HAL
open science

Complications à long terme chez les patients traités pour un neuroblastome dans l'enfance, étude d'une cohorte régionale française

Gaëlle Stofleth

▶ **To cite this version:**

Gaëlle Stofleth. Complications à long terme chez les patients traités pour un neuroblastome dans l'enfance, étude d'une cohorte régionale française. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02113877

HAL Id: dumas-02113877

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02113877

Submitted on 29 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.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2019

COMPLICATIONS A LONG TERME CHEZ LES PATIENTS TRAITES POUR UN NEUROBLASTOME DANS L'ENFANCE, ETUDE D'UNE COHORTE REGIONALE FRANÇAISE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Gaëlle STOFLETH

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 10/04/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mr le Professeur DEBILLON

Membres :

Mr le Professeur PLANTAZ (directeur de thèse)

Mr le Professeur PIOLAT

Mme le Docteur ARMARI-ALLA

Mme le Docteur BOBILLIER CHAUMONT

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologique Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury de thèse, vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail, je vous en remercie très sincèrement.

Mr le Professeur Plantaz, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse. Merci de votre soutien tout au long de mon parcours dans l'oncohématologie pédiatrique, de m'avoir fait confiance et formée dans ce domaine.

Mr le Professeur Debillon, je vous remercie pour votre disponibilité et votre encadrement durant de mon internat de pédiatrie, et pour votre investissement dans la formation de chacun. Merci de votre confiance et des opportunités que vous proposez pour toujours contribuer à faire de nous des meilleurs pédiatres.

Mr le Professeur Piolat, je vous remercie pour l'attention que vous portez à ce travail de thèse et pour votre bienveillance au quotidien auprès des patients et de vos collègues.

Corinne et Séverine c'est lors des stages à vos cotés que j'ai découvert l'onco-hémato et tout de suite aimé cette spécialité si riche, merci de m'avoir fait partager votre attrait pour ce domaine.
Merci à toutes les deux pour votre disponibilité, votre dynamisme, votre gentillesse et vos conseils tout au long de mon internat. Merci d'être présentes pour cette dernière étape de ma vie d'interne.

Merci aussi à tous les autres médecins des services d'oncohématologie pédiatrique, les semestres à vos côtés m'ont tellement apporté pour ma formation médicale et sur le plan humain.

Je remercie également le Docteur Claire Berger et Léonie Casagranda pour l'accès aux données de ce travail de thèse et pour leur aide apportée lors de sa réalisation.

Merci aux Michels pour tout ce que l'on partage depuis 10 ans malgré les distances, merci pour ce petit grain de folie qui nous caractérise tous ensemble. Bastien, Delphine, Eva, Gaëlle, Jessica, Joséphine, Marianne, Marine G, Marine P, Marjorie, Martin, Mathieu, Raphaël, Robin, Umberto et Yoann, et tous les bébés qui viennent agrandir la tribu, chaque instant passé avec vous est du bonheur. Je vous aime !

Merci à mes chères co-internes de promo, Sophie, Charlotte, Pauline, Irène, Camille, Claire-Sophie, Marie B, pour cet internat partagé toutes ensemble, vous êtes surtout devenues des amies, dommage que l'éloignement nous empêche de nous voir aussi souvent qu'on le souhaiterait pour certaines. Merci aux autres co-internes de la pédiatrie Ambre, Blandine, Elise, Julia, et toutes les autres, nous sommes bien plus que des collègues. Merci à toutes, je suis vraiment contente d'avoir vécu ces années d'internat avec vous, et j'espère que ces moments ensemble continueront encore longtemps.

Merci à toutes les équipes médicales et soignantes rencontrées aux cours de ces années, à Annecy, en HDJ, en néonatologie, à l'IHO, en réanimation pédiatrique, à Marseille, en pédiatrie polyvalente et enfin du côté des adultes en hémato 5è C. Vous avez tous et toutes contribué à me former, à faire de moi un meilleur médecin, et à me faire aimer de plus en plus la pédiatrie ! Merci à mes co-internes de chaque stage pour les moments partagés, et en particulier à Natacha pour ces 6 derniers mois de vieilles internes, c'était vraiment chouette.

Merci aux collègues rencontrés lors de mon année de Master 2, Benjamin, Claire et David en particulier, ce fut une parenthèse très enrichissante. Un grand merci surtout à Maud, ancienne camarade de promo devenue une vraie amie.

Merci à mes familles, coté Stofleth et coté Vincent, pour leur présence tout au long de ma vie et en particulier mes grands-parents Colette, Ginette et Jean Claude.

Merci à mes parents et à mes frères Nathaël et Rémy pour votre présence à mes côtés et vos encouragements à chaque étape de ma vie.
Maman, Papa, l'amour, la confiance et le soutien inconditionnel que vous me portez chacun de votre côté depuis toujours sont inestimables, jamais je n'aurais pu devenir qui je suis aujourd'hui sans vous. Merci pour la force de caractère et les qualités humaines que vous m'avez transmis.

Table des matières

LISTE DES ABBREVIATIONS 9
I. Introduction 10
1. Généralités sur les cancers pédiatriques 10
2. Le neuroblastome 11
3. Objectifs de l'étude 13
II. Matériel et méthode 14
III. Résultats 18
1. Caractéristiques des patients 18
2. Séquelles physiques à long terme 20
a) Fréquence et sévérité des séquelles physiques 20
a) Description des séquelles physiques 22
b) Formes cliniques particulières de neuroblastome 24
3. Séquelles physiques en fonction du traitement reçu 25
4. Complications psychiatriques 27
5. Qualité de vie 29
6. Devenir socio-professionnel 29
IV. Discussion 31
V. Conclusion 39
BIBLIOGRAPHIE 40
ANNEXES 45
ABSTRACT 48
RESUME 49

Liste des figures et tableaux

Figure 1 - Diagramme de flux de la participation 15
Figure 2 - Fréquence des séquelles physiques 20

Tableau 1. Caractéristiques générales des patients 19
Tableau 2. Fréquence et sévérité des complications à long terme (patients = 40) 21
Tableau 3. Séquelles observées en fonction du traitement reçu (patients = 40) 26
Tableau 4. Fréquence des troubles psychiatriques (patients = 34) 28

LISTE DES ABBREVIATIONS

ARCERRA = Association du Registre des Cancers de l'Enfant de la Région Rhône-Alpes

CBH = Syndrome de Claude Bernard Horner

CCSS = Childhood Cancer Survivor Study

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

CSH = Cellules Souches Hématopoïétiques

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

EDM = Episode Dépressif Majeur

EI = Effet Indésirable

GH = Hormone de croissance

ICCC-3 = International Classification of Childhood Cancer, third revision

ICT = Irradiation Corporelle Totale

IDRF = Image-defined Risk Factors

IMC = Indice de Masse Corporelle

INSS = International Neuroblastoma Staging System

IRNGSS = International Neuroblastoma Risk Group Staging System

MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview

NS = Non Significatif

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PCS-ESE = Nomenclatures des professions et catégories socioprofessionnelles des emplois salariés des employeurs privés et publics

SF-36 = Short Form 36 health survey

SFCE = Société Française des Cancers de l'Enfant

SOM = Syndrome Opso-Myoclonique

I. Introduction

1. Généralités sur les cancers pédiatriques

Les cancers pédiatriques sont des pathologies rares, ils représentent 1% de l'ensemble des cancers. En France, cela correspond à environ 1700 nouveaux cas par an, les plus fréquents étant les leucémies (29%) et les tumeurs du système nerveux central (22%) (1,2). Depuis plusieurs décennies, grâce aux progrès thérapeutiques et à l'amélioration des soins de support pour la prise en charge des enfants et adolescents atteints de ces maladies, le taux de survie à 5 ans est en augmentation et a atteint 75% en 2000, tous cancers pédiatriques confondus (3,4). En conséquence, aujourd'hui en France, environ 1 adulte sur 850 a été traité pour un cancer durant son enfance.

Les traitements nécessaires pour obtenir ces progrès en termes de survie sont très variés et dépendent du type et du stade du cancer ainsi que de l'âge des patients. Les schémas de traitements combinent, selon ces caractéristiques, chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie, chacun d'eux pouvant générer des complications à long terme. Par exemple, la radiothérapie dans l'enfance peut être responsable d'anomalies endocriniennes, de troubles de la croissance osseuse ou de risques augmentés de seconds cancers. Les chimiothérapies exposent à de nombreux effets toxiques spécifiques en fonction des classes thérapeutiques, comme le risque d'ototoxicité pour les sels de platine, de cardiomyopathie après exposition aux anthracyclines, ou encore d'hémopathie secondaire (leucémie aigüe myéloblastique principalement) après un traitement par agents alkylants (5–8). Enfin, la chirurgie peut être responsable de complications comme des séquelles musculo-squelettiques ou de croissance, ainsi que de sacrifices d'organes adjacents à la tumeur. Toutes ces complications induisent une morbidité significative et peuvent nécessiter des soins spécifiques à long terme (9).

De plus, dans les cas de cancers pédiatriques, les risques de séquelles à long terme consécutives à ces traitements peuvent être amplifiés puisque les patients reçoivent ces traitements alors que leur organisme est en pleine croissance, parfois à des âges très jeunes avant l'apprentissage du

langage par exemple. La plupart du temps, la maladie et les traitements nécessitent des hospitalisations répétées qui interfèrent avec les processus d'apprentissages et la scolarisation des enfants et adolescents (10).

Actuellement, tous cancers pédiatriques confondus, 40% des survivants d'un cancer dans l'enfance déclarent souffrir de problèmes de santé chroniques persistants à cinq ans du diagnostic. Ce pourcentage augmente avec le temps à l'âge adulte sans jamais atteindre de plateau (5,11). Les affections rapportées peuvent être des séquelles physiques, psychologiques ou psychiatriques ; les patients décrivent un impact sur différents domaines de leur vie comme leur niveau d'études, leur activité professionnelle, leur vie sociale et leur qualité de vie en général (12,13).

2. Le neuroblastome

Chez l'enfant, le neuroblastome est le cancer solide le plus fréquent après les tumeurs cérébrales. Il représente 8% des tumeurs pédiatriques (1). Son incidence est de 11.8 par millions d'enfants de moins de 15 ans, ce qui correspond en France à 150 nouveaux cas par an, avec un sexe ratio masculin/féminin de 1.1, et une survie globale à cinq ans de 74% (4).

Le neuroblastome est le principal représentant de la famille des tumeurs neuroblastiques périphériques, qui contient également les ganglio-neuromes et les paragangliomes, toutes ces entités se prenant en charge selon des modalités similaires. Ces tumeurs se développent à partir des structures du système nerveux sympathique, c'est-à-dire les glandes surrénales ou les ganglions paravertébraux situés sur toute la hauteur du rachis, avec une prédominance à l'étage abdominal.

