Éric Bouvet/Institut Curie

NEUROBLASTOME, DES PROGRÈS QUI DONNENT ESPOIR

C'est une maladie rare, et pourtant le neuroblastome est situé au deuxième rang des tumeurs solides les plus fréquentes chez les enfants. Ce cancer, qui recouvre en réalité des maladies très différentes les unes des autres, fait l'objet de nombreuses recherches depuis une trentaine d'années. C'est ainsi qu'il est devenu en quelque sorte un « cas d'école » en cancérologie, illustrant tout l'intérêt d'une synergie soutenue entre chercheurs et médecins.

Dossier réalisé par Émilie Gillet

Un quart de ces jeunes patients atteints de neuroblastome (150 nouveaux cas par an en France) est pris en charge à l'Institut Curie, centre de référence internationale sur le sujet, tant en matière de traitements que de recherche. *« Le service de Pédiatrie de l'Institut Curie est né il y a une trentaine d'années avec à sa tête le Pr Zucker, qui s'est intéressé au neuroblastome dès son clinicat chez le Dr Schweisguth à l'Institut Gustave-Roussy. Grâce à sa ténacité, de nouveaux protocoles thérapeutiques ont vu le jour dans les années 1980. Il a su animer*

Chaque année en France, environ 150 diagnostics de neuroblastome, un cancer pédiatrique, sont posés chez de jeunes enfants.

un collectif pluridisciplinaire qui a permis, en collaboration avec des équipes de recherche de l'Institut Curie, de faire évoluer le diagnostic du neuroblastome et la prise en charge des jeunes patients », résume le Dr Jean Michon qui dirige aujourd'hui le département d'Oncologie pédiatrique de l'Institut.

Pas une, mais des maladies

Derrière ce terme de neuroblastome se cache une grande diversité de tumeurs. 30 % surviennent chez des enfants de moins d'1 an. Parmi celles-ci, certaines (de 20 à 50 % selon les études) peuvent se résorber sans aucun traitement. En revanche, dans d'autres cas et chez les enfants plus grands (50 %), il existe déjà une dissémination de la maladie à différents organes (métastases) au moment du diagnostic. Leur prise en charge met alors en jeu tout l'arsenal de la cancérologie moderne.

Le neuroblastome se développe au détriment du système nerveux sympathique, celui qui contrôle la majorité des activités inconscientes de notre corps (battements du cœur ou digestion, par exemple). Les tumeurs apparaissent le long de la chaîne ganglionnaire (longeant la colonne vertébrale, dans l'abdomen et plus rarement dans le thorax, le cou ou le pelvis) et dans les glandes surrénales (au-dessus des reins). À chaque zone correspondent des manifestations différentes. En général, les formes localisées (non métastatiques) sont découvertes de manière fortuite en raison d'une masse abdominale éventuellement accompagnée de douleurs. Parfois, la compression de la moelle épinière peut aussi entraîner des troubles neurologiques comme la paralysie d'un membre ou des troubles urinaires. Les formes disséminées, présentant des tumeurs secondaires, sont, quant à elles, découvertes à cause des symptômes dus à ces métastases (mauvais état de santé général, douleurs osseuses, apparition de bosses ou d'un hématome orbitaire…)

Un diagnostic difficile

Le neuroblastome se caractérise par la très grande variabilité de ses signes cliniques comme de son évolution. Sa rareté, son hétérogénéité, l'existence de localisations multiples et le fait qu'il touche essentiellement de jeunes enfants ne sachant pas encore s'exprimer et verbaliser leur douleur rendent son diagnostic difficile et bien souvent tardif. Les examens cliniques et l'imagerie médicale permettent de confirmer la présence de la tumeur et sa localisation. Pour définir précisément le stade d'évolution ■■■

(Suite p. 11)

TÉMOIGNAGE

DR

« Cancer et enfant étaient pour moi deux mots impossibles à associer »

En 2004, on diagnostique à Paul, âgé de 2 ans et demi, un neuroblastome avec des métastases. Sa maman, Catherine, désormais impliquée dans deux associations* qui récoltent des dons pour la recherche, raconte leur parcours.

