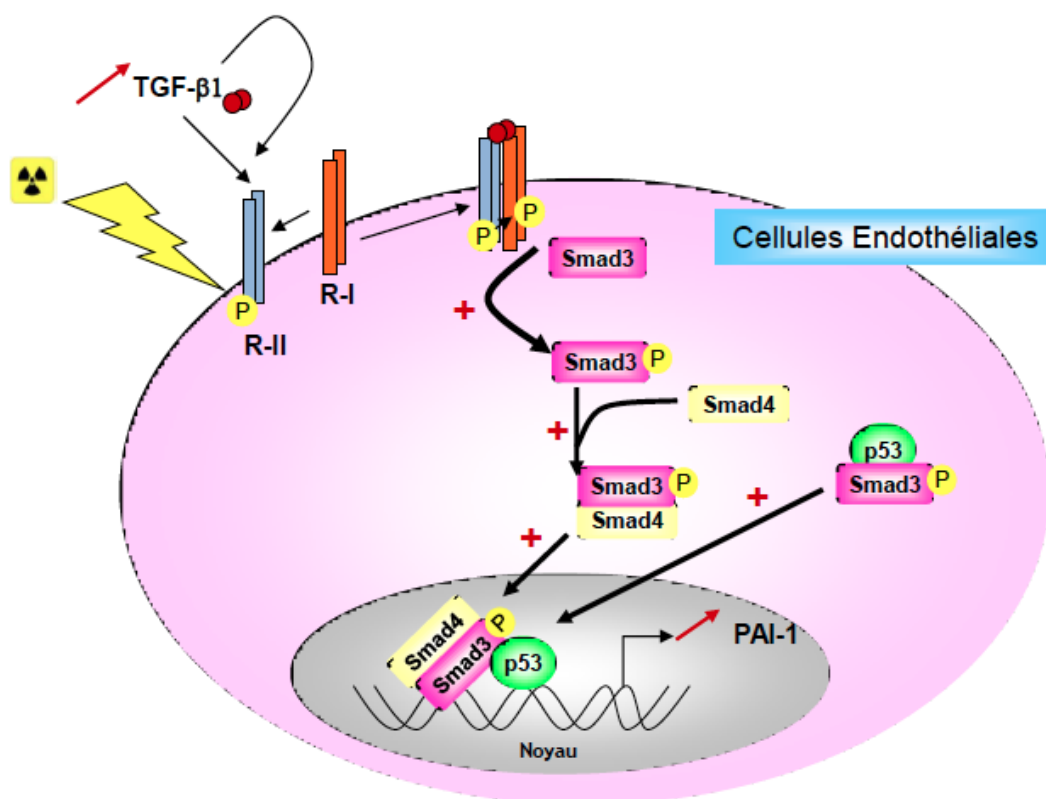


Figure 8. Collaboration SMAD p53 dans la cellule endothéliale à l'origine de la synthèse de PAI-1

PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor Type 1*), en inhibant la transformation de plasminogène en plasmine, empêche la fibrinolyse et participe à la formation de fibrose radio-induite. Son expression dans les cellules après irradiation et la corrélation avec les séquelles tissulaires ont été démontré dans un modèle murin de tissu intestinal (92).

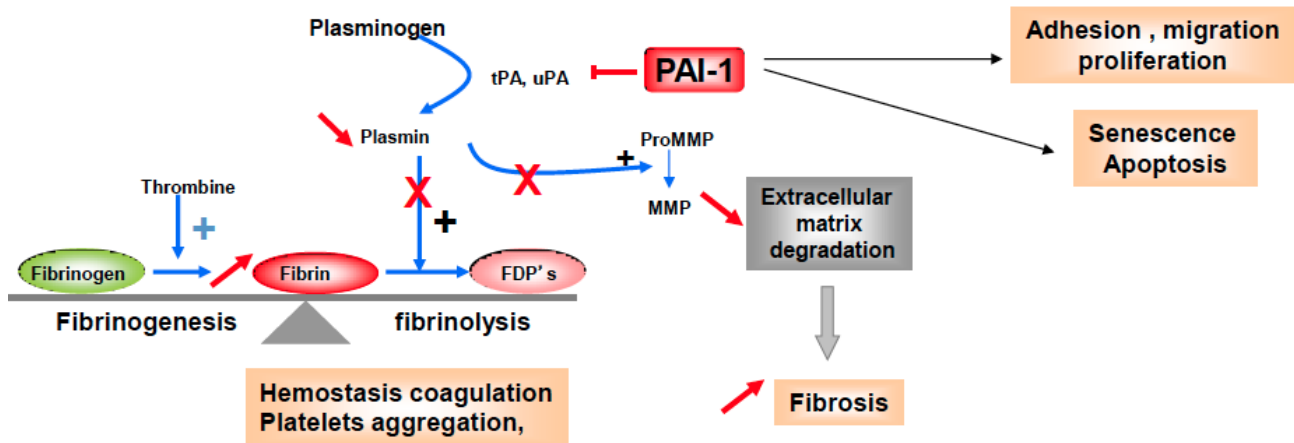


Figure 9. Rôle de PAI-1 dans les lésions tardives

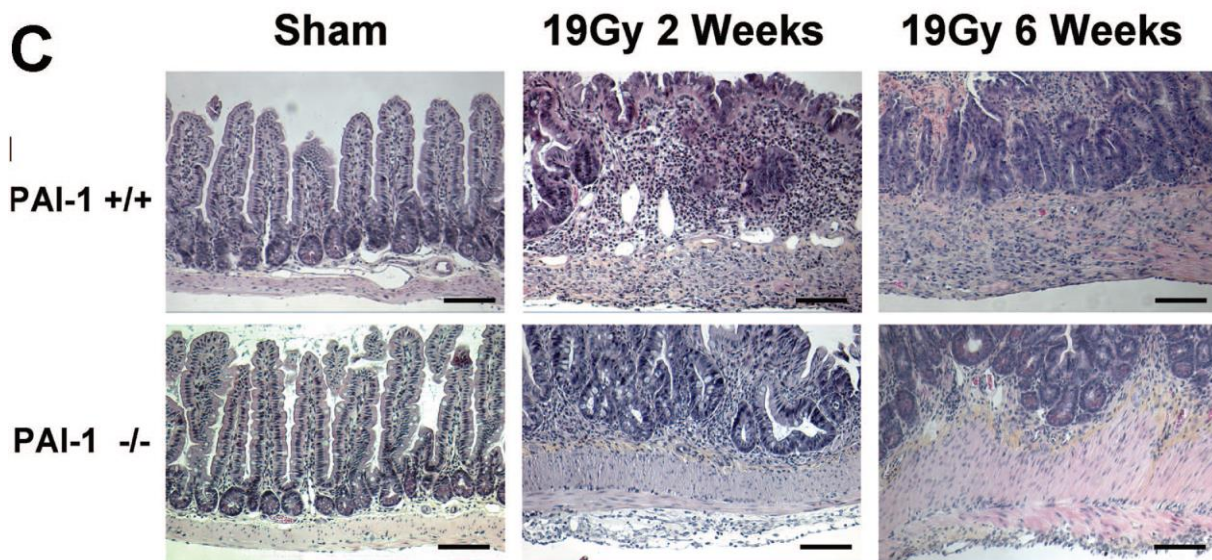


Figure 10. Coupes de jéjunum de souris et lésions induites par l'irradiation dans le groupe PAI-1 +/+

Les toxicités tardives radio-induites sont complexes dans leurs mécanismes et résultent des interactions de nombreuses cellules et voies de signalisation. Leur meilleure compréhension du point de vue moléculaire ouvre la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour une meilleure protection des tissus sains.

3.1.3 Effets stochastiques

Les effets stochastiques s'opposent aux effets déterministes par l'absence de seuil : ces effets sont principalement carcinogènes et mutagènes, et leur probabilité d'apparition est liée à la dose.

Le risque de cancer radio-induit est donc un phénomène stochastique qui présente une relation complexe et multifactorielle avec la dose reçue par les tissus. Cette relation est modélisée de façon linéaire sans seuil (93,94). Même à dose élevée on peut ne pas observer de tumeur secondaire. A contrario il n'existe théoriquement pas de dose seuil au-dessous de laquelle le cancer ne puisse pas apparaître, bien qu'il n'ait pas été montré d'excès de risque pour des doses inférieures à 100 mSv (0,1 Gy) chez l'adulte et 50 mSv chez l'enfant (95).

Pour 1 Gy, l'ICRP (*International Commission on Radiological Protection*) admet une augmentation de 5% de l'incidence cumulée de survenue d'un second cancer mortel radio-induit sur la vie entière (96). C'est entre 15 et 40 Gy que l'on observe les Risques Relatifs les plus importants (1,5 à 3). Une modélisation mathématique a montré que le pic d'incidence des secondes tumeurs radio-induites chez l'enfant se situe en bordure de champ, plus précisément dans les 5 cm bordant les champs dans des zones recevant moins de 2,5 Gy (97). Chez l'adulte, les « bordures de champs » sont également incriminées, avec des doses de l'ordre de 20 à 30 Gy, et une possible notion de délai, les adultes ayant en général une espérance de vie plus courte et donc moins de possibilité de développer des tumeurs pour de faibles doses.

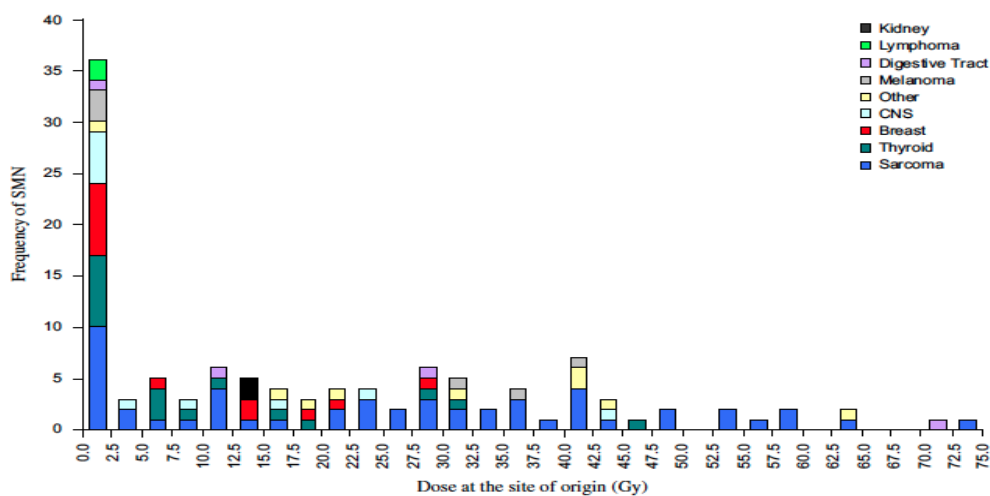


Figure 11. Distribution des secondes tumeurs malignes en fonction de la dose au site chez l'enfant

Du point de vue radiobiologique, la survenue de seconds cancers est liée à des réparations non fidèles des lésions de l'ADN causées par les rayonnements ionisants (cassures doubles brins ou Double Strand Breaks), aboutissant à des instabilités génomiques et à des aberrations chromosomiques. A très faibles doses il semble que l'absence de mise en route des systèmes de réparations des lésions de l'ADN soit en cause (98).

Le volume irradié, l'âge au moment de l'irradiation, l'énergie des particules utilisées, le débit de dose et bien sûr la radiosensibilité intrinsèque sont autant de facteurs confondants qui complexifient la modélisation et rendent impossible aujourd'hui la prédiction du risque à titre individuel.

3.2 Associations radio-chimiothérapie

Bien que classiquement associée à un risque accru d'hémopathies malignes secondaires, la chimiothérapie, en particulier lorsqu'elle est associée à la radiothérapie peut augmenter le risque de tumeur solide. C'est le cas pour les sarcomes par exemple, pour lesquels l'évaluation du risque d'apparition après radiothérapie retrouve un Odds Ratio de 4,1 (95% CI = 1,8-9,5) mais de 3.5 (95% CI = 1,6-7,7) pour les Anthracyclines après ajustement à l'irradiation, les autres chimiothérapies et le type de tumeur primitive (99).

La Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) retrouve également un risque augmenté de tumeur maligne secondaire en cas d'association radio-chimiothérapie, en particulier avec les alkylants (100).

Characteristic	Overall cohort (n = 14 359)	Survivors without a subsequent neoplasm (n = 12 957)	Survivors with a subsequent neoplasm (n = 1 402)	P
Childhood cancer therapy, No. (%)				<.001
Surgery only	909 (6.3)	871 (6.7)	38 (2.7)	
Radiation therapy only	1514 (10.5)	1238 (9.6)	276 (19.7)	
Chemotherapy and radiation therapy	7022 (48.9)	6168 (47.6)	854 (60.9)	
Chemotherapy and no radiation therapy	3091 (21.5)	2978 (23.0)	113 (8.1)	
No treatment	12 (0.1)	11 (0.1)	1 (0.1)	
Treatment unknown	1811 (12.6)	1691 (13.1)	120 (8.6)	

Tableau 8. Caractéristiques des patients de la CCSS (100)

4 Matériels et Méthodes

4.1 Critères d'inclusion

Les dossiers de tous les enfants traités dans le département de Radiothérapie de Gustave Roussy pour une irradiation de l'abdomen en totalité ont été analysés.

Un minimum de 5 ans de suivi post thérapeutique a été décidé afin de ne pas sous-estimer l'incidence des complications.

4.2 Recueil de données

Les données recueillies dans les dossiers cliniques informatisés ont été complétées par les données des dossiers cliniques traditionnels en version papier.

Les dossiers techniques de radiothérapie ont également été analysés. Nous avons relevé la dose délivrée à l'abdomen en totalité et les doses complémentaires éventuellement données dans un volume plus réduit (boost). Le fractionnement et l'étalement ont été notés, ainsi que la balistique et les doses reçues par les différents organes à risque.

Les effets secondaires pris en compte sont ceux découlant directement de l'irradiation de l'abdomen en totalité par la présence des organes à risque dans le volume d'irradiation.

La définition de complication à long terme implique que celle-ci soit apparue au moins 6 mois après la fin du traitement de radiothérapie.

Concernant les complications digestives, nous avons relevé les diarrhées chroniques, les syndromes sub-occlusifs ou occlusifs, les reflux gastro-œsophagiens, les douleurs abdominales et les difficultés chroniques d'alimentation.

Nous nous sommes également intéressés aux troubles de la croissance en spécifiant les retards staturaux et/ou pondéraux par rapport aux valeurs rapportées sur les courbes de croissance en fonction de l'âge et du sexe. Les valeurs n'étant pas comprises entre le 3^e et le

97° percentile ou représentant un écart par rapport à la moyenne de plus de 2 déviations standard sont considérées comme pathologiques. Nous avons également relevé le caractère harmonieux ou non de ces troubles de croissance.

Concernant les troubles orthopédiques nous avons pris en compte les pathologies rachidiennes douloureuses ainsi que fonctionnelles. Les diagnostics ont été faits par des chirurgiens orthopédistes spécialisés en pathologie pédiatrique avec des imageries si nécessaire.

Les complications hépatiques tardives telles qu'une hépatomégalie, des douleurs, un ictère, la présence d'ascite ou des perturbations chroniques des enzymes hépatiques ont été recherchées. Comme pour les troubles digestifs ces dernières ont été étudiées en lien avec les complications aiguës.

Les complications rénales suivantes ont été relevées : insuffisance rénale biologique, protéinurie, hypertension artérielle, anomalie échographique.