Le neuroblastome est une tumeur embryonnaire, et par conséquent survient le plus fréquemment dans les premières années de vie des enfants, parfois même dès la période anténatale. L'âge moyen au diagnostic est de 18 mois, et 90% des neuroblastomes surviennent avant l'âge de cinq ans (14,15). C'est une pathologie complexe caractérisée par une extrême

hétérogénéité clinique et évolutive, allant des tumeurs localisées de bas risque dont la survie à cinq ans est supérieure à 95%, aux formes métastatiques agressives pour lesquelles la survie reste inférieure à 40% malgré un traitement très intensif (16). Selon la classification International Neuroblastoma Staging System (INSS) utilisée dans les années 1990 (17), les neuroblastomes de stade I ou II sont des tumeurs localisées, les stades III présentent une extension locorégionale non opérable d'emblée et les stades IV sont des formes agressives métastatiques (osseuses, médullaires, hépatiques, cutanées ou ganglionnaires à distance) de pronostic défavorable. Les stades IVs sont des formes particulières du nourrisson de moins de 18 mois avec métastases cutanées, hépatiques et médullaires de pronostic favorable qui peuvent régresser spontanément et ne nécessitent pas de traitement intensif. L'amplification de l'oncogène N-Myc dans la tumeur est un facteur pronostic défavorable majeur recherché au diagnostic.

Les grands principes du traitement des neuroblastomes sont établis depuis plusieurs décennies. La stratification du risque au diagnostic et le choix du traitement se font en fonction de l'âge, du stade de la tumeur, de l'opérabilité initiale, du statut N-Myc et de l'histologie. Pour les stades localisés I-II et les stades IVs, le traitement peut consister en une simple surveillance, une chirurgie d'exérèse seule ou associée à une chimiothérapie standard. Les stades III requièrent une chimiothérapie standard pré ou post opératoire. Les maladies de haut risque stade IV et/ou avec amplification de N-Myc relèvent d'une intensification thérapeutique par chimiothérapie haute dose, avec ou sans irradiation corporelle totale (ICT), suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Celle-ci est combinée avec d'autres modalités de traitement pouvant associer chimiothérapie standard, chirurgie, radiothérapie focale et immunothérapie.

Deux formes cliniques particulières de neuroblastomes sont à souligner, puisqu'elles peuvent être responsables de complications spécifiques indépendamment des autres caractéristiques de la maladie. Les neuroblastomes en sablier présentent une extension intra-canalaire de la tumeur primitive à travers les foramens intravertébraux à l'origine d'une compression médullaire extra-

durale avec déficit neurologique (18). Les syndromes opso-myocloniques (SOM) sont des syndromes paranéoplasiques pouvant être présents au diagnostic, caractérisés par des troubles neurologiques à type d'opsoclonies, de myoclonies, d'ataxie cérébelleuse et de troubles du comportement ou des apprentissages. Ces symptômes peuvent persister même après la guérison du neuroblastome, avec un impact significatif à long terme sur la vie de ces patients (19).

En raison de l'âge souvent très jeune auquel ils ont été traités, on peut craindre une incidence plus élevée de séquelles à long terme chez les survivants d'un neuroblastome. Les études antérieures rapportent de nombreuses complications à long terme, dont les plus importantes sont la surdité, les atteintes musculo-squelettiques et neurologiques, les troubles endocriniens et les risques augmentés de cancer secondaire (20–24). Ces études sont conduites sur des cohortes d'effectifs variables, souvent par groupes de patients classés selon le niveau de risque de leur maladie (patients de haut risque pour beaucoup d'entre elles) ou selon un protocole précis de traitement. A l'inverse, d'autres études se focalisent sur un type particulier de complication à long terme, comme les cancers secondaires ou les séquelles endocriniennes. Peu d'études populationnelles globales incluent également les patients guéris de leur neuroblastome par des traitements moins intensifs ou de la chirurgie seule.

3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de décrire les séquelles physiques à long terme chez des patients adultes survivants d'un neuroblastome dans leur enfance, et d'évaluer leur corrélation avec le type de traitement reçu, chirurgie et/ou chimiothérapie et/ou radiothérapie. Les objectifs secondaires étaient de décrire chez ces anciens patients devenus adultes les complications psychiatriques à long terme, la qualité de vie au moyen d'une auto-évaluation et le devenir socio-démographique.

II. Matériel et méthode

Le registre des cancers de l'enfants de la région Rhône-Alpes (ARCERRA Association du Registre des Cancers de l'Enfant de la Région Rhône-Alpes), établi depuis 1987, inclut tous les patients diagnostiqués avec un cancer primaire (tumeur solide maligne, tumeur cérébrale bénigne ou maligne, hémopathie maligne) survenu avant l'âge de 15 ans, et traités au sein des service d'oncohématologie des CHU de Lyon, Grenoble, Saint-Etienne et Clermont-Ferrand. Environ à 150 nouveaux cas par an sont enregistrés. Pour chaque patient, sont répertoriés les caractéristiques générales au diagnostic (âge, sexe, lieu de traitement…), le type de cancer selon la classification internationale International Classification of Childhood Cancer, third revision (ICCC-3) (25) ainsi que son stade et les thérapeutiques reçues (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie).

Une étude de cohorte prospective multicentrique a été menée avec pour objectif d'évaluer les complications à long terme chez tous les patients survivants d'un cancer survenu dans l'enfance et pris en charge dans l'un de ces 4 services d'oncohématologie pédiatrique de la région Rhône-Alpes Auvergne. Les patients traités pour une leucémie aiguë étaient exclus du fait de l'existence d'une cohorte nationale française de suivi à long terme spécifique.

Deux cohortes consécutives ont été établies à partir des patients du registre ARCERRA, la première incluant les patients avec un diagnostic de cancer survenu entre 1987 et 1992 et contactés pour l'étude entre 2011 et 2014, et la seconde incluant les patients avec un diagnostic de cancer entre 1993 et 1999 et contactés pour l'étude entre 2015 et 2017. Les critères d'inclusion étaient d'être vivant au 1er mai 2011 pour la première cohorte et au 18 septembre 2015 pour la seconde cohorte, et d'être âgé de 18 ans ou plus. Les patients étaient tout d'abord contactés par courrier pour leur présenter l'étude et ses objectifs. En cas d'accord de participation à l'étude, les étapes successives étaient un auto-questionnaire à remplir, une consultation médicale spécialisée par un pédiatre oncologue et un entretien avec un psychologue.

A partir de ces 2 cohortes successives comprenant respectivement 508 et 544 patients, nous avons extrait les patients traités pour un neuroblastome ou une tumeur neuroblastique périphérique dans leur enfance, soit 125 patients survivants au total (Fig 1). Sur la période 1987 - 1999, 175 patients avaient été enregistrés par le registre ARCERRA pour ces pathologies. Le taux de survie de cette population était donc de 71.4% à l'âge adulte. Le taux de participation à l'étude était de 32% avec, pour la première cohorte, 24 participants pour 65 patients éligibles (soit 37%) et pour la seconde cohorte, 16 participants pour 60 patients éligibles (soit 27%).

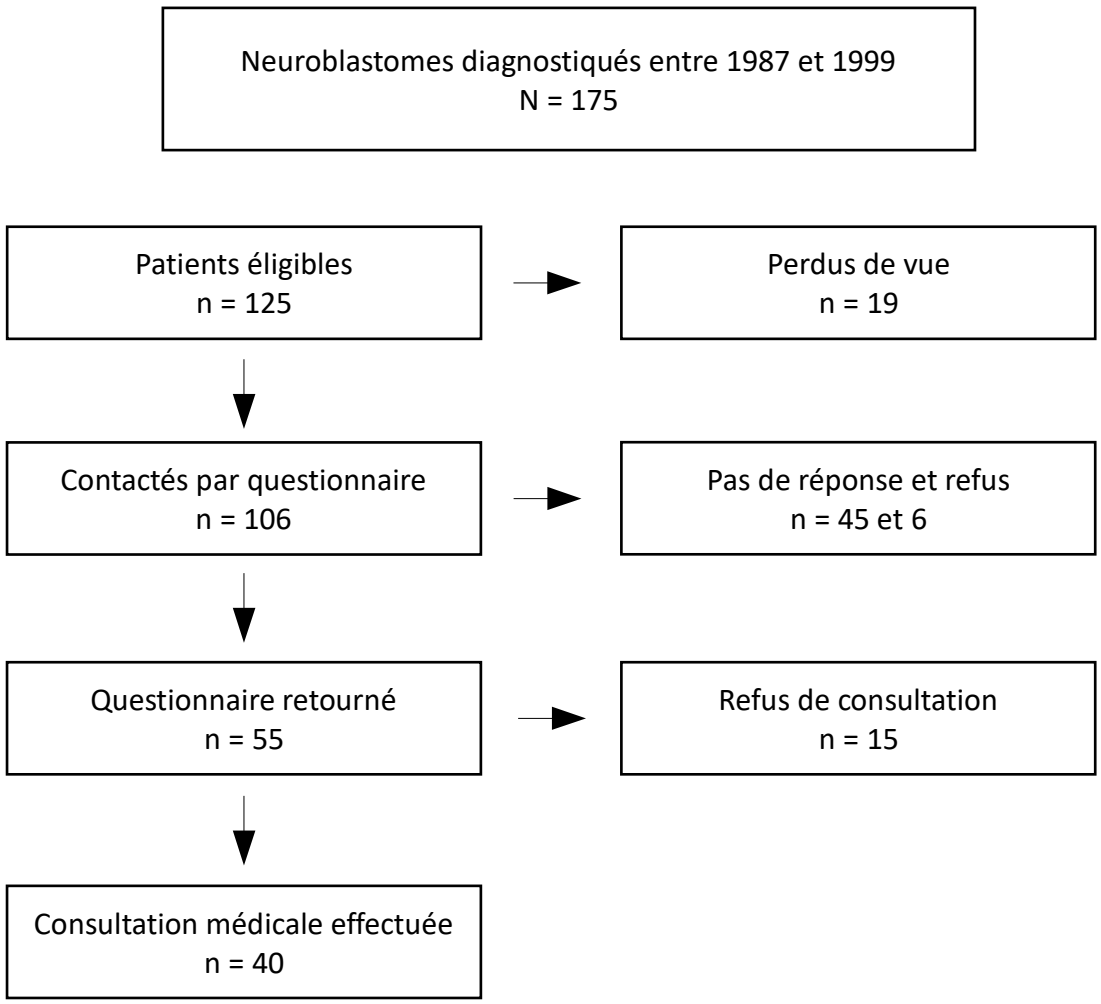


Figure 1 - Diagramme de flux de la participation

Les données médicales concernant les caractéristiques initiales du patient, de sa maladie et le traitement reçu étaient issues du registre ARCERRA, pour chaque survivant d'un neuroblastome participant ou non à l'étude de suivi à long terme.

Les données concernant les séquelles physiques à long terme des patients participant à l'étude étaient reportées par le médecin oncologue pédiatre à l'issue de la consultation médicale. Le devenir psychopathologique des patients était apprécié au moyen d'une hétéroévaluation standardisée au cours d'un entretien avec une psychologue en utilisant le questionnaire Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (26), puis comparé avec les résultats d'une cohorte de survivants de tous cancers pédiatriques (27) et avec ceux de la population générale française estimés à partir de deux études (28)(29).

Toutes les complications à long terme ont été enregistrées et gradées rétrospectivement selon leur sévérité en utilisant l'échelle internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 4), pour laquelle le grade 1 correspond à un effet indésirable (EI) léger, le grade 2 à un EI modéré, le grade 3 à un EI sévère et le grade 4 à un EI mettant en jeu le pronostic vital (30).

Les données socio-démographiques étaient recueillies par auto-questionnaire. La qualité de vie était évaluée par le questionnaire standardisé international SF-36 qui prend en compte différentes dimensions physiques et mentales et permet de calculer un score de qualité de vie (échelle de 0 à 100) (31,32).

