

Étude métro-SFCE, traitement métronomique composé de 4 médicaments dans les tumeurs solides réfractaires ou en rechute de l'enfant, cohorte des tumeurs extra-cérébrales.

Marie Amélie Heng

▶ **To cite this version:**

Marie Amélie Heng. Étude métro-SFCE, traitement métronomique composé de 4 médicaments dans les tumeurs solides réfractaires ou en rechute de l'enfant, cohorte des tumeurs extra-cérébrales.. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02093735

HAL Id: dumas-02093735

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02093735

Submitted on 9 Apr 2019

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.

Etude métro-SFCE,
traitement métronomique composé de 4 médicaments dans les tumeurs solides réfractaires ou en rechute de l'enfant,
cohorte des tumeurs extra-cérébrales.

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 2 Novembre 2018

Par Madame Marie Amélie HENG épouse MAILLARD

Née le 22 décembre 1989 à Johannesbourg (AFRIQUE DU SUD)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MICHEL Gérard	**Président**
Monsieur le Professeur ANDRE Nicolas	**Assesseur**
Monsieur le Professeur HONORE Stéphane	**Assesseur**
Monsieur le Docteur VERSCHUUR Arnauld	**Directeur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) FABRE Alexandre	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :
* aux Etudes : Jean-Michel VITON
* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :
* 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
* 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
* 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
* DU-DIU : Véronique VITTON
* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
* Relations Internationales : Philippe PAROLA
* Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :
* Communication : Laetitia DELOUIS
* Examens : Caroline MOUTTET
* Logistique : Joëlle FRAVEGA
* Maintenance : Philippe KOCK
* Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy

CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
FARNARIER Georges
FAVRE Roger
FIECHI Marius

MM FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs — DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs — MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs — O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs — P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs — C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président — F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs — A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs — H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur — W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs — S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs — E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur — P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs — R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur — P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs — J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs — J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs — H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs — G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs — D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs — C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs — O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs — J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs — D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs — P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs — M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur — T. MARRIE (Canada)
Sir — G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur — M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur — L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur — A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur — S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLIN Robert Surnombre
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DESSEIN Alain Surnombre
DESSI Patrick
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
ENJALBERT Alain Surnombre
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRILLO Jean-Marie Surnombre
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MARANINCHI Dominique Surnombre
MARTIN Claude Surnombre
MATONTI Frédéric
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE *A TEMPS PARTIEL*

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (disponibilité)
ANGELAKIS Emmanouil
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BARTOLI Christophe
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
COZE Carole
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DEL VOLGO/GORI Marie-José
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVEZE Arnaud Disponibilité
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GABORIT Bénédicte
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OUDIN Claire
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PERRIN Jeanne
RANQUE Stéphane
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VALLI Marc
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
STEINBERG Jean-Guillaume
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Merci au Professeur Gérard Michel d'avoir accepté de présider cette thèse, de m'avoir permis de me former à l'onco-hématologie pédiatrique et de découvrir la richesse humaine du service que vous dirigez.

Merci au Professeur Nicolas André pour ta confiance et ton soutien pendant ses longues années d'internat. Merci pour ta façon d'exercer la médecine qui a toujours été pour moi un modèle à suivre.

Merci au Professeur Stéphane Honoré d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse.

Merci au Docteur Arnaud Verschuur pour ta bienveillance, ta disponibilité et ta confiance tout au long de ce travail de thèse, qui j'espère n'est que le début d'une belle collaboration.

Merci au Docteur Alexandre Fabre d'avoir accepté encore une fois de faire partie d'un jury de thèse composé d'onco-hématologues, cela témoigne de l'attention que tu portes à chaque interne qui a la chance de croiser ton chemin.

Merci à tous les amis rencontrés sur les bancs de la fac, aux tous premiers, à Laetitia pour notre grande complicité qui a tenu bon malgré les années, à Célia et nos aventures de jeunes étudiantes, à Marine G pour ton amitié si juste, à Floriane, notre rencontre improbable et cet externat au coude à coude, à mes collocs, Charlène et Audrey, pour ces 4 années un peu folle au monde des bouchons, à ma Lulu parce que tu es tout simplement irremplaçable et à ton mariage futur, à Morgane, ma Tac au réglisse, à Hadri et Margaux, et votre mariage si beau, à Alex, Julie, Emile et Paul, on est tellement heureux de vous savoir bientôt à Gap, à Romain et Lucie, Thomas et Marion, Alex et Marianne pour les beaux moments partagés, à Margot pour son amitié fidèle et Jacquelin, Joseph et Louis, au père Pierre de m'avoir accepté au CCM, à l'AEM2 2009-2010 « la meilleure des meilleures », à Chalmoo, mon grand-papi et ses conseils avisés, merci à tous ceux avec qui j'ai partagé de grand moments pendant cet externat et que je n'ai pas cité.

Merci à tous les amis de Saint Luc, en particulier à ceux de la première heure, Clarisse, Régis, Olivia et aux résistants Marie, Anne-Cé et Matthieu, pour la force des liens tissés.

Merci à tous ceux avec qui j'ai partagé de grands moments pendant l'internat.
Merci aux chefs de la néonat Nord et à mes co-internes avec qui j'ai découvert le monde de la pédiatrie.
Merci à l'équipe d'onco-hémato, aux infirmières et aux AP, aux chefs, à mes co-internes, surtout Nico et Sarah, à Cécile pour ce coup de foudre amical (te voilà marraine de Victor !!), à tous ces patients et leurs parents que je n'oublierai jamais. A Ilhem et Anne-Charlotte, rien que pour vous, ça valait le coup de repasser ! Merci à Isabelle de m'avoir encadré pour mon mémoire de DIU.
Merci à l'équipe de Toulon, pour ses infirmières et infirmiers hors pairs (dont ma Ti Camille !!), à Paul Casha pour ta volonté de transmettre aux plus jeunes, aux autres médecins, à mes co-internes, à l'équipe médicale de la néonat pour son accueil chaleureux.
Merci à l'équipe de la réanimation de la Timone, aux médecins et à leur compétence qui m'a fait énormément progresser, ses infirmiers et ses IAD, aux co-internes de réa, à Steph, Odeline et Lucie qui ont rendu ces 6 mois inoubliables !
Merci à l'équipe de la pédiatrie multidisciplinaire, aux chefs dynamiques, accessibles et

pédagogues, nos 4 assistants irremplaçables Alice, Alix, Emeline et Florent, à notre team d'internes au top, Julie la pastèque, Laura H pour ta franchise, à Laura B et Floriane, notre passion commune pour l'onco-hémato, à Clem et Marion, aux infirmières chouettes (Caro, mon coup de cœur !).
Merci à l'équipe de maternité de la Conception, ses infirmières et ses AP maternantes, à Clotilde pour ton implication, et à Delphine pour ton soutien si utile !!!
Merci à l'équipe de neuro avec qui j'ai partagé ces 6 derniers mois.
Merci aux infirmières et aux infirmiers (c'est pour toi Vincent !), aux chefs passionnés, à Célia notre assistante unique et à notre équipe d'internes, motivées à l'extrême, pour la bonne humeur quotidienne et le dynamisme, Frances, Carole-Anne, Mélanie, Marine ! C'était le pied de bosser avec vous…
Merci à l'équipe des urgences pour leur accueil joyeux les jours de garde.
Merci à tous les internes (dont certains sont chefs maintenant !!) croisées aux détours des cours et des gardes, à Julia, bienvenue à Mila, à Aurélie pour ta motivation si contagieuse, à Claire, je crois que tu n'y es pas pour rien dans le fait que je sois là aujourd'hui, à Paul pour ta constance, à Nathaniel, toujours le mot pour rire, à Olivia, c'est fou tout ce chemin parcouru depuis la seconde, à Morgane, pour ta persévérance incroyable, à Gaëlle, à Iole, à Julie, à Coline, à Iris, à Ninon, … Merci à la pédiatrie marseillaise !!

Merci à l'équipe de l'ISCB qui m'a accueilli pour mon M2.
Merci à Eddy pour ta rigueur et ta sympathie. Merci à Jérem' pour ton aide et ta disponibilité à toute épreuve. Merci Agnès pour ton soutien de tous les jours. Merci à Stéphane pour ton esprit d'équipe.

Merci à ma famille.
Merci à mes parents, pour votre soutien sans faille pendant ces longues années et votre adaptabilité à toute épreuve.
Merci à mes frères, FX, JB, Benji, et mes belles-sœurs pour leur présence de qualité malgré mon peu de disponibilité.
Merci à mes cousines Léo et Johanna, pour tous les moments de complicité partagés et à mes nombreux cousins, promis, je ne vous oublie pas.
Merci à mes grands-parents pour leurs modèles de vie.
Merci à mon parrain et ma marraine pour votre constance à mes côtés et à mes oncles et tantes pour ce bel esprit de famille.
Merci à ma belle-famille de m'avoir si bien accueilli dans votre belle famille ☺
Merci à Victor et Augustin, vous êtes mes rayons de soleil et mon inspiration.
Merci à Pierre-Yves pour tous ces brins de folie, et pour avoir choisi de tout partager avec moi dans cette grande aventure qu'est la vie …

SFCE METRO-01 four-drug metronomic regimen phase II trial for pediatric extra-cranial tumor

Journal:	*Pediatric Blood & Cancer*
Manuscript ID	PBC-18-1149
Wiley - Manuscript type:	Research Article
Date Submitted by the Author:	07-Oct-2018
Complete List of Authors:	Heng-Maillard, Marie-Amélie; Hopital de la Timone, Pediatric oncology Verschuur, Arnauld; Hôpital pour enfants de , Oncologie Pédiatrique Aschero, Audrey; Hôpital pour enfants de , Radiologie Pédiatrique Dabadie, Alexia; Hôpital pour enfants de , Radiologie Pédiatrique Jouve, Elisabeth; Hopital de la Timone, CIC-CPCET Chastagner, Pascal; Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Oncologie Pediatrique Leblond, Pierre; Institut d'Hematologie et d'Oncologie Pediatrique Aerts, Isabelle; Institut Curie Deluca, Bénédicte; Hopital de la Timone, Département de pharmacie clinique André, Nicolas; Hôpital pour enfants de , Oncologie Pédiatrique
Keywords:	metronomic chemotherapy, Pediatric oncology, Angiogenesis, extra-cranial solid tumor, immunity

SCHOLARONE™
Manuscripts

Table des matières

I. INTRODUCTION 2
II. MÉTHODES 3
A. Population de l'étude 3
B. Traitement 4
C. Évaluation de la réponse 5
D. Événements indésirables 5
E. Considérations statistiques 6
III. RESULTATS 7
A. Devenir des patients 7
B. Toxicité 8
C. Cas individuels 9
IV. DISCUSSION 10
V. CONCLUSION 13
VI. ANNEXE 14
TABLE 1 Caractéristiques démographiques, tumorales et traitements antérieurs réalisés, population per protocole, n =44 14
TABLE 2 Traitements, devenir clinique et survie, population per protocole n =44 15
TABLE 3 Effets secondaires, Population per protocole n = 44 16
FIGURE 1 Courbe de survie 17
VII. ARTICLE EN ANGLAIS 18
VIII. REFERENCES 33

I. INTRODUCTION

Malgré un traitement multimodal intensif, les enfants atteints de tumeurs solides récidivantes ou réfractaires ont un pronostic variable selon l'histologie, la possibilité de résection et/ou de radiothérapie ainsi que la sensibilité à la chimiothérapie [1]. Globalement, les enfants souffrant de rechute métastatique ont un pronostic sombre. A ce stade, la plupart des patients ont déjà reçu des doses cumulées de chimiothérapies conventionnelles plus ou moins élevées. Pour ces patients, le concept de la chimiothérapie métronomique - administration fréquente de chimiothérapie à faible dose sans interruption prolongée - est particulièrement prometteur. Le faible profil de toxicité est attractif pour ces patients et l'objectif est de moduler le microenvironnement pour obtenir un effet anti-tumoral soutenu [2] :

- en diminuant la pression du liquide interstitiel dans l'environnement tumoral grâce à l'augmentation du transfert in situ du médicament dans les cellules tumorales.
- en ciblant l'angiogenèse tumorale grâce à son action sur les cellules endothéliales tumorales et sur les cellules endothéliales progénitrices circulantes induisant ainsi la dormance tumorale.
- en augmentant la réponse immunitaire anticancéreuse par la maturation des cellules dendritiques et en diminuant les lymphocytes T régulateurs.
- en agissant directement sur les cellules cancéreuses ou sur les cellules souches cancéreuses par une exposition continue à la chimiothérapie pendant le cycle cellulaire.