Concernant les troubles de la fertilité, nous avons recherché un retard pubertaire et une hypofertilité ou une infertilité chez les patients en âge de procréer.

Enfin nous avons relevé l'incidence des tumeurs secondaires, bénignes et malignes.

4.3 Gradation des toxicités et statistiques

Tous les effets secondaires ont été gradés conformément à l'échelle CTCAE v3.0.

En raison du faible effectif de cette série ainsi que des différentes histologies retrouvées dans la population entraînant des disparités dans les doses de radiothérapie et les chimiothérapies reçues, nous n'avons pas effectué d'analyse statistique.

5 Résultats

5.1 Population

Trente-deux patients ont été irradiés dans l'abdomen en totalité à Gustave Roussy entre 1974 et 2008. Cinq ont été exclus du fait d'un manque de données de suivi, ces patients étant originaires d'une autre ville ou d'un autre pays.

La population analysée comprend 11 filles et 16 garçons. L'âge moyen au diagnostic est de 5 ans et 7 mois (6 mois – 16 ans 8 mois) et l'âge moyen au moment de l'irradiation est de 6 ans (13 mois – 17 ans 10 mois).

L'histologie majoritairement retrouvée est le néphroblastome (20 patients). Les autres tumeurs traitées sont un néphrome mésoblastique, une tumeur rhabdoïde du rein, un rhabdomyosarcome rétro péritonéal gauche, un séminome ovarien, un sarcome à cellules claires du rein et 2 tumeurs desmoplastiques intra péritonéales, l'une située en sus vésical antérieur droit et l'autre en regard du rein droit. Dix-neuf tumeurs dont 14 néphroblastomes étaient situées à droite. Le séminome ovarien était bilatéral asynchrone (droite puis gauche).

Parmi les indications d'irradiation de l'abdomen en totalité, on retrouve la rupture tumorale pré ou per opératoire pour 13 patients. Dans 1 cas cette rupture était associée à un envahissement ganglionnaire, dans 3 cas à une dissémination métastatique, et dans 1 cas à une résection incomplète au niveau du pancréas.

Chez 10 patients l'indication était liée à une situation localement avancée ou métastatique. Il s'agissait soit d'une atteinte péritonéale (n=5), soit d'un envahissement ganglionnaire intra-abdominal (n=2), soit de métastases hépatiques (n=3).

A noter que 3 patients atteints de néphroblastome présentaient des métastases pulmonaires associées.

Trois patients ont été irradiés pour une récurrence locorégionale : le patient atteint d'un néphrome mésoblastique a présenté une récurrence locale 4 mois après sa première chirurgie qui comportait un résidu macroscopique. La patiente dont l'histologie tumorale était un séminome ovarien a récidivé au niveau de l'ovaire controlatéral au bout de 5 ans. Et un patient atteint d'un néphroblastome de stade II a rechuté localement et au niveau pulmonaire à 5 mois du traitement initial.

Enfin pour le patient atteint d'un rhabdomyosarcome rétro-péritonéal, l'histologie seule justifiait la radiothérapie de l'abdomen en totalité.

Caractéristique	Nombre de patients	Pourcentage
Sexe		
Fille	11	40,75
Garçon	16	60,25
Age moyen au diagnostic	5 ans 7 mois	{ 6 mois-16 ans 8 mois }
Age médian au diagnostic	5 ans 1 mois	{ 6 mois-16 ans 8 mois }
Age au diagnostic < 3 ans	6	22,2
Age moyen à l'irradiation	6 ans	{ 13 mois-17 ans 10 mois }
Age médian à l'irradiation	5 ans 1 mois	{ 13 mois-17 ans 10 mois }
Age à l'irradiation < 3 ans	5	18,5
Histologie		
Néphroblastome	20	74,1
Néphrome mésoblastique	1	3,7
Tumeur rhabdoïde	1	3,7
Rhabdomyosarcome	1	3,7
Séminome	1	3,7
Sarcome à cellules claires	1	3,7
Tumeur desmoplastique	2	7,4
Latéralité		
Gauche	7	25,9
Droite	19	70,4
Bilatéral	1	3,7
Stade		
II	1	3,7
III	13	48
IV	8	29,6
Récidive	3	11,1
Donnée manquante	2	7,4

Tableau 9. Caractéristiques de la population

5.2 Traitements

5.2.1 Chirurgie (néphrectomie)

Vingt-cinq patients ont été opérés.

Deux des 3 patients en rechute n'ont pas été réopérés mais ont reçu de la chimiothérapie puis ont été irradiés sans traitement concomitant.

Parmi les 25 patients opérés, un a reçu de la chimiothérapie seulement en pré opératoire et 2 ont eu une chimiothérapie pré opératoire et concomitante. Deux patients ont reçu une chimiothérapie post-opératoire seule. Enfin 19 ont eu une chimiothérapie pré et post opératoire. Les données sont manquantes pour 1 patient traité en 1973.

5.2.2 Chimiothérapie

Dix-neuf patients ont reçu de la chimiothérapie pendant l'irradiation.

Un patient a reçu de l'Endoxan seul, trois de la Vincristine seule et un une association Vincristine Holoxan.

Sept ont reçu une association d'Epirubicine et de Vincristine.

Les 7 autres patients ont reçu de l'Epirubicine, de la Vincristine, et de l'Actinomycine D. Une réduction de dose a été effectuée chez 5 des 7 patients recevant de l'Actinomycine D en concomitant.

5.2.3 Radiothérapie

5.2.3.1 Volumes et doses

Concernant l'irradiation, le volume comprenait l'abdomen et le pelvis en totalité.

Dix-sept patients ont reçu 15 Gy dans l'abdomen en totalité, dont 15 étaient atteints de néphroblastome, 1 d'une tumeur rhabdoïde et 1 d'un sarcome à cellules claires du rein. Pour le sarcome à cellules claires, il a été délivré 15 Gy en préopératoire et 11 Gy sur les 15 Gy prévus en post-opératoire pour raison de toxicité.

Parmi ces 17 patients, 5 ont reçu une surimpression, dont 3 à 15 Gy et 2 à 10 Gy.

Le patient atteint d'un néphrome mésoblastique en rechute a été irradié dans l'abdomen en totalité à la dose de 10 Gy sans complément.

Deux patients ont reçu 20 Gy dont un avec un boost de 10 Gy au niveau de l'hypochondre droit et de la coupole diaphragmatique droite. Il s'agissait d'un patient atteint de néphroblastome. L'autre patient qui était porteur d'un séminome ovarien en rechute n'a pas eu de surimpression, mais une irradiation des aires sus-claviculaires concomitante.

Un patient souffrant d'une tumeur desmoplastique a reçu 19,2 Gy dans l'abdomen in toto avec un boost de 20 Gy dans un nodule rétro hépatique.

Enfin six patients ont été irradiés à la dose de 30 Gy : 4 atteints d'un néphroblastome, un d'un rhabdomyosarcome et un d'une tumeur desmoplastique. Ce dernier a reçu une surimpression de 10 Gy dans le pelvis et une seconde de 10 Gy dans le rectum, constituant le lit tumoral. Les 5 autres patients n'ont pas reçu de boost.

5.2.3.2 Fractionnement

Tous les patients ont reçu entre 1,5 et 1,8 Gy par séance, 5 séances par semaine, excepté un des patients porteur d'un néphroblastome et celui atteint d'un rhabdomyosarcome pour lesquels l'irradiation a été administrée en bifractionnement, à la dose de 0,9 et 1 Gy par séance respectivement.

5.2.3.3 Balistique et énergie

Compte tenu du recul par rapport au traitement nécessaire à cette étude, la quasi-totalité des irradiations ont été effectués selon une technique en 2D. Seuls 2 patients ont été traités en 3D.

Un patient atteint d'un néphroblastome a été irradié par Cobalt, tous les patients ont été traités par des LINAC. L'énergie des photons utilisés variait de 4 MeV (n=10) à 18 MeV (n=4) ou 25 MV pour un patient âgé de 17 ans au moment de l'irradiation.

5.2.3.4 Caches

Un cache rénal a été placé à la dose de 9 à 12 Gy et un cache hépatique à 20 ou 25 Gy. Les doses aux organes à risque ont été évaluées grâce aux isodoses calculées lors de la dosimétrie. Pour la dose aux testicules des dosimètres thermo luminescents ont été utilisés.

Dose Gy	Patients	Histologie (n)	Surimpression Gy (n)	Autre
10	1	Néphrome mésoblastique	0	
		Néphroblastome (15)	10 (2) / 15 (3)	
15	17	Tumeur rhabdoïde (1)	0	
		Sarcome à cellules claires (1)	0	15 Gy pré op
19,2	1	Tumeur desmoplastique	20	
20	2	Néphroblastome (1)	10	
		Séminome (1)	0	
30	6	Néphroblastome (4)	0	Bifractionné (1)
		Tumeur desmoplastique (1)	10 + 10	
		Rhabdomyosarcome (1)	0	Bifractionné

Tableau 10. Caractéristiques du traitement de radiothérapie

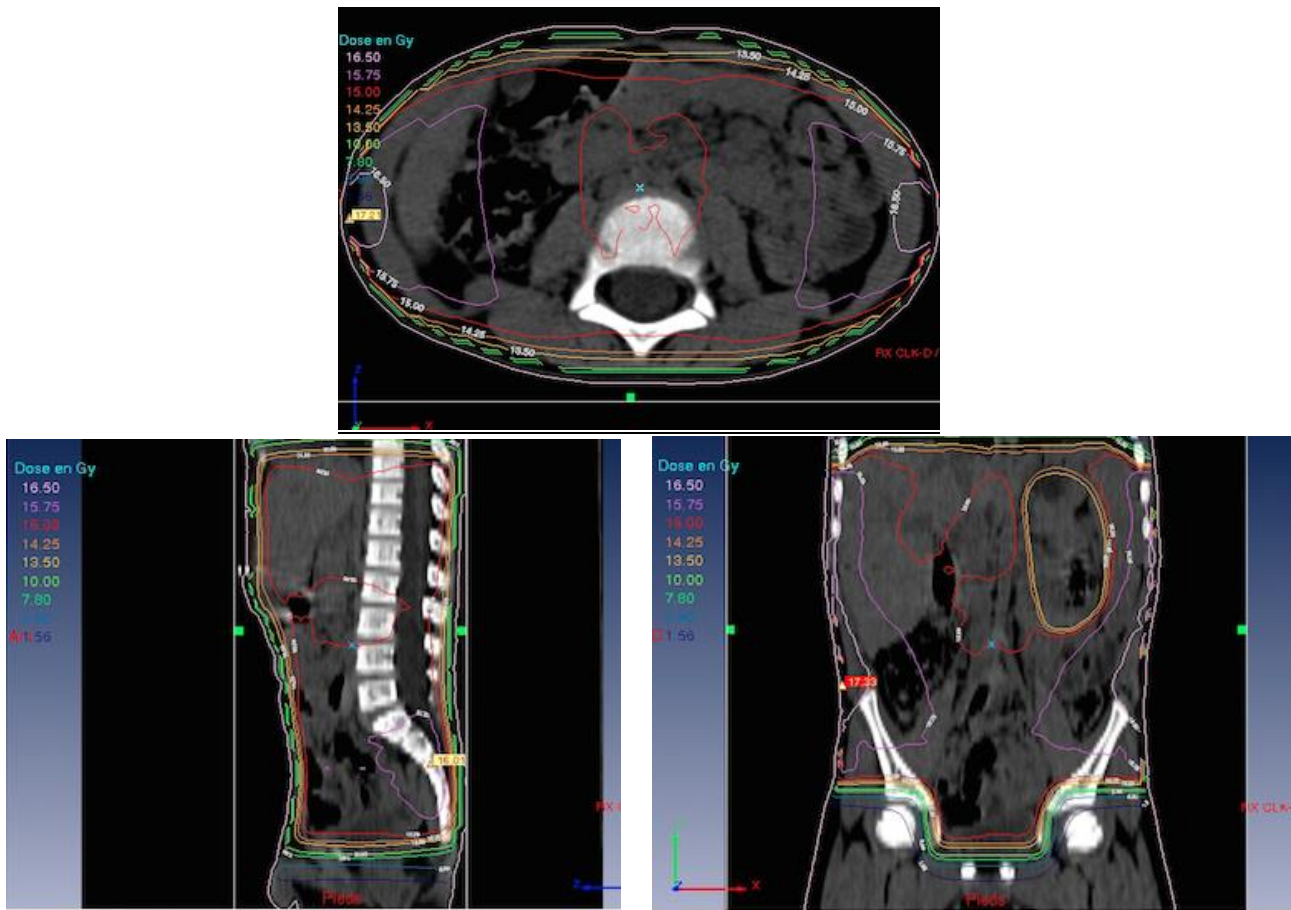


Figure 12. Dosimétrie d'irradiation abdominale totale, coupe axiale, sagittale et coronale.

5.3 Suivi des patients

La durée moyenne de suivi a été de 13 ans (6 ans - 27,5 ans).

Parmi les 27 patients de l'étude, deux sont décédés : un patient d'une récurrence tardive de sa tumeur desmoplastique à 5 ans de la fin du traitement, et un autre des suites d'une tumeur secondaire 16 ans après un néphroblastome.

5.4 Toxicité digestive

5.4.1 Doses au système digestif

La dose reçue par les organes digestifs, en particulier l'intestin grêle, n'a pas pu être relevée de façon précise, car les traitements de radiothérapie ont été effectués en 2 dimensions. Par extrapolation, elle correspond à la dose reçue dans l'abdomen en totalité,

c'est à dire entre 15 et 30 Gy selon les patients, avec des zones recevant une dose plus importante en cas de surimpression.

5.4.2 Toxicités Chroniques

Cinq patients (18,5%) ont présenté des complications digestives chroniques. Quatre sur 5 avaient reçu de la chimiothérapie concomitante.

Pour le premier il s'agissait d'un reflux gastro-œsophagien avec anorexie de grade II, apparu à 2 mois de la fin du traitement et ayant duré 6 mois. Ce patient avait reçu 15 Gy dans l'abdomen en totalité avec une surimpression de 10 Gy au niveau hépatique et de la chimiothérapie par Vincristine Epirubicine. Un traitement par Inhibiteurs de la pompe à protons a été instauré et a permis la résolution des symptômes.

Le second patient a présenté à 8 ans de la fin du traitement un syndrome abdominal aigu ayant nécessité une chirurgie. Ce patient avait été traité à la dose de 20 Gy dans l'abdomen en totalité avec un complément de 10 Gy au niveau de l'hypochondre droit ainsi que de la chimiothérapie par Carboplatine Etoposide. L'analyse histologique de la pièce de résection retrouvait un fragment appendiculaire associé à un abcès rétro caecal avec présence de tubes matures, sans signe de récurrence. Cette complication a été résolutive en 15 jours.

Concernant le 3^{ème} patient, celui-ci a présenté au bout de quelques années post-thérapeutiques une intolérance digestive chronique avec iléus du grêle de grade III. Il avait reçu 30 Gy dans l'abdomen in toto sans surimpression mais avec de la chimiothérapie par Epirubicine Vincristine et Actinomycine D. Les examens para cliniques réalisés, à savoir une fibroscopie œso-gastro-duodénale, un scanner abdomino-pelvien et un bilan biologique, se sont révélés normaux. Ce patient est traité de manière chronique par des antalgiques pour les douleurs causées par ses troubles digestifs et nécessite toujours une nutrition parentérale.