Chacun des participants était majeur au moment de l'étude et avait donné son consentement écrit pour sa participation. Toutes les données de cette étude ont été anonymisées selon les recommandations établies par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Cette étude avait reçu l'approbation adéquate des comités d'éthiques selon les recommandations de bonnes pratiques cliniques.

Les analyses statistiques de cette étude étaient principalement descriptives du fait de l'effectif de notre population. Nous avons utilisé le test du Chi 2 pour caractériser et comparer les populations (test exact de Fisher en remplacement en cas d'effectif insuffisant) et l'analyse de variance (ANOVA) pour étudier la corrélation entre le traitement reçu et les séquelles rapportées. Une p-value inférieure ou égale à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Outre l'objectif scientifique et épidémiologique d'amélioration des connaissances pour la prise en charge des patients atteints d'un neuroblastome dans l'enfance, cette étude avait également pour but d'apporter un bénéfice direct pour le patient et son suivi médical. En effet, lors de la consultation médicale, les patients recevaient des informations orales concernant leur pathologie et les traitements suivis, ainsi que les fiches de recommandation de suivi établies par la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE). Une prescription d'examens complémentaires était proposée par le médecin si ceux-ci étaient jugés nécessaires. Enfin, à l'issue de la consultation, un compte rendu était remis au patient, pour lui-même ainsi que son médecin traitant, concernant les risques de complications à long terme et le suivi personnalisé nécessaire le cas échéant.

III. Résultats

1. Caractéristiques des patients

Dans cette étude, nous avons inclus 40 patients pris en charge pour une tumeur neuroblastique périphérique dans l'enfance, 34 avec un diagnostic de neuroblastome, quatre avec un diagnostic de ganglioneuroblastome, et deux avec un diagnostic de paragangliome malin. Le tableau 1 présente les caractéristiques initiales des 40 patients inclus ainsi que des 85 patients survivants mais non participants à l'étude.

Pour les patients inclus, l'âge médian au diagnostic était de 1.1 an, le délai médian de recul depuis le diagnostic était de 20.5 ans et la majorité étaient de sexe féminin. La localisation du neuroblastome était le plus souvent surrénalienne (47.5%). Dix-sept patients (42.5%) avaient une tumeur localisée de stade I ou II et sept patients (17.5%) présentaient une tumeur métastatique de haut risque stade IV. Treize patients étaient traités par chirurgie seule. Vingt patients avaient reçu un schéma de chimiothérapie standard comprenant, selon le stade de la tumeur et les protocoles en cours, Cyclophosphamide, Vincristine, Etoposide, Adriamycine, Carboplastine et/ou Cisplatine, en association avec la chirurgie sauf pour un patient. Six patients de haut risque avaient reçu une intensification thérapeutique avec chimiothérapie haute dose par Melphalan et irradiation corporelle totale (n=2) ou Melphalan et Busulfan (n=4) suivie d'une autogreffe de CSH. Trois d'entre eux avaient également reçu une irradiation focale, et tous avaient eu une chirurgie d'exérèse tumorale. Ces six patients ont été associés au sein d'un même groupe intitulé traitement combiné intensif pour les analyses de cette étude.

Les participants et non participants ne présentaient pas de différence significative pour l'ensemble des caractéristiques initiales : l'âge au diagnostic, le délai médian de suivi, le sexe, la localisation et le grade de la tumeur, le statut N-MYC, le traitement reçu (incluant le traitement de la rechute pour deux cas) et le centre de traitement. Parmi les 40 patients inclus, quatre présentaient un syndrome opso-myoclonique et deux un neuroblastome en sablier avec compression médullaire.

Tableau 1. Caractéristiques générales des patients

Caractéristiques	Participants n = 40 (%)	Non participants n = 85 (%)	p-value
Age au diagnostic, médiane (intervalle)	1.1 ans (0-14.3)	1.2 ans (0-10.6)	***NS***
Age lors du suivi à long terme, médiane (intervalle)	22.1 ans (18.2-35.2)	22.5 ans (18.1-32)	***NS***
Délai depuis le diagnostic, médiane (intervalle)	20.5 ans (16.9-25.7)	21 ans (16.4-24.3)	***NS***
Sexe			***NS***
Masculin	12 (30)	38 (44.7)	
Féminin	28 (70)	47 (55.3)	
Localisation du neuroblastome			***NS***
Surrénalien	19 (47.5)	44 (51.8)	
Paravertébral cervical ou thoracique	12 (30)	24 (28.2)	
Paravertébral abdominal ou pelvien	7 (17.5)	9 (10.6)	
Paravertébral non précisé	2 (5)	8 (9.4)	
Grade de la tumeur			***NS***
I et II	17 (42.5)	39 (45.9)	
III	11 (27.5)	23 (27.1)	
IV	7 (17.5)	13 (15.3)	
IVS	5 (12.5)	10 (11.8)	
Statut N-MYC			***NS***
N-MYC positif	2 (5)	4 (4.7)	
N-MYC négatif	20 (50)	46 (54.1)	
N-MYC inconnu	18 (45)	35 (41.2)	
Traitement			***NS***
Surveillance seule	-	2 (2.4)	
Chirurgie seule	13 (32.5)	31 (36.5)	
Chimiothérapie standard seule	1 (2.5)	2 (2.4)	
Chirurgie + chimiothérapie standard	20 (50)	29 (34.1)	
Chirurgie + radiothérapie focale	-	1 (1.2)	
Chirurgie + chimiothérapie standard + radiothérapie focale	-	5 (5.9)	
Chirurgie + chimiothérapie intensive	1 (2.5)	8 (9.4)	
Chirurgie + chimiothérapie intensive + irradiation corporelle totale	2 (5)	6 (7.1)	
Chirurgie + chimiothérapie intensive + radiothérapie focale	3 (7.5)	1 (1.2)	
Centre de traitement			***NS***
Lyon	23 (57.5)	47 (55.3)	
Grenoble	8 (20)	25 (29.4)	
Saint Etienne	4 (10)	8 (9.4)	
Clermont-Ferrand	5 (12.5)	5 (5.9)	

NS, non significatif

2. Séquelles physiques à long terme

a) Fréquence et sévérité des séquelles physiques

Au total, 94 complications physiques à long terme ont été rapportées, affectant 32 patients sur 40 (80%). Les séquelles observées, regroupées par classe d'organes, ainsi que leur sévérité sont détaillées dans le Tableau 2. Chaque patient pouvait présenter plusieurs types de séquelles au sein d'une même classe, notamment pour les séquelles neurologiques, musculo-squelettiques ou endocriniennes. Le nombre de séquelles par patient est représenté sur la Figure 2, en soulignant les patients qui présentaient au moins une séquelle sévère. La médiane du nombre de complications à long terme par patient était de 2 (intervalle 0-9). Huit patients (20 %) ne présentaient pas de séquelles à long terme, cinq ayant été traités par chirurgie seule et trois par chimiothérapie standard en association avec la chirurgie. Les quatre patients qui présentaient le plus de séquelles avaient tous reçu un traitement intensif combiné. Quinze patients (37,5 %) présentaient des complications à long terme sévère, grade 3 ou 4 selon la classification CTCAE. Nous avons rapporté 28 cas de séquelles sévères, avec une médiane de 1 pour ces 15 patients (intervalle 1 à 5), et trois d'entre eux présentaient plus de trois complications sévères, tous ayant reçu un traitement combiné intensif.

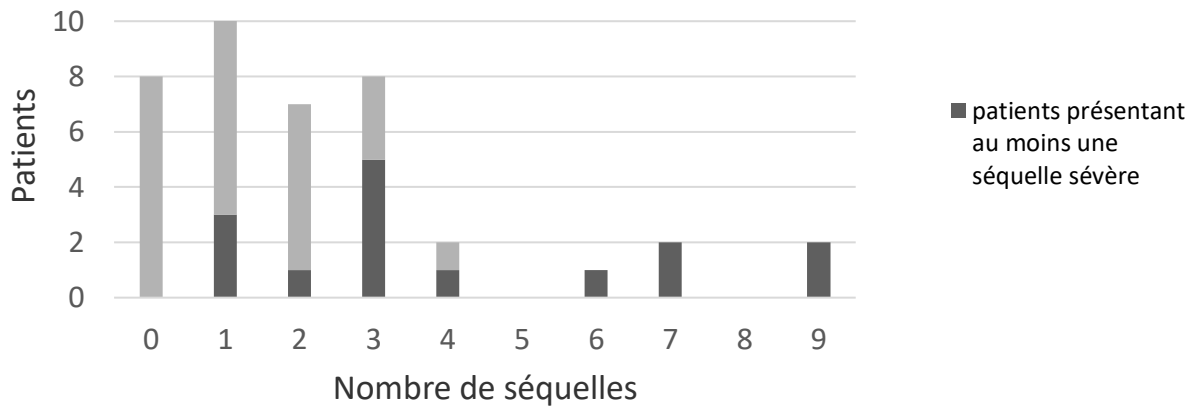


Figure 2 - Fréquence des séquelles physiques

Tableau 2. Fréquence et sévérité des complications à long terme (patients = 40)

Complications à long terme	N (%)	Grade 1-2 (n)	Grade ≥ 3 (n)
Métaboliques	***17 (42.5)***		
Obésité	11 (27.5)	8	3
Maigreur	6 (15)	4	2
Neurologiques	***13 (32.5)***		
Syndrome de Claude Bernard Horner	9 (22.5)	8	1
Déficit sensitivomoteur	5 (12.5)	4	1
Trouble des apprentissages	3 (7.5)	3	-
Déficit cognitif	1 (2.5)	1	-
Syndrome cérébelleux	1 (2.5)	1	-
Musculosquelettiques	***11 (27.5)***		
Scoliose	6 (15)	6	-
Asymétrie hémi corporelle	4 (10)	4	-
Douleur musculosquelettique	2 (5)	2	-
Ostéopénie	2 (5)	2	-
Epiphysiolyse	1 (2.5)	-	1
Sensorielles	***8 (20)***		
Surdité	7 (17.5)	5	2
Acouphènes	1 (2.5)	1	-
Cataracte	1 (2.5)	1	-
Rénales	***7 (17.5)***		
Néphrectomie	7 (17.5)	-	7
Endocriniennes	***7 (17.5)***		
Retard pubertaire	6 (15)	1	5
Hypogonadisme	5 (12.5)	5	-
Déficit en GH	2 (5)	1	1
Hypothyroïdie	2 (5)	2	-
Nodule thyroïdien	1 (2.5)	1	-
Cardiovasculaire	***6 (15)***		
Insuffisance veineuse	3 (7.5)	3	-
Troubles du rythme cardiaque	2 (5)	2	-
Hypertension artérielle	1 (2.5)	-	1
Dentaires	***4 (10)***		
Agénésie	4 (10)	1	3
Second Cancer	***1 (2.5)***		
Carcinome thyroïdien	1 (2.5)	-	1

a) Description des séquelles physiques

Séquelles métaboliques Dix-sept patients (42.5 %) présentaient des troubles métaboliques, avec une obésité chez 11 patients (IMC > 25 kg/m²), sévère pour trois d'entre eux (IMC> 30 kg/m²). A l'inverse, six patients présentaient une maigreur, (IMC < 18.5 kg/m²), dont deux une maigreur sévère inférieure au seuil de dénutrition de l'OMS (IMC < 16.5 kg/m²).