Plusieurs schémas de chimiothérapie métronomique ont été testés chez des adultes atteints de cancers réfractaires ou métastatiques. Les traitements à base de cyclophosphamide ont par exemple été utilisés dans le cancer du sein [3-4] fréquemment en association avec le méthotrexate [4] et dans le cancer de la prostate [5]. Des combinaisons avec le célécoxib ont également été testées dans le cancer du sein [3]. Ces différents régimes de chimiothérapie métronomique entraînent une stabilisation prolongée de la maladie ou des réponses partielles. En oncologie pédiatrique, plusieurs études ont montré des stabilisations de la maladie et même des réponses, par exemple dans l'étude COMBAT, avec l'association du témozolomide, de l'étoposide, du célécoxib, de l'isotrétinoïne ou du fénofibrate et du cholécalciférol [6]. Dans d'autres études pédiatriques [7-8], des schémas comprenant le célécoxib oral, la thalidomide et des cycles alternés de 21 jours de cyclophosphamide à faible dose et d'étoposide ont été utilisés.

Sur cette base, nous avons d'abord réalisé une étude pilote entre 2008 et 2010 [9], montrant la faisabilité d'un schéma métronomique à quatre médicaments dans les tumeurs pédiatriques réfractaires ou récurrentes avec des cycles de 8 semaines de chimiothérapie utilisant le

célécoxib, la vinblastine, le cyclophosphamide en alternance avec le méthotrexate. Ces médicaments ont été choisis en raison de leurs effets anti-tumoraux évidents chez les adultes comme le méthotrexate à faible dose alternant avec le cyclophosphamide à faible dose [10] ou comme ayant des propriétés anti-angiogéniques ou immunostimulantes comme la vinblastine [11-12]. Le célécoxib a été utilisé en raison de ses effets anti-angiogéniques [13] et de son action de sensibilisation des tumeurs à la chimiothérapie [14],et il a déjà été utilisé dans plusieurs régimes de chimiothérapie métronomique en pédiatrie [6-7-8-15-16-17-18-19-20].

Nous présentons ici les résultats de ce schéma métronomique à quatre médicaments chez les enfants atteints de tumeurs solides extra-cérébrales récidivantes ou réfractaires. Les résultats pour les tumeurs du système nerveux central ont été rapportés séparément [21].

II. MÉTHODES

A. POPULATION DE L'ÉTUDE

Cette étude prospective multicentrique, non randomisée, non comparative, de phase 2 a été menée dans 13 centres d'oncologie pédiatrique en France. L'étude a recruté des patients pédiatriques âgés de 4 à 25 ans avec un score sur l'échelle de Lansky supérieure ou égale à 70 % ou score OMS < 2 (patients adultes).

Les patients devaient avoir une tumeur solide maligne histologiquement confirmée. Toutes les tumeurs solides progressives ou récurrentes pouvaient être incluses dans cette étude de phase II, à condition qu'il n'y ait plus d'options curatives. Il n'y avait pas de maximum en ce qui concerne le nombre de lignes de traitement antérieur; les patients qui avaient déjà été traités par vinblastine étaient éligibles.

Une fonction hématologique, rénale et hépatique adéquate était requise :
- Nombre absolue de neutrophiles $\geq 1{,}0 \times 10^9/l$
- Plaquettes $> 75 \times 10^9/l$
- Hémoglobine > 7 g/dl
- Fonction hépatique : ASAT/ALAT $\leq$ 3 x Limite supérieure de la normale (LSN) et bilirubine $\leq$ 2 LSN
- Créatinine > 1,5 x LSN

Le patient devait présenter une tumeur solide mesurable à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par tomodensitométrie réalisée dans les 28 jours précédant l'inclusion. Il était nécessaire de respecter un intervalle libre d'au moins 6 semaines après une éventuelle radiothérapie antérieure (à l'exception de radiothérapie palliative) ou un intervalle libre d'au moins 3 semaines avec une éventuelle chimiothérapie antérieure.

Le consentement écrit, éclairé et signé des parents/tuteurs ± du patient a été recueilli avant l'inclusion. Le consentement du patient a été obtenu si son âge et ses capacités intellectuelles le permettaient. Les patients ont été inclus dans l'un des 4 groupes de tumeurs : neuroblastome, sarcome des tissus mous, sarcome osseux, diverses tumeurs malignes extra-crâniennes.

L'approbation a été obtenue auprès du Comité universitaire d'éthique (CPP Sud Méditerranée I) et des autorités nationales compétentes (Agence Nationale de Sécurité du Médicament, ANSM).

L'essai a été enregistré dans EUDRACT (2010-021792-81) et clinicaltrials.gov (NCT01285817).

B. TRAITEMENT

Le traitement consistait en des cycles de chimiothérapie métronomique d'une durée de 6 semaines, suivis de 2 semaines de repos, pour un total de 56 jours. Le traitement comprenait du célécoxib oral en 2 prises par jour en continu pendant 56 jours (pas d'arrêt de traitement), de la vinblastine intraveineuse hebdomadaire à la posologie de 3 mg/m^2 (jour 1-8-15-22-29-36-43), du cyclophosphamide oral à la posologie de 30 mg/m^2/jour pendant 3 semaines (jour 1 à 21) et du méthotrexate oral à raison de 10 mg/m^2 deux fois par semaine pendant 3 semaines (jour 22-25-29-32-36-39-43) en alternance. Une durée de traitement d'au moins un an (6 cycles) était prévue et pouvait être poursuivie pendant une année supplémentaire en cas de bénéfice clinique (maladie stable ou réponse partielle). Le choix d'interrompre le traitement pouvait être fait en fonction de la progression de la tumeur, suite à la décision du médecin, selon le souhait des parents et/ou du patient ou en raison d'une toxicité inacceptable.

C. ÉVALUATION DE LA REPONSE

L'évaluation de la réponse tumorale a été effectuée à l'aide d'une méthode appropriée selon le type et la localisation de la tumeur. L'IRM ou tomodensitométrie a été effectuée au début de l'étude, après chaque deux cycles de chimiothérapie métronomique et à la fin du traitement. La scintigraphie MIBG a été utilisée pour les patients atteints de neuroblastome en plus de la tomodensitométrie. La réponse de la maladie à la chimiothérapie a été évaluée à l'aide des critères de réponse de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [22-23] :

- Réponse complète (RC): disparition de toutes les lésions connues.
- Réponse partielle (RP): diminution d'au moins 50 % de la taille de la tumeur.
- Maladie progressive (MP) : augmentation de 25 % de la taille de la tumeur ou apparition de nouvelles lésions.
- Maladie stable (MS) : ni réponse complète, ni réponse partielle, ni maladie évolutive.

Pour les patients atteints d'un neuroblastome, les critères internationaux de réponse au neuroblastome (International Neuroblastoma Response Criteria - INRC) [24] ont été utilisés.

D. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

La toxicité a été évaluée selon la version 3 du National Cancer Institut-Common Toxicity Criteria (NCRI_CTC).

Le traitement a été interrompu en cas :

- de toxicité non hématologique de grade 3 ou 4,
- de neutropénie ou de thrombocytopénie de grade 3 pendant plus de 7 jours,
- de neutropénie fébrile de grade 3 avec une infection documentée
- de neutropénie ou thrombocytopénie de grade 4.

E. CONSIDERATIONS STATISTIQUES

Les patients ont été inclus dans l'un des quatre groupes de maladies : neuroblastome, sarcome des tissus mous, tumeurs osseuses, ou diverses tumeurs malignes extra-crâniennes. Le principal critère d'évaluation était d'estimer le taux de bénéfice clinique de la chimiothérapie métronomique (proportion de patients avec une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable après 2 cycles de traitement par chimiothérapie métronomique). Les objectifs secondaires étaient le taux de « meilleure réponse » après n'importe quel cycle, le taux de patients avec une survie sans progression à 12 mois de traitement et la tolérance au traitement par chimiothérapie métronomique.

Le recrutement des patients a été planifié selon un plan en deux étapes d'après le plan de Kepner et Chang. Pour un risque alpha à 10 % et un risque bêta à 10 %, un maximum de 18 patients par groupe a été recruté. Dix patients devaient être recrutés dans la première phase et si le nombre de patients dont la survie sans progression après deux cycles était supérieur ou égale à 2, huit patients supplémentaires devraient être inclus dans ce groupe. Dans le cas contraire l'inclusion dans ce groupe serait interrompue en raison du manque d'efficacité. Le traitement était jugé efficace si, après deux cycles de traitement, au moins 6/18 patients (34 %) n'avaient pas progressés (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable).

Des analyses statistiques ont été effectuées sur tous les sujets inclus et qui sont évaluables pour le résultat principal sans écart majeur par rapport au protocole. Les patients devaient avoir reçu au moins 15 jours de traitement. Les données sont résumées pour les variables catégorielles en nombre de patients (%) et les variables continues en médiane (écart interquartile). Toutes les analyses ont été résumées à l'aide de statistiques descriptives. L'analyse temporelle a été estimée à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. La survie-sans-progression a été définie comme le temps écoulé entre la première dose de traitement et la progression de la maladie, et la survie globale a été définie comme le temps écoulé entre la première dose de traitement et le décès, toutes causes confondues. Les patients qui ont abandonné pour toute autre raison que la progression de la maladie ou le décès ont été censurés en utilisant la date du dernier contact. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de la version 9.4 de SAS (SAS Institute, Ca).

III. RESULTATS

L'étude a débuté en janvier 2011 et l'inclusion s'est terminée en mars 2014. La relecture radiologique centralisée s'est terminée en novembre 2016 et la dernière analyse de suivi a été effectuée en mars 2017. Le tableau 1 présente les caractéristiques des 44 patients évaluables après deux cycles sur les 50 patients initialement inclus : 9 patients dans le groupe des sarcomes des tissus mous, 11 dans le groupe des tumeurs osseuses, 11 dans les diverses tumeurs malignes extra-crâniennes et 19 patients dans le groupe neuroblastome (puisqu'à la fin de la première étape, le taux de survie sans progression a permis d'inclure 8 patients supplémentaires). Six patients ont été retirés de la population per protocole : un en raison d'un manque d'observance majeur (diverse tumeur extra-crânienne), un patient a dû subir une chirurgie en urgence (sarcome des tissus mous) et quatre patients ont quitté l'étude en raison d'une progression précoce (1 neuroblastome, 1 sarcome des tissus mous, 1 tumeur osseuse et 1 diverse tumeur extra-crânienne).