Pour le 4^{ème} patient il s'agit d'un grêle radique de grade III. Il avait été irradié à la dose de 30,4 dans l'abdomen in toto avec un premier boost pelvien de 10 Gy et un second boost para rectal de 10 Gy supplémentaires, sans chimiothérapie. Les symptômes sont apparus 8 mois après la fin du traitement et ont nécessité une chirurgie avec résection iléo-caecale. Par la suite ce patient n'a plus manifesté de complication digestive.

Enfin le dernier patient souffre de façon intermittente de perturbations du transit, de grade 0 à I, ne nécessitant pas de traitement particulier. Il avait reçu 30 Gy dans l'abdomen en totalité, sans complément mais avec de la Vincristine et de l'Holoxan concomitants.

5.5 Troubles de la croissance, complications morphologiques et orthopédiques

5.5.1 Doses reçues

De même que pour l'intestin grêle, la dose reçue par les muscles pariétaux abdomino-pelvien ne peut être donnée de façon exacte. Elle peut être estimée à légèrement inférieure à la dose prescrite dans l'abdomen en totalité, et fonction du rendement en profondeur des photons utilisés.

Les vertèbres incluses dans le champ de traitement ont été irradiées en totalité. Le volume rachidien traité débute en D7 pour 4 patients, en D8 pour 10, en D9 pour 6 et en D10 pour 3. Il se termine en S5 dans 21 cas et en L5 dans 2 cas, soit en moyenne 14 vertèbres (10-16).

Les données sont manquantes pour les 4 autres patients. La dose reçue par le rachis est celle de l'irradiation de l'abdomen en totalité.

Un patient a reçu 20 Gy dans D7-L5 avec un complément de 10 Gy dans D7-D9 et dans L1-L3. Un autre a été irradié dans D8-S5 à la dose de 15 Gy en préopératoire avec une surimpression de 10 Gy dans D8-S1 en post-opératoire.

5.5.2 Séquelles observées

Cinq patients ont présenté des troubles de la croissance définis comme un poids et / ou une taille inférieure à 2 déviations standard par rapport à la norme pour l'âge et le sexe.

Pour le premier patient, qui a reçu 15 Gy dans un champ abdominal allant de D8 à S5 avec une boost hépatique de 10 Gy, il s'agit d'un retard statural isolé, à -3 DS.

Le second patient présente un déficit pondéral isolé à -4 DS. Il s'agit du patient nécessitant une alimentation parentérale suite aux complications digestives chroniques de son

irradiation. Pour rappel ce patient avait reçu 30 Gy dans un volume D8-S5 et de la chimiothérapie concomitante. Il a été traité à l'âge de 1 an et 6 mois.

Chez les 3 autres patients on retrouve un déficit à la fois statural et pondéral, avec pour l'un les 2 paramètres à -4 DS, pour le 2^{ème} à -3 DS et pour le 3^{ème} le poids à -2 DS et la taille à -3 DS. Ces patients ont été irradiés respectivement à la dose de 30 Gy pour les 2 premiers et 20 Gy.

Hormis le patient traité à l'âge de 1 an et 6 mois, les 4 autres avaient entre 4 et 6 ans au moment de l'irradiation.

Lors du dernier suivi, le plus jeune de ces 5 patients était âgé de 14 ans et atteint d'un retard statural isolé de -3 DS. Les 4 autres sont âgés de 20 ans ou plus.

On retrouve une complication morphologique chez 8 des 27 patients.

Les 2 patients avec un retard statural isolé pour l'un et pondéral isolé pour l'autre présentent une hypotrophie abdominale.

Chez le patient avec un poids et une taille à -4 DS on observe une hypotrophie globale.

Enfin les 2 autres patients avec un retard staturo-pondéral ont un développement harmonieux.

Parmi les patients ne présentant pas de retard staturo-pondéral, 3 ont une hypotrophie abdominale, 1 une hypotrophie pelvienne et 1 une amyotrophie de la paroi abdominale. Deux ont reçu 30 Gy, 2 autres 15 Gy et le dernier 10 Gy. Ils ont été traités à un âge allant de 4 ans 11 mois à 6 ans 11 mois.

Chez 4 patients on observe des complications rachidiennes. Un patient présente une attitude scoliothique sans véritable pathologie rachidienne ; il a reçu 15 Gy à l'âge de 3 ans 8 mois. Deux patients sont atteints de scoliose, toutes les 2 vers la gauche, pour lesquelles aucun traitement n'a été instauré mais qui sont surveillées régulièrement. L'un a été irradié à la dose de 30 Gy à 8 ans et 2 mois et l'autre à la dose de 15 Gy à 2 ans et 3 mois. Le dernier patient souffre de lombalgies liées à une lordose irréductible et pour lesquelles un traitement par corset a été mis en œuvre. Il avait reçu 15 Gy à l'âge de 2 ans et 3 mois.

5.6 Complications hépatiques

5.6.1 Dose au foie, chimiothérapie concomitante et maladie veino-occlusive

La dose moyenne au foie reçue au cours de l'irradiation est de 19,2 Gy.

Vingt et un patients ont reçu de la chimiothérapie concomitante dont 8 avec de l'Actinomycine D.

Quatorze patients ont expérimenté une augmentation des transaminases pendant l'irradiation parmi lesquels 8 ont développé une véritable maladie veino-occlusive (MVO) du foie et un patient une suspicion de MVO.

Parmi les 8 chez qui la MVO a été authentifiée, 5 n'avait pas reçu d'Actinomycine D pendant l'irradiation, 2 en avait reçu à pleine dose et le dernier à 2/3 de dose le dernier jour de la radiothérapie.

Concernant ces 8 mêmes patients, 2 ont reçu 15 Gy dans le foie, 1 a eu 15 Gy préopératoire plus 11 Gy en post opératoire dans la loge rénale droite, et les 5 autres ont reçu entre 20 et 30 Gy dans le foie.

Le patient chez lequel une MVO a été suspectée mais non confirmée n'avait pas reçu d'Actinomycine D pendant la radiothérapie et la dose reçue par son foie était de 15 Gy.

5.6.2 Lésions à long terme

Aucune pathologie hépatique chronique attribuable de façon certaine à la radiothérapie n'a été retrouvée.

Un patient a développé 4 lésions d'hyperplasie nodulaire focale 10 ans et 9 mois après la fin du traitement, sans conséquence clinique ou thérapeutique. Il avait reçu à l'âge de 8 ans et 2 mois une irradiation de 15 Gy dans l'abdomen avec une surimpression de 15 Gy au niveau du rachis et du flanc droit pour un néphroblastome de stade III, sans Actinomycine D concomitante. Un cache hépatique a été placé à la dose de 25 Gy. Le foie droit a reçu une dose inférieure à 20 Gy et le foie gauche une dose moyenne de 28 Gy. Il a développé une MVO pendant la radiothérapie.

Un angiome hépatique situé dans le segment VII a été décrit chez un autre patient. Ce patient était porteur de métastases hépatiques. Il a été irradié à la dose de 30 Gy dans l'abdomen en totalité à l'âge de 5 ans et 2 mois. La dose moyenne au foie est de 25,5 Gy.

Enfin un patient a présenté des perturbations chroniques du bilan hépatique liées à une contamination par le virus de l'hépatite B dans le cadre d'une transfusion.

5.7 Toxicité rénale

5.7.1 Dose au rein et chimiothérapie concomitante

L'irradiation abdominale totale a été effectuée dans un contexte de rein unique pour 24 des 27 patients. Les 2 patients atteints de tumeur desmoplastique et la patiente avec un séminome ovarien n'ont pas subi de néphrectomie.

Un cache sur le rein restant a été placé à la dose de 9 Gy pour 1 patient, de 10 Gy pour 5 patients, de 12 Gy pour 16 patients. Deux patients irradiés l'un à 10 Gy l'autre à 15 Gy dans l'abdomen in toto n'ont pas eu de cache rénal.

La dose moyenne au rein pour ces 24 patients est de 13,4 Gy.

Parmi les 3 patients n'ayant pas subi de néphrectomie, 1 a bénéficié de caches rénaux d'emblée et a reçu une dose moyenne aux 2 reins de 7,5 Gy. Un autre a eu des caches rénaux à 12 Gy et a reçu une dose moyenne aux 2 reins de 14 Gy en raison d'une surimpression. Chez le troisième les caches ont été placés à 15 Gy.

5.7.2 Insuffisance rénale chronique

Un patient a développé une augmentation de la créatininémie de grade I à 8 ans de la fin du traitement, spontanément résolutive en 5 ans. Il avait reçu 13 Gy dans le rein restant sans Actinomycine D pendant la radiothérapie.

Un patient est porteur d'une hyper uricémie biologique sans conséquence clinique ni sur sa fonction rénale.

Chez 3 autres patients on observe une insuffisance rénale de grade I pour 1 et de grade III pour 2. Le patient souffrant d'une insuffisance rénale de grade I a reçu 13 Gy dans son rein restant avec une surimpression de 11 Gy dans la loge rénale controlatérale, sans Actinomycine D concomitante mais avec de la Vincristine de l'Adriamycine et de l'Holoxan. Il a été irradié à l'âge de 2 ans et a développé cette complication à 16 ans de la fin du traitement.

Le premier patient présentant une insuffisance rénale de grade III a été irradié à l'âge de 5 ans. Il a reçu 15,6 Gy dans le rein restant avec de la Vincristine et l'Actinomycine D pendant les 2 premiers jours de la radiothérapie. L'insuffisance rénale est apparue à 15 ans de la fin du traitement, dans un contexte de second cancer. Ce patient avait reçu de l'Holoxan après la radiothérapie, qui avait été stoppé prématurément en raison d'une tubulopathie.

Le second patient a été traité à l'âge de 7 ans et 2 mois et a développé une insuffisance rénale au bout de 4 ans et 8 mois. Il avait reçu 15 Gy dans le rein sans Actinomycine D mais avec de la Vincristine et de l'Holoxan concomitants.

5.7.3 Hypertension artérielle

Une hypertension artérielle de grade II a été observée au bout de 3 ans et 4 mois chez un patient. Il s'agit d'un des patients ayant été irradié dans les 2 reins, avec une dose moyenne de 14 Gy. A noter qu'à la récurrence, qui a fait poser l'indication de radiothérapie, ce patient avait présenté une hydronéphrose bilatérale ayant nécessité une dérivation urinaire par néphrostomie. Ce patient a également reçu du Cisplatine. Il a été traité à l'âge de 11 ans et 11 mois.

5.8 Retard pubertaires, infertilité

5.8.1 Garçons

La population étudiée comprend 16 garçons et 11 filles.

Parmi les 16 garçons, 3 n'ont donc pas encore atteint l'âge de la puberté au moment de la dernière consultation.

Un patient a présenté une hydrocèle et des difficultés de procréation. Un spermogramme a été réalisé qui retrouve une oligospermie de grade II. Ce patient avait reçu 30 Gy dans l'abdomen in toto à l'âge 6 ans et 11 mois avec une dose aux testicules inférieure à 1,5 Gy. Il a eu trois filles grâce à des FIV, qui sont en bonne santé.

Un autre patient a reçu 4,5 Gy dans les testicules à l'âge de 8 ans et 2 mois. Aucune donnée concernant sa puberté n'est disponible dans son dossier et il était âgé de 23 ans à la dernière consultation de suivi.

Un patient a reçu 8 Gy dans des testicules ectopiques en position intra-abdominale, qui ne sont plus fonctionnels. Il reçoit un traitement hormonal.

Les 10 autres garçons ont eu une puberté normale. Le plus âgé d'entre eux a 25 ans. Aucun n'a d'enfant actuellement

Un patient âgé de 17 ans au moment de son irradiation a eu recours au CECOS. Les gamètes congelés n'ont pas encore été utilisés.

5.8.2 Filles

Parmi les 11 filles, deux patientes ont bénéficié d'une cryopréservation ovarienne. Une de ces 2 patientes est âgée actuellement de 8 ans et a reçu une irradiation de 15 Gy dans l'abdomen in toto à l'âge de 3 ans pour un néphroblastome en rechute. L'autre a été irradiée à l'âge de 12 ans pour un néphroblastome tubaire droit. Elle a reçu 15 Gy dans l'abdomen en totalité et 10 Gy supplémentaires dans la région para ovarienne droite. Lors de la dernière consultation de suivi, elle était âgée de 18 ans et 10 mois. Sa puberté a été induite par Climaston.

Au dernier suivi une patiente était âgée de moins de 12 ans. Quatre ont entre 12 et 18 ans. Parmi elles, 2 reçoivent un traitement hormonal dont une pour réguler les cycles, les 2 autres ont une puberté en cours. Les 6 autres jeunes filles sont âgées de plus de 18 ans. Elles sont toutes sous traitement hormonal, y compris la patiente atteinte d'un séminome ovarien en rechute controlatérale qui recevait un traitement substitutif avant la radiothérapie.

Aucune de ces patientes n'a d'enfant. Une patiente âgée de 28 ans au dernier suivi avait subi une hystérectomie sub-totale au cours de son traitement en raison d'une atteinte tumorale. Une autre, également âgée de 28 ans, irradiée à la dose de 30 Gy à l'âge de 18 mois, est en cours de procédure d'adoption.

5.9 Tumeurs secondaires

5.9.1 Bénignes

Un chondrome costal a été mis en évidence chez un patient à 6 ans de la fin du traitement. Sa localisation exacte n'est pas décrite mais grâce aux radiographies de thorax réalisées à cette époque il peut être localisé comme en bordure de champ. Ce patient avait reçu 30 Gy dans l'abdomen in toto de D10 à S5 et avait été traité à l'âge de 7 ans et 2 mois.

Il a été décrit chez un patient traité à l'âge de 2 ans, un angiome sous-cutané à prédominance capillaire, apparu à 18 ans de la radiothérapie dans le champ d'irradiation. Ce patient avait reçu 26 Gy, dont 15 en préopératoire et 11 en post-opératoire. Les dernières données de suivi disponibles pour ce patient datent de 6 mois après la découverte de son angiome, qui restait stable.

Un patient a présenté un kyste anévrysmal de la branche ischio-pubienne découvert à 3 ans de l'irradiation. Ce patient avait reçu 20 Gy dans l'abdomen à l'âge de 11 ans et 11 mois. Le kyste est resté stable sur un suivi total de 16 ans, soit 13 ans après son diagnostic.

5.9.2 Malignes

Un patient a développé une masse sur le rein restant, dont l'histologie est revenue pour un carcinome à grandes cellules à inflexion épidermoïde. Il s'agit d'un patient traité à l'âge de 5 ans et 2 mois, ayant reçu 30 Gy dans l'abdomen en totalité pour un néphroblastome métastatique au niveau hépatique. Cette seconde tumeur a été diagnostiquée à 18 ans 5 mois de la fin du traitement. Le patient a été traité par radiothérapie en conditions stéréotaxiques à la dose de 5 x 5 Gy. Le patient a présenté suite à ce second cancer une insuffisance rénale de stade IV nécessitant une dialyse. Le suivi maximal concernant ce patient est de 23 ans 5 mois, soit 5 ans après le diagnostic de second cancer. Il a été perdu de vue par la suite.

Enfin un patient a présenté un chondrosarcome de l'aile iliaque à 16 ans de son irradiation. La radiothérapie avait été délivrée à la dose de 30 Gy dans l'ensemble de l'abdomen à l'âge de 5 ans pour un néphroblastome métastatique au niveau hépatique et péritonéal. Un traitement a été effectué comprenant une irradiation à la dose de 30 Gy en 10 fractions plus une surimpression de 15 Gy puis du VP16 oral. Ce patient est décédé des suites de son second cancer à 2 mois du diagnostic de celui-ci.