Séquelles neurologiques Treize patients (32.5 %) présentaient au total 19 séquelles neurologiques, avec association de plusieurs déficits chez cinq patients. Un syndrome de Claude Bernard Horner (CBH) était retrouvé chez neuf patients, isolé ou associé avec un déficit sensitivomoteur des membres. Quatre patients présentaient des troubles neurologiques centraux, troubles des apprentissages pour trois d'entre eux, associé à un syndrome cérébelleux pour un, et déficit cognitif pour un, et pouvaient également souffrir d'un déficit sensitivomoteur. On retrouvait deux complications sévères, un cas de Syndrome de Claude Bernard Horner ayant nécessité une prise en charge chirurgicale du ptosis, et un cas de déficit sensitivomoteur des membres inférieurs responsable de déformations des pieds avec multiples chirurgies correctrices.

Séquelles rénales Sept patients (17.5 %) avaient subi une néphrectomie totale durant la prise en charge chirurgicale de leur neuroblastome. La localisation initiale de leur tumeur était surrénalienne (n=4), ou paravertébrale à l'étage abdominal (n=3). Aucun cas de tubulopathie ni d'altération de la fonction rénale (évalué par le calcul de la clairance de créatinine) n'était décrit chez nos patients. Nous avons considéré la néphrectomie comme une séquelle sévère même en l'absence d'insuffisance rénale puisqu'elle représente une perte définitive d'une partie du capital rénal, mais elle diffère des autres complications sévères puisqu'elle n'a pas de retentissement sur la vie quotidienne.

Séquelles sensorielles Neuf cas de séquelles sensorielles étaient retrouvés chez huit patients (20%). Parmi eux, sept présentaient un déficit auditif avec un audiogramme pathologique, associé à une cataracte pour un cas, et un patient souffrait d'acouphènes persistants. Concernant

les cas de surdité de perception, cinq patients avaient une atteinte modérée touchant les fréquences hautes (4.000-8.000 Hz) et deux patients avaient une surdité sévère touchant les fréquences de la parole (500-2.000 Hz), nécessitant un appareillage auditif. Tous ces patients avaient reçu de la chimiothérapie comprenant des sels de platine avant l'âge de quatre ans, par Cisplastine pour cinq patients (doses cumulées entre 300 et 600 mg/m²), par Carboplatine pour un patient (dose cumulée 2.2 g/m²) et par association de Cisplatine et Carboplatine pour un patient (doses respectives de 400 mg/m² et 2.2 g/m²). Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la sévérité de la surdité et la dose cumulée de sels de platine chez nos patients, et 13 autres patients avaient reçu une chimiothérapie par sels de platine sans séquelles auditives ultérieures. Le taux de survenue d'une atteinte auditive après traitement par sels de platine était de 28% dans notre cohorte.

Séquelles musculo-squelettiques Nous avons retrouvé 15 complications musculo-squelettiques affectant 11 patients (27.5 %). Parmi eux, quatre présentaient une scoliose, deux une asymétrie hémi corporelle, et deux une ostéopénie. Deux patients associaient une scoliose et une asymétrie hémi corporelle, tous deux ayant reçu un traitement combiné intensif avec radiothérapie focale abdominale. Un patient avait présenté une épiphysiolyse sévère nécessitant une prise en charge chirurgicale avec prothèse de hanche après avoir été reçu un traitement combine intensif incluant une irradiation pelvienne. Aucun cas de scoliose sévère n'était retrouvé dans notre cohorte.

Séquelles endocriniennes Sept patients (17.5%) souffraient de 16 complications endocriniennes. La majorité de ces atteintes était concentrée chez cinq patients qui présentaient un retard pubertaire sévère et un hypogonadisme persistant, associé ou non avec une hypothyroïdie et un déficit en hormone de croissance (GH), tous ayant reçu un traitement combiné intensif. Deux autres patients présentaient des complications non sévères, un retard pubertaire simple et un cas de nodules thyroïdiens.

Séquelles cardiovasculaires Six patients (15 %) souffraient de complications cardio-vasculaires à long terme, qui consistaient en un trouble du rythme cardiaque pour deux patients, un œdème des membres en lien avec une insuffisance veineuse ou lymphatique pour trois patients (au niveau des membres inférieurs pour deux patients, et d'un membre supérieur pour un patient). Un patient présentait une hypertension artérielle sévère dans un contexte de maladie de Von Hippel-Lindau, syndrome génétique prédisposant au paragangliome malin dont il avait été atteint. Aucun cas de cardiomyopathie (caractérisé par une fraction d'éjection du ventricule gauche anormale) n'a été retrouvé dans notre cohorte.

Séquelles dentaires Quatre patients (10%) ont présenté des séquelles dentaires à long terme, une agénésie dentaire totale d'une ou plusieurs dents pour trois d'entre eux, considérée comme séquelle sévère, et une microdontie pour le quatrième patient.

Cancer secondaire Un patient (2.5 %) a présenté un cancer secondaire, un carcinome de la thyroïde survenu huit ans après le traitement de son neuroblastome. Pour celui-ci, il a été traité par chirurgie et par iode radioactif, et il était considéré guéri de ce carcinome thyroïdien au moment de l'étude. Ce patient avait reçu pour son neuroblastome un traitement combiné intensif associant chirurgie, chimiothérapie haute dose et irradiation corporelle totale.

Autres Aucune complication à long terme n'était rapportée sur le plan pulmonaire ni digestif, aucun cas d'alopécie n'a été décrit après traitement intensif.

b) Formes cliniques particulières de neuroblastome

Neuroblastome en sablier Deux patients présentaient au diagnostic un neuroblastome en sablier avec compression médullaire, l'un au niveau thoracique et l'autre au niveau lombaire. Ils ont été traités par chimiothérapie standard et chirurgie incluant une laminectomie de décompression au niveau thoracique au diagnostic pour l'un d'eux. Chez ces deux patients, persistaient des séquelles neurologiques à long terme avec un déficit sensitivo-moteur des membres inférieurs, modéré pour l'un et sévère pour le second patient, mais pas de scoliose.

Syndrome opso-myoclonique (SOM) Un SOM était présent lors du diagnostic chez quatre patients, tous traités par chimiothérapie standard et chirurgie. Parmi eux, trois ont eu par la suite des troubles des apprentissages responsables de difficultés scolaires (non retrouvées chez les autres patients de notre cohorte), et un patient gardait un syndrome cérébelleux à l'âge adulte. Le risque d'atteinte des fonctions cognitives était significativement augmenté chez les patients avec un SOM au diagnostic comparativement aux autres survivants d'un neuroblastome ($p < 0.01$). Deux de ces patients souffraient également d'une ostéopénie à long terme, probablement en lien avec le traitement par corticothérapie prolongée utilisé pour leur syndrome opso-myoclonique

3. Séquelles physiques en fonction du traitement reçu

Nous avons comparé le nombre et le type de complications à long terme survenues chez nos patients en fonction du type de traitement reçu : chirurgie seule, chimiothérapie standard associée à une chirurgie ou traitement combiné intensif. Les résultats sont présentés dans le Tableau 3. Après traitement par chirurgie seule, 61% des patients présentaient des séquelles, avec une médiane d'une complication par patient (intervalle 0-3), et 31% présentaient des séquelles sévères. Parmi les patients traités par chimiothérapie standard, 86% étaient atteints de complications à long terme, avec une médiane de 2 complications par patient (intervalle 0-6), et des complications sévères pour 29% d'entre eux. Tous les patients qui avaient reçu un traitement combiné intensif présentaient de nombreuses complications à long terme, avec une médiane de 7 par patient (intervalle 3-9), et cinq sur les six présentaient au moins une séquelle sévère. On ne retrouvait pas de différence en termes de nombre de patients présentant des séquelles selon le type de traitement reçu. Cependant, le cumul de complications à long terme observées chez un même patient était significativement augmenté pour les patients ayant reçu un traitement combiné intensif ($p < 0.0001$), de même que le cumul de complications sévères ($p < 0.0001$).

Tableau 3. Séquelles observées en fonction du traitement reçu (patients = 40)

	Chirurgie seule (n = 13)	**Chimiothérapie standard (n = 21)**	**Traitement intensif combiné (n = 6)**	**p-value**
Patients présentant des séquelles, n (%)	8 (61)	18 (86)	6 (100)	***NS***
Nombre de séquelles par patient, médiane (intervalle)	1 (0-3)	2 (0-6)	7 (3-9)	***< 0.0001***
Patients présentant des séquelles sévères, n (%)	4 (31)	6 (29)	5 (83)	***NS***
Séquelles sévères, n	5	7	16	***< 0.0001***
Séquelles par type, n				
Métaboliques	5	8	4	NS
Neurologiques	1	17	1	0,01
Musculosquelettiques	1	6	8	< 0.001
Sensorielles	0	5	4	0.01
Rénales	3	1	3	0.03
Endocriniennes	0	2	14	< 0.0001
Cardiovasculaires	3	3	0	NS
Dentaires	0	1	3	< 0.001
Second Cancer	0	0	1	NS

NS : non significatif

Les complications endocriniennes et dentaires étaient significativement associées au traitement combiné intensif (respectivement $p < 0,0001$ et $p < 0,001$). Les séquelles sensorielles étaient associées à un traitement par chimiothérapie ($p = 0.01$). Les atteintes neurologiques et musculosquelettiques prédominaient chez les patients ayant reçu de la chimiothérapie ou un traitement combiné intensif ($p = 0.01$ et $p < 0.001$ respectivement). Nous n'avons pas montré de différence significative en fonction du groupe de traitement pour les séquelles métaboliques, cardiovasculaires, ni pour les seconds cancers ($p = 0.055$).

4. Complications psychiatriques

34 patients sur les 40 inclus dans notre cohorte ont été évalués sur le plan psychiatrique. Cinq patients avaient refusé de participer à l'entretien avec la psychologue, et un patient n'a pas pu être évalué du fait de troubles préexistants sur psychose infantile sévère.

Au total, 38 troubles psychiatriques survenus depuis le diagnostic ont été observés chez 18 patients (52.9%), ils sont détaillés dans le Tableau 4. Les troubles psychiatriques les plus représentés étaient les troubles anxieux (n=11), les troubles de l'humeur (n=6) et les addictions (n=6), certains patients cumulant plusieurs troubles au sein d'un même groupe. Les patients présentaient en moyenne 2 désordres psychiatriques (intervalle de 1 à 4, à l'exception d'un patient qui cumulait neuf troubles différents). Au moment de l'étude, 13 patients (38%) présentaient des désordres psychiatriques actifs, avec une prédominance de troubles anxieux et d'addictions.

Nous avons ensuite recherché des facteurs associés à la survenue de troubles psychiatriques depuis la prise en charge du neuroblastome. Concernant le traitement reçu, ces troubles étaient diagnostiqués chez 50% des patients traités par chirurgie, 44% des patients traités par chimiothérapie standard et 83% des patients ayant reçu un traitement combiné intensif. Le nombre de troubles psychiatriques cumulés par un même patient était significativement augmenté en cas de traitement combiné intensif ($p < 0.01$). Le cumul des troubles psychiatriques était associé au cumul des séquelles physiques ($p < 0,001$). 73% des hommes et 44% des femmes avaient présenté des troubles psychiatriques, mais cette différence n'était pas significative.