A. DEVENIR DES PATIENTS

Vingt-quatre sujets (54 %) ont terminé deux cycles de chimiothérapie métronomique sans signes cliniques de progression. Le nombre médian de cycles était de 2 (intervalle de 0,5 à 12). Vingt patients (46 %) ont abandonné le traitement avant la fin du deuxième cycle en raison d'une progression évidente. Le taux de bénéfice clinique après deux cycles de traitement était de 16 % (7/44 patients) avec 4 patients dans le groupe neuroblastome, 2 patients dans le groupe sarcome des tissus mous, aucun dans le groupe des tumeurs osseuses et 1 dans le groupe diverse tumeur maligne extra-crânienne (tableau 2). La survie-sans-progression à 1 an de l'ensemble de la cohorte était de 6,8 % et la survie globale à 1 an était de 55,3 %.

Dans le groupe neuroblastome, 4 patients sur 18 évaluables (22 %) ont obtenu comme meilleure réponse une maladie stable. Les patients avaient déjà reçu 4, 2 ou 1 lignes de traitement antérieures pour une tumeur réfractaire ou récurrente (première ou deuxième rechute) (TABLEAU 1). Trois patients ont reçu 6 cycles de chimiothérapie métronomique et ont progressé à l'évaluation après le cycle 6. Pour le quatrième patient atteint de neuroblastome, le traitement a été interrompu par le médecin référent du patient après 6 mois de traitements (3 cycles). Quatorze patients (78 %) atteints de neuroblastome ont eu une progression de la maladie au cours des deux premiers cycles de chimiothérapie métronomique. Dans ce groupe

de patients atteints de neuroblastome, la survie sans progression à un an était de 5,6 % et la survie globale à un an était de 55,6 %. (FIGURE 1)

Parmi les 7 patients atteints de sarcomes des tissus mous, seulement 2 (29%) n'ont pas progressé après les deux premiers cycles de chimiothérapie métronomique. La survie sans progression à un an était de 14,3 % et la survie globale à un an était de 47,6 %.

Huit patients (88,9 %) atteints de diverses tumeurs extra-crâniennes évalués ont progressé à l'évaluation après les deux premiers cycles de chimiothérapie métronomique, et un d'entre eux a présenté une maladie stable. Dans ce groupe, la survie sans progression à un an était de 11,1 % et la survie globale à un an était de 55,5 %.

Les 10 patients atteints d'une tumeur osseuse (8 ostéosarcomes et 2 sarcomes d'Ewing) ont tous progressé après les deux premiers cycles de chimiothérapie métronomique. La survie sans progression à un an était de 0 % et la survie globale à un an était de 60 %.

B. TOXICITE

Nous avons décidé de ne communiquer les résultats de toxicité que sur la population per protocole car il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre cette population et la population de sécurité concernant ces données.

La toxicité aiguë était importante : des toxicités de grade 3/4 sont survenues 99 fois chez 33 patients sur 44 (24 évènements grade 4). Parmi ces 33 patients, 15 avaient une toxicité de grade 4. La principale toxicité était hématologique et, parmi les toxicités hématologiques, la neutropénie était la plus fréquente avec 37 fois une neutropénie de grade 3/4 (13 épisodes de grade 4) chez 24 patients. Parmi ces 24 patients avec neutropénie de grade 3/4, 10 d'entre eux présentaient une toxicité de grade 4. Une thrombocytopénie de grade 3/4 est survenue 6 fois chez 6 patients, dont la moitié présentait une toxicité de grade 4. L'augmentation des enzymes hépatiques était la toxicité non hématologique la plus courante et l'augmentation des enzymes hépatiques de grade 3 s'est produite 7 fois chez 6 patients, il n'y a eu aucune toxicité hépatique de grade 4. Les autres effets indésirables non hématologiques comprenaient des douleurs dorsales, des douleurs aux jambes, des frissons, de la fièvre, une protéinurie, des douleurs neuropathiques, des nausées, des vomissements, une constipation, des paresthésies, des maux de tête, une hématémèse et une hypophosphatémie, il s'agissait dans tous les cas de toxicité de grade 2. On note un épisode de pneumothorax de grade 3 (chez un patient ayant un

néphroblastome métastatique avec des métastases pulmonaires) et un épisode de somnolence grade 3. Les détails sont présentés dans le TABLEAU 3.

Dans le groupe neuroblastome, la principale toxicité hématologique était la neutropénie : la neutropénie de grade 3/4 est survenue 17 fois (8 épisodes de grade 4) chez 11 patients. Parmi ces 11 patients, 6 avaient une neutropénie de grade 4. Aucun patient n'avait de neutropénie fébrile. La toxicité non hématologique la plus courante était également l'élévation des enzymes hépatiques.

Parmi les 4 patients chez qui l'on a observé une maladie stable prolongée, le premier a eu cinq épisodes d'anémie de grade 2, deux épisodes de lymphopénie de grade 2, deux épisodes de neutropénie de grade 2 et deux épisodes d'augmentation des enzymes hépatiques de grade 2. Le deuxième a eu un épisode d'anémie de grade 2, un épisode d'augmentation des enzymes hépatiques de grade 2, un épisode de douleur abdominale de grade 2. Un patient a eu trois épisodes de neutropénie de grade 3, trois épisodes de lymphopénie de grade 2 et deux épisodes d'augmentation des enzymes hépatiques (un de grade 2 et un de grade 3). Le dernier patient a eu cinq épisodes de neutropénie de grade 3/4 (trois épisodes de grade 4), trois épisodes de thrombocytopénie (deux de grade 2 et un de grade 3) et un épisode d'élévation des enzymes hépatiques de grade 3.

C. CAS INDIVIDUELS

En ce qui concerne le groupe sarcome des tissus mous, deux patients ont eu une maladie stable prolongée. Le premier patient était une fillette de 8,5 ans atteinte d'un angiosarcome thoracique de haut grade avec métastases pulmonaires qui a progressé après 6 cycles de traitement. Après 2 cycles, la réponse a été mixte avec une évolution favorable pour toutes les lésions cibles mais avec l'apparition de nouvelles lésions.

La deuxième patiente était une jeune fille de 17 ans atteinte d'un hémangioendothéliome épithélioïde du poignet gauche avec des métastases hépatiques, osseuses et pulmonaires au diagnostic. Auparavant, elle avait reçu une chimiothérapie de première intention avec de l'ifosfamide, de la vincristine, de l'actinomycine D et de la doxorubicine et elle avait rechuté 8 mois après la fin du traitement. Avec la chimiothérapie métronomique, la maladie de la patiente a été stabilisée pendant 12 cycles de traitement (2 ans) et elle est restée stable 10 mois après la fin du traitement. Après une nouvelle progression, elle a ensuite été traitée à nouveau avec le même régime de chimiothérapie métronomique, en dehors de l'étude cette fois-ci, et une

maladie stable a été obtenue et a duré encore 1 an et demi. Après une nouvelle progression, 3 autres lignes de chimiothérapie ont été essayées sans succès et la patiente est décédée 5 mois après la fin du traitement par chimiothérapie métronomique.

Le patient qui a bénéficié d'une maladie stable dans le groupe diverses tumeurs malignes extra-crâniennes était un garçon de 6,5 ans avec un carcinome myoépithélial de la base du crâne. Il avait été traité précédemment avec 3 lignes de chimiothérapie sans aucune réponse. Il a bénéficié d'une excision subtotale de sa tumeur et d'une proton-thérapie. Le patient a présenté une rechute métastatique avec des localisations costale, vertébrale, iliaque et pulmonaire. Il a reçu 6 cycles de chimiothérapie métronomique (un an) avec une réponse métabolique modérée à la scintigraphie FDG-TEP et le patient a été retiré de l'étude à cause d'épisodes fébriles récurrents et de neutropénie. Finalement, la chimiothérapie métronomique a été reprise après une pause mais le patient a rechuté après 2 nouveaux cycles de chimiothérapie métronomique.

IV. DISCUSSION

Trouver de nouvelles combinaisons actives de traitements dans les tumeurs réfractaires ou récurrentes chez l'enfant demeure une nécessité. Nous présentons ici les résultats obtenus chez des enfants atteints de tumeurs extra-crâniennes récidivantes ou réfractaires inclus dans un essai clinique multicentrique de phase II utilisant un schéma métronomique à quatre médicaments à base de trois médicaments administrés par voie orale (célécoxib, cyclophosphamide et méthotrexate) et un médicament administrée par voie intraveineuse (vinblastine).Tout d'abord, une étude pilote menée par notre équipe en 2008-2010 [8] a suggéré qu'un traitement métronomique basé sur quatre médicaments administré selon des cycles de 8 semaines utilisant le célécoxib, la vinblastine, le cyclophosphamide et le méthotrexate était bien toléré et pouvait être proposé aux patients atteints de tumeurs solides réfractaires ou récurrentes. De plus, plusieurs auteurs ont rapporté des résultats intéressants avec différents régimes métronomiques en pédiatrie [6-7-8-15-16-17-18-19-20]. Zapletatova et al [6] ont rapporté de bons résultats avec le régime COMBAT basé sur l'association du témozolomide, d'étoposide, de célécoxib, de vitamine D, de fénofibrate et d'acide rétinoide. Dans cette cohorte de 74 patients, le bénéfice clinique était de 23% (réponse complète-réponse partielle-maladie stable). La survie globale à deux ans était de 43,1 %. Le traitement a été bien toléré, mais des toxicités hématologiques de grade 3 ont été observées chez 33 % des patients. Récemment, une étude [19] portant sur 64 patients atteints de tumeurs solides réfractaires ou récurrentes (sarcomes des tissus mous,

neuroblastomes, diverses tumeurs extra-crâniennes, tumeurs osseuses et tumeurs cérébrales) étudiait une combinaison de célécoxib, vinblastine, cyclophosphamide et méthotrexate; les principales différences avec notre étude étaient les doses de méthotrexate et cyclophosphamide et le fait que de nombreux patients avait bénéficié d'un traitement concomitant par radiothérapie. Ce traitement a conduit à un bénéfice clinique chez 76% des patients (réponse partielle ou maladie stable). La survie à un an était de 62 % et des toxicités (grades 1 et 2 inclus) ont été observées chez 64 % des patients. Dans notre étude, le bénéfice clinique était faible (16 %), essentiellement pour les patients atteints de neuroblastome. La survie globale à un an était de 55,3 % et la toxicité de garde 3/4 concernait 75 % des patients. Elle s'explique en partie par une population fortement prétraitée: 60 % de nos patients avaient déjà eu 3 lignes de chimiothérapie ou plus (TABLEAU 1). Ainsi, même si la chimiothérapie métronomique avec un ou deux agents est généralement bien tolérée, des combinaisons complexes de plusieurs médicaments peuvent entraîner des effets secondaires importants [15-16].