Complication	Grade I (n)	Grade II (n)	Grade III (n)	Grade IV (n)	Grade V (n)	%
Digestives	1	1	3	0	0	17,8
Croissance	2	3	-	-	-	17,8
Morphologiques	2	5	1	0	-	28,5
Rachidiennes	1	2	1	0	-	14,3
Hépatiques	1	0	0	0	0	3,7
Rénales	2	1	2	0	0	17,8
Fertilité						
Garçons	-	1	1	-	-	7,1
Filles	-	2	8	-	-	35,7
Second cancer	-	-	0	1	1	7,1

Tableau 11. Complications chroniques et leur grade selon la CTCAE v3.0

Au total 8 patients ont présenté plusieurs complications.

Sans prendre en compte l'insuffisance ovarienne chez les filles, ce chiffre diminue à 5.

Les 3 patientes insuffisantes ovariennes présentent comme autre complication un retard staturo-pondéral pour 2 d'entre elles et une lordose associée à de lombalgies pour la troisième.

Parmi les 5 autres, on retrouve une patiente traitée en 1971 et ayant une insuffisance hormonale, une intolérance digestive de grade III et un déficit staturo-pondéral ainsi que les 2 patients atteints de tumeur maligne secondaire.

6 Discussion

6.1 Incidence des toxicités par rapport aux données de la littérature

L'étude spécifique des complications liées à la radiothérapie est difficile en raison des interactions possibles avec la chirurgie et la chimiothérapie dans le cadre du traitement des cancers pédiatriques.

Concernant l'irradiation abdominale, la plupart des études retrouvées dans la littérature

s'intéressent à une pathologie spécifique, le plus souvent les tumeurs de Wilms (101–103), avec des volumes d'irradiation très variables. Une étude mono centrique hollandaise a rapporté les complications observées chez 185 patients atteints de tumeur de Wilms et en vie à 5 ans du traitement (101). Le risque relatif de complication était de 1.08 par Gy [CI 1.04–1.13] chez les patients ayant reçu de la radiothérapie versus ceux sans radiothérapie. Dans cette étude, les diagnostics ont été posés entre 1968 et 1995 ce qui a pour conséquence une hétérogénéité du référentiel thérapeutique ainsi que des doses d'irradiation parmi les patients de l'étude. D'autre part la radiothérapie n'a été employée que chez les patients atteints de tumeurs de stade III ou IV, ce qui rend les groupes difficilement comparables.

Dans notre étude, au total 16 patients (60 %) présentent une ou plusieurs complications, dont la plupart sont de grade I-II pour les complications digestives, morphologiques, hépatiques ou rénales. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés par Paulino et al. dans une série de 42 patients atteints de tumeur de Wilms (102) parmi lesquels seuls 6 d'entre eux ont reçu une irradiation de l'abdomen en totalité versus une irradiation partielle pour les 36 restants.

6.2 Toxicité digestive

Concernant la toxicité digestive à long terme, elle est liée principalement à une fibrose de l'intestin grêle se manifestant macroscopiquement sous la forme d'une muqueuse télangiectasique avec présence d'adhérences (104). Du point de vue microscopique, il s'agit d'une atteinte de la sous-muqueuse avec présence de fibroblastes atypiques et prolifération collagène (105). Il existe également des lésions micro vasculaires responsables d'ischémie chronique (106). Ces différents mécanismes à l'origine de la fibrose digestive interagissent entre eux comme nous l'avons vu plus haut. Les principales manifestations cliniques sont les douleurs abdominales, les syndromes de malabsorption, les rectorragies ou méléna, les fistules, et l'obstruction digestive pouvant mener à une occlusion nécessitant un geste chirurgical (107).

Dans la série de Taylor et al. qui comportait 171 patients atteints de tumeur de Wilms, 23 ont reçu une irradiation de l'abdomen en totalité, ce qui majorait le risque de toxicité à long terme par rapport à une irradiation partielle, de même qu'une dose supérieure à 20 Gy (108).

Parmi les quatre patients ayant présenté une complication digestive à long terme, un seul avait reçu une irradiation de l'abdomen en totalité. Tous les quatre ont nécessité une chirurgie pour lever les adhérences.

Dans une étude reprenant 42 les patients atteints de sarcomes et traités en Allemagne, dans le cadre du protocole EURO EWING 99, 24 patients ont été irradiés au niveau de l'intestin grêle après chimiothérapie à haute dose par Busulfan-Melphalan à des doses allant de 24 à 58 Gy (dose médiane 45 Gy) (109). La plupart des patients n'ont reçu plus de 20 Gy que dans un volume inférieur à 1/3 de l'intestin grêle. Après 21 mois de suivi médian, seulement un cas de toxicité digestive de grade I a été observé. A contrario, dans un abstract français concernant les patients traités dans le cadre du même protocole et avec un suivi médian de 31 mois, 4 décès liés à des complications digestives ont été observés (110). Ces patients avaient été irradiés à la dose de 50 Gy dans un volume important d'intestin grêle.

Dans notre étude deux patients ont présenté des complications de grade III, la chirurgie du 3^{ème} étant due à un abcès rétro caecal non directement imputable à la radiothérapie. Le volume irradié est important puisqu'il concerne la totalité de la cavité abdominale. Ces deux patients ont été traités à la dose de 30 Gy dans l'abdomen en totalité avec de la chimiothérapie concomitante pour l'un et une surimpression pelvienne de 10 Gy pour l'autre.

La toxicité digestive de la radiothérapie est fonction à la fois de la dose et du volume d'intestin grêle irradié, comme l'ont montré plusieurs auteurs (111,112).

Il existe également des facteurs confondants que représentent la chirurgie préalable et parfois la chimiothérapie. Cependant Ritchey et al. n'ont pas retrouvé d'augmentation de la morbidité intestinale, en particulier de syndrome occlusif, chez les patients irradiés après une chirurgie versus ceux n'ayant pas reçu de radiothérapie (113).

Enfin, bien qu'ayant les mêmes déterminants doses-volumes, la toxicité digestive chronique ne semble pas, dans notre étude, liée à la présence de complications aiguës.

6.3 Syndrome métabolique

Une étude de Van Waas et al. publiée en 2012 a rapporté un risque accru de syndrome métabolique après irradiation abdominale (114). La population étudiée comportait des patients en vie (n = 164) ayant été traités dans l'enfance pour un néphroblastome (n = 67) ou un neuroblastome (n = 36) et appariés à des témoins (n = 61). Dans cette population un

syndrome métabolique était retrouvé chez 27,5 % des survivant irradiés dans l'abdomen versus 9,1 % des survivants non irradiés ($p = 0,018$). D'après les auteurs ceci serait lié à une dysrégulation de l'insulino résistance due à l'irradiation pancréatique. Ceci est confirmé par l'étude de De Vathaire et al., qui implique plus précisément la queue du pancréas, siège des cellules β de Langherans (115). Ces syndromes métaboliques ont pour conséquence une augmentation significative des facteurs de risque cardio-vasculaires, aggravés par l'administration de chimiothérapie cardio ou néphro toxique, chez les survivants de cancers pédiatriques (116).

Il n'y a pas de syndrome métabolique décrit dans la population de notre étude, mais ce dernier n'a pas été spécifiquement recherché. Les items de ce syndrome devront faire l'objet d'une surveillance particulièrement attentive dans les populations de survivants.

6.4 Troubles de la croissance, complications morphologiques et orthopédiques

Une des conséquences de la toxicité digestive chronique, de par un syndrome obstructif ou oclusif intestinal, ou bien dans le cadre d'un syndrome de malabsorption, est le retard staturo-pondéral. Nous avons relevé dans notre étude un cas de toxicité digestive de grade III responsable de dénutrition chronique. Chez les autres patients le retard staturo-pondéral semble plutôt être lié à l'irradiation des corps vertébraux et/ou des muscles pariétaux chez des patients en pleine croissance.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes des toxicités des tissus musculaires et sous cutanés sont un œdème, une fibrose avec rétraction musculo-cutanée et une symptomatologie douloureuse. Ces effets sont liés à la dose totale, à la dose par fraction et au volume irradié (117). Dans notre étude 9 patients présentent une hypotrophie abdominale, sans conséquence clinique pour 6 d'entre eux. L'hypoplasie abdomino-pelvienne est mise en évidence par la diminution isolée de la taille assise par rapport à la taille debout. Dans l'étude de Wallace et al. concernant 30 garçons irradiés pour une tumeur de Wilms, dont 21 sur l'abdomen en totalité, la différence de taille globale par rapport aux références selon le sexe et l'âge était peu marquée (-1,15 SDS) contrairement à la taille assise (-2,41 SDS). Ce retard statural semble être d'autant plus important que l'enfant a été irradié jeune, principalement en période pré-pubère, et dépend également du volume, donc du nombre de vertèbres irradiées, de la dose totale et de la dose par fraction (118–121).

L'irradiation d'un héli-abdomen avec seulement une partie des corps vertébraux inclus dans les champs a conduit dans les années 70 et au début des années 80 à des déformations rachidiennes sévères avec asymétrie de développement (122,123). Puis les vertèbres ont été incluses de manière entière et homogène dans les champs de radiothérapie afin de limiter les troubles de la statique rachidienne (124).

Paulino et al. ont observé une incidence moyenne de complications rachidiennes chiffrée à 42,9% avec un taux de scoliose de 4,8 % (+/- 3,3 %), 51,8 % (+/- 9%) et 56,7 % (+/- 9,3 %) à 5, 10 et 15 ans du traitement respectivement (102). Il existait dans cette étude un lien entre la dose reçue et l'incidence des scolioses. Cette dernière était, à 10 ans, de 37,7 % pour un abdomen irradié entre 10 et 23,9 Gy et de 67,8 % pour > 24 Gy. Il est cependant important de noter que seuls 6 des 42 patients inclus dans cette étude ont été irradiés dans l'abdomen en totalité. Les 36 restants ont reçu une irradiation partielle, conduisant à une dose au rachis moindre que celle indiquée ou potentiellement à une irradiation vertébrale asymétrique, responsable de cette haute incidence de scolioses. Enfin seuls ceux patients étaient symptomatiques de ces déformations rachidiennes. L'étude hollandaise de Van Dijk et al. a retrouvé que près de la moitié des effets secondaires chez les patients irradiés concernaient un hypoplasie tissulaire (22,6%) ou un problème orthopédique (24,7%) avec respectivement un Odds Ratio de 1.17 ₋₁ [CI, 1.10–1.24] et 1.09 ₋₁ [CI, 1.05–1.13] (101). En analyse multivariée, les facteurs de risque d'hypoplasie tissulaire étaient l'âge au diagnostic, l'irradiation et l'administration d'anthracyclines.

Une autre étude mono centrique allemande a étudié les complications musculo-squelettiques de 147 patients traités pour divers cancers entre 1970 et 1997. L'incidence des complications rachidiennes était de 51% dont 59% de mineures et 41% de significatives (125). On retrouvait ici encore l'importance de l'âge, avec une différence significative en termes d'incidence de complications avant 6 ans, et pour une dose de 20 Gy, alors que les plus âgés semblaient tolérer des doses allant jusqu'à 35 Gy sans complication majeure.

Dans notre étude un patient présente une attitude scoliotique, deux une scoliose radiologique sans conséquence clinique, et un une lordose avec des lombalgies nécessitant un corset. Dans ce dernier cas le rôle de l'hypoplasie des muscles abdominaux est prépondérant sur les troubles rachidiens. En effet la chirurgie abdominale ainsi que l'irradiation musculaire pariétale et costale influent sur les troubles de la statique rachidienne (121).

Il existe une grande variabilité concernant le taux de complications musculo-squelettiques rapporté dans la littérature, celui-ci pouvant aller de 10 à 70 % selon les critères

radiologiques, ou cliniques pris en comptes (103). Le taux de 14% retrouvé dans notre population est parmi les plus bas en raison de l'irradiation homogène des corps vertébraux.

6.5 Complications hépatiques

Les différentes études de complications à long terme des traitements anti cancéreux chez les enfants rapportent très rarement des dysfonctions hépatiques.

Paulino et al. n'ont pas fait état de complication hépatique chronique dans leur étude, de même que Wright et al. et Taylor et al. (102,103,108). Van Dijk et al. ont décrit deux fibroadénomes et un hémangiome, sans préciser s'il s'agissait de tumeurs bénignes hépatiques et quel avait été le traitement de radiothérapie pour ces patients en termes de volume et de doses (101).

Castellino et al. se sont spécifiquement intéressés aux complications hépato biliaires à long terme des traitements anticancéreux (126). Ils n'ont pas retrouvé de toxicité chronique de la radiothérapie dans le foie, en particulier à des doses inférieures à 30 Gy.

En revanche plusieurs études ont décrit l'apparition de nodule d'hyperplasie nodulaire focale après un traitement anti tumoral. Ces lésions seraient liées à des anomalies vasculaires hépatiques focales, pouvant être causées par la chimiothérapie et / ou la radiothérapie (126).

Icher-De Bouyn et al. ont rapporté une incidence accrue d'HNF dans la population pédiatrique traitée pour un cancer (0,45 %) par rapport à la population pédiatrique générale (0,02 %).

Parmi les 14 cas diagnostiqués dans leur centre entre 1991 et 2001, 9 étaient des filles, ce qui représente également à un sex ratio différent de celui des HNF dans la population générale (1,8 vs 8). Seuls 6 de ces 14 patients avaient reçu de la radiothérapie, avec une irradiation hépatique partielle pour 3 d'entre eux à des doses allant de 30 à 40 Gy. En revanche 10 sur 14 ont reçu une chimiothérapie haute dose avec Busulfan et Melphalan et les 4 autres du Cyclophosphamide. Dix patients ont développé une MVO dont 2 des 3 patients irradiés dans le foie. Aucun patient de cette population n'était atteint de néphroblastome. Il n'est pas mentionné si ces enfants étaient porteurs de lésions secondaires hépatiques (127).

Plusieurs auteurs considèrent également que l'apparition d'HNF chez les enfants aux antécédents de pathologie cancéreuse semble liée aux lésions vasculaires intra-hépatiques causées par la chimiothérapie, l'irradiation et les traitements entourant ces thérapeutiques (128), comme les anti-rejets que reçoivent les patients décrits dans cette lettre à l'éditeur de

Anderson et al, dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (129).

Aucune complication hépatique à long terme ayant un impact clinique n'a été relevée dans notre population. Un patient a développé 4 nodules d'hyperplasie nodulaire focale à 10 ans et 9 mois de son traitement. Il avait reçu une dose moyenne au foie droit de 20 Gy et au foie gauche de 28 Gy, et a développé une MVO pendant l'irradiation avec de la Vincristine et de l'Epiadriamycine en concomitant, et de l'Actinomycine D hors irradiation.

On a diagnostiqué chez un autre patient un angiome hépatique du segment VII. Il avait reçu une dose moyenne de 25,5 Gy dans le foie pour un néphroblastome avec lésions secondaires hépatiques.

Contrairement aux angiomes cérébraux qui peuvent être causés par la radiothérapie, en particulier si celle-ci est réalisée en conditions stéréotaxiques et donc hypofractionnée, il n'est pas rapporté de cas d'angiome hépatique radio induit dans la littérature. Il est possible que le recul sur les irradiations hypofractionnées hépatiques soit encore insuffisant pour que ces pathologies bénignes aient été observées

6.6 Toxicité rénale

Les complications rénales sont, comme la plupart des complications survenant dans le cadre d'un traitement multimodal, à analyser en tenant compte de la part imputable à la chirurgie et à la chimiothérapie. En effet 24 des 27 patients ont subi une néphrectomie, et 18 d'entre eux ont reçu une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie.

Dans l'étude de Van Dijk et al. dont la population comprenait 185 patients traités pour une tumeur de Wilms, les complications rénales apparaissaient en 3^{ème} position après les effets secondaires orthopédiques et musculo-squelettiques (101). L'Odds ratio pour l'incidence de complications rénales chez les enfants irradié était de 1,02 (0,98-1,06), alors qu'il était de 3,01 (0,96-9,43) pour l'administration de chimiothérapie avec une anthracycline ou un autre agent alkylant. Paulino et al. n'ont retrouvé, parmi 42 patients traités pour un néphroblastome, qu'un seul cas d'insuffisance rénale chronique chez un patient ayant reçu de l'ifosfamide mais n'ayant pas été irradié (102).

Breslow et al. ont publié en 2005 une étude portant sur les complications rénales observées chez les patients traités dans le cadre du National Wilms Tumor Study Group (NWTSG) (130). Cinq mille neuf cent dix patients traités entre 1969 et 1994 ont été pris en

compte. Parmi les 5347 patients ne présentant ni syndrome de prédisposition ni malformation urinaire, et ayant une tumeur unilatérale, l'incidence cumulée à 20 ans d'insuffisance rénale terminale était de 0,6%. Cette dernière augmentait à 12% en cas de tumeur bilatérale.

Elle était de 74% pour les 17 patients avec un syndrome de Deny-Drash (DDS), de 36% pour les 37 patients atteints d'un syndrome WAGR et de 7% pour les 125 garçons présentant une malformation génito-urinaire.

Les lésion infra-cliniques, tubulaires et glomérulaires, sont plus fréquentes, mais récupèrent spontanément pour la majorité d'entre elles (131). Le rôle des chimiothérapies néphrotoxiques telles que les dérivés du platine, l'ifosfamide ou le méthotrexate est prépondérant dans le développement des lésion rénales infra cliniques et cliniques (132).

Dans notre étude 1 patient a présenté une insuffisance rénale de grade I spontanément résolutive et 3 autres des séquelles durables. Chez ces 3 patients, une chimiothérapie néphrotoxique a été administrée soit en concomitant, soit en adjuvant à la radiothérapie.

Les doses de radiothérapie entraînant une néphrotoxicité ont été peu étudiées chez les enfants. Chez l'adulte il semble que des doses moyennes de 17,5-21,5 Gy et 22-26 Gy soient associées à un risque de complications de 5% et 50% respectivement (133).

Concernant la pression artérielle, un seul patient a été concerné par une hypertension. Ce patient avait nécessité une dérivation urinaire par des sondes de néphrostomie puis avait été irradié dans les 2 reins. Paulino et al. ont décrit trois patients ayant développé une hypertension artérielle à 11, 15 et 19 ans du traitement. Tous les 3 avaient été irradiés dans le lit tumoral et aucun dans le rein controlatéral. Dans les 3 cas l'hypertension était contrôlée avec des règles hygiéno-diététiques seules (102).

6.7 Retard pubertaire, infertilité

En ce qui concerne les filles, il existe deux problèmes distincts : la fonction hormonale ovarienne et la fonctionnalité utérine dans le cadre de la procréation (134).

Wallace et al. ont rapporté, sur une population de 25 filles traitées par irradiation de l'abdomen en totalité entre 1940 et 1972, un seul cas de fonction ovarienne normale, 20 cas d'insuffisance ovarienne post thérapeutique précoce et 4 de ménopause avant 36 ans (135).

L'étude hollandaise de Van Dijk et al. ne mettait pas en évidence une augmentation du risque de problèmes de fertilité chez les patients irradiés, mais il s'agissait pour la grande

majorité d'irradiation partielle de l'abdomen (101). Paulino et al. ont retrouvé, parmi les 25 filles traitées dont 19 ont atteint l'âge de la puberté, 15 patientes avec des cycles normaux, 1 avec des cycles irréguliers et 3 ayant donné naissance à des enfants en bonne santé, dont 2 accouchements à terme par voie basse et un 6 semaines avant le terme. Seules 3 de ces 25 filles avaient reçu une irradiation de l'abdomen en totalité à des doses de 10,5 à 21 Gy dont 2 sont encore pré-pubères. La 3^{ème} patiente avait une fonction ovarienne normale (102). Schuck et al. ont étudié la fonction ovarienne de 55 filles traitées entre 1979 et 1998. Parmi les 16 dont les 2 ovaires avaient été irradiés à au moins 15 Gy, le statut hormonal était évaluable pour 10. Une seule ayant reçu 15 Gy dans les 2 ovaires n'a pas présenté d'insuffisance ovarienne. Parmi les 8 évaluables dans le groupe de 14 patientes dont les 2 ovaires étaient probablement dans le champ d'irradiation, 7 avaient une insuffisance ovarienne. Enfin dans le groupe de 24 patientes chez lesquelles un ovaire n'était pas directement irradié, 9 sur les 19 évaluables avaient une insuffisance ovarienne. Toutes sauf une patiente ayant reçu 15 Gy ou plus n'avaient plus de fonction ovarienne normale (136).

Les ovaires sont des organes très radiosensibles avec de fortes variations individuelles. Le pronostic fonctionnel après irradiation dépend principalement de la dose reçue et de l'âge au moment du traitement (137). Avant l'âge de la puberté il semble que la fonction ovarienne résiste à une dose de 10 Gy alors que vers 40 ans 1,5 Gy suffisent à induire une ménopause (138). A cela il faut ajouter une importante variabilité individuelle dont les déterminants restent actuellement incompris.

La transposition ovarienne est une technique visant à préserver la fonction hormonale en excluant chirurgicalement les ovaires du champ d'irradiation. Une distance minimale par rapport aux limites de champs est néanmoins requise pour réduire la dose de façon suffisante (139). Dans le cas de l'irradiation de l'abdomen en totalité, cette distance ne peut être respectée.

La cryopréservation ovarienne est une technique qui consiste à prélever un échantillon de tissu ovarien contenant des follicules et à le congeler afin de le réimplanter après la guérison de la pathologie cancéreuse des patientes. Cette technique, de même que la cryopréservation d'embryons, est actuellement utilisée de plus en plus fréquemment à travers le monde et a permis de donner naissance à des enfants bien portants (140). Ces résultats ont cependant été obtenus chez des femmes majoritairement pubères, et le processus est plus délicat lorsqu'il s'agit d'enfants ou de jeunes filles pré pubères (141). Les ovocytes des ces patientes plus jeunes présentent plus d'anomalies morphologiques et ont une capacité de maturation plus faible (142,143). Se pose aussi chez ces jeunes filles la question de

l'induction d'une puberté normale grâce à la réimplantation de tissu ovarien préservé, ce qui a pu être obtenu dans quelques cas (144,145). Dans tous les cas, il est important que le prélèvement ovarien ait lieu avant le début de tout traitement anti cancéreux (146). Les techniques de vitrification, procédure de congélation plus rapide que la cryopréservation standard, semblent mieux épargner les ovocytes, ce qui pourrait mener à une meilleure restauration de la puberté et de fertilité chez ces patientes (147).

Si l'on s'intéresse à la fertilité, outre le problème de la substitution hormonale, se pose celui de la fonctionnalité utérine après irradiation. Green et al. ont rapporté parmi les survivantes des études NWTS 1 à 4, 427 grossesses de plus de 20 semaines ayant donné naissance à 409 enfants uniques et 12 jumeaux. L'irradiation partielle de l'abdomen donne un risque accru de malposition fœtale, de mise en travail et d'accouchement prématurés (< 36 semaines) et de petit poids de naissance. Ils ont également rapporté une augmentation du risque de malformation chez les enfants nés de mère ayant reçu de la radiothérapie. Ce résultat n'est pas retrouvé dans les autres études concernant le même sujet (148). Kalapurakal et al. ont analysé la même population de femmes traitées dans l'enfance dans le cadre des NWTS 1 à 4 mais en terme de volume irradié. Parmi les 130 patientes évaluables, 12 ont été irradiées dans l'abdomen seul et 114 dans l'abdomen plus pelvis. Dans le premier groupe, 10 grossesses chez 5 patientes ont donné naissance à 9 enfants en vie et une fausse couche. Dans le second, il y a eu 4 grossesses chez 2 patientes dont 3 fausses couches chez une femme qui avait reçu 21 Gy et une naissance vivante chez l'autre femme qui avait reçu 10,5 Gy (149). La physiopathologie de ces complications est encore mal comprise. Les dommages causés à l'endomètre et à la vascularisation utérine semblent être en cause. L'hypoplasie musculo-squelettique pelvienne joue probablement également un rôle (149).

Dans notre étude toutes les patientes ont été irradiées dans l'abdomen et le pelvis et ont reçu au minimum 15 Gy. La seule patiente ayant reçu 10 Gy est en cours de puberté, sans traitement hormonal à l'heure actuelle. Ces résultats sont consistants avec ceux de la littérature concernant la sensibilité ovarienne aux rayonnements.

Seules 2 jeunes filles ont pu bénéficier d'une cryopréservation ovarienne. Cette technique a été peu mise en œuvre chez nos patientes pour plusieurs raisons. L'ancienneté de certains dossiers fait qu'elle était alors encore peu proposée, et de nos jours la fonctionnalité des ovocytes prélevés est encore incertaine. De plus l'âge parfois très jeune des patientes traitées

rendait le prélèvement encore plus incertain en termes de possibilités d'utilisation. Concernant la transposition ovarienne abdominale, elle n'est pas possible en cas d'irradiation abdomino-pelvienne totale. Des essais de transposition hors abdomen, dans le bras par exemple, sont actuellement en cours, avec de premiers résultats encourageants (150).

Enfin l'absence de grossesse dans notre population est expliquée, hormis par le fait qu'une partie de jeunes filles ne sont pas encore en âge de procréer, par l'insuffisance ovarienne de nos patientes associée à la non fonctionnalité utérine hautement probable du fait du volume et de la dose reçue.

6.8 Tumeurs secondaires

Les tumeurs secondaires bénignes et malignes sont des effets tardifs reconnus des traitements anti cancéreux reçus dans l'enfance. Parmi les 5278 patients traités dans le cadre des protocoles NWTS entre 1969 et 1991, on retrouve 43 tumeurs malignes secondaires. Concernant les 1988 enfants traités selon les protocoles SIOP 1, 2, 5 et 6, huit cas de tumeurs malignes secondaires ont été diagnostiqués. Ceci correspond à une incidence cumulée à 15 ans du diagnostic de 1,6 % et 0,65 % respectivement (151,152).

L'incidence corrigée à l'âge des tumeurs solides secondaires augmente d'environ 1 cas pour 1.000 personnes-année à 15 ans à 5 cas pour 1000 personnes-années à 40 ans. L'incidence cumulative des tumeurs solides secondaires à l'âge de 40 ans est de 6,7% (151).

Ces taux sont parmi les plus bas retrouvés dans la littérature, et les études prenant en compte les survivants de toutes les pathologies cancéreuses pédiatriques font plutôt état d'une incidence cumulée de 3 à 8 % à 20 ans (153,154). La CCSS quant à elle fait état d'une incidence cumulée à 20 ans de secondes tumeurs malignes (hors cancer de la peau non mélanome) de 2% et à 30 ans de 9,3% (155).

Ceci peut être expliqué par la durée de suivi relativement courte pour les tumeurs secondaires. En effet les 2 cas de tumeurs malignes secondaires de notre étude ont été diagnostiqués à 16 et 18 ans du traitement initial.

Du fait du taux de guérison élevé en oncologie pédiatrique, de la longue survie de ces patients et de la faible incidence des cancers dans la population pédiatrique générale, le RR de cancers après un traitement en particulier de radiothérapie est très élevé, de l'ordre de 6. Du fait de la nature stochastique des effets observés, il existe une augmentation de la

probabilité de second cancer avec la dose totale et la dose par fraction (95), mais sans valeur seuil. Des cas de secondes tumeurs malignes ont été rapportés pour des doses inférieures à 2,5 Gy (97,156).

La chimiothérapie joue également un rôle. Il semble cependant que cette dernière soit plutôt impliquée dans la survenue d'hémopathies secondaires, et ceci de manière relativement précoce par rapport au traitement (pic d'incidence dans les 5 ans post thérapeutiques), alors que la radiothérapie est plutôt responsable de tumeurs secondaires solides dans un délai plus long, de 15 à 20 ans après le traitement (157). L'association de radiothérapie à une chimiothérapie et en particulier à la Doxorubicine, semble augmenter le risque de tumeur maligne secondaire (151). Dans notre étude, 2 patients ont présenté une tumeur maligne secondaire, ce qui fait partie des incidences élevées retrouvées dans la littérature. Ces 2 patients avaient reçu de la Doxorubicine au cours de leur traitement.

Il existe enfin un rôle important de la génétique, à travers les syndromes de prédisposition, comme par exemple le syndrome de Li Fraumeni. Ces patients présentent un risque accru de tumeurs diverses à un jeune âge. Cependant aucun syndrome de prédisposition n'a été mentionné dans le dossier des patients de notre étude.

6.9 Avancées en radiothérapie

L'utilisation de nouvelles technologies ainsi que des modifications dans la planification de l'irradiation peuvent contribuer à diminuer les séquelles à long terme et à minimiser leur retentissement.

Les nouvelles techniques de radiothérapie comme la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI), fixe ou rotationnelle (tomothérapie), ne semblent pas apporter un avantage dosimétrique. Ceci est tout d'abord lié aux organes à risque (OAR) qui sont soit à l'intérieur (intestin grêle), soit accolé (ailes iliaques et muscles pariétaux) au péritoine qui est le volume cible. La protection de ces organes à risque semble donc difficile, d'autant plus qu'il existe au niveau abdominal un mouvement lié à la respiration nécessitant de prendre des marges suffisantes. Même si l'on arrive à exclure une partie des OAR, comme le foie ou le bassin, du volume cible clinique (CTV), ils seront inclus en quasi-totalité dans le

volume cible prévisionnel (PTV). Il pourrait néanmoins être intéressant de délimiter systématiquement ces OAR afin de relever de façon plus précise les doses reçues.

Une seule étude s'est intéressée de manière non exclusive à l'apport dosimétrique de la RCMi en arthrothérapie (VMAT), dans l'irradiation de l'abdomen en totalité (158). Le seul organe épargné par cette méthode était le rachis, probablement en raison de la configuration du volume cible comme expliqué précédemment. Le bénéfice de cette technique n'a été étudié qu'en termes de complication aiguë, à savoir l'épargne de la moelle hématopoïétique, et montre qu'il existe un avantage pour la tolérance de la chimiothérapie. En revanche, il n'y a aucune donnée sur le gain en termes de diminution des troubles de croissance, des complications orthopédiques ou morphologiques. Le suivi est encore relativement court et des données seront vraisemblablement disponibles d'ici quelques années. Les indications actuelles de RCMi en pédiatrie ne retiennent pas l'irradiation de l'abdomen in toto (159).

Pour des raisons identiques de géométrie respective des volumes cibles et des OAR, ainsi que du mouvement intra fraction lié à la respiration, la protonthérapie ne semble pas pour le moment être une option intéressante pour l'irradiation abdominale en totalité.