Nous avons comparé la survenue de troubles psychiatriques au cours de la vie entière des patients survivants d'un neuroblastome à celle de la population générale française, estimée à partir de deux études et à celle d'une cohorte de 130 survivants de cancers pédiatriques (excepté les leucémies aiguës). Le taux de survenue de troubles psychiatriques était significativement plus élevé chez les survivants d'un neuroblastome comparé à la population générale française

(56.2 vs 31.9 %, p < 0.01), mais similaire à celui des survivants d'un cancer pédiatrique (56.2 vs 52.9%). Comparativement à la population générale française, les patients survivants d'un neuroblastome présentaient plus d'addictions (17.6 vs 7.2 %, p = 0.03). La différence n'était pas significative concernant les troubles anxieux (32.3 vs 24.8%, ns), ni les troubles de l'humeur (17.6 vs 14.9%, ns). La comparaison avec la cohorte des survivants des cancers pédiatriques n'a pas mis en évidence de différence significative concernant les types de troubles psychiatriques observés.

Tableau 4. Fréquence des troubles psychiatriques (patients = 34)

Troubles psychiatriques	Survenue sur la vie entière n, (%)	Présents actuellement, n, (%)
Au moins un trouble psychiatrique	18 (52.9)	13 (38.2)
Troubles anxieux		
Trouble anxieux généralisé	6 (17.6)	4 (11.8)
Trouble panique	6 (17.6)	2 (5.9)
Agoraphobie	3 (8.8)	0
Phobie sociale	2 (5.9)	0
Trouble obsessionnel compulsif	1 (2.9)	1 (2.9)
Syndrome de stress post traumatique	0	0
Troubles de l'humeur		
Episode dépressif majeur	6 (17.6)	2 (5.9)
Episode maniaque ou hypomaniaque	2 (5.9)	1 (2.9)
EDM avec éléments mélancoliques	1 (2.9)	1 (2.9)
Dysthymie	0	0
Addictions		
Drogues (dépendance/abus)	5 (14.7)	4 (11.8)
Alcool (dépendance/abus)	3 (8.8)	3 (8.8)
Risque suicidaire	2 (5.9)	2 (5.9)
Troubles alimentaires		
Anorexie	1 (2.9)	0
Boulimie	0	0
Troubles psychotiques	0	0

5. Qualité de vie

La qualité de vie était évaluée par l'auto-questionnaire SF-36 qui permet d'obtenir un score global, un score physique et un score mental à partir de 8 domaines de la vie, chacun coté de 0 à 100 (score maximal). Pour nos 40 patients survivants d'un neuroblastome, le score global était en moyenne de 79.6 ± 12.1, avec un score mental de 79.6 ± 11.7 et un score physique de 70.1 ± 16.3. Le score moyen pour chaque domaine étudié était de 73.1 pour la santé globale, 56.4 pour la vitalité, 95.0 pour le fonctionnement physique, 89.5 pour l'état physique, 84.4 pour la douleur corporelle, 67.5 pour la santé mentale, 82.1 pour l'état émotionnel et 78.1 pour le fonctionnement social.

Nous avons étudié différents facteurs pouvant influer sur les 3 principaux scores de qualité de vie, global, physique et mental, au sein de notre population. Nous n'avons pas retrouvé de différence sur les scores de qualité de vie en fonction du type de traitement reçu. La survenue de séquelles physiques et leur nombre n'influaient pas significativement sur les scores de qualité de vie, de même que les séquelles sévères. L'existence de troubles psychiatriques était associée à une diminution significative du score mental (63.9 vs 79.5, $p < 0.01$) et du score global (75.8 vs 86.1, $p < 0.01$).

Comparativement à une cohorte de 130 survivants de tous cancers pédiatriques, nos patients présentaient un score mental plus élevé ($p = 0,04$). Il n'y avait pas de différence significative pour le score physique ni le score global (79.6 vs 76.4).

6. Devenir socio-professionnel

Nous avons étudié le devenir socio-professionnel de nos patients en reportant pour chacun d'entre eux le plus haut diplôme obtenu ou le niveau d'études actuel si celles-ci étaient en cours, et l'activité professionnelle.

Au sein de notre population, étant donné la médiane d'âge de 22 ans au moment du suivi, 42.5% des patients n'avaient pas terminé leur cursus de formation. Onze patients étaient en cours

d'études supérieures en université, dont sept en niveau Licence (Bac +1 à Bac +3) et 4 en niveau Master (Bac +4 et Bac +5). Cinq patients suivaient un cursus supérieur professionnel (BTS ou école d'infirmière), et un patient était scolarisé en institut professionnel spécialisé en raison de sa psychose infantile sévère. Parmi les 23 patients qui avaient terminé leurs études, six étaient diplômés d'une formation professionnelle niveau CAP ou BEP, six avaient un baccalauréat général ou professionnel, huit avaient obtenu un diplôme professionnel post baccalauréat ou une licence, et trois un diplôme niveau Bac +5 ou supérieur. Au total, 85% des patients de notre cohorte avaient au minimum un niveau scolaire baccalauréat, et 70% avaient ensuite poursuivi leurs études (terminées ou non).

L'activité professionnelle était rapportée par catégories selon la classification française (PCS-ESE 2003) divisée en six grands groupes. Parmi les 23 patients ayant terminé leurs études, 22 exerçaient une activité professionnelle ; trois ouvriers, dix employés, un commerçant, sept exerçant une profession intermédiaire et un cadre. Un patient était en recherche d'emploi au moment de l'étude, mais avait travaillé préalablement en tant qu'ouvrier. Aucun cas d'inactivité en lien avec l'état de santé n'était rapporté au sein de notre cohorte de survivants d'un neuroblastome.

IV. Discussion

Dans la prise en charge des cancers de l'enfant, la mortalité et la réponse au traitement sont des données bien connues puisque la survie globale et la survie sans évènement à 5 ans sont les critères d'évaluation principaux de la plupart des protocoles thérapeutiques. Depuis de nombreuses années, l'augmentation de la survie a conduit les oncohématologues pédiatres à s'intéresser à l'état de santé à long terme des patients survivants d'un cancer dans l'enfance. Dans ce contexte, l'étude des complications à long terme est devenue essentielle pour mieux connaitre leur survenue et en cerner les facteurs de risque, qu'ils soient liés à la maladie, aux caractéristiques des patients ou aux traitements reçus. Les dommages causés sur des organismes en croissance peuvent se révéler tardivement. Les études de suivi prolongées (suivi supérieur à 30 ans) ont démontré que l'incidence cumulée des maladies chroniques augmente avec le temps sans atteindre de plateau (5,9,11,20,33). La meilleure connaissance des maladies et de leurs facteurs pronostiques a permis d'adapter les protocoles avec une stratification en fonction du niveau de risque. L'objectif est la désescalade thérapeutique dans les groupes de bas risque pour espérer diminuer les séquelles associées au traitement.

Au sein de notre cohorte régionale française de survivants d'un neuroblastome, 80% des patients présentaient des complications à long terme, et 37.5% des séquelles sévères. Ces chiffres concordent avec les données de la littérature où le taux global varie selon les caractéristiques des patients et les types de séquelles étudiés de 45% à 95% en cas de maladie de haut risque (21,24,34,35). Les complications à long terme retrouvées dans ces études sont principalement auditives, endocriniennes, neurologiques et musculo-squelettiques. Dans ces travaux, les patients ayant reçu un traitement combiné intensif ont un risque augmenté de survenue de pathologie à long terme, comparativement à ceux traités par chirurgie associée ou non à une chimiothérapie standard (22,23).

La majorité des complications observées peuvent être reliées à la localisation initiale de la maladie et au traitement local (chirurgie et radiothérapie focale), au traitement général

(chimiothérapie et irradiation corporelle totale), ou à certaines caractéristiques particulières au diagnostic. D'autres complications ne semblent pas spécifiques mais sont en faveur d'une altération globale de l'état de santé des survivants d'un neuroblastome.

La localisation et l'envahissement tumoral initial du neuroblastome peuvent être responsables de séquelles à long terme. Parmi les complications liées au traitement local, les principales séquelles sont liées à la prise en charge chirurgicale qui est une part essentielle du traitement des neuroblastomes quel que soit leur stade (36). Dans notre cohorte, tous les patients sauf un avaient bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de la tumeur initiale. La radiothérapie focale est également un facteur de risque notable, notamment lorsque le champ d'irradiation comprend une portion du rachis et que le patient est traité à un jeune âge (37,38). Dans les travaux de la littérature, les séquelles les plus fréquentes sont les troubles musculosquelettiques (scolioses et asymétries de croissance), les déficits sensitivo-moteurs des membres, les syndromes de Claude Bernard Horner en cas de neuroblastome cervical ou thoracique haut, les sacrifices d'organes adjacents à la tumeur (principalement les néphrectomies en cas de neuroblastome abdominal), et les œdèmes d'un membre liés à une insuffisance veineuse ou lymphatique (20,34). Tous ces types de séquelles ont été retrouvés chez nos patients, qu'ils aient reçu ou non un traitement systémique en association avec la chirurgie. La sévérité de certaines de ces séquelles était notable avec un impact significatif sur la santé au long cours, y compris chez certains patients ayant reçu un traitement par chirurgie seule considéré comme « plus léger ».

Les traitements systémiques par chimiothérapie standard ou haute dose et par ICT sont également pourvoyeurs de complications à long terme. Un traitement par sels de platine majore le risque de surdité. Dans notre cohorte, le taux de surdité après exposition était de 28%, similaire à ceux retrouvés dans la littérature (6,10). Certaines séquelles habituellement décrites chez les patients traités pour un neuroblastome, avec une prévalence très variable selon les études, n'étaient retrouvées chez aucun de nos 27 patients ayant reçu de la chimiothérapie

(22,23,39). Nous n'avons pas observé de cardiomyopathies après anthracyclines (20 patients, doses cumulées < 240 mg/m2), ni d'altérations de la fonction rénale après agents alkylants (27 patients) ou sels de platine (20 patients). Les troubles endocriniens surviennent préférentiellement après un traitement combiné intensif associant chimiothérapie haute dose (risque d'hypogonadisme) et l'irradiation corporelle totale (risque de déficit en hormone de croissance et d'insuffisance thyroïdienne) (22,35,39). Dans notre cohorte, tous les patients ayant reçus ces traitements souffraient de troubles endocriniens multiples ($p < 0.0001$) dont certains étaient sévères. Parmi les autres complications des traitements intensifs citées dans la littérature, la survenue de cataracte après ICT et de séquelles dentaires ont été observées chez certains de nos patients (7,35). Les troubles métaboliques sont retrouvés de manière fréquente dans notre cohorte, 15% pour la maigreur et 27% pour la surcharge pondérale, alors qu'ils sont peu décrits dans la littérature. Dans la population générale française, la prévalence du surpoids et celle de l'obésité sont notables (45% et 15% en moyenne), alors que la maigreur est plus rare (inférieure à 5%) (40). Certaines études ont retrouvé un risque augmenté de troubles métaboliques parfois sévères, maigreur ou à l'inverse obésité associée à un syndrome métabolique et à une résistance à l'insuline, après une intensification thérapeutique (7,39). Parmi nos patients, quatre sur les six ayant reçu un traitement combiné intensif présentaient des désordres métaboliques.

De nombreux travaux se sont concentrés sur les cancers secondaires après un neuroblastome ou un cancer pédiatrique. Ils démontrent que le risque de survenue augmente tout au long de la vie des patients sans jamais atteindre de plateau, et que le délai médian de survenue varie selon le type de second cancer (8,38,41–44). Parmi eux, les carcinomes dont le principal facteur de risque est la radiothérapie peuvent survenir plusieurs décennies après le diagnostic initial. Le seul cas de second cancer observé dans notre cohorte est un carcinome thyroïdien survenu 8 ans plus tard chez un patient ayant reçu une ICT dans le cadre d'un traitement combiné intensif, cohérent avec les données de ces études.