Notre régime métronomique à quatre médicaments n'a eu aucune efficacité chez les patients atteints d'une tumeur osseuse (N=10) car l'ensemble d'entre eux a progressé avec la chimiothérapie métronomique. Des résultats similaires ont été obtenus par Robison et al [8] dans une étude de phase II avec un régime métronomique basé sur le célécoxib oral continu, la thalidomide et le fénofibrate alternant des cycles de 21 jours de cyclophosphamide et d'étoposide à faible dose. Dans cette étude, aucun des 12 patients atteints d'une tumeur osseuse n'a été en mesure de terminer le traitement par chimiothérapie métronomique même si la maladie a pu être stabilisée chez l'un d'entre eux. De plus, Pramanik et al [26] ont comparé la chimiothérapie versus les soins de support dans le traitement des tumeurs malignes solides évolutives de l'enfant et ont constaté que la survie sans progression et la survie globale étaient similaires dans les deux groupes de tumeurs osseuses quel que soit le traitement dont les patients avaient bénéficiés. Enfin, une étude récente [27] sur l'efficacité de l'ajout de la chimiothérapie métronomique à la chimiothérapie conventionnelle par rapport à la chimiothérapie conventionnelle seule chez les patients atteints d'ostéosarcome opérable non métastatique de haut grade, a démontré que l'ajout de la chimiothérapie métronomique au traitement par méthotrexate et cyclophosphamide n'était pas supérieur au traitement conventionnel sans chimiothérapie métronomique (survie sans progression à 5 ans = 61% vs 64%, p = 0,395 ; survie globale à 5 ans = 76% vs 73%, p= 0,539). Notre étude concorde avec ces résultats et nous ne pensons pas que ce régime de chimiothérapie métronomique ait sa place dans la prise en charge des ostéosarcomes réfractaires/récidivants.

Il est à noter que les trois cas qui ont bien répondu à la chimiothérapie métronomique présentaient des tumeurs ayant des caractéristiques proches de celles des tumeurs de l'adulte. Nous avons observé une réponse surprenante chez l'un de nos patients, du groupe diverses tumeurs malignes extra-crâniennes, atteint d'un carcinome myoépithélial métastatique. Ce patient a été stabilisé pendant un an avec la chimiothérapie métronomique, et nous avons observé une réponse métabolique significative à la scintigraphie TEP-FDG sur les métastases osseuses et une stabilisation volumétrique sur les nodules pulmonaires et médiastinaux. De plus, l'autre patiente qui a été stable de façon durable présentait un hémangio-endothéliome épithélioïde. Cette réponse a probablement été médiée par les propriétés anti-angiogéniques de la chimiothérapie. Fait intéressant, dans les tumeurs vasculaires comme l'angiosarcome, les résultats d'une étude préclinique ainsi que d'une petite série de patients [28] sont encourageants avec un taux de réponse de 100%. Les auteurs ont utilisé un régime métronomique contenant du propranolol et une combinaison de vinblastine et de méthotrexate qui est assez similaire au traitement métronomique utilisé dans l'étude présentée ici. Il est à noter que, dans leur étude préclinique, le propranolol augmentait de 2,7 à 4,5 fois la sensibilité à la vinblastine des cellules endothéliales immortalisées et transformées par Nras; ces résultats ont été confirmés in vitro à l'aide du modèle sphéroïde tumoral 3D (5000 cellules BMST-Ras) [28].

Dans le groupe neuroblastome, nous avons obtenu une maladie stable durable chez 4 patients sur 18. Tous les patients ont été lourdement prétraités (jusqu'à 4 lignes de chimiothérapies antérieures) et étaient porteur de maladies métastatiques réfractaires. Dans ce groupe, la survie globale à un an était de 57 %. Ce résultat est comparable à celui rapporté par Bagatell et al [29] dans une étude de phase II utilisant une combinaison d'irinotécan et de témozolomide avec une survie globale à un an à 47%. En 2013, l'étude TOTEM [30] a rapporté des résultats similaires avec un traitement basé sur le topotécan et le témozolomide avec une survie globale à un an à 58 %, la survie sans événement à un an était à 42 % (supérieure à celle observée dans notre cohorte). Dans une étude plus récente menée en 2017 par Rajen Modi et al [31], les patients ont été traités par irinotécan, temozolomide et temsirolimus ou dinutuximab. Les résultats de l'étude étaient très encourageants avec une survie globale à un an de 64 % et 88 % respectivement, mais la population de leur étude n'était pas comparable à la nôtre quant au nombre de lignes antérieures de chimiothérapie dont les patients avaient bénéficiés. Avec le régime métronomique COMBAT [6], les patients atteints de neuroblastome avaient une médiane de

survie globale de 7,2 mois. Seulement deux patients sur 12 ont présenté une réponse durable, ce qui correspond à nos résultats. Il est à noter que dans notre étude, malgré la toxicité relativement élevée, aucun patient atteint de neuroblastome n'a présenté d'épisode d'aplasie fébrile.

Dans ce contexte, notre régime de chimiothérapie métronomique à quatre médicaments pourrait être une bonne alternative pour traiter les patients présentant un neuroblastome à haut risque d'échec thérapeutique malgré une immunothérapie, et ce, avec une meilleure qualité de vie. En outre, la chimiothérapie métronomique pourrait être considérée comme une option attrayante pour les pays en voie de développement. [32-33]

V. CONCLUSION

En conclusion, la chimiothérapie métronomique à base de méthotrexate-cyclophosphamide-vinblastine-celecoxib n'a montré aucune efficacité anti tumorale chez les patients présentant une tumeur osseuse récurrente ou réfractaire.

En ce qui concerne les sarcomes des tissus mous et les diverses tumeurs malignes extra-crâniennes, un plus grand nombre de patients serait nécessaire pour connaître l'efficacité de ce type de traitement ; ce régime métronomique à quatre médicaments pourrait être bénéfique pour certains patients atteints de neuroblastome car 22 % des patients ont été stables pendant un an avec cette combinaison métronomique.

De plus, la chimiothérapie métronomique doit être testée comme un traitement d'entretien, comme cela a déjà été fait dans le passé pour la leucémie [34] et plus récemment pour le rhabdomyosarcome [35].

VI. ANNEXE

TABLE 1 CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES, TUMORALES ET TRAITEMENTS ANTERIEURS REALISES, POPULATION PER PROTOCOLE, N =44

	Neuro-blastome (n=18)	**Sarcome des tissus mous (n=7)**	**Tumeurs osseuses (n=10)**	**Diverses tumeurs malignes extra-crâniennes (n=9)**
Age à l'inclusion, médiane [quartiles]	7.5 [5.0-10.5]	17.5 [9.5-19.0]	17.0 [15.5-18.5]	14.0 [9.5-17.5]
Sexe, nombre (%) de femme	10 (55.6)	4 (57.1)	7 (70.0)	5 (55.6)
Présence de métastases, nombre (%)	16 (88.9)	5 (71.4)	4 (40.0)	6 (66.7)
Radiothérapie ou chirurgie antérieure, nombre (%)				
Chirurgie seule	3 (16.7)	4 (57.1)	8 (80.0)	5 (55.6)
Radiothérapie seule	3 (16.7)	1 (14.3)		
Chirurgie et radiothérapie	11 (61.1)	1 (14.3)	2 (20.0)	4 (44.4)
Sans chirurgie ni radiothérapie	1 (5.6)	1 (14.3)		
Nombre de rechute, médiane [quartiles]	1 [0 - 2]	0 [0 - 1]	1.5 [1 - 2]	2 [1 - 2]
Chimiothérapie antérieure, nombre (%)				
1	2 (11.1)	3 (42.9)		
2	2 (11.1)	3 (42.9)	6 (60.0)	2 (22.2)
3	8 (44.4)	1 (14.3)	4 (40.0)	5 (55.6)
>3	6 (33.3)			2 (22.2)

Les données sont des médianes [1er quartile – 3ème quartile] et n (%) de patients.

TABLE 2 TRAITEMENTS, DEVENIR CLINIQUE ET SURVIE, POPULATION PER PROTOCOLE N =44

	Neuro-blastome (n=18)	**Sarcome des tissus mou (n=7)**	**Tumeurs osseuses (n=10)**	**Autres tumeurs malignes extra-crânienne (n=9)**
Statut tumoral, nombre (%)				
Tumeurs réfractaires	2 (11.1)	5 (71.4)	1 (10.0)	4 (44.4)
Rechute	6 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	1 (11.1)
Rechute réfractaire	10 (55.6)	1 (14.3)	7 (70.0)	4 (44.4)
Nombre de cycle de traitement, médiane [quartiles]	1.0 [0.5- 1.5]	2.0 [2.0- 5.5]	1.3 [0.5-1.5]	1.0 [0.5-2.0]
Réponse après 2 cycles de traitement, nombre (%)				
Sans progression	4 (22.2)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (22.2)
Avec progression	14 (77.8)	5 (71.4)	10 (100.0)	8 (77.8)
Médiane de survie sans progression (jours)	80.5	119	104.5	78

Les données sont des médianes [1er quartile – 3ème quartile] et n (%) de patients.

TABLE 3 EFFETS SECONDAIRES, POPULATION PER PROTOCOLE N = 44

Toxicité	Neuroblastome (n=18)	Sarcome des tissus mous (n=7)	Tumeurs osseuses (n=10)	Autres tumeurs malignes extra-crâniennes (n=9)	Total (n=44)
HEMATOLOGIQUE					
Neutropénie	**13 (72.2)**	**4 (57.1)**	**9 (90.0)**	**7 (77.8)**	**33 (75.0)**
Grade 3	5 (27.8)	3 (42.9)	4 (40.0)	2 (22.2)	14 (31.8)
Grade 4	6 (33.3)		2 (20.0)	2 (22.2)	10 (22.7)
Lymphopénie	**5 (27.8)**	**5 (71.4)**	**5 (50.0)**	**4 (44.4)**	**19 (43.2)**
Grade 3			2 (20.0)		2 (4.5)
Grade 4		2 (28.6)		2 (22.2)	4 (9.1)
Anémie	**9 (50.0)**	**1 (14.3)**	**3 (30.0)**	**5 (55.5)**	**18 (36.4)**
Grade 3	3 (16.7)	1 (14.3)		2 (22.2)	6 (13.6)
Grade 4	1 (5.6)		1 (10.0)		2 (4.5)
Thrombocytopénie	**8 (44.4)**		**2 (20.0)**	**1 (11.1)**	**11 (18.2)**
Grade 3	2 (11.1)		1 (10.0)		3 (6.8)
Grade 4	3 (16.7)				3 (6.8)
Aplasie/Neutropénie fébrile			**2 (20.0)**		**2 (4.5)**
Grade 3			2 (20.0)		2 (4.5)
NON HEMATOLOGIQUE					
Elévation des enzymes hépatiques	**8 (44.4)**	**2 (28.6)**	**3 (30.0)**	**1 (11.1)**	**14 (31.8)**
Grade 3	4 (22.2)	1 (14.3)	1 (10.0)		6 (13.6)
Asthénie	**1 (5.6)**	**1 (14.3)**	**1 (10.0)**		**3 (6.8)**
Grade 3	1 (5.6)				1 (2.3)
Douleur abdominale	**3 (16.7)**				**3 (6.8)**
Autres effets secondaires	**5 (27.8)**	**2 (28.6)**	**4 (40.0)**	**5 (55.6)**	**16 (36.4)**
Grade 3			1 (10.0)	1 (11.1)	2 (4.5)

Les données correspondent au nombre (%) de patient, la ligne de référence inclut les grades 2, les grades 3 et les grades 4.