Les éléments du traitement de radiothérapie qui influent sur la toxicité tardive sont principalement la dose par fraction, la dose totale et le volume irradié. Le volume cible de l'abdomen en totalité ne peut pas être diminué dans ces indications de rupture tumorale ou de dissémination intra abdominale. La dose par fraction est déjà faible par rapport aux standards et la diminuer semble difficile, hormis dans le cas d'un traitement bi fractionné, pour lequel il serait intéressant de comparer les toxicités tardives. La dose totale a déjà été diminuée au cours de différentes études de la SIOP et du NWTGS, elle est actuellement assez basse, mais l'effet d'une nouvelle désescalade pourrait être testé.

Une diminution de la dose totale serait bénéfique pour les complications régies par des effets déterministes, comme c'est le cas pour la majorité des tissus sains, mais aussi pour diminuer la probabilité de tumeur secondaire dont la survenue est de nature stochastique. Le problème des cancers radio induits resterait cependant présent du fait qu'il n'existe théoriquement pas de dose seuil en deçà de laquelle ils ne peuvent survenir. Les tumeurs secondaires malignes sont d'ailleurs le plus souvent localisées en bordure de champ, dans une zone où la dose est bien inférieure à la dose totale prescrite. Les mécanismes sous-jacents de la carcinogénèse radio-induite ne sont pas encore totalement connus ni compris. L'absence de mise en route des voies de réparation des lésions de l'ADN pour des faibles doses

d'irradiation semble être en cause mais il existe également d'autres hypothèses. Les progrès de la radiobiologie à l'échelle moléculaire permettent de les mettre à jour progressivement.

6.10 Autres perspectives

6.10.1 Radio sensibilisants et radio protecteurs

Les doses de radiothérapie utilisées dans le traitement des tumeurs pédiatriques, en particulier des tumeurs de Wilms, ont été diminuées avec la mise au point de nouveaux protocoles de chimiothérapie, permettant un meilleur taux de guérison. L'utilisation concomitante d'agents radio sensibilisants est un moyen de diminuer la dose totale et donc les séquelles thérapeutiques. Une meilleure compréhension des différentes voies moléculaires impliquées dans la genèse de ces tumeurs permettrait d'utiliser des thérapies ciblées capables d'augmenter la réponse au traitement.

La compréhension parallèle des mécanismes moléculaires impliqués dans la réponse des tissus sains aux radiations ionisantes pourrait amener à la découverte d'agents radio protecteur, à administrer en parallèle de l'irradiation afin de diminuer les séquelles. Ces traitements pourraient avoir pour cible les cellules des organes sains et, ou l'environnement extra cellulaire.

6.10.2 Sélection de la population

Une autre façon de diminuer les séquelles tardives de l'irradiation de l'abdomen en totalité est de sélectionner davantage la population qui pourrait en bénéficier. La première possibilité serait d'affiner les indications de ce traitement, à l'aide de scores pronostiques incluant des éléments de biologie moléculaire. Cela permettrait de ne pas proposer de radiothérapie aux patients de meilleur pronostic, ou de diminuer la dose totale d'irradiation. Les facteurs biologiques sont déjà pris en compte pour l'adaptation des traitements aux Etats-Unis, ce qui est également en cours pour la SIOP.

La seconde façon de sélectionner la population serait d'identifier les sujets les plus radio sensibles et donc à risque important de toxicité tardive. Différents tests ont été mis au point *in vitro* qui permettent de classer les patients en trois catégories de radiosensibilité

(160). Les tests d'apoptose lymphocytaire sur prélèvement sanguin sont actuellement à l'étude pour valider leur capacité à prédire de façon simple la radiosensibilité à l'échelle individuelle (161).

7 Conclusion

7.1 Conclusion

La radiothérapie fait partie intégrante du traitement des tumeurs pédiatriques abdomino-pelviennes présentant une rupture tumorale ou un envahissement locorégional et permet, en combinaison à la chirurgie et à la chimiothérapie, un taux élevé de guérison.

Il existe cependant des effets secondaires à long terme, dont la fréquence et la sévérité de certains sont non négligeables. Les plus préoccupants à ce jour restent les insuffisances ovariennes causant d'importants troubles de la puberté et de la fertilité chez les filles, et les tumeurs malignes secondaires.

7.2 Suivi spécialisé à long terme

Il est indispensable de suivre ces patients traités pour un cancer dans l'enfance de façon rapprochée et prolongée afin d'établir au mieux l'incidence, les causes et le retentissement des séquelles thérapeutiques sur la vie quotidienne de ces anciens malades. Ce suivi régulier et prolongé permet également de détecter précocement les séquelles thérapeutiques et de les prendre en charge au mieux.

7.3 Perspectives

La désescalade de dose de même que les fractionnements altérés en radiothérapie sont des moyens traditionnels de limiter les séquelles et peuvent encore améliorer la situation.

Les nouvelles techniques d'irradiation n'ont pas fait la preuve de leur intérêt dans l'irradiation abdominale en totalité du fait de la configuration du volume cible mais n'ont pas été réellement étudiées.

La poursuite de la compréhension des mécanismes moléculaires mis en jeu dans les interactions entre les traitements anti tumoraux, les cellules cancéreuses et l'environnement,

permettra d'améliorer encore l'index thérapeutique. Enfin la caractérisation individuelle des patients et des tumeurs conduira à un traitement de plus en plus personnalisé et donc mieux adapté à chacun.

8 Bibliographie

1. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2010 May;19(3):173–81.
2. Desandes E, Berger C, Tron I, Demeocq F, Bellec S, Blouin P, et al. Childhood cancer survival in France, 1990-1999. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2008 Jan;44(2):205–15.
3. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, van den Bos C, van der Pal HJH, Heinen RC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA J Am Med Assoc*. 2007 Jun 27;297(24):2705–15.
4. Pointreau Y, Kreps S, Hennequin C. [Side effects evaluation of ionizing radiation]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2010 Jul;14(4-5):246–9.
5. Metzger ML. Current Therapy for Wilms' Tumor. *The Oncologist*. 2005 Nov 1;10(10):815–26.
6. Broecker B. Non-Wilms' renal tumors in children. *Urol Clin North Am*. 2000 Aug;27(3):463–469, ix.
7. Ludin A, Macklis RM. Radiotherapy for pediatric genitourinary tumors: its role and long-term consequences. *Urol Clin North Am*. 2000;27(3):553–62.
8. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(3):172–81.
9. Breslow NE, Beckwith JB. Epidemiological features of Wilms' tumor: results of the National Wilms' Tumor Study. *J Natl Cancer Inst*. 1982 Mar;68(3):429–36.
10. Green DM, Fernbach DJ, Norkool P, Kollia G, D'Angio GJ. The treatment of Wilms' tumor patients with pulmonary metastases detected only with computed tomography: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1991 Oct;9(10):1776–81.
11. Dumoucel S, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, Parisot P, Brisse H, Philippe-Chomette P, et al. Malformations, genetic abnormalities, and Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jan;61(1):140–4.
12. Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet*. 2006 Sep;43(9):705–15.
13. Ng A, Griffiths A, Cole T, Davison V, Griffiths M, Larkin S, et al. Congenital abnormalities and clinical features associated with Wilms' tumour: a comprehensive study from a centre serving a large population. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2007 Jun;43(9):1422–9.

14. Rose EA, Glaser T, Jones C, Smith CL, Lewis WH, Call KM, et al. Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene. *Cell*. 1990 Feb 9;60(3):495–508.
15. Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, Alam R, Schumacher V, Weirich A, et al. Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. *Am J Med Genet A*. 2004 Jun 15;127A(3):249–57.
16. Miller RW, Fraumeni JF Jr, Manning MD. Association of Wilms's Tumor With Aniridia, Hemihypertrophy and other Congenital Malformations. *N Engl J Med*. 1964 Apr 30;270:922–7.
17. Riccardi VM, Sujansky E, Smith AC, Francke U. Chromosomal imbalance in the Aniridia-Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics*. 1978 Apr;61(4):604–10.
18. Eddy AA, Mauer SM. Pseudohermaphroditism, glomerulopathy, and Wilms tumor (Drash syndrome): frequency in end-stage renal failure. *J Pediatr*. 1985 Apr;106(4):584–7.
19. Drash A, Sherman F, Hartmann WH, Blizzard RM. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr*. 1970 Apr;76(4):585–93.
20. Mueller RF. The Denys-Drash syndrome. *J Med Genet*. 1994 Jun;31(6):471–7.
21. Hastie ND. Dominant negative mutations in the Wilms tumour (WT1) gene cause Denys-Drash syndrome--proof that a tumour-suppressor gene plays a crucial role in normal genitourinary development. *Hum Mol Genet*. 1992 Aug;1(5):293–5.
22. Mueller RF. The Denys-Drash syndrome. *J Med Genet*. 1994 Jun 1;31(6):471–7.
23. Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell*. 1991 Oct 18;67(2):437–47.
24. Barboux S, Niaudet P, Gubler MC, Grünfeld JP, Jaubert F, Kuttann F, et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet*. 1997 Dec;17(4):467–70.
25. Poulat F, Morin D, König A, Brun P, Giltay J, Sultan C, et al. Distinct molecular origins for Denys-Drash and Frasier syndromes. *Hum Genet*. 1993 Apr;91(3):285–6.
26. Little SE, Hanks SP, King-Underwood L, Jones C, Rapley EA, Rahman N, et al. Frequency and heritability of WT1 mutations in nonsyndromic Wilms' tumor patients: a UK Children's Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Oct 15;22(20):4140–6.
27. Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. *Clin Genet*. 1994 Aug;46(2):168–74.

28. Choyke PL, Siegel MJ, Oz O, Sotelo-Avila C, DeBaun MR. Nonmalignant renal disease in pediatric patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Sep;171(3):733–7.
29. DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr*. 1998 Mar;132(3 Pt 1):398–400.
30. Wiedemann HR. Frequency of Wiedemann-Beckwith syndrome in Germany; rate of hemihyperplasia and of tumours in affected children. *Eur J Pediatr*. 1997 Mar;156(3):251.
31. Porteus MH, Narkool P, Neuberg D, Guthrie K, Breslow N, Green DM, et al. Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms' tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2026–31.
32. Weksberg R, Smith AC, Squire J, Sadowski P. Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. *Hum Mol Genet*. 2003 Apr 1;12 Spec No 1:R61–68.
33. Rahman N. Mechanisms predisposing to childhood overgrowth and cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2005 Jun;15(3):227–33.
34. Bliiek J, Gicquel C, Maas S, Gaston V, Le Bouc Y, Mannens M. Epigenotyping as a tool for the prediction of tumor risk and tumor type in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS). *J Pediatr*. 2004 Dec;145(6):796–9.
35. DeBaun MR, Niemitz EL, McNeil DE, Brandenburg SA, Lee MP, Feinberg AP. Epigenetic alterations of H19 and LIT1 distinguish patients with Beckwith-Wiedemann syndrome with cancer and birth defects. *Am J Hum Genet*. 2002 Mar;70(3):604–11.
36. Pilia G, Hughes-Benzie RM, MacKenzie A, Baybayan P, Chen EY, Huber R, et al. Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Behmel overgrowth syndrome. *Nat Genet*. 1996 Mar;12(3):241–7.
37. Hughes-Benzie RM, Pilia G, Xuan JY, Hunter AG, Chen E, Golabi M, et al. Simpson-Golabi-Behmel syndrome: genotype/phenotype analysis of 18 affected males from 7 unrelated families. *Am J Med Genet*. 1996 Dec 11;66(2):227–34.
38. Henneveld HT, van Lingen RA, Hamel BC, Stolte-Dijkstra I, van Essen AJ. Perlman syndrome: four additional cases and review. *Am J Med Genet*. 1999 Oct 29;86(5):439–46.
39. Neri G, Martini-Neri ME, Katz BE, Opitz JM. The Perlman syndrome: familial renal dysplasia with Wilms tumor, fetal gigantism and multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1984 Sep;19(1):195–207.
40. Morris MR, Astuti D, Maher ER. Perlman syndrome: overgrowth, Wilms tumor predisposition and DIS3L2. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013 May;163C(2):106–13.

41. Baujat G, Rio M, Rossignol S, Sanlaville D, Lyonnet S, Le Merrer M, et al. Paradoxical NSD1 mutations in Beckwith-Wiedemann syndrome and 11p15 anomalies in Sotos syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004 Apr;74(4):715–20.
42. Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, Procopio F, Crooks W, Feingold M. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet.* 1998 Oct 2;79(4):274–8.
43. Thompson LH. Unraveling the Fanconi anemia-DNA repair connection. *Nat Genet.* 2005 Sep;37(9):921–2.
44. Reid S, Renwick A, Seal S, Baskcomb L, Barfoot R, Jayatilake H, et al. Biallelic BRCA2 mutations are associated with multiple malignancies in childhood including familial Wilms tumour. *J Med Genet.* 2005 Feb;42(2):147–51.
45. Hirsch B, Shimamura A, Moreau L, Baldinger S, Hag-alshiekh M, Bostrom B, et al. Association of biallelic BRCA2/FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood.* 2004 Apr 1;103(7):2554–9.
46. Hanks S, Coleman K, Reid S, Plaja A, Firth H, Fitzpatrick D, et al. Constitutional aneuploidy and cancer predisposition caused by biallelic mutations in BUB1B. *Nat Genet.* 2004 Nov;36(11):1159–61.
47. Kawame H, Sugio Y, Fuyama Y, Hayashi Y, Suzuki H, Kurosawa K, et al. Syndrome of microcephaly, Dandy-Walker malformation, and Wilms tumor caused by mosaic variegated aneuploidy with premature centromere division (PCD): report of a new case and review of the literature. *J Hum Genet.* 1999;44(4):219–24.
48. Breslow NE, Olson J, Moksness J, Beckwith JB, Grundy P. Familial Wilms' tumor: a descriptive study. *Med Pediatr Oncol.* 1996 Nov;27(5):398–403.
49. Kaplinsky C, Ghahremani M, Frishberg Y, Rechavi G, Pelletier J. Familial Wilms' tumor associated with a WT1 zinc finger mutation. *Genomics.* 1996 Dec 15;38(3):451–3.
50. Reid S, Renwick A, Seal S, Baskcomb L, Barfoot R, Jayatilake H, et al. Biallelic BRCA2 mutations are associated with multiple malignancies in childhood including familial Wilms tumour. *J Med Genet.* 2005 Feb;42(2):147–51.
51. Rahman N, Arbour L, Tonin P, Renshaw J, Pelletier J, Baruchel S, et al. Evidence for a familial Wilms' tumour gene (FWT1) on chromosome 17q12-q21. *Nat Genet.* 1996 Aug;13(4):461–3.
52. Rahman N, Abidi F, Ford D, Arbour L, Rapley E, Tonin P, et al. Confirmation of FWT1 as a Wilms' tumour susceptibility gene and phenotypic characteristics of Wilms' tumour attributable to FWT1. *Hum Genet.* 1998 Nov;103(5):547–56.
53. Rapley EA, Barfoot R, Bonaïti-Pellié C, Chompret A, Foulkes W, Perusinghe N, et al. Evidence for susceptibility genes to familial Wilms tumour in addition to WT1, FWT1 and FWT2. *Br J Cancer.* 2000 Jul;83(2):177–83.

54. Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet.* 1998 Oct 2;79(4):268–73.
55. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol Affil Int Paediatr Pathol Assoc.* 1990;10(1-2):1–36.
56. Fukuzawa R, Anaka MR, Heathcott RW, McNoe LA, Morison IM, Perlman EJ, et al. Wilms tumour histology is determined by distinct types of precursor lesions and not epigenetic changes. *J Pathol.* 2008 Aug;215(4):377–87.
57. Bergeron C. Protocole SIOP 2001 - "Nephroblastoma Clinical trial & Study". <http://www.siop-online.org>.
58. Bolande RP, Brough AJ, Izant RJ. Congenital mesoblastic nephroma of infancy. A report of eight cases and the relationship to Wilms' tumor. *Pediatrics.* 1967 Aug;40(2):272–8.
59. Wang Z-P, Li K, Dong K-R, Xiao X-M, Zheng S. Congenital mesoblastic nephroma: Clinical analysis of eight cases and a review of the literature. *Oncol Lett [Internet].* 2014 Sep 1 [cited 2015 Jun 17]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2014.2489>
60. Bisceglia M, Carosi I, Vairo M, Zaffarano L, Bisceglia M, Creti G. Congenital mesoblastic nephroma: report of a Case with review of the most significant literature. *Pathol Res Pract.* 2000;196(3):199–204.
61. Van den Heuvel-Eibrink MM, Grundy P, Graf N, Pritchard-Jones K, Bergeron C, Patte C, et al. Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: A collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jun;50(6):1130–4.
62. Lal N, Singhai A. Clear cell sarcoma of kidney: A rare entity. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol.* 2011 Jul;32(3):157–9.
63. SukdevJadhav A, Jain S, Tuteja N, Agrawal L. Clear Cell Sarcoma of Kidney in a Neonate. *J Neonatal Surg [Internet].* 2014 Jul 10 [cited 2015 Jun 20];3(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4420453/>
64. Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, Browning NG, Green DM, D'Angio GJ, et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol.* 2000 Jan;24(1):4–18.
65. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy PE, Thomas PR, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):237–45.
66. Seibel NL, Li S, Breslow NE, Beckwith JB, Green DM, Haase GM, et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome for patients with clear-cell sarcoma of the

- kidney: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Feb 1;22(3):468–73.
67. Furtwängler R, Gooskens SL, van Tinteren H, de Kraker J, Schleiermacher G, Bergeron C, et al. Clear cell sarcomas of the kidney registered on International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01 and SIOP 2001 protocols: a report of the SIOP Renal Tumour Study Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2013 Nov;49(16):3497–506.
 68. Brennan B, Stiller C, Bourdeaut F. Extracranial rhabdoid tumours: what we have learned so far and future directions. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):e329–e336.
 69. Toth G, Zraly CB, Thomson TL, Jones C, Lapetino S, Muraskas J, et al. Congenital anomalies and rhabdoid tumor associated with 22q11 germline deletion and somatic inactivation of the SMARCB1 tumor suppressor. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011 Jun;50(6):379–88.
 70. Roberts CWM, Biegel JA. The role of SMARCB1/INI1 in development of rhabdoid tumor. *Cancer Biol Ther*. 2009 Mar;8(5):412–6.
 71. Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J, Guthrie KA, Norkool P, Li S, et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7641–5.
 72. Sultan I, Qaddoumi I, Rodriguez-Galindo C, Nassan AA, Ghandour K, Al-Hussaini M. Age, stage, and radiotherapy, but not primary tumor site, affects the outcome of patients with malignant rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jan;54(1):35–40.
 73. Cecchetto G, Carretto E, Bisogno G, Dall'Igna P, Ferrari A, Scarzello G, et al. Complete second look operation and radiotherapy in locally advanced non-alveolar rhabdomyosarcoma in children: A report from the AIEOP soft tissue sarcoma committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Nov;51(5):593–7.
 74. Terezakis SA, Wharam MD. Radiotherapy for rhabdomyosarcoma: indications and outcome. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2013 Jan;25(1):27–35.
 75. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, Breneman JC, Wharam MD, Wiener ES, et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Nov;17(11):3468–75.
 76. Donaldson SS, Meza J, Breneman JC, Crist WM, Laurie F, Qualman SJ, et al. Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma--a report from the IRSG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 1;51(3):718–28.
 77. Ferron G, Gilly J-F. Tumeurs desmoplastiques à petites cellules. <http://www.orpha.net>.
 78. Arnaldez F, Loeb D. Tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes. *Sarcomahelp*. <http://sarcomahelp.org>.

79. Lae ME, Roche PC, Jin L, Lloyd RV, Nascimento AG. Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 32 tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002 Jul;26(7):823–35.
80. Saab R, Khoury JD, Krasin M, Davidoff AM, Navid F. Desmoplastic small round cell tumor in childhood: the St. Jude Children’s Research Hospital experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Sep;49(3):274–9.
81. Mahadik K, Ghorpade K. Childhood Ovarian Malignancy. *J Obstet Gynaecol India*. 2014 Apr;64(2):91–4.
82. Tangjitgamol S, Hanprasertpong J, Manusirivithaya S, Wootipoom V, Thavaramara T, Buhachat R. Malignant ovarian germ cell tumors: clinico-pathological presentation and survival outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(2):182–9.
83. Ray-Coquard I, Pujade-Lauraine E. Les tumeurs rares de l’ovaire. <http://www.ovaire-rare.org>.
84. Cheng L, Roth LM, Zhang S, Wang M, Morton MJ, Zheng W, et al. KIT gene mutation and amplification in dysgerminoma of the ovary. *Cancer*. 2011 May 15;117(10):2096–103.
85. Solheim O, Gershenson DM, Tropé CG, Rokkones E, Sun CC, Weedon-Fekjaer H, et al. Prognostic factors in malignant ovarian germ cell tumours (The Surveillance, Epidemiology and End Results experience 1978-2010). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2014 Jul;50(11):1942–50.
86. Andrés MM, Costa E, Cañete A, Moreno L, Castel V. Solid ovarian tumours in childhood: a 35-year review in a single institution. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2010 Apr;12(4):287–91.
87. Sun X-F, Yang Q-Y, Zhen Z-J, Xia Y, Huang Z-H, Ling J-Y. [Treatment outcome of children and adolescents with germ cell tumor after combined therapy---a report of 44 cases]. *Ai Zheng Aizheng Chin J Cancer*. 2006 Dec;25(12):1529–32.
88. Cosset J-M. [Side effects of ionizing radiation on healthy tissues and organs at risk]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2010 Jul;14(4-5):228–31.
89. Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer*. 2006 Sep;6(9):702–13.
90. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002 May;3(5):349–63.
91. Elston R, Inman GJ. Crosstalk between p53 and TGF- β Signalling. *J Signal Transduct*. 2012;2012:294097.
92. Milliat F, Sabourin J-C, Tarlet G, Holler V, Deutsch E, Buard V, et al. Essential role of plasminogen activator inhibitor type-1 in radiation enteropathy. *Am J Pathol*. 2008 Mar;172(3):691–701.

93. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 25;100(24):13761–6.
94. Brenner DJ, Sachs RK. Estimating radiation-induced cancer risks at very low doses: rationale for using a linear no-threshold approach. *Radiat Environ Biophys*. 2006 Mar;44(4):253–6.
95. Doyen J, Courdi A, Gérard J-P. [Second primitive malignant neoplasm after radiotherapy]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2010 Jul;14(4-5):255–62.
96. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP*. 2007;37(2-4):1–332.
97. Diallo I, Haddy N, Adjadj E, Samand A, Quiniou E, Chavaudra J, et al. Frequency distribution of second solid cancer locations in relation to the irradiated volume among 115 patients treated for childhood cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 1;74(3):876–83.
98. Rothkamm K, Löbrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Apr 29;100(9):5057–62.
99. Henderson TO, Rajaraman P, Stovall M, Constine LS, Olive A, Smith SA, et al. Risk factors associated with secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):224–30.
100. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jul 21;102(14):1083–95.
101. Van Dijk IWEM, Oldenburger F, Cardous-Ubbink MC, Geenen MM, Heinen RC, de Kraker J, et al. Evaluation of Late Adverse Events in Long-Term Wilms' Tumor Survivors. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Oct;78(2):370–8.
102. Paulino AC, Wen B, Brown CK, Tannous R, Mayr NA, Zhen WK, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(5):1239–46.
103. Wright KD, Green DM, Daw NC. Late effects of treatment for wilms tumor. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Sep;26(6):407–13.
104. Martin E, Pointreau Y, Roche-Forestier S, Barillot I. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: small bowel]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2010 Jul;14(4-5):350–3.
105. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1213–36.

106. Hatoum OA, Binion DG, Phillips SA, O'Loughlin C, Komorowski RA, Gutterman DD, et al. Radiation induced small bowel "web" formation is associated with acquired microvascular dysfunction. *Gut*. 2005 Dec;54(12):1797–800.
107. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol*. 2007 Nov;8(11):1007–17.
108. Taylor RE. Morbidity from abdominal radiotherapy in the First United Kingdom Children's Cancer Study Group Wilms' Tumour Study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 1997;9(6):381–4.
109. Bölling T, Dirksen U, Ranft A, Ernst I, Jürgens H, Willich N. Radiation Toxicity Following Busulfan/Melphalan High-dose Chemotherapy in the EURO-EWING-99-trial: Review of GPOH Data. *Strahlenther Onkol*. 2009 Aug;185(S2):21–2.
110. Abstracts from the Third Münster Symposium on Late Effects after Tumor Therapy in Childhood and Adolescence: Münster February 13–15, 2009. *Strahlenther Onkol*. 2009 Aug;185(S2):23–34.
111. Robertson JM, Lockman D, Yan D, Wallace M. The dose-volume relationship of small bowel irradiation and acute grade 3 diarrhea during chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):413–8.
112. Minsky BD, Conti JA, Huang Y, Knopf K. Relationship of acute gastrointestinal toxicity and the volume of irradiated small bowel in patients receiving combined modality therapy for rectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995 Jun;13(6):1409–16.
113. Ritchey ML, Kelalis PP, Etzioni R, Breslow N, Shochat S, Haase GM. Small bowel obstruction after nephrectomy for Wilms' tumor. A report of the National Wilms' Tumor Study-3. *Ann Surg*. 1993 Nov;218(5):654–9.
114. Van Waas M, Neggers SJCMM, Raat H, van Rij CM, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Abdominal radiotherapy: a major determinant of metabolic syndrome in nephroblastoma and neuroblastoma survivors. *PloS One*. 2012;7(12):e52237.
115. De Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, Haddy N, Guibout C, Winter D, et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):1002–10.
116. Geenen MM, Bakker PJM, Kremer LCM, Kastelein JJP, van Leeuwen FE. Increased prevalence of risk factors for cardiovascular disease in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia and Wilms tumor treated with radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Oct;55(4):690–7.
117. Gillette EL, Mahler PA, Powers BE, Gillette SM, Vujaskovic Z. Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1309–18.
118. Wallace WH, Shalet SM, Morris-Jones PH, Swindell R, Gattamaneni HR. Effect of abdominal irradiation on growth in boys treated for a Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1990;18(6):441–6.

119. Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child*. 1987 May;62(5):461–4.
120. Willman KY, Cox RS, Donaldson SS. Radiation induced height impairment in pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jan 1;28(1):85–92.
121. Eifel PJ, Donaldson SS, Thomas PR. Response of growing bone to irradiation: a proposed late effects scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1301–7.
122. Oliver JH, Gluck G, Gledhill RB, Chevalier L. Musculoskeletal deformities following treatment of Wilms' tumour. *Can Med Assoc J*. 1978 Sep 9;119(5):459–64.
123. Mäkipernaa A, Heikkilä JT, Merikanto J, Martinen E, Siimes MA. Spinal deformity induced by radiotherapy for solid tumours in childhood: a long-term follow up study. *Eur J Pediatr*. 1993 Mar;152(3):197–200.
124. Willich E, Kuttig H, Pfeil G, Scheibel P. [Vertebral changes after irradiation for Wilms' tumor in early childhood. A retrospective interdisciplinary long-term study of 82 children]. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al*. 1990 Dec;166(12):815–21.
125. Dörr W, Kallfels S, Herrmann T. Late bone and soft tissue sequelae of childhood radiotherapy. Relevance of treatment age and radiation dose in 146 children treated between 1970 and 1997. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al*. 2013 Jul;189(7):529–34.
126. Castellino S, Muir A, Shah A, Shope S, McMullen K, Ruble K, et al. Hepato-Biliary Late Effects in Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: A Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 May;54(5):663–9.
127. Bouyn CI-D, Leclere J, Raimondo G, le Pointe HD, Couanet D, Valteau-Couanet D, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia in children previously treated for a solid tumor: Incidence, risk factors, and outcome. *Cancer*. 2003 Jun 15;97(12):3107–13.
128. Citak EC, Karadeniz C, Oguz A, Boyunaga O, Ekinci O, Okur V. Nodular regenerative hyperplasia and focal nodular hyperplasia of the liver mimicking hepatic metastasis in children with solid tumors and a review of literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Jun;24(4):281–9.
129. Anderson L, Gregg D, Margolis D, Casper J, Talano J. Focal nodular hyperplasia in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplant: case series. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(8):1357–9.
130. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, Grigoriev YA, Peterson SM, Green DM. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol*. 2005;174(5):1972–5.
131. Bárdi E, Oláh AV, Bartyik K, Endreffy E, Jenei C, Kappelmayer J, et al. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Nov;43(6):668–73.

132. Daw NC, Gregornik D, Rodman J, Marina N, Wu J, Kun LE, et al. Renal function after ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy, nephrectomy and radiotherapy in children with wilms tumour. *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(1):99–106.
133. Wong Hee Kam S, Huguet F. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: kidney]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2010 Jul;14(4-5):340–3.
134. Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace WHB. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jul;3(7):556–67.
135. Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 1989 Nov;1(2):75–9.
136. Schuck A, Hamelmann V, Brämshwig JH, Könemann S, Rube C, Hesselmann S, et al. Ovarian function following pelvic irradiation in prepubertal and pubertal girls and young adult women. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al*. 2005 Aug;181(8):534–9.
137. Gross E, Champetier C, Pointreau Y, Zaccariotto A, Dubergé T, Guerder C, et al. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: ovaries]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2010 Jul;14(4-5):373–5.
138. Thibaud E, Ramirez M, Brauner R, Flamant F, Zucker JM, Fékété C, et al. Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. *J Pediatr*. 1992 Dec;121(6):880–4.
139. Stöckle E, Verdier G, Thomas L, Bussières E, Avril A, Lakdja F, et al. [Functional outcome of laparoscopically transposed ovaries in the multidisciplinary treatment of cervical cancers. Analysis of risk factors]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1996;25(3):244–52.
140. Dolmans MM, Hollanders de Ouderaen S, Demylle D, Pirard C. Utilization rates and results of long-term embryo cryopreservation before gonadotoxic treatment. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Jul 15;
141. Demeestere I, Simon P, Dedeken L, Moffa F, Tsépélidis S, Brachet C, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2015 Jun 9;
142. Fasano G, Moffa F, Dechène J, Englert Y, Demeestere I. Vitrification of in vitro matured oocytes collected from antral follicles at the time of ovarian tissue cryopreservation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:150.
143. Revel A, Revel-Vilk S, Aizenman E, Porat-Katz A, Safran A, Ben-meir Assaf, et al. At what age can human oocytes be obtained? *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):458–63.
144. Ernst E, Kjærsgaard M, Birkebæk NH, Clausen N, Andersen CY. Case report: stimulation of puberty in a girl with chemo- and radiation therapy induced ovarian

- failure by transplantation of a small part of her frozen/thawed ovarian tissue. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2013 Mar;49(4):911–4.
145. Poirot C, Abirached F, Prades M, Coussieu C, Bernaudin F, Piver P. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet Lond Engl*. 2012 Feb 11;379(9815):588.
 146. Asadi Azarbaijani B, Sheikhi M, Oskam IC, Nurmio M, Laine T, Tinkanen H, et al. Effect of Previous Chemotherapy on the Quality of Cryopreserved Human Ovarian Tissue In Vitro. *PloS One*. 2015;10(7):e0133985.
 147. Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update*. 2012 Oct;18(5):536–54.
 148. Green DM, Peabody EM, Nan B, Peterson S, Kalapurakal JA, Breslow NE. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 May 15;20(10):2506–13.
 149. Kalapurakal JA, Peterson S, Peabody EM, Thomas PRM, Green DM, D’Angio GJ, et al. Pregnancy outcomes after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood Wilms tumor survivors: a report from the National Wilms Tumor Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Apr 1;58(5):1364–8.
 150. Laufer MR, Upton J, Schuster SR, Grier H, Emans SJ, Diller L. Ovarian tissue autologous transplantation to the upper extremity for girls receiving abdominal/pelvic radiation: 20-year follow-up of reproductive endocrine function. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010 Apr;23(2):107–10.
 151. Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, Moksness J, D’Angio GJ, Green DM. Second malignant neoplasms following treatment for Wilm’s tumor: a report from the National Wilms’ Tumor Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995 Aug;13(8):1851–9.
 152. Carli M, Simonato L, Frascella E, Tournade MF, de Kraker J, Rey A, et al. Second malignant neoplasms in patients treated on SIOP Wilms tumour studies and trials 1, 2, 5, and 6. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29:239–44.
 153. De Vathaire F, Hawkins M, Campbell S, Oberlin O, Raquin MA, Schlienger JY, et al. Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment. *Br J Cancer*. 1999 Apr;79(11-12):1884–93.
 154. Jenkinson HC, Hawkins MM, Stiller CA, Winter DL, Marsden HB, Stevens MCG. Long-term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain. *Br J Cancer*. 2004 Nov 29;91(11):1905–10.
 155. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 May 10;27(14):2356–62.