D'après les données de la littérature, les patients présentant un syndrome opso-myoclonique au diagnostic ont un risque important (> 80 %) de séquelles neurocognitives et de troubles des apprentissages. Ceux-ci impactent significativement le parcours scolaire, le devenir sociodémographique et la qualité de vie (19,45,46). Chez ces patients, des séquelles peuvent aussi survenir suite aux traitements reçus pour l'atteinte neurologique comme la corticothérapie haute dose. Ces complications ont été observées chez tous les patients présentant un SOM au diagnostic dans notre cohorte, leurs autres séquelles rapportées étant en lien avec le traitement local. Les patients avec un neuroblastome en sablier au diagnostic présentent des séquelles à long terme spécifiques liées à la compression médullaire initiale et au traitement local pouvant comprendre une laminectomie de décompression (18,37,47). Dans notre cohorte, ils présentaient des déficits sensitivomoteurs des membres inférieurs, mais pas de scoliose.

La survenue de troubles de la fertilité n'a pas pu être évaluée dans notre cohorte, compte-tenu du jeune âge des patients, dont la plupart n'avaient pas encore de projet conceptionnel. Toutefois, nous pouvons rapporter que parmi nos 40 patients, cinq ont des enfants et deux ont une azoospermie confirmée après traitement par alkylants. L'atteinte de la fertilité sera particulièrement surveillée chez les patients ayant reçu de la chimiothérapie par agents alkylants ou de la radiothérapie du fait du risque lié à ces traitements (35,48,49).

La connaissance des toxicités des traitements surtout lorsqu'ils sont réalisés à un très jeune âge, mise en balance avec les bénéfices en termes de survie des patients, a permis de faire évoluer la prise en charge des neuroblastomes depuis les années 1990 (période de traitement des patients de notre cohorte) (14,15). L'un des changements notables a été la définition des Image-defined Risk Factors (IDRF) qui permettent de mieux guider la stratégie de traitement en particulier chirurgicale en établissant une classification pré thérapeutique, l'International Neuroblastoma Risk Group Staging System (IRNGSS). Elle permet de séparer les neuroblastomes localisés opérables d'emblée de ceux qui nécessitent une chimiothérapie de réduction du volume tumoral

préalable (50–53). Le contrôle local de la maladie est essentiel pour le pronostic et la survie. L'amélioration des techniques chirurgicales a permis de diminuer la morbi-mortalité immédiate ainsi que le risque de séquelles à long terme. Les doses cumulées de chimiothérapies sont limitées pour certaines classes comme les anthracyclines, et les techniques et doses de radiothérapie focale ont été optimisées. Aujourd'hui, il a été démontré que l'ICT n'a plus aucune place dans le traitement des neuroblastomes de haut risque et a été remplacée par une intensification médicamenteuse par alkylants haute dose (7).

Dans notre étude, outre les complications somatiques, nous avons pu évaluer le devenir psychiatrique des patients au moyen d'un hétéroquestionnaire validé (test MINI). Nous avons constaté une fréquence de survenue élevée de complications psychiatriques (troubles anxieux et de l'humeur principalement) depuis le diagnostic. Si de nombreuses études de la littérature s'intéressent au devenir psychosocial, éducationnel et socio-démographique des patients, les travaux sur les troubles psychiatriques demeurent rares, malgré leur impact sur la qualité de vie Une étude récente conduite sur une population de survivants de tous cancers pédiatriques a retrouvé une prévalence supérieure à 50% de ces pathologies, principalement des troubles anxieux et des troubles de l'humeur. Un autre travail a rapporté ces mêmes troubles persistants chez les survivants à très long terme (supérieur à 30 ans du diagnostic) (27,54,55). Ces données soulignent la vulnérabilité particulière des survivants d'un cancer pédiatrique aux troubles psychiatriques, et la nécessité de leur proposer une évaluation et un suivi adapté au long cours. Plusieurs études ont montré que la qualité de vie des survivants d'un cancer pédiatrique n'était pas diminuée par rapport à celle de la population générale, excepté dans les cas de troubles neurocognitifs et des apprentissages (13). Le score mental moyen de nos patients était supérieur à celui retrouvé dans des cohortes de survivants de tous cancers pédiatriques, mais ces études incluaient des patients présentant des tumeurs cérébrales qui sont connues pour impacter négativement le devenir neurocognitif et psychologique des patients (56).

Le devenir socio-professionnel de nos patients était également meilleur par rapport à ces cohortes puisque aucun cas d'inactivité professionnelle lié à l'état de santé n'était retrouvé, ceci pouvant également être en lien avec l'inclusion de survivants de tumeurs cérébrales qui peuvent présenter un moins bon niveau scolaire et devenir professionnel (12,13). Au sein de notre population (majoritairement féminine), les trois-quarts avaient un niveau d'étude supérieur au baccalauréat, une proportion plus élevée que dans la population générale française du même âge (64% pour les 25-34 ans) (40). Toutefois, cela n'est pas forcément représentatif et peut être lié à un biais de sélection puisque les personnes avec un niveau d'éducation élevé sont plus susceptibles de prendre part à ce type d'étude.

Cette étude présentait plusieurs atouts. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique populationnelle visant à décrire l'ensembles des complications physiques et psychiatriques d'une population non homogène de survivants d'un neuroblastome. Elle a donc permis d'obtenir une vue d'ensemble du devenir de ces patients et pas seulement des patients de haut risque ou traités selon un protocole particulier. L'un des points fort était la représentativité de notre cohorte d'étude par rapport à la population générale française. La région Rhône-Alpes correspond à 10% du territoire national, avec une incidence et un taux de survie similaires des cancers pédiatriques et en particuliers des neuroblastomes (57). Le principal atout de notre étude était la réalisation de l'évaluation complète de l'état de santé dans le cadre d'une consultation spécialisée médicale et psychologique. En effet, de nombreuses études de grandes cohortes comme par exemple l'American Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) sont menées uniquement par auto-questionnaire. Des travaux récents ont souligné l'importance des disparités entre évaluation médicale et auto-questionnaire dans l'évaluation des séquelles à long terme, avec à la fois des complications sous et sur-rapportées par les patients (58). Enfin, la durée de suivi supérieure à 20 ans a permis d'avoir des données de long terme.

Notre étude présentait également plusieurs limites. La principale était l'effectif faible de notre population insuffisant pour obtenir des résultats significatifs pour certains critères. Nous avions choisi de fusionner les patients issus de deux cohortes successives sur la même décennie, en l'absence d'évolution majeure du traitement des neuroblastomes sur cette période. Le taux de participation globale de l'étude n'était que de 32%, et même s'il n'existait pas de différence sur les caractéristiques initiales entre participants et non participants, cela a pu induire des biais d'évaluation pour plusieurs critères. Les femmes étaient majoritaires dans notre étude (différence non significative) malgré un sexe ratio équilibré chez les survivants à 5 ans. Cela peut être expliqué par une plus grande propension des femmes à participer à ce type d'étude, mais cela a pu conduire à un biais de sélection, puisque certaines études ont rapporté un risque plus élevé de problèmes de santé à long terme chez les femmes après un cancer pédiatrique (5). En ce qui concerne le devenir socio-professionnel, les personnes avec un niveau d'éducation élevé sont plus susceptibles de participer à ce type d'étude ce qui a pu induire un biais de sélection. Notre étude était également limitée par l'absence de groupe contrôle d'individus de même âge et sexe permettant de déterminer la prévalence des pathologies somatiques en population générale (certaines cohortes utilisent la fratrie par exemple). Enfin, malgré un suivi de 20 ans en moyenne, certains paramètres n'ont pas pu être évalués comme la fertilité, le devenir socio-professionnel et les séquelles à très long terme, du fait du jeune âge médian de notre cohorte.

Pour finir, l'intérêt du suivi à long terme et de l'étude des complications est double, puisqu'il apporte un bénéfice en termes de santé publique par l'amélioration des connaissances permettant de mieux appréhender les séquelles potentielles et leurs facteurs de risques, mais également un bénéfice individuel direct pour chacun des patients en proposant une consultation médicale personnalisée. Celle-ci a permis de donner aux patients des messages de prévention et d'organiser le suivi médical des complications potentielles le cas échéant. Elle a également

permis de transmettre les informations pertinentes concernant les risques de complications et le suivi adéquat à destination des médecins traitants, qui se jugent en majorité insuffisamment formés pour gérer seuls le suivi de ces anciens patients (59). Dans ce contexte, on observe depuis plusieurs années le développement de services cliniques de suivi à long terme des patients survivants d'un cancer pédiatrique avec une prise en charge transversale qui associe oncohématologues pédiatres, médecins internistes, médecins généralistes et spécialités médicales adultes. Des grandes cohortes nationales se mettent en place pour ces suivis à long terme, comme par exemple la cohorte LEA en France qui inclut les patients survivants d'une leucémie pédiatrique, ou la Childhood Cancer Survivor Study en Amérique du Nord, qui inclut tous les survivants de cancers pédiatriques depuis les années 1970, ou encore le projet européen Pancare (60,61). Ces études au long cours permettront d'obtenir des données sur les séquelles à très long terme, mais également des données actualisées au fil de l'évolution des traitements.

V. Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Gaëlle STOFLETH

TITRE :

COMPLICATIONS A LONG TERME CHEZ LES PATIENTS TRAITES POUR UN NEUROBLASTOME DANS L'ENFANCE, ETUDE D'UNE COHORTE REGIONALE FRANÇAISE

CONCLUSION :

Dans notre série, 80% des patients traités pour un neuroblastome dans l'enfance présentent, à l'âge adulte, des séquelles de nature et de sévérité variable. Elles peuvent être liées à la maladie initiale et/ou au traitement reçu, et apparaissent immédiatement ou des années après la prise en charge. Les complications somatiques surviennent préférentiellement après un traitement intensif combiné pour un neuroblastome de haut risque, mais sont également retrouvées après un traitement par chirurgie ou chimiothérapie standard. Les troubles psychiatriques sont plus fréquents chez les survivants d'un neuroblastome que dans la population générale. Ils représentent le principal facteur impactant négativement leur qualité de vie.

Cette étude souligne la nécessité d'un suivi à long terme des adultes survivants d'un cancer survenu dans l'enfance, tant physique que psychologique ou psychiatrique, pour leur apporter des soins adaptés et améliorer leur état de santé à long terme.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 13 lo 7 45

LE DOYEN | **LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

Pr. Patrice MORAND | **Pr. Thierry DEBILLON**

BIBLIOGRAPHIE

1. Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard J-L, Blouin P, de Lumley L, et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. Pediatric Blood & Cancer. déc 2004;43(7):749-57.

2. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004: European Journal of Cancer Prevention. mai 2010;19(3):173-81.

3. Desandes E, Berger C, Tron I, Demeocq F, Bellec S, Blouin P, et al. Childhood cancer survival in France, 1990–1999. European Journal of Cancer. janv 2008;44(2):205-15.

4. Lacour B, Goujon S, Guissou S, Guyot-Goubin A, Desmée S, Désandes E, et al. Childhood cancer survival in France, 2000–2008: European Journal of Cancer Prevention. sept 2014;23(5):449-57.

5. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. New England Journal of Medicine. 12 oct 2006;355(15):1572-82.

6. Kushner BH, Budnick A, Kramer K, Modak S, Cheung N-KV. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. Cancer. 15 juill 2006;107(2):417-22.