FIGURE 1 COURBE DE SURVIE

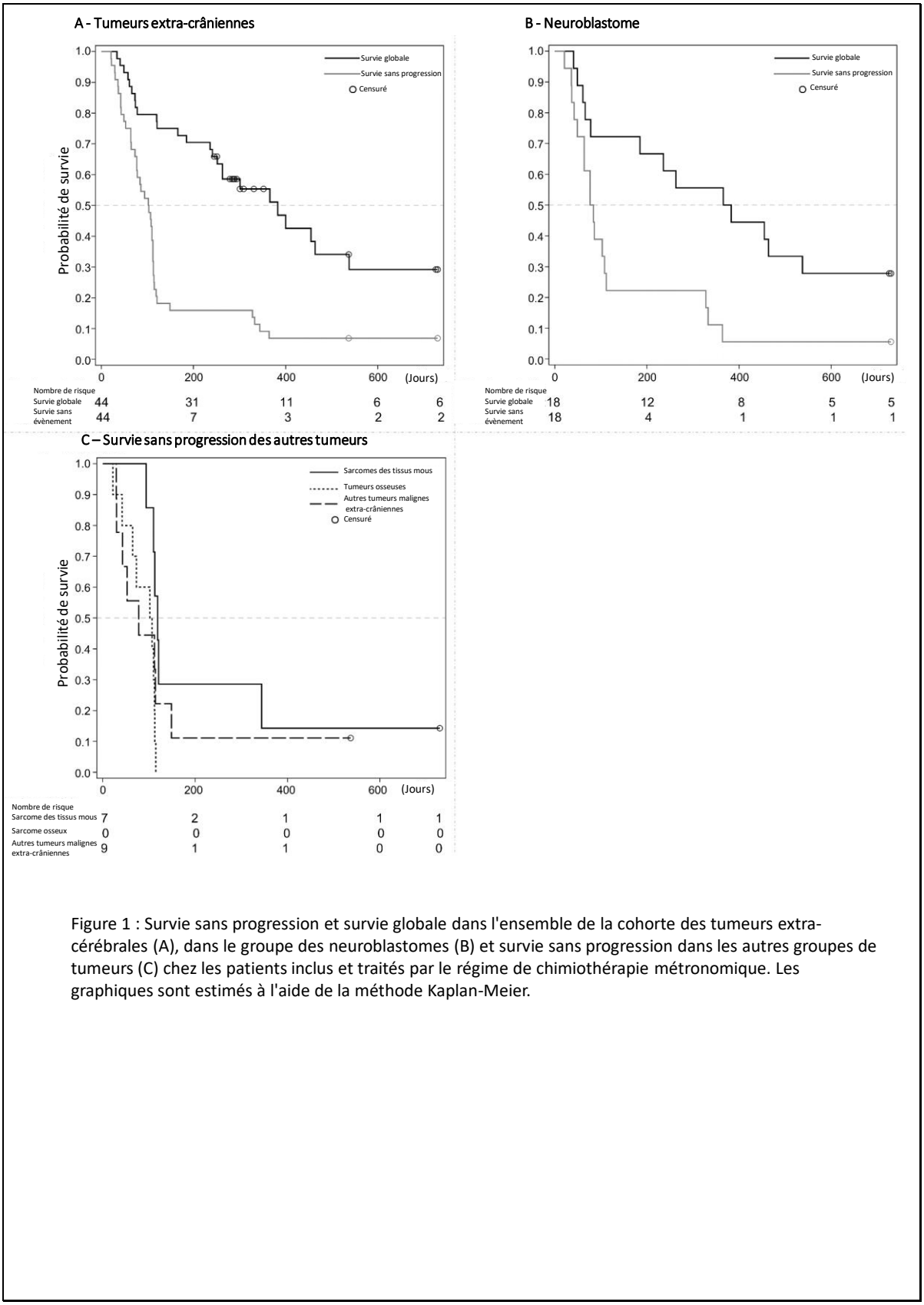


Figure 1 : Survie sans progression et survie globale dans l'ensemble de la cohorte des tumeurs extra-cérébrales (A), dans le groupe des neuroblastomes (B) et survie sans progression dans les autres groupes de tumeurs (C) chez les patients inclus et traités par le régime de chimiothérapie métronomique. Les graphiques sont estimés à l'aide de la méthode Kaplan-Meier.

VII. ARTICLE EN ANGLAIS

SFCE METRO-01 four-drug metronomic regimen phase II trial for pediatric extra-cranial tumor

Marie-Amélie Heng-Maillard[1], Arnauld Verschuur[1], Audrey Aschero[2], Alexia Dabadie[2], Elisabeth Jouve[3], Pascal Chastagner[4], Pierre Leblond[5], Isabelle Aerts[6], Bénedicte De Luca[7], Nicolas André[1,8,9].

Affiliations:

[1]: Department of Pediatric Oncology, La Timone Children's Hospital, Marseille, FR

[2]: Department of pediatric imaging, La Timone Children's Hospital, Marseille, FR;

[3] : CIC-CPCET, La Timone Hospital, AP-HM, Marseille, FR

[4]: Department of Pediatric Oncology, Children's Hospital, Nancy, FR

[5]: Pediatric Oncology Unit, Oscar Lambret Centre, Lille, FR

[6]: Pediatric Department, Institut Curie, Paris, FR

[7]: Department of Clinical Pharmacy, AP-HM, La Timone Children's Hospital, Marseille, FR

[8] : SMARTc Unit, Pharmacokinetics Laboratory, CRCM UMR U1068 CNRS UMR 7258 Aix Marseille Université, Marseille, France

[9]: Metronomics Global Health Initiative, Marseille, France

CORRESPONDING AUTHOR :
Marie-Amélie Heng-Maillard, Resident in pediatrics oncology
Children's Hospital La Timone
246, rue Saint Pierre
13385 Marseille Cedex 5
FRANCE
marie-amelie.heng@ap-hm.fr
Tel : 04 91 38 87 76
Fax : 04 91 38 49 89

WORLD COUNT : Abstract : 247 ; Main Text : 3367
3 Tables and 1 Figure

SHORT TITTLE: Metronomic chemotherapy in pediatric tumors

KEY-WORD = metronomic chemotherapy, pediatric oncology, angiogenesis, extracranial solid tumor, immunity

BS	Bone Sarcoma	PR	Partial Response
CNS	Central Nervous System	SD	Stable Disease
CR	Complete Response	STS	Soft Tissu Sarcoma
EST	extracranial solid tumors		
MC	metronomic chemotherapy		
Misc.	Miscellaneous		
NBL	Neuroblastoma		
PD	Progression Disease		

ABSTRACT

Objective: To investigate the anti-tumor activity of a 4-drug metronomic chemotherapy (MC) regimen in relapsing/progressing pediatric extracranial solid tumors (EST). Primary objective was progression-free survival after 2 cycles of therapy.

Methods: Patients of ≥4 to 25 years of age with progressing EST and adequate organ function were eligible. Treatment consisted of an 8-week cycle of oral celecoxib BID, weekly vinblastine, and oral cyclophosphamide for 3 weeks alternating with oral methotrexate for 3 weeks, with a 2-week rest. Kepner- Chang two steps model was used with 10 patients in first stage. If primary objective was reached in 2 or more patients, 8 additional patients were included according to 4 groups: Neuroblastoma (NBL), Soft-tissue sarcoma (STS), Bone sarcoma (BS), Miscellaneous (Misc). IRB approval was obtained.

Results: fourty-four patients were evaluable: two out of seven patients with STS had stable disease after 2 cycles, one with a metastatic hemangioendothelioma was treated for 24 months. One out of 9 Misc. (metastatic myoepithelial carcinoma) had stable disease for one year. The ten patients with BS had tumor progression. Four out of 18 patients with NBL stabilized: one stopped MC after 4 cycles being stable and 3 patients remained stable for 1 year. Grade 3 toxicity occurred in 18 patients and grade 4 in 15 patients. The most frequent toxicity was hematologic, essentially neutropenia. Conclusions: This MC has no activity in BS and limited though interesting activity in NBL with some patients being stable for > 1 year. It’s not possible to conclude concerning STS and Misc.

INTRODUCTION

Despite intensive multi-modality treatment, children with relapsed or refractory solid tumors have a variable prognosis, depending on histology, possibility of resection and/or to apply radiotherapy and sensitivity to chemotherapy [1]. Globally, children suffering from metastatic relapse in general have a dismal prognosis. Most patients received already high cumulative doses of conventional ± high-dose chemotherapy. For these patients the concept of metronomic chemotherapy (MC) – frequent administration of low dose chemotherapy without prolonged break – is particularly promising. The low toxicity profile is attractive for these patients and the goal is to modulate the micro-environment to obtain a sustained anti-tumor effect [2]:

- by decreasing the interstitial fluid pressure in the tumor environment through the increasing drug delivery in situ to the tumor cells.
- by targeting tumor angiogenesis through its action on the tumor endothelial cell and on the circulating endothelial progenitor cells inducing tumor dormancy.
- by increasing the anticancer immune response through the maturation of dendritic cells and decreasing the regulatory T-cells.
- by impacting directly on cancer cells or cancer stem cells through continuous exposure to chemotherapy during cell cycle.

MC regimens have been explored in adults with refractory or metastatic cancer. Cyclophosphamide-based regimens were for instance used in breast cancer [3-4] frequently in combination with methotrexate [4] and in prostate cancer [5]. Combinations with celecoxib were also tested in breast cancer [3]. These different MC regimens lead to prolonged disease stabilizations or partial responses. In pediatric oncology, several studies have shown disease stabilizations and even responses with for instance the combination of temozolomide, etoposide, celecoxib and isotretinoin or fenofibrate and cholecalciferol for example in the COMBAT study [6]. In other pediatric studies [7-8], other MC regimen used oral celecoxib, thalidomide with alternating 21-days cycles of low-dose cyclophosphamide and etoposide.

On this basis, we initially performed a pilot study between 2008 and 2010 [9], showing the feasibility of a four-drug metronomic regimen in refractory or recurrent pediatric tumors with 8-week cycles using celecoxib, vinblastine, cyclophosphamide and methotrexate. These drugs were selected because of evidence of anti-tumor effects in adults like low dose methotrexate

alternating with low dose cyclophosphamide [10] or having anti-angiogenic or immune-stimulatory properties like vinblastine [11-12]. Celecoxib was also used because of its anti-angiogenics effects [13] and tumor sensitization to chemotherapy [14] and was used in several pediatric metronomic regimens [6-7-8-15-16-17-18-19-20]

This MC scheme was used for a phase II clinical trial in children with Central Nervous System (CNS)- and non-CNS tumors. We report here the results of this four-drug metronomic regimen in children with relapsed or refractory EST.
The results for the CNS tumors have been reported separately [21].

METHODS

Study Population

This prospective, multi-center, non-randomized, non-comparative, open-label combination phase 2 study was conducted in 13 pediatric oncology centers in France. The study enrolled pediatric patients between 4 and 25 years of age with a Lansky-Play scale greater or equal at 70%.

Patients had a histologically confirmed malignant solid tumor. All progressive or recurrent solid tumors could be included in this Phase II study, provided there were no curative options anymore. There was no maximum in previous lines of therapy; patients that were previously treated by vinblastine were eligible.
Standard adequate hematological and biochemical function were required:

- Absolute neutrophil count ≥ 1.0 x 109/l
- Platelets> 75 x 109/l
- Hemoglobin >7 g/dl
- Hepatic function: AST/ALT ≤ 3 x ULN and bilirubin ≤ 2 ULN
- Creatinine > 1.5 x ULN ;

Written informed consent of parent/guardian and patient assent was collected before enrollment.