« C'était début 2004, juste avant de partir en vacances au ski. J'ai emmené Paul chez un ophtalmologue car j'avais remarqué des hématomes très légers apparus sur ses deux paupières. Je n'étais pas inquiète car il était en bonne santé. Mais tout s'est enchaîné très vite. Le soir, nous sommes allés à l'hôpital Béclère, à Clamart (Hauts-de-Seine), pour un bilan sanguin qui s'est avéré catastrophique. J'ai compris que c'était grave. Le lendemain, on faisait à Paul un prélèvement de la moelle. Le surlendemain, nous étions reçus à l'Institut Curie. Paul a d'abord eu sept cures de chimiothérapie qui ont permis d'éradiquer les métastases. Quand la moelle est redevenue saine, on a prélevé des cellules souches qui lui ont été réinjectées après une deuxième série de chimiothérapies en septembre. Une opération chirurgicale a permis d'enlever ce qu'on suspectait être le point de départ de la maladie, la tumeur primitive n'ayant pas été retrouvée. Aujourd'hui, Paul a 7 ans, c'est un petit garçon qui va bien et voit son cancérologue trois fois par an. Au moment de sa maladie, nous n'avons pas eu à gérer la peur de Paul. Ce n'est que maintenant qu'il prend conscience de la gravité de sa maladie, probablement parce qu'un de nos amis proches vient de décéder d'un cancer. Certes la médecine a fait d'énormes progrès en matière de cancers pédiatriques, mais le neuroblastome est un de ceux pour lequel le taux de guérison est le plus faible. Il faut donc continuer à se mobiliser et financer la recherche ! »

* Les bagouz' à Manon (voir encadré p. 11) et Enfance & Cancer/association Hubert-Gouin, www.asso-hubert-gouin.org

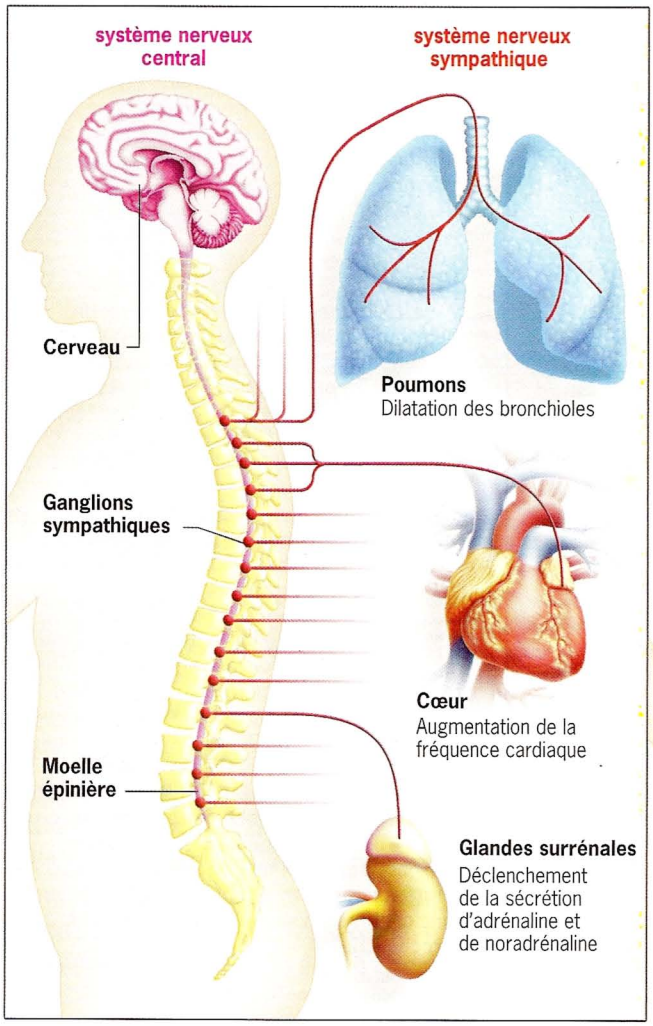
DÉCRYPTAGE

NEUROBLASTOME

Neuroblastome et formation du système nerveux : des parcours liés

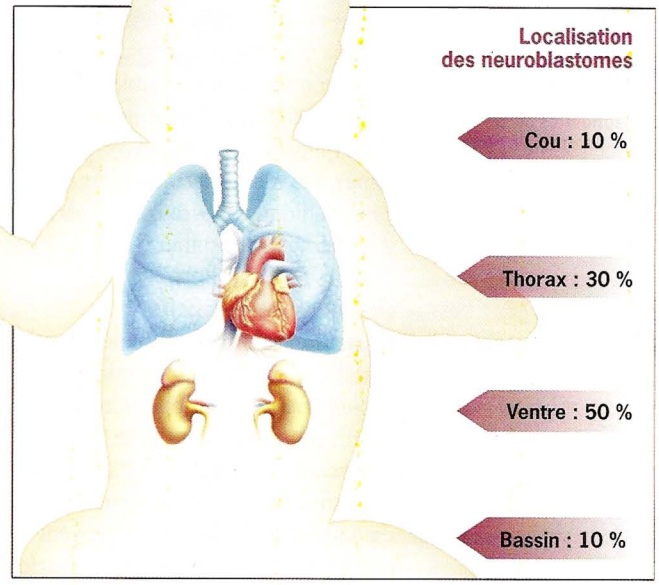
C'est dans le développement embryonnaire d'une partie du système nerveux que le neuroblastome trouve les explications de ses localisations diverses.

LE SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE se définit par opposition au système nerveux central (que constituent le cerveau et la moelle épinière). Il est constitué, outre ce que nous connaissons bien, c'est-à-dire les neurones qui remontent nos sensations vers le cerveau et ceux qui commandent nos gestes, d'éléments insoupçonnés comme le système nerveux sympathique chargé de préparer l'organisme à l'activité, et le parasympathique responsable de la mise au repos de l'organisme.



LE SYSTÈME NERVEUX SYMPATHIQUE agit sur de nombreuses fonctions de notre corps qui échappent à notre conscience : il augmente l'activité cardiaque et respiratoire, dilate les bronches et les pupilles, contracte les artères, fait sécréter la sueur...

LE NEUROBLASTOME se développe au détriment de ce système nerveux sympathique. Si les facteurs qui en sont à l'origine demeurent mal connus, une perturbation lors du développement de l'embryon semble être en cause. Certaines cellules embryonnaires, normalement destinées à constituer le système nerveux sympathique, perdraient leurs propriétés jusqu'à «oublier» le travail spécialisé pour lequel elles ont été programmées. Elles font ainsi le chemin inverse du développement. Cette observation confirme, avec d'autres, l'existence d'un parallèle entre les mécanismes du développement d'un embryon et ceux de la formation d'un cancer. Parallèle qui fait l'objet d'un nouveau pôle de recherche spécifique à l'Institut Curie (lire *Le Journal de l'Institut Curie*, novembre 2008, p. 3).



ÉMILIE GILLET

Éric Bouvet/Institut Curie

Certains très jeunes enfants ont la chance de voir leur tumeur se résorber spontanément. Pour d'autres, le chemin de la guérison n'est pas aussi bien tracé.

(Suite de la p. 9)

■■■ de la tumeur et donc la stratégie thérapeutique à adopter, des examens des tissus lésés (anatomo-pathologie) ainsi que des analyses génétiques sont nécessaires.

Parmi les altérations génétiques présentes dans les cellules tumorales du neuroblastome, un facteur pronostic majeur a été identifié au cours des années 1980. On sait ainsi que la présence de multiples copies de **l'oncogène** N-myc dans une cellule tumorale est associée à un risque élevé de résistance à la chimiothérapie. C'est pourquoi, les enfants suspectés d'être atteints de neuroblastome bénéficient d'une analyse génétique de la tumeur. C'est désormais une étape cruciale du diagnostic. *« Cela a même donné lieu à un protocole national de diagnostic et de traitement du neuroblastome que nous avons mis au point avec d'autres centres français dans le milieu des années 1990 »*, précise le Dr Michon. Le neuroblastome est d'ailleurs l'un des tout premiers cancers à avoir vu l'analyse génétique compléter le dispositif de diagnostic et d'établissement du plan de traitement. ■■■

(Suite p. 12)

Oncogène

Gène présent naturellement dans le génome (ADN) humain et qui, s'il est altéré, peut déclencher la prolifération cellulaire à l'origine d'un cancer.

GÉNÉROSITÉ

Les bagouz' à Manon, des perles pour la recherche

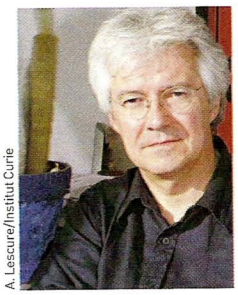
Le 12 décembre dernier, l'association Les bagouz' à Manon et Les amis de Claire, qui créent et vendent des bijoux de perles faits main, ont remis à l'Institut Curie respectivement 30 000 et 10 000 euros. Cette collecte de l'année 2008 participera comme tous les ans au financement des recherches sur les cancers pédiatriques, et notamment le neuroblastome, menées par les équipes d'Olivier Delattre dans l'unité de Génétique et Biologie des cancers à l'Institut Curie. Depuis quatre ans déjà, ce sont ainsi 102 000 euros reversés au profit de l'Institut Curie par Anne Hébert et l'association Les bagouz' à Manon, qu'elle a créée en souvenir de sa fille passionnée de perles et décédée des suites d'un neuroblastome.

Pour vos achats en ligne :
→ www.lesbagouzamanon.org

ENTRETIEN CROISÉ

C. Charré/Institut Curie

ISABELLE JANOUEIX-LEROSEY EST CHARGÉE DE RECHERCHE DANS L'UNITÉ INSERM « GÉNÉTIQUE ET BIOLOGIE DES CANCERS » À L'INSTITUT CURIE.


A. Lescure/Institut Curie

LE Dr JEAN MICHON DIRIGE LE DÉPARTEMENT DE PÉDIATRIE ONCOLOGIQUE DE L'INSTITUT CURIE.

Dans quelles conditions s'exerce la collaboration entre médecins et chercheurs ?

I. J.-L. : L'interaction n'est pas quotidienne, mais notre proximité et notre réactivité les uns vis-à-vis des autres sont essentielles ! C'est notamment grâce au département de Pédiatrie de l'Institut Curie et d'autres en France que nous avons pu collecter suffisamment d'échantillons tumoraux pour réaliser une analyse du génome de plus de 500 tumeurs de neuroblastome. Cela va faire l'objet d'une publication (à paraître dans *Journal of Clinical Oncology*) que je cosigne avec le Dr Gudrun Schleiermacher, du service du Dr Michon. Cette étude va permettre d'améliorer la prise en charge des malades, car elle apporte une meilleure connaissance de la maladie et de ses différentes formes.

J. M. : J'ai moi-même fait de la recherche au début de ma carrière, donc je suis naturellement très disposé à collaborer avec les chercheurs. Cette interaction et le fait que nous ayons des projets communs nous amènent à plus de réflexion, et c'est très stimulant dans notre pratique quotidienne de la médecine. Nos rencontres se passent au rythme des projets que nous menons ensemble.

Résider sous le même toit favorise-t-il ce travail en commun ?

J. M. : Certes cela nous permet de nous rencontrer assez facilement quand on le souhaite. Certains chercheurs sont amenés à venir en pédiatrie et à voir la réalité de la maladie sur laquelle ils travaillent. D'ailleurs, nous sommes en train de réfléchir au moyen de les faire venir plus souvent, car ils nourrissent nos réflexions.

I. J.-L. : Oui, c'est évident que cela favorise notre travail, d'ailleurs nous travaillons aussi en étroite interaction avec l'unité de Génétique somatique de l'Hôpital de l'Institut Curie, mais nous collaborons aussi avec des équipes médicales extérieures, en France et en Europe.

L'existence de postes mixtes recherche-soins est-elle favorisée par la structure de l'Institut Curie ?

J. M. : Oui, certains de nos collègues sont à cheval sur les deux activités, comme le Dr Schleiermacher qui est pédiatre et fait de la recherche fondamentale sur la génétique des tumeurs. La création de postes mixtes tels qu'il en existe à l'Institut Curie ou à l'Inserm doit être favorisée car ils sont encore rares dans les disciplines cliniques. Cela serait envisageable dans de nombreuses institutions : une certaine distance entre les deux structures n'est pas forcément un désavantage, car cela permet de se ménager des temps bien distincts pour chaque activité.

(Suite de la p. 11)

■■■ À chaque enfant son traitement

Face à un neuroblastome, *« le choix d'une stratégie thérapeutique dépend de quatre critères qui influent sur le pronostic : l'âge de l'enfant au moment du diagnostic, le stade d'extension (présence ou non de métastases), la possibilité d'une chirurgie de la tumeur primitive, et enfin l'amplification ou non du gène N-myc »*, explique le Dr Hervé Rubie, qui dirige le service d'Oncologie pédiatrique du CHU de Toulouse, et dont l'équipe participe à de nombreux projets de recherche en collaboration avec l'Institut Curie.

« Il existe une forme chez les enfants de moins d'1 an qui peut se résorber spontanément, même si elle s'avère métastatique. En effet, entre l'embryon de deux cellules et la naissance neuf mois plus tard d'un individu composé de milliards de cellules, il y a parfois quelques erreurs de développement commises au niveau du système nerveux. Certaines se corrigent sous l'effet de mécanismes naturels de contrôle sans qu'un traitement soit nécessaire », explique le Pr Raphaël Rousseau, médecin-chercheur au Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard, à Lyon. Chez les enfants de moins d'1 an atteints de ce type de neuroblastomes et dans les formes localisées, le taux de guérison est alors proche de 95 %.

Il existe par ailleurs des formes intermédiaires : environ 40 % des enfants atteints présentent une forme localisée et guérissent grâce à des traitements assez peu agressifs. ■■■

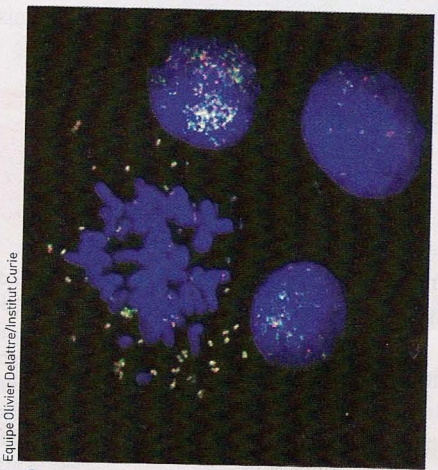
(Suite p. 14)

Par un test génétique, les médecins peuvent savoir si l'enfant va être réceptif à la chimiothérapie.

Éric Bouvet/Institut Curie

ALK : une nouvelle piste génétique

C'est le fruit d'une collaboration entre l'Institut Curie et d'autres établissements de santé prenant en charge des patients atteints de neuroblastome, et d'un rapprochement exemplaire entre les médecins et les chercheurs de l'Institut Curie. L'équipe d'Olivier Delattre, directeur de l'unité de recherche Inserm « Génétique et biologie des cancers », vient de découvrir un gène dont la détérioration est étroitement liée à la survenue d'un neuroblastome. Les chercheurs ont en effet mis en évidence que des mutations ou des altérations du nombre de copies du gène ALK peuvent conduire au développement de cette tumeur. D'autre part, certaines de ces mutations peuvent même induire une prédisposition familiale à ce cancer.
La révélation du rôle joué par ALK dans le neuroblastome a été confirmée par d'autres recherches également publiées dans la revue *Nature* du 16 octobre 2008. Grâce à cette découverte, la prise en charge des familles à risque pourra être améliorée. Une surveillance adaptée aux enfants porteurs d'une mutation permettra de leur proposer un suivi rapproché afin de diagnostiquer le plus précocement possible la maladie.
Des applications thérapeutiques pourraient également découler de cette découverte, car le gène ALK est impliqué dans d'autres formes de cancer et fait donc l'objet de plusieurs recherches. Plusieurs industriels de la pharmacie développent d'ores et déjà des inhibiteurs spécifiques du récepteur ALK.
Cette étude a reçu l'aide financière de la Ligue contre le cancer et de plusieurs associations telles l'Association des parents et des amis des enfants soignés à l'Institut Curie (Apaesic), Les bagouz' à Manon, l'association Hubert-Gouin, Les amis de Claire et la fédération Enfants et Santé.



Équipe Olivier Delattre/Institut Curie

L'amplification ALK est bien visible (points lumineux) sur cette photo de cellules de neuroblastome. Pouvoir identifier cette amplification génétique est un pas important dans l'amélioration de la prise en charge des patients.

Emmanuel Attard/Hôpital Necker-Enfants malades/AP-HP

La chirurgie est une étape incontournable du traitement des neuroblastomes. Elle est souvent précédée, et parfois suivie, d'une chimiothérapie.

(Suite de la p. 12)

La chirurgie seule est parfois pratiquée. Mais une chimiothérapie est cependant souvent nécessaire au préalable, afin de réduire la taille de la tumeur et permettre l'acte chirurgical. Très récemment, une étude du groupe européen, coordonnée à l'Institut Curie par le Dr Michon pour la Société internationale d'oncologie pédiatrique, a fait la preuve qu'une chirurgie seule était suffisante pour les jeunes patients porteurs d'une tumeur localisée sans amplification du gène N-myc.

Des efforts nécessaires pour les formes les plus graves

Quant aux formes extrêmement agressives (tumeur localisée avec amplification de l'oncogène N-myc ou métastatique chez l'enfant âgé de plus d'1 an), elles nécessitent, en plus de la chimiothérapie initiale, une chimiothérapie à très forte dose qui entraîne un arrêt de production des cellules sanguines par la moelle osseuse. C'est pourquoi, avant cette cure, des **cellules souches sanguines** sont prélevées et réinjectées après le traitement afin de reconstituer la moelle osseuse du jeune patient. Le traitement comporte aussi une radiothérapie ciblée au niveau de la tumeur primitive et un traitement d'entretien par **agents maturants**. *« Grâce aux progrès récents des traitements, on est passé de 20 à 45 % environ de taux de survie chez les enfants atteints par ces formes extrêmement agressives. C'est bien, mais cela reste insuffisant. Pour pouvoir encore avancer, il est indispensable de nouer des partenariats avec l'industrie pharmaceutique pour mettre au point des thérapies innovantes. Malheureusement, ce n'est pas simple à mettre en place »,* regrette le Dr Rubie.

La recherche progresse énormément, notamment en matière de diagnostic, de classification des maladies en sous-groupes et d'adaptation des traitements en fonction de cette classification. Mais il reste encore beaucoup de progrès à faire, notamment pour les formes les plus graves de la maladie. L'unité Inserm « Génétique et biologie des cancers », dirigée par le Dr Olivier Delattre, y travaille jour après jour. Leur découverte récente du rôle joué par le gène ALK (lire encadré p. 13) suscite de nombreux espoirs : *« Cette découverte est très importante sur le plan de la compréhension des mécanismes conduisant à la genèse du neuroblastome. Pour autant, l'importance de l'impact pour les patients dépendra de la proportion de neuroblastomes concernés par l'altération de ce gène, mais aussi de la compréhension du rôle exact joué par ALK, dont toute la complexité reste à évaluer. Disposer d'un nouveau marqueur de pronostic, c'est très bien, mais cela ne sera vraiment utile que s'il est possible de cibler ce marqueur par des thérapeutiques adaptées »,* analyse le Pr Raphaël Rousseau. Et pour cela, de nouvelles recherches et mises en place d'essais cliniques sont indispensables. ■

Agents maturants
Substances, comme l'acide rétinoïque, permettant de forcer les dernières cellules cancéreuses à évoluer en cellules matures bénignes (non cancéreuses).

Cellules souches sanguines
Cellules présentes dans la moelle osseuse et qui donnent naissance à l'ensemble des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes).

GÉNÉROSITÉ

Charenton-le-Pont : un lien entre les générations

Lors de l'exposition-vente de Noël des 12 et 13 décembre dernier, organisée comme chaque année depuis huit ans par le service des Retraités du centre communal d'action sociale et par la municipalité de Charenton-le-Pont (Val-de-Marne), la somme de près de 18 000 euros a été collectée pour l'Institut Curie.
Cette belle réussite est le fruit de toute une année de mobilisation durant laquelle les retraités bénévoles de Charenton-le-Pont ont créé et réalisé un grand nombre d'objets destinés à être vendus au profit d'un programme innovant de recherche sur le neuroblastome lancé à l'Institut Curie.