7. Flandin I, Hartmann O, Michon J, Pinkerton R, Coze C, Stephan JL, et al. Impact of TBI on late effects in children treated by megatherapy for Stage IV neuroblastoma. A study of the French Society of Pediatric oncology. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. avr 2006;64(5):1424-31.

8. Martin A, Schneiderman J, Helenowski IB, Morgan E, Dilley K, Danner-Koptik K, et al. Secondary malignant neoplasms after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma: Second Neoplasms After Neuroblastoma. Pediatric Blood & Cancer. août 2014;61(8):1350-6.

9. de Fine Licht S, Rugbjerg K, Gudmundsdottir T, Bonnesen TG, Asdahl PH, Holmqvist AS, et al. Long-term inpatient disease burden in the Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS) study: A cohort study of 21,297 childhood cancer survivors. Basu S, éditeur. PLOS Medicine. 9 mai 2017;14(5):e1002296.

10. Gurney JG, Tersak JM, Ness KK, Landier W, Matthay KK, Schmidt ML. Hearing Loss, Quality of Life, and Academic Problems in Long-term Neuroblastoma Survivors: A Report From the Children's Oncology Group. PEDIATRICS. 1 nov 2007;120(5):e1229-36.

11. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. Clinical Ascertainment of Health Outcomes Among Adults Treated for Childhood Cancer. JAMA. 12 juin 2013;309(22):2371.

12. Barrera M, Shaw AK, Speechley KN, Maunsell E, Pogany L. Educational and social late effects of childhood cancer and related clinical, personal, and familial characteristics. Cancer. 15 oct 2005;104(8):1751-60.

13. Dumas A, Berger C, Auquier P, Michel G, Fresneau B, Sètchéou Allodji R, et al. Educational and occupational outcomes of childhood cancer survivors 30 years after diagnosis: a French cohort study. British Journal of Cancer. 26 avr 2016;114(9):1060-8.

14. Maris JM. Recent Advances in Neuroblastoma. New England Journal of Medicine. 10 juin 2010;362(23):2202-11.

15. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, et al. Neuroblastoma. Nature Reviews Disease Primers. 10 nov 2016;2:16078.

16. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, Hashibe M, Boffetta P. The epidemiology of neuroblastoma: a review. Paediatric and Perinatal Epidemiology. mars 2009;23(2):125-43.

17. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. Journal of Clinical Oncology. août 1993;11(8):1466-77.

18. Kraal K, Blom T, Tytgat L, van Santen H, van Noesel M, Smets A, et al. Neuroblastoma With Intraspinal Extension: Health Problems in Long-Term Survivors: Neuroblastoma and Intraspinal Extension: Health Problem. Pediatric Blood & Cancer. juin 2016;63(6):990-6.

19. De Grandis E, Parodi S, Conte M, Angelini P, Battaglia F, Gandolfo C, et al. Long-Term Follow-Up of Neuroblastoma-Associated Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome. Neuropediatrics. août 2009;40(03):103-11.

20. Laverdiere C, Liu Q, Yasui Y, Nathan PC, Gurney JG, Stovall M, et al. Long-term Outcomes in Survivors of Neuroblastoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 19 août 2009;101(16):1131-40.

21. Laverdière C, Cheung N-KV, Kushner BH, Kramer K, Modak S, LaQuaglia MP, et al. Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. Pediatric Blood & Cancer. sept 2005;45(3):324-32.

22. Perwein T, Lackner H, Sovinz P, Benesch M, Schmidt S, Schwinger W, et al. Survival and late effects in children with stage 4 neuroblastoma. Pediatric Blood & Cancer. oct 2011;57(4):629-35.

23. Moreno L, Vaidya SJ, Pinkerton CR, Lewis IJ, Imeson J, Machin D, et al. Long-term follow-up of children with high-risk neuroblastoma: The ENSG5 trial experience. Pediatric Blood & Cancer. juill 2013;60(7):1135-40.

24. Friedman D, Henderson T. Late Effects and Survivorship Issues in Patients with Neuroblastoma. Children. 6 août 2018;5(8):107.

25. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. Cancer. 14 févr 2005;103(7):1457-67.

26. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.

27. Bagur J, Massoubre C, Casagranda L, Faure-Conter C, Trombert-Paviot B, Berger C. Psychiatric disorders in 130 survivors of childhood cancer: Preliminary results of a semi-standardized interview: Mental Disorders in Childhood Cancer Survivors. Pediatric Blood & Cancer. mai 2015;62(5):847-53.

28. prevalence_sante_mentale.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2007/prevalence_sante_mentale/prevalence_sante_mentale.pdf

29. sante_mentale2008.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/sante_mentale2008.pdf

30. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). :196.

31. Reulen RC, Zeegers MP, Jenkinson C, Lancashire ER, Winter DL, Jenney ME, et al. The use of the SF-36 questionnaire in adult survivors of childhood cancer: evaluation of data quality, score reliability, and scaling assumptions. Health Qual Life Outcomes. 5 oct 2006;4:77.

32. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. J Clin Epidemiol. nov 1998;51(11):1013-23.

33. Gibson TM, Mostoufi-Moab S, Stratton KL, Leisenring WM, Barnea D, Chow EJ, et al. Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970–99: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. The Lancet Oncology. déc 2018;19(12):1590-601.

34. Norsker FN, Rechnitzer C, Cederkvist L, Holmqvist AS, Tryggvadottir L, Madanat-Harjuoja L-M, et al. Somatic late effects in 5-year survivors of neuroblastoma: a population-based cohort study within the Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia study: Somatic late effects in 5-year survivors of neuroblastoma. International Journal of Cancer. 15 déc 2018;143(12):3083-96.

35. Cohen LE, Gordon JH, Popovsky EY, Gunawardene S, Duffey-Lind E, Lehmann LE, et al. Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: High incidence of endocrine and growth problems. Bone Marrow Transplantation. avr 2014;49(4):502-8.

36. Fischer J, Pohl A, Volland R, Hero B, Dübbers M, Cernaianu G, et al. Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months. BMC Cancer [Internet]. déc 2017 [cité 11 mars 2019];17(1). Disponible sur: http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3493-0

37. Paulino AC, Fowler BZ. Risk factors for scoliosis in children with neuroblastoma. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. mars 2005;61(3):865-9.

38. On behalf of the Neuroblastoma study group and radiotherapy group of the French Society of Children with Cancer (SFCE), Ducassou A, Gambart M, Munzer C, Padovani L, Carrie C, et al. Long-term side effects of radiotherapy for pediatric localized neuroblastoma: Results from clinical trials NB90 and NB94. Strahlentherapie und Onkologie. juill 2015;191(7):604-12.

39. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, et al. Endocrine Abnormalities in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. Journal of Clinical Oncology. 20 sept 2016;34(27):3240-7.

40. esp2017.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2019]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf

41. Applebaum MA, Vaksman Z, Lee SM, Hungate EA, Henderson TO, London WB, et al. Neuroblastoma survivors are at increased risk for second malignancies: A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. European Journal of Cancer. févr 2017;72:177-85.

42. Applebaum MA, Henderson TO, Lee SM, Pinto N, Volchenboum SL, Cohn SL. Second malignancies in patients with neuroblastoma: The effects of risk-based therapy: Second Malignancies After Neuroblastoma. Pediatric Blood & Cancer. janv 2015;62(1):128-33.

43. Federico SM, Allewelt HB, Spunt SL, Hudson MM, Wu J, Billups CA, et al. Subsequent Malignant Neoplasms in Pediatric Patients Initially Diagnosed With Neuroblastoma: Journal of Pediatric Hematology/Oncology. janv 2015;37(1):e6-12.

44. Berger C, Trombert-Paviot B, Casagranda L, Mialou V, Frappaz D, Plantaz D, et al. Second Malignant Neoplasms Following Childhood Cancer: A Study of a Recent Cohort (1987–2004) from the Childhood Cancer Registry of The Rhône-Alpes Region (ARCERRA) in France. Pediatric Hematology and Oncology. 20 juill 2011;28(5):364-79.

45. Krug P, Schleiermacher G, Michon J, Valteau-Couanet D, Brisse H, Peuchmaur M, et al. Opsoclonus–myoclonus in children associated or not with neuroblastoma. European Journal of Paediatric Neurology. sept 2010;14(5):400-9.

46. Hayward K, Jeremy RJ, Jenkins S, Barkovich AJ, Gultekin SH, Kramer J, et al. Long-term neurobehavioral outcomes in children with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome: Relationship to MRI findings and anti-neuronal antibodies. The Journal of Pediatrics. oct 2001;139(4):552-9.

47. Trahair T, Sorrentino S, Russell SJ, Sampaio H, Selek L, Plantaz D, et al. Spinal Canal Involvement in Neuroblastoma. The Journal of Pediatrics. sept 2017;188:294-8.

48. Robison LL, Green DM, Hudson M, Meadows AT, Mertens AC, Packer RJ, et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer: Results from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer. 1 déc 2005;104(S11):2557-64.

49. Rousset-Jablonski C, Giscard d'Estaing S, Bernier V, Lornage J, Thomas-Teinturier C, Aubier F, et al. Fonction gonadique et fertilité après traitement pour un cancer dans l'enfance ou l'adolescence : évaluation et prise en charge. Bulletin du Cancer. juill 2015;102(7-8):602-11.

50. Irtan S, Brisse HJ, Minard-Colin V, Schleiermacher G, Galmiche-Rolland L, Le Cossec C, et al. Image-defined risk factor assessment of neurogenic tumors after neoadjuvant chemotherapy is useful for predicting intra-operative risk factors and the completeness of resection: Post- Chemotherapy IDRFs Predict Surgical Risk. Pediatric Blood & Cancer. sept 2015;62(9):1543-9.

51. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. Journal of Clinical Oncology. 10 janv 2009;27(2):289-97.

52. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. Journal of Clinical Oncology. 10 janv 2009;27(2):298-303.

53. Monclair T, Mosseri V, Cecchetto G, De Bernardi B, Michon J, Holmes K. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma. A report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group: Image-Defined Risk Factors in Neuroblastoma. Pediatric Blood & Cancer. sept 2015;62(9):1536-42.

54. de Laage A, Allodji R, Dauchy S, Rivollet S, Fayech C, Fresneau B, et al. Screening for psychological distress in very long-term adult survivors of childhood cancer. Pediatric Hematology and Oncology. 3 juill 2016;33(5):295-313.

55. Zheng DJ, Krull KR, Chen Y, Diller L, Yasui Y, Leisenring W, et al. Long-term psychological and educational outcomes for survivors of neuroblastoma: A report from the Childhood Cancer Survivor Study: Psychological Outcomes in Neuroblastoma. Cancer. 1 août 2018;124(15):3220-30.

56. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JCI, et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 10 mai 2009;27(14):2396-404.

57. Berger C, Trombert-Paviot B, Mitton N, Frappaz D, Galambrun C, Plantaz D, et al. Les cancers de l'enfant de la région Rhône-Alpes : incidence et survie 1987–1999. Archives de Pédiatrie. févr 2006;13(2):121-9.

58. Casagranda L, Trombert-Paviot B, Faure-Conter C, Bertrand Y, Plantaz D, Berger C. Self-reported and Record-collected Late Effects in Long-term Survivors of Childhood Cancer: A Population-based Cohort Study of the Childhood Cancer Registry of the Rhône-Alpes Region (ARCERRA). Pediatric Hematology and Oncology. 13 mars 2013;30(3):195-207.