Patient had to have evidence of measurable disease on contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) or CT-scan performed within 28 days before inclusion. An interval of at least 6

weeks from prior radiotherapy (outside palliative flash) or 3 weeks from prior chemotherapy was required.
Another written informed consent was obtained before inclusion. Patients' assent was obtained if age and cognition permitted. Patients were included in either of 4 tumors groups: neuroblastoma (NBL), soft-tissue sarcoma (STS), bone sarcoma (BS), Miscellaneous (Misc.),

Approval was obtained from our University Ethical Review Board (CPP Sud Méditerranée I) and national Regulatory Authorities (Agence Nationale de Sécurité du Medicament, ANSM).

The trial was registered in EUDRACT (2010-021792-81) and clinicaltrials.gov (NCT01285817).

Treatment

Treatment consisted of 6 weeks MC cycles of duration, followed by 2 weeks of rest, for a total of 56 days. Treatment contained continuous oral celecoxib BID during 56 days (no rest for the celecoxib), weekly intravenous vinblastine at dose of 3 mg/m^2 (Day 1-8-15-22-29-36-43), oral cyclophosphamide at dose of 30 mg/m^2/day during 3 weeks (Day 1 to 21) alternating with oral methotrexate at dose of 10 mg/m^2 twice a week for 3 weeks (Day 22-25-29-32-36-39-43). A treatment duration of at least one year (6 cycles) was intended and could be continued during one supplementary year in case of clinical benefit (stable disease or partial response). The choice to interrupt the treatment was done upon tumor progression, following physician's decision, according to parent's wish or due to unacceptable toxicity.

Evaluation of response

Tumor assessment was performed using the appropriate method for the tumor type and localization. Magnetic resonance imaging or CT scan were performed at study entry, after each two MC cycles, and at the end of treatment. MIBG-scintigraphy was used for neuroblastoma in addition to CT-scan. Disease status was evaluated using World Health Organization (WHO) response criteria [22-23]:

- Complete response (CR): disappearance of all known lesions.
- Partial response (PR): at least 50% decrease in tumor size.
- Progressive disease (PD): 25% increase in tumor size, or appearance of new lesions

- Stable disease (SD): neither CR, PR nor PD.

For patients with neuroblastoma, the International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) [24] was used.

All imaging assessments were centrally reviewed.

Adverse events

Toxicity was assessed according to the NCI-CTC version 3 toxicity.

Treatment was interrupted in case of: grade 3 or grade 4 non-hematological toxicity, grade 3 neutropenia or thrombocytopenia for more than 7 days, grade 3 febrile neutropenia with documented infection, or grade 4 neutropenia or thrombocytopenia.

Statistical Considerations

Patients were included in one of either four diseases groups: NBL, STS, BS, Misc., the primary end point was to estimate the clinical benefit rate to MC (proportion of patients with CR, PR or SD after 2 cycles of MC treatment). Secondary objectives were response rate after any cycle ("best response"), number of patient with PFS after 12 months of treatment, and tolerance of MC treatment.

Patient accrual was planned according to a 2-step plan according to Kepner and Chang design. For an alpha risk at 10% and beta risk at 10% a maximum of 18 patients per group were recruited. Ten patients were recruited in the first stage and if the number of patients with progression-free survival after two cycles was equal to or greater than 2, eight additional patients would be included in this group, otherwise accrual for this group would be interrupted due to lack of efficacy. The treatment was considered efficacious if after 2 cycles of treatment, at least 6/18 patients (34%) were free of progression (CR, PR or SD).

Statistical analyses were done on all randomized subjects without any major protocol deviations who are evaluable for primary outcome. Patients had to have received at least 15 days of treatment. Data are summarized for categorical variables as number of patients (%) and continuous variables as median (interquartile range). All analyses were summarized using descriptive statistics. Time-to-event analysis were estimated using the Kaplan-Meier method. PFS was defined as the time from the first treatment dose until disease progression and global survival was defined as the time from the first treatment dose until death from any cause.

Patients who dropped out for any reason other than disease progression or death were censored using the last contact date (put an upper limit to 730 days). Statistical analysis were done using SAS version 9.4 (SAS Institute, Ca).

RESULTS

The study opened in January 2011, and enrollment was completed in March 2014. Central radiology review was completed in November 2016, and the last follow-up analysis was conducted in March 2017. Table 1 lists the characteristics of the 44 patients evaluable after two cycles over the 50 patients initially included : 9 in STS, 11 in BS, 11 in Misc., 19 patients in the NBL group (since at the end of the first stage, the progression-free rate allowed to include 8 additional patients). Six patients were retired from the per protocol population: one because of major lack of compliance (Misc.), one requiring emergency surgery (STS) and 4 because of study exit due to early progression (1 NBL, 1 STS, 1 BS and 1 Misc.).

Outcome

Twenty-four subjects (54%) successfully completed 2 cycles of the MC without clinical signs of PD. Median number of cycles was 2 (range 0.5-12). Twenty (46%) discontinued therapy due to evident PD. The clinical benefit rate after two cycle of treatment was 16 % (7/44 patients) with 4 patients in NBL group, 2 patients in STS group, none in BS group and 1 in Misc. group (TABLE 2). The 1-year PFS of the whole cohort was 6.8% and the 1-year OS was 55.3%;

In the NBL group, 4 out of 18 patients (22%) had SD as best response. Patients had previously received 4, 2 or 1 previous lines of treatment for a refractory or recurrent tumor (in first or second relapse) (TABLE 1). Three patients received 6 cycles of MC and progressed at the evaluation after cycle 6. For the 4^{th} patient with SD, treatment was interrupted by the treating physician after 6 months (3 cycles). Fourteen patients (78%) with NBL experienced PD within the first two cycles of MC. In this group of neuroblastoma patients, one-year PFS was 5.6% and one-year OS was 55.6%. (FIGURE 1)

Among the 7 patients with STS, only 2 (29%) did not progress after the first two cycles of MC. One-year PFS was 14.3% and the one-year OS was 47.6%.

After the two first cycles of MC, 8 patients (88.9%) with Misc. tumors progressed and 1 had SD. In this group, one-year PFS was 11.1% and one-year OS was 55.5%.

All the 10 patients with BS (8 osteosarcoma and 2 Ewing sarcoma) progressed after the two first cycles of MC. The one-year PFS was 0% and the one-year OS was 60%.

Toxicities

We decided to report toxicity results only on the per protocol population because there were no significant statistical differences between this population and the safety population concerning these data.

Acute toxicity was important: grade 3/4 toxicities occurred 99 times in 33 patients out of 44 (24 times were grade 4). Of these 33 patients, 15 had a grade 4 toxicity. Main toxicity was hematologic and among hematologic toxicities, neutropenia was the most common with 37 times of grade 3/4 neutropenia (13 grade 4) in 24 patients. Among these 24 patients, 10 patients had grade 4 toxicity. Grade 3/4 thrombocytopenia occurred 6 times in 6 patients, half of them had a grade 4 toxicity. Hepatic enzyme increased was the most common non hematologic toxicity and grade 3 hepatic enzyme increased occurred 7 times in 6 patients, there was no grade 4 hepatic toxicity. Other non-hematologic AE included grade 2 back pain, leg pain, fever chills, proteinuria, neuropathic pain, nausea, vomiting, constipation, paresthesia, headache, hematemesis and hypophosphatemia and grade 3 episode of pneumothorax (in a patient who had nephroblastoma with pulmonary metastasis) and somnolence. Details are reported on TABLE 3.

In NBL group, the main hematologic toxicity was neutropenia and grade 3/4 neutropenia occurred 17 times (8 grade 4) in 11 patients. Of these 11 patients, 6 had a grade 4 neutropenia. No patient had febrile neutropenia. The most common non hematologic toxicity was also increased hepatic enzyme. Among the 4 patients with prolonged stable disease, the first one had 5 episodes of grade 2 anemia, 2 episodes of grade 2 lymphopenia, 2 episodes of grade 2 neutropenia and 2 episodes of hepatic enzyme increase. The second one had 1 episode of grade 2 anemia, 1 episode of grade 2 hepatic enzyme increase, 1 episode of grade 2 abdominal pain. One patient had 3 episodes of grade 3 neutropenia, 3 episodes of grade 2 lymphopenia and 2 episodes of hepatic enzyme increase (1 grade 2 and 1 grade 3). The last one had 5 episodes of

grade 3/4 neutropenia (3 grade 4), 3 episodes of thrombocytopenia (2 grade 2 and 1 grade 3) and one episode of grade 3 hepatic enzyme increase.

Individual Cases

Concerning the STS group, two patients has prolonged SD. The first patient was an 8.5 year old girl with a high grade thoracic angiosarcoma with pulmonary metastasis who progressed after 6 cycles of treatment. After 2 cycles, the response was mixed with favorable evolution for any lesions but with appearance of other lesions.
The second patient was a 17-year old girl who had an epithelioid hemangioendothelioma of left wrist with hepatic, bone and pulmonary metastases at diagnosis. She previously had first line chemotherapy with Ifosfamide, Vincristine, Actinomycin D and Doxorubicin and relapsed 8 months after the end of the treatment. With MC, patient's disease was stabilized during 12 cycles of treatment (2 years) and remained stable 10 months after the completion of the treatment. After new progression she was then re-challenged with the same MC regimen, SD was obtained and lasted for another 1.5 years. After progression 3 more lines of chemotherapy were tried without success and the patient died 5 months after the end of MC regimen.

The patient who experienced a SD among Misc. group was a 6.5 years old boy with a myoepithelial carcinoma of the base of the skull. He was treated previously with 3 lines of chemotherapy without any response. He had a sub-total excision of his tumor and had proton therapy. The patient had metastatic relapse with costal, vertebral, iliac and pulmonary localizations. He received 6 cycles of MC (one year) with a moderate metabolic response on FDG-TEP scintigraphy and the patient was taken out of the study because of recurrent febrile episodes and neutropenia. Finally, the MC was resumed after a break but the patient relapsed after 2 cycles.

DISCUSSION

Finding new active combinations of treatment in refractory or recurrent pediatric tumors is an unmet need. Here, we report results for children with relapsing or refractory extracranial tumors included in a multicenter phase II clinical trial using a four-drug metronomic regimen based on three oral drugs (celecoxib, cyclophosphamide, and methotrexate) and one intravenous drug

(vinblastine).The choice of a MC in our pediatric population stands on previous studies and more recent pediatrics studies [25].First, the pilot study conducted by our team in 2008-2010 [8] suggested that a four-drug metronomic regimen with 8 weeks cycle using celecoxib, vinblastine, cyclophosphamide and methotrexate was well-tolerated and could be proposed to patients with refractory or recurrent solid tumors. In addition, several authors reported interesting results with different metronomic regimens [6-7-8-15-16-17-18-19-20]. Zapletatova et al. [6] reported good results with the COMBAT regimen based on an association of temozolomide, etoposide, celecoxib, vitamin D, fenofibrate and retinoid acid. In this cohort of 74 patients, the clinical benefit was 23% (PR-SD-CR). The two-year OS was 43.1%. The treatment was well-tolerated but hematologic toxicities grade III were found in 33% of the patients. Recently, a study [19] reported on 64 patients with refractory and recurrent solid tumors (STS, NBL, Misc., BS and brain tumor) using a combination of celecoxib, vinblastine, cyclophosphamide and methotrexate; the main differences with our study were doses of methotrexate and cyclophosphamide and the fact that a large number of patients had associated radiotherapy. This treatment lead to a better clinical benefit with 76% of patient with a PR or a SD. The one-year survival was 62% and toxicities (grade 1 and 2 included) were observed in 64% of the patients. In our study the clinical benefit was poor (16%), essentially concerned patient with NBL. The one-year OS was 55.3% and state III-IV toxicity concerned 75% of the patients. It can be partly explained by a heavily pre-treated population: 60% of them had 3 or more previous lines of chemotherapy (TABLE 1). Anyhow, even if MC with one or two agents is usually well tolerated, complex multidrug combinations may lead to severe toxicities [15-16].