156. Chargari C, Cosset J-M. [The issue of low doses in radiation therapy and impact on radiation-induced secondary malignancies]. *Bull Cancer (Paris)*. 2013 Dec;100(12):1333–42.
157. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 18;93(8):618–29.
158. Matuszak MM, Yan D, Grills I, Martinez A. Clinical applications of volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jun 1;77(2):608–16.
159. Plowman PN, Cooke K, Walsh N. Indications for tomotherapy/intensity-modulated radiation therapy in paediatric radiotherapy: extracranial disease. *Br J Radiol*. 2008 Nov;81(971):872–80.
160. Joubert A, Foray N. [Intrinsic radiosensitivity and DNA double-strand breaks in human cells]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2007 May;11(3):129–42.
161. Azria D, Pointreau Y, Toledano A, Ozsahin M. [Factors of late radiosensitivity of normal tissues]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2010 Jul;14(4-5):250–4.

9 Annexes CTCAE v3.0

Extraits de la CTCAE v 3.0

Traduction française selon l'INCA Plan cancer 2009

9.1 Complications digestives

GASTRO-INTESTINAL						
Évènement indésirable	Nom abrégé	Grade				
		1	2	3	4	5
NOTE DE NAVIGATION : La douleur ou la crampe abdominale sont gradées en « Douleur – Choisir » dans la CATÉGORIE DOULEUR.						
Anorexie	Anorexie	Perte d'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Alimentation orale réduite sans perte de poids importante ni malnutrition ; nécessitant des suppléments nutritionnels oraux	Associée à une importante perte de poids ou une malnutrition (ex. : apport oral en calories et/ou en volume inadéquat) ; nécessitant des perfusions IV, une alimentation par sonde ou parentérale totale	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital	Décès
Diarrhée	Diarrhée	Augmentation du nombre de selles mais < 4 selles par jour par rapport à la valeur initiale ; légère augmentation du produit de colostomie par rapport à la valeur initiale	Augmentation de 4 à 6 selles par jour par rapport à la valeur initiale ; nécessitant des perfusions IV pendant < 24 heures ; augmentation modérée du produit de colostomie par rapport à la valeur initiale ; n'affectant pas les activités de la vie quotidienne	Augmentation ≥ 7 selles par jour par rapport à la valeur initiale ; incontinence ; nécessitant des perfusions IV pendant ≥ 24 heures ; hospitalisation ; augmentation importante du produit de colostomie par rapport à la valeur initiale ; affectant les activités de la vie quotidienne	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital (ex. : choc hémodynamique)	Décès
Entérite (inflammation de l'intestin grêle)	Entérite	Asymptomatique, résultats de laboratoire ou radiologiques uniquement	Douleur abdominale ; mucus ou sang dans les selles	Douleur abdominale, fièvre, modification du transit intestinal iléus ; signes péritonéaux	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital (ex. : perforation, saignement, ischémie, nécrose)	Décès
► Envisager aussi : « Hémorragie, GI – Choisir » ; « Typhlite (inflammation du cæcum) ».						
Œsophagite	Œsophagite	Asymptomatique, résultats de laboratoire radiologiques ou endoscopiques uniquement	Symptomatique ; alimentation/déglutition altérées (ex. : modification des habitudes alimentaires, suppléments oraux) ; nécessitant des perfusions IV pendant < 24 heures	Symptomatique et alimentation/déglutition sévèrement altérées (ex. : apport oral en calories ou en volume inadéquat) ; nécessitant des perfusions IV, une alimentation par sonde ou parentérale totale pendant ≥ 24 heures	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital	Décès
Malabsorption	Malabsorption	–	Régime alimentaire altéré ; nécessitant des traitements oraux (ex. : enzymes, médicaments, suppléments alimentaires)	Incapacité de s'alimenter de manière adéquate (i.e. nécessitant une alimentation parentérale totale)	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital	Décès
Occlusion intestinale, iléus, GI (obstruction fonctionnelle de l'intestin, i.e. neuroconstipation)	Occlusion intestinale, iléus	Asymptomatique, résultats radiologiques uniquement	Symptomatique ; fonction GI altérée (ex. : modification des habitudes alimentaires) ; nécessitant des perfusions IV pendant < 24 heures	Symptomatique et fonction GI sévèrement altérée ; nécessitant des perfusions IV, une alimentation par sonde ou parentérale totale pendant ≥ 24 heures	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital	Décès

9.2 Troubles de croissance, complications morphologiques et orthopédiques

CROISSANCE ET DÉVELOPPEMENT						
Évènement indésirable	Nom abrégé	Grade				
		1	2	3	4	5
Croissance osseuse : cyphose/lordose du rachis	Cyphose/lordose	Modifications radiologiques légères	Accentuation modérée ; affectant la fonction mais pas les activités de la vie quotidienne	Accentuation sévère ; nécessitant une intervention chirurgicale ; affectant les activités de la vie quotidienne	Invalidant (ex. : ne peut pas relever la tête)	–
Petite taille	Petite taille	Inférieure à deux écarts types de la taille moyenne pour l'âge et le sexe	activités de la vie quotidienne altérées	–	–	–

TISSU MUSCULO-SQUELETTIQUE / TISSU MOU						
Évènement indésirable	Nom abrégé	Grade				
		1	2	3	4	5
Os : scoliose du rachis dorsal	Scoliose	≤ 20 degrés ; indétectable par l'approche clinique	> 20 - 45 degrés ; visible par flexion antérieure ; affectant la fonction mais pas les activités de la vie quotidienne	> 45 degrés ; proéminence scapulaire en flexion antérieure ; nécessitant une intervention chirurgicale ; affectant les activités de la vie quotidienne	Invalidant (ex. : affectant la fonction cardio-pulmonaire)	Décès
Fibrose-résultat cosmétique	Fibrose-résultat cosmétique	Visible uniquement à l'examen minutieux	Facilement visible mais ne défigurant pas	Préjudice esthétique important ; intervention chirurgicale si le patient le désire	–	–
Fibrose-tissu conjonctif profond	Fibrose-tissu conjonctif profond	Densité accrue, toucher spongieux	Densité accrue et fermeté ou adhérence	Densité accrue avec fixation tissulaire ; nécessitant une intervention chirurgicale ; affectant les activités de la vie quotidienne	Mettant en jeu le pronostic vital ; invalidant ; perte du membre ; affectant le fonctionnement d'un organe vital	Décès
Hypoplasie musculaire/squelettique	Hypoplasie musculaire/squelettique	Hypoplasie non significative d'un point de vue cosmétique et fonctionnel	Difformité, hypoplasie ou asymétrie pouvant être résolue par prothèse (ex. : semelle) ou couverte par les vêtements	Difformité, hypoplasie ou asymétrie significative d'un point de vue fonctionnel, ne pouvant pas être résolue par prothèse ou couverte par les vêtements	Invalidant	–

9.3 Complications hépatiques

HÉPATO-BILIAIRE / PANCRÉAS						
Évènement indésirable	Nom abrégé	Grade				
		1	2	3	4	5
Dysfonctionnement/insuffisance hépatique (clinique)	Dysfonctionnement hépatique	–	Ictère	Astérixis	Encéphalopathie ou coma	Décès
Ascite (non tumorale)	Ascite	Asymptomatique	Symptomatique, nécessitant une prise en charge médicale	Symptomatique, nécessitant une procédure invasive	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital	Décès
ALAT, SGPT (serum glutamique pyruvique transaminase)	ALAT	> LSN - 2,5 x LSN	> 2,5 - 5,0 x LSN	> 5,0 - 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN	–
ASAT, SGOT (serum glutamique oxaloacétique transaminase)	ASAT	> LSN - 2,5 x LSN	> 2,5 - 5,0 x LSN	> 5,0 - 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN	–
Phosphatase alcaline	Phosphatase alcaline	> LSN - 2,5 x LSN	> 2,5 - 5,0 x LSN	> 5,0 - 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN	–
GGT (γ-Glutamyl transpeptidase)	GGT	> LSN - 2,5 x LSN	> 2,5 - 5,0 x LSN	> 5,0 - 20,0 x LSN	> 20,0 x LSN	–

9.4 Complications rénales

RÉNAL / GÉNITO-URINAIRE						
Évènement indésirable	Nom abrégé	Grade				
		1	2	3	4	5
Insuffisance rénale	Insuffisance rénale	–	–	Ne nécessitant pas de dialyse chronique	Nécessitant une dialyse chronique ou une transplantation rénale	Décès
Créatinine	Créatinine	> LSN - 1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x LSN	> 3,0 - 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN	Décès
Débit de filtration glomérulaire	DFG	< 75 - 50 % LIN	< 50 - 25 % LIN	< 25 % LIN, ne nécessitant pas de dialyse chronique	Nécessitant une dialyse chronique ou une transplantation rénale	Décès
Protéinurie	Protéinurie	1+ ou 0,15 - 1,0 g/24 heures	2+ à 3+ ou > 1,0 - 3,5 g/24 heures	4+ ou > 3,5 g/24 heures	Syndrome néphrotique	Décès
Hypertension	Hypertension	Augmentation asymptomatique et transitoire (< 24 heures) de > 20 mmHg (en diastole) ou à > 150/100 si auparavant dans la plage normale ; ne nécessitant pas de prise en charge Pédiatrique : augmentation asymptomatique et transitoire (< 24 heures) de la pression artérielle > LSN ; ne nécessitant pas de prise en charge	Augmentation récurrente ou persistante (≥ 24 heures) ou symptomatique de > 20 mmHg (en diastole) ou à > 150/100 si auparavant dans la plage normale ; une monothérapie peut être indiquée Pédiatrique : pression artérielle récurrente ou persistante (≥ 24 heures) > LSN ; une monothérapie peut être indiquée	Nécessitant plus d'un médicament ou un traitement plus intensif que précédemment Pédiatrique : identique à l'adulte	Conséquences mettant en jeu le pronostic vital (ex. : crise hypertensive) Pédiatrique : identique à l'adulte	Décès

9.5 Troubles de la fertilité

CROISSANCE ET DÉVELOPPEMENT						
Évènement indésirable	Nom abrégé	Grade				
		1	2	3	4	5
Puberté (retardée)	Puberté retardée	–	Aucun développement des seins à l'âge de 13 ans chez les filles ; pas de développement selon la classification de Tanner (stade 2) à l'âge de 14,5 ans chez les garçons	Aucun développement sexuel à l'âge de 14 ans chez les filles et de 16 ans chez les garçons ; nécessitant une hormonothérapie substitutive	–	–
FONCTION SEXUELLE / REPRODUCTIVE						
Évènement indésirable	Nom abrégé	Grade				
		1	2	3	4	5
Stérilité	Stérilité	–	Masculine : oligospermie/numération basse des spermatozoïdes Féminine : fécondité réduite/ovulation	Masculine : stérile/azoospermie Féminine : stérile/anovulation	–	–
Règles irrégulières (évolution par rapport à la valeur initiale)	Règles irrégulières	1 - 3 mois sans règles	> 3 - 6 sans règles mais persistance des cycles menstruels	Aménorrhée persistante pendant > 6 mois	–	–

9.6 Seconds cancers

TUMEUR MALIGNE SECONDAIRE						
Évènement indésirable	Nom abrégé	Grade				
		1	2	3	4	5
Tumeur maligne secondaire - pouvant être liée au traitement anti-cancéreux (détailler, __)	Tumeur maligne secondaire (pouvant être liée au traitement anti-cancéreux)	–	–	Carcinome basocellulaire ou carcinome malpighien ne mettant pas en jeu le pronostic vital	Tumeur solide, leucémie ou lymphome	Décès

Résumé

Les traitements multi modaux permettent à l'heure actuelle la guérison d'environ 80% des tumeurs pédiatriques mais sont également pourvoyeurs d'effets secondaires. En particulier, les mécanismes à l'origine des séquelles tardives de la radiothérapie sont complexes et impliquent les différents acteurs de l'environnement péri-tumoral. Ces complications sont d'autant plus importantes dans la population pédiatrique que les tissus sont sensibles au moment du traitement et que l'espérance de vie de ces patients est longue.

Les dossiers des 27 enfants irradiés sur l'abdomen en totalité entre 1974 et 2008 à Gustave Roussy ont été étudiés afin de relever et d'analyser les séquelles tardives. L'âge moyen à l'irradiation est de 6 ans (13 mois – 17 ans 10 mois). La durée moyenne de suivi est de 13 ans (6 - 27,5). Les patients ont reçu entre 10 et 30 Gy sur l'abdomen en totalité.

Il n'a pas été relevé de complication hépatique attribuable de façon formelle à l'irradiation. Les séquelles rénales et digestives concernent chacune 17,8 % des patients. Les troubles de la croissance et les complications orthopédiques touchent respectivement 17,8% et 14,3% des patients. Les séquelles morphologiques sont plus préoccupantes et concernent 28,5 % des patients (grade II : 5 cas et grade III : 1 cas). Des troubles de la puberté et de la fertilité sont observés chez respectivement 80% et 100% des jeunes filles respectivement en âge. Enfin, 2 patients ont développé une tumeur secondaire maligne.

L'irradiation abdominale en totalité est relativement bien tolérée. Les troubles morphologiques, de la puberté chez les filles et les tumeurs secondaires malignes restent néanmoins des complications préoccupantes. La compréhension des mécanismes mis en jeu dans les séquelles tardives de la radiothérapie permettra d'en améliorer l'index thérapeutique.

Mots-clés

Radiothérapie pédiatrique, abdomen en totalité, complications à long terme, radiobiologie



FACULTE DE MEDECINE PARIS DESCARTES
15 RUE DE L'ECOLE DE MEDECINE, F-75270 PARIS CEDEX 06
WWW.MEDECINE.UNIV-PARIS5.FR