59. Berger C, El Fayech C, Pacquement H, Demoor-Goldschmidt C, Ducassou S, Ansoborlo S, et al. Objectifs et organisation de la surveillance à long terme après un cancer dans l'enfance. Bulletin du Cancer. juill 2015;102(7-8):579-85.

60. Robison LL, Mertens AC, Boice JD, Breslow NE, Donaldson SS, Green DM, et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project. Med Pediatr Oncol. avr 2002;38(4):229-39.

61. Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, et al. Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care. European Journal of Cancer. juill 2015;51(10):1203-11.

ANNEXES

Annexe 1 – Lettre d'information aux participants de l'étude

SALTO-2 (Suivi À Long Terme en Oncologie)
Prise en charge à long terme des adultes guéris d'un cancer pédiatrique en région Rhône-Alpes

Lettre d'information pour le patient : consultations
Version n° 1.1 du 27 mai 2015

Madame, Monsieur,

Vous avez accepté de répondre au questionnaire du projet de recherche intitulé **SALTO-2 (Suivi à long terme en oncologie) : Prise en charge à long terme des adultes guéris d'un cancer pédiatrique en région Rhône-Alpes** et nous vous en remercions. Cette étude a pour but d'évaluer les effets secondaires des traitements parfois lourds que le cancer a pu impliquer, comme la chirurgie, la chimiothérapie ou la radiothérapie. Il est en effet très important de faire un point avec vous maintenant afin de **mieux cerner les problèmes de santé et les difficultés que vous avez pu rencontrer dans votre vie quotidienne depuis la fin de votre traitement**. Ceci nous permettra de les prendre en compte dans le suivi médical de l'ensemble des adultes qui, comme vous, sont guéris, mais aussi dans celui des enfants que nous traitons actuellement. Votre participation leur permettra de bénéficier d'une meilleure prise en charge, plus adaptée, tenant compte de votre expérience.

Ce projet est mené en collaboration avec l'Institut d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique de Lyon (ex-Centre Léon Bérard), les Hospices civils de Lyon et les centres hospitaliers de Saint-Etienne et Grenoble.

Nous vous proposons maintenant de bénéficier d'une consultation médicale spécialisée adaptée à votre suivi, réalisée par un pédiatre oncologue. Lors de l'examen clinique, nous relèverons votre poids, votre taille et votre tension artérielle, nous recueillerons les problèmes de santé que vous avez pu rencontrer et les médicaments que vous avez pris dans les deux dernières années.

Si le type de cancer que vous avez eu, ainsi que les traitements qu'il a nécessités, sont connus pour entraîner des complications à long terme, des examens complémentaires vous seront proposés dans le cadre du suivi habituel recommandé et vous serez libre de les refuser, ou d'en refuser les résultats, sans avoir à vous justifier. Ces résultats seront transmis au médecin qui vous suit avec un compte-rendu de cette consultation, que vous recevrez également.

ARCERRA Secrétariat de Pédiatrie 3e étage CHU de Saint-Etienne Hôpital Nord 42055 Saint-Etienne cedex 2
Tel : 04 77 12 79 37 / 04 77 82 88 08 Mail : claire.berger@chu-st-etienne.fr leonie.casagranda@chu-st-etienne.fr

Paraphes :
…

Vous disposez d'un délai de réflexion de deux semaines avant de donner votre réponse quant à la participation à cette recherche. Nous vous contacterons ensuite par téléphone pour organiser le rendez-vous. Vous pourrez demander un remboursement de vos frais de transport. Lors des différentes visites prévues dans le cadre de cette étude, une personne de confiance de votre choix pourra vous accompagner.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle nous vous proposons de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie seront transmises de manière anonyme au Registre des Cancers de l'Enfant en Région Rhône-Alpes. Ces données seront identifiées par un numéro de code. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises, à d'autres entités du CHU de Saint-Etienne. Conformément aux dispositions de loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Si vous souhaitez faire appliquer ce droit, il suffit que vous contactiez le **Docteur Claire Berger** (Service de Pédiatrie du CHU de Saint-Etienne) au **04 77 12 79 37** ou au **04 77 82 88 08** afin de lui faire part de votre avis.

Cette étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud-Est 1 le 11/05/2015 et elle est couverte par un contrat d'assurance souscrit par le CHU de Saint-Etienne (SHAM n°144.942), qui est le promoteur de cette étude.

Au nom de tous les enfants subissant aujourd'hui des traitements lourds, nous vous remercions par avance de votre participation à cette étude. Votre aide est fondamentale à l'amélioration de leur prise en charge.

Dr Claire BERGER
Pédiatre Onco-Hématologue
Responsable du projet SALTO

ARCERRA Secrétariat de Pédiatrie 3e étage CHU de Saint-Etienne Hôpital Nord 42055 Saint-Etienne cedex 2
Tel : 04 77 12 79 37 / 04 77 82 88 08 Mail : claire.berger@chu-st-etienne.fr leonie.casagranda@chu-st-etienne.fr

Paraphes :
…

Annexe 2 – Consentement écrit des participants de l'étude

Étude SALTO-2 (Suivi À Long Terme en Oncologie)
Prise en charge à long terme des adultes guéris d'un cancer pédiatrique en région Rhône-Alpes

Étude multicentrique avec bénéfice individuel direct

Version n° 1.1 du 27 mai 2015

Consentement de participation : consultations

Je soussigné(e) (*Nom et prénom*) :

.....

Né(e) le / / à .....

accepte de participer à l'étude SALTO-2 (Suivi À Long Terme en Oncologie) : Prise en charge à long terme des adultes guéris d'un cancer pédiatrique en région Rhône-Alpes, selon les conditions précisées dans la notice d'information, en participant à :

- une consultation de suivi spécialisé avec un oncologue Oui ❑ Non ❑

J'ai bien compris que ma participation à cette étude était libre et volontaire, et que je pouvais changer d'avis à tout moment sans avoir à me justifier.

J'ai reçu et bien compris les informations suivantes :

- Le but de cette étude est de connaître les effets à long terme qu'ont pu avoir la maladie et/ou ses traitements sur mon état de santé actuel en bénéficiant d'une consultation avec un médecin spécialisé

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Si je le désire, je serai libre à tout moment d'arrêter ma participation, sans avoir à me justifier. J'en informerai alors le Dr Claire Berger ou le médecin qui me suit dans le cadre de l'étude.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par le registre ARCERRA pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (article 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de l'étude et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin qui contactera le registre ARCERRA.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au **Dr Claire Berger** en appelant le **04 77 12 79 37** ou le **04 77 82 88 08** ou le médecin qui me suit : Dr en appelant au

Fait à ..... le .....

En 2 exemplaires dont l'un est conservé par l'intéressé.

Signature du patient : Signature du médecin :
(précédée de la mention « lu et compris»)

ARCERRA Secrétariat de Pédiatrie 3e étage CHU de Saint-Etienne Hôpital Nord 42055 Saint-Etienne cedex 2
Tel : 04 77 12 79 37 / 04 77 82 88 08 Mail : claire.berger@chu-st-etienne.fr leonie.casagranda@chu-st-etienne.fr

ABSTRACT

LONG TERM COMPLICATIONS IN SURVIVORS OF NEUROBLASTOMA, STUDY OF A FRENCH REGIONAL COHORT

Gaelle STOFLETH

Background. Neuroblastoma is a childhood cancer treated with surgery or multimodal therapy including chemotherapy and radiations. Long term complications can occur many years after treatment. The aim of this study was to describe physical long-term sequelae for adult neuroblastoma survivors and to evaluate their correlation with treatment.

Methods. A prospective multicentric regional study was conducted to evaluate long-term complications for all childhood cancer survivors in Rhone-Alpes Region. 40 neuroblastoma survivors treated between 1987 and 1999 were seen in long term follow-up clinical consultation.

Results. The median follow-up was 20.5 years (range 16.9-25.7). Received treatments were surgery alone for 13 patients, surgery and standard chemotherapy for 21 patients and multimodal intensive therapy for 6 patients. A total of 94 physical long-term complications were observed in 32 patients (80%) with a median of 2 per patient (range 0-9). The main long-term complications were metabolism disorder (42.5%), neurological impairment (32.5%), musculoskeletal impairment (27.5%), hearing loss (20%) and endocrine complications (17.5%). The number of sequelae increased after multimodal intensive therapy ($p < 0.0001$), as well as their severity ($p < 0.0001$). Psychiatric disorders were found in 52.9% of patients.

Conclusion. A large proportion of patients treated for neuroblastoma in childhood experience long term complications, especially after an intensive treatment. This underscores the need for long term follow-up for childhood cancer survivors.

Key words : childhood cancer, neuroblastoma, follow-up study, long-term complications

RESUME

COMPLICATIONS A LONG TERME CHEZ LES PATIENTS TRAITES POUR UN NEUROBLASTOME DANS L'ENFANCE, ETUDE D'UNE COHORTE REGIONALE FRANÇAISE.

Gaelle STOFLETH

Contexte. Le neuroblastome est un cancer pédiatrique traité par chirurgie seule qui peut être associée à une chimiothérapie standard ou haute dose, ou une radiothérapie en fonction du niveau de risque de la maladie. Des complications à long terme peuvent survenir, y compris plusieurs années après le traitement. Notre objectif était de décrire les séquelles à long terme chez des adultes survivants d'un neuroblastome et d'évaluer leur corrélation avec le traitement reçu.

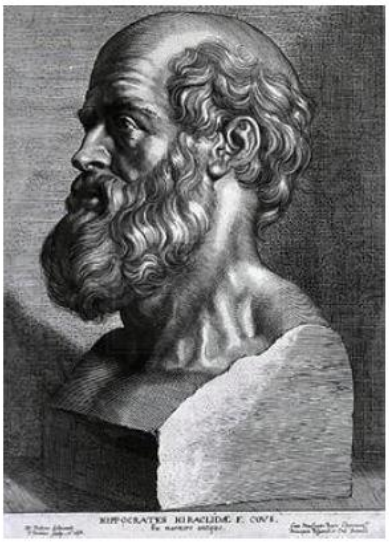
Méthodes. Une étude prospective multicentrique a été menée afin d'évaluer les complications survenant chez les patients traités pour un neuroblastome en région Rhône-Alpes. 40 patients traités entre 1987 et 1999 ont été reçus en consultation de suivi.

Résultats. La durée médiane de suivi était de 20.5 ans (16.9-25.7). 13 patients avaient reçu une chirurgie seule, 21 une chimiothérapie standard et 6 un traitement combiné intensif. 94 complications à long terme ont été rapportées chez 32 patients (80%) avec une médiane de 2 (0-9). Les principales séquelles étaient métaboliques (42.5%), neurologiques (32.5%), musculosquelettiques (27.5%), auditives (20%) et endocriniennes (17.5%). Leur nombre était significativement augmenté en cas de traitement combiné intensif ($p < 0.0001$), de même que celui des complications sévères ($p < 0.0001$). Des troubles psychiatriques étaient retrouvés chez 52.9% des patients.

Conclusion. Une grande proportion de patients traités pour un neuroblastome souffraient de complications à long terme et particulièrement ceux ayant reçu un traitement intensif. Cette étude souligne la nécessité d'un suivi à long terme pour les adultes survivants d'un cancer dans l'enfance.

Mots clés : cancer pédiatrique, neuroblastome, complications à long terme

SERMENT D'HIPPOCRATE



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.