The four-drug metronomic regimen reported did not have any efficacy for patients with BS (10) who progressed with MC. Similar results were found by Robison et al [8] in a phase II study with a metronomic regimen based on continuous oral celecoxib, thalidomide and fenofibrate with alternating 21-day cycles of low dose cyclophosphamide and etoposide. No patients among the 12 with BS were able to complete the MC and only one patient could be considered in SD. In addition, Pramanik et al. [26], compared MC and supportive care in progressive pediatric solid malignant tumors, and found that median PFS and OS were similar in both groups concerning the BS. Lastly, a recent study [27] investigating the efficacy of the addition of MC to standard chemotherapy versus standard chemotherapy alone in patients with non-metastatic high grade operable osteosarcoma, demonstrated that addition of MC with methotrexate and cyclophosphamide was not statistically superior to the standard treatment

without MC (5 year PFS = 61% vs 64%, p=0.395; 5year-OS = 76% vs 73%, p=0.539). Our study is consistent with these findings and we do not believe that this MC can be used for refractory/relapsing osteosarcomas.

Of note, the 3 cases that responded well displayed adult like tumors. We observed a surprising response in one of our patient in Misc. group with metastatic myoepithelial carcinoma. This patient was stabilized during one year with the MC, since we observed a significant metabolic response on FDG-TEP scan on the bone metastases and a volumetric stabilization on pulmonary and mediastinal nodules. In addition, the other patient who was durably stable had an epithelioid hemangioendothelioma. This response was probably mediated by the anti-angiogenic properties of MC. Interestingly, in vascular tumor like angiosarcoma, results of a pre-clinical study and small series of patients [28] are encouraging with a 100% response rate. Authors used a metronomic regimen containing propranolol and a metronomic combination of vinblastine and methotrexate that is quite similar to the metronomic backbone used in the study reported here. Of note, propranolol increased the sensitivity of immortalized and Nras-transformed endothelial cells to vinblastine by 2.7 to 4.5 folds, these results were confirmed in vitro using 3D tumor spheroid model (5000 BMST-Ras cells).

In the NBL sub-group, we observed sustained SD in 4 patients out of 18 patients. All patients were heavily pre-treated (up to 4 lines of previous chemotherapy) and had refractory metastatic diseases. In this sub-group, the one-year OS was 57%. This result is comparable to those reported by Bagatell et al [29] in their phase II study using combination of irinotecan and temozolomide with a one-year OS at 47%. In 2013, the TOTEM study [30] reported similar results with a treatment based on topotecan and temozolomide with a one-year-OS at 58%, but the one-year-PFS was higher at 42%. In a more recent study conducted in 2017 by Rajen Modi et al. [31], patients were treated by irinotecan, temozolomide and temsirolimus or dinutuximab. The one-year-OS were better at 64% or 88% respectively but both studies populations were not similar in terms of previous lines of treatment received. With the COMBAT metronomic regimen [6], patients with NBL had a median OS of 7.2 months. Only two patients out of 12 experienced a durable response, consistent with our results. Of note, in our study, despite the relatively high toxicity, no patients with NBL had an episode of febrile aplasia. Our four-drug MC regimen could be a good alternative to treat patients with high risk NBL in therapeutic failure despite immunotherapy with a better quality of life. Furthermore, MC might be considered an attractive option for lower-income countries. [32-33]

CONCLUSION

In conclusion, MC based on methotrexate-cyclophosphamide-vinblastine backbone displayed no anti-tumor efficacy in patients with recurrent or refractory BS. Concerning STS and Misc. tumor, larger number of patients would be necessary to know the efficiency of this type of treatment; this four-drug-metronomic regimen could be beneficial to some patients with NBL as 22% patients were stable under treatment for one year.
Additionally, MC shall be tested as a maintenance as historically done in leukemia [34] and more recently in rhabdomyosarcoma [35].

Acknowledgments, Conflicts of Interest, Funding

We are grateful to the patients and parents for their participation in this trial. This study was supported by “Fédération Enfants Cancer et Santé” and Institut National du Cancer PHRC-grant (INCa-DGOS). We are also most grateful to the Associations LN La Vie, Les copains de Charles, La Compagnie Apres la Pluie. We thank Mrs Estelle CHARLES for her contribution in data management and analysis.

LEGEND LIST

Figure 1: Progression-free survival and overall survival in the whole cohorte of extracerebral tumor (A), in neuroblastoma group (B) and progression-free survival in others tumors groups (C) in the patients included and treated with metronomic regimen. Graphs are estimated using Kaplan–Meier method.

TABLE 1 Demographic, Tumor, and Treatment Characteristics, Per Protocol Population n =44

	Neuroblastoma (n=18)	**Soft-tissue sarcoma (n=7)**	**Bone sarcoma (n=10)**	**Miscellaneous (n=9)**
Age at inclusion, y median [quartiles]	7.5 [5.0-10.5]	17.5 [9.5-19.0]	17.0 [15.5-18.5]	14.0 [9.5-17.5]
Sex, number (%) of female	10 (55.6)	4 (57.1)	7 (70.0)	5 (55.6)
Presence of metastasis, number (%)	16 (88.9)	5 (71.4)	4 (40.0)	6 (66.7)
Anterior surgery or radiotherapy, number (%)				
Only surgery	3 (16.7)	4 (57.1)	8 (80.0)	5 (55.6)
Only radiotherapy	3 (16.7)	1 (14.3)		
Surgery and radiotherapy	11 (61.1)	1 (14.3)	2 (20.0)	4 (44.4)
Any surgery and radiotherapy	1 (5.6)	1 (14.3)		
Number of relapse, median [quartiles]	1 [0 2]	0 [0 1]	1.5 [1 2]	2 [1 2]
Previous chemotherapy, number (%)				
1	2 (11.1)	3 (42.9)		
2	2 (11.1)	3 (42.9)	6 (60.0)	2 (22.2)
3	8 (44.4)	1 (14.3)	4 (40.0)	5 (55.6)
>3	6 (33.3)			2 (22.2)

Data are median [1st quartile – 3rd quartile] and n (%) of patients

TABLE 2 Treatment, Clinical Outcomes and Survival, Per Protocol Population n =44

	Neuroblastoma (n=18)	**Soft-tissue sarcoma (n=7)**	**Bone sarcoma (n=10)**	**Miscellaneous (n=9)**
Tumor status, number (%)				
Refractory tumors	2 (11.1)	5 (71.4)	1 (10.0)	4 (44.4)
Relapse	6 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)	1 (11.1)
Refractory relapse	10 (55.6)	1 (14.3)	7 (70.0)	4 (44.4)
Number of cycle of treatment, median [quartiles]	1.0 [0.5 1.5]	2.0 [2.0 5.5]	1.3 [0.5 1.5]	1.0 [0.5 2.0]
Response after 2 cycles of treatment, number (%)				
Without Progression	4 (22.2)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (22.2)
Progression	14 (77.8)	5 (71.4)	10 (100.0)	8 (77.8)
Median of PFS (days)	80.5	119	104.5	78

Data are median [1st quartile – 3rd quartile] and n (%) of patients

PFS : Progression-free survival

TABLE 3 Adverse Events, Per Protocol Population n = 44

Toxicity	Neuroblastoma (n=18)	Soft-tissue sarcoma (n=7)	Bone sarcoma (n=10)	Miscellaneous (n=9)	Total (n=44)
HEMATOLOGIC					
Neutropenia	**13 (72.2)**	**4 (57.1)**	**9 (90.0)**	**7 (77.8)**	**33 (75.0)**
Grade 3	5 (27.8)	3 (42.9)	4 (40.0)	2 (22.2)	14 (31.8)
Grade 4	6 (33.3)		2 (20.0)	2 (22.2)	10 (22.7)
Lymphopenia	**5 (27.8)**	**5 (71.4)**	**5 (50.0)**	**4 (44.4)**	**19 (43.2)**
Grade 3			2 (20.0)		2 (4.5)
Grade 4		2 (28.6)		2 (22.2)	4 (9.1)
Anaemia	**9 (50.0)**	**1 (14.3)**	**3 (30.0)**	**5 (55.5)**	**18 (36.4)**
Grade 3	3 (16.7)	1 (14.3)		2 (22.2)	6 (13.6)
Grade 4	1 (5.6)		1 (10.0)		2 (4.5)
Thrombocytopenia	**8 (44.4)**		**2 (20.0)**	**1 (11.1)**	**11 (18.2)**
Grade 3	2 (11.1)		1 (10.0)		3 (6.8)
Grade 4	3 (16.7)				3 (6.8)
Febrile bone marrow aplasia / neutropenia			**2 (20.0)**		**2 (4.5)**
Grade 3			2 (20.0)		2 (4.5)
NON HEMATOLOGIC					
Hepatic enzyme increased	**8 (44.4)**	**2 (28.6)**	**3 (30.0)**	**1 (11.1)**	**14 (31.8)**
Grade 3	4 (22.2)	1 (14.3)	1 (10.0)		6 (13.6)
Asthenia	**1 (5.6)**	**1 (14.3)**	**1 (10.0)**		**3 (6.8)**
Grade 3	1 (5.6)				1 (2.3)
Abdominal pain	**3 (16.7)**				**3 (6.8)**
Other Adverse Event	**5 (27.8)**	**2 (28.6)**	**4 (40.0)**	**5 (55.6)**	**16 (36.4)**
Grade 3			1 (10.0)	1 (11.1)	2 (4.5)

Data are number (percentages) of patients, line referring to the preferred term includes grade 2, grade 3 and grade 4.

