



HAL
open science

Valeur descriptive et pronostique d'un modèle mathématique mécanistique de l'évolution métastatique du Neuroblastome de Haut-Risque

Coline Sentis

► **To cite this version:**

Coline Sentis. Valeur descriptive et pronostique d'un modèle mathématique mécanistique de l'évolution métastatique du Neuroblastome de Haut-Risque. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02404062

HAL Id: dumas-02404062

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02404062>

Submitted on 11 Dec 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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Valeur descriptive et pronostique d'un modèle
mathématique mécanistique de l'évolution métastatique du
Neuroblastome de Haut-Risque**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 30 Octobre 2019

Par Madame Coline SENTIS

Née le 9 mai 1989 aux Lilas (93)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ANDRE Nicolas	Président
Monsieur le Docteur BENZEKRI Sébastien	Directeur
Madame le Docteur (MCU-PH) COZE Carole	Assesseur
Monsieur le Docteur (MCU-PH) FABRE Alexandre	Assesseur
Monsieur le Docteur URBINA Diego	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

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

Chargés de mission :

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

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

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

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

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

1974

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

1975

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

1976

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

1977

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

1978

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

1980

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

1981

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

1982

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

1985

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

1986

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

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

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

1989

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

1990

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

1991

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

1992

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

1994

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

1995

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

1997

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

1998

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

1999

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

2000

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

2001

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

2002

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

2003

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

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

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

2006

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

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

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

2009

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

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

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

2012

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

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

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

2015

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

2016

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

2017

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

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

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

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

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

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

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

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

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

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

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

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

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE 5102

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

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

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

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

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

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

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

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

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

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

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

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

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

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

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

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

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

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

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

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

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

NUTRITION 4404

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

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

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

NEPHROLOGIE 5203

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

NEUROCHIRURGIE 4902

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

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

NEUROLOGIE 4901

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

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

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

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

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

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

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

PHYSIOLOGIE 4402

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

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

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

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

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

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

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

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

UROLOGIE 5204

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

Remerciements

A Monsieur le Professeur Nicolas André,

Je vous remercie de m'avoir fait confiance et encadrée dans ce projet de thèse. Pour vos conseils et votre immense connaissance dans tant de domaines ! Votre enseignement tout comme votre personnalité m'ont guidée tout au long de mon cursus médical aussi bien en tant que médecin sénior respecté et inspirant au cours de mon stage en Oncologie Pédiatrique qu'en tant que directeur de thèse et Président de Jury, toujours avisé et bienveillant. Encore merci.

A Monsieur le Docteur Sébastien Benzekry,

Sans tes connaissances, ton travail, et ton enthousiasme contagieux à les faire partager, ce travail n'aurait évidemment pas vu le jour. Merci pour ta bienveillance et la pédagogie dont tu as su faire preuve à mon égard, pauvre « mécréante » en Mathématiques. Plus largement je salue avec admiration cette association des disciplines scientifiques et médicales dont l'objectif commun et unique reste l'intérêt du patient, ce que tu n'as jamais perdu de vue.

A Madame le Docteur Carole Coze,

Votre expertise dans le domaine du neuroblastome est évidemment indéniable et votre présence au sein de ce jury m'honore d'autant plus. Vous m'avez beaucoup appris durant ces mois en oncologie pédiatrique. Sur le plan scientifique d'abord - mon carnet regorge de notes auxquelles vous n'êtes pas étrangère - mais également sur le plan humain. Votre passion pour ce métier est communicative, vos patients sont toujours au cœur de vos décisions. Vous êtes un exemple.

A Monsieur le Docteur Alexandre Fabre,

Excellence, curiosité et dévouement auprès de vos patients comme de vos étudiants. Je me souviendrais longtemps de vos visites professorales, au cours desquelles nous apprenions bien plus que le seul métier de médecin ! Je serai à jamais marquée par votre bienveillance (votre Calvin et Hobbs a bien sa place dans ma bibliothèque), votre Culture extraordinaire (Astrophysique, Histoire-Géographie, Mythologie en plus des multiples domaines de la Médecine que vous maîtrisez avec brio), ainsi que par vos talents de cuisinier (des sauveteurs petits gâteaux-animaux en garde au lapin en sauce !) Un grand merci pour votre présence au sein de ce jury de thèse, et au cours de ma formation de Pédiatre, évidemment.

A M. le Docteur Diego Urbina,

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury. Tu es un médecin remarquable tant par tes connaissances infinies que par ta soif de les enrichir en permanence, d'articles, de rencontres, d'humanité. Tu sais allier à la perfection recherche de l'excellence et simplicité, efficacité, tant en termes d'enseignements que dans l'exercice de ton métier, pédiatre-rhumatologue-urgentiste, que tu accomplis avec panache. Avec Aurélie Morand vous avez été des assistants exceptionnels et m'avez accompagnée durant mon dernier stage presque comme une égale, comme des amis. Patients comme étudiants auront de la chance de vous croiser sur leur chemin.

A Mme le Docteur Tessonier, merci pour votre expertise et vos conseils durant l'élaboration de ce travail, ils m'ont été précieux.

A ma famille,

Poupou, Mouni,

Merci pour votre soutien indéfectible. Même si vous n'avez pas toujours compris le choix de ce métier (Oui, je sais, artiste ç'aurait été cool aussi), qui m'a beaucoup accaparée et parfois fait souffrir (je rappelle ici que Van Gogh a perdu une oreille, moi j'en ai encore deux !) - et vous aussi de ce fait, je le sais - vous m'avez toujours soutenue de votre mieux. Je sais que sans vous, je ne serais pas la femme que je suis aujourd'hui. Et pour toutes ces années de conseil, d'écoute, d'amour, je ne vous serai jamais assez reconnaissante. Je vous aime et espère vous rendre toujours fière.

A ma sœur Julie,

Tu es sans doute la femme la plus courageuse que je connaisse. Ma grande sœur, l'exemple de toute ma jeunesse. Je suis extrêmement fière de toi et de tout ce que tu as accompli.

A Valentine, Vavaschka, Jessica,

Je serai toujours ton obligée Fortunée. Merci pour ces années de complicité et de rires. Ton humour et ta force de caractère font de toi un sacré bout de femme bien à part. Même si nos métiers chronophages et le kilométrage Paris-Marseille font distance, il n'en est rien de mon amour pour toi.

A Pablo, mon Chakichak chéri,

Il est bien loin le temps où tu venais me faire un câlin (et m'écraser le visage pour te faire rire) avant de te coucher (tes exigences en humour auraient elles changé ?) ! Cette grande sensibilité alliée à cette imagination et ingéniosité sans limite font de toi le véritable artiste de la famille. Que tes ailes de géant ne t'empêchent jamais de marcher, elles sont bien plus commodes pour protéger, embrasser le monde, et finalement, tout simplement, voler.

Je repense souvent à vous tous avec vos drapeaux aux pieds du lit avant ce fameux concours de P1. C'est grâce à vous que j'ai eu le courage de me lever et d'y croire hier, grâce à vous que j'ai marché pour me tenir debout devant vous aujourd'hui et grâce à vous que ça ne me fait pas peur de continuer ce chemin plein de surprises demain. Je vous aime.

A Dewi,

Mon amour, tu as été et seras pour toujours « mon premier soutien », comme tu le dis si bien. Je loue ta patience et ton écoute. Ta douceur et ta générosité. Ton humour fou et ta grande force. Tu as pris ma main au début de cette grande aventure qu'est le cursus médical et ne l'a pas lâchée malgré les embûches, nombreuses, croisées au passage dans nos vies respectives professionnelles comme personnelles. Tu m'aides à me relever, à avancer. Sache que ce soit pour aller à Decathlon (ouiiii on va se remettre au sport), ou pour aller vivre à l'autre bout du Monde, que ce soit pour notre première danse (salsa au mariage ?) ou pour la dernière (que j'espère très vieux sur une terrasse devant 2 rocking-chairs et moult petits enfants), moi non plus, jamais au grand jamais je ne lâcherai la tienne. Je t'aime.

A Margotton, douceur, éclat, papillon. On a fait le tour du monde. On l'a aussi refait souvent. Tu sais presque tout de moi, mes errances, mes exigences, mes angoisses, et tu me supportes quand même ! Tu es une guerrière des temps modernes, avec un cœur de la taille d'une planète. Ton amitié m'est précieuse. Même si l'on se voit moins, sache que je serai toujours là pour toi.

A Elsou, ma petite tutté devenue grande amie. Y'a pas que la médecine dans la vie. Tu brilles dans tout ce que tu fais, une vraie belle personne. Il y en a peu.

A Cécilou, pour ta douceur et ta générosité. Sous colleuse émérite du grand ordre des Harengs. Je suis de tout cœur avec vous pour cette aventure en trio qui s'annonce pour toi et Dridri. Vous méritez tellement d'amour !

A « Irissou ma déesse », je ne te serai jamais assez reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi. Puisque tu m'as présenté (et presque vendu, tant les louanges étaient nombreuses !) mon fiancé. Ton charme et ta verve sont légendaires. Ne change jamais !

A la team P2-D1, *Morganou*, compagnon de footing et co-tuté/tuteur, pour tous nos fous rires et histoires abracadabrantes. Tu me manques aussi. *Karthiny* pour ta sagesse et ton courage. *Mélanie*, amie sous colleuse et maintenant collègue, pour ton calme à toute épreuve et ton intelligence.

A la team banc de fac, *Ma petite Lenouni*, que de graffitis portent tes initiales dans ce fameux amphi Grisoli !! (Ce qui n'a rien à voir avec moi ou une éventuelle dégradation de biens publics évidemment). J'admire ta sagesse et ton intelligence. Merci pour ton soutien durant ces dernières épreuves personnelles. J'espère vivement qu'un jour nous travaillerons ensemble, toi dans une salle avec les mamans et moi dans l'autre avec leurs petits. Côte à côte, comme depuis longtemps. *A Nadège et son Super Thibaut* et leur brin de folie communicatif. *A Aude* toujours pleine de rires et aujourd'hui pleinement heureuse, ça se voit, entourée de Michael et Charlotte.

A Julien, alias Simbachou, Nous savons tous deux que ces pauses musicales étaient des respirations vitales pour moi lors de cette seconde D4. Tu m'as permis de survivre en milieu hostile. Je n'ai pas été aussi présente ces dernières années que tu ne l'as été pour moi. Je suis heureuse de te savoir à nouveau épanoui en terre gapençaise que tu aimes tant.

A mes coloc de presque 6 mois, *Jean-Charles* le chirurgien orthopédique charismatique et charmeur, *Martin* le marin aux doigts de fée dès qu'il s'agissait de faire, mariner, griller bref concocter nos petites (géantes) poêlées, et évidemment *Alice* la néphrologue, douce, forte et brillante Alice !

A Nathaniel, Nath, Nathou, Mon alter égo masculin, mon collègue des débuts et de toujours ! Que pourrais je te dire que tu ne saches déjà ? Ma confiance quasi aveugle en ton jugement de pédiatre ? Ma grande reconnaissance pour me laisser être moi-même avec toi, avec toutes mes expressions bizarres et mots alambiqués ? Mon admiration pour toi dans toute ton humanité : ta générosité avec les patients, ton humour décadent et décapant, en passant par tes talents de musicien - je parle évidemment de ton aptitude multitâche à chanter du Queen, faire des comptes rendus et manger des sushis à 22h... ?! Tu es un ami et une personne exceptionnels.

A mes nouveaux amis, meilleurs amis de ma moitié, qui m'apportent cette bouffée d'air frais essentielle. *Léa et Damien*, *Noémie*, *Christophe et Little Gaspard*, *Coralie*, *Laurent et Mlle Margaux*, *Fred*, *Nath et ma filleule Elena*, *Cam*, *Florian et mini Sibylle*, *Fabrice*, *JB et Angela*, plein de poutoux.

A toute l'équipe de la Conception, merci pour avoir accompagné mes débuts en Pédiatrie. Une pensée particulière aux infirmières des Soins Intensifs qui m'ont soutenue et aidée pas à pas lors de mes premiers jours d'interne.

A toute l'équipe d'Onco-Hématologie, votre passion pour ce métier et la grande richesse de votre enseignement, séniors comme équipe infirmière m'ont totalement conquises et faite grandir. Et même si je ne serai peut-être jamais onco-hématologue pédiatrique, après moult tergiversations personnelles, je resterai toujours très attachée à ce service. A mes co-internes et collègues de DIU : *Laura*, son charme et son aplomb, *Floriane*, sa douceur et son courage, *Marie-Amélie* sa gentillesse et sa détermination.

A toute l'équipe de Pédiatrie Multidisciplinaire, tant de choses découvertes grâce à vous ! Une équipe pleine d'écoute et de bonne humeur en sus. A mes co-internes *Iole*, *Marie Sophie*, *Manu de Lille*, *Sofia*, votre bonne humeur est communicative. A *Candice* à l'énergie débordante.

A toute l'équipe d'Aix en Provence, une bouffée d'air frais après le CHU. Des médecins et des infirmières épanouis et désireux de partager leur savoir, comme en famille. 6 mois c'était trop peu, j'arrive !

A l'équipe de greffe de moelle de l'IPC. Au Dr *Faezeh Legrand*, un médecin aussi charismatique que géniale, Au Dr *Sabine Furst* exigeante et rassurante, à *Valerio Maisano* pour nos pauses dépressions prises avec humour et son accompagnement dans ce nouveau stage de « grands ». Un immense merci à *l'équipe infirmière*, vous m'avez épaulée, conseillée et écoutée. Sans votre aide, je n'aurais pas fait long feu.

A toute l'équipe médicale et soignante de Réanimation Pédiatrique de la Timone. Réflexion, connaissances et gestion de la situation d'urgence, problèmes éthiques et esprit d'équipe. Un des stages les plus complets que j'ai vécu, avec des gens humains et prévenants. Merci. A mes co-internes réanimateurs, *Mathieu*, *Thomas*, *César*, *Michael*, *Thibault*, *Arthur*, *Alexandre*, *Camille* et *Lola* pour nos petites soirées et vos coups de pouce quotidiens, à mes co-internes pédiatres *Francesca* et sa bonne humeur, *Solène* son assurance et son grand cœur, *Manu* sa bienveillance et son sourire.

A toute l'équipe de Pédiatrie Générale de l'Hôpital Nord. Au Dr *Karine RETORNAZ*, à la connaissance encyclopédique, pour son dévouement auprès des patients, son exigence et sa confiance en notre capacité à nous dépasser, un immense merci. Au Dr *Aurélie MORAND*, ton calme, ta générosité font de toi un médecin d'une grande douceur dont le charme irradie, et évidemment cela va de pair avec une force de travail et une curiosité sans borne. Tu es un professeur épatant, un modèle. Merci. A mes co-internes de médecine générale *Camille* et *Fanny* ; *David*, *Léa* et *Sandrine*, pour ces bons moments de camaraderie en pleine guérilla (d') interne. A la douce *mini Cam* qui fait ses débuts en pédiatrie, tu iras loin ! Et évidemment *aux équipes soignantes*, professionnalisme et barres de rire. Je vous adore.

Et pour finir et commencer, *à mes patients*,

A Thib, aux miss Pflug, Estelle, Momo, et tant d'autres. Votre premier souffle est arrivé un poil trop tôt ou dans la difficulté, on vous dit « prématurés ». Mais vous m'avez montré à moi et à l'ensemble des grandes personnes, que vous étiez bien prêts à batailler pour la vie. J'ai profité autant, voire plus que vous, de nos séances de câlinothérapie de fin de journée (nuitée). Sous votre apparente fragilité se révèle une pulsion de vie aussi chaleureuse et irradiante que vos lampes chauffantes. J'ai partagé chacun de vos combats. Merci.

A Quentin, Marine, Alexandre, Léo-Paul, Noémie, Falliati, Elisa, Théo le hérisson, à vous tous qui avez combattu le terrible et implacable crabe masqué. J'admire votre spontanéité, cette volonté de remplir le halo ténébreux de la maladie par votre ardent désir de vivre ! L'innocence n'est plus, mais votre courage n'en est que plus grand. Car il n'est pas de courage sans peur. J'ai été frappée de plein fouet par votre sagesse, votre pudeur dans la douleur, votre envie de nous protéger parents et soignants de votre souffrance. Je voulais que tu saches que j'ai compté les dauphins et senti le sable sous mes pieds pendant les séances de sophrologie des innombrables ponctions lombaires que je t'ai fait subir, que j'ai sincèrement souffert de ne pas pouvoir te laisser jouer à la ménagère toi qui étais tellement épris de tes balais de Blanche Neige (alors que moi, le ménage, bon ...), que ton attitude boudeuse quotidienne face à mes réponses à tes désirs insolubles de petit greffé (ta mère m'a bien dit que tu n'aimais même pas ces fichus sushis !) ne m'a fait que t'aimer davantage. Je voulais que tu saches aussi que l'air me manquait également quand j'étais blottie contre toi le temps que la fée Morphine agisse, que moi « l'adulte » j'ai pleuré comme une enfant quand tu as menti devant ta maman en disant sentir à nouveau tes jambes. Vous êtes mes héros, sans collants, sans masque et parfois sans cheveux, mais avec tant de pouvoir dans les yeux. Où que vous soyez aujourd'hui, sachez que vous avez changé ma vie.

Aux jeunes diabétiques, grands manitous de l'insuline, aux petits greffés dont le corps a parfois du mal à accepter ce cadeau qu'ils ont pourtant tant mérité, aux enfants que le carburant de la vie, qu'il s'appelle bibi, sardine ou chocolatine, n'arrive jamais à remplir. Vous m'avez invitée dans le monde délicat de la maladie chronique, qui s'il est sectorisé en régions syndromiques scientifiquement bien définies, est en réalité plus vaste, complexe et rendu unique par la grande variété de petites fleurs qui arrivent à s'y épanouir, vous.

A Monsieur. X et nos grands projets d'organisation du temps médical pour que vous puissiez souffler un peu dans votre bataille pour la greffe. Ils ont été balayés d'un geste, sachez que ce n'était pas le mien. *A Mme Y.* patiente consœur emmitouflée dans son pyjama licorne, j'espère de tout cœur que ces dernières coquilles St Jacques ont été dégustées en famille, vous le méritez. *A Monsieur. Z,* qu'importent les muscles passés, le plus important des muscles, le cœur, chez vous ne s'est jamais atrophié.

A mes patients de Réanimation, même si vous disiez peu, votre combat dans les limbes en dit beaucoup.

A Mori, Godstime, H., patients, frères et sœurs arc-en-ciel. Guinée, Nigeria, Irak, Syrie, vous avez fui la guerre, la faim, à la conquête du monde, des mots, de la vie, seuls ou en famille. Vous n'avez pas été accueillis en héros, pour vous pas de bannière, pas de bravo. Et pourtant des ténèbres des flammes et des eaux abyssales, des centres de rétention libyens, des camps de réfugiés ou du pavé, prisons de silence et d'indifférence, vous avez triomphés. « Semence d'exils, poussières d'étoiles filantes », il est de notre devoir de vous accorder cette seconde chance.

A mes petits patients, accompagnés de leurs parents lors de mes sessions de remplacement. Inquiétude et voix feutrées ou ... grand retournement du cabinet ! Grâce à vous, aucune consultation ne ressemble à l'autre. Je vous remercie pour ces victoires sur la balance grâce à vos courageux parents, votre détermination et parfois aussi grâce à l'ami tire lait. Merci pour ces premiers pas exécutés avec fierté, pour ces petites tranches de vie partagées. Alors oui, en infâme médecin je fais des vaccins (ça prévient quand même des limbes), mais je ne jette aussi aucun dessin.

Le pédiatre accompagne les débuts, donne le tempo de ses consultations, assiste aux premiers babillements d'un trio avec émotion. Puis les symphonies se suivent avec on l'espère plus de dièses que de bémols, en retrait dans ce rôle de chœur réconfortant, mais toujours présent. Jusqu'à ce que votre voix, seule, claire et assurée puisse s'envoler. Mon seul souhait est de vous écouter chanter, aussi longtemps que je ferai ce métier.

PS. « Espoir adapté » Grand corps malade – Qui a bercé l'écriture de mes remerciements et mes moments de convalescence personnelle. Car oui, on est toujours le patient de quelqu'un. A savourer.

Coline SENTIS, alias Dr Coline.

Valeur descriptive et pronostique d'un modèle mathématique mécanistique de l'évolution métastatique du Neuroblastome de Haut-Risque

**Coline Sentis¹, Sébastien Benzekry², Laetitia Tessonier^{3,4}, Carole Coze^{1,3}, Nicolas
André^{1,3,5},**

1 : Department d'Oncologie et d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital pour enfant de La Timone, AP-HM, Marseille, France

2 : MONC Team, INRIA, Bordeaux Sud-Ouest et Institut de Mathématiques de Bordeaux, France.

3 : Université de Médecine d'Aix Marseille

4 : Département de Médecine Nucléaire, Hôpital de la Timone, Marseille

5 : SMARTc unit, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille Inserm U1068 Aix Marseille Univ, Marseille France.

Résumé

CONTEXTE : Le neuroblastome de haut risque (HRNB), est la seconde tumeur solide en fréquence chez l'enfant. Son pronostic reste réservé, et ce malgré l'usage de stratégies thérapeutiques multimodales adaptées au risque (EFS à 5ans < 50%). Plusieurs modèles mathématiques ont été développés au cours des dernières années pour décrire la charge tumorale totale, primitive et métastatique, mais aucun dans le neuroblastome, et leur valeur pronostique n'a pas encore été déterminée.

OBJECTIFS : Construire un modèle mécanistique, vérifier sa validité et évaluer sa valeur pronostique.

MATERIEL ET METHODES : Nous avons établi un modèle mathématique mécanistique pour HRNB, utilisant la taille de tumeur associée à 2 coefficients : α (diffusion) et μ (*croissance*). Le modèle a été calibré à l'aide du niveau circulant de lactate de hydrogénase (LDH) et du score mIBG SIOPEN. On a utilisé les données d'une cohorte de 49 patients HRNB traités selon les recommandations HRNBL1 au cours des 10 dernières années.

RESULTATS Le modèle a pu décrire l'évolution de la charge métastatique de la maladie. Nous avons trouvé l'existence d'un sous-groupe de HRNB avec un pronostic plus défavorable en termes de rechute et de survie globale pour un niveau élevé de LDH (70-80^{ème}) et de score de SIOPEN (90^{ème} percentile) ($p < 0,05$) avec les techniques classiques d'analyse de survie, confirmé par notre modèle pour le taux de LDH. Nous avons également constaté qu'une valeur élevée de μ est associée à une meilleure survie globale ($p < 0,05$)

CONCLUSION : Notre modèle mathématique mécanistique peut décrire et prévoir la charge tumorale en utilisant des données clinico-biologiques chez l'Homme. Il a permis d'identifier un nouveau facteur de risque, μ , associé à de meilleurs résultats en termes de survie globale dans notre population. La détermination du substrat physiologique sous-jacent à ce résultat nécessite encore d'autres explorations.

Tables des Matières

Introduction	5
Matériel and Méthodes	6
Description de la cohorte et Données de la population	6
Modèle mathématique	8
Analyse statistique	11
Autorisations et Ethique	11
Résultats : Description de la cohorte	11
Patients et caractéristiques tumorales (Figure 2)	11
Devenir des patients	12
Résultats : Analyses classiques des facteurs de pronostic	13
Analyses relatives à la PFS (Figure 5)	13
Analyses relatives à l'OS (Figure 5)	13
Résultats : Modèle mécanistique	14
Établissement du modèle mathématique	14
Validation du modèle	14
Analyses de survie et valeur pronostique du modèle (Figure 6)	15
Détermination d'un neuroblastome à Ultra haut risque ?	15
Discussion	15
Conclusion	18
Bibliographie	20
Figures :	26
<i>Figure 1 : Histoire Clinique et préclinique du neuroblastome de Haut Risque: simulation de la croissance et de la dissémination du neuroblastome selon un modèle mathématique mécanistique</i>	<i>26</i>

Table 1 : Caractéristiques des lignées cellulaires pour l'établissement du Temps de doublement cellulaire (CDT).....	27
Figure 2 : Caractéristiques des patients et de leur tumeur	28
Figure 3 : Validation du modèle:	29
Figure 4: OS and PFS pour la population globale de notre cohorte	30
Figure 5: PFS and OS – Analyse statistique classique	31
Figure 6 : Analyses de survie et valeur pronostique de notre modèle mécanistique.....	32
Figure 7 : Survival analysis and Research of factors associated with PFS > 18months	33
Annexes	34
Annexe 1 : Classification du neuroblastome	34
Annexe 2 : Protocole HRNBL1	35
Annexe 3 : Cohorte de patients.....	36
Annexe 4 : Score SIOOPEN.....	37
Annexe 5 : Temps de doublement cellulaire	38

Introduction

Le neuroblastome est la deuxième tumeur solide chez les enfants (8-10% cancers infantiles aux Etats-Unis et en Europe) avec un âge médian au diagnostic autour de 2 ans (1), (2), et est responsable de près de 15 % des décès infantiles par cancer(3). Il s'agit d'une maladie caractérisée par une très grande hétérogénéité tant clinique, qu'histologique ou biologique (4). Par conséquent, son spectre pronostique est également large (5). L' « International Neuroblastoma Risk Group » (INRG) a proposé en 2009 un modèle de classification en fonction des données sur le cancer (diffusion du neuroblastome, catégorie histologique, grade de différenciation tumorale, anomalies génétiques telles que l'amplification de NMyC (6) âge du patient (3) (7) avec pour âge limite 18 mois (8)) (Annexe 1), encore utilisé de nos jours. Ainsi le neuroblastome est divisé en 3 groupes : Neuroblastome à Faible, Intermédiaire ou Haut risque (HRNB), présentant des survies très différentes. Pour les patients traités selon les protocoles élaborés par « The International Society for Paediatric Oncology European » (SIOPEN) la survie globale à 5 ans est de plus de 90 % pour le premier groupe grâce à des traitements minimes (chirurgie et/ou chimiothérapie ou simple surveillance), 60 à 80 % pour le second (recommandations LINES) (5) et moins de 50 % pour le dernier groupe qui représente près de 50 % des patients (3) ,(9), (10), (11), (12) en dépit de traitements multimodaux intensifs (recommandation HRNBL1). En outre, les patients progressant au cours du traitement d'induction ou après la réponse initiale à l'induction ont une EFS à 5 ans très défavorable, <20% pour le patient présentant la maladie évolutive précoce (13), (14). A priori, pour ces patients réfractaires, les traitements actuels sont insatisfaisants, et de nouveaux traitements sont nécessaires pour essayer d'atteindre de meilleurs résultats.

Dès 1964 (15) de nombreux modèles mathématiques ont été élaborés pour aider la recherche sur le cancer. Leur but était de comprendre la cinétique de la croissance tumorale et de la diffusion métastatique(16) et de proposer des outils rationnels pour la conception des schémas thérapeutiques(17,18).

Trois principaux types de modèles mathématiques peuvent être distingués. D'une part, des modèles « Multiscale » très complexes tentent d'intégrer autant de processus moléculaires pouvant avoir un impact au niveau de l'organisme tout entier. Cette approche exige de nombreux paramètres et, par conséquent, sont souvent difficiles ou impossibles à calibrer de façon fiable à des fins cliniques.(19). D'autre part, le modèle purement statistique et les techniques d'intelligence artificielle s'appuient sur des algorithmes agnostiques qui tentent de déduire directement les

modèles à partir des données brutes (20). Entre les deux, les modèles mécanistes ou semi-mécaniques cherchent à décrire uniquement les principaux déterminants d'une maladie cancéreuse, dans un but donné (e.g., compréhension (21,22) ou prédiction (23,24) de la rechute métastatique). À notre connaissance aucun modèle mécanistique n'a été établi et validé pour le neuroblastome.

Dans cette étude, nous avons établi un modèle semi-mécanistique de Neuroblastome à Haut Risque pour décrire la masse métastatique en utilisant deux coefficients : un paramètre μ , spécifique du patient reproduisant le processus de diffusion métastatique et un paramètre non spécifique α évaluant le processus de croissance. Ce modèle a été construit et validé avec les données cliniques, biologiques et radiologiques d'une cohorte de 49 patients avec HRNB et traités selon le protocole HRNBL1 (10 and Annexe 2). Nous avons ensuite évalué la valeur pronostique de ce modèle et essayé d'identifier les patients à Ultra Haut Risque.

Matériel et Méthodes

Description de la cohorte et Données de la population

Notre population est composée de 49 patients atteints de HR-NB, traités avec le protocole HRNBL1, dans l'unité d'hématologie et oncologie pédiatrique de l'hôpital pour enfants à l'AP-HM (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille) entre le 26/11/2007 et le 30/08/2018. (Annexe 3). Nous avons choisi pour date d'entrée dans l'étude la date du diagnostic. Pour les études de survie, la date de fin était soit la date des dernières nouvelles soit la date du décès du patient.

Les critères d'inclusion sont ceux du Protocole HRNBL1(10).

Le protocole HRNBL1 Les détails du protocole sont donnés en annexe 2. En bref, une chimiothérapie d'induction « rapid COJEC » ou « schéma d'induction N7 modifié » est administrée pendant 10 semaines, suivie d'une chirurgie, si faisable, suivie d'une chimiothérapie myéloablative avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le traitement est complété par la radiothérapie et une éventuelle chimiothérapie d'entretien avec de l'immunothérapie (antiGD2 ou IL2) et acide rétinoïque pendant 6 mois.

Données collectées: Toutes les données ont été recueillies à partir du dossier Patient informatisé (DPI) par la plate-forme Axigate utilisé dans notre Hôpital Universitaire à Marseille, comprenant les facteurs de risque du Neuroblastome comme **l'âge au diagnostic**, **la valeur des LDH** qui pourrait être corrélée au volume tumoral total ou estimée comme reflet d'un renouvellement

tumoral rapide (6), (10), (25), (26) ou **une amplification de NMYC**, recherchée par PCR sur prélèvement sanguin périphérique et/ou sur tissu tumoral primitif ou métastatique au diagnostic, permettant le classement du patient comme NMYC + si l'amplification NMYC est présente dans l'un des prélèvements.

Le score SIOPEN (Annexe 4)

La méta-iodo-benzyle-guanidine (mIBG) est connue pour se lier aux cellules de neuroblastome en utilisant l'iode 123 (I123)(27) et la scintigraphie au mIBG est donc utilisée pour évaluer l'étendue du neuroblastome, en accord avec l'INRG. En effet, près de 90% des neuroblastomes fixent la mIBG (28) au niveau de la tumeur primitive, mais aussi dans l'os, la moelle osseuse (29) ou même des tissus mous avec une sensibilité élevée (85-94%) (30). Nous avons utilisé un score semi-quantitatif SIOPEN qui a été élaboré pour prédire l'extension et la gravité de la maladie (31). Un score élevé a été démontré comme péjoratif, mais aucune valeur seuil vraiment reproductible n'a encore été trouvée (28,31). Nous avons établi le score SIOPEN avec les données disponibles sur le DPI par le biais du programme Centricity ou par double lecture rétrospective de la scintigraphie au diagnostic avec un médecin nucléaire expérimenté (*Dr Tessonnier*).

Caractéristiques tumorales :

- **La localisation et taille de la tumeur primitive** ont été évaluées à l'aide de rapports radiologiques effectués au diagnostic. Les volumes tumoraux primaires ont été estimés par la formule : $4/3 abc$ avec a en comme héli-grand axe, b comme héli axe moyen et c comme héli petit axe d'une tumeur ellipsoïde.
- **Localisation métastatique et « masse métastatique totale »** : Nous devons rechercher les emplacements métastatiques par l'imagerie, la scintigraphie de mIBG étant actuellement le « gold standard ». Mais l'analyse par scanner ou IRM corps entier sont également effectués pour confirmer ou détecter d'éventuelles métastases viscérales, difficiles à mettre en évidence en scintigraphie et non enregistrées par le score SIOPEN. L'emplacement des métastases a été noté dans l'interprétation d'imagerie. En outre, la présence de métastase médullaire est recherchée par le myélogramme ou la biopsie médullaire, car non détectable en imagerie. Les données étaient disponibles sur le DPI.

Données relatives à l'évolution de la maladie :

- **Date de la meilleure réponse au traitement** selon les critères INRC (32): Réponse complète ou aucune maladie visualisable, réponse partielle ou régression d'au moins 30% de la maladie, maladie stable ou régression de <30% de la maladie.

- **Date de rechute ou de progression de la maladie après régression sous traitement** : Date à laquelle une évolution défavorable de la maladie a été mise en évidence par la radiologie (scanner et/ou IRM), l'imagerie nucléaire (TEP TDM et/ou mIBG I123 scintigraphie MIBG). Nous avons choisi de définir le groupe ultra-à haut risque (UHRNB) comme un groupe de patients qui rechutant précocement, dès 18 mois après le diagnostic.

Modèle mathématique

Le modèle mathématique a été adapté d'un cadre mathématique précédemment publié pour la description des métastases (22,24,33). Cette construction permet de simuler une maladie cancéreuse, y compris la croissance de la tumeur primitive (PT), ainsi que la naissance et la croissance des lésions secondaires (Figure 1). Nous avons supposé la croissance des tumeurs primaires et secondaires selon une loi exponentielle :

$$S_p(t) = S(t) = e^{\alpha t},$$

quand $S_p(t)$ and $S(t)$ indiquent la taille d'une tumeur primaire et secondaire (exprimées en nombre de cellules), à partir d'une cellule au temps $t = 0$. Le paramètre α indique le taux de prolifération et a été estimé à partir du temps de doublement déterminé comme expliqué ci-dessus, en utilisant la formule suivante : $\alpha = \frac{\ln 2}{CDT}$. En supposant un taux de genèse métastatique proportionnel à la taille du PT avec paramètre μ , le nombre de métastases au temps t est donné par (22) :

$$N(t) = \mu \int_0^t S_p(s) ds.$$

Le paramètre μ correspond à la probabilité par jour pour chaque cellule du PT de se propager et d'établir une métastase lointaine. La charge métastatique totale (nombre total de cellules métastatiques dans l'organisme) est (24) :

$$M(t) = \mu \int_0^t S_p(s) S(t-s) ds.$$

Les métastases visibles au temps t (i.e. métastases d'une taille supérieure à un seuil de visibilité S_{vis}) sont celles qui sont nées assez tôt pour avoir atteint S_{vis} , c'est-à-dire, avant $t - \tau_{vis}$, où τ_{vis} est le temps pour atteindre S_{vis} (see Figure 1). Ce temps est donné par $\tau_{vis} = \frac{\ln(S_{vis})}{\alpha}$ et la masse des métastases seulement visibles peut alors être:

$$M_{vis}(t) = \mu \int_0^{t-\tau_{vis}} S_p(s)S(t-s)ds = \mu \int_0^{t-\tau_{vis}} S_p(t-\tau_{vis}-s)S(s+\tau_{vis})ds,$$

où τ_{vis} est le moment pour atteindre un seuil de visibilité S_{vis} à partir d'une cellule. Il est donné par $\tau_{vis} = \frac{\ln(S_{vis})}{\alpha}$. Le seuil de visibilité S_{vis} est considéré comme un paramètre du modèle. Les simulations numériques de M and M_{vis} ont été effectuées en utilisant « the fast Fourier transform algorithm » mise en œuvre dans le « *scipy* python package » (python 3.7), en exploitant la structure de convolution des équations (34)

Pour les simulations avancées du modèle, une version discrète a été utilisée avec le temps d'initiation T_i et la taille S_i pour les i -ème metastases donné par :

$$T_i = \inf\{t > 0; N(t) \geq i\}, \quad S_i = e^{\alpha(t-T_i)}, \text{ for } t > T_i.$$

Calibrage du modèle : Pour déterminer l'âge de la tumeur (ou le temps du diagnostic T_d), we utilisé la taille PT et l'hypothèse d'une croissance exponentielle avec le taux α :

$$T_d = \frac{\ln(S_d)}{\alpha},$$

où S_d est la taille du PT au moment du diagnostic. Cette quantité a été dérivée de trois diamètres, obtenus par des mesures d'imagerie, qui ont permis le calcul du volume de PT en supposant la forme ellipsoïdale. Ce volume a été converti en un certain nombre de cellules en utilisant l'hypothèse standard de $1 \text{ mm}^3 \simeq 10^6$ cellules (35)

Ensuite, pour chaque patient, deux mesures quantitatives ont été utilisées pour comparer le modèle métastatique aux données : le score SIOPEN et le taux sanguin de LDH. Le premier a été supposé être un substitut de la masse métastatique visible tandis que le second a été supposé représenter la charge totale de cancer dans l'organisme (PT - métastases), see Figure 1. Dénnotant avec « i superscript » les quantités qui dépendent de l'individu i et l'écriture explicite des dépendances des fonctions du modèle sur leurs paramètres, nous avons donc supposé :

$$SIOPEN^i = M_{vis}(T_d^i; \mu^i, S_{vis}) \times (1 + \sigma \varepsilon^1), \quad \varepsilon^1 \sim \mathcal{N}(0,1)$$

$$LDH^i = \left(\phi S_p(T_d^i) + M(T_d^i; \mu^i, S_{vis}) \right) \times (1 + \sigma \varepsilon^2), \quad \varepsilon^2 \sim \mathcal{N}(0,1)$$

qui exprime un modèle d'erreur proportionnel pour les observations avec déviation standard $\sigma = 0.1$, correspondant à une erreur de mesure de 10%. A noter qu'un seul paramètre (μ^i) était spécifique au patient. La maximisation de la probabilité logarithmique pour l'expression ci-dessus conduit à minimiser la fonction objective suivante :

$$\begin{aligned} l(S_{vis}, \phi, \mu^i) &= l_{SIOPEN}(S_{vis}, \mu^i) + l_{LDH}(\phi, \mu^i) \\ &= \frac{\left(SIOPEN^i - SIOPEN_{model}^i(S_{vis}, \mu^i) \right)^2}{2 \left(\sigma SIOPEN_{model}^i(S_{vis}, \mu^i) \right)^2} \\ &\quad + \ln \left(\sigma \sqrt{2\pi} SIOPEN_{model}^i(S_{vis}, \mu^i) \right) + \frac{\left(LDH^i - LDH_{model}^i(\phi, \mu^i) \right)^2}{2 \left(\sigma LDH_{model}^i(\phi, \mu^i) \right)^2} \\ &\quad + \ln \left(\sigma \sqrt{2\pi} LDH_{model}^i(\phi, \mu^i) \right) \end{aligned}$$

with

$$\begin{aligned} SIOPEN_{model}^i(\theta^i) &= M_{vis}(T_d^i; \mu^i, S_{vis}) \\ LDH_{model}^i(\theta^i) &= \phi S_p(T_d^i) + M(T_d^i; \mu^i, S_{vis}). \end{aligned}$$

La minimisation a été réalisée en séparant les paramètres au niveau de la population et au niveau individuel, i.e.:

$$\begin{aligned} \widehat{S_{vis}}, \widehat{\phi} &= \operatorname{argmin}_{S_{vis}, \phi} \sum_i \min_{\mu^i} l(S_{vis}, \phi, \mu^i) \\ \widehat{\mu^i} &= \operatorname{argmin}_{\mu^i} l(S_{vis}, \phi, \mu^i), \end{aligned}$$

et a été mis en œuvre en utilisant « the Nelder-Mead algorithm » de la fonction « *minimize* » du « *scipy* python package » (python 3.7).

Le Temps de Doublement Cellulaire (CDT) dans le neuroblastome était une condition préalable essentielle à l'établissement d'un modèle mathématique afin d'estimer le potentiel de croissance du cancer. Ainsi, nous avons été à la recherche d'études relatives au CDT dans PubMed et des CTD connus pour des cellules souches spécifiques de neuroblastome collectées au sein d'un *Cellosaurus* (base de données de la population de cellules commerciales). Quand ils étaient

disponibles, l'âge, le sexe, le stade du neuroblastome et/ou la présence de métastases et le statut de NMyC ont été référencés. Toutes les populations de cellules ont été obtenues à partir de patients humains. Les CDT ont été établis in vitro. (Annexes 5) Sur les 73 souches étudiées, 15 ont été exclues en raison d'un défaut de connaissance relatives à une exposition possible à des produits de chimiothérapie (toutes les cellules doivent être exemptes d'exposition à la chimiothérapie pour ne pas inciter à la confusion).

Par conséquent, nous avons 57 populations de cellules. L'âge moyen des patients était de 30,8 mois (médiane de 22 mois). En moyenne, le CDT était de 62,4h (médiane 48h (20-252h)) (Table 1)

Analyse statistique

En raison de gammes couvrant plusieurs ordres de grandeur, les valeurs individuelles des niveaux LDH et le paramètre mathématique μ ont subis une transformation logarithmique préalable. L'association entre les variables cliniques et/ou le paramètre mathématique individuel $\ln \mu$ avec la survie sans progression ou la survie globale a été évaluée à l'aide de modèles de régression de Cox univariés et multivariés. Les *lignes de vie* python package ont été utilisées pour s'adapter aux modèles. Les modèles qui en ont résulté ont été évalués pour leur puissance prédictive en calculant la moyenne de Harrell's c-index (36) au cours d'une procédure de validation croisée à dix fois.

Autorisations et Ethique

L'autorisation d'effectuer l'étude a été obtenue auprès de l'AP-HM (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille) Portail d'accès aux données de santé (numéro demande 32PTJ5). Nous respectons la loi « Informatique et Liberté » (1978) pour l'utilisation des données. Nous affirmons qu'il n'y a pas de conflit d'intérêt dans l'élaboration de cette étude.

Résultats : Description de la cohorte

Patients et caractéristiques tumorales (Figure 2)

- **Critères d'Inclusion et d'Exclusion** : 49 patients ont été inclus dans notre cohorte. Mais 2 jeunes filles de 26 et 11 mois ont été incluses après diagnostic de neuroblastome à faible risque secondairement à leur traitement chirurgical, en raison d'une progression précoce. Le statut de NMyC pour les deux patientes était négatif mais a changé pour la plus jeune. Nous avons choisi de conserver les données recueillies au moment du diagnostic, mais nous avons considéré comme date

d'entrée dans notre étude la date d'inclusion dans le protocole HRNBL1, c'est-à-dire la date de la première progression. Finalement, nous avons dû exclure 4 patients pour la construction du modèle mathématique.

- **Facteurs de risque connus du neuroblastome** (figure 2A) : Dans notre cohorte, les patients étaient souvent âgés de plus de 18 mois (42,6 mois en moyenne, médiane de 36 mois (11-140)), leurs niveaux de LDH au diagnostic étaient élevés avec une moyenne de 1848 UI/L et une médiane de 842 UI/L (302-22022) avec des normes de laboratoires variables dans le temps, mais toutes < 300UI/L. Le score SIOPEN était globalement élevé, 23 en moyenne (arrondi jusqu'à l'unité supérieure) avec une médiane de 27 (0-60). Dans notre cohorte, 3 personnes qui avaient un MIBG négatif (aucune fixation au niveau de la tumeur primaire en scintigraphie) ont été exclues. Les métastases étaient présentes pour la plupart des patients (87,6%). 45 patients (91,8 %) ont effectué un scanner, 11 patients une IRM (22,4%). Tous les patients ont bénéficié d'un myélogramme, et 42 patients ont bénéficié de biopsie médullaire (85,7%)

- **Localisation et taille de la tumeur primitive**

L'emplacement de la tumeur primaire était souvent surrenalien pour 55,1% patients (n=27) et abdominal pour 34,7% (n=17). (Détails à la figure 2B). Nous avons exclu un patient présentant un esthesio-neuroblastome, une forme rare de neuroblastome, métastatique et NMyC négatif chez une fille de 36 mois, dont la taille ne pouvait pas être estimée.

La taille moyenne du volume tumoral primitif était de 400 cm³ et la taille médiane était de 272 cm³ (0,5 cm³ -22265 cm³ (2,2 L)).

- **Les localisations des métastases** sont détaillées dans la figure 2C. Le site métastatique le plus courant était la moelle osseuse (77,6 % - n=38). Des localisations tumorales rénales, pancréatiques ou intra canalaire médullaires ont été considérées comme des extensions locorégionales de la maladie.

Devenir des patients

Tous les patients ont présenté une réponse à la chimiothérapie globale. 23 patients ont eu une réponse complète (46.9%), 24 une réponse partielle (49%) et seulement 2 n'ont obtenu qu'une stabilité lésionnelle (4,1 %). Cependant seulement 20 patients n'ont pas progressé (40,8% des patients). Parmi ceux qui ont progressé (59,2 %), 25 sont décédés (51 % de tous les patients de cohorte). Quant à la survie, les détails sont indiqués dans la courbe De Kaplan Meier (KM) (figure 4) La médiane de survie sans progression (PFS) était de 29 mois. A 3 ans 44,1%, à 5 ans 29,1%.

La médiane de survie globale (OS), le temps entre la date du diagnostic et la date des dernières nouvelles, était de 43 mois. A 3 ans 55,8% et à 5ans 38,9%.

Résultats : Analyses classiques des facteurs de pronostic

Analyses relatives à la PFS (Figure 5)

À l'aide d'analyse de KM, aucune différence en termes de survie entre les patients, par le classique log rang test, n'a été trouvée pour le genre ($p=0,207$), le statut de NMyC ($p=0,342$), l'âge ($p=0,948$) avec une limite de 12 mois et ($p=0,255$) avec une limite de 18 mois). Néanmoins, une différence statistiquement significative pour la PFS a été constatée pour le taux de LDH (avec une limite de 1603UI/L (70e percentile), $p=0,0385$). De même, une différence statistiquement significative pour la PFS a été constatée pour le score SIOPEN (avec un cutt off de 45,4 (90e percentile), $p=0,000861$).

Avec le modèle de régression de Cox comprenant des caractéristiques individuelles, confirmé par des analyses multivariées, seul le taux de LDH semble présenter une tendance pour la PFS avec un Hazard Ratio (HR) de 1,6 (IC95% : 1-2,56, $p=0,05$) avec un indice c moyen en validation croisée 10 fois (MCI) de 0,618.

Analyses relatives à l'OS (Figure 5)

À l'aide de l'analyse de KM, aucune différence en termes de survie entre les patients, par le classique log rang test n'a été trouvée pour le sexe ($p=0,217$), le statut de NMyC ($p=0,217$), ou l'âge du patient quelle que soit la limite appliquée ($p=0,217$ avec un cutt off de 12 mois, $p=0,706$ un cutt of de 18mois). Une différence statistiquement significative pour l'OS a été trouvée pour des niveaux de LDH avec un cutt off de 2541UI/L (80ème percentile), $p=0,0198$. Il y avait également une différence statistiquement significative pour l'OS entre les patients en fonction du score SIOPEN avec une limite de 45,4 (90e percentile), $p=0,000169$.

Avec le modèle de régression de Cox, comprenant des caractéristiques individuelles, confirmé par des analyses multivariées, seul le taux de LDH semble présenter une différence statistiquement significative pour l'OS avec un HR de 1,74 (IC95% : 1,07-2,84), $p=0,0268$) et un MCI de 0,596.

Résultats : Modèle mécanistique

Établissement du modèle mathématique

Pour décrire la masse métastatique des patients de HRNB, nous avons développé une approche semi-mécanique de modélisation par laquelle le processus métastatique est réduit à deux phénomènes principaux : la croissance et la diffusion (voir la figure 1 et les méthodes). La croissance a été supposée être exponentielle et le taux de diffusion être proportionnel à la taille de la tumeur primitive, avec un facteur μ proportionnel. Ce paramètre est donc la probabilité par cellule par jour pour une cellule donnée pour la masse primitive de diffuser et de former une colonie métastatique à distance d'un autre site. Pour nous fier aux données et à l'estimation chez un μ^i patient, nous avons supposé que le niveau de i LDH était un substitut de la masse métastatique totale, alors que le score SIOPEN reflétait les uniquement les métastases visibles (voir la figure 1 et les méthodes). Nous avons également utilisé la taille de la tumeur primitive au diagnostic pour déduire l'âge de la tumeur et simuler l'histoire pré-diagnostique de la maladie. Cette analyse a eu comme conséquence des âges prévus de 75 ± 4 jours (écart standard \pm moyen, médias 76 jours) entre la première cellule cancéreuse et le diagnostic. Le modèle a été en mesure de reproduire avec précision les niveaux de LDH (figure 3A). La puissance descriptive du score SIOPEN était beaucoup moins importante (figure 3B), la plupart des patients n'ayant, par le biais du modèle, pas de masse métastatique visible (SIOPEN=0) malgré la masse visible dans les données (SIOPEN>0), ou inversement. Le paramètre $\ln \mu$ n'a révélé aucune corrélation $\log(\text{LDH})$ ($R=0,25$) ou le SIOPEN ($R=0,201$, Figure 3C), suggérant une valeur ajoutée indépendante de ce paramètre, éventuellement informative quant à la progression ou de la survie par rapport aux données seules.

Validation du modèle

Nous avons prouvé précédemment que notre modélisation mécanistique de la croissance et de l'expansion tumorale était valide, puisqu'elle est capable d'une part d'estimer l'évolution tumorale (figure 1) et d'autre part de reproduire d'autres paramètres comme le taux de LDH ou les scores SIOPEN, sans se limiter à ces derniers. En effet, le modèle s'adapte à un seul paramètre spécifique du patient : la valeur μ , qui est un facteur indépendant du taux de LDH, du score SIOPEN, ou de toute variable clinique. (Figure3).

Analyses de survie et valeur pronostique du modèle (Figure 6)

Analyses quant à la PFS : La valeur μ n'a pas été statistiquement significativement associée au à la PFS ($p=0,475$) dans les analyses de KM. Mais une tendance semble apparaître à l'aide d'un modèle de régression de Cox, comprenant toutes les caractéristiques individuelles pour la valeur μ (HR=0,754 (IC 0,559-1,02), $p=0,0639$). D'autre part, le modèle de régression multivariée de Cox, incluant toutes les caractéristiques ou seulement les caractéristiques significatives, montre encore une fois une association statistiquement significative entre le taux de LDH et la PFS (respectivement HR=2.48 (IC-0.995-6.16), $p=0,0513$ et HR=1.75 (IC 1.04-2.96), $p=0,0363$). Le MCI du modèle est de 0,52 pour la PFS.

Analyses quant à l'OS : Dans les analyses de KM, la valeur de μ semble être associée à l'OS ($p=0,105$). Avec une différence statistiquement significative dans le modèle de régression de Cox, en incluant toutes les caractéristiques individuelles pour μ , avec un HR de 0,667 (IC 0,484-0,919), $p=0,0133$), confirmé dans le modèle de régression Cox, en incluant seulement des caractéristiques significatives avec HR 0,655 (IC 0,468-0,916), $p=0,0134$. D'autre part, le modèle de régression Multivariée Cox, incluant toutes les caractéristiques ou seulement des caractéristiques significatives, montre à nouveau une association statistiquement significative entre le taux de LDH et l'OS (respectivement HR 4.2 (IC-1.6-11), $p=0,00349$ et HR-4.49 (IC 1.82-11.1), $p=0,00111$). Le MCI du modèle est de 0,66 pour OS.

Détermination d'un neuroblastome à Ultra haut risque ?

Aucun paramètre ne semble être statistiquement associé de manière significative à une rechute précoce (18 mois), même selon notre modèle. (figure 7)

Discussion

Nous rendons compte ici du développement d'une modélisation mathématique du neuroblastome métastatique en utilisant un modèle mécaniste mathématique basé sur les facteurs de risque habituels, facile à recueillir au diagnostic et utilisés régulièrement par les cliniciens, pour une meilleure pertinence, dans une cohorte de 49 patients atteints de HRNB, tous traités selon les recommandations HR-NBL1. Notre modèle peut décrire de façon adéquate la propagation métastatique, mais aussi prédire de manière significative la survie des patients. Nous introduisons

également un nouveau facteur clinico-biologico-mathématique μ , qui est le reflet de la capacité de la tumeur à générer des métastases.

La croissance tumorale est un processus biologique complexe, qui inclut des anomalies de régulation de la prolifération tumorale concernant des cellules souches(37), la néoangiogénèse (32,33), les interactions du micro-environnement (37,38) les interactions immunitaires entre les cellules tumorales et un échappement total des mécanismes de régulation immunitaire (4),(38–40). Ces processus d'interaction complexe sont réglementés par de nombreux gènes ou régulateurs épigénétiques (41) actuellement en cours d'identification. La façon de modéliser ces propriétés complexes reste un débat ouvert. Nous avons utilisé une approche mécanistique s'appuyant sur la propagation métastatique et les données clinico biologiques et radiologiques humaines pour modéliser la croissance du neuroblastome. De tels modèles mécanistiques ont déjà été utilisés pour différents types de cancers comme le cancer du rein (21) du sein (24) ou du poumon (42). Ils permettent l'estimation globale de progression du volume tumoral selon le temps en se basant non seulement sur des données clinico-biologiques mais peuvent également incorporer des effets thérapeutiques (c.-à-d. chirurgie, chimiothérapie) ou l'interaction de cellules cancéreuses pour décrire et prévoir la dynamique tumorale. De plus, le nombre limité de paramètres utilisés dans ces modèles permet une traduction rapide vers de potentielles applications cliniques.

Un nombre très limité d'études ont porté sur la modélisation mathématique de la genèse du neuroblastome, de sa croissance et son évolution métastatique. En effet, *Ciccolini et al.* en 2017 (43) ont rapporté un modèle mécanistique du neuroblastome, utilisant un modèle gompertzien classique. Quoi qu'il en soit, leur modèle a été utilisé pour optimiser l'administration de chimiothérapie métronomique gemcitabine, mais n'a pas pour objectif de modéliser la croissance tumorale. Par ailleurs *He et al.* en 2018 (44) ont couplé un modèle complexe de vascularisation adaptant la croissance dynamique de la lignée cellulaire de neuroblastome humain IMR32 chez les souris et un modèle PK/PD de bévacicumab, un anti-VEGF afin de prédire le meilleur régime de prescription pour ce traitement et son efficacité. *Kasemeier-Kulesa and al.* en 2018 (45) ont réalisé un modèle de réseau moléculaire de gènes développementaux et de voies de signalisation dans un modèle logique à 6 entrées de gènes, en utilisant la logique booléenne discrète, en se basant sur 4 états cellulaires (différenciation, prolifération, angiogénèse, apoptose). Le modèle a pu prédire le stade du neuroblastome humain SHSY5Y et puis le devenir en termes de survie de 77 patients à un stade précoce de la maladie. Récemment, *Hidalgo and al.* (46) ont modélisé l'ensemble des données des voies de signalisation cellulaire reliant l'analyse des différentes voies de mécanismes moléculaires à l'évolution du cancer et à la survie du patient. Ils ont identifié de nombreuses voies

impliquées dans l'activation ou la désactivation de plusieurs fonctions cellulaires responsables de mauvais résultats chez les patients atteints de neuroblastome comme la promotion de la prolifération et l'inhibition de l'apoptose (TP53), l'angiogenèse (FASLG), ou métastase (THBS1, PTPN11 et cAMP AFDN).

Tous les modèles proposés ci-dessus ne sont cependant pas faciles à traduire en termes d'impact clinique. Par conséquent, de façon alternative, bien que non usuelle, le profil moléculaire individuel a été étudié dans le neuroblastome (3,4). Plusieurs études ont exploré des associations à l'échelle du génome pour prédire l'issue pour les patients atteints de HRNB (47,48) mais cela n'est pas encore utilisé dans la pratique clinique quotidienne et pose la question de la pertinence des marqueurs identifiés, en raison de l'absence de preuve franche d'une éventuelle relation de cause à effet (49)

Le modèle que nous avons mis au point est capable de décrire adéquatement la propagation métastatique, mais aussi de prédire de manière significative le devenir des patients grâce à un nouveau facteur clinico-biologico-mathématique, représentant la probabilité par cellule par jour pour une cellule donnée dans la masse primaire pour disséminer et former une colonie métastatique en un site éloigné. Ce facteur est simple, unique, reproductible, et est soutenu par la physiologie et l'expérience clinique, généré par le modèle à partir des taux de LDH, du score SIOPEN et de la taille de la tumeur primitive.

Dans notre cohorte, μ est un meilleur outil pronostique que le score SIOPEN validé au moment du diagnostic et inversement proportionnel aux taux de LDH pour prédire l'OS. Il est intéressant de noter qu'une valeur élevée de μ est paradoxalement un facteur indépendant et statistiquement significatif d'une meilleure OS dans notre cohorte. Cela pourrait s'expliquer par 2 hypothèses. La première : les patients ayant une valeur élevée de μ , ont un neuroblastome agressif avec un potentiel réplicatif élevé, ce qui peut expliquer une meilleure sensibilité à la chimiothérapie et donc une meilleure survie pour ces patients (50). La seconde : les patients avec une valeur élevée de μ ont une plus masse tumorale globale, mais sont des progressseurs lents ou se différencient plus vite. Ceci est compatible avec le fait que le facteur μ est un bon facteur de pronostic en termes d'OS mais pas de PFS. Pour confirmer l'une de ces deux hypothèses, relier μ à l'analyse moléculaire de la tumeur pourrait être en mesure de dévoiler les voies moléculaires impliquées et de ce fait le comportement de la tumeur. Le micro-environnement et plus particulièrement le système immunitaire pourrait également être impliqué dans une progression tumorale lente et un contrôle tumoral à long terme par l'hôte. Par conséquent, la corrélation entre une valeur élevée de μ et les

spécificités moléculaires ou immunologiques, pourrait être faite en effectuant une analyse du microenvironnement immunitaire au niveau tumoral.

L'un des défis actuels est d'identifier un groupe de neuroblastome à Ultra haut risque (UHRNB). Bien qu'il n'existe aucun consensus pour le définir (51) : maladie réfractaire (décès dans les 6 premiers mois après le diagnostic), 5 y EFS <15% ou Non-réponse ou rechute précoce après la première induction de chimiothérapie), nous avons choisi pour critère une rechute ou une progression dans les 18 premiers mois suivant le diagnostic. Le modèle n'a pas été en mesure d'identifier ces patients. C'est peut-être parce que notre définition de l'Ultra Haut Risque était inadéquate ou en raison du nombre très limité de ces patients dans notre série. Notre étude se concentre sur une cohorte monocentrique, dont le nombre de patients est limité. Afin de tester, avec plus de puissance, la valeur de notre modèle, une étude à plus grande échelle, nationale par exemple, serait utile.

D'autre part, nous avons choisi d'étudier les facteurs pronostiques qui peuvent être recueillis dès le diagnostic, afin d'être en mesure de fournir dès que possible des thérapeutiques adaptées aux patients les plus susceptibles d'être insensibles au traitement conventionnel du neuroblastome de Haut Risque (chimiothérapie d'induction couplée à une immunothérapie primaire, par exemple). Mais, actuellement, en l'absence d'un argument de choix pour les dépister au moment du diagnostic, les patients au pronostic le plus sombre, sont plutôt déterminés en fonction de leur réponse à la chimiothérapie d'induction, pour lesquels des protocoles de traitement prometteurs sont actuellement évalués, à l'image des doubles greffes de cellules souches hématopoïétiques (52). Peut-être que le modèle mathématique serait en mesure de mieux discriminer les patients à haut risque s'il était appliqué aux patients après avoir pris connaissance de leur réponse à la chimiothérapie d'intensification. Mais alors sa valeur pronostique pourrait être moins importante. D'autres études, après obtention d'un consensus quant à la terminologie des UHRNB, sont nécessaires pour faire la lumière sur ces sujets.

Conclusion

Nous avons développé un modèle mathématique mécanistique, en utilisant des données humaines ainsi qu'un nombre limité de facteurs de risque habituels utilisés en pratique clinique usuelle. Le modèle peut reproduire la propagation tumorale du neuroblastome de haut risque chez nos patients et également prévoir le pronostic du patient, de façon plus fiable que le score de SIOPEN au moment du diagnostic. Il a également conduit à la création d'un nouveau facteur de risque, le

paramètre μ , qui semble être associé à de meilleurs résultats pour l'OS dans notre population. Ces résultats doivent être confirmés dans une cohorte plus grande et le substrat physiologique sous-jacent à ces résultats doit encore être exploré.

Bibliographie

1. Cancer facts and figures 2015, American Cancer Society, Inc. All - Recherche Google [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Cancer+facts+and+figures+2015%2C+American+Cancer+Society%2C+Inc.+All>
2. Ahmed AA, Zhang L, Reddivalla N, Hetherington M. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol.* avr 2017;34(3):165-85.
3. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 janv 2009;27(2):289-97.
4. Cheung N-KV, Dyer MA. Neuroblastoma: Developmental Biology, Cancer Genomics, and Immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* juin 2013;13(6):397-411.
5. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 3 avr 2017;17(4):369-86.
6. Sokol E, Desai AV. The Evolution of Risk Classification for Neuroblastoma. *Children* [Internet]. 11 févr 2019 [cité 29 sept 2019];6(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6406722/>
7. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look AT, Seeger RC, Shimada H, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2005;23(27):6459-65.
8. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, Maris JM, Shimada H, O'Leary M, et al. Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2005;23(27):6474-80.

9. Valteau-Couanet D, Schleiermacher G, Sarnacki S, Pasqualini C. [High-risk neuroblastoma treatment strategy: The experience of the SIOPEN group]. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2018;105(10):918-24.
10. Morgenstern DA, Pötschger U, Moreno L, Papadakis V, Owens C, Ash S, et al. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: A report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(11):e27363.
11. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2009;27(7):1007-13.
12. Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Brock P, Luksch R, Castel V, et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):500-14.
13. London WB, Bagatell R, Weigel BJ, Fox E, Guo D, Van Ryn C, et al. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer*. 15 déc 2017;123(24):4914-23.
14. Basta NO, Halliday GC, Makin G, Birch J, Feltbower R, Bown N, et al. Factors associated with recurrence and survival length following relapse in patients with neuroblastoma. *Br J Cancer*. 25 oct 2016;115(9):1048-57.
15. Skipper HE, Schabel FM, Wilcox WS. EXPERIMENTAL EVALUATION OF POTENTIAL ANTICANCER AGENTS. XIII. ON THE CRITERIA AND KINETICS ASSOCIATED WITH « CURABILITY » OF EXPERIMENTAL LEUKEMIA. *Cancer Chemother Rep*. févr 1964;35:1-111.
16. Altrock PM, Liu LL, Michor F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nat Rev Cancer*. déc 2015;15(12):730-45.

17. Benzekry S, Pasquier E, Barbolosi D, Lacarelle B, Barlési F, André N, et al. Metronomic reloaded: Theoretical models bringing chemotherapy into the era of precision medicine. *Semin Cancer Biol.* déc 2015;35:53-61.
18. Barbolosi D, Ciccolini J, Lacarelle B, Barlési F, André N. Computational oncology-- mathematical modelling of drug regimens for precision medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* avr 2016;13(4):242-54.
19. Multiscale Cancer Modeling [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883359/>
20. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med.* 4 avr 2019;380(14):1347-58.
21. Computational Modelling of Metastasis Development in Renal Cell Carcinoma [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4658171/>
22. Bilous M, Serdjebi C, Boyer A, Tomasini P, Pouypoudat C, Barbolosi D, et al. Quantitative mathematical modeling of clinical brain metastasis dynamics in non-small cell lung cancer. *Sci Rep* [Internet]. 10 sept 2019 [cité 3 oct 2019];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6736889/>
23. Nicolò C, Périer C, Prague M, MacGrogan G, Saut O, Benzekry S. Machine learning versus mechanistic modeling for prediction of metastatic relapse in breast cancer. *bioRxiv.* 10 mai 2019;634428.
24. Benzekry S, Tracz A, Mastri M, Corbelli R, Barbolosi D, Ebos JML. Modeling Spontaneous Metastasis following Surgery: An In Vivo-In Silico Approach. *Cancer Res.* 1 févr 2016;76(3):535-47.
25. Pang QM, Li K, Ma LJ, Sun RP. Clinical research on neuroblastoma based on serum lactate dehydrogenase. *J Biol Regul Homeost Agents.* mars 2015;29(1):131-4.
26. Dorneburg C, Fischer M, Barth TFE, Mueller-Klieser W, Hero B, Gecht J, et al. LDHA in Neuroblastoma Is Associated with Poor Outcome and Its Depletion Decreases

- Neuroblastoma Growth Independent of Aerobic Glycolysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 2018;24(22):5772-83.
27. Shulkin BL, Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* avr 1998;39(4):679-88.
 28. Matthay KK, Shulkin B, Ladenstein R, Michon J, Giammarile F, Lewington V, et al. Criteria for evaluation of disease extent by 123I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer.* 27 avr 2010;102(9):1319-26.
 29. Ara T, DeClerck YA. Mechanisms of invasion and metastasis in human neuroblastoma. *Cancer Metastasis Rev.* déc 2006;25(4):645-57.
 30. Bleeker G, Tytgat GAM, Adam JA, Caron HN, Kremer LCM, Hooft L, et al. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG-PET imaging for diagnosing neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 sept 2015;(9):CD009263.
 31. Ladenstein R, Lambert B, Pötschger U, Castellani M-R, Lewington V, Bar-Sever Z, et al. Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* févr 2018;45(2):292-305.
 32. Park JR, Bagatell R, Cohn SL, Pearson AD, Villablanca JG, Berthold F, et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol.* 1 août 2017;35(22):2580-7.
 33. Iwata K, Kawasaki K, Shigesada N. A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors. *J Theor Biol.* 21 mars 2000;203(2):177-86.
 34. Hartung N. Efficient resolution of metastatic tumor growth models by reformulation into integral equations. *Discrete Contin Dyn Syst - B.* 1 janv 2015;20(2):445.
 35. Spratt JS, Meyer JS, Spratt JA. Rates of growth of human solid neoplasms: Part I. *J Surg Oncol.* oct 1995;60(2):137-46.

36. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 28 févr 1996;15(4):361-87.
37. Gallik KL, Treffy RW, Nacke LM, Ahsan K, Rocha M, Green-Saxena A, et al. Neural crest and cancer: Divergent travelers on similar paths. *Mech Dev.* 2017;148:89-99.
38. Borriello L, Seeger RC, Asgharzadeh S, DeClerck YA. More than the genes, the tumor microenvironment in neuroblastoma. *Cancer Lett.* 28 sept 2016;380(1):304-14.
39. Wilkie KP, Hahnfeldt P. Tumor-immune dynamics regulated in the microenvironment inform the transient nature of immune-induced tumor dormancy. *Cancer Res.* 15 juin 2013;73(12):3534-44.
40. Vanichapol T, Chutipongtanate S, Anurathapan U, Hongeng S. Immune Escape Mechanisms and Future Prospects for Immunotherapy in Neuroblastoma. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1812535.
41. Jubierre L, Jiménez C, Rovira E, Soriano A, Sábado C, Gros L, et al. Targeting of epigenetic regulators in neuroblastoma. *Exp Mol Med.* 27 2018;50(4):51.
42. Benzekry S, Lamont C, Beheshti A, Tracz A, Ebos JML, Hlatky L, et al. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth. *PLoS Comput Biol.* août 2014;10(8):e1003800.
43. Ciccolini J, Barbolosi D, Meille C, Lombard A, Serdjebi C, Giacometti S, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics-Based Mathematical Modeling Identifies an Optimal Protocol for Metronomic Chemotherapy. *Cancer Res.* 01 2017;77(17):4723-33.
44. He Y, Kodali A, Wallace DI. Predictive Modeling of Neuroblastoma Growth Dynamics in Xenograft Model After Bevacizumab Anti-VEGF Therapy. *Bull Math Biol.* 2018;80(8):2026-48.
45. Kasemeier-Kulesa JC, Schnell S, Woolley T, Spengler JA, Morrison JA, McKinney MC, et al. Predicting neuroblastoma using developmental signals and a logic-based model. *Biophys Chem.* 2018;238:30-8.

46. Hidalgo MR, Amadoz A, Çubuk C, Carbonell-Caballero J, Dopazo J. Models of cell signaling uncover molecular mechanisms of high-risk neuroblastoma and predict disease outcome. *Biol Direct.* 22 2018;13(1):16.
47. Zhang L, Lv C, Jin Y, Cheng G, Fu Y, Yuan D, et al. Deep Learning-Based Multi-Omics Data Integration Reveals Two Prognostic Subtypes in High-Risk Neuroblastoma. *Front Genet [Internet].* 2018 [cité 3 oct 2019];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2018.00477/full>
48. Depuydt P, Koster J, Boeva V, Hocking TD, Speleman F, Schleiermacher G, et al. Meta-mining of copy number profiles of high-risk neuroblastoma tumors. *Sci Data.* 30 2018;5:180240.
49. Salazar BM, Balczewski EA, Ung CY, Zhu S. Neuroblastoma, a Paradigm for Big Data Science in Pediatric Oncology. *Int J Mol Sci.* 27 déc 2016;18(1).
50. Skipper HE, Schabel FM, Mellett LB, Montgomery JA, Wilkoff LJ, Lloyd HH, et al. Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules. *Cancer Chemother Rep.* déc 1970;54(6):431-50.
51. Morgenstern DA, Bagatell R, Cohn SL, Hogarty MD, Maris JM, Moreno L, et al. The challenge of defining « ultra-high-risk » neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* avr 2019;66(4):e27556.
52. Park JR, Kreissman SG, London WB, Naranjo A, Cohn SL, Hogarty MD, et al. A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): A Children's Oncology Group (COG) study. *J Clin Oncol.* 20 juin 2016;34(18_suppl):LBA3-LBA3.

Figures :

Figure 1 : Histoire Clinique et préclinique du neuroblastome de Haut Risque: simulation de la croissance et de la dissémination du neuroblastome selon un modèle mathématique mécanistique

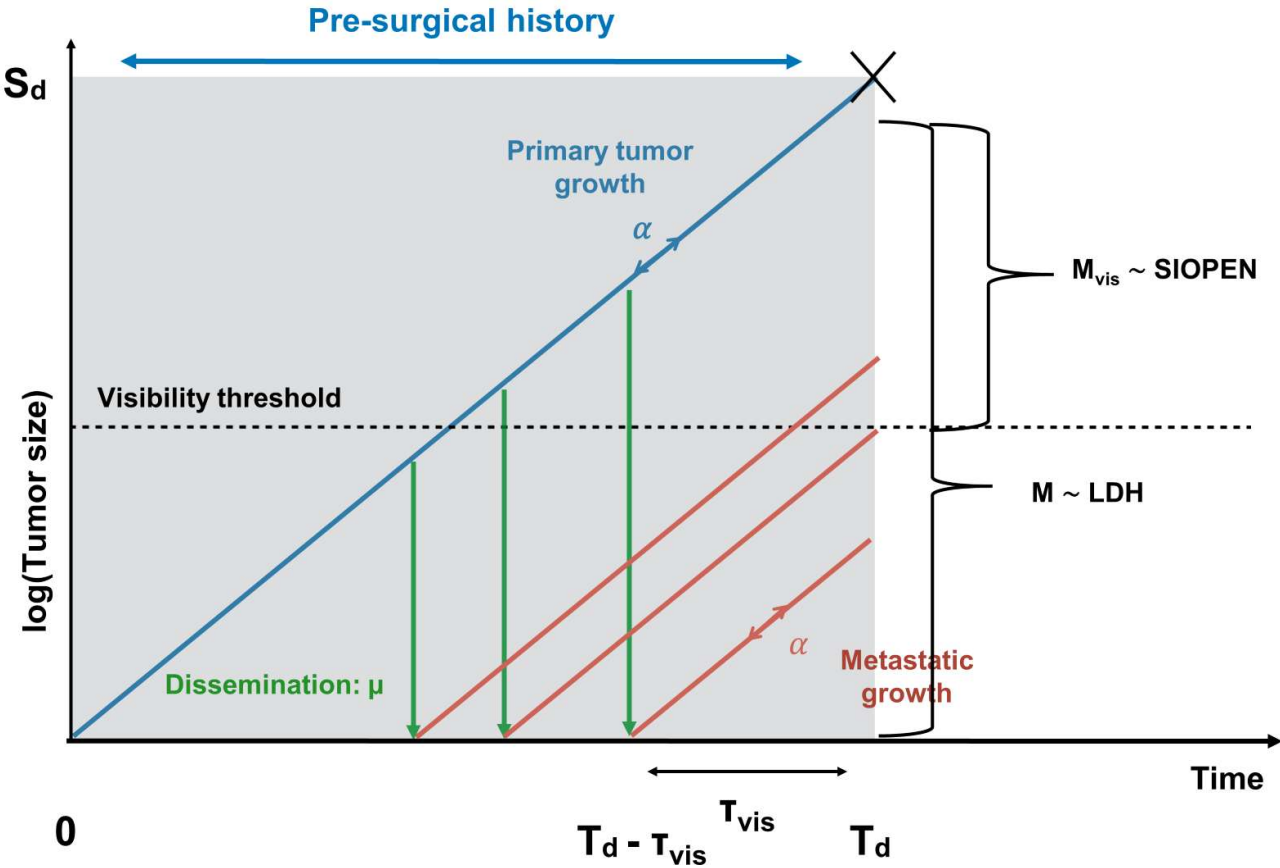


Table 1 : Caractéristiques des lignées cellulaires pour l'établissement du Temps de doublement cellulaire (CDT)

Sex Patients	Female 22,8% (n=13)
	Male 43,9% (n=25)
	Undetermined 33,3% (n=19)
Age Patients	≥18 months 45,6% (n=26)
	< 18 months 22,8% (n=13)
	Undetermined 31,6% (n=18)
Stage NRB	II 3,5% (n=2)
	III 7% (n=4)
	IV 31,6% (n=18)
	Undetermined 42,1% (n=33)
NMyc Mutation	Positive 43,9% (n=25)
	Negative 12,3% (n=7)
	Undetermined 43,8% (n=25)

Figure 2 : Caractéristiques des patients et de leur tumeur

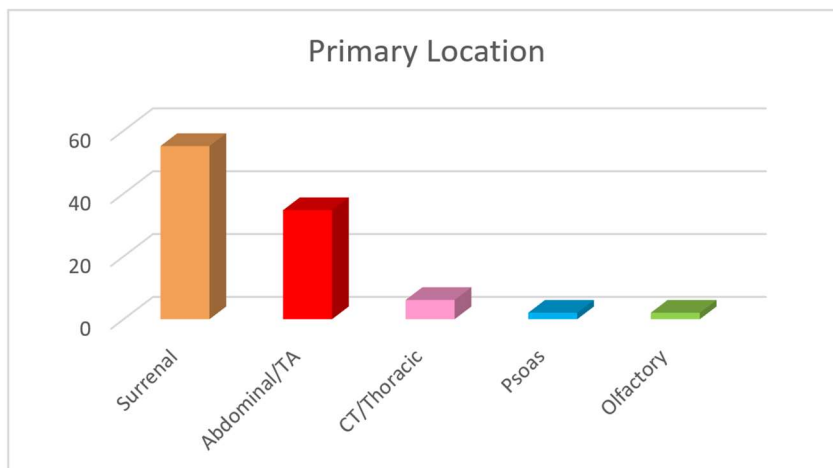
A – Caractéristiques générales des patients

B – Localisation de la tumeur primitive

C – Localisations méastatiques

A	Sex	Male	n= 28 (57,2%)
		Female	n= 21 (42,8%)
	Age	>18 months	n=43 (87,6%)
		<18 months	n=6 (12,2%)
	LDH rates	>1250UI/L	n=18 (36,7%)
		<1250UI/L	n=31 (63,3%)
	MYCN	Amplified	n= 23 (46,9%)
		Non amplified	n=26 (53,1%)
	SIOPEN	>4	n=30 (65,2%)
		Only if MIBG was + <4	n=16 (34,8%)
Métastases	Presence	n= 43 (87,6%)	
	Absence	n= 6 (12,2%)	

B



C

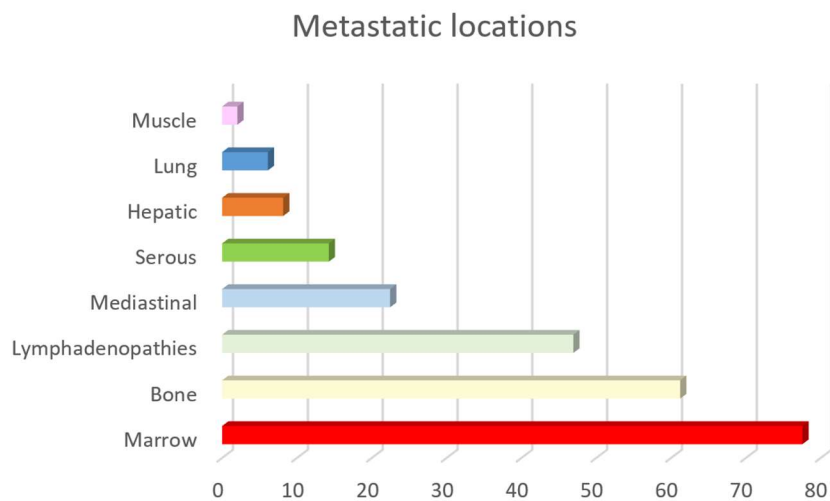


Figure 3 : Validation du modèle:

A - Fit of the LDH data

B- Fit of the SIOPEN data

C - Correlation matrix of all features including clinical variables and (log) of the mathematical parameter μ . Level of darkness indicates positive correlation whereas brightness indicates negative correlation

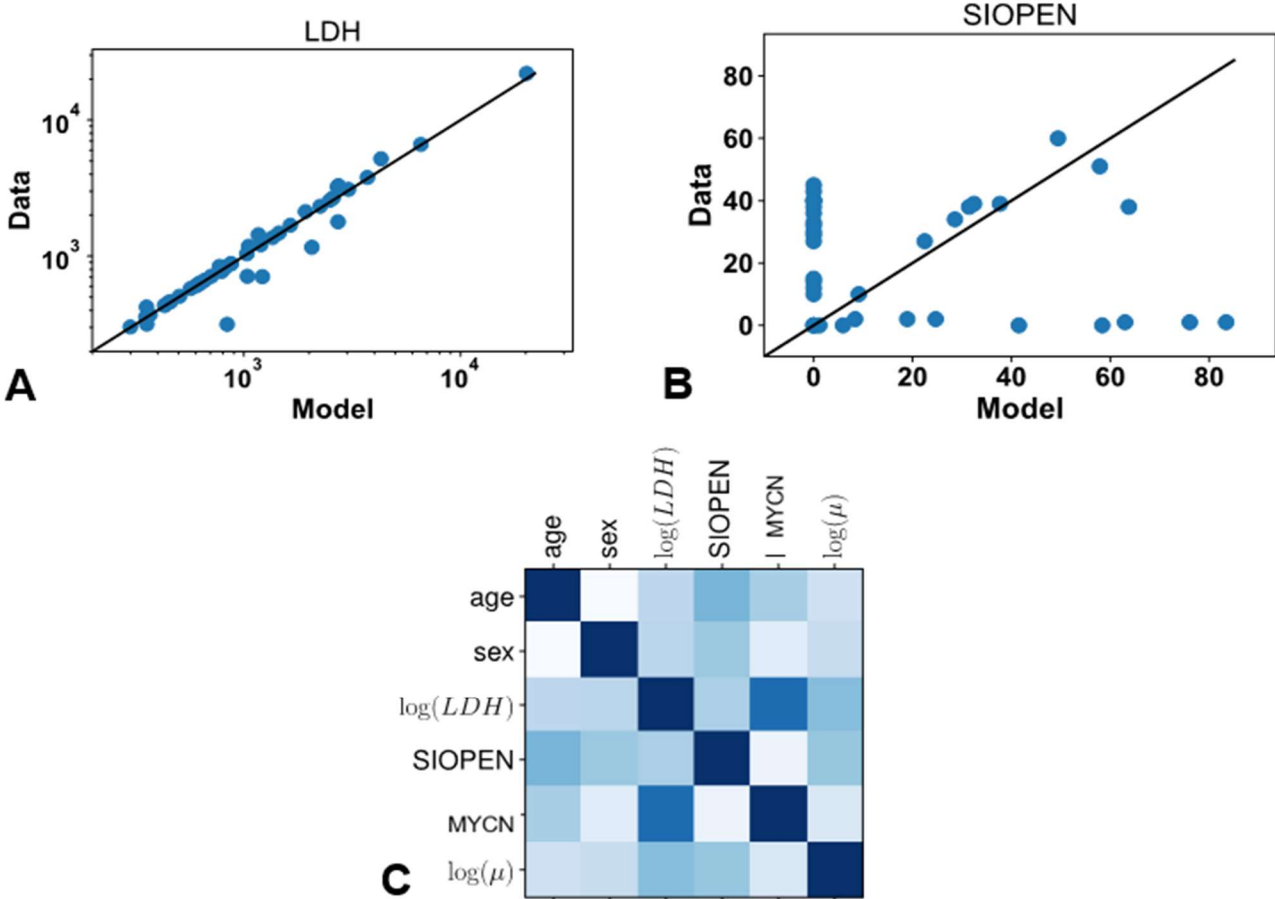


Figure 4: OS and PFS pour la population globale de notre cohorte

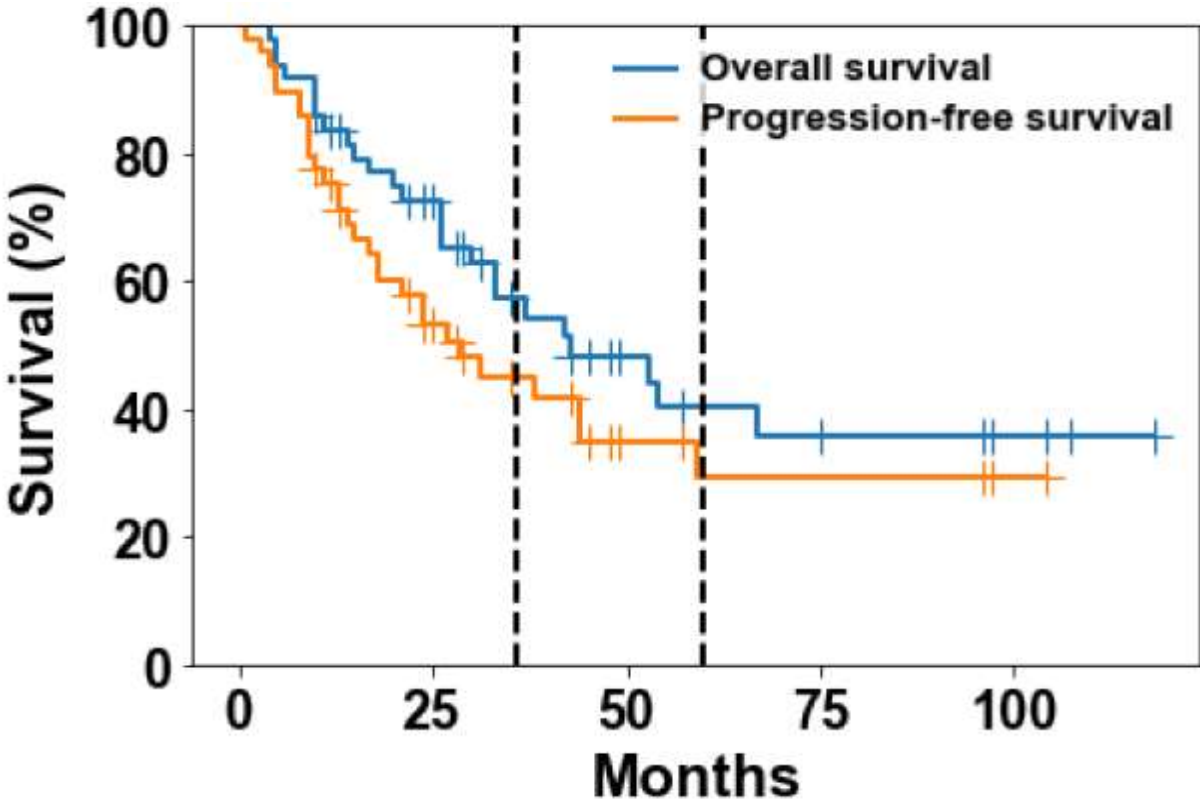


Figure 5: PFS and OS – Analyse statistique classique

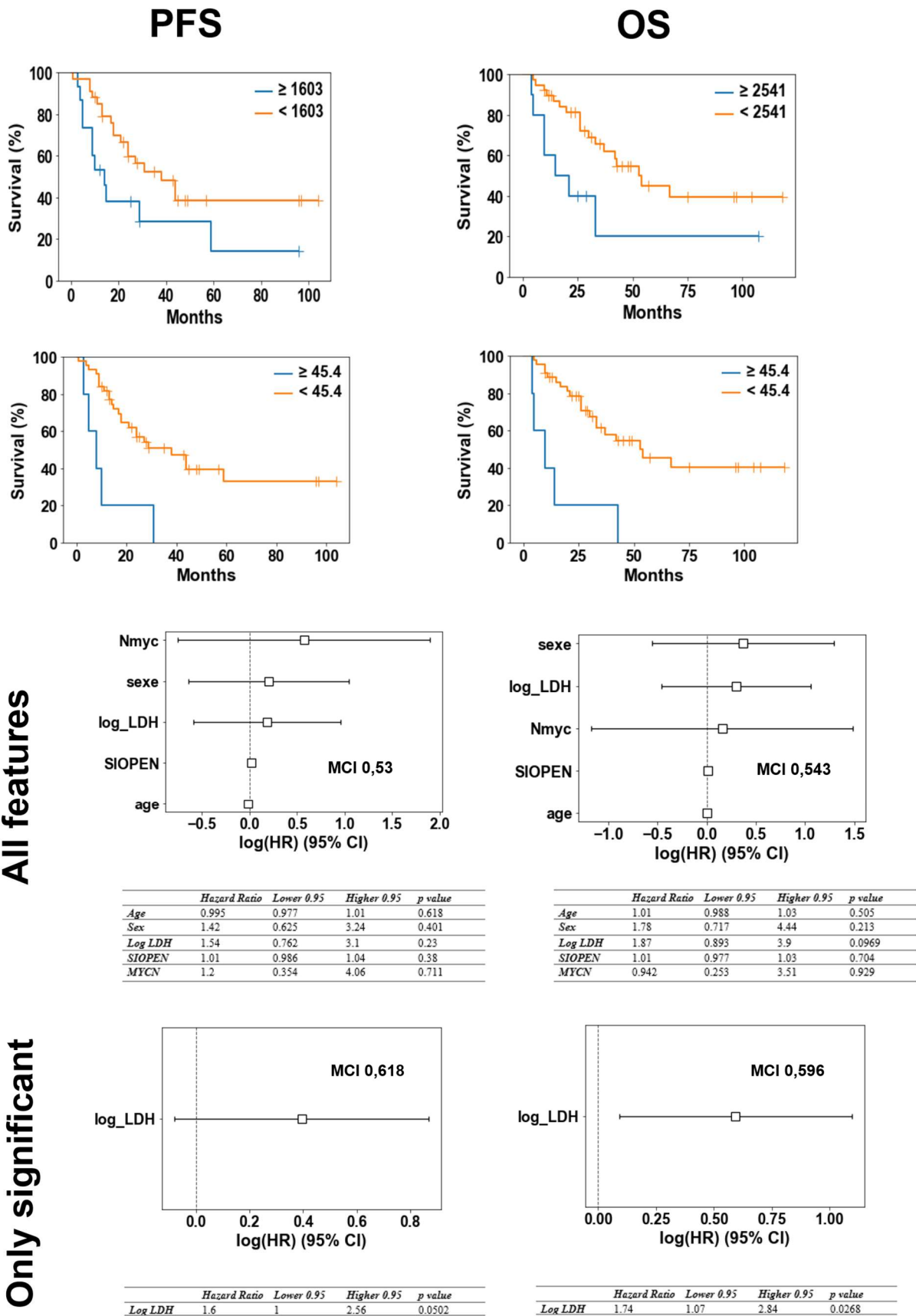


Figure 6 : Analyses de survie et valeur pronostique de notre modèle mécanistique

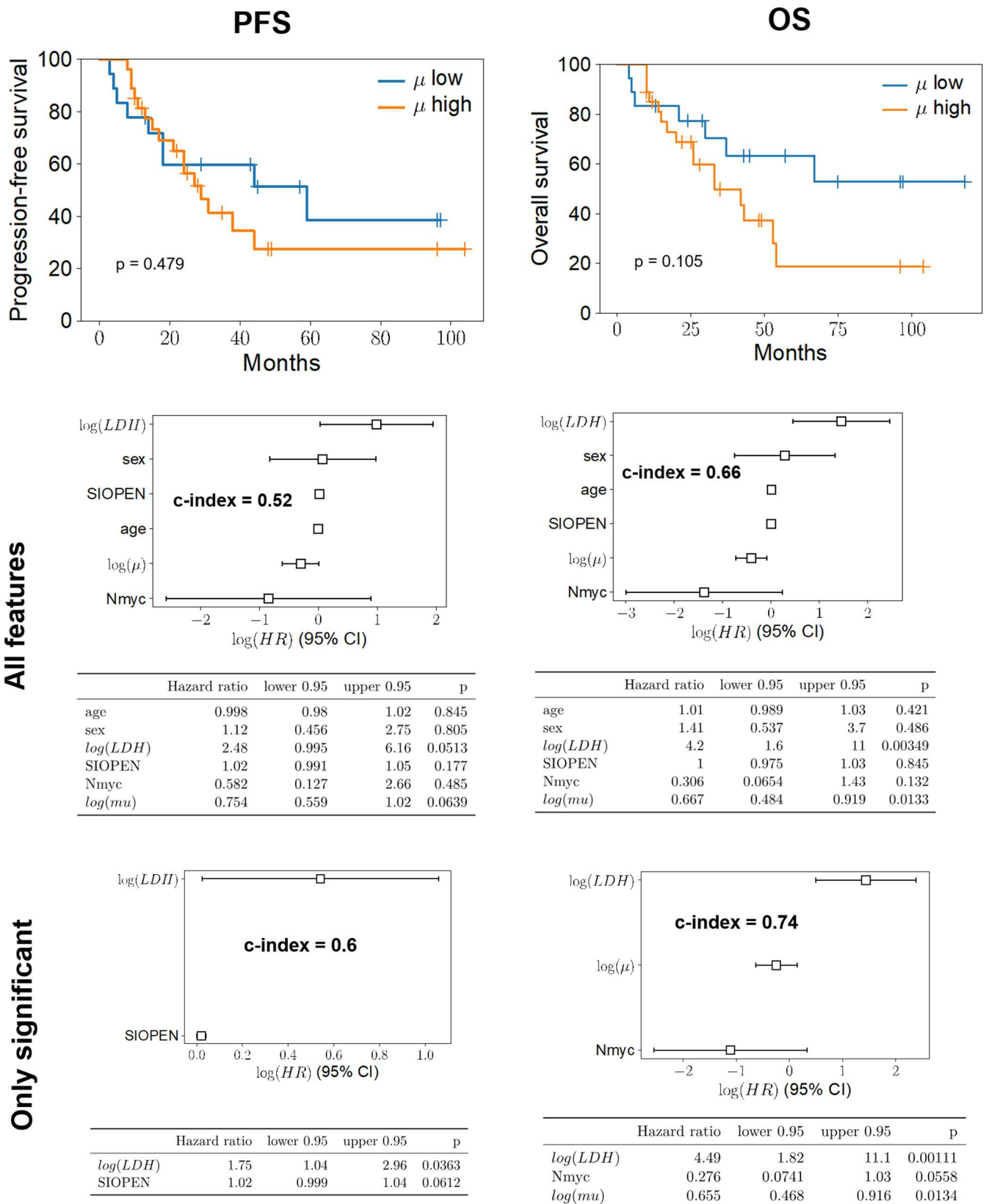


Figure 7 : Survival analysis and Research of factors associated with PFS
> 18months

A – Univariate

B – Multivariate analysis with only significant variables

C – Multivariate analysis.

A

	HR	Lower 95	Higher 95	p value
Age	1	0.98	1.03	0.722
Sex	0.59	0.17	1.97	0.39
Log LDH	0.48	0.22	0.96	0.0524
SIOPEN	0.99	0.96	1.02	0.615
MYCN	0.37	0.11	1.25	0.117
Log μ	1.1	0.78	1.63	0.602

B

	Odd Ratio	Lower 95	Higher 95	p value
Log LDH	0.52	0.17	1.3	0.197
MYCN	0.83	0.15	4.9	0.836

C

	Odd Ratio	Lower 95	Higher 95	p value
Age	1.01	0.98	1	0.579
Sex	0.67	0.15	2.8	0.586
Log LDH	0.57	0.15	1.8	0.363
SIOPEN	0.99	0.94	1.0	0.553
MYCN	0.62	0.055	6.7	0.689
Log μ	1.13	0.75	1.8	0.571

Annexes

Annexe 1 : Classification du neuroblastome

A. The International Neuroblastoma Staging System (INSS)

B. The INRG Staging System

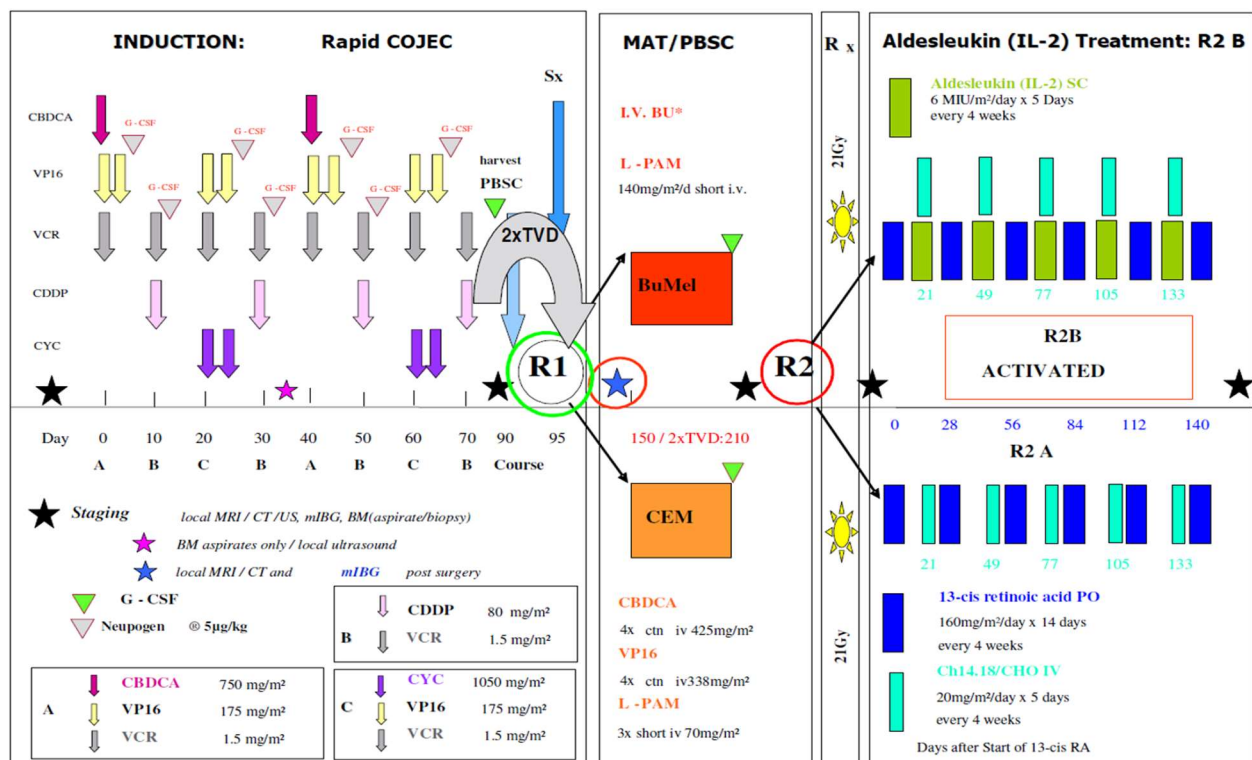
A

Table 4. The International Neuroblastoma Staging System (INSS) [34, 35]	
Stage 1:	Localized tumor* with complete gross excision, with or without microscopic residual disease; representative ipsilateral lymph nodes negative for tumor microscopically (nodes attached to and removed with the primary tumor may be positive).
Stage 2A:	Localized tumor with incomplete gross excision; representative ipsilateral nonadherent lymph nodes negative for tumor microscopically.
Stage 2B:	Localized tumor with or without complete gross excision, with ipsilateral nonadherent lymph nodes positive for tumor. Enlarged contralateral lymph nodes must be negative microscopically.
Stage 3:	Unresectable tumor infiltrating across the midline** with or without regional lymph node involvement; or localized unilateral tumor with contralateral regional lymph node involvement; or midline tumor with bilateral extension by infiltration (unresectable) or by lymph node involvement.
Stage 4:	Any primary tumor with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin and/or other organs (except as defined in Stage 4S).
Stage 4S:	Localized primary tumor (as defined for Stage 1, 2A, or 2B), with dissemination limited to skin, liver, and/or bone marrow*** (limited to infants less than one year of age).
<p>* Multifocal primary tumors (e.g., bilateral adrenal primary tumors) should be staged according to the greatest extent of disease, as defined above, and followed by a subscript "M" (e.g., 3_M).</p> <p>** The midline is defined as the vertebral column. Tumors originating on one side and "crossing the midline" must infiltrate to or beyond the opposite side of the vertebral column.</p> <p>*** Marrow involvement in stage 4S should be minimal, i.e., less than 10% of total nucleated cells identified as malignant on bone marrow biopsy or on marrow aspirate. More extensive marrow involvement would be considered to be stage 4. The mIBG scan (if done) should be negative in the marrow.</p>	

B

INRG Stage	Age (months)	Histologic Category	Grade of Tumor Differentiation	MYCN	11q Aberration	Ploidy	Pretreatment Risk Group	
L1/L2		GN maturing; GNB intermixed					A Very low	
L1		Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA			B Very low	
				Amp			K High	
L2	< 18	Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA	No		D Low	
					Yes		G Intermediate	
	≥ 18		GNB nodular; neuroblastoma	Differentiating	NA	No		E Low
				Poorly differentiated or undifferentiated	NA	Yes		H Intermediate
				Amp		N High		
M	< 18			NA		Hyperdiploid	F Low	
	< 12			NA		Diploid	I Intermediate	
	12 to < 18			NA		Diploid	J Intermediate	
	< 18			Amp			O High	
	≥ 18						P High	
MS					No		C Very low	
	< 18			NA	Yes		Q High	
					Amp			R High

Annexe 2 : Protocole HRNBL1



* Dosage given according to body weight. For details of Busilvex® see Appendix “Drug Information”, 23.9.

R1

ENLARGED ELIGIBILITY CRITERIA ALLOWING **2TVD** CHEMOTHERAPY CYCLES IN ADDITION, IF INSUFFICIENT RESPONSE TO RAPID COJEC TO REACH PREVIOUS R1 RESPONSE CRITERIA

INFANTS : SPECIAL GUIDELINES AND DRUG DOSING IN THE RELEVANT CHAPTERS OF AMENDED PROTOCOL!

TVD: Topotecan 1.5mg/m²/day for 5 days short infusion, Doxorubicin 22.5mg/m² /24 ctn infusion, Vincristine 1mg/m²/day 48h ctn infusion. SPECIAL GUIDELINES AND DRUG DOSING IN THE RELEVANT CHAPTERS OF AMENDED PROTOCOL!

R2

ENLARGED ELIGIBILITY CRITERIA ALLOWING ALL PATIENTS REGISTERED ON HR-NBL-1/SIOPEN AND HAVING RECEIVED MAT/PBSC TO RECEIVE CH14.18/CHO WITH OR WITHOUT ALDESLEUKIN (IL-2) IF R2 RANDOMISED

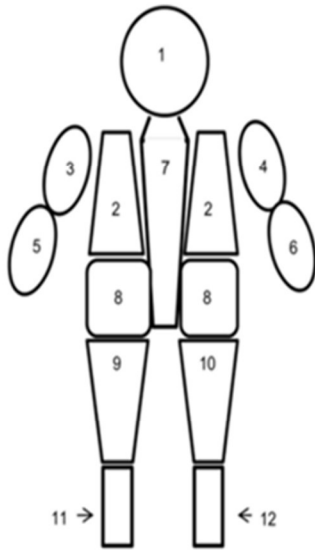
Note:

Once results of R1 become available the superior arm of the randomisation or in case of equivalent results the current standard arm (BUMEL) will be continued until R2 may be closed.

Annexe 3 : Cohorte de patients

		primitive						volu								
Age	Sex	mass	Metastases / Local extension	LDH	MYCN	SIOPEN	MIBG	me	surgery	Response	INRC	DC	OS	Progression	PFS	
1	45	girl	surrenal	marrow, pulmonary and pleural	1183	0	51	0	1143	0	1	RP	1	14	1	8
2	50	boy	surrenal	nods, marrow, renal and serous	3300	1	45	0	825	1	1	RP	1	15	1	15
3	54	boy	surrenal	bones, marrow and mediastinal	712	1	34	0	434	1	1	RP	1	20	1	13
4	54	girl	surrenal	nods, bones and marrow	1790	1	39	0	273	1	1	RC	0	118	1	59
5	11	boy	surrenal	nods, bones, marrow, mediastinal, renal, pulmonary, medullar canal,	3544	1	0	1		1	1	RP	0	107	1	9
6	50	boy	thoracic	nods, bones, marrow, medullar canal, serous	302	0	33	0	157	0	1	RC	1	42	1	27
7	16	boy	surrenal	nods, bones, marrow, mediastinal, renal, serous	2520	1	0	1		0	1	RP	1	5	1	5
8	24	boy	surrenal	bones and marrow	830	0	30	0	10	1	1	RC	0	96	0	96
9	27	boy	dominal	nods, bones, marrow and renal	842	1	2	0	508	1	1	RC	0	104	0	104
10	45	boy	surrenal	nods, bones and marrow	1370	0	27	0	0,5	1	1	RP	0	97	0	97
11	47	boy	surrenal	bones and marrow	508	0	40	0	40	1	1	RC	1	67	1	44
12	13	boy	surrenal	no one	879	1	0	0	189	1	1	RC	1	10	1	9
13	28	boy	cervicothoracic	marrow, medullar canal	882	0	0	0	142	1	1	RC	0	96	0	96
14	21	boy	abdominal	renal	1689	1	1	0	905	1	1	RC	0	96	0	96
15	30	girl	abdominal	nods, bones, renal and serous	2126	1	2	0	258	0	1	RP	1	6	1	4
16	44	girl	surrenal	marrow	1163	0	60	0	385	1	1	RP	1	43	1	31
17	31	boy	surrenal	bones	707	0	38	0	411	1	1	RP	1	54	1	38
18	48	boy	abdominal	nods and marrow	1481	1	0	0	444	1	1	RC	1	53	1	44
19	27	boy	surrenal	bones and marrow	361	0	43	0	41	1	1	RP	0	75	1	8
20	27	girl	surrenal	nods, bones, marrow and hepatic	22022	1	47	0	408	0	0	SD	1	4	1	3
21	140	boy	surrenal	nods, bones and mediastinal	3230	1	53	0	227	1	1	RP	1	10	1	10
22	28	girl	abdominal	nods, marrow, mediastinal and medullar canal	464	0	14	0	75,6	1	1	RP	1	37	1	18
23	36	girl	olfactive	nods, bones and marrow	332	0	18	0		0	1	RC	1	26	1	13
24	33	girl	abdominal	nods, marrow and mediastinal	1041	0	40	0	6,9	1	1	RC	0	57	0	57
25	111	boy	surrenal	bones and marrow	317	0	10	0	441	0	1	RP	1	26	1	24
26	33	girl	abdominal	marrow and renal	1216	1	0	0	870	1	1	RP	1	11	1	11
27	74	girl	surrenal	marrow, mediastinal and renal	1437	1	38	0	1099	1	1	RC	0	48	0	48
28	34	girl	abdominal	nods, bones and marrow	712	0	15	0	20,3	1	1	RP	1	30	1	18
29	65	boy	abdominal	nods, bones, marrow, medullar canal and psoas	579	1	0	0	265	0	1	RC	0	49	0	49
30	101	boy	surrenal	nods, bones and marrow	637	1	12	0	61,3	1	1	RC	0	45	0	45
31	25	girl	abdominal	bones, marrow and mediastinal	434	0	29	0	36,4	1	1	RC	0	43	0	43
32	107	boy	surrenal	bones, marrow, medullar canal and hepatic	6628	1	38	0	23,4	1	1	RC	1	21	1	14
33	29	girl	abdominal	bones and marrow	372	0	36	0	132	0	1	RP	1	33	1	24
34	36	boy	surrenal	marrow, renal and pulmonary	2683	1	3	0	105	1	1	RP	1	10	1	9
35	44	boy	abdominal	nods, bones, marrow and mediastinal	316	0	27	0	429	1	1	RC	0	35	0	35
36	26	girl	surrenal	no one	666	0	0	0	187	1	1	RC	0	35	0	35
37	54	boy	surrenal	nods and marrow	2572	1	1	0	46	1	1	RP	1	33	1	29
38	16	girl	abdominal	medullar canal	456	0	0	0	212	1	1	RC	1	26	1	17
39	11	boy	surrenal	nods, marrow and renal	3790	1	0	0	646	1	1	RC	0	29	0	29
40	53	girl	abdominal	bones, marrow and hepatic	773	0	39	0	903	1	1	RC	1	17	1	21
41	22	girl	surrenal	nods and bones	416	0	0	1		1	1	RC	0	31	1	1
42	17	girl	abdominal	bones, marrow, mediastinal, medullar canal, serous and hepatic	356	0	10	0	70,4	1	1	RP	0	28	0	28
43	26	girl	surrenal	nods, bones, renal and serous	3097	1	0	0	926	1	1	RC	0	25	0	25
44	110	boy	thoracique	bones, marrow and medullar canal	618	0	45	0	57	0	1	RP	0	24	0	24
45	47	boy	surrenal	bones and marrow	626	0	32	0	141	1	1	RP	0	22	0	22
46	39	girl	abdominal	nods and marrow	604	0	40	0	84	0	0	SD	0	13	0	13
47	37	boy	surrenal	pancréatique	2328	1	1	0	432	1	1	RP	0	12	0	12
48	21	girl	abdominal	bones, marrow and mediastinal	5198	1	59	0	555	0	1	RP	1	5	1	5
49	38	boy	abdominal	no one	423	0	2	0	410	1	1	RP	0	10	0	10

Annexe 4 : Score SIOPEP



Before performing scintigraphy, we must avoid interfering treatment and protect thyroid with stable iodine thyroid saturation.

Then, in practice, I123 mIBG is slowly injected by peripheral venous pathway (to avoid side effect), and the radiation gamma recording (346keV) come after 24h, with an exposition time to radiation <10minutes if patient cooperate.

To score patient, we divide the skeleton in 12 segments, and for each of whom, extension of lesions is noted as :

- 0 : no lesion
- 1 for 1 lesion
- 2 for 2 lesions
- 3 for 3 lesions
- 4 for > 3 lesions but <50% of the concerned segment
- 5 for diffuse disease but <95% of hole segment
- 6 for diffuse disease > 95% of hole segment

Annexe 5 : Temps de doublement cellulaire

Accession/Cell line name	Origin	Sex	Age	Risk Staging	Métastasis	Nmyc	In vivo/vitro	CDT (h)
CVCL9880/VA N BR	H	M	72	STADE II	ABDOMINAL	NC	NC	36
CVCL 6594/CHLA15	H	F	18	NC	MO	NC	NC	21
CVCL 9898/SK N BE(1)	H	M	22	NC	MO	NC	NC	96
CVCL E058/MC NB 1	H	M	24	NC	MO	NC	NC	35
CVCL 7135/SMS MSN	H	M	60	NC	MO	NC	NC	85
CVCLS102/JH	H	M	11	ABDO STADE III	NC	NC	NC	35,7
CVCL B322/KELLY	H	F	12	ALK	NC	NC	NC	35
CVCL AQ17/CHLA 61	H	M	14	NC	NC	NC	NC	102
CVCL 9896/NUB 6	H	NC	21	NC	NC	NC	NC	48
CVLC S099/AS	H	F	33	NC	NC	NC	NC	35,8
CVCL S100/AST	H	M	36	NC	NC	NC	NC	40,7
CVCL IV95/CH9100S	H	F	144	NC	NC	NC	IN VITRO	26
CVCL AQ24/COG N 421	H	M	NC	NC	NC	NC	NC	65
CVLC AQ16/CHLA 53	H	NC	NC	P53	NC	NC	NC	92
CVCL 3041/NB(TU)1	H	F	20	STADE III	NC	NC	NC	49
CVCL IV94/CHP100L	H	F	144	TP53	NC	NC	IN VITRO	21
CVCL 0019/SH SY5Y SKNAS	H	F	48	IV N TYPE	MO	NEG	NC	50
CVCL 2136/NBL 5	H	M	43	NC	MO	NEG	NC	37
SKNAS	H				MO	NEG		37
CVCL 2136/NBL 5	H	M	43	NC	NC	NEG	NC	36
CVCL AQ11/CHLA 12	H	NC	NC	P53	NC	NEG	NC	65
CVCL 0346/IMR 32	H	M	13	METASTATIC	ABDOMINAL	NMYC	IN VITRO	48
CVCL 9896/NUB 7	H	M	6	INTERMEDIATE(1)	ADRENAL	NMYC	NC	38
CVCL 1234/GOTO	H	M	13	NC	ADRENAL	NMYC	NC	48
CVCL 1771/TGW	H	M	23	NC	ADRENAL	NMYC	IN VIVO	32
CVCL 1695/SiMa	H	M	20	NC	ADRENAL	NMYC	NC	74
CVCL 2141/NGP	H	M	30	IV	LUNG	NMYC	NC	60
CVCL 144/NB1	H	M	27	NC	LYMPH NODE	NMYC	NC	45
CVCL 0167/SK N BE(2) M17	H	M	22	IV N TYPE / TP53	MO	NMYC	NC	24
CVCL 2143/NMB	H	F	10	IV NC	MO	NMYC	NC	45
CVCL W474/JK NB1	H	M	12	NC	MO	NMYC	NC	48
CVCL 8904/PER 106	H	M	17	NC	MO	NMYC	IN VITRO	252
CVCL 2548/LA1 55n	H	M	24	NC	MO	NMYC	NC	48
CVCL 7136/SMS SAN	H	F	36	NC	MO	NMYC	NC	71
CVCL 9902/UKF NB 2	H	NC	NC	STADE IV	MO	NMYC	NC	22,5
CVCL 9907/UKF NB 4	H	NC	NC	STADE IV	MO	NMYC	NC	20
CVCL 9904/UKF NB 3	H	NC	NC	STADE IV +	MO	NMYC	NC	22
CVCL 2105/LS	H	F	16	ABDO - STADE III	NC	NMYC	NC	45
CVCL AQ23/COG N 415	H	NC	24	ALK	NC	NMYC	IN VITRO	50
CVCL 5627/NB 1643	H	M	36	ALK - ADRENAL	NC	NMYC	NC	43
CVCL 7133/SMS KCN	H	M	11	ALK - EBV	NC	NMYC	NC	109
CVCL 7131/SMS KAN	H	F	36	N TYPE	NC	NMYC	NC	95
CVCL 1124/CHP134	H	M	13	NC	NC	NMYC	IN VITRO	57,6
CVCL 1123/CHP126	H	F	14	NC	NC	NMYC	IN VITRO	44,5
CVCL AQ25/COG N 440	H	NC	18	NC	NC	NMYC	NC	65
CVCL 1829/LA N 2	H	F	36	STADE II	NC	NMYC	NC	60
CVCL AQ22/COG N 399	H	M	NC	NC	NC	NEG	NC	40
CVCL AQ21/COG N 347	H	M	24	P53	NC	NEG	NC	126
CVCL AQ18/COG N 291	H	NC	NC	P53	NC	NEG	NC	224
IGR N91								66
NB39								48
NB45								240
CHP212								20
HTB10								54
HSNB								50
P.YEUNG 20								50,88
P. YEUNG 50								74,16
P. YEUNG 80								88,56

H: Human, F: Female, M: Male, NEG: Negative, NC: Unknown

Abbreviations

Anti GD2 : anticorps anti GD2 (Dinutuximab)

AP-HM : Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

CDT : Temps de doublement cellulaire

DPI : Dossier Patient informatisé

Scanner CTAP: Scanner Cervico-Thoraco-Abdomino-Pelvien

EFS : Event Free Survival.

HR : Hazard Ratio

HRNB : High-Risk Neuroblastoma

IC : Intervalle de confiance 95%

IL-2: Interleukine 2

INRC : International Neuroblastoma Response Criteria

INGR : International Neuroblastoma Risk Group

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KM : Kaplan Meier

LDH : Lactate Deshydrogenase

OS : Overall Survival

MIBG : meta-Iodine-Benzyl-Guanidine

PFS : Progression Free Survival

PCR : Polymerase Chain Reaction

SIOPEN : International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group

UHRNB : Ultra-High-Risk Neuroblastoma

Contents

I. Introduction.....	6
II. Material and methods.....	7
A- Cohort collection and data.....	7
B- Mathematical model.....	9
C- Statistical analysis	12
D- Authorizations and Ethic	12
III. Results: Description of the cohort.....	12
A- Patients and Tumor Characteristics (Figure 2).....	12
B- Patient outcomes	13
C- Mathematical Modeling	13
IV. Results: Classical Prognosis Factor Analyses.....	14
A- PFS analyses (Figure 5).....	14
B- OS analyses (Figure 5)	14
V. Results: Mechanistic Model.....	15
A- Establishment of the Mathematical Model.....	15
B- Validation of the model.....	15
C- Survival analyses and Prognosis Value of the Model (Figure 6).....	15
VI. Determination of an Ultra High-Risk Neuroblastoma?	16
VII. Discussion	16
VIII. Conclusion.....	19
IX. References.....	19
X. Figures :	24
Figure 1: Clinical and Preclinical History of neuroblastoma: simulation of growth and dissemination of neuroblastoma by mechanistic mathematical modeling	24
Table 1: Cells line characteristics for establishment of cell doubling time (CDT)	25

Figure 2: Patients and Tumor Characteristics.....	26
Figure 3: Validation of the model:	27
Figure 4: OS and PFS for overall population	28
Figure 5: PFS and OS - Classical statistical analysis	29
Figure 6: Survival analyses and Prognosis Value of mechanistic model.....	30
Figure 7: Survival analysis and Research of factors associated with PFS > 18months	31
XI. <i>Appendix</i>	32
Appendix 1 : Neuroblastoma classification.....	32
Appendix 2 : HRNBL Protocol	33
Appendix 3 : Patient Cohort	34
Appendix 4 : SIOPEN Scoring.....	35
Appendix 5 : Cells Doubling Time (36).....	36

Descriptive and prognostic value of a computational metastases model in high-risk neuroblastoma

**Coline Sentis¹, Sébastien Benzekry², Laëtitia Tessonier^{3,4}, Carole Coze^{1,3}, Nicolas
André^{1,3,5},**

1 : Paediatric Hematology and Oncology Department, Hôpital pour enfant de La Timone, AP-HM, Marseille, France,

2 : MONC Team, INRIA, Bordeaux Sud-Ouest and Institut de Mathématiques de Bordeaux, France.

3 : Aix Marseille University

4 : Department of Nuclear Medicine, Hôpital de La Timone, AP-HM, Marseille, France

5 : SMARTc unit, Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille Inserm U1068 Aix Marseille Univ, Marseille France

Abstract

BACKGROUND: High Risk Neuroblastoma (HRNB), is the second most frequent solid tumor in children. Its prognosis remains poor even with multimodal therapies and risk-adapted strategies (5years Event Free Survival (EFS) <50%). Several mathematical models were developed over recent years to describe primary and metastatic tumor burden, but none in neuroblastoma and their prognosis value has yet to be determined.

AIMs to build a mechanistic model, check its validity, and assess its prognostic value.

MATERIAL AND METHODS: We established a mechanistic mathematical model for HRNB, using the tumor size associated with 2 coefficients: μ (dissemination) and α (growth). The model was calibrated using the lactate dehydrogenase (LDH) circulating level and the MIBG SIOPEN score. Data from a cohort of 49 HRNB patients treated according to the HRNBL1 recommendations over the last 10 years were used.

RESULTS The model was able to describe the metastatic burden of the disease. We found existence of a subgroup of HRNB with poorer prognosis in PFS and OS for a high LDH level (70-80th) and SIOPEN score at diagnosis (90th percentile) with a $p < 0,05$ with classical survival analysis, confirmed in our model for the LDH rate. We found also that a high μ value is associated with a better OS ($p < 0,05$)

CONCLUSION: Mathematical mechanistic model can describe and predict tumoral burden using clinico-biologic data in human patients. It allowed the identification of a new μ risk factors, associated with better outcomes in OS in our population. The physiological substrate underlying these results have yet to be explored.

I. Introduction

Neuroblastoma is the second solid tumor in children (8-10% children cancers in USA and Europe) with a median age at diagnosis of 2 years (1), (2). Neuroblastoma is responsible of almost 15% of childhood deaths by cancer (3). Neuroblastoma is a quite heterogeneous disease at clinical, histological and biological levels (4). Consequently, its prognostic spectrum is also wide (5). The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) proposed in 2009 a classification model depending of cancer data (dissemination of neuroblastoma, histology category, grade of tumor differentiation, genetic abnormalities such as MYCN amplification (6) and patient age (3) (7) with a cut off of 18months (8) (Appendix 1). Therefore, neuroblastoma is currently divided in 3 groups: Low, Intermediate and High-Risk Neuroblastoma (HRNB), who display quite different survival rates. For patients treated according to the International Society for Paediatric Oncology European (SIOPEN) recommendations, the 5 years overall survival is more than 90% for the first group thanks to minimal therapeutics (surgery and/or chemotherapy or simple overseeing), 60 to 80% for the second (5) (according LINES recommendations) and < 50% for the last group whom representing nearly 50% of patients (according HRLBN1 recommendations) (3) ,(9), (10), (11), (12) despite intensive multimodal treatments. Furthermore, patients progressing during induction or after initial response to induction have a dismal 5years EFS (<20%) (13), (14). For these refractory patients, the current therapeutics are unsatisfactory, and new treatments are needed to try to reach better outcomes.

In the early sixties (15) efforts have been made to develop mathematical models to assist cancer research. Their aim was to understand tumor growth kinetics and metastatic dissemination (16) and to propose rational tools for the design of schedules of administration of chemotherapy (17,18).

Three main types of mathematical models can be distinguished. On one hand, highly complex, multiscale models try to integrate many biological data ranging molecular processes to cancer spreading at the whole organism level. This approach requires many parameters and consequently are often hard or impossible to reliably calibrate for clinical purpose (19). On the other hand, purely statistical model and artificial intelligence techniques rely on agnostic algorithms that try to learn directly patterns from the data (20). In between, mechanistic or semi-mechanistic models seek to describe only the main determinants of a cancer disease, for a given purpose (e.g., understanding

(21,22) or prediction (23,24) of metastatic relapse). To our knowledge no mechanistic model has been established and validated for neuroblastoma yet.

In this study, we have established a semi-mechanistic model of high-risk neuroblastoma (HRNB) to describe the metastatic burden using two coefficients: a patient specific parameter μ for the dissemination process and a patient nonspecific parameter α for the growth process. This model was built and validated with the clinical, biological and radiological data from a cohort of 49 with HRNB and treated according to the HRNBL1 protocol (10 and Appendix 2). We then evaluated the prognostic value of this model and tried to identify Ultra High-Risk patients.

II. Materials and Methods

A. Cohort collection and data

Our population is made up of 49 patients with HR-NB, treated according to HR-NBL1 protocol recommendations, treated in the pediatric hematology and oncology Unit of the children hospital of AP-HM between 26/11/2007 and 30/08/2018. (Appendix 3). We choose for entry date the study the date of diagnosis. For survival analyses, end date was either the date of patients' death or the date of the last news.

Inclusion Criteria are inclusion criteria of the HRNBL1 Protocol (10).

HRNBL1 Protocol: Details of the protocol are given in appendix 2. Briefly, induction chemotherapy with « rapid COJEC » or “modified N7 induction” was given for 10 weeks, followed by surgery if it's possible, then myeloablative chemotherapy with hematopoietic peripheral stem cell transplantation. Treatment was completed with radiotherapy and maintenance therapy with immunotherapy (antiGD2 ± IL2) and retinoic acid for 6 months.

Collected Data: All data were gathered from Personalized Computerized Folder (PFC) by Axigate platform used in our University Hospital of Marseille, including neuroblastoma risk factors as age at diagnosis, LDH values who could be correlated to the total tumoral volume or as a reflect of a quick tumoral renewal (6), (10), (25), (26) or MYCN amplification, researched by PCR from peripheral blood and/or from primary or metastatic tumoral tissue at diagnosis and allows patient ranking as MYCN + if MYCN amplification was present in one of both collections.

The SIOPEN score (Appendix 4)

The meta-iodo-benzyl-guanidine (mIBG) is known to bind to neuroblastoma cells using iodine 123 (I123) (27) and the mIBG scintigraphy is consequently used to evaluate the extent of the neuroblastoma, in agreement with INRG. Indeed, almost 90% of neuroblastoma fix mIBG (28) both in primary tumor, and metastatic sites such as bones, bone marrow (29) or even soft tissues with a high sensibility (85-94%) (30). We used a semi quantitative score SIOPEN that was elaborated to predict extension and severity of the disease (31). A high score has been shown as pejorative but no reproducible cut off has not yet been found (28,31). We established the SIOPEN score with the data of PCF by Centricity program or by retrospective double scoring scintigraphy with an experiment nuclear doctor (*Dr Tessonnier*).

Tumor characteristics:

- *Location and size of primary tumor* was evaluated using radiological reports performed at diagnosis. Primary tumoral volumes were estimated by the formula: $\frac{4}{3} \pi abc$ with *a* as half longest axis, *b* as half medium axis and *c* as half little axis of an ellipsoid tumor.

- *Location of metastases and “total metastatic mass”*: We must search metastatic locations by Imaging, mIBG scintigraphy being currently the gold standard. But CTAP scan or MRI are also performed to confirm or detect possible visceral metastasis, difficult to highlight with scintigraphy and unrecorded by SIOPEN score. Metastasis location were mainly evaluated with MIBG. In addition, bone marrow location was also valuated with myelograms and bone marrow biopsies. Data were available on PFC.

Disease evolution data:

- *Date of the Best Treatment Response according the International Neuro-blastoma Response Criteria (INRC) criteria* (32): Complete Response or no visualizable disease, Partial Response or regression at least of 30% of the disease, Stable Disease or regression of <30% of the disease.

- *Date of Relapse or Disease Progression after regression under treatment* : Date on which an unfavorable evolution of disease has been highlighted by radiology (scanner and/or MRI), Nuclear imaging (TEP TDM and/or mIBG I123 scintigraphy MIBG). We defined Ultra-High-Risk (UHRNB) group as a group of patients who relapse or progress precociously, as soon as 18 months after diagnosis.

B. Mathematical model

The mathematical model was adapted from a previously published mathematical framework for description of metastases (22,24,33). This construct allows to simulate a cancer disease, including growth of the primary tumor (PT), as well as birth and growth of secondary lesions (Figure 1). We assumed growth of both the primary and secondary tumors to follow an exponential law:

$$S_p(t) = S(t) = e^{\alpha t},$$

where $S_p(t)$ and $S(t)$ denote the sizes of a primary and a secondary tumor (expressed in number of cells), starting from one cell at time $t = 0$. The parameter α denotes the proliferation rate and was estimated from the doubling time determined as explained above, using the following formula:

$$\alpha = \frac{\ln 2}{CDT}.$$

Assuming a birth rate of metastasis proportional to the size of the PT with parameter μ , the number of metastasis at time t is given by (22):

$$N(t) = \mu \int_0^t S_p(s) ds.$$

The parameter μ corresponds to the per day probability for each cell of the PT to spread and establish a distant metastasis. The total metastatic burden (total number of metastatic cells in the organism) is given by (24)

$$M(t) = \mu \int_0^t S_p(s) S(t-s) ds.$$

Visible metastases at time t (i.e. metastases with size larger than a visibility threshold S_{vis}) are the ones that were born early enough to have reached S_{vis} , that is, before $t - \tau_{vis}$, where τ_{vis} is the time to reach S_{vis} (see Figure 1). This time is given by $\tau_{vis} = \frac{\ln(S_{vis})}{\alpha}$ and the mass of only visible metastases can then be computed as:

$$M_{vis}(t) = \mu \int_0^{t-\tau_{vis}} S_p(s) S(t-s) ds = \mu \int_0^{t-\tau_{vis}} S_p(t-\tau_{vis}-s) S(s+\tau_{vis}) ds,$$

where τ_{vis} is the time to reach a visibility threshold S_{vis} starting from one cell. It is given by $\tau_{vis} = \frac{\ln(S_{vis})}{\alpha}$. The visibility threshold S_{vis} is considered as a model parameter. Numerical simulations of M and M_{vis} were performed using the fast Fourier transform algorithm as implemented in the *scipy* python package (python 3.7), exploiting the convolution structure of the equations (34)

For forward simulations of the model, a discrete version was employed with initiation time T_i and size S_i of the i -th metastasis given by:

$$T_i = \inf\{t > 0; N(t) \geq i\}, \quad S_i = e^{\alpha(t-T_i)}, \text{ for } t > T_i.$$

Calibration of the model: To determine the age of the tumor (or time of diagnosis T_d), we used the PT size and the assumption of exponential growth with rate α :

$$T_d = \frac{\ln(S_d)}{\alpha},$$

where S_d is the size of the PT at diagnosis. This quantity was derived from three diameters, obtained by Imaging measurements, which allowed computation of the PT volume assuming ellipsoidal shape. This volume was converted into a number of cells using the standard assumption of $1 \text{ mm}^3 \simeq 10^6$ cells (35)

Then, for each patient, two quantitative measurements were used to compare the metastatic model to the data: the SIOPEN score and the LDH blood level. The former was assumed to be a surrogate of the visible metastatic mass while the latter was assumed to represent the total cancer burden in the organism (PT + metastases), see Figure 1. Denoting with i superscript the quantities that depend on individual i and explicitly writing dependencies of the model functions on their parameters, we thus assumed:

$$\begin{aligned} SIOPEN^i &= M_{vis}(T_d^i; \mu^i, S_{vis}) \times (1 + \sigma \varepsilon^1), \quad \varepsilon^1 \sim \mathcal{N}(0,1) \\ LDH^i &= \left(\phi S_p(T_d^i) + M(T_d^i; \mu^i, S_{vis}) \right) \times (1 + \sigma \varepsilon^2), \quad \varepsilon^2 \sim \mathcal{N}(0,1) \end{aligned}$$

which expresses a proportional error model for the observations with standard deviation $\sigma = 0.1$, corresponding to a 10% measurement error. Note that only one parameter (μ^i) was patient specific. Maximization of the log-likelihood for the expression above leads to minimization of the following objective function:

$$l(S_{vis}, \phi, \mu^i) = l_{SIOPEN}(S_{vis}, \mu^i) + l_{LDH}(\phi, \mu^i)$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{\left(SIOPEN^i - SIOPEN_{model}^i(S_{vis}, \mu^i)\right)^2}{2\left(\sigma SIOPEN_{model}^i(S_{vis}, \mu^i)\right)^2} \\
&\quad + \ln\left(\sigma\sqrt{2\pi}SIOPEN_{model}^i(S_{vis}, \mu^i)\right) + \frac{\left(LDH^i - LDH_{model}^i(\phi, \mu^i)\right)^2}{2\left(\sigma LDH_{model}^i(\phi, \mu^i)\right)^2} \\
&\quad + \ln\left(\sigma\sqrt{2\pi}LDH_{model}^i(\phi, \mu^i)\right)
\end{aligned}$$

with

$$\begin{aligned}
SIOPEN_{model}^i(\theta^i) &= M_{vis}(T_d^i; \mu^i, S_{vis}) \\
LDH_{model}^i(\theta^i) &= \phi S_p(T_d^i) + M(T_d^i; \mu^i, S_{vis}).
\end{aligned}$$

Minimization was performed by separating population-level and individual-level parameters, i.e.:

$$\begin{aligned}
\widehat{S_{vis}}, \widehat{\phi} &= \underset{S_{vis}, \phi}{\operatorname{argmin}} \sum_i \min_{\mu^i} l(S_{vis}, \phi, \mu^i) \\
\widehat{\mu}^i &= \underset{\mu^i}{\operatorname{argmin}} l(S_{vis}, \phi, \mu^i),
\end{aligned}$$

and was implemented using the Nelder-Mead algorithm of the *minimize* function of the *scipy* python package (python 3.7).

Cells doubling time (CDT) in neuroblastoma was an essential prerequisite of mathematical model establishment to estimate the growth potential of this cancer. Thus, we searched studies relating to CDT in PubMed and known CTD for specific neuroblastoma cell stains from a Cellosaurus (database of commercial cell population (36)). When they were available, age, sex, stage of neuroblastoma and/or the presence of metastasis and the NMyc status were referenced. All cells population were obtained from human patient, CDTs were established in vitro. (Appendix5) Of the 73 strains studied, 15 were excluded due to a lack of knowledge of the possible exposure to chemotherapy (all cells must be free of chemotherapy exposure to do not incite confusion).

In the end we had 57 cells populations. Average age of patients was 30.8months (median 22 months). In average, the CDT were of 62.4h (median 48h (20-258h)) (Table 1)

C. Statistical analysis

Due to ranges spanning several orders of magnitude, individual values of LDH levels and the mathematical parameter μ were log-transformed beforehand. Association between clinical variables and/or the individual mathematical parameter $\ln \mu$ with progression-free survival or overall survival was assessed using univariate and multivariate proportional hazard Cox regression models were used. The *lifelines* python package was used to fit the models. Resulting models were evaluated for their predictive power by computing the mean of Harrell's c-index (37) during a ten-folds cross-validation procedure.

D. Authorizations and Ethic

Authorization to perform the study was obtained at APHM (Public Assistance of Marseille's Hospitals) Health Data Access Portal (number request 32PTJ5)). We respect the Informatic and Liberty Law (1978) for the use of data.

III. Results: Description of the cohort

A. Patients and Tumor Characteristics (Figure 2)

- **Population:** 49 patients were included in our cohort. But 2 girls of 26 and 11 months have been included after diagnosis of low risk neuroblastoma and after their surgery treatment, due to an early progression. The MYCN status for both patients were negative but have changed for the younger one. We excluded 4 patients for the construction of the mathematical model as the date of inclusion in the HRNBL protocol was delayed when compared to the initial diagnosis.

- **Neuroblastoma known risk factors** (Figure 2A): In our cohort, median age was 36 months (11-140). LDH levels at diagnosis were high with a median level of 842 UI/L (302-22022) with laboratory standards that vary over time, but still < 300 UI/L. The SIOPEN score was overall high, with a median score of 27 (0-60). In our cohort, 3 patients who had a negative MIBG (no fixing primary tumor on scintigraphy) were excluded. Metastases were presents for most patients (87,6%). 45 patients (91.8%) had TDM, 11 patients MRI (22.4%). All patients benefited of bone marrow aspirate and or/biopsy (42 patients).

- Location and size of primary tumor

Location of primary tumor were adrenal for 55,1% patients (n=27) and abdominal for 34,7% (n=17). Details are given in Figure 2B. Primary tumoral median volume was 400cm³ (range 0.5cm³ -22265cm³).

- *Location of metastases* are detailed in figure 2C. The most frequent metastatic site was bone marrow (77,6% - n=38). Renal, medullar canal or pancreatic locations were considered as local extension of the disease.

B. Patient outcomes

All patients presented a response to overall chemotherapy. 23 patients had a complete response (46.9%), 24 a partial response (49%) and only 2 obtained just a lesion stability (4.1%). However only 20 patients did not progress (40,8% of patients). Among those who have progress (59,2%), 25 died (51% of all cohort patients). Details of patient's survival are showed in the Kaplan Meier (KM) curve (figure 4) The median for survival without progression was 29 months. At 3 years 44,1%, at 5years 29,1%. The median for overall survival (OS), time between the date of diagnosis and the date of last news, was 43 months. At 3years 55,8% and at 5years 38,9%.

C. Mathematical Modeling

To describe the metastatic state of HRNB patients, we developed a semi-mechanistic modeling approach whereby the metastatic process is reduced to two main phenomena: growth and dissemination (see Figure 1 and Methods). Growth was assumed to be exponential and the dissemination rate to be proportional to the primary tumor size, with a proportionality factor μ . This parameter is thus the per cell per day probability for a given cell in the primary mass to disseminate and form a metastatic colony at a distant site. To rely to the data and estimate μ^i in a patient i , we assumed that the LDH level was a surrogate of the total metastatic mass, whereas the SIOPEN score reflected the visible metastases only (see Figure 1 and Methods). We also used the primary tumor size at diagnosis to infer the age of the tumor and simulate the pre-diagnosis history of the disease. This analysis resulted in predicted ages of 75 ± 4 days (mean \pm standard deviation, media 76 days) between the first cancer cell and diagnosis. The model was able to accurately reproduce the LDH levels (Figure 3A). Descriptive power of the SIOPEN score was much less important (Figure 3B), with most patients either predicted to have no visible mass (SIOPEN = 0) despite visible mass in the data (SIOPEN >0), or conversely. The parameter

In μ revealed no correlation with either the log(LDH) ($R = 0.25$) or the SIOPEN ($R = 0.201$, Figure 3C), suggesting independent added value of this parameter – possibly informative of progression or survival – as compared to the data alone.

IV. Results: Classical Prognosis Factor Analyses

A-PFS analyses (Figure 5)

Using KM analysis, no differences by classical survival log rang test between patients were found for gender ($p=0,207$), MYCN status ($p=0,342$), age ($p=0,948$ with a cut off of 12 months and $p=0.255$ with a cutt off of 18 months). Nevertheless, a statistically significant difference in PFS was found for LDH rate (with a cut of off 1603UI/L (70th percentile)), $p=0,0385$. Similarly, a significant difference in PFS was found for SIOPEN score (with a cut off 45,4 (90th percentile), $p= 0.000861$).

With Cox regression model including individual features, confirmed by multivariate analyses, only LDH rate seems to present tendency for PFS with a Hazard Ratio (HR) of 1,6 (IC95%: 1-2,56), $p=0,05$ with a mean c-index in 10-fold cross-validation (MCI) of 0.618.

B- OS analyses (Figure 5)

Using KM analysis, no difference by the classical survival log rang test between patients were found for gender ($p=0,217$), MYCN status ($p=0,217$), or the age of patient whatever the cut-of ($p=0,217$ for cut off of 12 months, $p=0,706$ for one of 18months). A statistically significant difference in OS between patients was found for LDH levels with a cut-off of 2541UI/L (80th percentile), $p=0,0198$. There was also a statistically significant difference in OS between patients SIOPEN score with a cut-off of 45,4 (90th percentile), $p= 0.000169$.

With Cox regression model including individual features, confirmed by multivariate analyses, only LDH rate seems to present a difference statistically significant for OS with an HR of 1,74 (IC95%: 1,07-2,84), $p=0,0268$, with an MCI of 0.596

V. Results: Mechanistic Model

A. Establishment of the Mathematical Model

To describe the metastatic state of HRNB patients, we developed a semi-mechanistic modeling approach whereby the metastatic process is reduced to two main phenomena: growth and dissemination (see Figure 1 and Methods). Growth was assumed to be exponential and the dissemination rate to be proportional to the primary tumor size, with a proportionality factor μ . This parameter is thus the per cell per day probability for a given cell in the primary mass to disseminate and form a metastatic colony at a distant site. To rely to the data and estimate μ^i in a patient i , we assumed that the LDH level was a surrogate of the total metastatic mass, whereas the SIOPEN score reflected the visible metastases only (see Figure 1 and Methods). We also used the primary tumor size at diagnosis to infer the age of the tumor and simulate the pre-diagnosis history of the disease. This analysis resulted in predicted ages of 75 ± 4 days (mean \pm standard deviation, media 76 days) between the first cancer cell and diagnosis. The model was able to accurately reproduce the LDH levels (Figure 3A). Descriptive power of the SIOPEN score was much less important (Figure 3B), with most patients either predicted to have no visible metastatic mass (SIOPEN = 0) despite visible metastases in the data (SIOPEN >0), or conversely. The parameter $\ln \mu$ revealed no correlation with either the $\log(\text{LDH})$ ($R = 0.25$) or the SIOPEN ($R = 0.201$, Figure 3C), suggesting independent added value of this parameter – possibly informative of progression or survival – as compared to the data alone.

B. Validation of the model

We proved previously our mechanistic modeling of tumoral growth and expansion was valid, since it is able in one hand to estimate the tumoral evolution (Figure 1) and in another hand to reproduce other parameters as LDH rate or SIOPEN scores, without limiting himself to them. Indeed, the model fit with one only patient-specific parameter: the μ value, which is an independent factor from LDH rate, SIOPEN score, or any clinical variable. (Figure 3).

C. Survival analyses and Prognosis Value of the Model (Figure 6)

PFS Analyses: μ value was not statistically significantly associated with PFS ($p=0.475$) in KM analyses. But a tendency seems to appear using a Cox regression model including all individual features for μ value (HR of 0.754 (IC 0.559-1.02), $p=0.0639$). On the other hand, multivariate Cox

regression model with all features or only significant features shows again a statistically significant association between LDH rate and PFS (respectively HR=2.48 (IC=0.995-6.16), p=0.0513 and HR=1.75 (IC 1.04-2.96), p=0.0363). MCI of the model is 0.52 for PFS.

OS Analyses: In KM analyses, μ value seems to be associated with OS (p=0.105). With a statistically significant difference in Cox regression model including all individual features for μ with an HR of 0.667 (IC 0.484-0.919), p=0.0133), confirmed in Cox regression model including only significant features with HR=0.655 (IC 0.468-0.916), p=0.0134. On the other hand, multivariate Cox regression model with all features or only significant features shows again a statistically significant association between LDH rate and OS (Respectively HR=4.2 (IC=1.6-11), p=0.00349 and HR=4.49 (IC 1.82-11.1), p=0.00111). MCI of the model is 0.66 for OS.

VI. Determination of an Ultra High-Risk Neuroblastoma?

No parameter seems to be statistically significantly associated with precocious relapse (>18months) even according to our model. (Figure 7)

VII. Discussion

We report here about the development of a mathematical modeling of metastatic neuroblastoma using a semi-mechanistic model. The model is based on usual risk factors, easy to collect at diagnosis and used routinely by clinicians, for a better relevance, from a cohort of 49 patients with HRNB, all treated according to HR-NBL1 recommendations. Our model can adequately describe metastatic spreading but also to significantly predict outcomes for patients. We introduce a new clinic-biologico-mathematical factor, μ , that is a reflect of the capacity of the tumor to generate metastases.

Tumor growth is a complex biological process, that includes tumoral proliferation regulation abnormalities of cancer stem cells (38), neoangiogenesis (32,33), microenvironnement interactions (38,39) immune interactions between tumoral cells and immune regulation mechanisms (4),(39–41). These complex interacting processes are regulated by many genes or epigenetic regulators (42) currently still being identified. How to model these complex properties remains an open debate. We have used a mechanistic approach relying on the metastatic spreading and human clinico-radiological data to model neuroblastoma growth. Such mechanistic models have already been used for different kind of cancers as renal (21) breast (24) or lung cancer (43).

They allow global tumoral volume progression estimation according to time based not only on clinico-biological data but also can incorporate therapeutic effects (i.e. surgery, chemotherapy) or cancer cells interaction to describe and predict tumoral dynamics. Moreover, the limited number of parameters used in these models allows a quick translation to potential clinical applications.

A very limited number of studies have focused on the mathematical modeling of neuroblastoma genesis, growth and metastatic evolution. Indeed, Ciccolini and al. in 2017 (44) have reported a mechanistic model of neuroblastoma, using a classical Gompertzian model. Anyhow, their model was used to optimize gemcitabine metronomic chemotherapy administration but did not intend to model tumor growth. Elsewhere, He and al. in 2018 (45) coupled a complex vasculature model fitting the dynamic growth of the human neuroblastoma cell line IMR32 in mice and a PK/PD model of bevacizumab, an anti-VEGF to predict the most effective regimen for this treatment. *Kasemeier-Kulesa and al.* in 2018 (46) have computed a molecular network model of developmental genes and signaling pathways in a 6 gene inputs logic model, using the discrete Boolean logic, and based on 4 cell states (differentiation, proliferation, angiogenesis, apoptosis). The model was able to predict the stage of the human neuroblastoma SHSY5Y and then the outcome of 77 early stage patients. Recently, *Hidalgo and al.* (47) modeled the whole cell signaling pathways data to link t pathways (molecular mechanisms) involved in cancer physiopathology and patient survival. They identified numerous pathways implicated in the activation or deactivation of several cell functions responsible of poor outcomes in patients with neuroblastoma by for instance promoting of proliferation and apoptosis inhibition (TP53), angiogenesis (FASLG), or metastasis (THBS1, PTPN11 and cAMP AFDN).

All the models proposed above are nevertheless not easily translated in the clinics. Therefore, alternatively, although it is not the mainstay, individual molecular profiling has been studied in neuroblastoma (3,4). Several studies explored genome wide associations to predict outcomes for HRNB patients (48,49) but there are not used yet in usual clinical practice and also questioned the relevance of the identified markers, due to the lack of evidence of a cause-and-effect relationship (50)

The model we developed is able to adequately describe metastatic spreading but also to significantly predict outcomes for patients thanks to a new clinic-biologico-mathematical factor, μ , representing the per cell per day probability for a given cell in the primary mass to disseminate and form a metastatic colony at a distant site. This factor is simple, unique, reproducible, is

supported by physiology and clinical experience, and is generated by the model from LDH rates, SIOOPEN score and primary tumoral size.

In our cohort μ is a better prognostic tool than the validated SIOOPEN score at diagnosis and inversely proportional to the LDH rates to predict OS. Interestingly, a high μ factor value is paradoxically an independent and statistically significant factor of better OS in our cohort. This might be explained by 2 hypotheses. According to the first one, patients with high μ value, might have an aggressive neuroblastoma with a high replicative potential. It may explain a better sensitivity to chemotherapy and therefore better survival for these patients (51). According the second hypothesis, patients with low μ value have a bigger tumoral burden, but are slower progressor (52) or differentiate in more mature form of neuroblastoma. This is consistent with the fact that μ factor is a good prognosis factor for OS but not for PFS. To further confirm one of the two hypotheses, linking μ to molecular analysis of the tumor should be able to unveil the molecular pathways involved and then the behavior of the tumor. The micro-environment and more specifically the immune system might also be implicated in slow tumoral progression and a host's tumoral long-term control. Therefore, correlation between high μ and molecular or immunologic specificities, could be done by performing an analysis of the immune microenvironment at the tumor level.

One of the current challenges is to identify an Ultra High-Risk Neuroblastoma (UHRNB) group. While no consensus exists to define UHRNB (53) (refractory disease (death in the first 6 months after diagnosis, 5 y EFS <15%, non-response or early relapse after first chemotherapy induction), we chose as criteria relapse or progression in the first 18 months after diagnosis. The model was not able to identify these patients. This may be because our definition of Ultra High Risk was inadequate or, because of the very limited number of such patients in our series.

Our study focuses on a monocentric cohort, whose number of patients is limited. In order to test, with greater power, the value of our model, a larger-scale study would be useful.

On the other hand, we have chosen to study the prognostic factors that can be found at the time of diagnosis, in order to be able to provide as soon as possible therapies adapted to the patients most likely to be unresponsive to a conventional high-risk neuroblastoma treatment. But, currently, in the absence of marker to identify them at diagnosis time, patients with poorer outcome are rather determined according to their response to the induction chemotherapy. For UHRNB patients different approaches must be evaluated such as the double hematopoietic stem

cell transplant (54) Further studies, after UHRNB terminology consensus, are needed to shed light to these subjects.

VIII. Conclusion

We developed a mechanistic mathematical model, using human data and a limited number of usual risk factors required in the clinics. The model can reproduce tumoral spreading of high-risk neuroblastoma in our patients and also predict patient prognosis, better than the SIOPEN score at diagnosis. It also led to the creation of a new risk factors, μ parameter, which seems to be associated with better outcomes in OS in our population. These findings must be confirmed in a larger cohort and the physiological substrate underlying this result shall be explored.

IX. References

1. Cancer facts and figures 2015, American Cancer Society, Inc. All - Recherche Google [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Cancer+facts+and+figures+2015%2C+American+Cancer+Society%2C+Inc.+All>
2. Ahmed AA, Zhang L, Reddivalla N, Hetherington M. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol*. avr 2017;34(3):165-85.
3. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 janv 2009;27(2):289-97.
4. Cheung N-KV, Dyer MA. Neuroblastoma: Developmental Biology, Cancer Genomics, and Immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. juin 2013;13(6):397-411.
5. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 3 avr 2017;17(4):369-86.
6. Sokol E, Desai AV. The Evolution of Risk Classification for Neuroblastoma. *Children* [Internet]. 11 févr 2019 [cité 29 sept 2019];6(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6406722/>
7. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look AT, Seeger RC, Shimada H, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2005;23(27):6459-65.

8. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, Maris JM, Shimada H, O’Leary M, et al. Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children’s Cancer Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2005;23(27):6474-80.
9. Valteau-Couanet D, Schleiermacher G, Sarnacki S, Pasqualini C. [High-risk neuroblastoma treatment strategy: The experience of the SIOPEN group]. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2018;105(10):918-24.
10. Morgenstern DA, Pötschger U, Moreno L, Papadakis V, Owens C, Ash S, et al. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: A report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(11):e27363.
11. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children’s oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2009;27(7):1007-13.
12. Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Brock P, Luksch R, Castel V, et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):500-14.
13. London WB, Bagatell R, Weigel BJ, Fox E, Guo D, Van Ryn C, et al. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children’s Oncology Group early-phase trials. *Cancer*. 15 déc 2017;123(24):4914-23.
14. Basta NO, Halliday GC, Makin G, Birch J, Feltbower R, Bown N, et al. Factors associated with recurrence and survival length following relapse in patients with neuroblastoma. *Br J Cancer*. 25 oct 2016;115(9):1048-57.
15. Skipper HE, Schabel FM, Wilcox WS. EXPERIMENTAL EVALUATION OF POTENTIAL ANTICANCER AGENTS. XIII. ON THE CRITERIA AND KINETICS ASSOCIATED WITH « CURABILITY » OF EXPERIMENTAL LEUKEMIA. *Cancer Chemother Rep*. févr 1964;35:1-111.
16. Altrock PM, Liu LL, Michor F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nat Rev Cancer*. déc 2015;15(12):730-45.
17. Benzekry S, Pasquier E, Barbolosi D, Lacarelle B, Barlési F, André N, et al. Metronomic reloaded: Theoretical models bringing chemotherapy into the era of precision medicine. *Semin Cancer Biol*. déc 2015;35:53-61.
18. Barbolosi D, Ciccolini J, Lacarelle B, Barlési F, André N. Computational oncology--mathematical modelling of drug regimens for precision medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. avr 2016;13(4):242-54.
19. Multiscale Cancer Modeling [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883359/>

20. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med*. 4 avr 2019;380(14):1347-58.
21. Computational Modelling of Metastasis Development in Renal Cell Carcinoma [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4658171/>
22. Bilous M, Serdjebi C, Boyer A, Tomasini P, Pouypoudat C, Barbolosi D, et al. Quantitative mathematical modeling of clinical brain metastasis dynamics in non-small cell lung cancer. *Sci Rep* [Internet]. 10 sept 2019 [cité 3 oct 2019];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6736889/>
23. Nicolò C, Périer C, Prague M, MacGrogan G, Saut O, Benzekry S. Machine learning versus mechanistic modeling for prediction of metastatic relapse in breast cancer. *bioRxiv*. 10 mai 2019;634428.
24. Benzekry S, Tracz A, Mastri M, Corbelli R, Barbolosi D, Ebos JML. Modeling Spontaneous Metastasis following Surgery: An In Vivo-In Silico Approach. *Cancer Res*. 1 févr 2016;76(3):535-47.
25. Pang QM, Li K, Ma LJ, Sun RP. Clinical research on neuroblastoma based on serum lactate dehydrogenase. *J Biol Regul Homeost Agents*. mars 2015;29(1):131-4.
26. Dorneburg C, Fischer M, Barth TFE, Mueller-Klieser W, Hero B, Gecht J, et al. LDHA in Neuroblastoma Is Associated with Poor Outcome and Its Depletion Decreases Neuroblastoma Growth Independent of Aerobic Glycolysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 2018;24(22):5772-83.
27. Shulkin BL, Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. avr 1998;39(4):679-88.
28. Matthay KK, Shulkin B, Ladenstein R, Michon J, Giammarile F, Lewington V, et al. Criteria for evaluation of disease extent by 123I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer*. 27 avr 2010;102(9):1319-26.
29. Ara T, DeClerck YA. Mechanisms of invasion and metastasis in human neuroblastoma. *Cancer Metastasis Rev*. déc 2006;25(4):645-57.
30. Bleeker G, Tytgat GAM, Adam JA, Caron HN, Kremer LCM, Hooft L, et al. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG-PET imaging for diagnosing neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 29 sept 2015;(9):CD009263.
31. Ladenstein R, Lambert B, Pötschger U, Castellani M-R, Lewington V, Bar-Sever Z, et al. Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2018;45(2):292-305.
32. Park JR, Bagatell R, Cohn SL, Pearson AD, Villablanca JG, Berthold F, et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the

- National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol.* 1 août 2017;35(22):2580-7.
33. Iwata K, Kawasaki K, Shigesada N. A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors. *J Theor Biol.* 21 mars 2000;203(2):177-86.
 34. Hartung N. Efficient resolution of metastatic tumor growth models by reformulation into integral equations. *Discrete Contin Dyn Syst - B.* 1 janv 2015;20(2):445.
 35. Spratt JS, Meyer JS, Spratt JA. Rates of growth of human solid neoplasms: Part I. *J Surg Oncol.* oct 1995;60(2):137-46.
 36. ExPASy - Cellosaurus [Internet]. [cité 12 oct 2019]. Disponible sur: <https://web.expasy.org/cellosaurus/>
 37. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 28 févr 1996;15(4):361-87.
 38. Gallik KL, Treffy RW, Nacke LM, Ahsan K, Rocha M, Green-Saxena A, et al. Neural crest and cancer: Divergent travelers on similar paths. *Mech Dev.* 2017;148:89-99.
 39. Borriello L, Seeger RC, Asgharzadeh S, DeClerck YA. More than the genes, the tumor microenvironment in neuroblastoma. *Cancer Lett.* 28 sept 2016;380(1):304-14.
 40. Wilkie KP, Hahnfeldt P. Tumor-immune dynamics regulated in the microenvironment inform the transient nature of immune-induced tumor dormancy. *Cancer Res.* 15 juin 2013;73(12):3534-44.
 41. Vanichapol T, Chutipongtanate S, Anurathapan U, Hongeng S. Immune Escape Mechanisms and Future Prospects for Immunotherapy in Neuroblastoma. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1812535.
 42. Jubierre L, Jiménez C, Rovira E, Soriano A, Sábado C, Gros L, et al. Targeting of epigenetic regulators in neuroblastoma. *Exp Mol Med.* 27 2018;50(4):51.
 43. Benzekry S, Lamont C, Beheshti A, Tracz A, Ebos JML, Hlatky L, et al. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth. *PLoS Comput Biol.* août 2014;10(8):e1003800.
 44. Ciccolini J, Barbolosi D, Meille C, Lombard A, Serdjebi C, Giacometti S, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics-Based Mathematical Modeling Identifies an Optimal Protocol for Metronomic Chemotherapy. *Cancer Res.* 01 2017;77(17):4723-33.
 45. He Y, Kodali A, Wallace DI. Predictive Modeling of Neuroblastoma Growth Dynamics in Xenograft Model After Bevacizumab Anti-VEGF Therapy. *Bull Math Biol.* 2018;80(8):2026-48.
 46. Kasemeier-Kulesa JC, Schnell S, Woolley T, Spengler JA, Morrison JA, McKinney MC, et al. Predicting neuroblastoma using developmental signals and a logic-based model. *Biophys Chem.* 2018;238:30-8.

47. Hidalgo MR, Amadoz A, Çubuk C, Carbonell-Caballero J, Dopazo J. Models of cell signaling uncover molecular mechanisms of high-risk neuroblastoma and predict disease outcome. *Biol Direct.* 22 2018;13(1):16.
48. Zhang L, Lv C, Jin Y, Cheng G, Fu Y, Yuan D, et al. Deep Learning-Based Multi-Omics Data Integration Reveals Two Prognostic Subtypes in High-Risk Neuroblastoma. *Front Genet* [Internet]. 2018 [cité 3 oct 2019];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2018.00477/full>
49. Depuydt P, Koster J, Boeva V, Hocking TD, Speleman F, Schleiermacher G, et al. Meta-mining of copy number profiles of high-risk neuroblastoma tumors. *Sci Data.* 30 2018;5:180240.
50. Salazar BM, Balczewski EA, Ung CY, Zhu S. Neuroblastoma, a Paradigm for Big Data Science in Pediatric Oncology. *Int J Mol Sci.* 27 déc 2016;18(1).
51. Skipper HE, Schabel FM, Mellett LB, Montgomery JA, Wilkoff LJ, Lloyd HH, et al. Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules. *Cancer Chemother Rep.* déc 1970;54(6):431-50.
52. Norton L, Massagué J. Is cancer a disease of self-seeding? *Nat Med.* août 2006;12(8):875-8.
53. Morgenstern DA, Bagatell R, Cohn SL, Hogarty MD, Maris JM, Moreno L, et al. The challenge of defining « ultra-high-risk » neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* avr 2019;66(4):e27556.
54. Park JR, Kreissman SG, London WB, Naranjo A, Cohn SL, Hogarty MD, et al. A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): A Children's Oncology Group (COG) study. *J Clin Oncol.* 20 juin 2016;34(18_suppl):LBA3-LBA3.

X. Figures :

Figure 1: Clinical and Preclinical History of neuroblastoma: simulation of growth and dissemination of neuroblastoma by mechanistic mathematical modeling

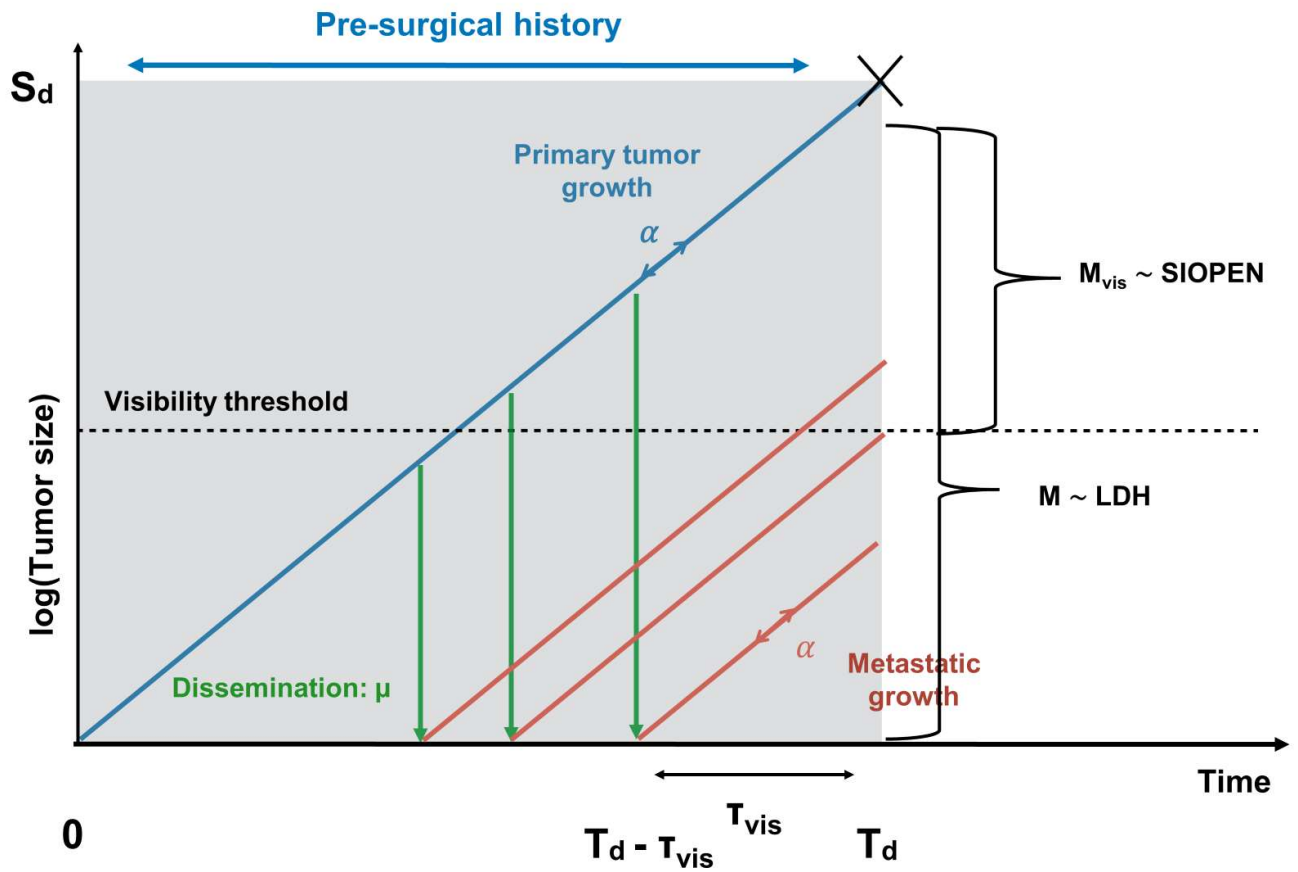


Table 1: Cells line characteristics for establishment of cell doubling time (CDT)

Sex Patients	Female 22,8% (n=13)
	Male 43,9% (n=25)
	Undetermined 33,3% (n=19)
Age Patients	≥ 18 months 45,6% (n=26)
	< 18 months 22,8% (n=13)
	Undetermined 31,6% (n=18)
Stage NRB	II 3,5% (n=2)
	III 7% (n=4)
	IV 31,6% (n=18)
	Undetermined 42,1% (n=33)
NMyc Mutation	Positive 43,9% (n=25)
	Negative 12,3% (n=7)
	Undetermined 43,8% (n=25)

Figure 2: *Patients and Tumor Characteristics*

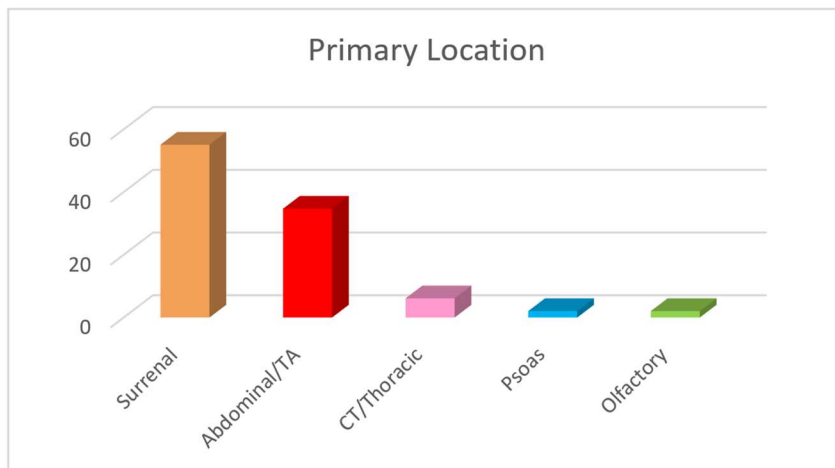
A – General Patients Characteristics

B – Primitive Tumoral Location

C - Metastasis Locations

A	Sex	Male	n= 28 (57,2%)
		Female	n= 21 (42,8%)
	Age	>18 months	n=43 (87,6%)
		<18 months	n=6 (12,2%)
	LDH rates	>1250UI/L	n=18 (36,7%)
		<1250UI/L	n=31 (63,3%)
	MYCN	Amplified	n= 23 (46,9%)
		Non amplified	n=26 (53,1%)
	SIOPEN	>4	n=30 (65,2%)
		<4	n=16 (34,8%)
Métastases	Presence	n= 43 (87,6%)	
	Absence	n= 6 (12,2%)	

B



C

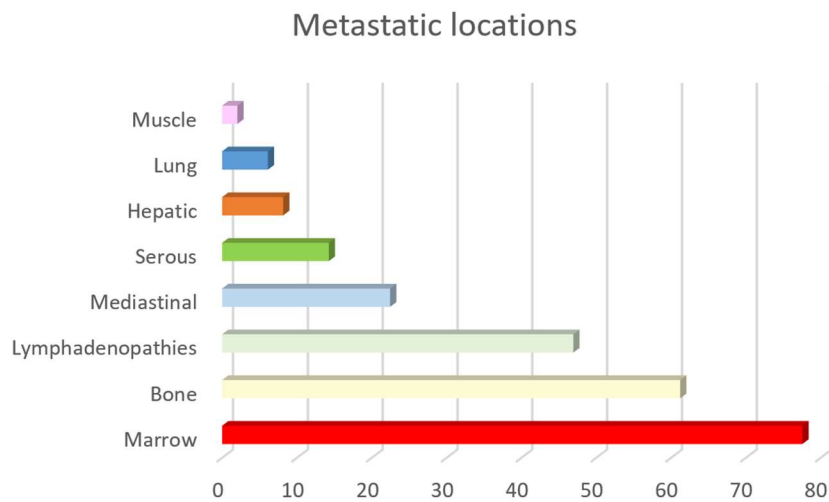


Figure 3: Validation of the model:

A - Fit of the LDH data

B- Fit of the SIOPEN data

C - Correlation matrix of all features including clinical variables and (log) of the mathematical parameter μ . Level of darkness indicates positive correlation whereas brightness indicates negative correlation

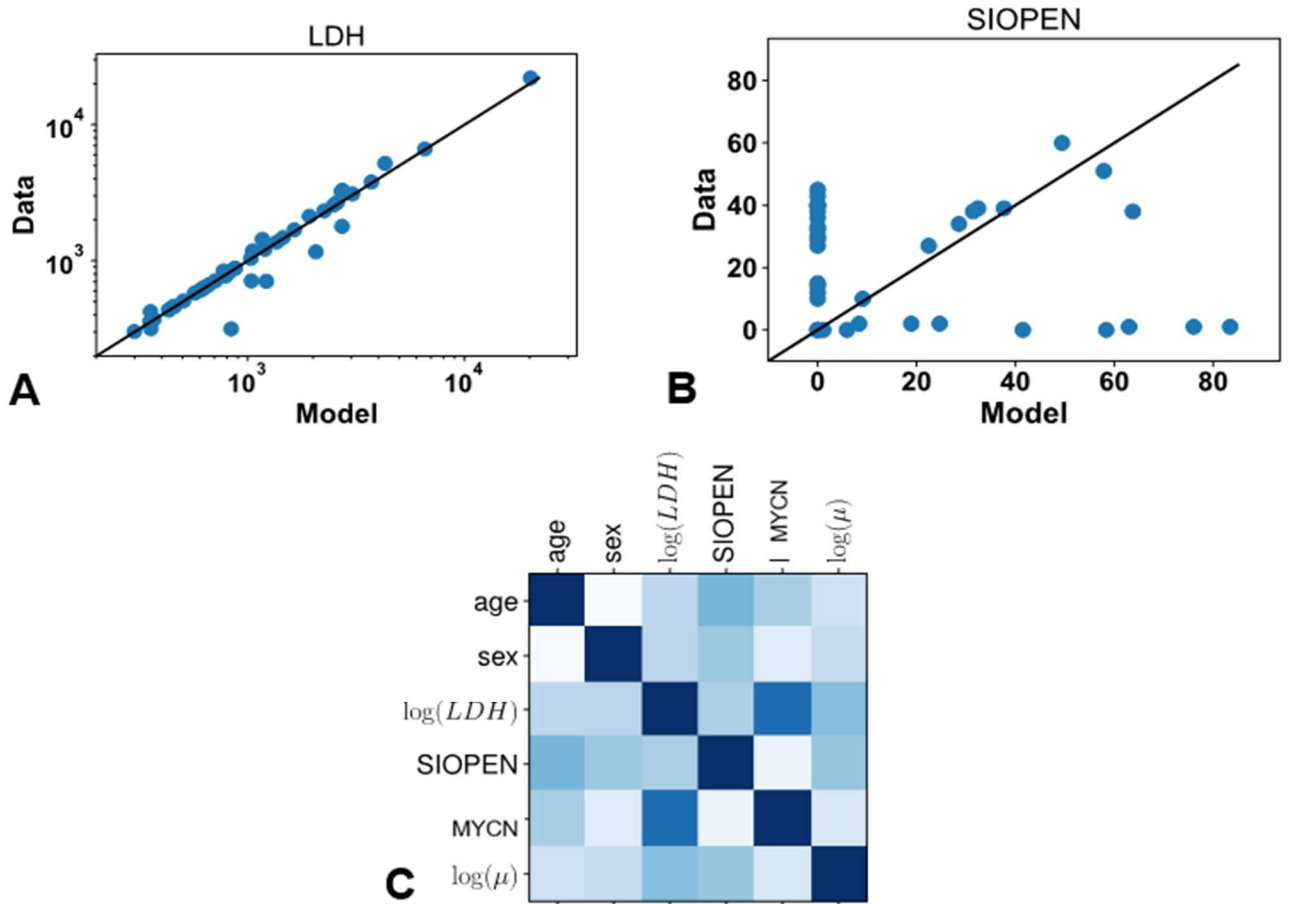


Figure 4: OS and PFS for overall population

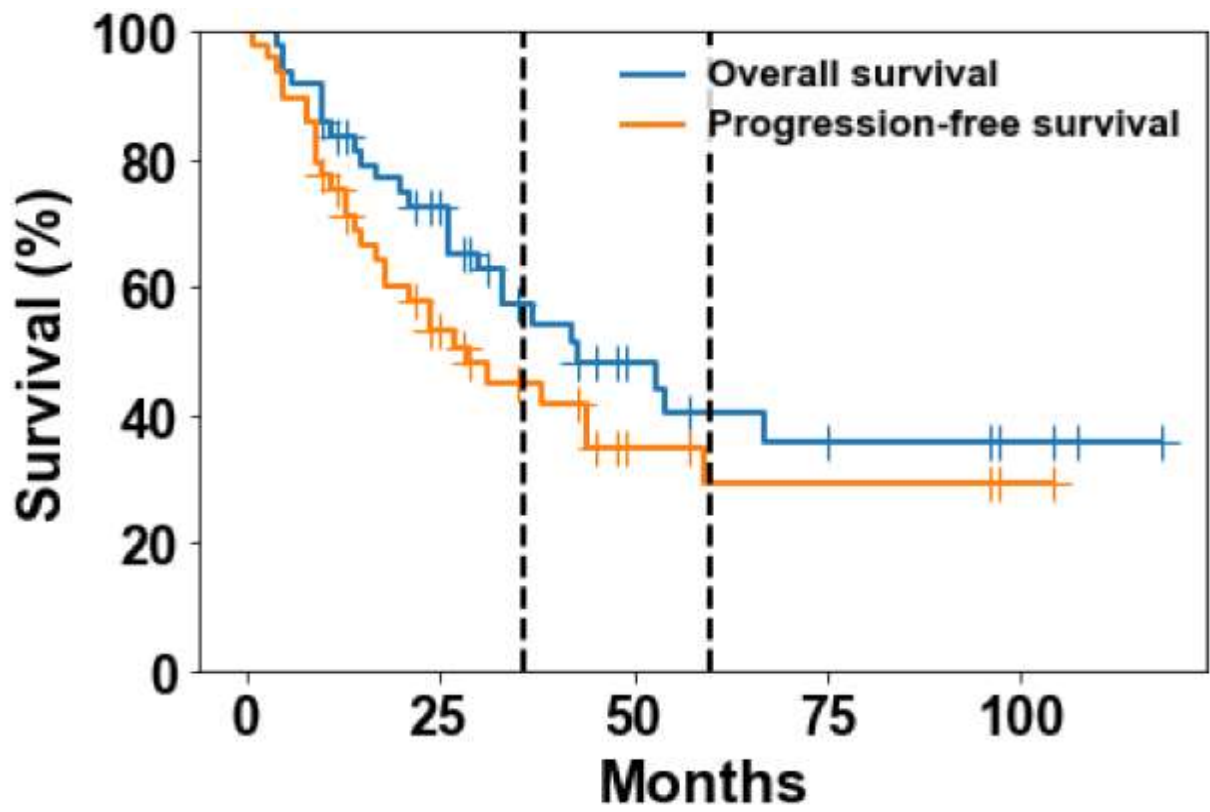


Figure 5: PFS and OS - Classical statistical analysis

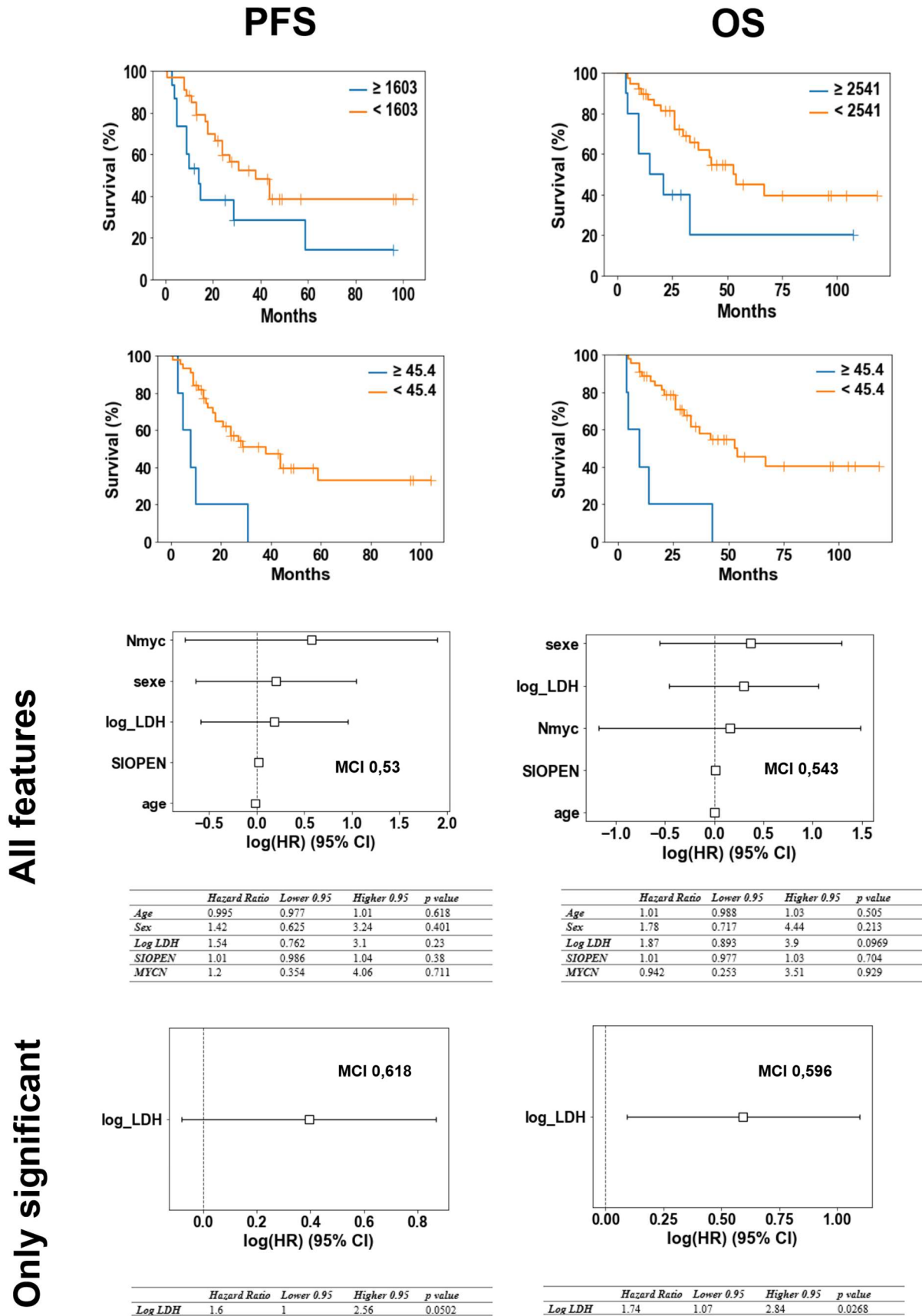


Figure 6: Survival analyses and Prognosis Value of mechanistic model

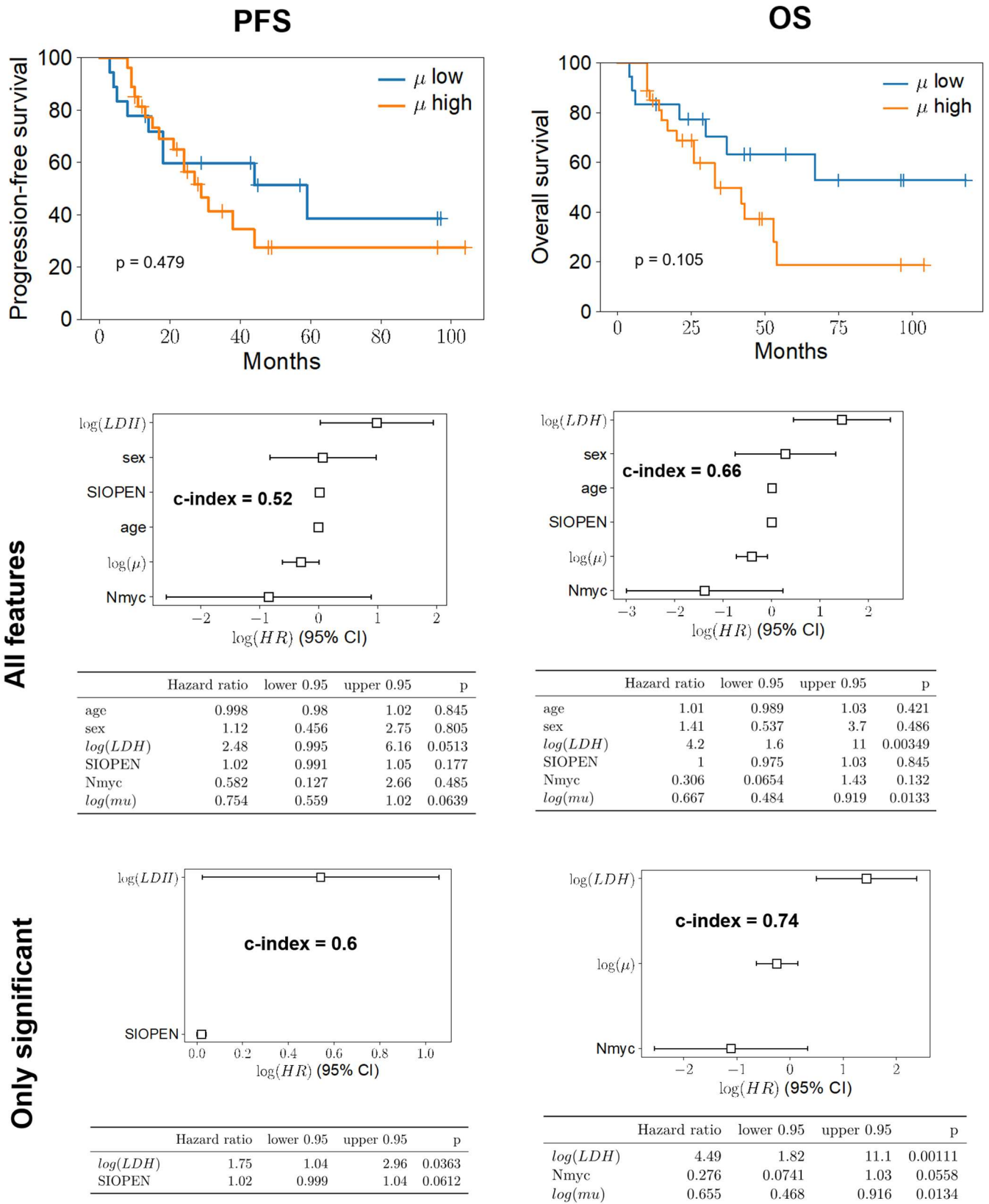


Figure 7: Survival analysis and Research of factors associated with PFS > 18months

A – Univariate

B – Multivariate analysis with only significant variables

C – Multivariate analysis.

A

	HR	Lower 95	Higher 95	p value
Age	1	0.98	1.03	0.722
Sex	0.59	0.17	1.97	0.39
Log LDH	0.48	0.22	0.96	0.0524
SIOPEN	0.99	0.96	1.02	0.615
MYCN	0.37	0.11	1.25	0.117
Log μ	1.1	0.78	1.63	0.602

B

	Odd Ratio	Lower 95	Higher 95	p value
Log LDH	0.52	0.17	1.3	0.197
MYCN	0.83	0.15	4.9	0.836

C

	Odd Ratio	Lower 95	Higher 95	p value
Age	1.01	0.98	1	0.579
Sex	0.67	0.15	2.8	0.586
Log LDH	0.57	0.15	1.8	0.363
SIOPEN	0.99	0.94	1.0	0.553
MYCN	0.62	0.055	6.7	0.689
Log μ	1.13	0.75	1.8	0.571

XI. Appendix

Appendix 1 : Neuroblastoma classification

A. The International Neuroblastoma Staging System (INSS)

B. The INRG Staging System

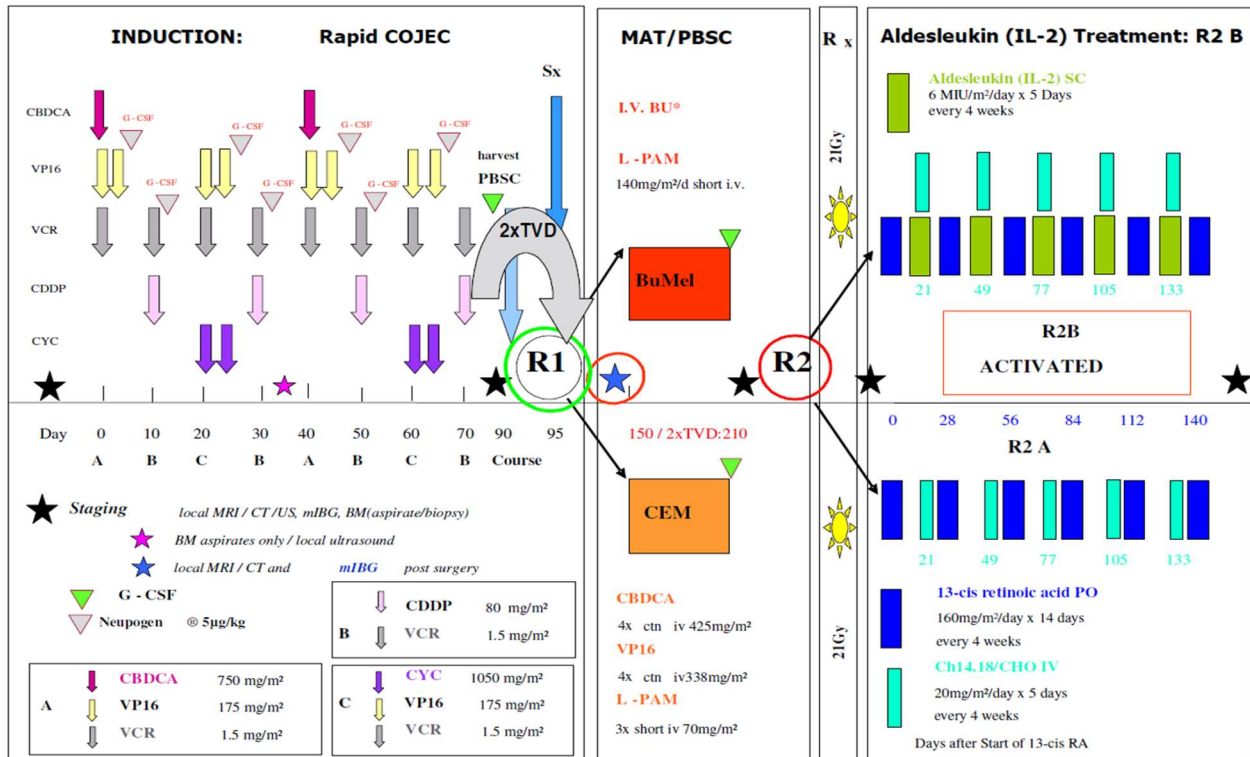
A

Table 4. The International Neuroblastoma Staging System (INSS) [34, 35]	
Stage 1:	Localized tumor* with complete gross excision, with or without microscopic residual disease; representative ipsilateral lymph nodes negative for tumor microscopically (nodes attached to and removed with the primary tumor may be positive).
Stage 2A:	Localized tumor with incomplete gross excision; representative ipsilateral nonadherent lymph nodes negative for tumor microscopically.
Stage 2B:	Localized tumor with or without complete gross excision, with ipsilateral nonadherent lymph nodes positive for tumor. Enlarged contralateral lymph nodes must be negative microscopically.
Stage 3:	Unresectable tumor infiltrating across the midline** with or without regional lymph node involvement; or localized unilateral tumor with contralateral regional lymph node involvement; or midline tumor with bilateral extension by infiltration (unresectable) or by lymph node involvement.
Stage 4:	Any primary tumor with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin and/or other organs (except as defined in Stage 4S).
Stage 4S:	Localized primary tumor (as defined for Stage 1, 2A, or 2B), with dissemination limited to skin, liver, and/or bone marrow*** (limited to infants less than one year of age).
* Multifocal primary tumors (e.g., bilateral adrenal primary tumors) should be staged according to the greatest extent of disease, as defined above, and followed by a subscript "M" (e.g., 3 _M).	
** The midline is defined as the vertebral column. Tumors originating on one side and "crossing the midline" must infiltrate to or beyond the opposite side of the vertebral column.	
*** Marrow involvement in stage 4S should be minimal, i.e., less than 10% of total nucleated cells identified as malignant on bone marrow biopsy or on marrow aspirate. More extensive marrow involvement would be considered to be stage 4. The mIBG scan (if done) should be negative in the marrow.	

B

INRG Stage	Age (months)	Histologic Category	Grade of Tumor Differentiation	MYCN	11q Aberration	Ploidy	Pretreatment Risk Group	
L1/L2		GN maturing; GNB intermixed					A Very low	
L1		Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA			B Very low	
				Amp			K High	
L2	< 18	Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA	No		D Low	
					Yes		G Intermediate	
					No		E Low	
	≥ 18	GNB nodular; neuroblastoma	Differentiating	NA	Yes		H Intermediate	
					Poorly differentiated or undifferentiated	NA		
						Amp		N High
M	< 18			NA		Hyperdiploid	F Low	
	< 12			NA		Diploid	I Intermediate	
	12 to < 18			NA		Diploid	J Intermediate	
	< 18			Amp			O High	
	≥ 18						P High	
MS	< 18			NA	No		C Very low	
					Yes		Q High	
					Amp		R High	

Appendix 2 : HRNBL1 Protocol



* Dosage given according to body weight. For details of Busilvex® see Appendix “Drug Information”, 23.9.

R1

ENLARGED ELIGIBILITY CRITERIA ALLOWING **2 TVD** CHEMOTHERAPY CYCLES IN ADDITION, IF INSUFFICIENT RESPONSE TO RAPID COJEC TO REACH PREVIOUS R1 RESPONSE CRITERIA

INFANTS : SPECIAL GUIDELINES AND DRUG DOSING IN THE RELEVANT CHAPTERS OF AMENDED PROTOCOL!

TVD: Topotecan 1.5mg/m²/day for 5 days short infusion, Doxorubicin 22.5mg/m² /24 ctn infusion, Vincristine 1mg/m²/day 48h ctn infusion. SPECIAL GUIDELINES AND DRUG DOSING IN THE RELEVANT CHAPTERS OF AMENDED PROTOCOL!

R2

ENLARGED ELIGIBILITY CRITERIA ALLOWING ALL PATIENTS REGISTERED ON HR-NBL-1/SIOPEN AND HAVING RECEIVED MAT/PBSC TO RECEIVE CH14.18/CHO WITH OR WITHOUT ALDESLEUKIN (IL-2) IF R2 RANDOMISED

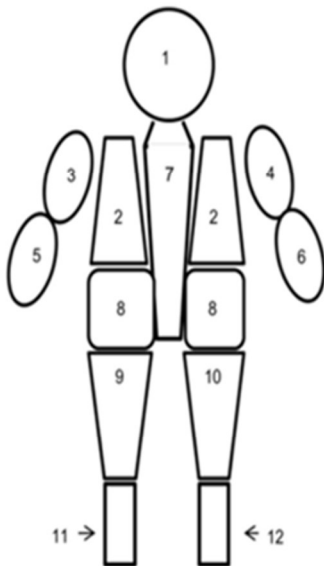
Note:

Once results of R1 become available the superior arm of the randomisation or in case of equivalent results the current standard arm (BUMEL) will be continued until R2 may be closed.

Appendix 3 : Patient Cohort

			primitive						volu							
Age	Sex	mass	Metastases / Local extension	LDH	MYCN	SIOOPEN	MIBG	me	neg (cm3)	surgery	Response	INRC	DC	OS	Progression	PFS
1	45	girl	surrenal	marrow, pulmonary and pleural	1183	0	51	0	1143	0	1	RP	1	14	1	8
2	50	boy	surrenal	nods, marrow, renal and serous	3300	1	45	0	825	1	1	RP	1	15	1	15
3	54	boy	surrenal	bones, marrow and mediastinal	712	1	34	0	434	1	1	RP	1	20	1	13
4	54	girl	surrenal	nods, bones and marrow	1790	1	39	0	273	1	1	RC	0	118	1	59
5	11	boy	surrenal	nods, bones, marrow, mediastinal, renal, pulmonary, medullar canal,	3544	1	0	1		1	1	RP	0	107	1	9
6	50	boy	thoracic	nods, bones, marrow, medullar canal, serous	302	0	33	0	157	0	1	RC	1	42	1	27
7	16	boy	surrenal	nods, bones, marrow, mediastinal, renal, serous	2520	1	0	1	0	0	1	RP	1	5	1	5
8	24	boy	surrenal	bones and marrow	830	0	30	0	10	1	1	RC	0	96	0	96
9	27	boy	dominal	nods, bones, marrow and renal	842	1	2	0	508	1	1	RC	0	104	0	104
10	45	boy	surrenal	nods, bones and marrow	1370	0	27	0	0,5	1	1	RP	0	97	0	97
11	47	boy	surrenal	bones and marrow	508	0	40	0	40	1	1	RC	1	67	1	44
12	13	boy	surrenal	no one	879	1	0	0	189	1	1	RC	1	10	1	9
13	28	boy	cervicothoracic	marrow, medullar canal	882	0	0	0	142	1	1	RC	0	96	0	96
14	21	boy	abdominal	renal	1689	1	1	0	905	1	1	RC	0	96	0	96
15	30	girl	abdominal	nods, bones, renal and serous	2126	1	2	0	258	0	1	RP	1	6	1	4
16	44	girl	surrenal	marrow	1163	0	60	0	385	1	1	RP	1	43	1	31
17	31	boy	surrenal	bones	707	0	38	0	411	1	1	RP	1	54	1	38
18	48	boy	abdominal	nods and marrow	1481	1	0	0	444	1	1	RC	1	53	1	44
19	27	boy	surrenal	bones and marrow	361	0	43	0	41	1	1	RP	0	75	1	8
20	27	girl	surrenal	nods, bones, marrow and hepatic	22022	1	47	0	408	0	0	SD	1	4	1	3
21	140	boy	surrenal	nods, bones and mediastinal	3230	1	53	0	227	1	1	RP	1	10	1	10
22	28	girl	abdominal	nods, marrow, mediastinal and medullar canal	464	0	14	0	75,6	1	1	RP	1	37	1	18
23	36	girl	olfactive	nods, bones and marrow	332	0	18	0	0	0	1	RC	1	26	1	13
24	33	girl	abdominal	nods, marrow and mediastinal	1041	0	40	0	6,9	1	1	RC	0	57	0	57
25	111	boy	surrenal	bones and marrow	317	0	10	0	441	0	1	RP	1	26	1	24
26	33	girl	abdominal	marrow and renal	1216	1	0	0	870	1	1	RP	1	11	1	11
27	74	girl	surrenal	marrow, mediastinal and renal	1437	1	38	0	1099	1	1	RC	0	48	0	48
28	34	girl	abdominal	nods, bones and marrow	712	0	15	0	20,3	1	1	RP	1	30	1	18
29	65	boy	abdominal	nods, bones, marrow, medullar canal and psoas	579	1	0	0	265	0	1	RC	0	49	0	49
30	101	boy	surrenal	nods, bones and marrow	637	1	12	0	61,3	1	1	RC	0	45	0	45
31	25	girl	abdominal	bones, marrow and mediastinal	434	0	29	0	36,4	1	1	RC	0	43	0	43
32	107	boy	surrenal	bones, marrow, medullar canal and hepatic	6628	1	38	0	23,4	1	1	RC	1	21	1	14
33	29	girl	abdominal	bones and marrow	372	0	36	0	132	0	1	RP	1	33	1	24
34	36	boy	surrenal	marrow, renal and pulmonary	2683	1	3	0	105	1	1	RP	1	10	1	9
35	44	boy	abdominal	nods, bones, marrow and mediastinal	316	0	27	0	429	1	1	RC	0	35	0	35
36	26	girl	surrenal	no one	666	0	0	0	187	1	1	RC	0	35	0	35
37	54	boy	surrenal	nods and marrow	2572	1	1	0	46	1	1	RP	1	33	1	29
38	16	girl	abdominal	medullar canal	456	0	0	0	212	1	1	RC	1	26	1	17
39	11	boy	surrenal	nods, marrow and renal	3790	1	0	0	646	1	1	RC	0	29	0	29
40	53	girl	abdominal	bones, marrow and hepatic	773	0	39	0	903	1	1	RC	1	17	1	21
41	22	girl	surrenal	nods and bones	416	0	0	1		1	1	RC	0	31	1	1
42	17	girl	abdominal	bones, marrow, mediastinal, medullar canal, serous and hepatic	356	0	10	0	70,4	1	1	RP	0	28	0	28
43	26	girl	surrenal	nods, bones, renal and serous	3097	1	0	0	926	1	1	RC	0	25	0	25
44	110	boy	thoracique	bones, marrow and medullar canal	618	0	45	0	57	0	1	RP	0	24	0	24
45	47	boy	surrenal	bones and marrow	626	0	32	0	141	1	1	RP	0	22	0	22
46	39	girl	abdominal	nods and marrow	604	0	40	0	84	0	0	SD	0	13	0	13
47	37	boy	surrenal	pancréatique	2328	1	1	0	432	1	1	RP	0	12	0	12
48	21	girl	abdominal	bones, marrow and mediastinal	5198	1	59	0	555	0	1	RP	1	5	1	5
49	38	boy	abdominal	no one	423	0	2	0	410	1	1	RP	0	10	0	10

Appendix 4 : *SIOPEN Scoring*



Before performing sintigraphy, we must avoid interfering treatment and protect thyroid with stable iodine thyroid saturation.

Then, in practice, I123 mIBG is slowly injected by periphéric venous pathway (to avoid side effect), and the radiation gamma Recording (346keV) come after 24h, with an exposition Time to radiation <10minutes if patient cooperate.

To score patient, we divide the skeleton in 12 segments, and for each of whom, extension of lesions is noted as :

- 0 : no lesion
- 1 for 1 lesion
- 2 for 2 lesions
- 3 for 3 lesions
- 4 for > 3 lesions but <50% of the concerned segment
- 5 for diffuse disease but <95% of hole segment
- 6 for diffuse disease > 95% of hole segment

Appendix 5 : Cells Doubling Time (36)

Accession/Cell line name	Origin	Sex	Age	Risk Staging	Métastasis	Nmyc	In vivo/vitro	CDT (h)
CVCL9880/VA N BR	H	M	72	STADE II	ABDOMINAL	NC	NC	36
CVCL 6594/CHLA15	H	F	18	NC	MO	NC	NC	21
CVCL 9898/SK N BE(1)	H	M	22	NC	MO	NC	NC	96
CVCL E058/MC NB 1	H	M	24	NC	MO	NC	NC	35
CVCL 7135/SMS MSN	H	M	60	NC	MO	NC	NC	85
CVCLS102/JH	H	M	11	ABDO STADE III	NC	NC	NC	35,7
CVCL B322/KELLY	H	F	12	ALK	NC	NC	NC	35
CVCL AQ17/CHLA 61	H	M	14	NC	NC	NC	NC	102
CVCL 9896/NUB 6	H	NC	21	NC	NC	NC	NC	48
CVLC S099/AS	H	F	33	NC	NC	NC	NC	35,8
CVCL S100/AST	H	M	36	NC	NC	NC	NC	40,7
CVCL IV95/CH9100S	H	F	144	NC	NC	NC	IN VITRO	26
CVCL AQ24/COG N 421	H	M	NC	NC	NC	NC	NC	65
CVLC AQ16/CHLA 53	H	NC	NC	P53	NC	NC	NC	92
CVCL 3041/NB(TU)1	H	F	20	STADE III	NC	NC	NC	49
CVCL IV94/CHP100L	H	F	144	TP53	NC	NC	IN VITRO	21
CVCL 0019/SH SY5Y	H	F	48	IV N TYPE	MO	NEG	NC	50
SKNAS	H				MO	NEG		37
CVCL 2136/NBL 5	H	M	43	NC	NC	NEG	NC	36
SKNAS	H				MO	NEG		37
CVCL 2136/NBL 5	H	M	43	NC	NC	NEG	NC	36
CVCL AQ11/CHLA 12	H	NC	NC	P53	NC	NEG	NC	65
CVCL 0346/IMR 32	H	M	13	METASTATIC	ABDOMINAL	NMYC	IN VITRO	48
CVCL 9896/NUB 7	H	M	6	INTERMEDIATE(1)	ADRENAL	NMYC	NC	38
CVCL 1234/GOTO	H	M	13	NC	ADRENAL	NMYC	NC	48
CVCL 1771/TGW	H	M	23	NC	ADRENAL	NMYC	IN VIVO	32
CVCL 1695/SiMa	H	M	20	NC	ADRENAL	NMYC	NC	74
CVCL 2141/NGP	H	M	30	IV	LUNG	NMYC	NC	60
CVCL 144/NB1	H	M	27	NC	LYMPH NODE	NMYC	NC	45
CVCL 0167/SK N BE(2) M17	H	M	22	IV N TYPE / TP53	MO	NMYC	NC	24
CVCL 2143/NMB	H	F	10	IV NC	MO	NMYC	NC	45
CVCL W474/JK NB1	H	M	12	NC	MO	NMYC	NC	48
CVCL 8904/PER 106	H	M	17	NC	MO	NMYC	IN VITRO	252
CVCL 2548/LA1 55n	H	M	24	NC	MO	NMYC	NC	48
CVCL 7136/SMS SAN	H	F	36	NC	MO	NMYC	NC	71
CVCL 9902/UKF NB 2	H	NC	NC	STADE IV	MO	NMYC	NC	22,5
CVCL 9907/UKF NB 4	H	NC	NC	STADE IV	MO	NMYC	NC	20
CVCL 9904/UKF NB 3	H	NC	NC	STADE IV +	MO	NMYC	NC	22
CVCL 2105/LS	H	F	16	ABDO - STADE III	NC	NMYC	NC	45
CVCL AQ23/COG N 415	H	NC	24	ALK	NC	NMYC	IN VITRO	50
CVCL 5627/NB 1643	H	M	36	ALK - ADRENAL	NC	NMYC	NC	43
CVCL 7133/SMS KCN	H	M	11	ALK - EBV	NC	NMYC	NC	109
CVCL 7131/SMS KAN	H	F	36	N TYPE	NC	NMYC	NC	95
CVCL 1124/CHP134	H	M	13	NC	NC	NMYC	IN VITRO	57,6
CVCL 1123/CHP126	H	F	14	NC	NC	NMYC	IN VITRO	44,5
CVCL AQ25/COG N 440	H	NC	18	NC	NC	NMYC	NC	65
CVCL 1829/LA N 2	H	F	36	STADE II	NC	NMYC	NC	60
CVCL AQ22/COG N 399	H	M	NC	NC	NC	NEG	NC	40
CVCL AQ21/COG N 347	H	M	24	P53	NC	NEG	NC	126
CVCL AQ18/COG N 291	H	NC	NC	P53	NC	NEG	NC	224
IGR N91								66
NB39								48
NB45								240
CHP212								20
HTB10								54
HSNB								50
P.YEUNG 20								50,88
P. YEUNG 50								74,16
P. YEUNG 80								88,56

H: Human, F: Female, M: Male, NEG: Negative, NC: Unknown

Acronyms

Anti GD2 : anti GD2 antibodies (Dinutuximab)

AP-HM : Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

CDT : Cell Doubling Time

CTAP scann: Cervico-Thoracic-Abdomino-Pelvic scanner

EFS : Event Free Survival. Event most commonly being progression of the disease, relapse, or death

HR : Hazard Ratio

HRNB : High-Risk Neuroblastoma

IC : Confidence Interval 95%

IL-2: Interleukine 2

INRC : International Neuroblastoma Response Criteria

INGR : International Neuroblastoma Risk Group

KM : Kaplan Meier

LDH : Lactate Dehydrogenase

OS : Overall Survival

MIBG : meta-Iodine-Benzyl-Guanidine

MRI : Magnetic Resonance Imaging

PFS : Progression Free Survival

PCF : Personalized Computerized Folder

PCR : Polymerase Chain Reaction

SIOPEN : International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group

UHRNB : Ultra-High-Risk Neuroblastoma

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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