



**HAL**  
open science

# Description et analyse des données évolutives des cas de néphroblastomes localisés avec anaplasie diffuse recensés dans la base française de l'étude SIOP2001

Géraldine Desmules

► **To cite this version:**

Géraldine Desmules. Description et analyse des données évolutives des cas de néphroblastomes localisés avec anaplasie diffuse recensés dans la base française de l'étude SIOP2001. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04547441

**HAL Id: dumas-04547441**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04547441>**

Submitted on 15 Apr 2024

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2024

**DESCRIPTION ET ANALYSE DES DONNÉES ÉVOLUTIVES DES CAS  
DE NÉPHROBLASTOMES LOCALISÉS AVEC ANAPLASIE DIFFUSE  
RECENSÉS DANS LA BASE FRANÇAISE DE L'ÉTUDE SIOP2001**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
SPÉCIALITÉ : PÉDIATRIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE  
Le 05/04/2024

Par Mme Géraldine DESMULES

*[Données à caractère personnel]*

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Thierry DEBILLON

Membres :

Mme le Dr Corinne ARMARI-ALLA

M. le Dr Benoit DUMONT (directeur de thèse)

M. le Pr Christian PIOLAT

M. le Pr Dominique PLANTAZ

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

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOLAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché



# REMERCIEMENTS

## **Aux patients,**

Avant tout. A tous ceux que j'ai croisés, petits et grands, de près ou de loin, de manière isolée sur une nuit de garde ou régulièrement dans les services, dans les joies comme dans les peines, dans le soulagement ou dans la souffrance...Merci pour votre confiance. Merci pour votre force. Merci pour vos sourires. Merci pour vos larmes. Merci pour vos regards. Merci simplement d'avoir croisé ma route et d'avoir d'une manière ou d'une autre façonné l'étudiante, l'interne, le médecin et si tout se passe bien, le docteur que je suis devenue et que je serai. Ce sont vos visages qui m'ont donné l'énergie nécessaire pour ces longues années d'études, et vos vies qui donnent un sens à la mienne. Encore une fois, merci.

## **Au Dr Benoit Dumont, directeur de thèse,**

Merci. Merci d'avoir secouru l'interne « thèse last minute » que j'ai été ! Merci pour ton énergie, ton soutien et ta disponibilité malgré les difficultés du métier et de ton emploi du temps. Merci pour ton aide à toute heure du jour ou de la nuit, quand les événements de la garde décident de nous mettre à l'épreuve... !

## **Aux membres du jury : Docteur Corinne Armari-Alla, Professeur Debillon, Professeur Piolat, Professeur Plantaz,**

Merci de m'accorder l'honneur de votre présence. Merci d'avoir pris le temps de me lire. Merci d'avoir contribué à ma formation en tant que pédiatre, dans les locaux grenoblois ou lyonnais, en début ou en fin d'internat. J'ai hâte de revenir travailler à vos côtés !

## **À tous les membres des équipes hospitalières de Grenoble,**

Qui ont eu à travailler avec moi pendant un ou plusieurs semestres, de jour ou de nuit, avant ou après mon café du matin (oups), dans mes bons comme dans mes mauvais jours, et avec qui j'ai pu tisser des liens qui me sont chers : Marie S, Cécile P, Claire F, Morgane S, Corinne, Pat', Delph, Anne, Lucile B, Mélanie, Aurélie...

## **À tous les membres de l'équipe de l'IHOPe à Lyon,**

Vous qui m'avez accueillie à bras ouverts, et qui avez su mieux que personne danser sous la pluie ! Paul, Charlotte G, Charlotte P, Emilie C, Céline, Morgane G, Thomas, Tiphaine,

Camille, Elise C, Léna, Nadia..... Toujours un plaisir de passer du temps avec vous, que ce soit pour prendre soin de nos patients ou pour savourer la vie hors de l'hôpital !

### **À mes parents,**

Merci pour votre confiance, votre bienveillance et votre soutien sans lesquels ces nombreuses années d'étude n'auraient jamais vu le bout. Les « tupperwares de bouffe » en P1, vos bras pour porter mes dizaines et dizaines de classeurs, carnets, « livres rouges »..., votre disponibilité pour « Gé qui n'a pas le temps », votre soutien financier pour « Gé qui n'a pas de sous », vos rires et vos câlins pour « Gé qui ne fait que pleurer », pour vos mots doux qui me redonnent la pêche quand la garde se fait longue, et j'en passe... Vous avez su accueillir mon souhait d'être médecin malgré la difficulté du parcours et m'avez accompagnée sans relâche pour me donner les moyens d'y parvenir. Vous m'avez offert le plus beau cadeau de la terre : les racines, les ailes et le parachute.

### **Maman,**

Tu le dis si bien : « choisissez un travail que vous aimez et vous n'aurez pas à travailler un seul jour de votre vie ». Tu m'as transmis le goût d'apprendre, l'envie de découvrir, l'amour de la curiosité et la volonté d'émerveillement... Ton dynamisme et ton énergie t'ont permis de réaliser de grandes choses et de mener à bien tout un tas de projets (sans compter ceux à venir !). J'espère qu'à ton image je saurai en faire autant. Si j'ai appris les notions théoriques sur les bancs du « Cha », sache que le savoir-être n'est pas enseigné dans les « gros livres rouges » et que tu as, année après année, nourri mon âme et mon esprit pour que je puisse, dans les situations délicates, essayer d'appréhender au mieux les subtilités de la condition humaine, ses imprévus et ses mystères... Il faut parfois laisser la « technique » de côté et ouvrir son cœur pour tenter de faire les bons choix lorsque la prise de décision se heurte à un flou gigantesque... Maman, merci d'être la personne si exceptionnelle que tu es. Ne change rien !  
PS : Je t'aime.

### **Papa,**

Tu t'es battu comme un fou et tu as fait mentir les statistiques médicales ! Modèle de persévérance, d'honnêteté et d'investissement, tu as été un père exceptionnel et j'espère te ressembler du mieux que je peux pour nombreuses de tes qualités. Tu n'es plus là avec nous mais tu es partout, ici, dans nos cœurs, et ta présence me porte chaque jour. Je sais qu'au moment où j'écris ces mots tu regardes sur mon épaule, sourire en coin, la « dent creuse » ! Le

lien qui nous unit et l'histoire que nous avons vécue m'escortent au quotidien dans ma pratique. Si j'en suis arrivée ici, tu n'y es pas pour rien... Je t'aimais, je t'aime, et je t'aimerai.  
PS : Tu me manques tellement...

### **À Séverine,**

Ma grande sœur. Mon roc ! Toujours présente, dans les bons comme les mauvais moments. Merci pour ton regard bienveillant et ton aide précieuse dans tout un tas de situations où je n'aurais pas pu avoir le bon discernement. Nous avons grandi ensemble... Des après-midi « jeux » aux journées « déguisements », des dimanches soirs « films – cornflakes » aux soirées d'été arrosées... De nos 50 cm à, quelques années (et centaines de lignes « je ne dirai plus de gros mots... ») plus tard... notre mètre 64 (chaud devant !) nous permet d'être aujourd'hui celles que nous sommes devenues. Je suis si fière de toi. Tu ne recules devant rien et gardes le sourire quelles que soient les épreuves que la vie t'impose. Tu as le cœur sur la main et l'honnêteté dans la peau. Ne change rien.

PS : Je t'aime.

### **À Marie,**

Ma « petite » sœur, pourtant ni par la taille ni par la sagesse ! Merci d'avoir à de nombreuses reprises été capable d'accueillir mes aventures, mes doutes, mes questionnements, mes peurs et mes peines, sans aucun jugement ni réticence. Tu as tracé ton chemin d'année en année et te voilà devenue une femme que rien n'arrête, tu peux en être fière. Merci pour tes sketches à en pleurer de rire, ton dynamisme au quotidien et la délicatesse de tes sentiments. Ne change rien l'artiste !

Et qui dit Marie dit Max ! Le duo de choc ! Merci à toi « Massou » d'avoir débarqué dans la vie de Marie et d'y avoir déposé tes valises. On t'a plus qu'adopté et tu fais partie de la famille. A toutes les belles aventures que nous allons partager... TCHINNNNNNNN !!!

PS : Je vous aime

### **À Éloïse,**

My little one ! Ma “mini moi” ! Beaucoup de points en commun, à commencer par l'aventure ! Mais aussi les scouts, le sport, le « suis à l'oooooueeeeest », le goût du challenge et j'en passe. Merci d'être entrée dans ma vie depuis mes 6 ans... Merci pour les belles valeurs et convictions que tu défends. Merci pour ton indépendance d'esprit et l'énergie que tu es capable d'investir dans ce qui t'anime. Tu as déjà bien entamé ton parcours professionnel... et pas des moindres !

Je te souhaite d'y trouver ta place et de te construire un quotidien dans lequel tu pourras t'épanouir. Ta force et tes idées bien tranchées te porteront loin !

PS : Je t'aime

**À ma famille,**

**Maguy, Jacques, Florence, Vincent, Laurence, Jean-François, Isabelle, Emilie, Arthur, Emmanuelle, Aurélien, William, Pauline, Martin, Pauline, Antoine, Léo-Paul, Lou-Anna, et tous les p'tits loups Constance, Oscar, Castille, Baptiste, Octave, Joséphine, Gaston... Mireille, Olivier, Muriel, Marine, Anthony, Juliette, Côte, Sophie, Adel, Nael, Benjamin, Cathy, Sonia, Patrice...**

Merci ! Merci de composer la famille extraordinaire que j'ai la chance d'avoir. J'ai grandi dans un environnement aimant et bienveillant, toujours présents quelle que soit la situation ou la distance qui sépare chacun de nos « chez-nous ». Merci d'avoir suivi d'année en année mes aventures d'étudiante et de me faire découvrir aussi le monde « hors médecine » dans lequel je peux parfois être com-plè-te-ment larguée !!!!

A toutes les belles occasions où nous avons eu l'occasion de trinquer, et à toutes les prochaines merveilles que la vie nous réserve...SANTE !

PS : Je vous aaaaaaiiiiime

**À Gilles Rode,**

Mon mentor ! C'est avec toi que j'ai fait mes tous premiers pas dans le monde de l'hôpital...j'avais à peine 15 ans, mais je m'en souviens comme si c'était hier. J'en ai aujourd'hui 28 et j'ai toujours les deux pieds dedans ! Merci pour l'exemple que tu représentes pour moi, tant sur le plan professionnel que personnel. Merci pour ton écoute, ton calme, ta disponibilité (je crois bien que tous tes patients pourraient en témoigner) et ton accompagnement durant toutes ces années, depuis mon premier jour de PACES, en passant par la case ECN, et maintenant à mes côtés pour ma soutenance de thèse. Ton regard bienveillant à mon égard m'a plus d'une fois redonné confiance en moi. A nouveau, pour tout ça (et « EL PAN CON CHORIZO du moulinesshhhhh »), MERCI !!!

**À Mathilde,**

Ma quatrième sœur...Mon acolyte ! Merci pour les milliers d'heures de bonheur passées ensemble. Depuis l'école primaire ça en fait des anecdotes et je pense que tout l'encre du monde ne suffirait pas à les raconter... ! Je nous entends d'ici pleurer de rire dans les couloirs de

Mongré, mises dehors pendant le cours pour nos fous rires inarrêtables... Nos nuits blanches à Saint-Georges à refaire le monde... Nos « eyes contact » à tout moment pour choper la moindre petite étincelle de rire... Je me rappelle le jour où j'ai appris que j'avais réussi le concours de P1... quoi de mieux qu'avec toi ???? (On ne donnera pas les détails de la scène hehe). Merci pour ton regard pétillant et tes câlins rassurants qui m'ont accompagnée depuis toutes ces années, même dans les instants les plus intimes et douloureux... Je n'aurais pas pu être la même sans toi. Tu es pour moi un vrai modèle de force et de persévérance. Tu sais savourer la vie mieux que personne, et dieu sait qu'elle ne t'a pas épargnée ! Sois fière de toi ma jolie... Sache que je serai toute la vie à tes côtés, et il me semble d'ailleurs que les prochains mois s'annoncent riches en émotions...woooooow c'est que Kinder grandit.....pour de vrai de vrai ! Pour toujours ta Ar'mad.

### **À Mahaut,**

Mon amie pour la vie. Merci d'avoir toujours été présente pour moi, depuis le lycée jusqu'à mes années médecine, maintenant et bien plus encore... Ta bienveillance, ta compassion et ta capacité à prendre à cœur les chagrins des autres aussi bien que si c'était les tiens font de toi une personne unique, précieuse, et j'ai énormément de chance de pouvoir te compter parmi mes amies les plus proches. Toujours partante pour l'aventure et toujours pleine d'énergie, tu t'investis à 1000% dans tout ce que tu entreprends, toujours avec sens et pertinence. Le lien qui nous unit est si fort que j'ai du mal à mettre des mots dessus de peur ne pas être assez juste. Sache que ta présence dans ma vie en a plus que façonné les contours. J'espère vivre toute la suite avec toi, et suis impatiente de voir quelles aventures nous attendent !

### **À Anne-Camille,**

Mon lapin, ma Micheline ! Merci à toi pour toutes ces belles années passées à tes côtés, quelques-unes dans les couloirs de Mongré qui laissaient présager une suite sans fin.

Les années ont passé, et malgré les déménagements et la distance, nous voilà toujours aussi unies, chaque jour un peu plus. On a eu la chance de pouvoir partager et vivre ensemble les montagnes russes de l'une et de l'autre (parc d'attraction gratoche finalement !!), et il me semble pouvoir dire qu'un bon nombre de pas n'auraient pas été possibles sans toi. Merci pour ton amitié, ta confiance, ta bienveillance, ton honnêteté, ta sagesse d'esprit, ton calme et ton rire (reconnaissable parmi 1000 !) ...la vie est plus douce avec toi. Ne change rien ma belle, sois fière de toi ! « Merci pour les roses, merci pour les épines »... Jean d'Ormesson.

### **À Pauline,**

Ma ketche ! RDV à la statue ????? Où tout a commencé il y a maintenant pas mal d'années... On a grandi ensemble, et même partagé quelques temps sur les bancs de la fac ! Je suis si fière de toi et de ton parcours. Chaque choix que tu as fait jusqu'ici a façonné la personne incroyable que tu es. Tu es pour moi un réel exemple de courage, tu ne baisses jamais les bras ! Ton énergie rayonne autour de toi. J'ai une chance inouïe de te compter parmi mes amies les plus proches. Je te confierais ma vie les yeux fermés, sans le moindre doute. Merci d'avoir été à mes côtés durant toutes ces années, et de ne m'avoir jamais lâchée, même lorsque mes disponibilités (annuelles...) se comptaient sur les doigts de la main. Pour tout ça, et pour mille autres raisons encore, merci.

### **À Claire,**

Mon rayon de soleil ! Merci pour tous les instants passés ensemble, que ce soit les après midi vélo-piscine caladois, les vacances en Grèce, les soirées lyonnaises ou les péripéties du quotidien, merci ! Tu respirez la joie de vivre, merci pour ce que tu communique et pour les paillettes que tu arrives à transmettre. Avec toi la vie sourit ! Sois fière de la femme que tu es devenue, et surtout, ne change rien !

### **À Sixtine,**

A ma plus vieille amie...et tout ce qu'on a grandi depuis le CE1 !! Je nous revois fêter nos 8,9,10,11.....ans déjà bien entourées ! Me voilà à presque 29 ans et tu es toujours là auprès de moi (et cette fois ci pour bien mieux que des bougies...). Impossible de retracer tout ce qu'on a vécu ensemble... on a partagé notre enfance, notre adolescence, nos années étudiantes, nos premiers pas dans le monde adulte, et ceux que nous nous apprêtons à faire...(et pas des moindres !). La distance entre nos lieux de vie n'aura jamais eu raison de nous !! Et TOC ! Heureuse d'avoir pu avancer à tes côtés et d'avoir toujours la chance de faire partie de ta vie. Pour ta présence, ta sérénité, ton calme, ton soutien, ta confiance (et j'en passe)...merci !

### **À Amélie,**

Mon Amélie jolie. Pas toujours au même endroit au même moment, mais toujours là l'une pour l'autre. Merci pour ta bonne humeur, ton énergie et tes mots doux qui tombent toujours justes et à temps. Merci de faire toujours partie de ma vie malgré les km et les semaines qui passent à mille à l'heure...Merci pour tes conseils toujours pertinents, dans les moments où j'ai pu me sentir franchement égarée. Merci de m'aider à avancer !

### **À Orlane,**

Mon canard ! Qui m'aurait dit un jour que j'allais trouver mon double au 5<sup>ème</sup> B ???? Tic et Tac, toujours dans les bons (ou mauvais) coups ! Prêtes à courir des semis marathons ensemble, à se motiver pour les « winter trail » du dimanche matin... Mais aussi les premières « épicuriennes » à vivre l'instant à 100% (et à renflouer les caisses de nos bars préférés à défaut des nôtres) ! On nous aura vues vadrouiller...des rues grenobloises au désert d'Agafay, en passant par les casinos de Marrakech, les routes humides des Cévennes et les montagnes d'Oman.... Vivement nos prochaines aventures ! Merci pour ta présence et ton amitié au quotidien sans lesquelles mes journées n'auraient pas la même saveur.

### **À Alice,**

Ma pédiatre preffffff ! Enfin, pédiatre.... « RAAANIMATRICE » devrais-je dire !!! Merci la vie d'avoir croisé nos routes (zone de turbulence à cet endroit-là d'ailleurs n'est-ce pas). Merci d'être la personne aussi exceptionnelle que tu es, on a commencé cet internat ensemble, on le finira ensemble, et bien plus encore ! J'ai trouvé en toi une amitié des plus sincères, comme une évidence. Je pourrais te confier ma vie (pas mes CRS ne t'inquiète pas ;- ) les yeux fermés.....Merci pour ton accompagnement dans toute sorte d'aventure : diurne, nocturne, marseillaise ou montagnarde, sérieuse (ou pas !)...Pour ton second degré et ton humour noir légendaires, qui rendent nos vies plus punchyyyyyy....Merci mon petit !!!

### **À Axelle,**

Mon soleil, ma petite pépite que j'aime de tout mon cœur. Pour nos longues discussions à refaire le monde, à chercher du sens à ce qu'on entreprend, pour nos journées à parcourir Santorin (même sous la pluie oui oui), pour nos fous rires dans les hôtels miteux d'Athènes, pour nos soirées à vider les futs de bière du Barbu (meilleur bar des Saisies, soit dit en passant) puis à enflammer la piste de danse, pour nos nuits d'hiver aux urgences à soigner nos petits patients... Pour tout ça, merci. Pour la magnifique personne que tu es, pour ton dévouement auprès de tes proches, pour l'énergie que tu transmets et ton amour de la vie...Merci ! Je ne pourrai jamais te remercier assez pour tout le bonheur et la sérénité que tu m'apportes depuis que tu es entrée dans mon quotidien. Hâte de rencontrer la prunelle de tes yeux... Elle ne le sait pas encore mais c'est toi qu'elle aura comme maman et ça fait d'elle la plus chanceuse de la planète... (et moi la plus heureuse de tout l'univers !!!!).

### **À Franck,**

Ma plus belle surprise de l'année. Comme quoi, « c'est quand on ne s'y attend pas ». Merci d'avoir débarqué dans ma vie et d'y apporter autant de soleil, de bonheur, de rires, de réconfort, de douceur et d'amour...Merci pour ta sérénité et ta présence à mes cotés sur cette dernière ligne droite pré thèse. J'ai hâte de découvrir ce que la vie nous réserve !

### **À Yanis,**

Mon frérot...mon chouchou, mon Yaya dont je ne peux plus me passer. Bien que rencontré « tard » dans mes années d'internat, je te préviens, tu as beau avoir fui à Marseille, il en faudra plus pour te débarrasser de moi ! Pour nos sorties jusqu'au bout de la nuit à la Belle Electrique, pour nos soirées dansantes à la Bobine, pour nos vocaux à rallonge sur Messenger, pour nos rires et parfois nos pleurs...Pour ta bienveillance à toute épreuve et ta fidèle amitié que chaque jour renforce un peu plus, pour ton épaule toujours disponible...Merci. Merci à toi, ma force tranquille. (Et calins à Coco, de la part de sa bbsit preffffff)

### **À Clémentine,**

Mon africai...oups non, lyonnaise préférée ! Merci pour tout ce temps depuis lequel on marche ensemble, côte à côte, sous le même toit ou sur des terrains un peu plus éloignés.... Je ne peux m'empêcher de penser à toutes nos ressemblances, toutes les vibrations et ondes qui nous relient, à tous les instants qui nous ont unies et à toutes les étoiles qui nous ont guidées.

D'année en année, tu fleuris ! Chaque pétale qui vient embellir petit à petit ton être est le fruit de ta détermination, de ton amour pour la vie et de ton courage. Tu portes en toi la force et la rage d'un lion mais aussi la douceur et la délicatesse d'une plume... ta présence dans ma vie lui a donné de sacrés couleurs, si vives ! Merci pour ton émerveillement. Merci pour ta main dans la mienne à chaque appel. Et... A la vie que nous allons croquer encore ensemble !  
Atraditoue !

### **À Louis,**

Merci pour tout ce que nous avons pu partager ensemble. De nombreuses années, des camps scouts de folie, un externat sacrément studieux, des voyages merveilleux, des missions au Togo poignantes...Merci pour ta présence et ton soutien sans relâche, dans les joies comme dans les peines. Jamais je n'y serais arrivée sans toi, vraiment, je pèse mes mots. Nos routes ont pris des chemins différents depuis quelques temps, mais rien n'effacera l'amour et l'estime que je te



porte. Tu es une personne exceptionnelle, qui a déjà, et qui va encore je n'en doute pas, soulever des montagnes. Sois fier de toi !

**À toutes mes jolies nanas et mes jolis djo de l'internat (et à Aya aussi du coup),**

Apolline, Florine, Marine, Ophélie, Léa, Chloé, Élise, Morgane, Théo, Clément, Sacha, Adrien... Vous avez fait de ma première année d'internat et de celles qui ont suivi la plus belle aventure de ma vie ! On a fait plus d'un premier pas ensemble... Nos premiers jours d'internes (démarche boîtante soyons honnêtes), nos premiers débriefs post garde, nos premières sorties en ski de rando, nos premières sorties (chutes) en ski de fond, nos premières compétitions de « ventriglisse », nos premiers « chambratons », nos premières courses de trottinette-couloir, notre première édition « secret story », notre premier confinement (parce qu'en vrai de vrai au début « ça devait pas durer »)... On a bien grandi depuis. Les années filent et les diplômes de docteur s'additionnent... Je suis si fière de vous tous. A vous qui avez semé les grains du « best internat ever » merci merci et merci, à l'infini !

**À mes colocs de la STEP (Société Tronchoise d'Élevage de Poules),**

Avec qui j'ai partagé un an et demi de vie commune, les « fondateurs » mais aussi toutes les « nouvelles recrues » : Delphine, Antho, Marius, Thibault, Morgane, Reda, Guillaume, Ophélie, Lisa, Valentin.... Sans oublier Patrick ! Nostalgie certaine quand je repense à nos longues soirées d'été, à nos ploufs dans la piscine, à notre potager, à notre poulailler, à nos soirées jeux de société endiablées (LES FIIIIILSSSS), à notre brasserie maison, à notre terre d'accueil pour toute sorte d'évènement sportif, à nos planchas savoureuses, à nos missions yaourts-croustons-soupes.... Impossible de rappeler tous les beaux et merveilleux souvenirs que nous avons créés ensemble...Merci d'avoir été les épices de ces années !

**À mes amis du beaujolais,**

Mes amis de plus longue date, avec qui, de près ou de loin, j'ai grandi et qui font toujours (j'ai de la chance) partie de ma vie. Clément (coloc de cauchem...heuuu P1 !!), Antoine, Timothé, Guillaume...et je sais que j'en oublie...Merci pour nos « années Mongré », pour notre insouciance de l'époque et notre gout de vivre qui ne nous a pas quitté. Merci pour tout ce que nous avons osé rêver, pour tout ce qu'on nous avons pu réaliser et pour tous nos projets futurs. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

**À tous ceux que je porte également dans mon cœur,**

Qui m'accompagnent, de près ou de loin, dans mon quotidien... Greg, Ben, Léa G, Briquette, Flo, Pierluigi, Nils, Léa C, Elias, Thomas, Chloé, Jade, ..... Merci.

**Enfin,**

**À la belle spécialité qu'est l'hématologie et oncologie pédiatrique,**

Que je vais avoir l'honneur d'exercer, et que je n'échangerais pour rien au monde.

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	7
TABLE DES MATIÈRES.....	17
LISTE DES FIGURES.....	18
LISTE DES TABLEAUX.....	19
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	20
PRÉSENTATION DU SUJET.....	21
I) Généralités sur les cancers pédiatriques	
II) Le néphroblastome	
1. Généralités	
2. Épidémiologie et aspects génétiques	
3. Diagnostic	
4. Anatomopathologie du néphroblastome	
5. Prise en charge	
III) Intérêt et justification de l'étude	
ARTICLE.....	40
1. Résumé	
2. Introduction	
3. Matériel et méthodes	
4. Résultats	
5. Discussion	
CONCLUSION.....	53
BIBLIOGRAPHIE.....	55
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	59

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Épidémiologie des cancers pédiatriques en France.....	22
<b>Figure 2</b> : Tumeur de localisation rénale.....	23
<b>Figure 3</b> : Distribution des tumeurs rénales pédiatriques.....	24
<b>Figure 4</b> : Répartition histologique des tumeurs rénales par âge.....	26
<b>Figure 5</b> : TDM avec injection au temps artériel, coupe axiale.....	27
<b>Figure 6</b> : Échographie rénale en couple axiale.....	28
<b>Figure 7</b> : Les différentes composantes histologiques du néphroblastome.....	29
<b>Figure 8</b> : Anaplasie focale et diffuse.....	30
<b>Figure 9</b> : Émergence de l'anaplasie.....	30
<b>Figure 10</b> : Photographie d'une pièce opératoire d'urétéro-néphrectomie totale élargie gauche pour tumeur de Wilms.....	32
<b>Figure 11</b> : Stade local du néphroblastome.....	32
<b>Figure 12</b> : Classification histologique post opératoire des tumeurs de Wilms.....	33
<b>Figure 13</b> : Synthèse du traitement post opératoire pour les néphroblastomes localisés.....	36
<b>Figure 14</b> : Survie à 5 ans. Deux facteurs corrélés à la survie globale (analyse multivariée, $p < 0,05$ ) : L'anaplasie et la présence d'adénopathie(s) envahie(s).....	38
<b>Figure 15</b> : Évolution du volume tumoral sous chimiothérapie néo-ajduvante.....	46
<b>Figure 16</b> : Répartition des stades locaux en post opératoire.....	47
<b>Figure 17</b> : Courbe de survie globale.....	48
<b>Figure 18</b> : Courbe de survie selon le stade local (1+2 vs 3).....	49

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1</b> : Syndromes de prédisposition au néphroblastome.....	25
<b>Tableau 2</b> : Stratification en cas de progression d'un néphroblastome unilatéral.....	37
<b>Tableau 3</b> : Description de la population.....	45

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

SIOP : Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique

RTSG : Renal Tumor Study Group

EFS : Event Free Survival

OS : Overall Survival

LOH : Loss Of Heterozygosity

TDM : Tomodensitométrie (scanner)

COG : Children's Oncology Group

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

# PRÉSENTATION DU SUJET

## I) Généralités sur les cancers pédiatriques

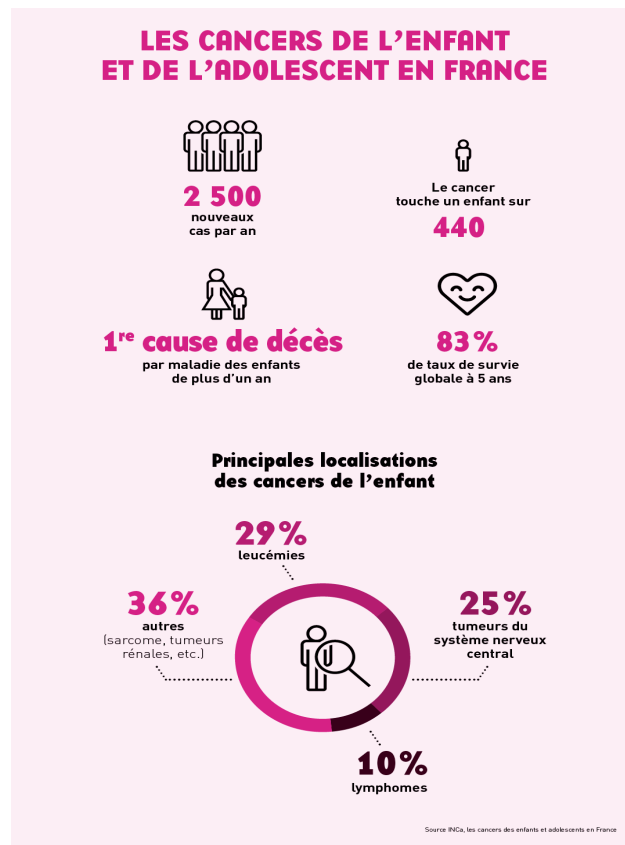
Le cancer, souvent qualifié de « maladie du siècle » fait de plus en plus partie de nos quotidiens et rares sont les personnes dont tout l'entourage est indemne de cette pathologie. C'est une entité nosologique qui regroupe de très nombreuses maladies aux pronostics et aux traitements différents, qui n'épargne malheureusement pas la population pédiatrique. Les connaissances scientifiques à son sujet ne font que progresser, mais l'origine des cancers pédiatriques reste globalement méconnue, contrairement aux cancers de l'adulte qui sont souvent liés à des facteurs de risque définis (tels que le tabagisme ou l'exposition à des produits chimiques nocifs).

Les cancers pédiatriques diffèrent également des cancers de l'adulte en termes de type de tumeurs. La population pédiatrique présente une majorité de tumeurs embryonnaires et les tumeurs épithéliales, fréquentes chez l'adulte, sont rares. Les plus fréquents sont dans l'ordre décroissant la leucémie aiguë, les tumeurs cérébrales, les lymphomes, les neuroblastomes, les néphroblastomes, les tumeurs des tissus mous, les tumeurs osseuses et enfin les tumeurs hépatiques.

Actuellement, on observe en France environ 2500 nouveaux cas par an de cancer pédiatrique. La prise en charge de ces derniers ne fait que s'améliorer, et les taux de survie à 5 ans sont en moyenne de 80% tous cancers confondus. **(Figure 1)**

Le traitement comprend le plus souvent une stratégie multimodale avec l'association de chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, et, de plus en plus souvent de thérapies ciblées.

La connaissance approfondie de la biologie de ces tumeurs permet d'accéder à des traitements adaptés spécifiquement à chaque maladie, conférant ainsi davantage de chances de guérison et une moindre toxicité. Cependant, ces thérapies sont encore rares en première ligne de traitement et sont majoritairement utilisées dans le cadre de maladie réfractaire.



*Figure 1 : Epidémiologie des cancers pédiatriques en France*  
 Source : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/septembre-en-or-mois-de-mobilisation-contre-les-cancers-de-lenfant-0>, consultée le 07/01/2024

## II) Le néphroblastome – Tumeur de Wilms

### 1. Définition – Généralités

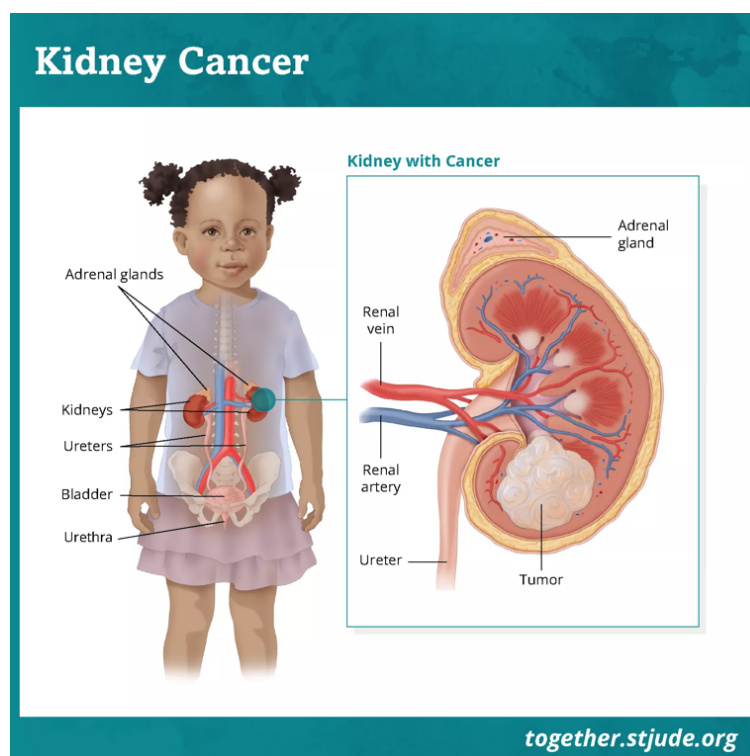
La tumeur de Wilms, ou néphroblastome, est une tumeur embryonnaire qui se développe à partir du rein chez les enfants, bien que dans de rares cas elle puisse également toucher les adultes. Cette tumeur a été décrite pour la première fois au début du 20<sup>ème</sup> siècle par le médecin allemand Max Wilms qui lui a donné son nom (**Figure 2**). Elle représente plus de 85% des tumeurs rénales chez l'enfant.

La tumeur de Wilms présente une ressemblance histologique et moléculaire avec le rein embryonnaire qui se développe à partir du bourgeon urétéral et du blastème métanéphrique. Le blastème disparaît généralement à la 36<sup>ème</sup> semaine de gestation, mais à la naissance, environ 1% des enfants conservent un blastème résiduel au sein des reins. Ces cellules sont décrites



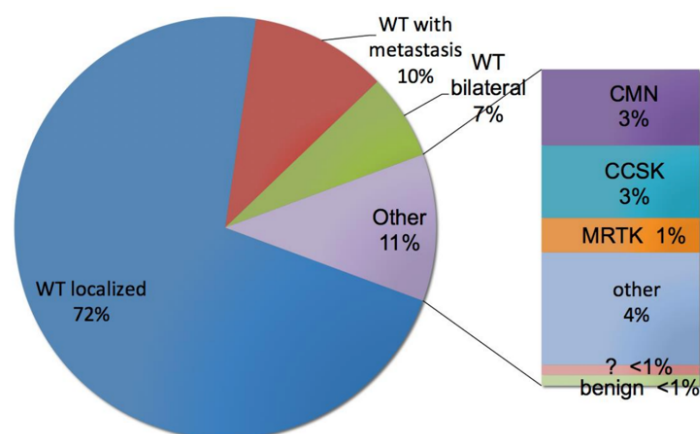
comme des restes néphrogéniques, et peuvent ensuite être les lésions précurseurs des tumeurs de Wilms. La néphroblastomatose, elle, définit la présence de restes néphrogéniques diffus ou multifocaux (9).

Les autres types de tumeurs rénales pédiatriques comprennent des entités rares telles que le sarcome à cellules claires du rein, les tumeurs malignes rhabdoïdes du rein, les carcinomes à cellules rénales, le néphrome mésoblastique congénital ou d'autres entités encore plus rares (Figure 3).



**Figure 2** : Tumeur de localisation rénale

Source : <https://together.stjude.org/fr-fr/à-propos-du-cancer-pédiatrique/types/kidney-tumors.html>, consultée le 10/01/2024



**Figure 3** : Distribution des tumeurs rénales pédiatriques  
 Source : protocole UMBRELLA SIOP 2016

## 2. Épidémiologie et aspects génétiques

Le néphroblastome atteint de façon quasi équivalente les filles et les garçons avec un sexe ratio proche de 1 et survient le plus souvent chez un enfant sain, de manière sporadique, sans qu'un évènement causal ait été mis en cause (19). Dans 5 à 10% des cas, il peut survenir dans un contexte de prédisposition génétique qu'il convient de rechercher lorsque le contexte clinique et l'histoire familiale le suggèrent. Plusieurs mutations génétiques impliquées dans le développement de cette tumeur ont été identifiées. La majorité des tumeurs de Wilms résulte de mutations sporadiques (non transmises à la descendance) et restreintes au tissu tumoral, alors qu'une minorité est issue de mutations germinales (transmises à la descendance par les gamètes).

Parmi les syndromes de prédisposition, on peut citer le Syndrome de WAGR, le Syndrome de Denys-Drash, le Syndrome de Beckwith-Wiedemann, le Syndrome de Frasier ou encore le Syndrome de Perlman (**Tableau 1**).

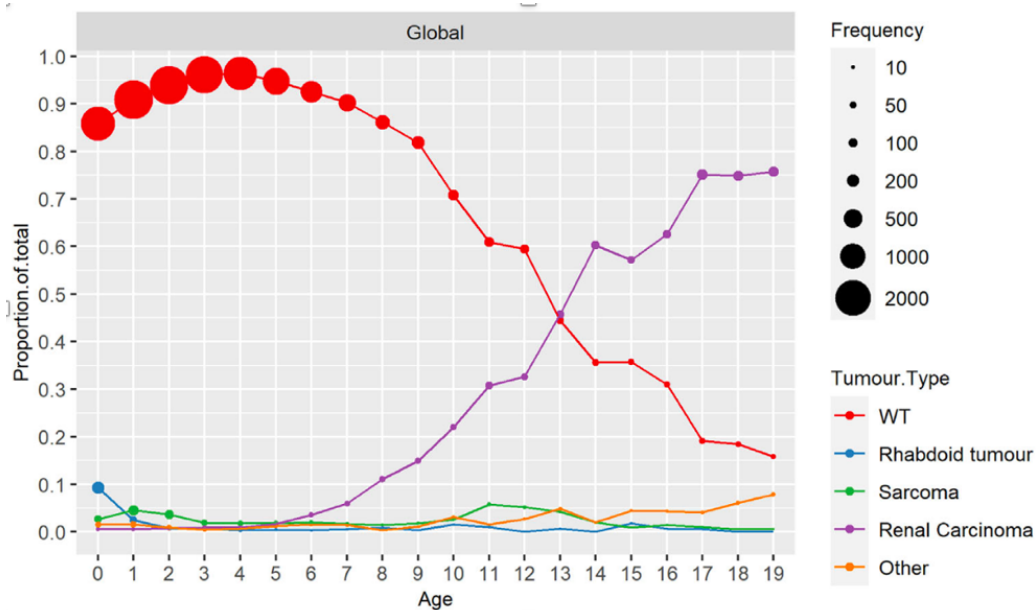
Syndrome	Phénotype	Gènes ou locus
<b>Risque élevé &gt; 20% de néphroblastome</b>		
Syndrome de WAGR	Wilms, aniridie, anomalies génito-urinaires, retard intellectuel	11p13 <i>WT1</i>
Syndrome de Denys-Drash	Wilms, néphropathie, anomalies génito-urinaires	11p13 <i>WT1</i>
Tumeurs de Wilms familiales		<i>FWT1</i> <i>FWT2</i>
Syndrome de Perlman	Hamartomes rénaux, néphroblastomatose, macrosomie fœtale	<i>DIS3L2</i>
<b>Risque modéré 5-20% de néphroblastome</b>		
Syndrome de Beckwith Wiedemann	Hémi hypertrophie, macroglossie, macrosomie, exomphalos	11p15 <i>WT2, IGF2</i>
Syndrome de Frasier	Pseudo hermaphrodisme, glomérulopathie progressive	11p13 <i>WT1</i>
Syndrome de Simpson-Golabi-Behmel	Excroissances, faciès grossier	<i>GPC3</i> <i>GPC4</i>

**Tableau 1 : Syndromes de prédisposition au néphroblastome (9)**

Le plus souvent, la tumeur de Wilms est unilatérale et peut concerner indifféremment le rein droit ou gauche. Dans 5 à 10% des cas, elle peut se présenter de manière bilatérale, élément qui influence fortement la stratégie de prise en charge puisqu'il faut prendre en considération une

stratégie d'épargne néphronique en maintenant la qualité du traitement oncologique. Lorsque la maladie est disséminée, soit dans environ 17% des cas au diagnostic (3), les métastases sont dans l'ordre décroissant pulmonaire (85%), hépatique (10%), et dans de rares cas osseuses ou cérébrales (9).

Elle peut survenir à tout âge pendant l'enfance, mais est de loin plus fréquente entre 3 et 4 ans avec un âge médian au diagnostic de 3,5 ans (**Figure 4**) (31).



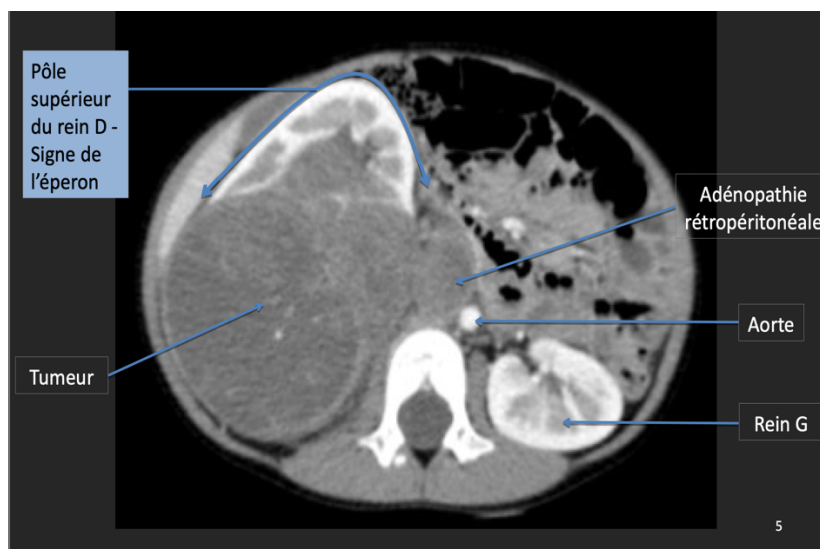
**Figure 4 : Répartition histologique des tumeurs rénales par âge (31)**

Le pronostic du néphroblastome est généralement favorable. Les taux de guérison sont élevés et les taux de survie globale à 5 ans se situent généralement autour de 90% tous stades confondus. En revanche, en cas de rechute ou de progression, les taux de survie diminuent aux alentours de 50% en moyenne. Les rechutes surviennent pour la plupart des cas dans les deux ans suivant le diagnostic.

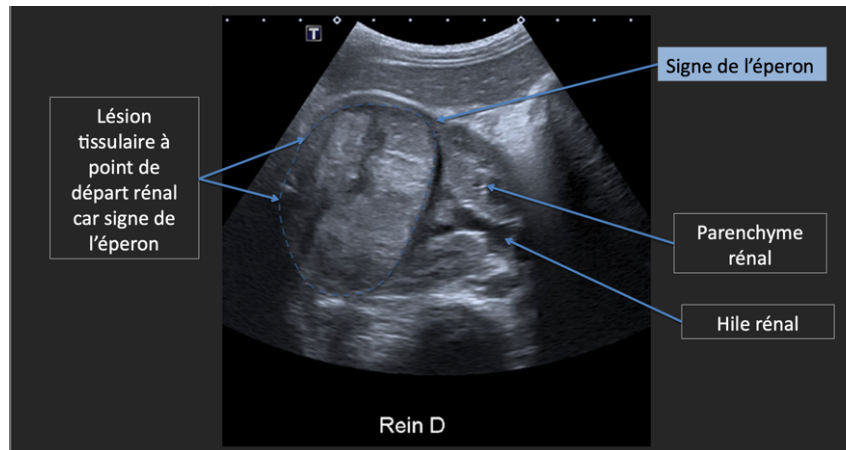
### 3. Diagnostic

La symptomatologie du néphroblastome peut inclure la palpation d'une masse abdominale, des douleurs abdominales, une hypertension artérielle, une hématurie et parfois un contexte fébrile. L'état général est dans la plupart des cas conservé. Dans de rares cas, un syndrome paranéoplasique peut être associé à la tumeur (Maladie de Von Willebrand, hypercalcémie, érythrocytose, syndrome de Cushing) (9).

Le diagnostic initial se fait à partir d'examens d'imagerie tels que l'échographie, le scanner ou l'IRM qui confortent le diagnostic dans plus de 95% des cas en parallèle du tableau clinique (**Figures 5 et 6**). Parfois, dans des contextes bien particuliers, une biopsie peut être effectuée pour confirmer la tumeur de Wilms sur le plan anatomopathologique. Ceci est en soi une exception puisque le néphroblastome est une des seules tumeurs malignes pour laquelle un traitement par chimiothérapie peut être initié sans confirmation anatomopathologique du diagnostic préalable. Devant l'importance de cette étape d'analyse de l'imagerie médicale, une relecture radiologique centralisée est intégrée au protocole UMBRELLA de la SIOP-RTSG actuellement en vigueur en Europe. Tous les examens radiologiques de patients pédiatriques présentant une tumeur rénale sont ainsi relus par des experts au niveau national.



**Figure 5 :** TDM avec injection au temps artériel, coupe axiale  
Source : <https://cerf.radiologie.fr/sites/cerf.radiologie.fr/files/Enseignement/pdf/U9%20Q294%20néphroblastome%20neuroblastome%20.pdf>, consultée le 13/12/2023



**Figure 6 :** Échographie rénale en coupe axiale

Source : <https://cerf.radiologie.fr/sites/cerf.radiologie.fr/files/Enseignement/pdf/U9%20Q294%20n%C3%A9phroblastome%20neuroblastome%20.pdf>, consultée le 13/12/2023

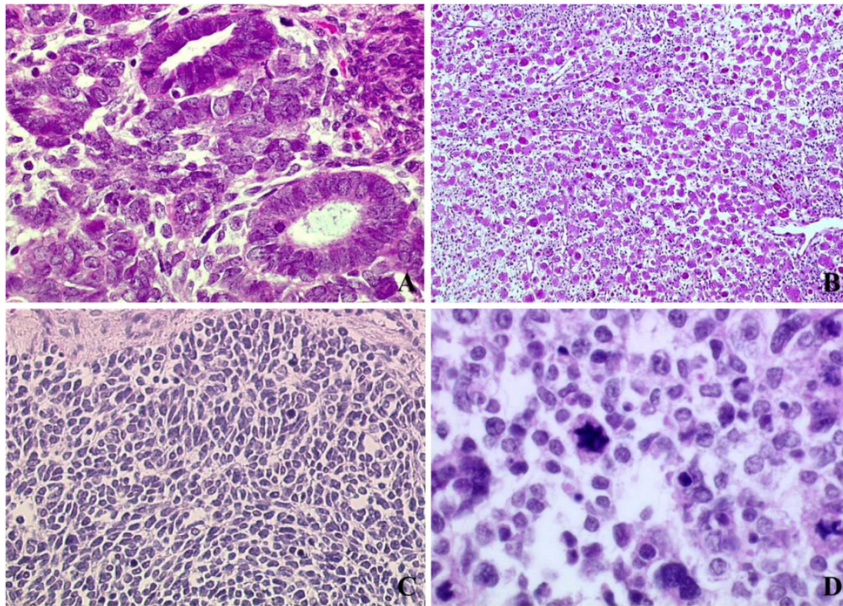
Cette étape d'imagerie permet à la fois de poser le diagnostic et de stratifier le risque initial pour déterminer le traitement le plus approprié. A ce stade, c'est le caractère uni ou bilatéral de la tumeur et la présence ou non de métastase(s) qui participent au calcul du risque et déterminent la prise en charge. Celui-ci sera affiné en post opératoire par le type histologique de la tumeur et le stade tumoral local.

#### 4. Anatomopathologie du néphroblastome

Le néphroblastome est une tumeur intra rénale, le plus souvent unilatérale et uni centrique. Macroscopiquement, elle est dans la majorité des cas constituée d'une masse solitaire, bien délimitée, de couleur gris homogène, séparée par une fine capsule du parenchyme rénal adjacent. Elle peut parfois revêtir un aspect kystique.

Sur le plan microscopique, trois contingents histologiques sont individualisables dans le néphroblastome (**Figure 7**) :

Le contingent épithélial, le contingent blastemateux, et le contingent stromal. Le contingent blastemateux, composante indifférenciée, est caractérisé par des petites cellules rondes à fort rapport nucléo-cytoplasmique, une chromatine dense et très basophile. La classification histologique du néphroblastome repose sur la proportion entre ces différentes composantes, sur le degré de réponse à la chimiothérapie pré opératoire, et sur la présence ou non d'anaplasie diffuse.



**Figure 7 :** Les différentes composantes histologiques du néphroblastome. *A : epithelium, B : stroma, C : blastème, D : anaplasie*

*Source: WHO Classification of Tumors, IARC Press, Lyon 2004*

La notion d'anaplasie fait référence à un aspect particulier des cellules des tissus tumoraux observés au microscope. Les cellules anaplasiques sont caractérisées par des changements morphologiques importants et anormaux qui indiquent une différenciation cellulaire altérée et une division cellulaire anormale.

Plus spécifiquement dans le néphroblastome, l'anaplasie est retrouvée dans 5 à 10% des cas (9), et sous-entend la présence des critères suivants (2):

- De grandes figures mitotiques tripolaires et/ou multipolaires atypiques
- Un élargissement marqué des noyaux avec un diamètre au moins 3 fois supérieur à ceux des cellules adjacentes
- Les noyaux des cellules tumorales sont hyperchromatiques

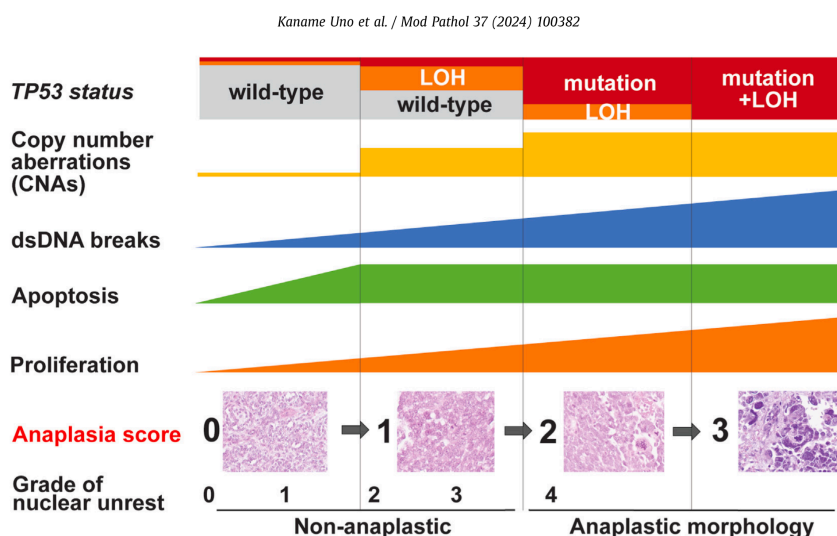
Elle peut être dite « focale » : présente sur un ou deux locis (< 15 mm) ou diffuse : non localisée ou multifocale. **(Figure 8)**



**Figure 8** : Anaplasie focale et diffuse  
 Source : Protocole SIOP 2001 (29)

L'anaplasie est rarement présente en cas de tumeur chez l'enfant de moins de 2 ans et son incidence est d'environ 13% chez les enfants de plus de 5 ans (9). La présence d'anaplasie dans la tumeur est associée à un moins bon pronostic. En effet, un ensemble de modifications structurales seraient responsables d'une certaine tolérance face à l'altération de l'ADN, conférant alors aux cellules une capacité de résistance à la chimiothérapie (5). Il semblerait que l'index de prolifération Ki67 et le nombre de ruptures d'ADN double brin augmentent lorsque le score d'anaplasie augmente. Il a par ailleurs été démontré que presque 80% des tumeurs de Wilms avec anaplasie diffuse présentent des mutations somatiques au niveau de TP53.

Des études récentes (5) suggèrent que l'anaplasie émerge progressivement selon l'acquisition de diverses anomalies et qu'il est possible de « grader » le phénomène. **(Figure 9)**



**Figure 9** : Emergence de l'anaplasie (5)



Dans les protocoles de la SIOP-RTSG, l'anaplasie diffuse classe la tumeur dans le groupe histologique de haut risque contrairement à l'anaplasie focale qui reste dans le groupe histologique de risque intermédiaire. Les protocoles du COG diffèrent sur ce point en considérant défavorable toute forme d'anaplasie (9), et il en est de même dans les protocoles adultes qui n'ont pas démontré de différence pronostique entre ces deux formes d'anaplasie (3).

## 5. Prise en charge selon la SIOP-RTSG

Le traitement du néphroblastome est plurimodal. Il s'agit d'une combinaison de chimiothérapie, chirurgie et parfois de radiothérapie.

Une fois le diagnostic posé selon les recommandations radiologiques en vigueur et après relecture centralisée, le traitement se déroule de la manière suivante :

La chimiothérapie pré opératoire dure quatre semaines et comporte deux drogues, la vincristine et l'actinomycine, selon le schéma suivant :

- Vincristine (1,5 mg/m<sup>2</sup> maximum 2 mg/dose) une fois par semaine (soit 4 doses).
- Actinomycine (45 microgrammes/kg maximum 2 mg/dose) à la semaine 1 et 3 (soit 2 doses).

L'étape suivante est chirurgicale : il s'agit d'une néphro-urétérectomie totale élargie (sauf dans certains cas où la préservation de la fonction rénale est à considérer et peut indiquer une chirurgie d'épargne néphrogénique). L'analyse de la pièce d'exérèse confirme le diagnostic et établit l'histopronostic de la tumeur en accord avec la classification du risque histologique selon le protocole de la SIOP-RTSG (**Figure 10**). Cette analyse fait également l'objet d'une relecture centralisée.

Le traitement post opératoire est donc conditionné par le stade local de la tumeur d'une part, et le risque histologique d'autre part.

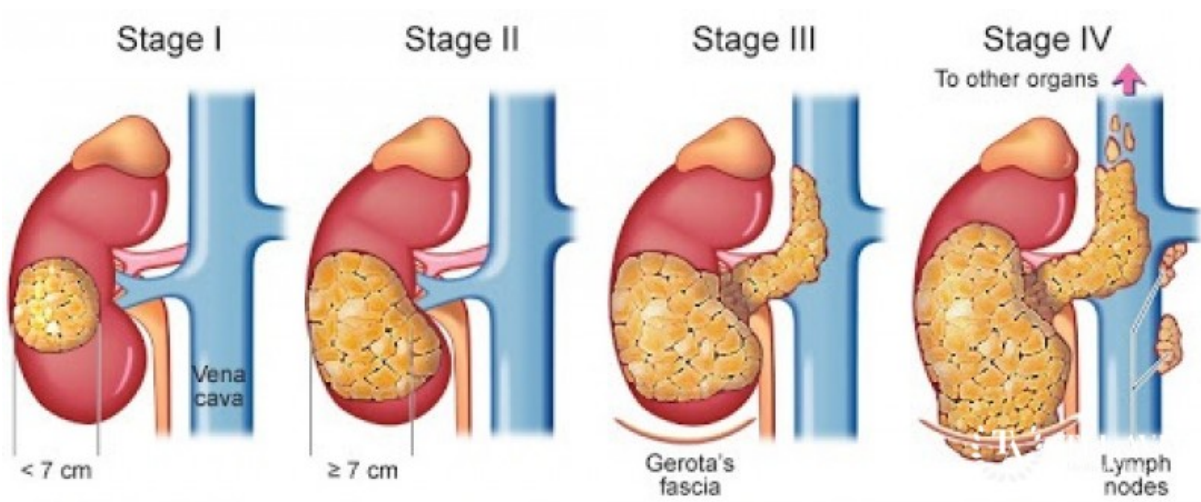


**Figure 10** : Photographie d'une pièce opératoire d'urétéro-néphrectomie totale gauche pour tumeur de Wilms.

Source : <https://theses.fr/2021UBFCE025.pdf>, consultée le 24/11/2023

Le stade local de la tumeur est défini de la manière suivante selon la classification de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (**Figure 11**) :

- **Stade I** : la tumeur est limitée au rein d'origine, encapsulée, d'exérèse complète.
- **Stade II** : la tumeur franchit la capsule rénale mais l'exérèse a été totale.
- **Stade III** : exérèse incomplète ou tumeur rompue ou ganglions du hile rénal envahis.
- **Stade IV** : présence de métastase(s) à distance (pulmonaire, hépatique, osseuse...)
- **Stade V** : néphroblastome bilatéral synchrone



**Figure 11** : Stade local du néphroblastome

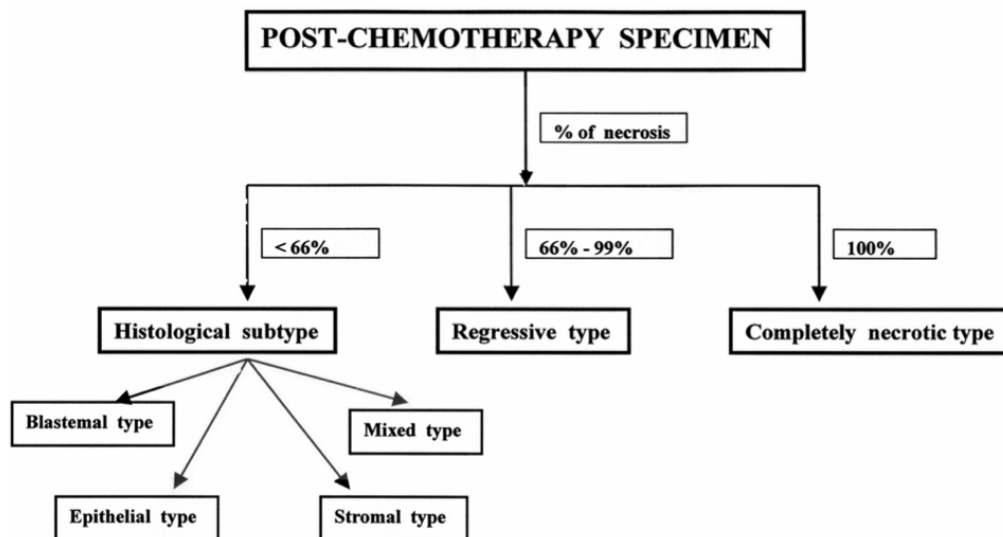
Source : <https://tamc.co.il/en/article/wilms-tumor-diagnosis-and-staging/>, consultée le 04/01/2024

L'étude anatomopathologique de la pièce opératoire permet ensuite de distinguer plusieurs types de tumeurs, en fonction de la proportion de nécrose et de la composition cellulaire du reste de la tumeur viable (**Figure 12**) :

- **Tumeur complètement nécrotique** : 100% de remaniements post chimiothérapie, sans cellules tumorales viables
- **Tumeur de type régressive** : > 2/3 de remaniements post chimiothérapie
- **Tumeur de type mixte** : > 1/3 de tumeur viable, présence des trois composantes (blastème, épithélium, stroma), < 10% de blastème
- **Tumeur de type stromal** : > 1/3 de tumeur viable, > 2/3 de composante stromale, < 10% de blastème
- **Tumeur de type épithélial** : > 1/3 de tumeur viable, > 2/3 de composante épithéliale, < 10% de blastème
- **Tumeur de type blastématique** : > 1/3 de tumeur viable, > 2/3 de blastème

Il est important de retenir que l'anaplasie ( focale ou diffuse) peut concerner tous les types de tumeur présentés ci-dessus (en dehors des tumeurs complètement nécrotiques).

Il est également important de garder en mémoire que cette classification concerne des pièces histologiques remaniées par une chimiothérapie pré opératoire.



**Figure 12** : Classification histologique post opératoire des tumeurs de Wilms  
 Source : Protocole SIOP 2001 (29)

A partir des données anatomopathologiques et des études cliniques précédentes, les trois groupes de risque suivants ont été individualisés :

- **Groupe de bas risque** : néphroblastomes complètement nécrotiques
- **Groupe de risque intermédiaire** : il comprend les néphroblastomes de type épithélial, stromal, mixte, régressif, et ceux qui présentent une anaplasie focale.
- **Groupe de haut risque** : il comprend les néphroblastomes de type blastémateux et ceux qui présentent une anaplasie diffuse.

Ce sont ces trois groupes de risque qui définissent la suite de la prise en charge.

Trois schémas de traitement post opératoire sont possibles :

Régime AV-1 :

**Vincristine**  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  (maximum / dose : 2 mg) une fois par semaine pendant 4 semaines (4 doses au total). La première injection est réalisée en post opératoire dès que le transit du patient a repris, et au plus tard dans les 21 jours qui suivent la dernière dose de chimiothérapie pré opératoire.

**Actinomycine D**  $45\ \mu\text{g}/\text{kg}$  (maximum / dose : 2 mg) à J7 du début du traitement post opératoire.

Régime AVD :

**Vincristine**  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  (maximum / dose : 2mg) une fois par semaine pendant 8 semaines (8 doses au total). La première injection est réalisée en post opératoire dès que le transit du patient a repris, et au plus tard dans les 21 jours qui suivent la dernière dose de chimiothérapie pré opératoire.

Puis 6 cures de Vincristine à J1 et J7, tous les 15 jours (12 doses au total) à commencer à la semaine 11.

**Actinomycine D**  $45\ \mu\text{g}/\text{kg}$  (maximum /dose : 2 mg) aux semaines 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 et 26 (9 doses au total).

**Doxorubicine**  $50\ \text{mg}/\text{m}^2$  toutes les 6 semaines à débiter à la semaine 2. La durée totale de la chimiothérapie post opératoire est de 27 semaines.

Régime AV-2 :

**Vincristine**  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  (maximum / dose : 2mg) une fois par semaine pendant 8 semaines (8 doses au total). La première injection est réalisée en post opératoire dès que le transit du patient a repris, et au plus tard dans les 21 jours qui suivent la dernière dose de chimiothérapie pré opératoire.

Puis 6 cures de Vincristine à J1 et J7, tous les 15 jours (12 doses au total) à commencer à la semaine 11.

**Actinomycine D** 45 µg/kg (maximum /dose : 2 mg) aux semaines 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 et 26 (9 doses au total).

La durée totale de la chimiothérapie post opératoire est de 27 semaines.

Régime « haut risque » :

Il s'agit d'une alternance de deux cures, chacune composée de deux drogues. La première cure débute dès que les conditions cliniques et biologiques en post opératoire le permettent, dans l'idéal en parallèle de la radiothérapie et dans les 21 jours suivants la dernière dose de chimiothérapie.

L'ordre des cures est parfois modifié si nécessaire pour éviter d'associer la doxorubicine avec les séances de radiothérapie.

Cure A : **Cyclophosphamide** 450 mg/m<sup>2</sup> 3 jours de suite + **Doxorubicine** 50 mg/m<sup>2</sup> à J 1. Cette cure est répétée 6 fois, avec un intervalle de 6 semaines.

Cure B : **Etoposide** (VP16) 150 mg/m<sup>2</sup> 3 jours de suite + **Carboplatine** 200 mg/m<sup>2</sup> également 3 jours de suite. Cette cure est répétée 6 fois avec un intervalle de 6 semaines à partir de la semaine 4 (**Figure 13**).

Il est important de noter que l'étude SIOP 2001 (tout comme le protocole actuel : UMBRELLA) définit les modalités du traitement post opératoire en fonction du stade local post opératoire et du groupe de risque histologique de la tumeur, alors que le COG (Children's Oncology Group, Amérique du nord, Australie et Nouvelle Zélande) stratifie les patients selon les facteurs suivants : l'âge (> 2 ans), le poids de la tumeur (> 550 g), le stade, le groupe de risque histologique (favorable ou défavorable) et le statut LOH 1p et 16q. (9)

	STAGE I	STAGE II	STAGE III
LOW RISK	NO FURTHER TREATMENT	AV-2	AV-2
INTERMEDIATE RISK	AV-1	R < DOX + (AVD) DOX - (AV-2)	R < RT / DOX + (AVD) RT / DOX - (AV-2)
HIGH RISK	AVD	HIGH RISK + RT	HIGH RISK + RT

**Figure 13** : Synthèse du traitement post opératoire pour les néphroblastomes localisés  
Source : Protocole SIOP 2001 (29)

Les protocoles de traitement ont depuis l'étude SIOP2001 pu bénéficier des résultats de celle-ci, et il a ainsi été possible d'omettre la Doxorubicine dans la chimiothérapie postopératoire pour les patients atteints de tumeurs de Wilms de stade II et III de sous-type histologique à risque intermédiaire (15).

### III) Intérêt et justification de l'étude

Les traitements actuels du néphroblastome permettent d'atteindre un taux de survie à 5 ans autour de 90% tous stades confondus. Les prises en charge progressent sans cesse mais il persiste actuellement une proportion non négligeable de rechute : environ 20% après un traitement de première ligne, et parmi les enfants guéris, 25% des patients ont des effets secondaires à long terme sévères (1).

Les sites de rechute principaux sont les poumons / la plèvre (50-60%) et l'abdomen (30-40%) (9).

Depuis 1971, plus de 10 500 enfants de 28 pays différents ont été inclus dans les études de la SIOP concernant les tumeurs rénales, permettant d'affiner les groupes de risques et d'améliorer l'efficacité des traitements tout en minimisant les risques de toxicité.

Il a ainsi été démontré qu'après rechute, les taux de survie s'effondrent fortement (12), comme l'illustre le tableau 2 ci-dessous. Les patients présentant une anaplasie diffuse (sauf les stades 1) sont d'emblée stratifiés dans le groupe « very high risk » en cas de maladie progressive et la survie à 3 ans se situe aux alentours de 20 %.

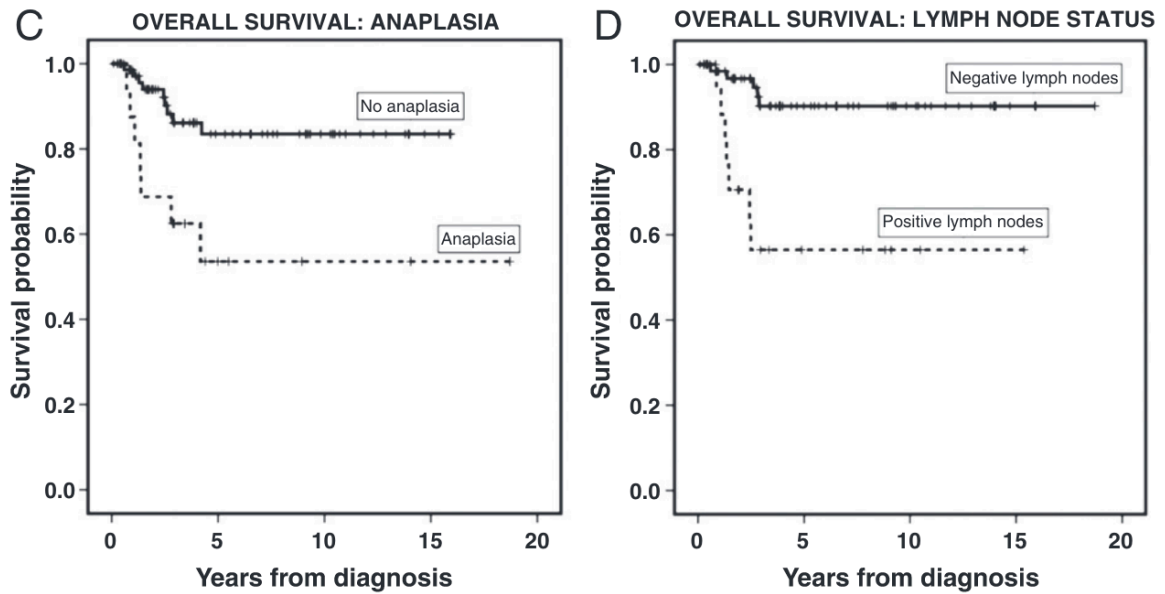
	<b>Selection Criteria</b>	<b>Proportion of Patients</b>	<b>Expected 3y Overall Survival</b>
standard risk	stage I and II IR; stage I-III LR; no stage IV, early or combined relapse.	25%	75-85%
high risk	stage III + IV IR; SI HR; any stage IR and early or combined relapse;	55%	50-60%
very high risk	stage II-IV HR	20%	15-25%

IR = Intermediate risk histology, HR = High risk histology, LR = Low risk histology

**Tableau 2** : Stratification en cas de progression d'un néphroblastome unilatéral (12)

Il a également été démontré que parmi les patients qui rechutent, 40% n'ont pas été traités dans le groupe « haut risque » en première ligne (2).

L'importance de la stratification initiale ne fait plus de doute et il semble pertinent de chercher à affiner les facteurs pronostics permettant de traiter d'emblée plus intensément les patients dont la maladie menace d'être particulièrement sévère. A l'inverse, il faut également tendre à ne pas surtraiter les patients les moins graves au risque de leur imposer une toxicité non justifiée. Il est prouvé que la survie globale est altérée de manière significative par la présence de métastase(s) ganglionnaire(s) et d'anaplasie (**Figure 14**) (6).



**Figure 14** : Survie à 5 ans. Deux facteurs corrélés à la survie globale (analyse multivariée,  $p < 0,05$ ) : L'anaplasie et la présence d'adénopathie(s) envahies (6)

Par ailleurs, en cas de rechute ou de maladie progressive, les facteurs ayant un impact défavorable sur la survie sont le fait d'appartenir au groupe histologique « haut risque », de présenter un stade local III, une rechute combinée (locale + à distance) et le fait de rechuter précocement (dans les 6 mois suivant le diagnostic) (12).

L'anaplasie diffuse, entité histologique qui peut apparaître dans tous les composants de la tumeur de Wilms, peut être au sein de la tumeur, dite localisée (1 ou 2 locis,  $< 15$  mm) ou diffuse (multifocale). Pour rappel, elle correspond à la présence de grandes figures mitotiques multipolaires atypiques, à un élargissement marqué des noyaux (diamètre nucléaire au moins 3 fois supérieur à ceux des cellules adjacentes), en plus de leur caractère hyperchromatique (2). L'anaplasie est étroitement corrélée à la présence de mutations de TP 53 (environ 75% des cas), contrairement aux néphroblastomes avec histologie favorable (8).

Les patients présentant une maladie localisée (pronostic supposé favorable au diagnostic) mais avec anaplasie diffuse à l'histologie semblent évoluer moins bien que ceux présentant une maladie localisée sans anaplasie (ou avec anaplasie focale). Cependant cela concerne un sous-groupe parmi les patients qui n'a été que peu étudié jusqu'à ce jour.

L'objectif principal de cette étude sera de décrire leurs principales caractéristiques évolutives. Dans un deuxième temps, nous essayerons, après avoir identifié des éventuels facteurs de mauvais pronostic, de faire émerger les indices qui peuvent dès le début de la prise en charge



suggérer une forme anaplasique et donc craindre une évolution défavorable malgré le traitement. L'objectif à terme sera d'envisager, après avoir ciblé les patients concernés, un traitement plus adapté à leur maladie et probablement en ce sens plus intensif.

# ARTICLE

## RÉSUMÉ

**Contexte.** Le néphroblastome ou tumeur de Wilms représente 4 à 7 % des tumeurs pédiatriques (9). Les protocoles de traitements actuels stratifient les patients sur l'extension métastatique, le stade local et le risque histologique (bas risque, risque intermédiaire, haut risque) et permettent ainsi d'adapter la prise en charge à chaque malade et d'obtenir un taux de survie à 5 ans de 90 % tous stades confondus. La Société Internationale d'Oncologie Pédiatrie (SIOP) mène depuis plusieurs années de nombreuses études qui visent à mieux connaître les particularités de cette maladie pour affiner la prise en charge des patients. In fine, le but est de garantir les meilleurs taux de guérison possibles tout en limitant la toxicité et les séquelles liées aux traitements utilisés.

Plusieurs facteurs pronostics ont été peu à peu identifiés et les protocoles de traitements stratifient les patients selon ces derniers afin d'adapter à la hausse ou à la baisse l'intensité du traitement administré. Ainsi, depuis le premier protocole de la SIOP en 1971, l'intensité des traitements a été progressivement revue à la baisse pour un bon nombre de patients : actuellement, environ 2/3 des patients traités pour une tumeur de Wilms ne reçoivent que deux drogues : l'Actinomycine D et la Vincristine. Grâce à l'essai SIOP 2001, nous avons pu retirer la Doxorubicine du traitement adjuvant pour les tumeurs de risque intermédiaire de stade local II ou III en démontrant qu'aucun impact négatif sur la survie sans récurrence ou sur la survie globale n'en résultait, mais de l'indiquer pour les patients avec une tumeur de large volume (> 500 ml, non stromal, non épithélial) en post opératoire du fait d'un effet bénéfique sur la survie sans événement chez ces derniers. Autre exemple, la survie des patients ayant une tumeur blastématique a également été améliorée depuis qu'ils sont traités dans le groupe « haut risque » avec une stratégie de chimiothérapie intensifiée en post opératoire. (2)

Si le taux de survie global que nous atteignons grâce aux prises en charge actuelles est prometteur, il demeure une donnée statistique qui lisse et dilue les évolutions péjoratives de certains malades. En effet, il semblerait que les patients dont la tumeur est infiltrée de manière diffuse par l'anaplasie évoluent de manière défavorable même lorsqu'ils présentent une maladie localisée au diagnostic.

**Méthode.** Dans cette étude, nous avons analysé de manière rétrospective les données évolutives de 24 patients français inclus dans l'étude SIOP 2001 entre 2001 et 2014, présentant une tumeur de Wilms localisée avec anaplasie diffuse.

**Résultats.** Dans cette cohorte, nous confirmons le caractère agressif de ce type de tumeur avec une faible proportion de patients répondeurs à la chimiothérapie (11,1%), une majorité de stade local III en post opératoire (52,4%) et une survie globale de 70 % seulement pour un suivi moyen de 4,3 ans. Par ailleurs, plusieurs facteurs faisant suspecter une tumeur de ce type émergent des analyses de cette étude : âge élevé au diagnostic, volume tumoral important, faible réponse voire progression sous chimiothérapie néo adjuvante.

**Interprétation.** Le néphroblastome localisé avec anaplasie diffuse s'avère donc être une tumeur de pronostic particulièrement péjoratif avec une survie globale moindre que les autres néphroblastomes localisés (respectivement 70% et plus de 93%). Il pourrait s'agir dans les futures études d'évaluer l'intérêt de traiter différemment les patients présentant les caractéristiques laissant supposer une forme avec anaplasie diffuse. Nous pourrions envisager d'intensifier la chimiothérapie (ajout de la Doxorubicine par exemple) pour les patients qui progressent sous chimiothérapie par Vincristine et Actinomycine lors de l'évaluation intermédiaire après deux semaines de traitement. Il pourrait également être intéressant d'imaginer une radiothérapie pré opératoire pour tenter de diminuer la proportion de stades III locaux, facteur de risque de rechute bien connu.

## INTRODUCTION

La tumeur de Wilms ou néphroblastome est la plus fréquente des tumeurs rénales pédiatriques. On diagnostique environ 80 à 100 nouveaux cas par an en France, pour 2500 nouveaux cancers pédiatriques par an (32).

Le néphroblastome est une tumeur qui se développe aux dépens du rein, elle peut être uni ou bilatérale. Elle survient de manière sporadique dans 90% des cas, alors qu'elle s'intègre dans un syndrome de prédisposition dans environ 10% des cas.

L'âge moyen au diagnostic se situe entre 3 et 4 ans.

En France, le traitement actuel est guidé par les recommandations du protocole international UMBRELLA proposé par la SIOP-RTSG. Il s'agit d'une combinaison de chimiothérapie, chirurgie parfois radiothérapie.

Le pronostic de cette tumeur est globalement favorable avec des taux de survie à 5 ans (tous stades confondus) d'environ 90%. Cependant, malgré l'amélioration des taux de guérison, un enfant sur dix décède de son néphroblastome. Il semble alors nécessaire d'améliorer la connaissance des facteurs pronostics afin d'identifier des patients à plus haut risque afin d'intensifier le traitement déjà proposé ou de mettre en place de nouvelles stratégies de traitement.

Parmi les différents facteurs pronostics, à l'échelle histologique, l'anaplasie correspond à des modifications morphologiques cellulaires qui leur confèrent un caractère plus agressif.

Sur les pièces tumorales, on parle d'anaplasie diffuse lorsque les cellules anaplasiques sont répandues dans toute la tumeur, concernant parfois 50% des cellules. Lorsqu'il y a moins de 20% de cellules anaplasiques, on parle en général d'anaplasie focale.

Le rôle pronostic de l'anaplasie diffuse dans un contexte de maladie métastatique a déjà démontré son caractère péjoratif, mais son rôle dans les maladies localisées a jusqu'ici peu été étudié, et il semblerait que les patients présentant ces caractéristiques évoluent moins favorablement que les autres ayant également une maladie localisée.

A partir des données de patients recensés dans l'étude SIOP 2001, nous proposons ici de décrire de manière rétrospective le devenir de patients présentant un néphroblastome localisé avec anaplasie diffuse en histologie, afin d'en préciser l'évolution, le pronostic et d'identifier les éventuels facteurs associés qui pourraient permettre de repérer les patients nécessitant un traitement plus intensif.

## **MÉTHODE**

### *Schéma de l'étude*

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle descriptive. Le recueil de données a été fait à partir de la base de données française de l'étude SIOP2001 et concerne des patients inclus entre 2001 et 2014 en France. Il s'agit d'une étude multicentrique, les patients de la cohorte ayant été pris en charge dans un des centres suivants : Lyon, Reims, Limoges, Nantes, Paris Curie, Centre Oscar Lambret, Centre Trousseau, Clermont Ferrand, Dijon, Angers, Grenoble, Rennes, Caen, Brest, Villejuif.

### *Population*

SIOP2001 est une étude multicentrique ouverte dans plusieurs pays européens et coordonnée par la SIOP-RTSG.

Dans ce travail, nous nous concentrerons uniquement sur les patients français. Sont inclus les patients avec néphroblastome localisé. Les patients éligibles vérifient les conditions suivantes :

- Age > 6 mois et < 18 ans au moment du diagnostic.
- Tumeur unilatérale avec examen clinique et imageries compatibles avec le diagnostic de néphroblastome (ou preuve histologique dans le cas contraire)
- Absence de traitement anti tumoral antérieur
- Absence de métastase
- Consentement écrit et accord d'un comité d'éthique

### *Autorisations*

Tous les patients inclus dans l'étude ont accepté que leurs données soient recueillies à des fins de recherche. Le comité directeur de la SIOP-RTSG a approuvé la proposition de recherche pour cette étude et les données anonymes ont été mises à notre disposition par le biais de rapports statistiques générés par des membres du bureau de la SIOP-RTSG.

### *Analyses statistiques*

L'extraction des données à partir de la base française SIOP2001 a été réalisée sur la base des critères d'inclusion de l'étude. Un nettoyage et une optimisation de la base ont été réalisés.

Les variables quantitatives continues ont été décrites grâce à la moyenne assortie de l'écart-type ou d'un intervalle de confiance à 95% (IC95%).

La médiane a été utilisée en cas de dispersion importante et compte tenu des faibles effectifs, en précisant l'étendue de l'étalement.

Les variables qualitatives ont été décrites grâce au calcul des fréquences et pourcentages.

Les analyses de survie (Kaplan Meier) ont été réalisées à l'aide du logiciel DATAtab.

La réponse tumorale sous chimiothérapie a été évaluée selon les critères RECIST 1.1.

## **RÉSULTATS**

### *Description de la population*

L'étude proposée a inclus 24 patients, nés entre 1991 et 2009, chez qui un néphroblastome a été diagnostiqué entre 2001 et 2014 dans un centre d'oncologie pédiatrique français. Ils ont tous

été inclus dans l'étude internationale SIOP2001 (qui comprend au total 3651 patients). Pour être inclus dans notre étude, les patients devaient avoir une maladie localisée (stade I, II ou III) avec présence d'anaplasie diffuse en histologie.

Les 24 patients retenus présentaient les caractéristiques détaillées dans le **tableau 3**.

L'âge moyen au diagnostic de la population étudiée était de 4,7 ans avec un sexe ratio de 1/1. La taille tumorale moyenne au diagnostic était de 11 x 9,6 x 10,4 cm pour un volume tumoral moyen de 745 ml (médiane de 747,89 ml ; E = 34,5 – 1906). Seuls deux patients présentaient un syndrome de prédisposition (hémi hypertrophie) et les tumeurs étaient localisées dans le rein droit comme gauche de manière indifférente.

Patient	Sexe	Age (an)	Syndrome de prédisposition	Tumeur primitive	Volume tumoral au diagnostic (ml)	Taille tumeur au diagnostic (cm)	Chimiothérapie néo adjuvante	Réponse tumorale	Chirurgie	Stade local	Radiothérapie	Rechute	Suivi (mois)	Statut
1	F	4	Hémi hypertrophie	Rein gauche	747,89	11 x 10 x 13	VA4 semaines	Stable	Néphrectomie totale. Resection complète	2	non		120	Guéri
2	M	4		Rein gauche	1283,82	13 x 12 x 15	VA4 semaines	Stable	Néphrectomie totale. Résection complète	3	oui		120	Guéri
3	M	3		Extra rénal		7,2 x 5,2	VA4 semaines			3	non	oui	7	Décès
4	F	3		Rein droit	760,95	12,2 x 8,9 x 13,4	VA4 semaines		Néphrectomie totale. Resection partielle	3	oui	oui	12	Décès
5	M	14		Rein droit	1054,37	14 x 12 x 12	VA4 semaines	Stable	Néphrectomie totale. Resection complète	1	oui		60	Guéri
6	F	2		Rein droit	514	11 x 11 x 8,5	VA4 semaines	Progression	Néphrectomie totale. Resection partielle	3	oui		60	Guéri
7	M	3		Rein gauche	269,4	9,2 x 8,7	VA4 semaines	Stable	Néphrectomie totale. Resection complète	2	oui		108	Guéri
8	F	6		Rein gauche	1906,7	14 x 14 x 18,6	VA4 semaines	Diminution	Néphrectomie totale. Resection complète	3	oui		144	Guéri
9	F	4	Hémi hypertrophie	Rein gauche	320	9,8 x 8,5	VA4 semaines	Stable		2	oui		24	Guéri
10	F	10		Rein droit	34,51	3,3 x 8 x 2,5	VA4 semaines		Néphrectomie totale. Resection partielle	3	oui		72	Guéri
11	F	6		Rein gauche	805,42	14 x 9 x 10	VA4 semaines	Progression	Néphrectomie totale. Resection complète	3	oui		48	Guéri
12	M	1,8		Rein droit	996,88	11,7 x 12,8 x 12	VA4 semaines	Progression	Néphrectomie totale. Resection partielle	3	oui	oui	9	Décès
13	M	4		Rein droit	500,4	13 x 8 x 9,2	VA4 semaines	Stable	Néphrectomie totale. Resection complète	3	oui	oui	10	Décès
14	M	6		Rein gauche		15 x 12 x 10	VA4 semaines	Diminution	Néphrectomie totale. Resection complète	3	oui		24	Guéri
15	M	3		Rein gauche	815,88	13 x 12 x 10	VA4 semaines	Stable	Néphrectomie totale. Resection complète	2	non		36	Guéri
16	F			Rein droit			VA4 semaines			2	non		24	Guéri
17	F	4,5		Rein droit	84,24	5,9 x 6,5 x 4,2	VA4 semaines	Stable		2	oui		24	Guéri
18	M			Rein gauche			VA4 semaines			1	non		72	Guéri
19	F			Rein droit			VA4 semaines			1	oui		72	Guéri
20	M	4,9		Rein gauche	819	13 x 7 x 9	VA4 semaines	Progression	Néphrectomie totale. Resection complète	1	non			
21	F	2,4		Rein droit	312	7,9 x 8,3 x 9,1	VA4 semaines	Stable	Néphrectomie totale. Resection complète	1	non		36	Guéri
22	M			Rein gauche	926,23	11,5 x 11 x 14	VA4 semaines	Stable	Néphrectomie totale. Resection complète	1	non			
23	F	5		Rein droit	426,75	11,3 x 8,7 x 8,3	VA4 semaines	Progression	Néphrectomie totale. Resection complète	1	non			
24	M			Rein gauche	699,44	12,2 x 8,7 x 12,6	VA4 semaines	Stable	Néphrectomie totale. Resection complète	3	non	oui	11	Décès

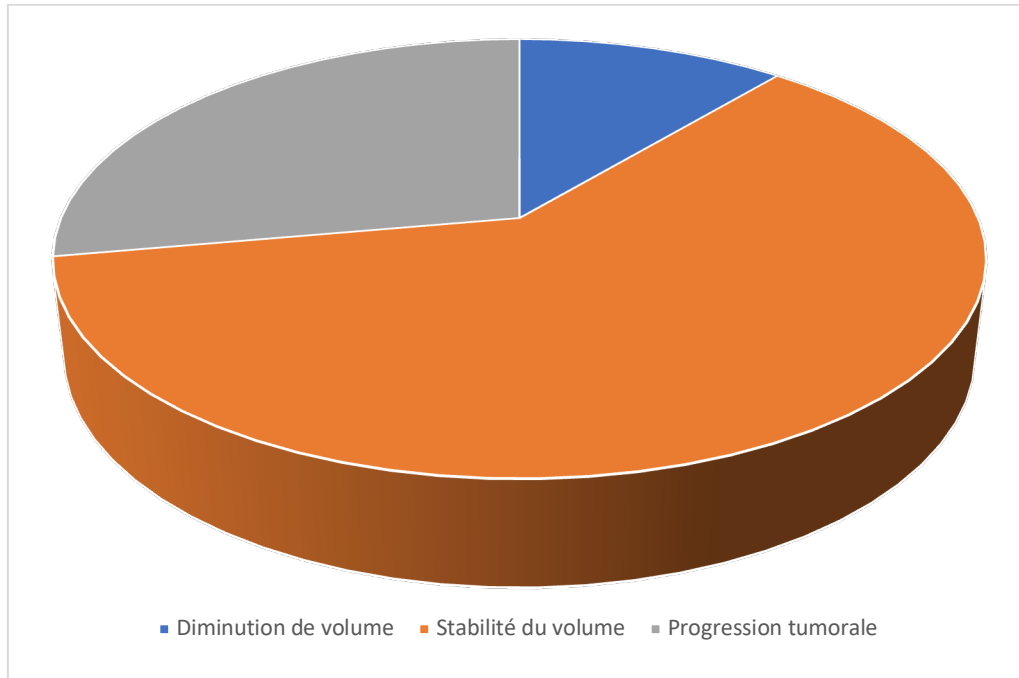
Tableau 3 : Description de la population

### *Prise en charge*

Tous les patients de la cohorte ont été traités selon le protocole de l'étude SIOP2001, à savoir chimiothérapie néo adjuvante, chirurgie d'exérèse suivie de chimiothérapie adjuvante +/- radiothérapie.

La maladie étant localisée, la chimiothérapie néo adjuvante durait quatre semaines et comportait quatre injections de Vincristine et deux injections d'Actinomycine chez tous les patients.

L'évolution tumorale (taille et volume) a été évaluée après ce traitement pré opératoire (scanner ou échographie) selon les critères RECIST 1.1. Pour parler de réponse partielle, une diminution d'au moins 30% de la somme des trois diamètres de la tumeur était nécessaire, alors qu'une augmentation d'au moins 20% de cette somme était considérée comme une progression. La stabilité tumorale concernait les patients étant ni répondeurs, ni progressifs. Selon ces modalités d'évaluation, seulement 11,1% des malades ont présenté une chimiosensibilité avec diminution du volume tumoral, alors que pour 61,1% le volume de la tumeur est resté stable. 27,8 % des patients ont à l'inverse présenté une progression tumorale malgré la chimiothérapie néo adjuvante (**Figure 15**). Le traitement pré opératoire a donc été responsable in fine d'une diminution moyenne du volume des tumeurs de 8,3%.

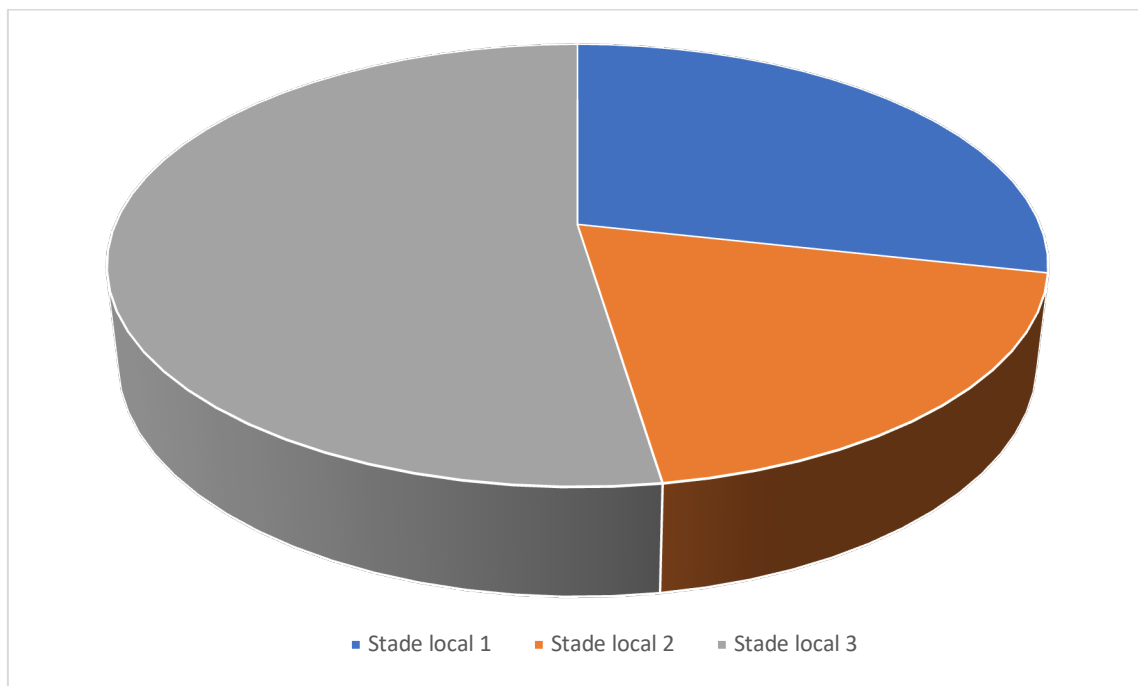


**Figure 15** : Évolution du volume tumoral sous chimiothérapie néo-ajuvante selon les critères RECIST 1.1



La chirurgie d'exérèse était dans la plupart des cas une néphro urétérectomie élargie avec staging ganglionnaire. Certains cas ont subi des interventions plus techniques avec gestes sur les structures vasculaires adjacentes selon l'envahissement local de la tumeur et la présence ou non de thromboses veineuses : cinq patients (20,8%) présentaient une atteinte vasculaire de type thrombose veineuse micro ou macroscopique. Il est important de noter que 29,1% des patients ont présenté une rupture tumorale, dont un cas en per opératoire.

L'analyse histologique des pièces d'exérèse a permis de situer les patients dans le groupe de traitement post opératoire « haut risque ». En effet, les patients sélectionnés et analysés dans cette étude présentaient tous une maladie localisée avec anaplasie diffuse, et ont donc relevé d'un traitement post opératoire par le régime AVD (si stade local 1, soit 6 patients) ou le régime « haut risque » associé à de la radiothérapie (pour les stades locaux 2 et 3, soit 18 patients). Un total de 13,6% des patients présentaient des marges de résection macroscopiques positives et 20,8% des marges de résection étaient positives à l'échelle microscopique. On retrouve dans cette cohorte 52,4 % de stade local 3, 19,1 % de stade local 2 et 28,5% de stade local 1 (**Figure 16**).



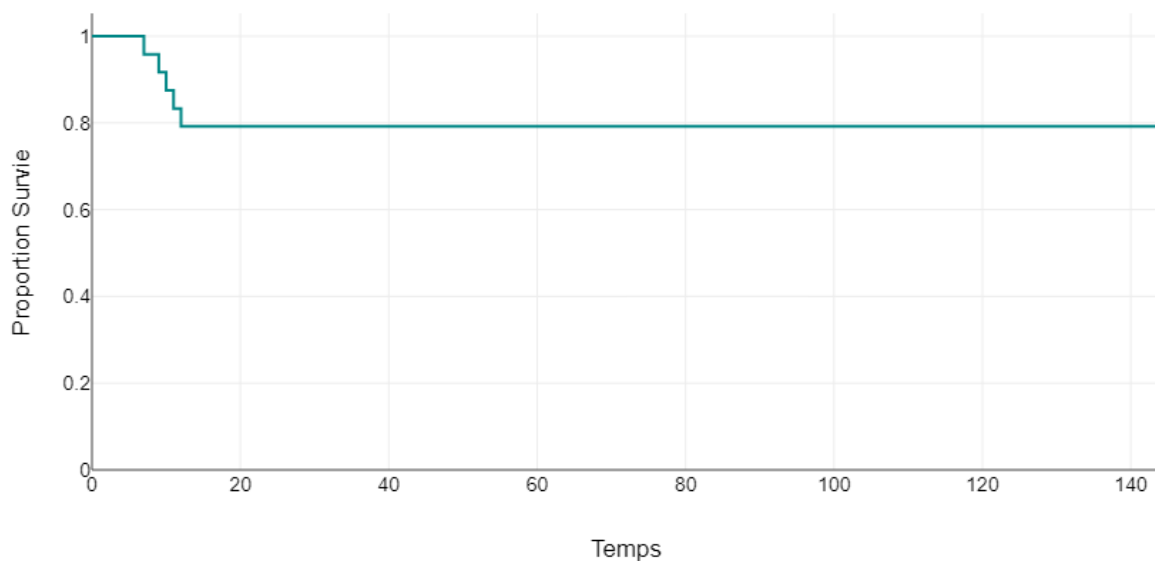
*Figure 16 : Répartition des stades locaux en post opératoire*

Concernant la radiothérapie, elle a été indiquée pour la plupart puisque 14 patients (58,3%) ont été irradiés. Le champ d'irradiation comportait uniquement le lit tumoral pour 64,2% des

patients, et l'abdomen in toto pour 21,4% des patients. Aucune irradiation pulmonaire n'a été réalisée étant donné le caractère non métastatique des malades étudiés.

### *Devenir*

Avec un recul moyen de 52 mois (4,3 ans), sur les 24 patients de la cohorte, 17 (70,8%) sont encore en vie, 5 (20,8%) sont décédés et les données de suivi sont manquantes pour les 2 derniers malades (**Figure 17**).

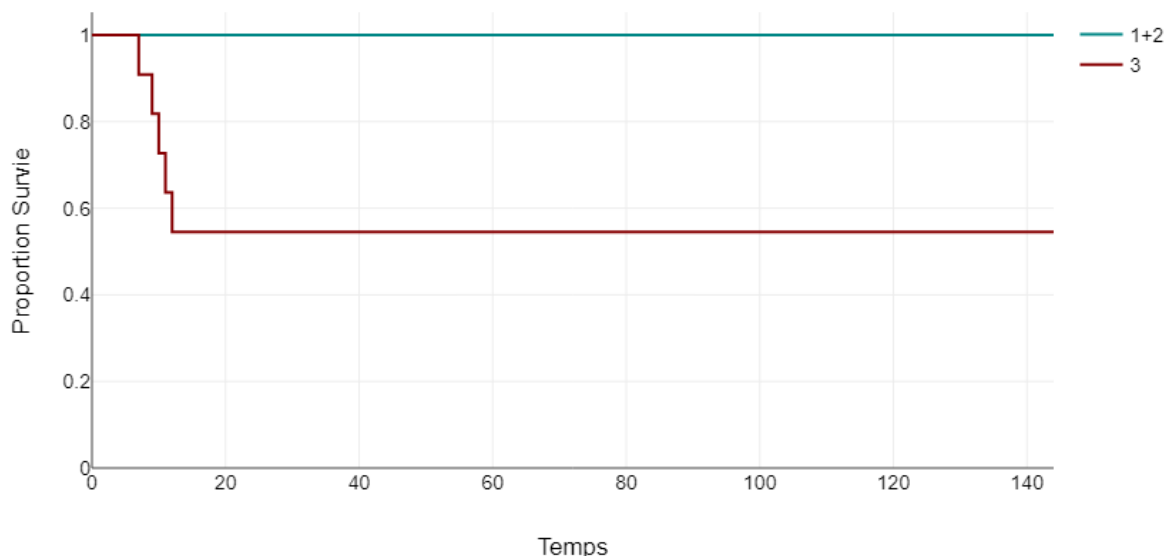


**Figure 17** : Courbe de survie globale.

Les 5 patients décédés ont tous rechuté au moins une fois avant leur décès. Les rechutes ont toutes eu lieu de manière précoce, au plus tard dans l'année suivant le diagnostic.

Aucun des patients décédé n'a présenté de réponse sous chimiothérapie néo adjuvante (progression ou stabilité).

Tous les patients avec rechute présentaient un stade III local (**Figure 18**).



**Figure 18** : Courbes de survie selon le stade local (1+2 vs 3)

## DISCUSSION

Cette étude permet donc d'affirmer le caractère péjoratif de l'anaplasie diffuse au sein d'une tumeur de Wilms localisée, et fait apparaître plusieurs caractéristiques permettant de repérer les patients concernés.

Dans une étude en 2018, Taskinen et al. ont étudié les cas de 52 néphroblastomes pour évaluer les impacts de l'histologie tumorale sur la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante. Le volume tumoral moyen au diagnostic était de 586 ml, bien moindre que celui retrouvé dans notre étude (745 ml). Un volume tumoral moyen de +/- 500 ml est également retrouvé dans la majorité des études concernant le néphroblastome.

Outre le volume tumoral moyen au diagnostic, Taskinen et al. ont analysé son évolution sous chimiothérapie pré opératoire, et celle-ci concluait à une réduction moyenne du volume de 68% (21). Parmi les 52 patients inclus dans l'étude, 3 ont présenté une progression tumorale sous chimiothérapie néoadjuvante, dont 2 qui avaient une tumeur avec anaplasie diffuse. D'autres publications rapportent le même type de résultats, comme l'étude SIOP 9 qui, pour 1052 patients (tous types de néphroblastomes confondus) retrouve une diminution du volume tumoral de 62%. Or, chez nos patients avec anaplasie diffuse, la diminution moyenne du volume tumoral sous chimiothérapie néoadjuvante n'est que de 8,3% et 27,8% des patients ont présenté une progression tumorale. Par conséquent, l'hypothèse qu'une stabilité voire une progression

tumorale sous chimiothérapie néo adjuvante pourrait indiquer précocement la présence d'anaplasie dans la tumeur semble pertinente.

Par ailleurs, l'âge médian au diagnostic d'un néphroblastome est de 3,4 ans. L'impact de l'âge au diagnostic sur le pronostic du néphroblastome a été étudié en particulier par l'équipe de Hol et al. (17) à partir des patients enregistrés dans les études de la SIOP 93-01 et 2001. Les analyses multivariées montrent que plus l'âge au diagnostic augmente, moins le taux de survie est bon, avec une augmentation linéaire du risque. Il est démontré que les enfants dont le diagnostic a été posé après l'âge de 4 ans présentent de manière significative une moins bonne évolution que ceux dont le néphroblastome a été diagnostiqué avant 4 ans.

Si l'âge s'avère être un facteur indépendant de mauvais pronostic, la présence d'anaplasie diffuse semble être également plus présente chez les enfants les moins jeunes. En effet, dans notre population d'étude, nous retrouvons un âge moyen au diagnostic plus âgé que dans les cohortes « tout venant » : 4,7 ans versus 3,4 ans. Se pose alors la question de prendre en compte l'âge du patient au diagnostic en supposant que plus l'enfant est âgé, plus le risque d'avoir une tumeur anaplasique augmente.

De plus, notre étude retrouve en post opératoire une majorité de stade III local (52,3%), ce qui n'est pas le cas dans la cohorte globale de patients localisés de l'étude SIOP2001 dans laquelle on identifie 27% de stade local III. En revanche, une majorité de stades III locaux est également retrouvée chez les patients métastatiques (56% dans l'étude SIOP 2001), laissant supposer une évolution locale similaire entre les anaplasiques diffus et les métastatiques. Dans la mesure où, en cas de rechute, le fait d'être de stade III local est défini comme facteur de mauvais pronostic, la question de l'intensification du traitement pré opératoire de ces patients se pose. En effet, nous pouvons envisager que grâce à un traitement plus intensif en pré opératoire nous pourrions diminuer la proportion de patients stade III (16). C'est ce qui a été montré dans l'étude UKW3 qui compare la stratégie du COG et celle de la SIOP, et conclut que la chimiothérapie néo adjuvante versus la chirurgie d'emblée permet de diminuer la proportion de stade > 1. Le traitement pré opératoire joue un rôle décisif dans le staging post opératoire de la maladie.

Nous pourrions alors envisager, dans les futures études, l'intérêt de traiter différemment les patients présentant les caractéristiques laissant supposer une forme avec anaplasie diffuse. Nous pourrions prévoir d'intensifier la chimiothérapie (ajout de la Doxorubicine) pour les patients qui progressent sous chimiothérapie par Vincristine et Actinomycine lors de l'évaluation intermédiaire après deux semaines de traitement. Il pourrait également être intéressant

d'imaginer une radiothérapie pré opératoire pour tenter de diminuer la proportion de stades III locaux.

D'un point de vue moléculaire, d'autres facteurs pronostics sont en train d'émerger. Dans l'étude SIOP2001, le gain de 1q a été retrouvé chez 28% des patients, avec une différence significative d'EFS à 5 ans selon la présence ou l'absence de celui-ci, respectivement de 75% (95% IC, 68.5% à 82.0%) et 88,2 % (95% IC, 85.0% à 91.4%),  $p < 0,05$ . L'OS est également impactée et moins bonne lorsque la tumeur présente un gain de 1q. Le gain chromosomique 1q semble être associé de surcroît à une augmentation du taux de rechute (8).

De plus, la perte simultanée de 1p et 16q est associée à un mauvais pronostic dans les analyses du COG (2). Ainsi, leurs protocoles de traitement proposent de stratifier les patients selon la perte de l'hétérozygotie (LOH) de 1p et 16q (1).

Le protocole UMBRELLA cherche à confirmer cette notion de manière prospective (9) et permettra probablement dans les prochains protocoles de traiter différemment les patients selon leur statut moléculaire.

L'étude présentée ici permet donc d'affirmer que les patients présentant une maladie localisée au diagnostic, avec anaplasie diffuse, évoluent de manière bien plus péjorative que les patients sans anaplasie, et leur survie globale semble s'apparenter à celle des patients métastatiques (tous risques histologiques confondus, tout en restant meilleure que les patients stade IV HR). Il apparait qu'ils présentent des caractéristiques repérables telles que : âge au diagnostic plus élevé que d'ordinaire, volume tumoral initial important, faible réponse voire progression sous chimiothérapie néo-adjuvante, majorité de stade III locaux en post opératoire. L'importante proportion de patients progressifs sous chimiothérapie permet de les distinguer notamment des tumeurs blastémateuses qui ne progressent sous chimiothérapie que dans 2% des cas (33).

De plus, la question de stratifier les patients selon l'âge se pose, l'âge  $> 2$  ans étant prédictif potentiel à la fois d'anaplasie diffuse et de moins bonne évolution. C'est une stratégie qui est déjà mise en place dans les protocoles du COG.

Il est cependant important de garder une lecture critique vis-à-vis de cette étude et il convient de l'analyser à la lumière de ses limites : les statistiques ont été obtenues à partir des dossiers des patients français de l'étude SIOP 2001. Il serait judicieux dans un deuxième temps d'élargir la cohorte en incluant les autres centres européens participants, ce qui permettrait d'analyser les données de 139 cas. De plus, du fait de l'analyse rétrospective des informations, nos statistiques peuvent être biaisées par un certain nombre de données manquantes.

Si les conclusions tirées de cette étude se confirment à l'échelle internationale, il deviendra alors intéressant d'envisager dans un futur protocole de validation un traitement plus intensif

pour les patients présentant les caractéristiques qui supposent fortement une forme anaplasique de mauvais pronostic.

## CONCLUSION

Cette étude permet donc à la fois de décrire l'évolution des patients présentant un néphroblastome avec anaplasie diffuse, c'est-à-dire une évolution plus péjorative que les néphroblastomes localisés sans anaplasie avec une survie globale à 4 ans de seulement 70% mais aussi de faire émerger certains éléments qui pourraient à l'avenir permettre de repérer ces patients précocément dans leur prise en charge. En effet, un âge élevé au diagnostic, un important volume tumoral (> 500 ml), une absence de réponse voire une progression sous chimiothérapie néo adjuvante sont différents éléments qui semblent caractériser ces malades avant même que l'histologie vienne compléter les données tumorales. Il serait pertinent d'envisager dans un prochain protocole d'étude d'intensifier leur traitement pour espérer obtenir un meilleur taux de guérison. L'évaluation intermédiaire après deux semaines de chimiothérapie par Vincristine et Actinomycine pourrait permettre d'ajouter la Doxorubicine (ou autre protocole intensifié) aux patients qui progressent, voire de leur proposer de la radiothérapie en pré opératoire pour tenter d'éviter une certaine proportion de stades III locaux, qui ont davantage tendance à rechuter.

Notons que la cohorte présentée dans cette étude est limitée par son faible effectif, et qu'outre leur devenir c'est davantage leurs caractéristiques cliniques initiales et leur évolution sous chimiothérapie qui émergent de ces données. L'analyse de ces patients au niveau européen (139 patients avec maladie localisée et anaplasie diffuse sur les 3105 de la base internationale) nous permettra de préciser le devenir de ces malades, leurs modalités de rechute (Locale ? Métastatique ? Précoce ? Tardive ?) et de fournir un rationnel solide pour une éventuelle prochaine étude interventionnelle.

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Géraldine DESMULES

**TITRE :** Description des analyse des données évolutives des cas de néphroblastomes localisés avec anaplasie diffuse recensés dans la base française de l'étude SIOP 2001.

**CONCLUSION :**

Cette étude permet donc à la fois de décrire l'évolution des patients présentant un néphroblastome avec anaplasie diffuse, c'est-à-dire une évolution plus péjorative que les néphroblastomes localisés sans anaplasie avec une survie globale à 4 ans de seulement 70% mais aussi de faire émerger certains éléments qui pourraient à l'avenir permettre de repérer ces patients précocément dans leur prise en charge. En effet, un âge élevé au diagnostic, un important volume tumoral (> 500 ml), une absence de réponse voire une progression sous chimiothérapie néo adjuvante sont différents éléments qui semblent caractériser ces malades avant même que l'histologie vienne compléter les données tumorales. Il serait pertinent d'envisager dans un prochain protocole d'étude d'intensifier leur traitement pour espérer obtenir un meilleur taux de guérison. L'évaluation intermédiaire après deux semaines de chimiothérapie par Vincristine et Actinomycine pourrait permettre d'ajouter la Doxorubicine (ou autre protocole intensifié) aux patients qui progressent, voire de leur proposer de la radiothérapie en pré opératoire pour tenter d'éviter une certaine proportion de stades III locaux, qui ont davantage tendance à rechuter.

Notons que la cohorte présentée dans cette étude est limitée par son faible effectif, et qu'outre leur devenir c'est davantage leurs caractéristiques cliniques initiales et leur évolution sous chimiothérapie qui émergent de ces données. L'analyse de ces patients au niveau européen (139 patients avec maladie localisée et anaplasie diffuse sur les 3105 de la base internationale) nous permettra de préciser le devenir de ces malades, leurs modalités de rechute (Locale ? Métastatique ? Précoce ? Tardive ?) et de fournir un rationnel solide pour une éventuelle prochaine étude interventionnelle.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Grenoble, le :** 19/03/2009

**LE DOYEN**

Pr Olivier PALOMBI  
Doyen de l'UFR de Médecine  
Par délégation  
du Président de l'UGA

**Pr Olivier PALOMBI**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

**Pr Thierry DEBILLON**





## BIBLIOGRAPHIE

- 1) The SIOP Renal Tumour Study Group. Pediatric renal tumors: perspectives from the SIOP–RTSG. *Nat Rev Urol*. 2017;14(1):3-4.
- 2) On behalf of the International Society of Pediatric Oncology–Renal Tumor Study Group (SIOP–RTSG), Vujanić GM, Gessler M, et al. The UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 Wilms tumor pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*. 2018;15(11):693-701.
- 3) On behalf of the International Society of Pediatric Oncology — Renal Tumor Study Group (SIOP–RTSG), van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, et al. Rationale for the treatment of Wilms tumor in the UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017;14(12):743-752.
- 4) Chagtai T, Zill C, Dainese L, et al. Gain of 1q As a Prognostic Biomarker in Wilms Tumors (WTs) Treated With Preoperative Chemotherapy in the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) WT 2001 Trial: A SIOP Renal Tumours Biology Consortium Study. *JCO*. 2016;34(26):3195-3203.
- 5) Uno K, Rastegar B, Jansson C, et al. A Gradual Transition Toward Anaplasia in Wilms Tumor Through Tolerance to Genetic Damage. *Modern Pathology*. 2024;37(1):100382.
- 6) Honeyman JN, Rich BS, McEvoy MP, et al. Factors associated with relapse and survival in Wilms tumor: a multivariate analysis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012;47(6):1228-1233.
- 7) Taskinen S, Lohi J, Koskenvuo M, Taskinen M. Evaluation of effect of preoperative chemotherapy on Wilms' tumor histopathology. *Journal of Pediatric Surgery*. 2018;53(8):1611-1614.
- 8) Dome JS, Perlman EJ, Graf N. Risk Stratification for Wilms Tumor: Current Approach and Future Directions. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2014;(34):215-223.

- 9) Srivatsa K, Vaidya SJ. Management of Wilms'tumour. *Pediatrics and Child Health*. 2020;30(3):87-92.
- 10) Hötker AM, Mazaheri Y, Lollert A, et al. Diffusion-weighted MRI and histogram analysis: assessment of response to neoadjuvant chemotherapy in nephroblastoma. *Abdom Radiol*. 2021;46(7):3317-3325.
- 11) Vujanić GM, D'Hooghe E, Popov SD, Sebire NJ, Kelsey A. The effect of preoperative chemotherapy on histological subtyping and staging of Wilms tumors: The United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) Wilms tumor trial 3 (UKW3) experience. *Pediatric Blood & Cancer*. 2019;66(3):e27549.
- 12) Furtwängler R, Nourkami N, Alkassar M, et al. Update on Relapses in Unilateral Nephroblastoma Registered in 3 Consecutive SIOP/GPOH Studies - A Report from the GPOH-Nephroblastoma Study Group. *Klin Padiatr*. 2011;223(03):113-119.
- 13) Reinhard H. Outcome of relapses of nephroblastoma in patients registered in the SIOP/GPOH trials and studies. *Oncol Rep*. Published online 1994.
- 14) Bonadio JF, Storer B, Norkool P, Farewell VT, Beckwith JB, D'Angio GJ. Anaplastic Wilms' tumor: clinical and pathologic studies. *JCO*. 1985;3(4):513-520.
- 15) Pritchard-Jones K, Bergeron C, De Camargo B, et al. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II–III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(9999):1156-1164.
- 16) Ortiz MV. Leveraging Circulating Tumor DNA to Optimize the Initial Management of Childhood Renal Tumors. *JCO*. 2022;40(26):3006-3010.
- 17) Hol JA, Lopez-Yurda MI, Van Tinteren H, et al. Prognostic significance of age in 5631 patients with Wilms tumour prospectively registered in International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 93-01 and 2001. Alonso MM, ed. *PLoS ONE*. 2019;14(8):e0221373.

- 18)** Pastore G, Znaor A, Spreafico F, Graf N, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer*. 2006;42(13):2103-2114.
- 19)** Yann Chaussy. Utilisation d’outils d’intelligence artificielle et d’ontologies pour la segmentation automatique d’images médicales : application au traitement du néphroblastome chez l’enfant. Médecine humaine et pathologie. Université Bourgogne Franche-Comté, 2021. Français. NNT : 2021UBFCE025.
- 20)** Lu YJ, Hing S, Williams R, Pinkerton R, Shipley J, Pritchard-Jones K. Chromosome 1q expression profiling and relapse in Wilms’ tumour. *The Lancet*. 2002;360(9330):385-386.
- 21)** Taskinen S, Leskinen O, Lohi J, Koskenvuo M, Taskinen M. Effect of Wilms tumor histology on response to neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019;54(4):771-774.
- 22)** UMBRELLA SIOP protocole 2016
- 23)** Chagaluka G, Paintsil V, Renner L, et al. Improvement of overall survival in the Collaborative Wilms Tumour Africa Project. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(9):e28383.
- 24)** Weiser DA, West-Szymanski DC, Frint E, et al. Progress toward liquid biopsies in pediatric solid tumors. *Cancer Metastasis Rev*. 2019;38(4):553-571.
- 25)** M M Van Den Heuvel-Eibrink, H Van Tinteren, C Bergeron et al. Outcome of localised blastemal-type Wilms tumour patients treated according to intensified treatment in the SIOP WT 2001 protocol, a report of the SIOP Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). *Eur J Cancer*. 2015
- 26)** Results of the SIOP 93-01/GPOH Trial and Study for the Treatment of Patients with Unilateral Nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr*. 2004;216(3):132-140.

**27)** Vaidya DSJ, Howell DL, Chowdhury DT, et al. To be used in conjunction with the Umbrella Study Protocol. Published online 2020.

**28)** New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1.1) E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts. *Eur J Cancer*, 45 (2009)

**29)** Protocole SIOP 2001

**30)** RTSG. Clinical Trial and Study SIOP2001 Interim statistical report Stockholm, June 2015

**31)** Jackson TJ, Brisse HJ, Pritchard-Jones K, et al. How we approach paediatric renal tumour core needle biopsy in the setting of preoperative chemotherapy: A Review from the SIOP Renal Tumour Study Group. *Pediatric Blood & Cancer*. 2022

**32)** Institut national du cancer. La lutte contre les cancers pédiatriques en France. Enjeux, actions et perspectives, édition 2022.

**33)** M.M Van Den Heuvel-Eibrink et al. Outcome of localized blastemal-type Wilms tumour patients treated according to intensified treatment in the SIOP WT 2001 protocol. *European Journal of Cancer* (2015) 498-506

## SERMENT D'HIPPOCRATE

# Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ 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.

”