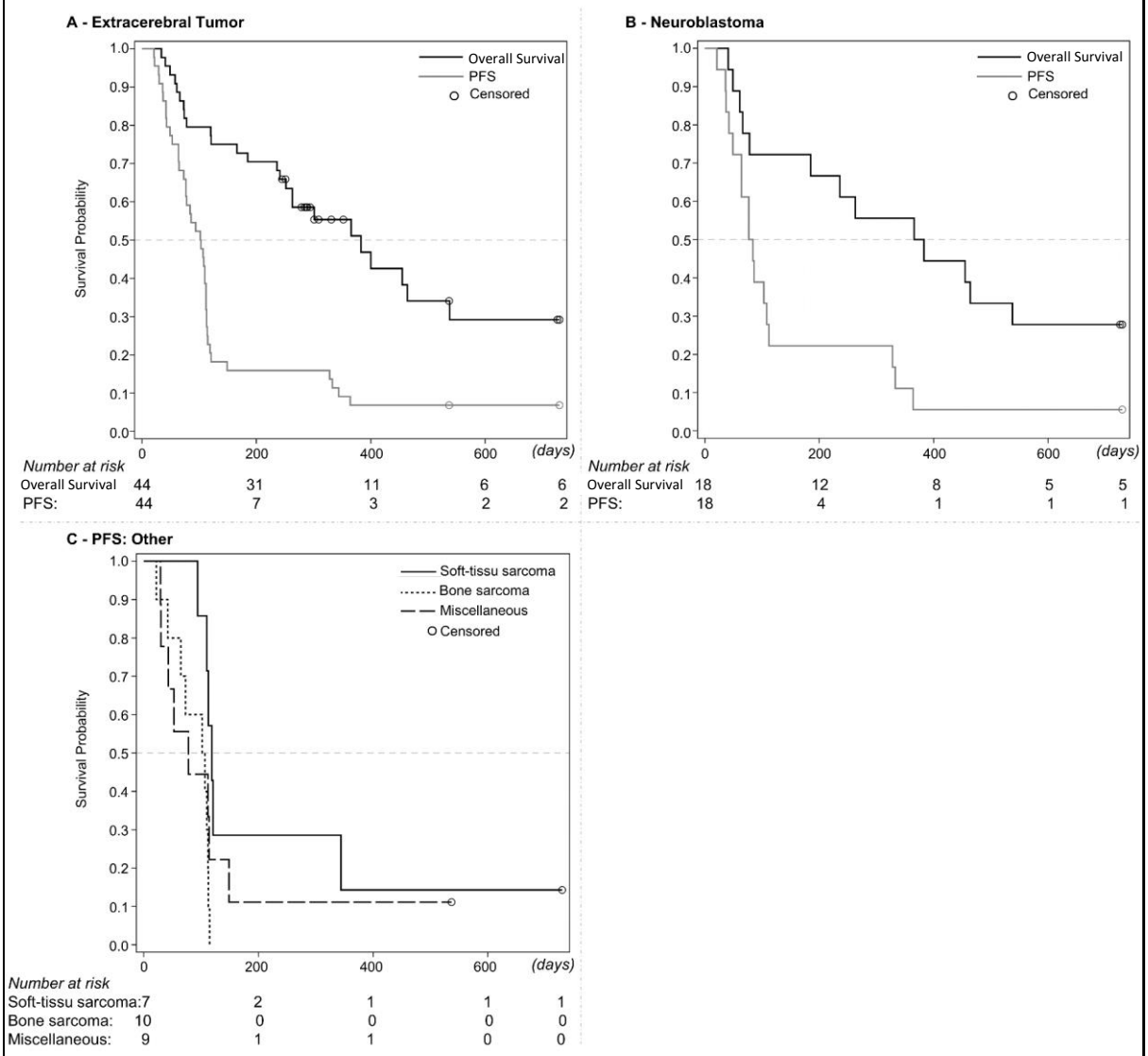


Figure 1 : Progression-free survival and overall survival in the whole cohorte of extracerebral tumor (A), in neuroblastoma group (B) and progression-free survival in others tumors groups (C) in the patients included and treated with metronomic regimen.
Graphs are estimated using Kaplan–Meier method.

VIII. REFERENCES

1) Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M: Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. Lancet 2004; 364(9451) : 2097-2105
2) Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. Nature Reviews Clinical Oncology 2010;7(8):455-65
3) Perroud HA, Alasino CM, Rico MJ, Mainetti LE, Queralt F, Pezzotto SM, Rozados VR, Scharovsky OG. Metastatic breast cancer patients treated with low-dose metronomic chemotherapy with cyclophosphamide and celecoxib: clinical outcomes and biomarkers of response. Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 77(2):365-74
4) Salem DA, Gado NM, Abdelaziz NN, Essa AE, Abdelhafeez ZM, Kamel TH. Phase II trial of metronomic chemotherapy as salvage therapy for patients with metastatic breast cancer. J Egypt Natl Canc Inst. 2008; 20(2):134-40
5) Nelius T, Rinard K, Filleur S. Oral/metronomic cyclophosphamide-based chemotherapy as option for patients with castration-refractory prostate cancer: review of the literature. Cancer Treat Rev. 2011; 37(6):444-55
6) Zapletalova D, André N, Deak L, Kyr M, Bajciova V, Mudry P, Dubska L, Demlova R, Pavelka Z, Zitterbart K, Skotakova J, Husek K, Martincekova A, Mazanek P, Kepak T, Doubek M, Kutnikova L, Valik D, Sterba J. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. Oncology. 2012; 82(5):249-60
7) Kieran MW, Turner CD, Rubin JB, Chi SN, Zimmerman MA, Chordas C, Klement G, Laforme A, Gordon A, Thomas A, Neuberg D, Browder T, Folkman J. A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2005; 27(11):573-81
8) Robison NJ, Campigotto F, Chi SN, Manley PE, Turner CD, Zimmerman MA, Chordas CA, Werger AM, Allen JC, Goldman S, Rubin JB, Isakoff MS, Pan WJ, Khatib ZA, Comito MA, Bendel AE, Pietrantonio JB, Kondrat L, Hubbs SM, Neuberg DS, Kieran MW. A phase II trial of multi-agent oral anti-angiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer. Pediatr Blood Cancer. 2014; 61(4):636-42

9) André N, Rome A, Coze C, Padovani L, Pasquier E, Camoin L, Gentet JC. Metronomic etoposide/cyclophosphamide/celecoxib regimen given to children and adolescents with refractory cancer: a preliminary monocentric study. Clin Ther. 2008; 30(7):1336-40.
10) Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, Zorzino L, Masci G, Nolè F, Peruzzotti G, Robertson C, Orlando L, Cinieri S, de BF, Viale G, Goldhirsch A. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. Ann Oncol. 2002; 13(1):73-80.
11) Pasquier E, André N, Braguer D. Targeting microtubules to inhibit angiogenesis and disrupt tumour vasculature: implications for cancer treatment. Curr Cancer Drug Targets. 2007; 7(6):566-581.
12) Tanaka H, Matsushima H, Nishibu A, Clausen BE, Takashima A. Dual therapeutic efficacy of vinblastine as a unique chemotherapeutic agent capable of inducing dendritic cell maturation. Cancer Res. 2009; 69(17):6987-94.
13) Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. Nat Rev Cancer. 2004; 4(6):23-36.
14) Ponthan F, Wickström M, Gleissman H, Fuskevåg OM, Segerström L, Sveinbjörnsson B, Redfern CP, Eksborg S, Kogner P, Johnsen JI. Celecoxib prevents neuroblastoma tumor development and potentiates the effect of chemotherapeutic drugs in vitro and in vivo. Clin Cancer Res. 2007; 13(3):1036-44.
15) Porkholm M, Toiviainen-Salo S, Seuri R, Lönnqvist T, Vepsäläinen K, Saarinen-Pihkala UM, Pentikäinen V, Kivivuori SM. Metronomic therapy can increase quality of life during paediatric palliative cancer care, but careful patient selection is essential. Acta Paediatr. 2016; 105(8):946-51.
16) Andre N, Pasquier E. Metronomics during palliative care in paediatric oncology? For sure! But handle me with care. Acta Paediatr. 2016;105(8):874-5
17) Sterba J, Valik D, Mudry P, Kepak T, Pavelka Z, Bajciova V, Zitterbart K, Kadlecova V, Mazanek P. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study. Onkologie. 2006; 29:308-313.
18) Choi JMR, Kamani N, La Fond D, Packer RJ, Santi MR, Macdonald TJ. Feasibility of metronomic maintenance chemotherapy following high-dose chemotherapy for malignant central nervous system tumors. Pediatr Blood Cancer. 2008; 50(5):970-975.

19) Ali AM, El-Sayed MI. Metronomic chemotherapy and radiotherapy as salvage treatment in refractory or relapsed pediatric solid tumours. Curr Oncol. 2016; 23(3):e253-9.

20) Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW, Azizi AA, Prucker C, Czech T, Dieckmann K, Schmook MT, Haberler C, Leiss U, Slavc I. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. Pediatr Blood Cancer. 2012; 59(3):511-7.

21) Verschuur A, Heng-Maillard MA, Dory-Lautrec P, Truillet R, Jouve E, ChastagnerP, Leblond P, Aerts I, Honore S, Entz-werle N, SirventN, Corradini N, Gentet JC, Andre N. Paediatric metronomic four-drug metronomic regimen has anti-tumour activity in pediatric low-grade glioma; the results of a phase II clinical trial. Front. Pharmacol. 9:00950.

22) World Health Organization (1979) WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Publication No. 48, Geneva

23) Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer. 1981; 47(1):207–214

24) Cohn, S. L. et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol. 2009; 27(2):289–297

25) André N, Carré M, Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? Nat Rev Clin Oncol. 2014; 11(7):413-31

26) Pramanik R, Agarwala S, Gupta YK, Thulkar S, Vishnubhatla S, Batra A, Dhawan D, Bakhshi S. Metronomic Chemotherapy vs Best Supportive Care in Progressive Pediatric Solid Malignant Tumors: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017; 3(9):1222-1227

27) Senerchia AA, Macedo CR, Ferman S, Scopinaro M, Cacciavillano W, Boldrini E,Lins de Moraes VL, Rey G, de Oliveira CT, Castillo L, Almeida MT, Borsato ML,Lima E, Lustosa D, Barreto JH, El-Jaick T, Aguiar S, Brunetto A, Greggiani L,Cogo-Moreira H, Atallah A, Petrilli AS. Results of a randomized, prospective clinical trial evaluating metronomic chemotherapy in nonmetastatic patients with high-grade, operable osteosarcomas of the extremities: A report from the Latin American Group of Osteosarcoma Treatment. Cancer. 2017; 123(6):1003-1010. Erratum in: Cancer. 2018 Apr

28) Pasquier E, André N, Street J, Chougule A, Rekhi B, Ghosh J, Philip DSJ, Meurer M, MacKenzie KL, Kavallaris M, Banavali SD. Effective Management of Advanced Angiosarcoma by the Synergistic Combination of Propranolol and Vinblastine-based Metronomic Chemotherapy: A Bench to Bedside Study. EBioMedicine. 2016; 6:87-95

29) Bagatell R, London WB, Wagner LM, Voss SD, Stewart CF, Maris JM, Kretschmar C, Cohn SL. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol. 2011; 29(2):208-13
30) Di Giannatale A, Dias-Gastellier N, Devos A, Mc Hugh K, Boubaker A, Courbon F, Verschuur A, Ducassoul S, Malekzadeh K, Casanova M, Amoroso L, Chastagner P, Zwaan CM, Munzer C, Aerts I, Landman-Parker J, Riccardi R, Le Deley MC, Geoerger B, Rubie H. Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: a European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOP-European Neuroblastoma study. Eur J Cancer. 2014; 50(1):170-7
31) Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, Yu AL, London WB, Shulkin BL, Parisi MT, Servaes SE, Diccianni MB, Sondel PM, Bender JG, Maris JM, Park JR, Bagatell R. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(7):946-957
32) Traore F, Diawara M, Pasquier E, André N.Children Treated With Metronomic Chemotherapy in a Low-income Country: METRO-MALI-01. Pediatr Hematol Oncol. 2011; 33(1);31-4
33) Muthusamy P, Chary KV, Nalini GK. Metronomic Chemotherapy: Seems Prowess to Battle against Cancer in Current Scenario. J Clin Diagn Res. 2016 Nov; 10(11):FC09-FC13
34) Andre N, Cointe S, Barlogis V, Arnaud L, Lacroix R, Pasquier E, Dignat-George F, Michel G, Sabatier F. Maintenance chemotherapy in children with ALL exerts metronomic-like thrombospondin-1 associated anti-endothelial effect. Oncotarget. 2015; 6(26):23008-14
35) Admiraal R, van der Paardt M, Kobes J, Kremer LC, Bisogno G, Merks JH. High-dose chemotherapy for children and young adults with stage IV rhabdomyosarcoma. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (12):CD006669.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre