



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**LA CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE EN
ONCOLOGIE PEDIATRIQUE**
**Expérience de l'unité d'héματο-oncologie
pédiatrique**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :
Dr ASMAE KENDOUSSE**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
Spécialité : PEDIATRIE**

**Sous la direction de :
Professeur SARRA. BENMILOUD**

Juillet 2016

بِسْمِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ * خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ * اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ * الَّذِي عَلَّمَ
بِالْقَلَمِ * عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ *

صدق الله العظيم

Ce travail fait partie d'un projet de recherche intitulé «projet Métro-SMHOP 01» soumis au nom de la société marocaine d'hémato-oncologie pédiatrique (SMHOP) dans le cadre du programme collaboratif de recherche « cancers des enfants » financé par la fondation lalla Salma de prévention et traitement des cancers.

Quatre équipes travaillent sur ce projet dont l'investigateur principal est le professeur Maria el kababri :

Equipe 1 : le centre d'hémato-oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant de Rabat.

Equipe 2 : le service d'hématologie de l'hôpital 20 aout et l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique de l'hôpital Abderrahmane Elharouchi du CHU ibn rochd de Casablanca.

Equipe 3 : l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès.

Equipe 4 : l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique du CHU Mohammed VI de Marrakech.



*A notre professeur
Monsieur Hida Mustapha*



J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Vous resterez toujours à mes yeux, ce brillant professeur de pédiatrie s'exprimant avec aisance et qui est très généreux dans la transmission de son savoir aux étudiants qui restent exemplaires.

Retrouvez dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A notre maître madame

Sarra benmiloud



*Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect et la
considération que j'ai pour vous.*

*Je suis très touché par votre extrême courtoisie et le dévouement avec
lequel vous m'aviez encadré tout au long de ce travail.*

*Vous m'avez fait un grand honneur d'accepter de diriger ce
travail.*

*Je vous remercie de votre attention, de votre écoute et de votre
soutien. Votre rigueur scientifique et vos qualités pédagogiques
m'ont aidé tout au long de la réalisation de ce travail. Vous avez
guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.*

*Veillez trouver, ici, l'expression de ma sincère gratitude et de
mon grand respect.*

Puisse Dieu Tout-Puissant vous accorder prospérité et bonheur.

A notre maître
Monsieur Bouharrou Abdelhak



Votre rigueur exemplaire, et votre détermination à mener la réanimation néonatale de l'avant nous ont énormément touchées et influencées.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A notre maître
madame Chaouki Sana



Au cours de mes études j'ai pu apprécier vos qualités pédagogiques et votre humanisme.
Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer l'expression de ma plus profonde gratitude et de mon respect.

A notre maitre

Le professeur SAMIR ATMANI



Vos qualités pédagogiques et humaines nous ont énormément touchées. Nous vous remercions vivement.

Nous vous exprimons notre grand plaisir de travailler sous votre direction. Veuillez croire, monsieur, en l'expression de notre gratitude et notre grande estime.

A notre Maître

Madame Mounia Idrissi



Nous vous remercions Professeur votre patience avec nous et tout le savoir que vous nous avez généreusement transmis ainsi que vos qualités humaines qui nous ont beaucoup touchées.

Tout mot de remerciement ne pourrait exprimer notre grande reconnaissance.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et toutes mes pensées de gratitude, à mes professeurs de pédiatrie : Pr.Abourrazak, Pr.Oulmaati, Pr.Souilmi, Pr.Hmami, pour leur disponibilité, leur générosité et pour leur souci constant de nous octroyer une bonne formation. Vos compétences professionnelles, vos qualités d'éducateurs, ainsi que votre amour du métier font de vous de précieux enseignants, de grands pédiatres et des exemples à suivre. Les membres de l'équipes médiacles et du personnel soignant de l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique, nous ont considérablement aider à recueillir et classer les informations. A tous, ainsi qu'à nos patients anonymes dont les observations normales ou pathologiques figurent ici, nous adressons nos très sincères remerciements.

MERCI

Plan

INTRODUCTION	17
RAPPEL SUR L'ANGIOGENESE	20
PATIENTS ET METHODES	39
1. Population étudiée	40
2. Lieu et période d'étude	40
3. Critère d'inclusion et d'exclusion	40
3.1. Critères d'inclusion	40
3.2. Critères d'exclusion.	40
4. Collectes des données	41
4.1. Source de collecte des données.....	41
4.2. Fiche d'exploitation	41
5. Protocole de la chimiothérapie métronomique	42
6. Score de la qualité de vie	43
7. Suivi des patients	43
8. Analyse statistique.....	44
9. Considération éthique	44
RESULTATS	45
1. Caractéristiques de la population étudiée	46
1.1. Nombre de cas inclus par année	46
1.2. Caractéristiques démographiques.....	46
2. Caractéristiques de la pathologie sous jacente	50
3. Thérapeutiques initiales.....	55

4. Délai entre le début de la prise en charge et la chimiothérapie métronomique.....	56
5. Indications de la chimiothérapie métronomique.....	57
6. Déroulement de la chimiothérapie métronomique.....	61
7. Evolution.....	64
DISCUSSION.....	67
1. Principe et mécanismes de la thérapie métronomique	68
1.1. Chimiothérapie métronomique et réponse immunitaire anti tumorale.....	70
1.2. « Drug repositioning »	72
2. Indications de la chimiothérapie métronomique	76
3. Protocoles et molécules utilisés dans la chimiothérapie métronomique	77
4. Traitements associés	85
5. Evaluation des patients et réponse aux traitements.....	88
6. Marqueurs prédictifs de l'efficacité d'un traitement métronomique.....	91
7. Toxicité et effets secondaires.....	93
8. Chimiothérapie métronomique versus chimiothérapie conventionnelle.....	95
9. Contrôle tumoral à long terme.....	99
10. Problème d'échappement au traitement.....	99
CONCLUSION.....	100
RESUME.....	102
ABSTRACT.....	104
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	105

ABREVIATIONS

OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
RCC	: Registre du Cancer de Casablanca.
AP	: Astrocytome Pilocytique.
VEGF	: Facteur de Croissance Vasculaire Endothélial (vascular endothelial growth factor).
SMC	: Cellules Musculaires Lisses (smooth muscle cells).
CL	: Collagène.
EL	: Elastine.
Fib	: Fibrilline.
CE	: Cellule Endothéliale.
PR	: Péricyte.
MB	: Membrane Basale.
MEC	: Matrice Extracellulaire.
FGF	: Facteur de Croissance des Fibroblastes (fibroblast growth factor).
PDGF	: Facteur de Croissance Dérivé des Plaquettes (platelet-derived growth factor).
SG	: Sérum Glucosé.
MMPs	: Métalloprotéases Matricielles.
PD-ECGF	: Facteur de Croissance des Cellules Endothéliales Dérivés des Plaquettes « Platelet-derived endothelial cell growth factor ».
PH	: Potentiel Hydroxide.
NO	: Monoxyde d'Azote.
HIF	: Facteurs Indicibles par l'Hypoxie.
GR	: Globules Rouges.
HGF	: Facteur de Croissance Hépatocytaire.
Eph	: Ephrines.
TSP	: Thrombospondine.
PF4	: Tumstatine.
Ang-1	: Angiopoïétine-1.
UHOP	: Unité d'Hémo-Oncologie Pédiatrique.
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire.

RC	: Réponse Complète.
RP	: Réponse Partielle.
SD	: Stabilisation de la Maladie.
PD	: Maladie Progressive.
VP16	: Etoposide.
LTreg	: Lymphocytes T Régulateurs.
l'IL-2	: Interleukine-2.
Foxp3	: Facteur de Transcription « Forkhead Box P3 ».
CTLA4	: Cluster of differentiation 152.
TGF-β	: Facteur De Croissance Transformant « Transforming Growth Factor Beta ».
NK	: Tueur Naturel « <i>Natural Killer</i> ».
mTOR	: Rapamycine chez les mammifères « mammalian Target of Rapamycin »
AMP	: Activated Protein Kinase.
5FU	: 5 Fluoro-Uracile.
Folfox-4	: 5- Fluoro-uracile /Leucovorin/Oxaliplatine.
GB	: Glioblastome.
COMBAT	: Combined Oral Maintenance Biodifferentiating and Anti-Angiogenic Therapy.
EORTC	: Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer European .
CMF	: Cyclophosphamide, Methotrexate et 5-Fluorouracile.
MS	: Maladie Stable.
MP	: Maladie Progressive.
TNP-470	: Analogue of a Naturally secreted antibiotic of <i>Aspergillus fumigatus</i> fresenius - Named fumagillin.
Ki 67	: Abréviation de la ville de Kiel en Allemagne où eu lieu la découverte de cette protéine qui fait partie des marqueurs de prolifération.
INCC	: Institut National du Cancer du Canada.
CEC	: Cellules Endothéliales Circulants.
CEP	: Cellules Endothéliales Périphériques.
TSP1	: Thrombospondine.
AND	: Acide Désoxyribo-Nucleique.

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Angiogenèse normale.....	22
Figure 2 : Mécanismes d'angiogenèse.....	23
Figure 3 : Etapes principales de l'angiogenèse par bourgeonnement.	24
Figure 4 : L'angiogenèse tumorale.....	26
Figure 5 : Déroulement de l'angiogenèse tumorale. (D'après Kalluri, 2003).....	28
Figure 6 : Switch angiogénique.....	28
Figure 7 : Modèle du « switch angiogène » : la balance entre des facteurs pro- et antiangiogéniques.	30
Figure 8 : Réponse tissulaire à l'ischémie.....	31
Figure 9 : Etapes de l'angiogénèse.....	32
Figure 10 : Comparaison entre un réseau vasculaire normal et tumoral	32
Figure 11 : Facteurs stimulants l'angiogénèse tumoral.....	35
Figure 12 : Les isoformes de VEGF et leurs récepteurs.....	35
Figure 13 : Principaux agents inhibiteurs de la prolifération des cellules endothéliales.....	38
Figure 14 : Cibles moléculaires et principaux agents inhibiteurs de la migration des cellules endothéliales.....	38
Figure 15: Répartition des patients selon l'âge de diagnostic.....	47

Figure 16 : Répartition des patients selon l'âge de début de la chimiothérapie métronomique	48
Figure 17 : Répartition des patients selon le sexe.....	48
Figure 18 : Répartitions des cas selon l'origine rurale ou urbaine	49
Figure 19 : Répartition des cas selon les villes d'origine.....	50
Figure 20: Répartition des cas selon les pathologies prise en charge.....	51
Figure 21 : Différents sites métastatiques.....	54
Figure 22 : Répartition des patients selon les modalités thérapeutiques initiales.....	55
Figure 23 : Indication de la chimiothérapie métronomique.....	58
Figure 24 : Tolérance de la chimiothérapie métronomique.....	62
Figure 25: Types d'antalgiques utilisés.....	63
Figure 26 : Qualité de vie au début et la fin d'observation.....	65
Figure 27 : Evolution globale.....	66
Figure 28 : Représentation d'une tumeur et de son microenvironnement avant (a) et après (b) traitement par chimiothérapie métronomique.....	71
Figure 29 : Mécanisme d'action de la chimiothérapie métronomique et du "drug repositioning ».....	75
Figure 30: Mécanismes d'action de la chimiothérapie métronomique.....	75
Figure 31 : Chimiothérapie métronomique versus chimiothérapie conventionnelle...	98

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I	: Répartition des patients sous chimiothérapie métronomique...	46
TABLEAU II	: Répartition des cas sous chimiothérapie métronomique selon le diagnostic.....	53
TABLEAU III	: Répartition des patients sous chimiothérapie métronomique selon les diagnostics et le délai entre le début du traitement curatif et l'inclusion.....	56
TABLEAU IV	: Répartition des patients sous chimiothérapie métronomique selon les indications et le délai entre le début du traitement curatif et le début de la chimiothérapie métronomique.....	59
TABLEAU V	: Répartition des patients sous chimiothérapie métronomique selon le Diagnostic et l'indication du traitement.....	60
TABLEAU VI	: Etudes pédiatriques utilisant le concept de chimiothérapie métronomique.....	83
TABLEAU VII	: Tableau comparatif entre les principales caractéristiques de la chimiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie métronomique.....	97

I. Introduction

Les cancers de l'enfant sont rares et représentent entre 0,5 et 4,6% de l'ensemble des cas de cancers selon l'organisation mondiale de la santé (l'OMS) [1]. Globalement, les taux d'incidence varient de 50 à 200 par million d'enfants dans le monde [1]. Dans les pays développés, le cancer demeure la principale cause de décès lié à la maladie chez les enfants âgés entre 1 et 14 ans [2,3]. Au Maroc, on estime que 1000 enfants de moins de 15 ans et 1200 enfants de moins de 18 ans sont atteints de cancers chaque année d'après le Registre du Cancer de Casablanca (RCC) [4]. Comme tout pays en voie de développement, l'oncologie pédiatrique au Maroc, rencontre beaucoup de problèmes, essentiellement le retard du diagnostic, la fréquence des formes métastatiques, des formes non résécables et des rechutes, la disponibilité des médicaments et des structures de soins, le coût et la toxicité de la chimiothérapie, la distance par rapport aux unités d'oncologie pédiatriques, la compliance aux traitements, les consultations chez des médecins traditionnels et les barrières culturelles. En plus des abandons de traitement [5-8]. Tout ceci contribue à la diminution du taux de la survie et à la nécessité du recours au traitement palliatif pour certains patients [9].

Ainsi, de nouvelles approches thérapeutiques qui prennent en compte ces contraintes sont indispensables afin de tenter de guérir plus d'enfants et dans la mesure du possible à un moindre coût [10-12]. Cibler l'angiogenèse tumorale afin de lutter contre le cancer s'est progressivement imposé comme une approche thérapeutique porteuse d'espoir, qualifiée de chimiothérapie métronomique [13,14]. Elle consiste à administrer des agents de chimiothérapie conventionnels, de façon fréquente à des doses inférieures à la dose maximale tolérée sans interruptions prolongées, combinés à un autre concept appelé le « drug repositioning » qui consiste à utiliser des médicaments non anticancéreux et donc moins toxiques que la chimiothérapie conventionnelle pour lesquels des propriétés anticancéreuses ont été découvertes [13]. Ceci à pour objectifs d'obtenir un effet anti-angiogénique tout en minimisant les toxicités qui lui sont habituellement associées (alopécie, toxicité médullaire, vomissements et autres toxicités organiques) [15].

Le concept de la chimiothérapie métronomique a été validé par plusieurs travaux précliniques et cliniques. La chimiothérapie métronomique permet d'empêcher la croissance, voire de détruire les vaisseaux tumoraux et ainsi d'inhiber secondairement la croissance tumorale ou entraîner la destruction de la tumeur [15,16]. Il a fait preuve de résultats prometteurs dans la stabilisation, voire même la

régression tumorale, la réduction du risque de chimiorésistance et la possibilité d'association aux autres anti-angiogéniques notamment la radiothérapie [17].

Devant le manque de données et de publications nationales et internationales en matière de chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique, nous nous proposons d'établir cette étude qui a comme objectif :

- Primaire :

Etudier l'effet anti-tumoral du traitement métronomique évalué par la survie sans progression.

- Secondaires:

Etudier la tolérance du traitement métronomique.

Etudier la qualité de vie.

Etudier la consommation d'antalgique et les besoins transfusionnels.

RAPPEL SUR L'ANGIOGENESE

1. DEFINITION DE L'ANGIOGENESE :

L'angiogénèse est un processus physiologique complexe qui aboutit à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants [14]. Il s'oppose ainsi à la vasculogénèse qui désigne la formation d'un réseau vasculaire de novo [15]. C'est un phénomène indispensable à la croissance, au développement ainsi qu'à la cicatrisation tissulaire normale, mais aussi à la croissance locale des cancers et leur dissémination métastatique [17]. En effet, la croissance d'un tissu donne naissance à une nouvelle zone tissulaire mal desservie par la circulation sanguine. Les cellules de cette zone sécrètent du VEGF (Facteur de croissance vasculaire endothélial) qui stimule la prolifération des cellules endothéliales et provoque la poussée de nouveaux vaisseaux sanguins (figure 1) [17].

L'angiogénèse peut se dérouler selon trois mécanismes: par bourgeonnement ("sprouting"), par élargissement et séparation des vaisseaux déjà formés ("intussusception"), ou encore par septation où les cellules poussent à l'intérieur des vaisseaux pour créer des canaux vasculaires séparés ("bridging") (Figure 2) [18]. Le mécanisme le plus étudié est l'angiogénèse bourgeonnante qui est caractérisée par différentes étapes (Figure 3). L'initiation de l'angiogénèse, suite à un stimulus angiogène local tel que l'hypoxie, débute par une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité des vaisseaux via la dissolution des jonctions d'adhésion. La dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire environnante permet alors la migration et la prolifération des cellules endothéliales qui s'assemblent en tubes, formant ainsi des vaisseaux primitifs. Lors de la maturation, certains de ces vaisseaux deviennent des capillaires après différenciation et apposition de cellules mésenchymateuses spécialisées, les péricytes, d'autres se transforment en vaisseaux de plus grands calibres (artères et veines) après la mise en place d'une paroi constituée de plusieurs couches de cellules musculaires lisses [19].

Tout comme la prolifération cellulaire, l'angiogénèse est un processus extrêmement régulé et son dérèglement est à l'origine de pathologies diverses [13]. Un défaut d'angiogénèse peut entraîner des problèmes cardiovasculaires et à contrario un excès d'angiogénèse peut être impliqué dans le développement de

cancers ou dans la dégénérescence maculaire et les rétinopathies liées au diabète [15].

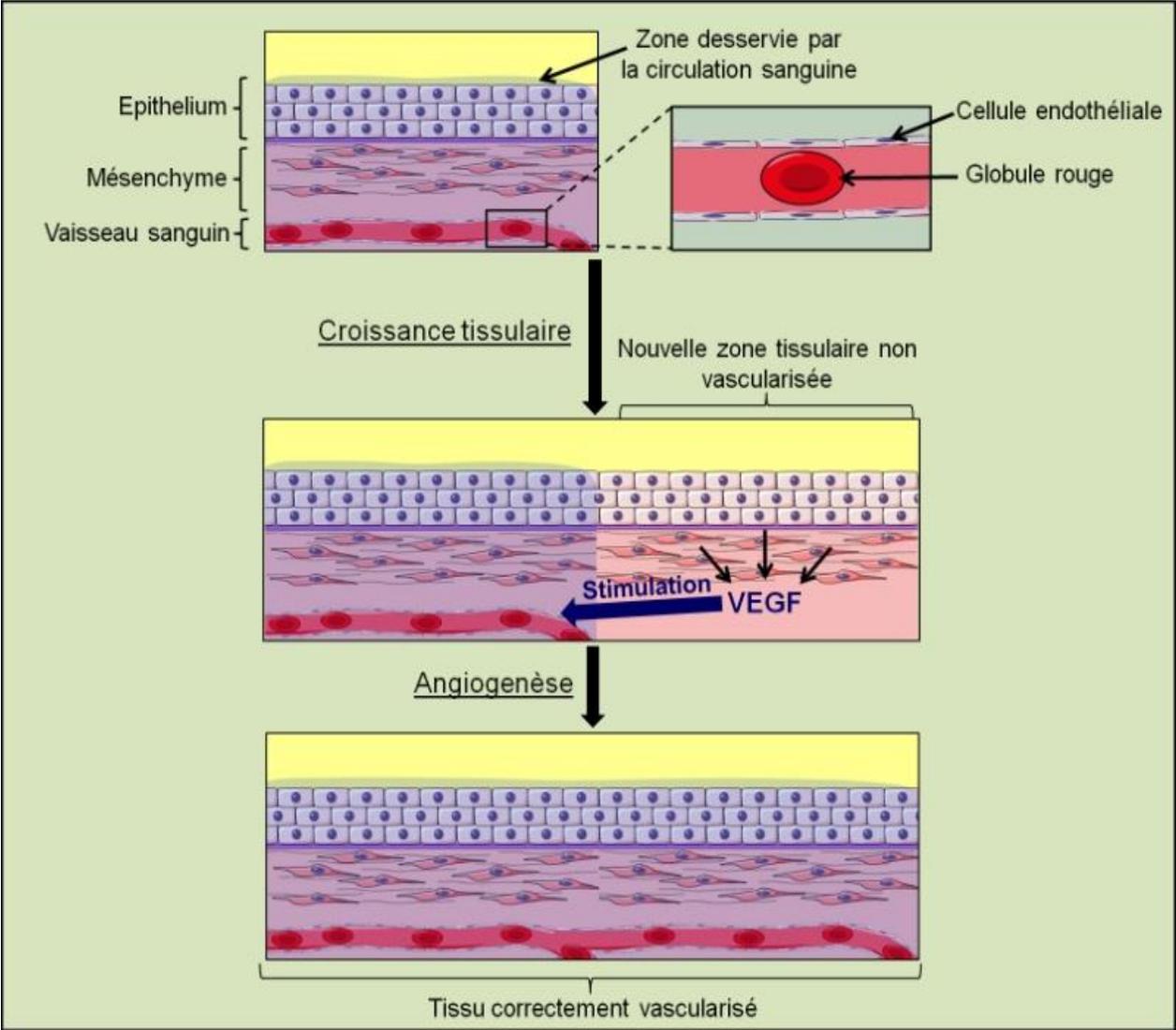


Figure 1 : Angiogenèse normale [17]

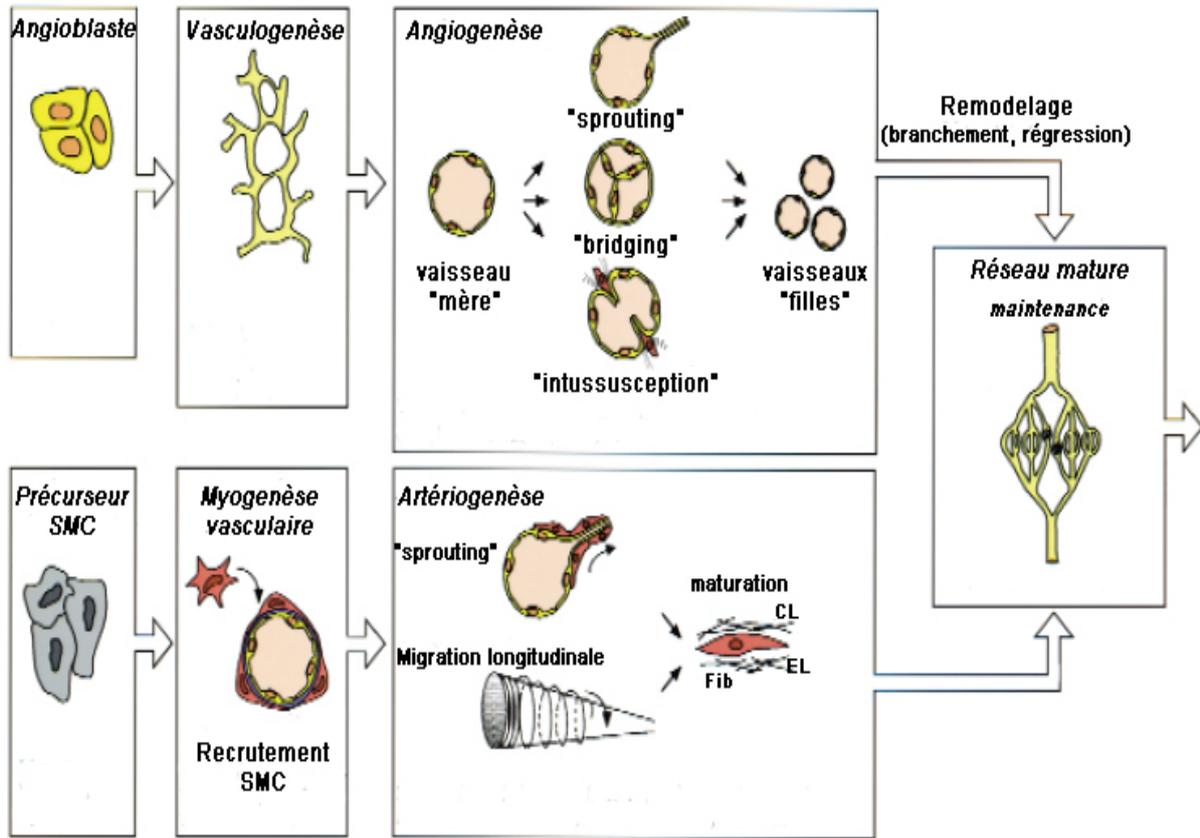


Figure 2 : Mécanismes d'angiogenèse. (SMC : Cellules musculaires lisses, CL : collagène, EL : élastine , Fib : fibrilline) [18].

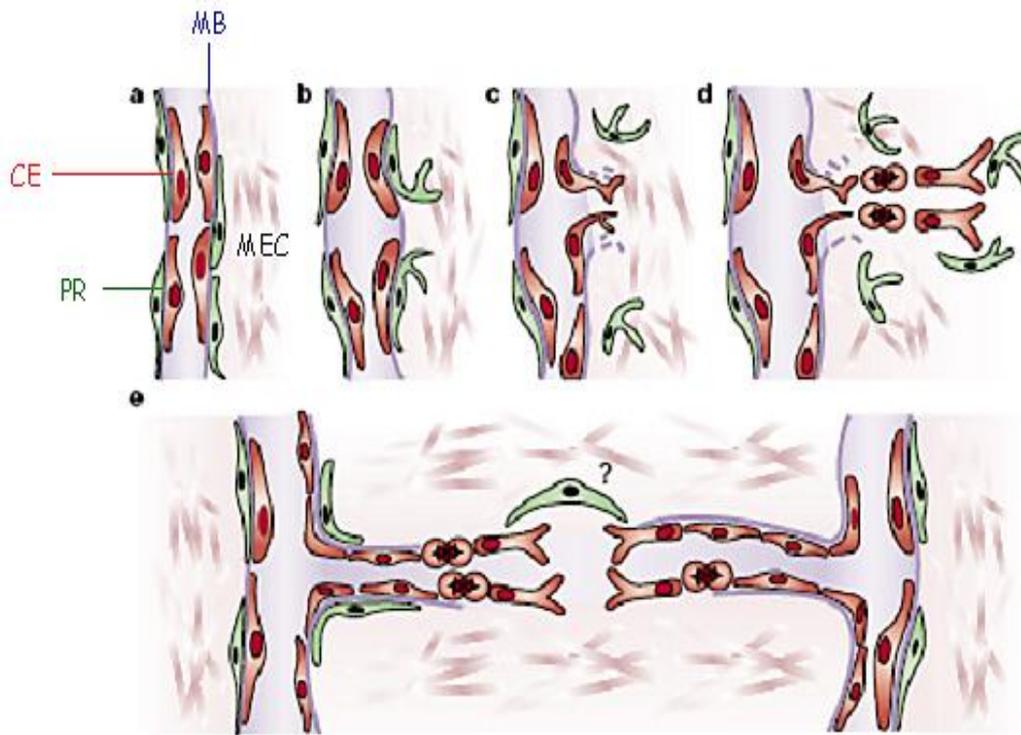


Figure 3 : Etapes principales de l'angiogenèse par bourgeonnement [20].

- a) Vaisseau sanguin. CE : cellule endothéliale. PR : péricyte. MB : membrane basale; MEC, matrice extracellulaire.
- b) Tout d'abord, les péricytes se détachent et les vaisseaux se dilatent avant que la membrane basale et la matrice extracellulaire soient dégradées.
- c) Les cellules endothéliales peuvent alors migrer dans l'espace périvasculaire vers les stimuli angiogènes.
- d) Les cellules endothéliales prolifèrent et migrent.
- e) Les cellules endothéliales adhèrent les unes aux autres et forment un lumen. S'ensuit la formation de la membrane basale et l'attachement des péricytes. Finalement les bourgeons capillaires fusionnent avec d'autres bourgeons pour former de nouveaux systèmes circulatoires.

2. ANGIOGENESE ET CANCER :

2.1. Historique :

En 1787, un chirurgien anglais a mis en évidence la possibilité de formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. Presque 100 ans plus tard, J. Hunter a montré qu'il existait une angiogenèse tumorale. En effet, comme tous les autres tissus de l'organisme, une tumeur requiert un apport permanent en oxygène et nutriments, ainsi qu'un moyen efficace pour évacuer ses déchets métaboliques. La recherche sur l'implication de l'angiogenèse dans le cancer a débuté plus tard au XIX^{ème} siècle avec les travaux de Virchow qui, en 1863, a observé que le « stroma des tumeurs » possédait un réseau sanguin distinctif [21]. Mais ce sont Algire et Chalkley qui conclurent, 40 ans plus tard, que la croissance d'une tumeur solide était intimement liée à la formation par angiogenèse d'un réseau vasculaire propre [10]. Il aura fallu attendre encore 25 ans; pour que Folkman propose que l'inhibition de l'angiogenèse puisse être une stratégie potentielle d'inhibition de la croissance des cancers [22].

Ces travaux pionniers sur des modèles animaux ont permis de montrer qu'en l'absence d'un réseau vasculaire fonctionnel, la taille d'une tumeur était restreinte en raison des limites de diffusion de l'oxygène à travers les tissus. Par ailleurs, la formation d'un réseau vasculaire sanguin au sein de la tumeur permet à certaines cellules tumorales de migrer et de coloniser d'autres tissus dans l'organisme, facilitant ainsi le développement de métastases. L'angiogenèse tumorale constitue ainsi un facteur clé dans l'expansion locale et métastatique des tumeurs [15].

2.2. Angiogenèse Tumorale :

La prolifération des cellules tumorales est anormale et par conséquent la croissance de la tumeur ne s'accompagne pas d'angiogenèse. La prolifération de ces cellules provoque leur éloignement de la circulation sanguine. Lorsque la tumeur atteint une certaine taille, sa croissance s'arrête puisqu'elle n'est plus suffisamment alimentée par la circulation sanguine (Figure 4). Pour que la croissance tumorale continue, la tumeur doit acquérir la capacité à stimuler l'angiogenèse. Cette obligation constitue une barrière naturelle contre l'apparition de cancers.

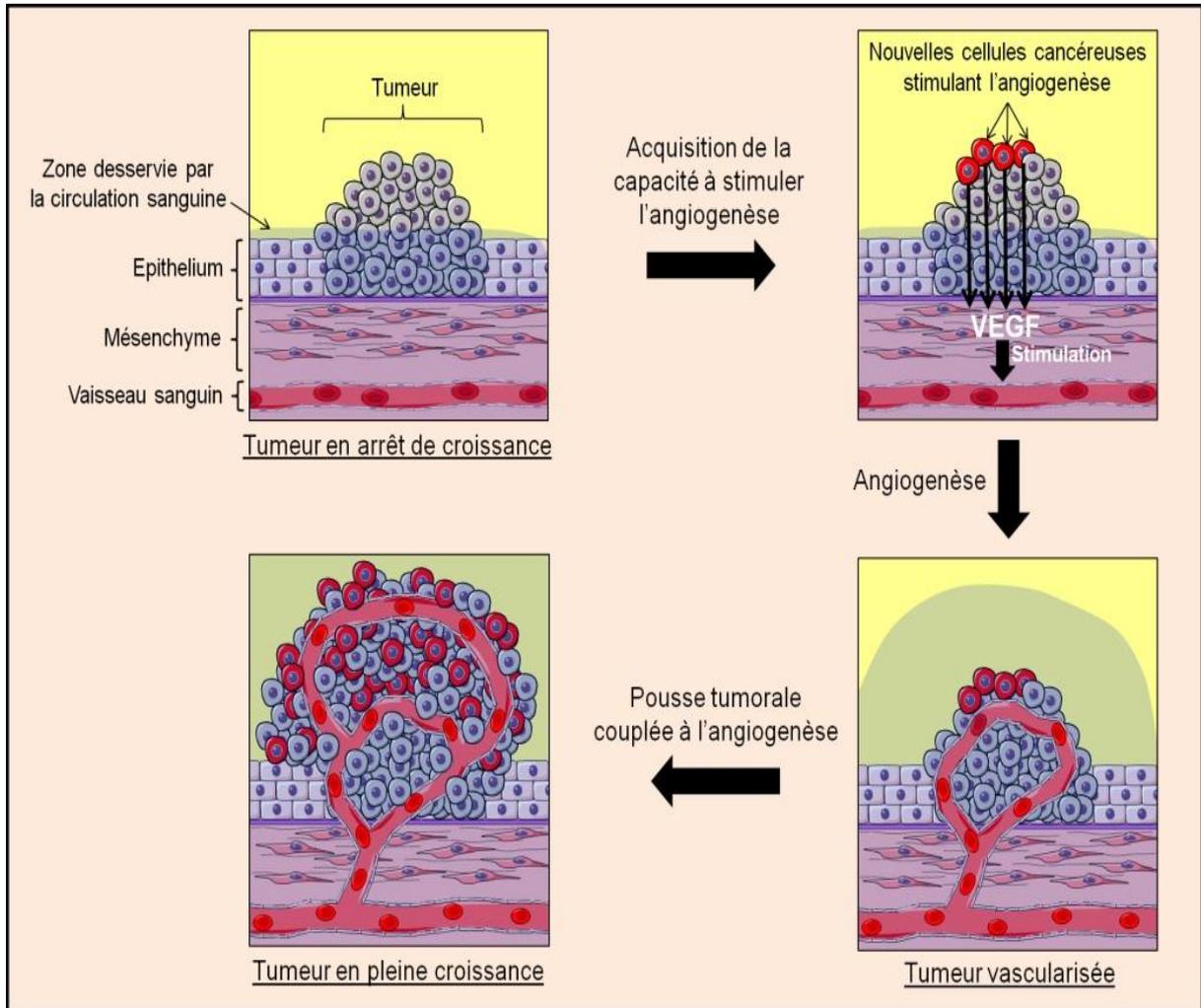


Figure 4 : Angiogenèse tumorale (La prolifération tumorale provoque l'éloignement des cellules cancéreuses de la circulation sanguine ce qui stoppe leur croissance, et stimule l'angiogenèse, ce qui permet à la tumeur de reprendre sa croissance) [17].

Le déroulement de l'angiogenèse tumorale peut être divisé en quatre étapes, chacune faisant intervenir des acteurs cellulaires et moléculaires spécifiques (Figure 5).

1. Activation des cellules endothéliales par le VEGF sécrété par les cellules tumorales.
2. Détachement des péricytes et dégradation de la membrane basale.
3. Prolifération et migration des cellules endothéliales vers la tumeur.
4. Formation du néovaisseau, recrutement des composants de la paroi vasculaire par les cellules endothéliales [23].

L'angiogenèse tumorale a été confirmée dans une grande variété de tumeurs solides de l'adulte et de l'enfant [13,24]. La première phase de croissance tumorale est qualifiée d'avasculaire. Les cellules tumorales obtiennent alors oxygène et nutriments par simple diffusion. Un équilibre entre prolifération et apoptose s'instaure et la croissance tumorale reste limitée. La phase suivante, appelée « dormance tumorale », peut durer des années [25]. Après cette phase, la tumeur peut être le siège d'un « switch angiogénique » (figure 6) qui va permettre à la tumeur de se vasculariser grâce à un recrutement permanent de nouveaux vaisseaux sanguins et d'entrer ainsi dans une phase de prolifération exponentielle [13,14]

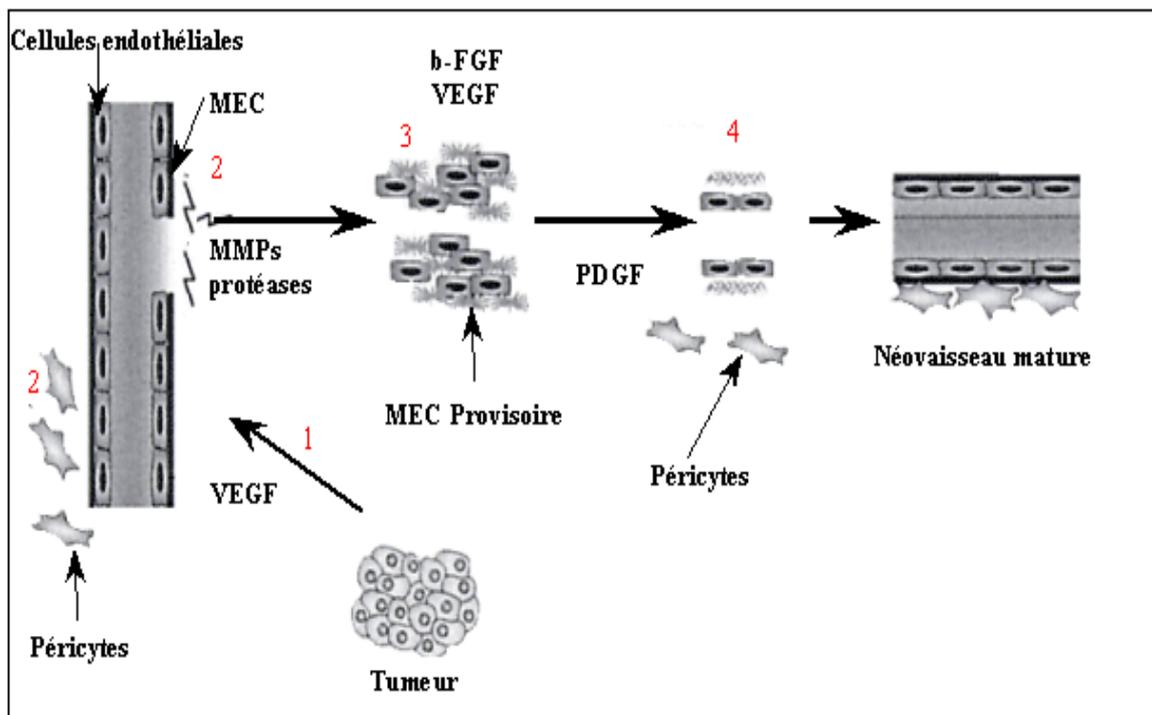


Figure 5 : Déroulement de l'angiogenèse tumorale [23].



Figure 6 : Le switch angiogénique [26].

Le «switch angiogénique» est contrôlé par la balance entre des facteurs pro- et antiangiogéniques qui sont présents dans le micro-environnement tumoral (figure 7). Les facteurs prédominants, capables de faire basculer cette balance en faveur de l'angiogénèse, comprennent à la fois l'expression de protéines oncogéniques, l'hypoxie (figure 8), la diminution du PH extracellulaire et l'infiltration par des cellules immunitaires. Ces différents paramètres conduisent à une augmentation de l'expression et de la sécrétion des facteurs pro-angiogéniques par les cellules tumorales et les cellules stromales du micro-environnement tumoral [13,14].

Dans les tissus normaux, les inhibiteurs de l'angiogénèse prédominent et les vaisseaux sont quiescents. Expérimentalement, cette balance peut-être renversée soit en réduisant les inhibiteurs soit en augmentant les inducteurs [27].

L'étape la plus importante du phénomène d'angiogénèse tumorale est le «switch angiogénique». A un moment de la croissance tumorale, le déséquilibre de ce rapport aboutit à la prolifération des cellules vasculaires, leur migration puis leur agencement en vaisseaux fonctionnels par une stabilisation et un modelage des structures cellulaires (figure 9). Les cellules impliquées sont donc non seulement les cellules endothéliales mais aussi les péricytes et les cellules musculaires pour la structuration de plus gros vaisseaux [28].

Une fois le switch angiogénique atteint le réseau vasculaire tumoral qui en découle demeure désorganisé et anarchique (figure 10). Une tumeur qui est capable d'induire l'angiogénèse peut croître de façon démesurée puisqu'elle n'a plus de limite d'approvisionnement. Cette forte croissance tumorale peut asphyxier les tissus sains de l'organe que la tumeur occupe et peut provoquer leur mort, ce qui a pour conséquence de menacer la fonctionnalité de l'organe touché. Des cellules cancéreuses pourront aussi se détacher de la tumeur primitive, migrer à distance et coloniser d'autres tissus dans l'organisme, facilitant ainsi le développement de métastases grâce à la circulation sanguine. L'angiogénèse tumorale constitue ainsi un facteur clé dans l'expansion locale et métastatique des tumeurs [13,14].

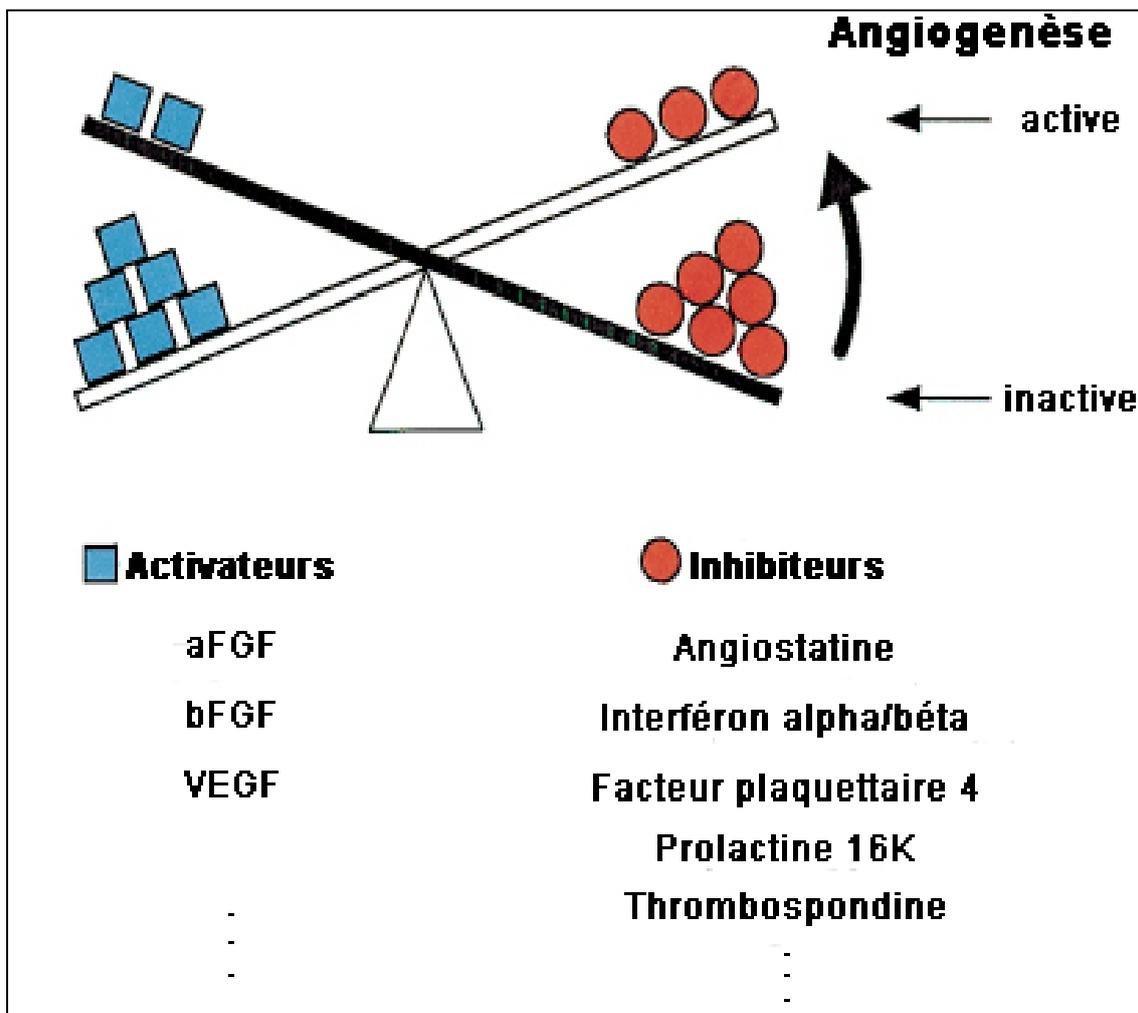


Figure 7 : Modèle du « switch angiogène » : la balance entre des facteurs pro- et antiangiogéniques. [27]

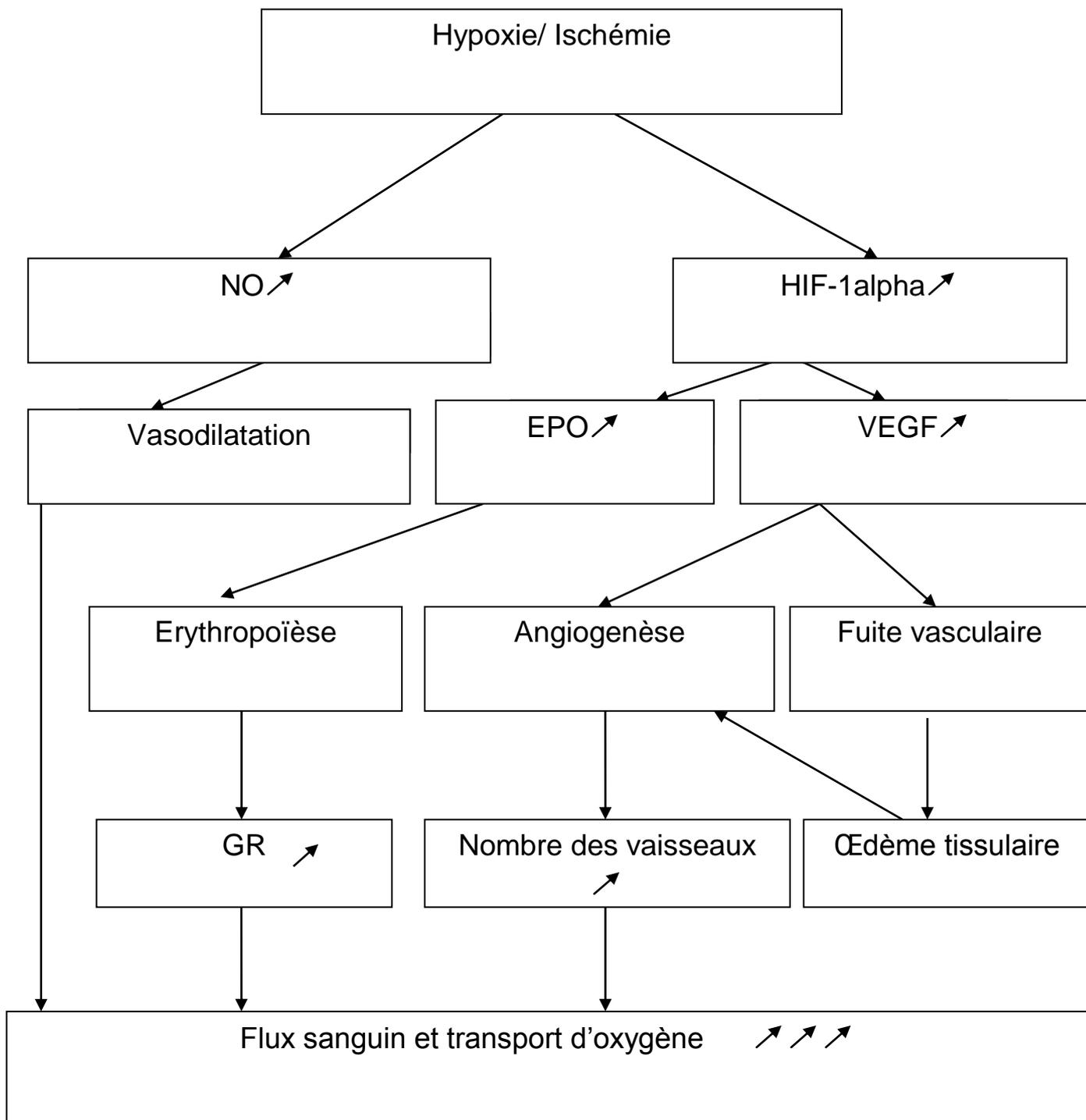


Figure 8 : La réponse tissulaire à l'ischémie (NO ; monoxyde d'azote, HIF : facteurs indicible par l'hypoxie, GR : globules rouges, VEGF facteur de croissance des cellules épithéliales).

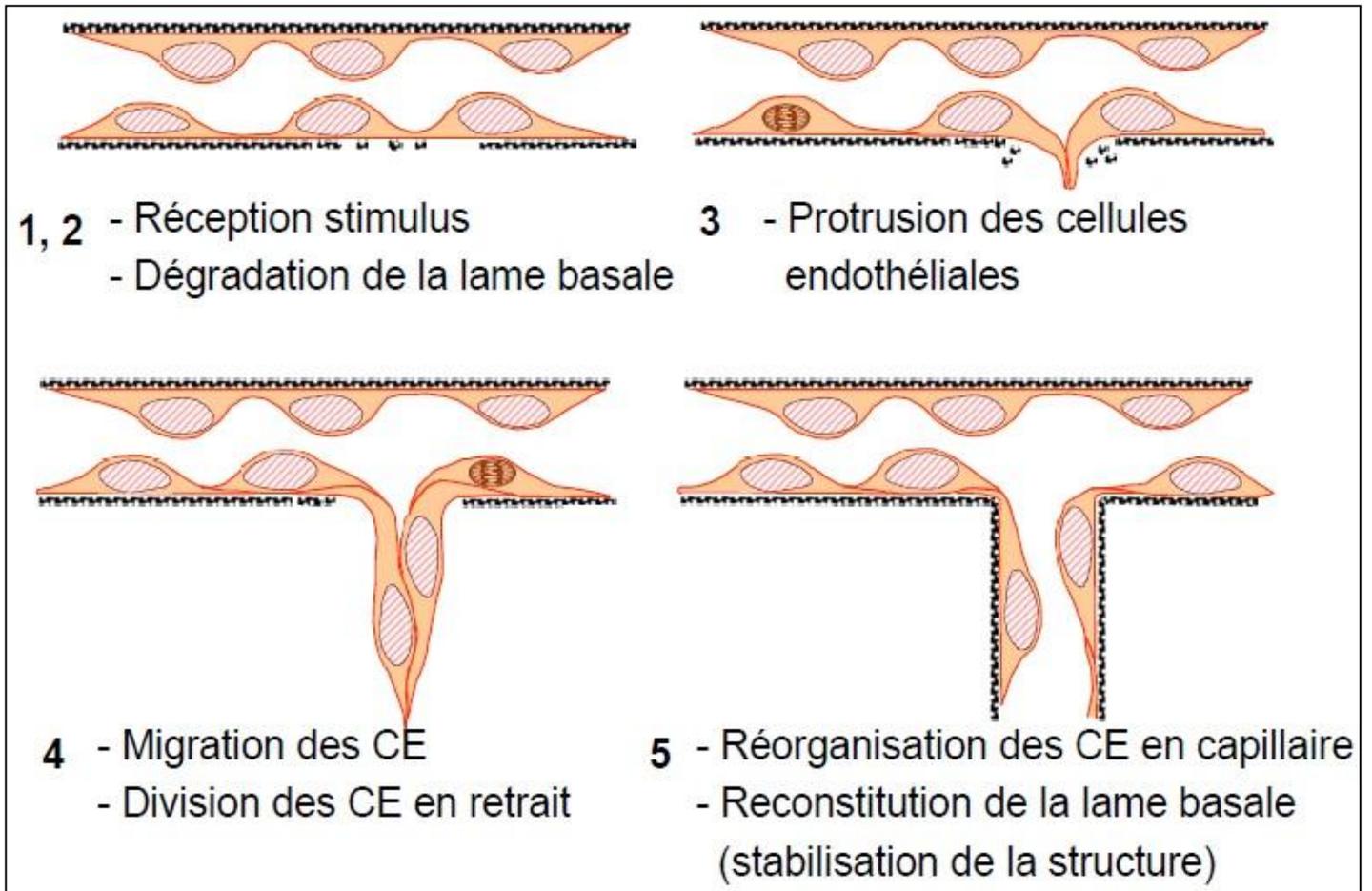
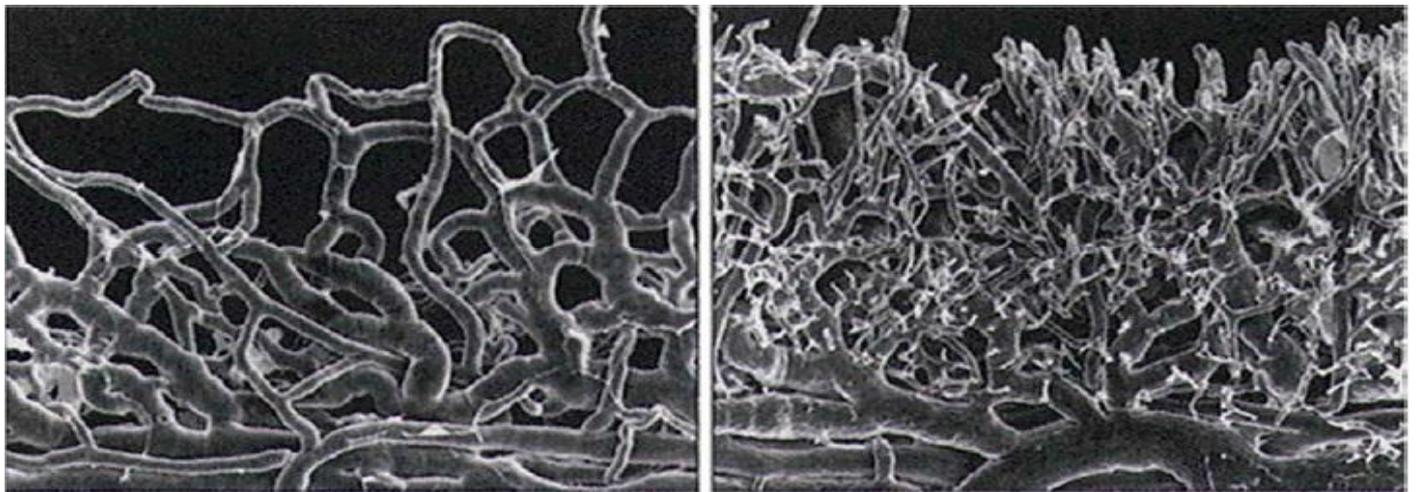


Figure 9 : Etapes de l'angiogénèse (CE : cellules endothéliales) [26].



Réseau vasculaire normal

Réseau vasculaire tumoral

Figure 10 : comparaison entre un réseau vasculaire normal et tumoral [26].

2.3 Facteurs de l'angiogenèse :

Les progrès de la biologie ont permis de caractériser les mécanismes moléculaires de l'angiogenèse, processus clé de la croissance tumorale [29]. Ces mécanismes sont intriqués avec ceux de la vasculogenèse, de la lymphangiogenèse et de la neurogenèse. Cependant contrairement à ce que l'on observe dans ces phénomènes physiologiques, l'angiogenèse tumorale est caractérisé par une organisation et des dimensions vasculaires anarchiques ainsi qu'une perméabilité vasculaire accrue [30]. L'angiogenèse est régulée par un équilibre complexe entre divers facteurs naturels pro et anti-angiogéniques [31].

➤ Facteurs pro-angiogénique : (Figure 11) [32-38]

Ils sont représentés par :

- ✓ Le VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial).
- ✓ Le facteur de croissance des fibroblastes (FGF).
- ✓ Le facteur de croissance épithélial (l'epithelial growth factor (EGF)).
- ✓ Le facteur de croissance placentaire placental growth factor (PIGF).
- ✓ Le facteur de croissance dérivé des plaquettes (platelet-derived growth factor (PDGF)).
- ✓ L'angiopoiétine (Ang-1, Ang-2) et leurs récepteurs Tie [32].
- ✓ Le facteur de croissance hépatocytaire (HGF).
- ✓ L'éphrines (Eph)(A).
- ✓ Les integrines.
- ✓ La voie Notch-delta-like ligand 4 ou encore certaines cytokines (IL-6, IL-8. . .).

➤ Facteurs anti-angiogénique :

Ils sont représenté par :

- ✓ L'angiostatine.
- ✓ L'endostatine.
- ✓ La thrombospondine (TSP).
- ✓ La tumstatine (PF4).
- ✓ Les fragments 16K prolactine, hormone de croissance, lactogène placentaire.

Parmi ces facteurs, le VEGF apparaît comme un élément clé. Le phénotype angiogénique cancéreux est caractérisé par une forte densité tumorale de microvaisseaux et des taux élevés de VEGF [31]. Il existe différentes isoformes du VEGF (A, B, C, D. . .) (figure 12) mais la plus importante en termes d'implication dans l'angiogenèse et dans la progression tumorale est l'isoforme VEGF-A. Son importance est illustrée par l'efficacité antitumorale des anticorps anti-VEGF-A comme le bevacizumab (Avastin^W). La redondance des facteurs pro-angiogéniques pourrait constituer, pour les tumeurs, une voie d'échappement aux thérapies anti-angiogéniques [32].

Les mécanismes de cette angiogenèse sont sujets de plusieurs études permettant de conceptualiser de nouvelles stratégies thérapeutiques qui ont pour but de cibler non seulement les cellules tumorales, mais aussi le compartiment vasculaire tumoral [20].

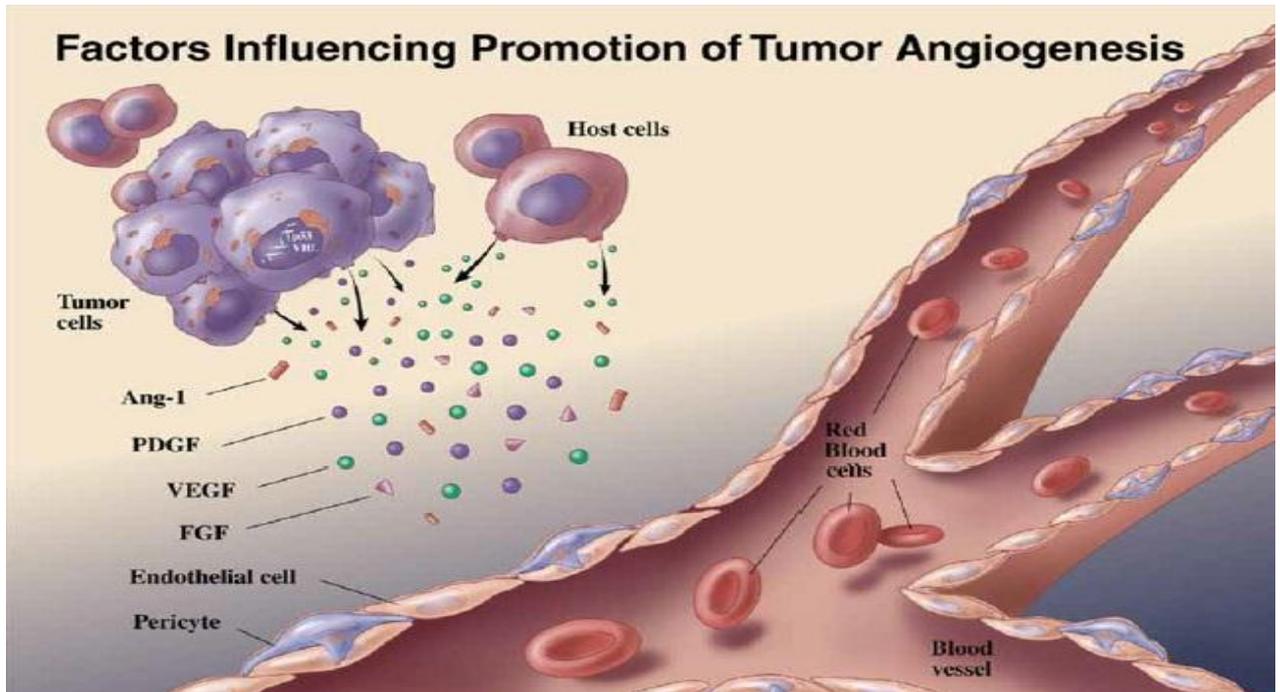


Figure 11 : Facteurs stimulants l'angiogénèse tumorale [26].

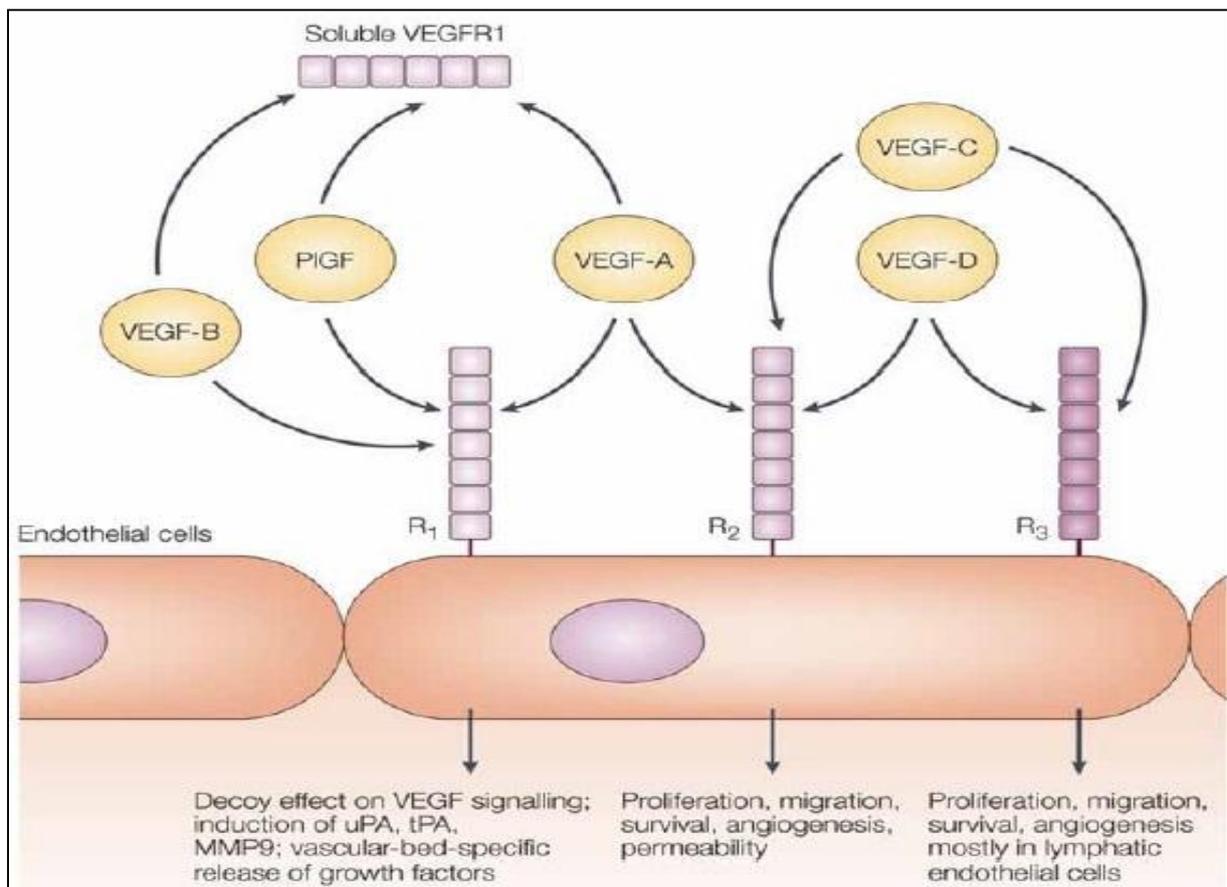


Figure 12 : Les isoformes de VEGF et leurs récepteurs [26].

3. STRATEGIE ANTI-ANGIOGENIQUE :

Le traitement chimiothérapique se montrait jusqu'à ce jour peu efficace, mais les découvertes de ces vingt dernières années sur le rôle du VEGF dans le développement de la maladie, puis sur les anti-VEGF et sur les inhibiteurs des récepteurs de VEGF laissent entrevoir des possibilités thérapeutiques nouvelles [23]

Du fait de la forte dépendance de la tumeur vis-à-vis de l'angiogenèse, cette dernière est rapidement apparue comme une cible thérapeutique satisfaisante pour le traitement des cancers. Par rapport aux thérapeutiques classiques, notamment la chimiothérapie, la thérapie antiangiogénique offre l'avantage de ne pas entraîner la mise en place d'un mécanisme de résistance des cellules cibles vis-à-vis de la thérapie. En effet, la potentialité des cellules cancéreuses à échapper aux traitements cytotoxiques résulte principalement de leur instabilité génique qui conduit à la sélection de cellules tumorales réfractaires à la chimiothérapie. Les cellules endothéliales, elles, ne sont pas soumises à de telles mutations génétiques et ne développent pas en principe de résistance vis-à-vis des agents thérapeutiques.

De plus en plus d'inhibiteurs de l'angiogenèse sont identifiés et évalués, qu'il s'agisse d'agents pharmacologiques, tels que le néomastat, le batimastat ou la thalidomide, ou d'inhibiteurs endogènes, parmi lesquels l'angiostatine, l'endostatine et la thrombospondine sont les plus connus. Tous ces agents visent à bloquer soit la prolifération des cellules endothéliales soit leur migration [23].

De par le rôle clé joué par le VEGF au cours de l'angiogenèse tumorale, l'inhibition de ce facteur de croissance est apparue comme une cible prometteuse pour la thérapie antiangiogénique. Parmi les agents développés des inhibiteurs de la transduction du signal, tels que le SU5416, ou des anticorps dirigés contre le récepteur du VEGF (VEGF-R2) sont en développement [23]. Ces composés, appliqués in vivo sur différents modèles de tumeurs murines (mélanome, carcinome du colon, cancer du sein) peuvent ralentir la progression métastatique [23]. Ferrara et son équipe ont été les premiers à montrer que les anticorps anti-VEGF ralentissaient la croissance tumorale sur des modèles de rhabdomyosarcome et de glioblastome développé par des souris nude [23]. Les formes humaines de ces anticorps sont actuellement dans les phases II d'essais cliniques pour le traitement du lymphome, du cancer rénal métastatique [23].

Ces dernières années plusieurs molécules endogènes exerçant une activité antiproliférative spécifique des cellules endothéliales ont été découvertes. Parmi ces

molécules, dont le mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé, se trouvent la thrombospondine-1 le « platelet factor-4 » (PF4), l'angiostatine, l'endostatine, la restine [23]. Ces protéines ont, dès leur mise en évidence, été évaluées sur des tumeurs animales et ont montré une efficacité à ralentir voire inhiber la croissance tumorale et inhiber le développement métastatique, et ce sur des modèles tumoraux variés allant du mélanome au carcinome pulmonaire de Lewis [39].

La Figure 13 regroupe quelques inhibiteurs de la prolifération des cellules endothéliales ainsi que leur cible cellulaire ou moléculaire [23]. Les inhibiteurs des facteurs pro-angiogéniques sont signalés en bleu. Certains préviennent la liaison du VEGF à son récepteur (anticorps anti-VEGF ou anti-VEGF-R2, récepteur soluble du VEGF) d'autres comme le SU5416 inhibent la voie de signalisation activée par le VEGF. Les agents inhibant directement la prolifération des cellules endothéliales sont en mauve.

La migration des cellules endothéliales peut être inhibée de deux façons (Figure 14) : soit en empêchant la dégradation de la matrice extra-cellulaire (MEC) ou l'adhésion des cellules endothéliales aux composants de la MEC par des agents qui ciblent des protéines exprimées par les cellules endothéliales [23].

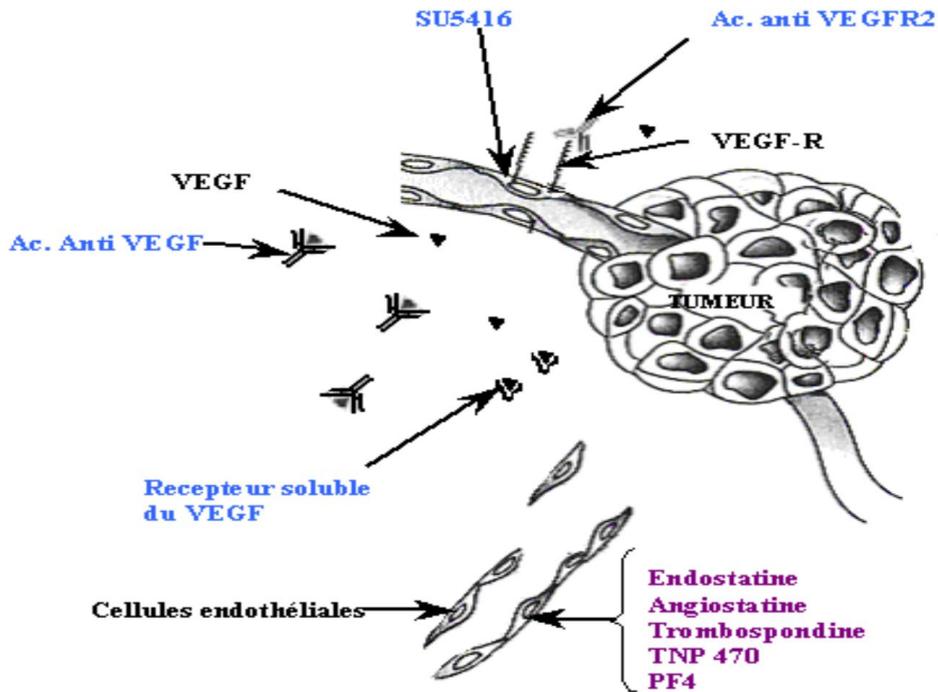


Figure 13 : Principaux agents inhibiteurs de la prolifération des cellules endothéliales [23].

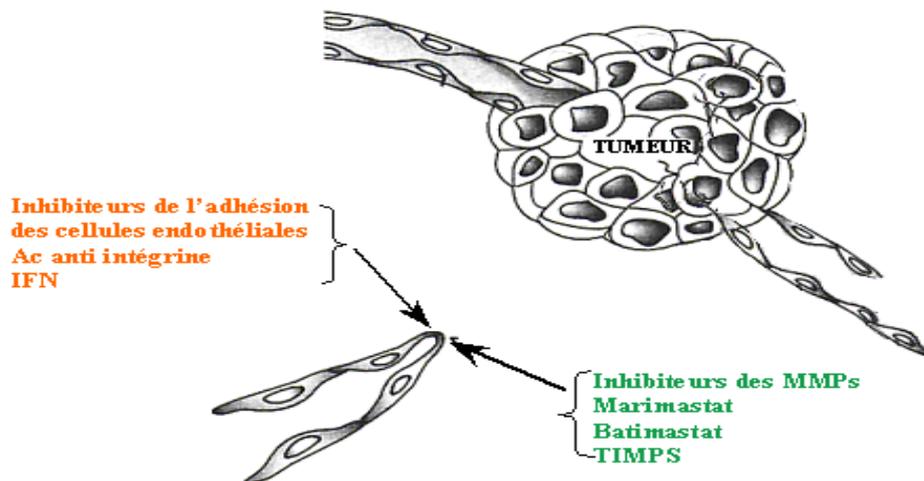


Figure 14 : Cibles moléculaires et principaux agents inhibiteurs de la migration des cellules endothéliales [23] (Les inhibiteurs de la dégradation de la MEC sont signalés en vert. En orange sont indiqués les agents prévenant l'adhésion des cellules endothéliales à la MEC provisoire).

III. Patients et méthodes

1. POPULATION ETUDIE:

Il s'agit d'une étude prospective portant sur les enfants atteints de tumeurs solides et bénéficiant d'une chimiothérapie métronomique, suivis au sein de l'unité d'hémato-oncologie du service de pédiatrie (UHOP), du centre hospitalier universitaire (CHU) Hassan II-Fès.

2. LIEU ET PERIODE D'ETUDE:

Cette étude a été menée au sein de l'UHOP, du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 20 mois (du 1^{er} juillet 2014 au 29 février 2016).

3. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION:

3.1 Critères d'inclusion :

Sont inclus dans cette étude :

- Enfants et adolescents âgés entre 2 et 16 ans
- Enfants atteints d'une tumeur solide ou de lymphomes de Hodgkin
- En rechute ou en progression ou dont l'état général est trop faible pour supporter un traitement de chimiothérapie protocolaire
- Refus du traitement protocolaire

3.2 Critères d'exclusion :

Sont exclus de cette étude les cas présentant un des critères suivants :

- Les leucémies aiguës.
- Les lymphomes non hodgkiniens.
- Les enfants ayant démarré la chimiothérapie métronomique avant ou bien après la période d'étude.
- Les enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.
- Refus du patient et/ou de ses parents.

4. COLLECTE DES DONNEES :

4.1. Sources de collecte des données :

Le recueil des données a été établi rétrospectivement à partir :

- Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- Des fiches de prescriptions médicales.
- Des fiches de bilans.
- Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.
- Des cahiers de suivi des patients.
- Nous avons revu rétrospectivement les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologique, les traitements reçus, les indications de la chimiothérapie métronomique, ses effets secondaires, la réponse tumorale, la qualité de vie, les obstacles, sa tolérance et l'évolution des patients. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, l'abandon du traitement, la perte de suivi, ou bien la fin de la période d'étude (29/02/16).

4.2. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan de travail (annexe 1). Nous nous sommes intéressés aux :

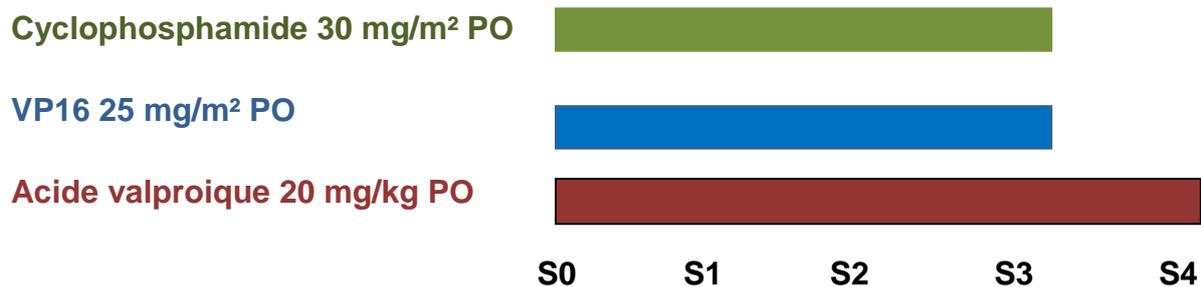
- Données générales concernant les patients, il s'agit de l'identité, l'âge au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique.
- Les caractéristiques de la tumeur au diagnostic : le type histologique, le stade, le siège initial et les métastases,...etc.
- Le traitement instauré : la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie.
- Les indications de la chimiothérapie métronomique.
- Les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques.
- Les données thérapeutiques :
 - la date du début du traitement.
 - le type de la cure et la posologie.
 - la tolérance.
 - la toxicité.
 - les autres traitements utilisés (le besoin transfusionnelle et la consommation d'antalgiques).
- Les données évolutives :

- L'évaluation des malades.
- La qualité de vie.
- L'évolution :
 - ✓ Favorable :
 - Réponse Complète (RC) : disparition totale de la maladie ainsi que de tous les symptômes et les signes qui lui sont associés.
 - Réponse Partielle (RP) : réduction supérieure à 50% de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables et sans aucun signe de nouvelles lésions.
 - Stabilisation de la Maladie (SD) : absence de progression tumorale soit réduction de moins de 50% ou une augmentation de moins de 25% de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables sans signes radiologiques de lésions nouvelles [9].
 - ✓ Défavorable :
 - Maladie Progressive (PD) : augmentation de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toute lésion mesurée par plus de 25% de la taille par rapport à l'admission dans l'étude ou l'apparition de nouvelles lésions [9].
 - Complications ou décès.

5. PROTOCOLE DE LA CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE :

Le schéma thérapeutique utilisé dans notre étude est :

- Cyclophosphamide (Endoxan* comprimé à 50 mg) : 30 mg/m²/jour en 1 prise par jour, par voie orale pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de repos.
- VP16 (Vepéside*/Etoposide*): 25 mg/m²/jour en 1 prise par jour, par voie orale pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de repos.
- Acide valproïque (Dépakine*) : 20 mg/kg/jour, tous les jours en 1 ou 2 prises (à adapter en fonction du poids) avec une augmentation initiale progressive sur 7 jours.



6. SCORES DE LA QUALITE DE VIE :

L'évaluation de la qualité de vie des patients s'est basée sur les indices suivants :

- L'indice de karnofsky chez les enfants > 12 ans
- L'indice de lansky chez les enfants < 12 ans

*Voir Annexes (2 et 3)

7. SUIVI DES PATIENTS :

Tous les patients bénéficient d'une consultation mensuelle permettant d'évaluer la toxicité et la tolérance du traitement en plus de la réponse clinique tous les 4 mois, ils bénéficient d'une imagerie pour évaluer la réponse radiologique et donc l'effet anti-tumoral du traitement.

A l'occasion de cette étude, nous avons entrepris avec l'aide de l'assistante sociale un travail pour mettre à jour les informations concernant les patients dont on ne disposait pas de nouvelles récentes. Après l'étude de dossiers, une liste des patients inclus dans l'étude comportant adresse et numéro de téléphone a été établie. Nous avons cherché à joindre les patients ne disposant pas d'une date de dernière nouvelle récente par téléphone pour faire une mise à jour des données

8. ANALYSE STATISTIQUE :

Tous les paramètres ont été recueillis dans un tableau Excel, permettant l'analyse statistique descriptive afin d'étudier la tolérance du traitement, la qualité de vie, la consommation d'antalgique, les besoins transfusionnels et étudier l'effet anti-tumorale du traitement métronomique.

9. CONSIDERATIONS ETHIQUES :

Un accord favorable du comité d'éthique de la faculté de médecine et de pharmacie de rabat a été obtenu.

Un consentement oral pour l'inclusion des enfants dans cette étude a été obtenu des parents ou des tuteurs légaux. La confidentialité des données a été respectée tout au long de notre étude.

IV.RESULTATS

1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE :

1.1. Nombre de cas inclus par année :

Durant une période d'étude de 20 mois, allant du 1er juillet 2014 au 29 février 2016, l'UHOP du CHU Hassan II de Fès a colligé 18 patients atteints de tumeurs solides et bénéficiant d'une chimiothérapie métronomique. Le pourcentage des patients bénéficiant de la chimiothérapie métronomique augmente au cours des années allant de 2,8% en 2014 à 9,8% en 2015 pour atteindre 11,5% en début de l'année 2016.

Tableau 1 : Répartition des patients sous chimiothérapie métronomique par rapport au nombre des cas inclus chaque année.

Années	Nombre des cas de cancers	Nombre des cas sous chimiothérapie métronomique	Pourcentage par rapport au nombre des cas inclus au cours de la même année
2014 (A partir de juillet)	63 (à partir de juillet)	3	4,8%
2015	122	12	9,8%
2016 (janvier et février)	26 (pendant 2 mois)	3	11,5%

1.2. Caractéristiques démographiques :

1.2.1. Répartition selon l'âge :

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 2 et 14 ans avec une moyenne d'âge de 8 ans.

- 4 patients ont un âge entre 0 et 3 ans soit 22,2% des cas.
- 3 patients ont un âge entre 3 et 6 ans soit 16,7% des cas.
- 3 patients ont un âge entre 6 et 9 ans 16,7% des cas.
- 3 patients ont un âge entre 9 et 12 ans soit 16,7% des cas.
- 5 patients ont un âge entre 12 et 15 ans soit 27,7% des cas.

L'âge de début de la chimiothérapie a varié entre 2 et 15 ans avec une moyenne d'âge de 9 ans.

- 2 patients ont un âge entre 0 et 3 ans soit 11,1% des cas.
- 4 patients ont un âge entre 3 et 6 ans soit 22,2% des cas.
- 4 patients ont un âge entre 6 et 9 ans 22,2% des cas.
- 2 patients ont un âge entre 9 et 12 ans soit 11,1% des cas.
- 6 patients ont un âge entre 12 et 15 ans soit 33,3% des cas.

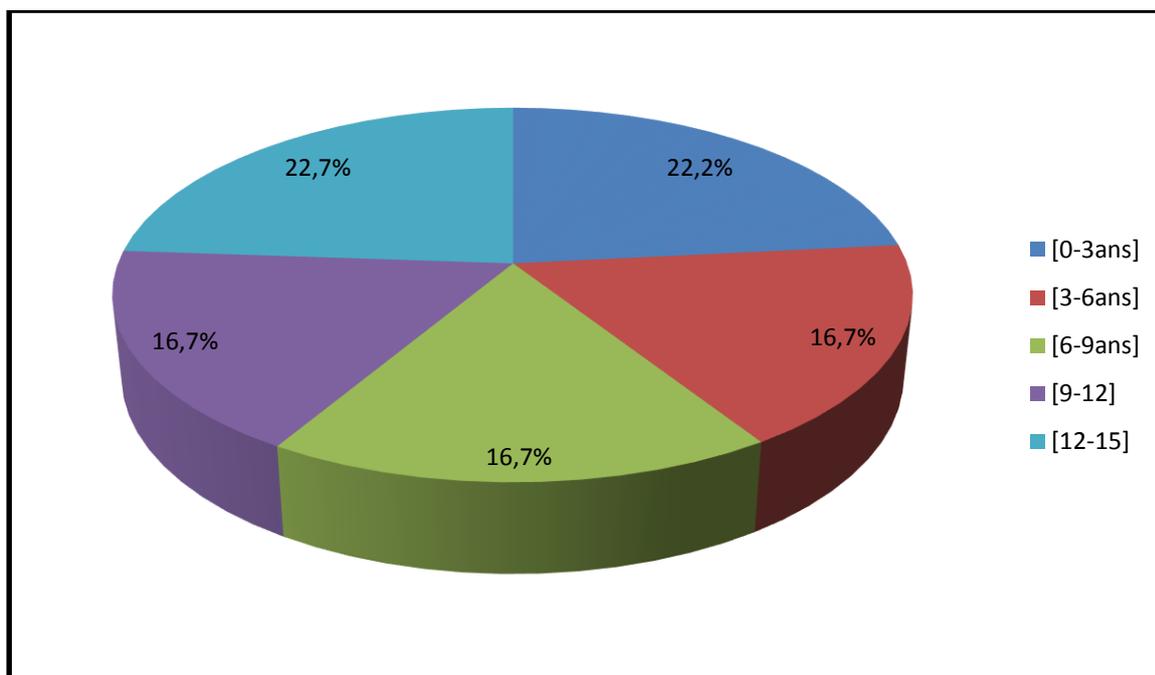


Figure 15: Répartition des patients selon l'âge au diagnostic

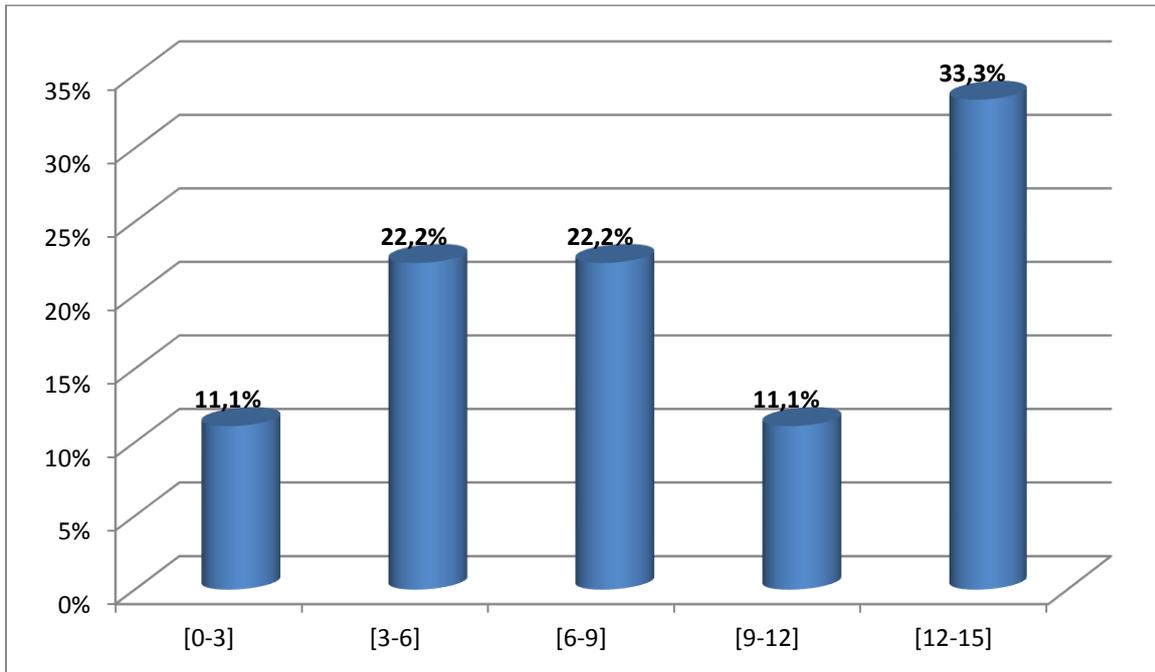


Figure 16: Répartition des patients selon l'âge de début de la chimiothérapie métronomique.

1.2.2. Répartition selon le sexe :

Les patients de notre série sont répartis en 11 garçons (61% des cas) et 7 filles (39% des cas), avec un sex- ratio H/F de 1,57 (Figure 8).

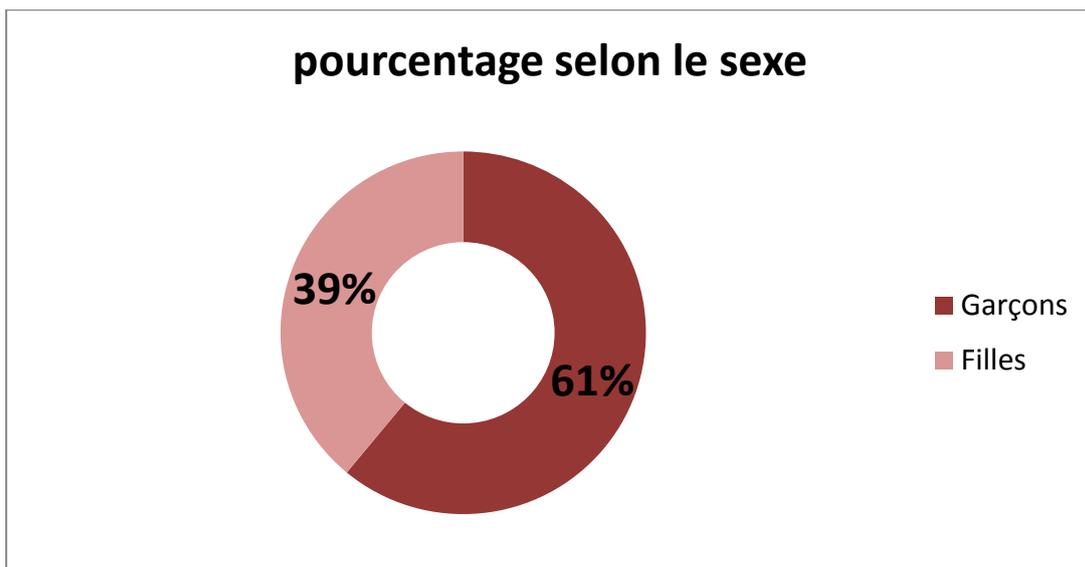


Figure 17 : Répartition des patients selon le sexe.

1.2.3. Répartition géographique :

Dix patients (55.6 %) proviennent d'une zone rurale et 8 patients (44,4%) proviennent d'une zone urbaine repartis comme suit :

- Quatre patients sont originaires de Taounate; soit 22,2%.
- Trois patients sont originaires de Taza; soit 16,7%.
- Deux patients sont originaires de Meknès; soit 11,1 %.
- Deux patients sont originaires de Fès; soit 11,1 %.
- Deux patients sont originaires de la région de Boulman; soit 11,1 %.
- Un patient est originaire d'Azrou, 1 autre de Nador, 1 autre de Sefrou et 1 autre de Imouzar ; soit 5,55% chacun.

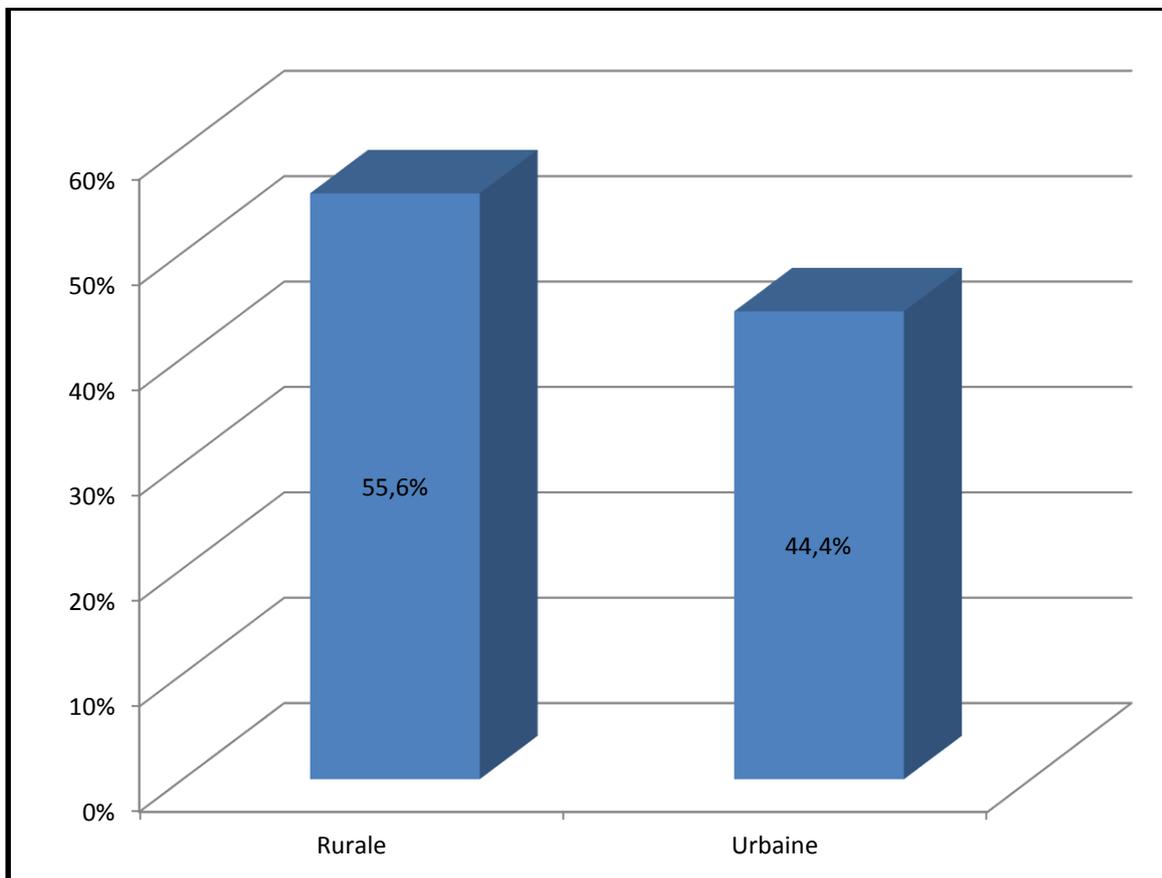


Figure 18 : répartitions des cas selon l'origine rurale ou urbaine.

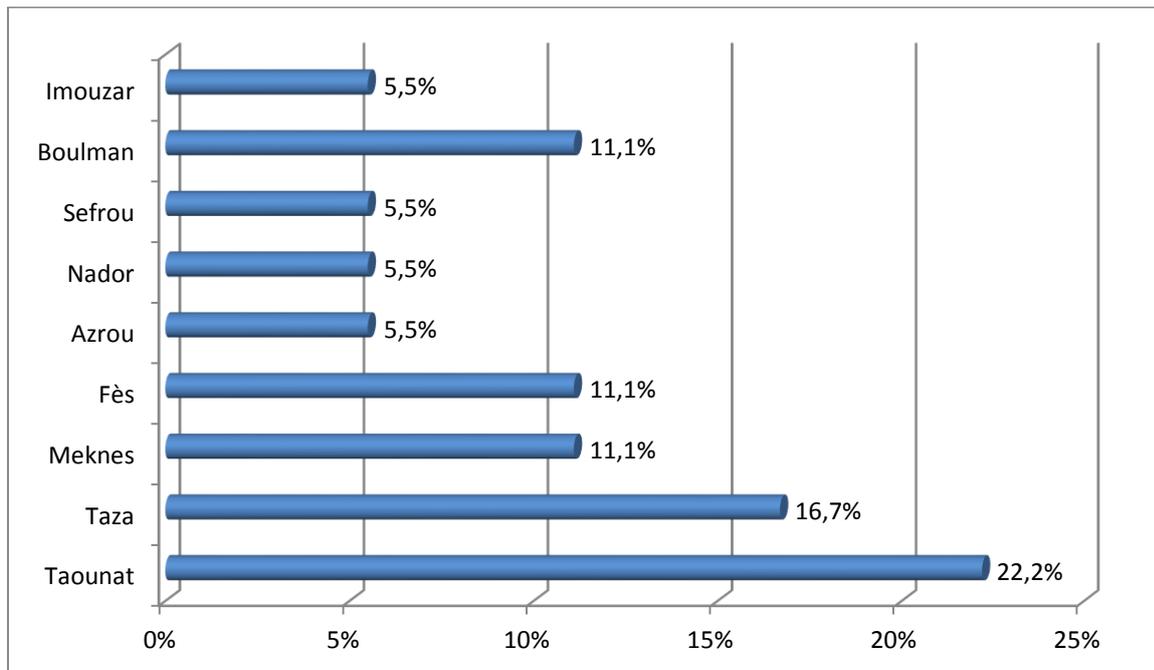


Figure 19 : Répartition des cas selon les villes d'origine

1.2.4 Niveau socio-économique :

Dans notre série, tous les patients sont de bas niveau socio-économique et ils ont tous une couverture sociale par le régime d'assistance médicale (le RAMED).

2. CARACTERISTIQUES DE LA PATHOLOGIE SOUS JACENTE :

2.1. Répartition selon les diagnostics initiaux:

Différents cancers ont été mis sous chimiothérapie métronomique, les diagnostics les plus fréquents sont les neuroblastomes et les ostéosarcomes qui représentent 27,7% des cas chacun, ensuite les sarcomes d'Ewing dans 16,6% des cas, les rhabdomyosarcomes dans 11,1% des cas, puis le rétinoblastome, le néphroblastome et le médulloblastome dans 5,5% des cas chacun.

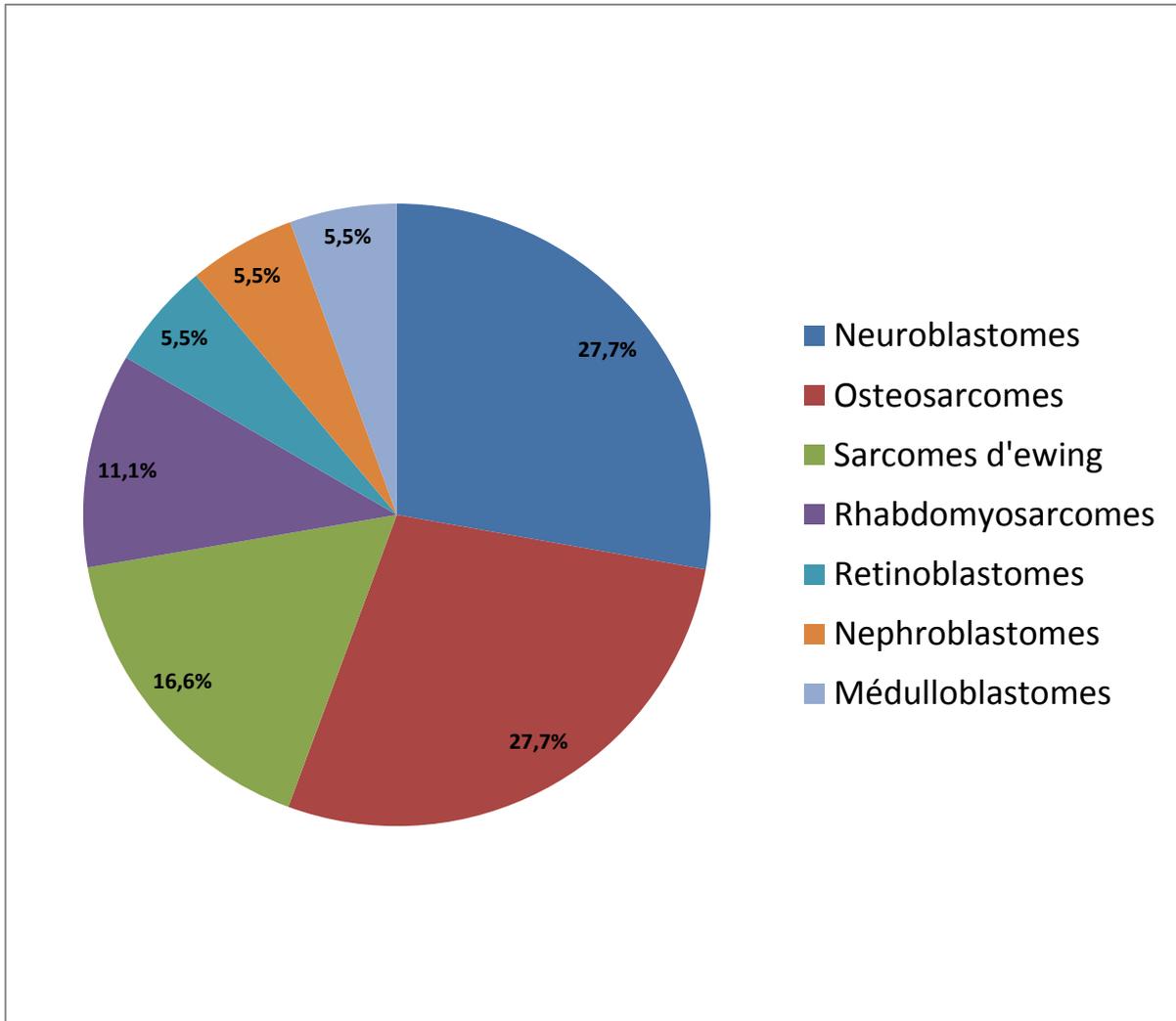


Figure 20: Répartition des cas selon les diagnostics initiaux.

2.2. Répartition selon le stade au diagnostic :

La plus part des patients sont diagnostiqués initialement à un stade avancé. En effet, 12 patients (66,7%) ont été métastatiques au diagnostic. Parmi les patients colligés nous avons déployé :

Cinq cas d'ostéosarcomes siégeant au niveau du fémur. Parmi eux, 3 cas ont été métastatiques d'emblés au diagnostic.

Cinq cas de neuroblastomes : 4 cas sont de localisation surrénalienne et 1 cas de localisation bifocale (médiastinale et abdominale). Ils ont été tous classés initialement stade IV métastatique.

Deux cas de rhabdomyosarcomes, un de localisation orbitaire et l'autre de siège nasogénien gauche. Ils sont tous les 2 de type alvéolaire et dont 1 a été métastatique au diagnostic.

Trois cas de sarcome d'ewing, le premier est de localisation costale, le 2ème est de localisation sacré, tous les 2 non métastatiques, et le 3^{ème} est de localisation orbitaire métastatique.

Un cas de néphroblastome de siège rénale gauche classé initialement stade IV haut risque métastatique.

Un cas de médulloblastome localisé au niveau de la fosse cérébrale postérieure non métastatique.

Un cas de rétinoblastome de l'œil gauche métastatique.

Tableau II : Répartition des cas sous chimiothérapie métronomique selon le type histologique, le stade évolutif de la maladie et la présence de métastases au diagnostic.

Diagnostics	Nombre des cas	Stade évolutif de la maladie au diagnostic		Métastases au diagnostic	
		Localisé	Avancé*	Oui	Non
Osteosarcome	5	2	3	3	2
Neuroblastome	5	0	5	5	0
Rhabdomyosarcome	2	0	2	1	1
Sarcome d'ewing	3	2	1	1	2
Néphroblastome	1	0	1	1	0
Médulloblastome	1	0	1	0	1
Rétinoblastome	1	0	1	1	0
Total	18	4	14	12	6

* métastases locorégionales et/ou à distance, et/ou une altération importante de l'état général.

2.3. Répartition selon la localisation des métastases :

Les métastases sont présentes chez 13 patients (72,2%). Il s'agit de métastases osseuses dans 6 cas (46,1%), pulmonaires et médullaires dans 5 cas (38,5%) chacun, cérébrale et orbitaires dans 2 cas (15,4 %) chacun.

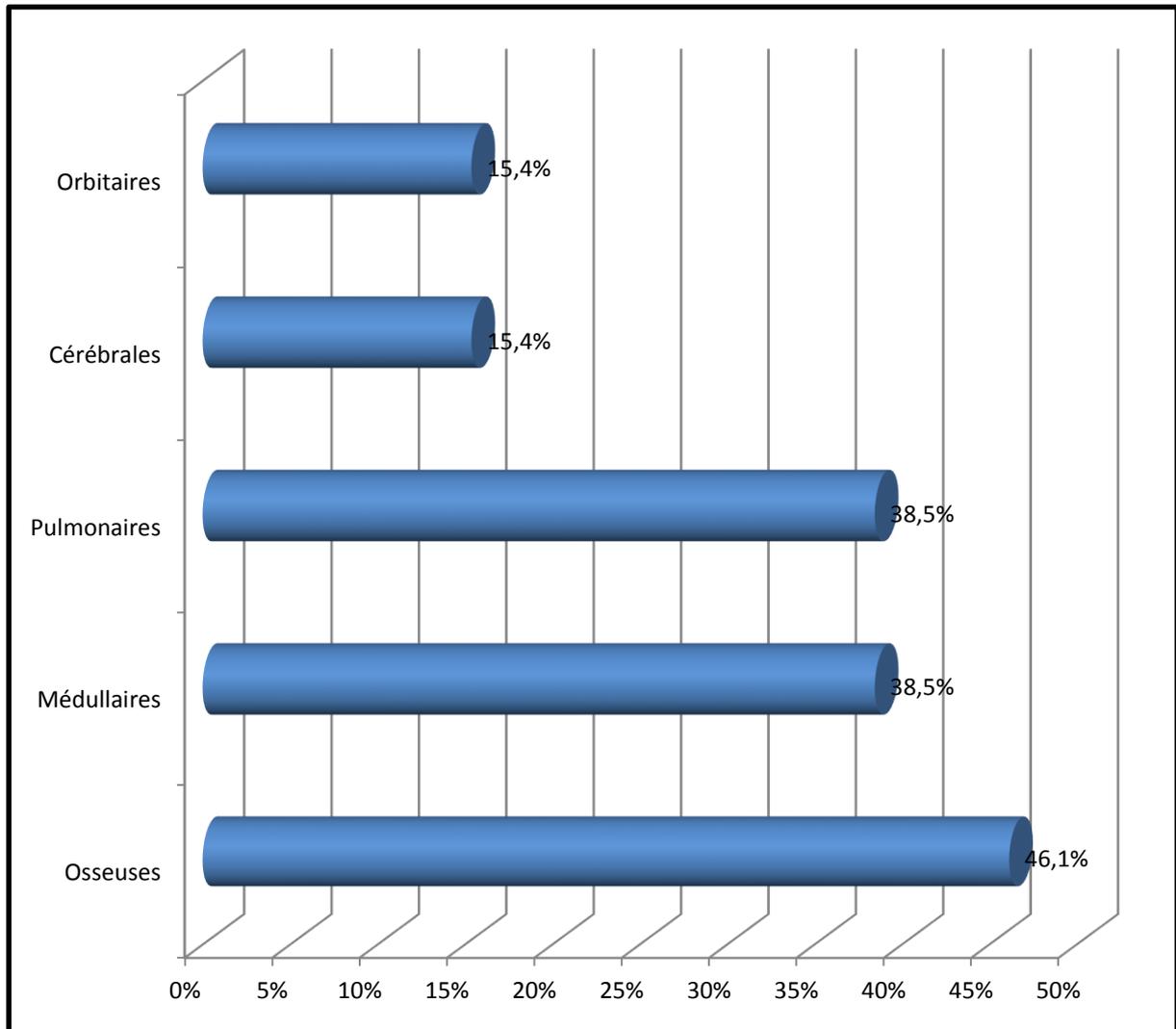


Figure 21 : Différents sites métastatiques

3. THERAPEUTIQUES INITIALES :

3.1. Chimiothérapie :

La chimiothérapie curative a été administrée initialement chez 16 patients (88,9% des cas). Elle a été associée à la chirurgie seule chez 6 patients (33,3%), à la radiothérapie et la chirurgie chez 5 patients (27,8%), et elle a représenté le seul moyen thérapeutique chez 6 patients (33,3%).

3.2. Radiothérapie :

La radiothérapie a été utilisée chez 5 patients soit 27,7% des cas. Il s'agit de 2 cas de sarcomes d'Ewing, 1 cas de neuroblastome, 1 cas de médulloblastome et 1 cas de rhabdomyosarcome.

3.3. Chirurgie :

Onze patients (61,1%) ont bénéficié d'une exérèse tumorale. Elle était complète dans 4 cas (22,2%) et partielle dans 7 cas (38,9%).

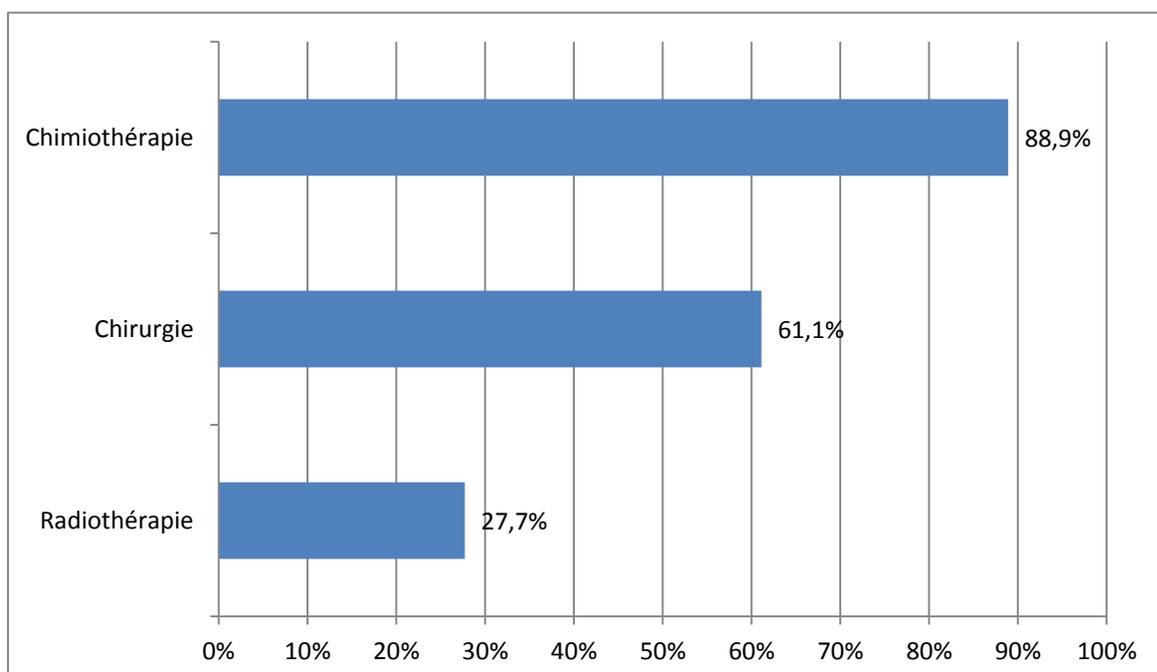


Figure 22 : Répartition des patients selon les modalités thérapeutiques initiales.

3.4. Autres thérapeutiques :

L'acide 13 cis-retinoïque a été administré dans un cas de neuroblastome métastatique (soit 5,6% des cas) ayant déjà bénéficié d'une chimiothérapie associée à une exérèse chirurgicale partielle et une radiothérapie.

4. DELAI ENTRE LE DEBUT DE LA PRISE EN CHARGE ET LA CHIMIOOTHERAPIE METRONOMIQUE :

Le délai médian entre le début de la chimiothérapie curative et le début de la chimiothérapie métronomique est estimé à 12 mois avec des extrêmes allant de 0 jour à 35 mois.

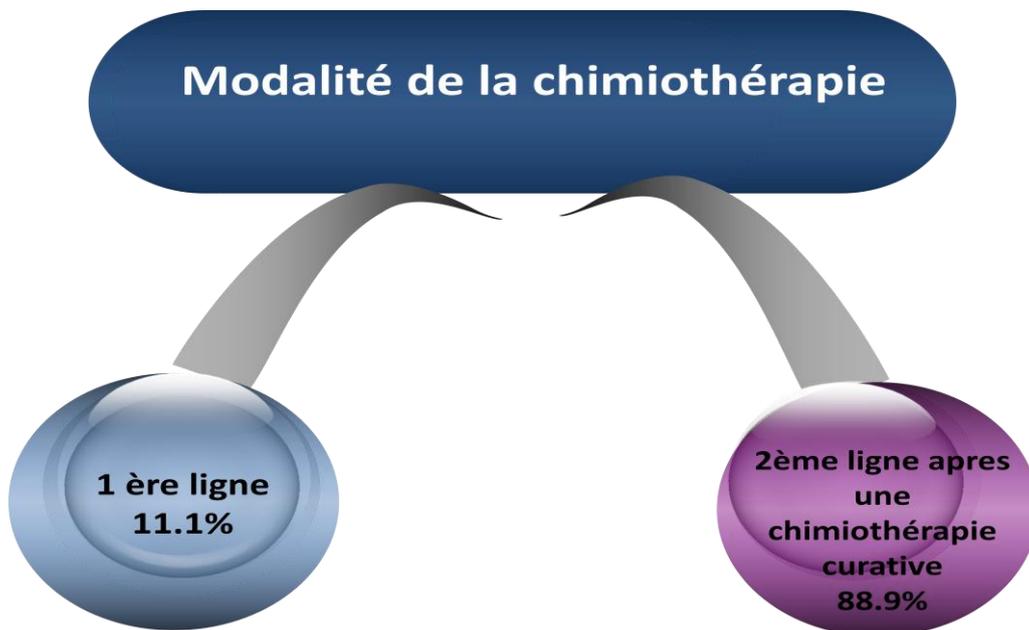
Tableau III : Répartition des patients sous chimiothérapie métronomique selon les diagnostics et le délai entre le début du traitement curatif et l'inclusion.

diagnostics	Nombre des cas	Délai entre le début de la chimiothérapie curative et le début de la chimiothérapie métronomique (en mois)		
		Délai minimum	Délai Médian	Délai maximum
Neuroblastome	5	0	11	31
Sarcome d'EWING	3	1,7	12,2	35
Osteosarcome	5	0	6,2	9
Rhabdomyosarcome	2	17	18	19
Medulloblastome	1	18	18	18
Retinoblastome	1	2,7	2,7	2,7
Néphroblastome	1	24	24	24

5. INDICATIONS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE METRONOMIQUE :

Dans notre étude, 18 patients ont reçu une chimiothérapie métronomique. Celle-ci a été utilisée dans deux grandes situations :

- Comme traitement de **première ligne** dès le diagnostic chez **2 patients**, soit **11,1%** des cas. Il s'agit d'un cas d'ostéosarcome métastatique et un cas de rétinoblastome en raison du **refus** de la famille du traitement curatif.
- Comme traitement de **deuxième ligne** après une chimiothérapie curative chez **16 patients**, soit **88,9%** des cas :
 - Dans 9 cas (50%) suite à une **progression** de la maladie malgré le traitement curatif.
 - Dans 5 cas (27,8 %) suite à une **rechute**.
 - Dans 2 cas suite à une **résistance** au traitement (11,1%).



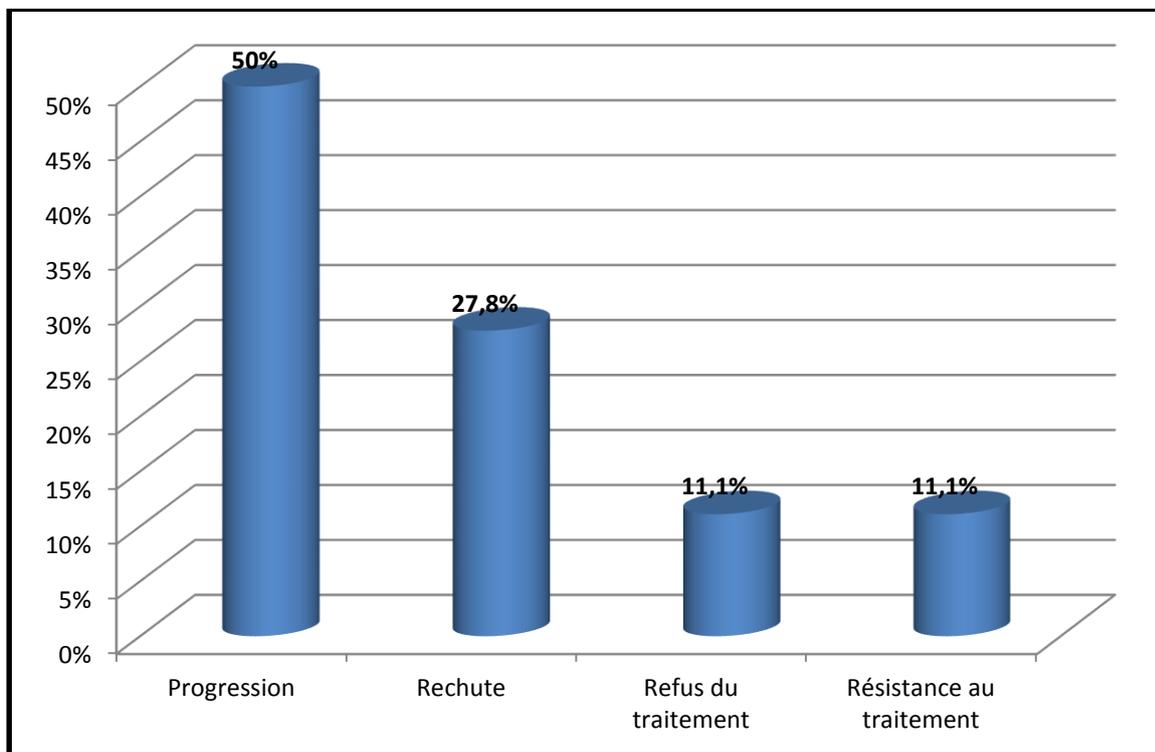


Figure 23 : Indications de la chimiothérapie métronomique.

5.1 Chimiothérapie métronomique en cas de progression :

Chez 9 patients (50%), la chimiothérapie métronomique a été indiquée en raison de la progression tumorale. Il s'agit de 4 cas de neuroblastomes métastatiques, 4 cas d'ostéosarcomes dont 3 sont métastatiques et un cas de sarcome d'Ewing. Le délai médian entre la prise en charge et l'inclusion est de 6 mois avec des extrêmes allant de 1 à 14 mois.

5.2 Chimiothérapies métronomique en cas de rechute:

La chimiothérapie métronomique a été indiquée pour la prise en charge de 5 cas de rechutes (27,8%). Il s'agit de 2 cas de sarcome d'Ewing, 1 cas de rhabdomyosarcome, 1 cas de médulloblastome et 1 cas de néphroblastome qui a été métastatique d'emblée au diagnostic. Le délai médian entre la prise en charge initiale et le début de la chimiothérapie métronomique est de 24 mois avec des extrêmes allant de 17 à 35 mois.

5.3 Chimiothérapie métronomique en cas de résistance au traitement :

Deux patients (11,1%) ont été mis sous traitement métronomique suite à une résistance au traitement. Il s'agit de :

- Un cas de rhabdomyosarcome alvéolaire stade IV avec des métastases osseuses ayant résisté à la chimiothérapie de 1^{ère} ligne puis il a été mis sous traitement métronomique après un délai de 18 mois.
- Un cas de neuroblastome de siège médiastinale et abdominale métastatique et dont les localisations secondaires étaient osseuses, médullaires et orbitaires. Il a bénéficié d'une chimiothérapie curative en plus d'une exérèse chirurgicale, une radiothérapie et un traitement à base d'acide 13-cis rétinolique. Devant la persistance d'un résidu tumoral et la non accessibilité à une autogreffe des cellules souches hématopoïétique, le patient a été mis sous chimiothérapie métronomique après un délai de 31 mois.

Tableau IV : Répartition des patients sous chimiothérapie métronomique selon les indications et le délai entre le début du traitement curatif et le début de la chimiothérapie métronomique.

Indication	Délai entre le début de la chimiothérapie curative et le début de la chimiothérapie métronomique (en mois)		
	Délai minimal	Délai médian	Délai maximal
Progression	1	6	14
Rechute	17	24	35
Résistance	18	24,5	31
Refus du traitement	0	0	0

Tableau V : Répartition des patients sous chimiothérapie métronomique selon le diagnostic et l'indication du traitement.

Diagnostic	Indication			
	progression	Rechute	Résistance	Refus du traitement
Ostéosarcome	4	0	0	1
Neuroblastome	4	0	1	0
Sarcome d'Ewing	1	2	0	0
Néphroblastome	0	1	0	0
Rhabdomyosarcome	0	1	1	0
Médulloblastome	0	1	0	0
Rétinoblastome	0	0	0	1
Total	9	5	2	2

6. DEROULEMENT DE LA CHIMIOTHERAPIE METRONOMIQUE :

6.1. Protocole utilisé :

Tous les patients ont reçu le même protocole qui associe 3 molécules : cyclophosphamide, étoposide et l'acide valproïque. Durant notre période d'étude, les 18 patients inclus ont reçu au total 91 cycles avec une médiane de 5 cycles, un minimum de 1 cycle et un maximum de 22 cycles.

Ce protocole a été respecté chez 12 patients (66,7%), alors que 6 patients (33,33%) ont été mis sous étoposide injectable durant 1 à 13 cycles puis ils sont passés à la voie orale en raison de la non disponibilité initiale de la forme orale.

Les intervalles intercures ont été respectés chez tous les patients sauf dans 7 cycles qui ont été retardés d'une semaine chacun en raison : d'une neutropénie chez 3 patients et des épisodes infectieux (otite, infection respiratoire) chez un 4^{ème} patient. Par ailleurs, les doses ont été respectées chez tous les patients.

6.2. Tolérance du traitement :

Sur le plan clinique la chimiothérapie métronomique a été bien tolérée chez 15 patients (83,3%). Par ailleurs :

- un cas de rhabdomyosarcome (5,6%) a présenté des otites et des infections respiratoires à répétition.
- Deux cas (un cas de sarcome d'Ewing et un cas de neuroblastome) (11,1%) ont présenté une toxicité digestive sous forme de mucite.

Sur le plan biologique, 5 patients (27,8%) ont présenté une toxicité hématologique sous forme de neutropénie dans 4 cas (22,2%) et une anémie associée à une thrombopénie dans un cas (5,6%).

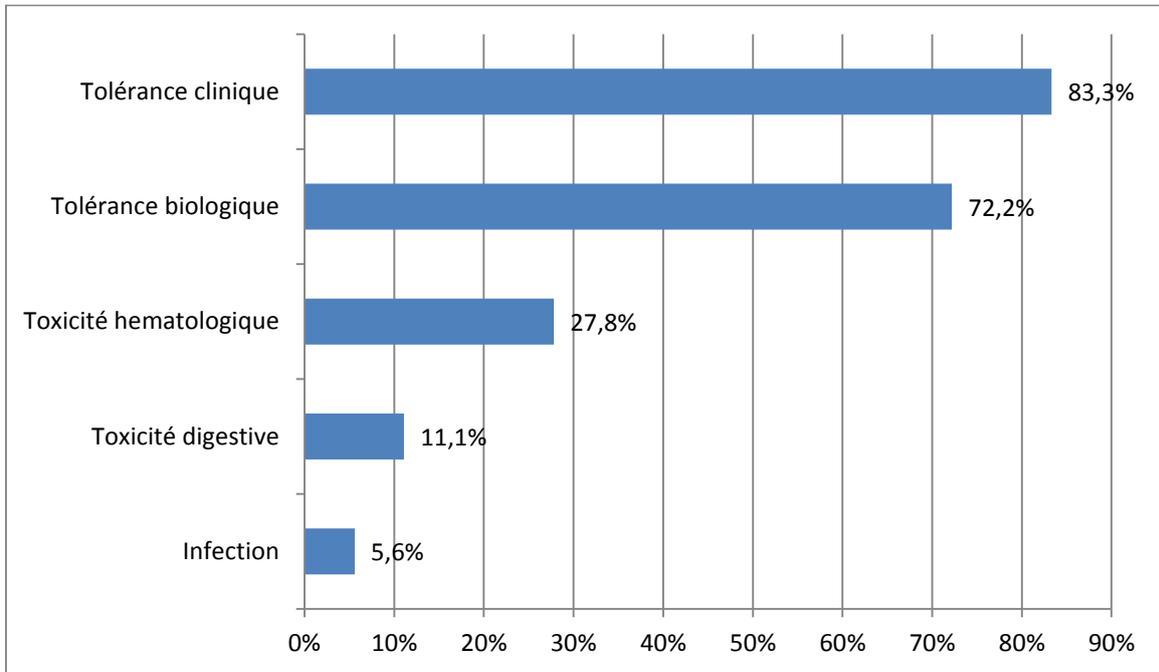


Figure 24 : Tolérance de la chimiothérapie métronomique.

6.3. Utilisation d'antalgiques :

Le traitement antalgique a été prescrit au cours de 13 cycles parmi les 91 cycles reçus. Il s'agit de 5 patients (27,8% des cas) qui ont eu besoin d'un traitement antalgique pendant une médiane de 2,6 cycles (1-4 cycles). Le paracétamol et le tramadol ont été administrés dans un cas (5,6%), la codéine dans 3 cas (16,7%) et la morphine de libération prolongée dans 4 cas (22,2%).

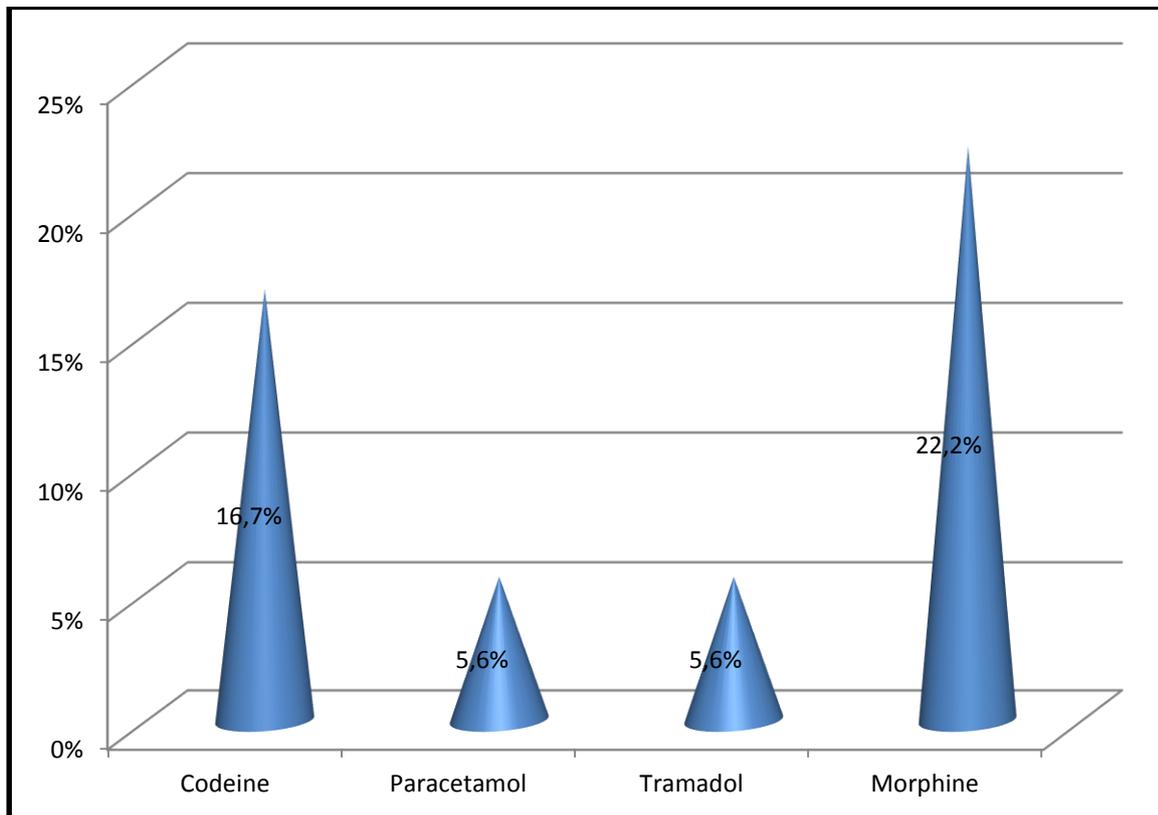


Figure 25: Types d'antalgiques utilisés.

6.4. Besoins transfusionnels :

Nous avons eu recours à la transfusion durant 8 / 91 cycles (8,8%). Il s'agit de 6 patients (33,3%), qui ont reçu une transfusion en culot globulaire durant 1 à 2 cycles avec une médiane de 1,33 :

- 2 cas d'osteosarcomes ont été transfusés durant 2 cycles.
- 2 cas de neuroblastomes, un cas de médulloblastome et un cas de sarcome d'Ewing ont été transfusés durant 1 cycle.

7. EVOLUTION :

7. 1. Evaluation tumorale :

Neuf patients (50%) ont été éligibles pour l'évaluation après 4 mois de traitement par chimiothérapie métronomique. trois cas (16,7%) ont obtenu une stabilisation de la maladie, 2 cas (11,1%) ont obtenu une réduction tumorale et 4 cas ont progressé sous chimiothérapie métronomique (22,2%).

Pour les 9 autres patients non éligibles (61,1%), 5 patients (27,8%) sont décédés avant d'atteindre le 4 ème cycle, un patient (5,6%) est perdu de vue et les 3 autres patients (16,7%) n'ont pas encore reçus le 4 ème cycle pour pouvoir être évalué.

En aucun cas, la rémission complète n'a été obtenue durant notre étude.

7.2. Qualité de vie :

Au début de la chimiothérapie métronomique, 11 patients (61,1%) ont été capables de mener une activité normale avec un indice de qualité de vie entre 80 et 100%. six patients (33,3%) avaient une restriction d'activité légère à modérée avec un indice entre 50 et 70% et un patient (5,6%) a eu un besoin d'aide et était incapable de s'occuper de lui-même avec un indice de 30%.

L'évaluation de la qualité de vie au cours du traitement à objectivé que 2 patients ont eu une amélioration de la qualité de vie. Il s'agit d'un cas de sarcome d'Ewing dont l'indice de la qualité de vie est passé de 70 à 100% et un cas de rhabdomyosarcome dont l'indice de la qualité de vie est passé de 60 à 100%. Trois patients ont eu une détérioration de la qualité de vie. Il s'agit d'un médulloblastome et d'un osteosarcome dont l'indice de la qualité de vie est passé de 80 à 40% et un cas de neuroblastome dont l'indice est passé de 80 à 60%, aucun des patients n'a été en état terminal.

A la fin de l'observation, 8 cas (44,4%) ont eu un indice de qualité de vie entre 80 à 100%, 2 cas (11,1%) entre 50 et 70%.

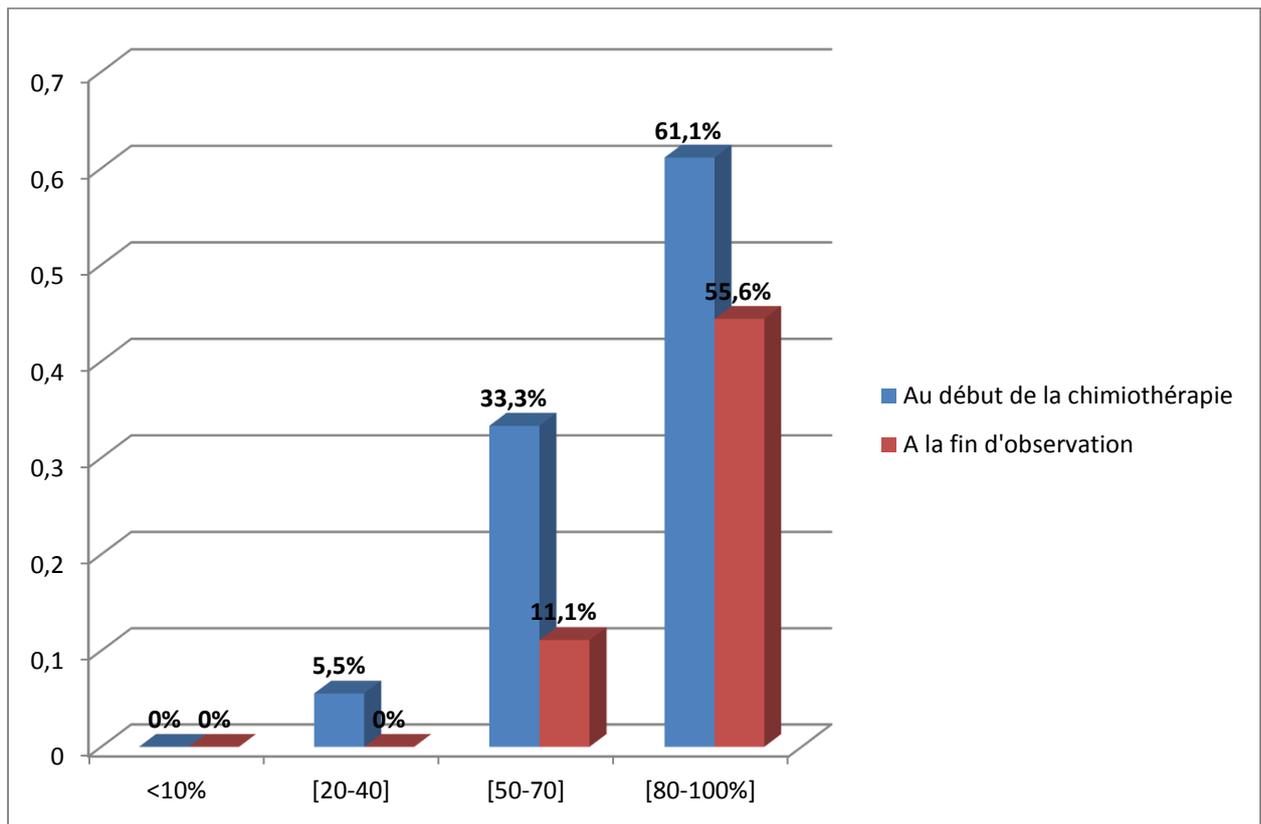


Figure 26 : Qualité de vie au début et la fin d'observation.

7.3. Evolution globale :

A la fin de la période d'observation, l'évolution a été marquée par une rémission partielle des tumeurs dans 2 cas (11,1%), une stabilité des lésions dans 2 cas (11,1%), une progression dans 2 cas (11,1%) et la survenue du décès dans 8 cas (44,4%) dont 5 cas sont décédés avant d'atteindre le 4^{ème} cycle, 2 cas avait initialement une progression des lésions après un délai de 4 cycles chacun et 1 cas avait une stabilité des lésions après un délai de 7 cycles. Cinq patients (27,8%) sont en cours d'évaluation et un cas (5,5%) est perdu de vue.

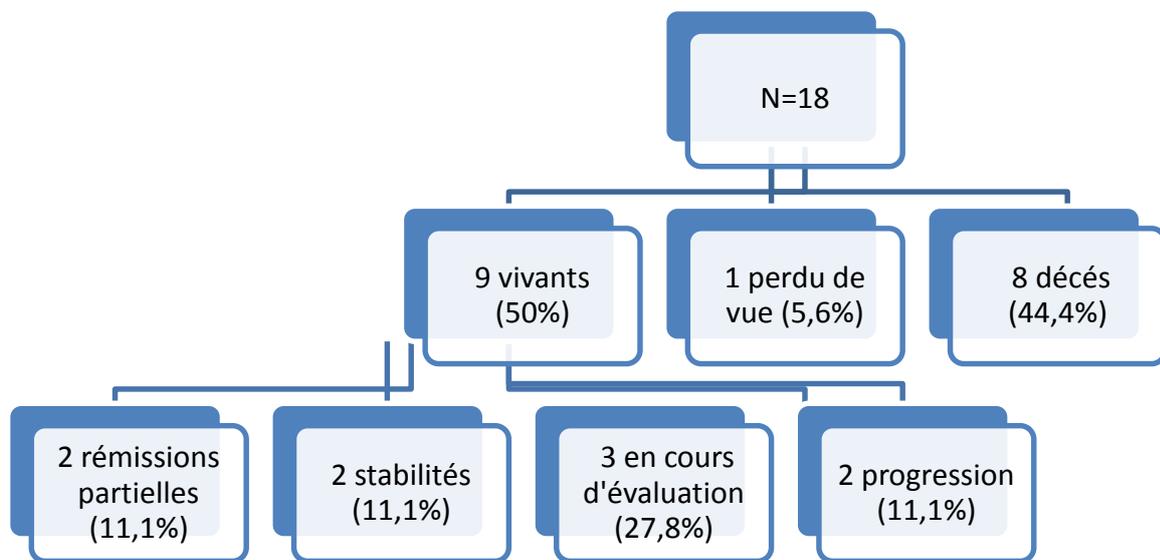


Figure 27 : Evolution globale des patients.

Discussion

1. PRINCIPE ET MECANISMES DE LA THERAPIE METRONOMIQUE :

La découverte du rôle fondamental, joué par l'angiogenèse dans le développement des cancers, a conduit à la réévaluation des mécanismes d'action des agents de chimiothérapie conventionnelle. Leur efficacité thérapeutique anticancéreuse s'est ainsi révélée liée, non seulement, à leur cytotoxicité directe envers les cellules tumorales, mais également à leur capacité à affecter le compartiment vasculaire des tumeurs [13,16]. Les travaux pionniers de Judah Folkman, puis les études portant sur les mécanismes impliqués dans l'angiogenèse tumorale, ont permis de conceptualiser de nouvelles stratégies thérapeutiques pour lutter contre le cancer [16,21,22]. On peut schématiquement distinguer 2 grandes catégories parmi ces nouvelles stratégies thérapeutiques. D'une part, celles destinées à bloquer spécifiquement la néovascularisation tumorale en inhibant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Elles sont alors qualifiées de thérapies anti-angiogéniques. D'autre part, celles ayant pour but de s'attaquer aux vaisseaux sanguins déjà en place au sein de la tumeur pour les détruire de façon sélective. On parle dans ce cas de « ciblage vasculaire ». Progressivement, en particulier grâce aux travaux de Kerbel, l'idée de détruire des cellules tumorales résistantes par l'intermédiaire de la destruction des vaisseaux tumoraux a émergé [40]. La cible directe du traitement anticancéreux n'était donc plus la cellule tumorale elle-même, mais devenait la cellule endothéliale. Celle-ci étant beaucoup plus sensible aux agressions des agents de chimiothérapie, la destruction des vaisseaux tumoraux pouvait être obtenue avec de très faibles doses de chimiothérapie [16,41].

D'autres expériences ont montré que grâce à l'utilisation continue de faibles doses de chimiothérapie chez des enfants en phase palliative, on obtient une stabilisation de la maladie sur une longue durée. C'est à cette approche que se rejoint le concept introduit par Hannaghan qui laissait entrevoir la possibilité, en administrant des agents de chimiothérapie conventionnelle de façon fréquente à des doses inférieures à la dose maximale tolérée et sans interruptions prolongées, d'obtenir un effet antiangiogénique prolongé avec une toxicité très modérée [13,42]. Cette approche était donc une révolution dans les règles d'administration de la chimiothérapie et à l'adage « more is better » se substituait à celui de « less is more, regularly » [43]. Il s'agit du concept de « Chimiothérapie Métronomique » qui ouvrait la possibilité de traiter des cancers résistants en changeant de cible, tout en

utilisant des agents de chimiothérapie traditionnelle avec un schéma particulier d'administration donnant un effet anti-angiogénique [42,43].

En plus de l'effet anti-angiogénique, l'efficacité de la chimiothérapie métronomique repose sur d'autres mécanismes d'action potentiels tels que la restauration de la réponse immunitaire anticancéreuse et l'induction de dormance tumorale [46]. Ces données ouvrent des perspectives pour de nouvelles associations thérapeutiques soit avec des inhibiteurs de l'angiogénèse, soit avec l'immunothérapie [23].

En effet, la résistance tumorale acquise à la chimiothérapie conventionnelle est considérée comme liée à l'instabilité génétique des cellules cancéreuses, ce qui génère une sélection de souches résistantes. La chimiothérapie métronomique avec son effet antiangiogénique peut être en mesure de contourner cette résistance car elle cible des cellules génétiquement stables notamment les cellules endothéliales nouvellement formées [44].

Des données de recherche fondamentale suggèrent que l'incubation in vitro avec des médicaments anticancéreux pour une longue période peut mener à une pharmacodépendance des lignées tumorales. Une période de pause thérapeutique avec retrait de l'agent anticancéreux aboutit à l'inhibition de la croissance tumorale et l'induction de mort cellulaire des cellules cancéreuses dépendantes. Ce processus de « privation de dépendance » pourrait expliquer l'intérêt de pauses thérapeutiques lors de la chimiothérapie métronomique pouvant prolonger la réponse tumorale au traitement [45].

1.1. Chimiothérapie métronomique et réponse immunitaire anti-tumorale:

1.1.1. Inhibition des lymphocytes T régulateurs des réponses immunitaires anti-tumorales :

De nombreux travaux indiquent un rôle clé du système immunitaire dans le développement et le contrôle des cancers [47]. Ainsi de nouveaux mécanismes consécutifs à une chimiothérapie ont été identifiés, notamment, la restauration et la stimulation de la réponse immunitaire anti-tumorale (Figure 21).

Le système immunitaire inné et adaptatif joue un rôle clé dans le développement tumoral [48]. Mais l'échappement des tumeurs à l'immuno-surveillance est proposé comme l'une des caractéristiques majeures des cellules tumorales [47]. Les cellules cancéreuses peuvent échapper à la surveillance immunitaire. La chimiothérapie conventionnelle peut aussi induire des effets secondaires sur le système immunitaire comme une neutropénie, une lymphopénie et une stimulation des cellules immunitaires pro-tumorales dont les cellules T dits régulateurs (Treg) [48].

Les processus tumoraux sont fréquemment associés à la génération de lymphocytes T dits régulateurs (LTreg). Ils représentent 1 à 5% des lymphocytes T CD4+ circulants et participent au maintien de la tolérance. Les LTreg expriment le marqueur CD25+ (chaîne α du récepteur de l'IL-2) et le facteur de transcription Foxp3 qui permet leur caractérisation [49,50]. Ils produisent des molécules inhibitrices telles que TGF- β , IL-10 et CTLA4 qui ont un effet suppresseur sur les effecteurs antitumoraux [50]. Une augmentation de LTreg a été souvent rapportée chez des patients atteints de cancers et leur présence peut être associée à un mauvais pronostic [51-53].

De plus, des études ont démontré que la déplétion des LTreg ou la suppression de leur fonction permettait de restaurer des réponses immunes antitumorales [54,55]. En outre, l'administration métronomique de la chimiothérapie entraîne une diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs, une diminution de leur fonction inhibitrice de l'activité de lymphocytes T et NK ainsi qu'une maturation des cellules dendritiques, stimulant la réponse immune antitumorale [17]. Une étude a montré qu'un traitement métronomique au témozolomide permettait l'inhibition de l'activité des cellules Treg dans des xénogreffes de gliome chez le rat [56]. Une autre

1.2.2. Effet du cyclophosphamide métronomique sur la déplétion des LTreg:

Plusieurs travaux chez la souris ont montré que le cyclophosphamide permettait la déplétion des LTreg et favorisait les réponses immunitaires anti-tumorales [59]. Par la suite, Lutsiak Me et al ont montré que le cyclophosphamide avait également la capacité de bloquer les fonctions suppressives des LTreg avec les mêmes conséquences sur la réponse immunitaire [60]. Chez l'homme, Ghiringhelli et al. ont montré, chez des patients porteurs de cancers métastatiques, la capacité du cyclophosphamide métronomique à dépléter spécifiquement les LTreg et à inhiber leur fonction immunosuppressive [61].

Des résultats similaires ont été rapportés dans une cohorte de patientes porteuses de cancer du sein, traitées par une association letrezole plus cyclophosphamide métronomique [47,62]. L'ensemble de ces données indique que la déplétion des LTreg permet de restituer une immunité antitumorale qui participe à l'efficacité de la chimiothérapie métronomique [23].

1.2. « Drug repositioning » :

1.2.1. Principe du « drug repositioning » :

Le "drug repositioning" consiste en l'utilisation de médicaments ayant déjà une AMM pour soigner des maladies bénignes, pour traiter d'autres pathologies. Cette stratégie présente plusieurs avantages. En effet, ces molécules ont des effets secondaires modérés et connus. Les essais de phase I ne sont pas obligatoires et les essais cliniques peuvent directement commencer en phase II pour évaluer l'efficacité du médicament comme traitement ayant des propriétés anticancéreuses. Un autre avantage est que ces médicaments sont peu coûteux, surtout depuis le développement des génériques.

Plusieurs études du "drug repositioning" ont montré que des drogues utilisées normalement pour d'autres pathologies que le cancer ont des propriétés anti-tumorales. Par exemple, une première étude a montré que l'acide valproïque, un médicament antiépileptique (anticonvulsivant), inhibait l'histone deacétylase, activant des facteurs de transcription impliqués dans l'initiation et la progression tumorale [63]. Une seconde étude a également rapporté que la metformine (Glucophage®, Stagid®), utilisée dans le traitement du diabète de type 2, pouvait inhiber l'enzyme mTOR, la kinase AMP et la transition épithélio-mésenchymateuse dans le cancer du

sein [64,65], une autre étude a montré que l'itraconazole, un antifongique, inhibait la voie de signalisation Hedgehog et la croissance tumorale de xénogreffes de médulloblastome [66], la dexaméthasone ayant des propriétés anti-inflammatoires [17], le celecoxib, médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, et la fluvastatine, utilisée pour traiter l'hypercholestérolémie, sont des médicaments ayant des propriétés anti-tumorales potentielles et sont donc des molécules intéressantes pour être utilisées dans une stratégie de "drug repositioning". Le celecoxib a fréquemment été testé en combinaison avec de la chimiothérapie métronomique. Des essais cliniques ont combiné la stratégie de la chimiothérapie métronomique et celle du "drug repositioning" afin d'optimiser les effets anticancéreux. Chez l'adulte, des résultats positifs incluant au total plus de 500 patients, ont été rapportés dans le cancer du poumon, de la prostate, le myélome multiple, le lymphome de Hodgkin ou encore le glioblastome [67,68].

1.2.2. Combinaison de la chimiothérapie métronomique et du « drug repositioning » :

Plusieurs essais métronomiques combinant la chimiothérapie métronomique avec le "drug repositioning" ont été effectués ces dernières années. Dans certains cas, la thérapie métronomique n'a pas amélioré de façon significative la survie des patients mais elle a permis tout de même une stabilisation de la tumeur chez les patients réfractaires au traitement conventionnel ou rechutant après une chimiothérapie. Il faut noter que ces cas étaient exclusivement des patients répondant mal à la chimiothérapie conventionnelle ou de très mauvais pronostic [69,70]. La chimiothérapie métronomique et le "drug repositioning" font ainsi apparaître une nouvelle génération de traitements novateurs ciblant à la fois la tumeur elle-même et son micro-environnement, tout en garantissant une toxicité minimale et en maintenant un faible coût (Figure 28).

La chimiothérapie métronomique peut agir selon de multiples mécanismes (figure 27) [13,58] :

- En exposition continue à la chimiothérapie entraînant une prévention de re prolifération cellulaire.
- En causant des effets anti-angiogéniques en affectant les cellules endothéliales tumorales et en ciblant les cellules endothéliales progénitrices circulantes.
- En augmentant la délivrance de la chimiothérapie aux cellules tumorales en diminuant la pression du liquide interstitiel.
- En restaurant l'efficacité du système immunitaire (déplétion des Treg).

Dans notre étude nous avons associé l'acide valproïque à une chimiothérapie à base de cyclophosphamide et d'étoposide administrés à faible dose en continue pendant 3 semaine de chaque mois.

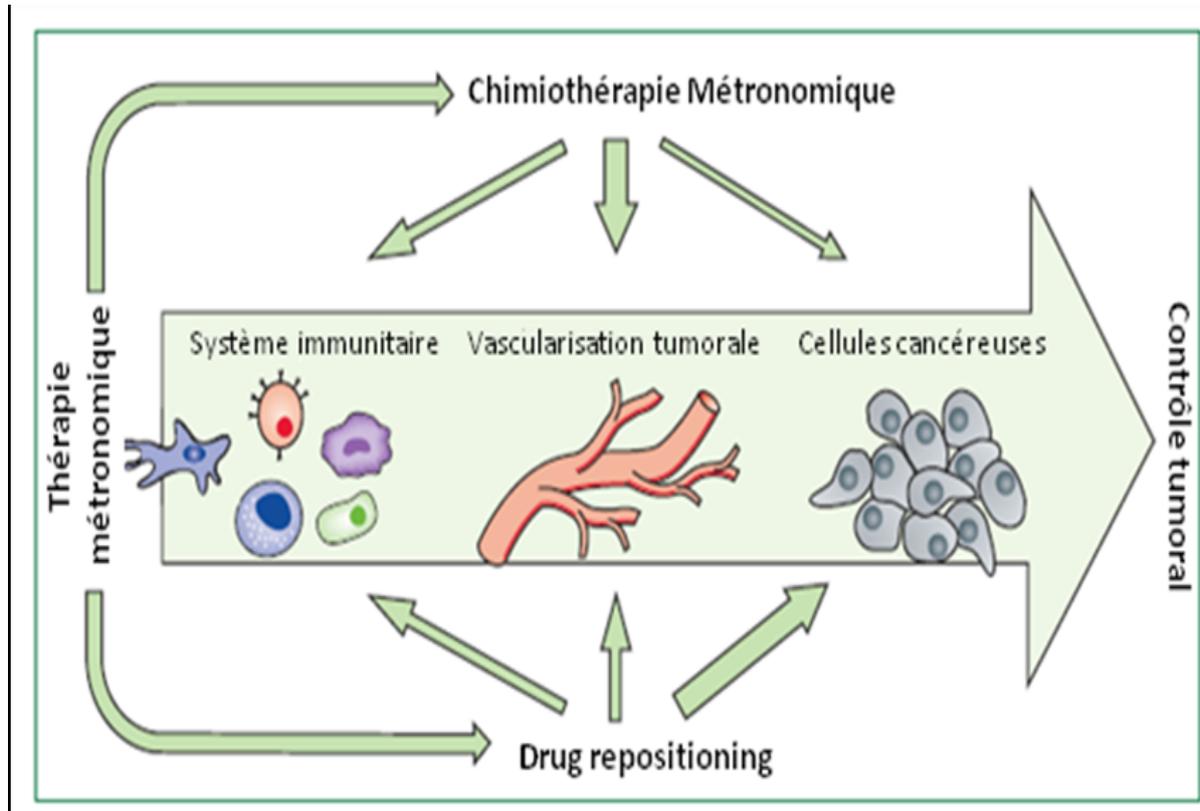


Figure 29 : Mécanisme d'action de la chimiothérapie métronomique et du "drug repositioning" » [9]

Possibles actions antiangiogéniques de la chimiothérapie métronomique

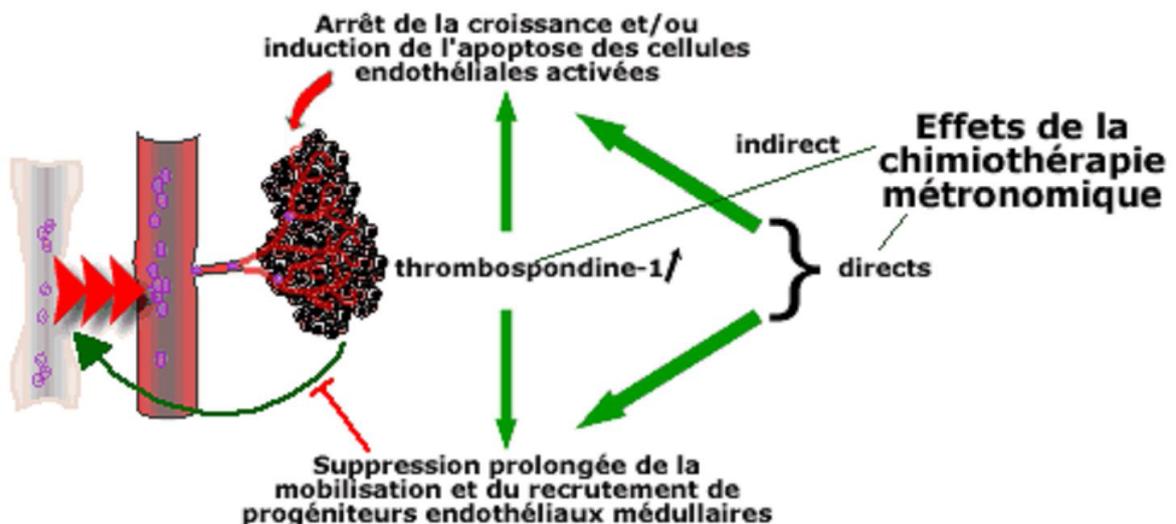


Figure 30: Mécanismes d'action de la chimiothérapie métronomique.

2. INDICATIONS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE MÉTRONOMIQUE :

Les indications de la chimiothérapie métronomique sont différentes et discutées au cas par cas. Elle a été indiquée comme traitement d'entretien des leucémies [71], dans des cas d'hémangiomes résistants aux traitements par corticoïdes [72], des cas de lymphomes anaplasiques en rechute ... [73]. Sterba et al. ont étudié l'effet de la chimiothérapie métronomique dans des cas de maladie en rechute [74]. Choi et al. ont montré l'intérêt d'une combinaison semblable à celle utilisée par Sterba comme traitement d'entretien de patients porteurs de tumeurs cérébrales à haut-risque de rechute [75]. La chimiothérapie métronomique a été indiquée aussi dans des cas d'astrocytome, de glioblastome et d'hémangiome [19,23].

Dans notre étude, 18 patients ont reçu une chimiothérapie métronomique. Celle-ci a été indiquée :

- Comme traitement de première ligne dès le diagnostic chez 2 patients, soit 11,1% des cas. Il s'agit d'un cas d'ostéosarcome métastatique et un cas de rétinoblastome en raison du refus de la famille du traitement curatif.
- Comme traitement de deuxième ligne après une chimiothérapie curative chez 16 patients, soit 88,9% des cas :
 - Dans 9 cas (50%) suite à une progression de la maladie malgré le traitement curatif.
 - Dans 5 cas (27,8 %) suite à une rechute.
 - Dans 2 cas suite à une résistance au traitement (11,1%).

3. PROTOCOLES ET MOLECULES UTILISES DANS LA CHIMIOTHERAPIE METRONOMIQUE :

3.1. Molécules utilisés dans la chimiothérapie métronomique :

Des propriétés anti-angiogéniques ont été mises en évidence lors de l'utilisation de très nombreux agents parmi lesquels le cyclophosphamide, les inhibiteurs de topo-isomérases I et II, le témozolomide, la thalidomide, les agents antimicrotubules et les agents antimitochondriaux [16,76,77].

Le potentiel de la chimiothérapie métronomique a été rapporté dans plusieurs articles. Ce concept a définitivement trouvé sa place dans le traitement d'entretien des leucémies qui repose sur l'utilisation de petites doses quotidiennes d'agents anti-métabolites [71]. La vincristine et l'endoxan sont utilisés dans le traitement des hémangiomes résistants aux traitements par corticoïdes [72], la vincristine hebdomadaire dans le traitement des néphroblastomes [78], le témozolomide quotidien à la dose de 50 mg/m² dans le glioblastome récurrent [79], le purinéthol oral à la dose de 50 mg/m² par jour pendant sept jours dans le traitement de la leucémie lymphoïde aiguë [80], et la vinblastine continue à 0,7 mg/m² par jour sur une médiane de 12 semaines dans les tumeurs solides réfractaires au traitement standard [81]. D'autres études publiées par l'équipe de Klements et al. ont montré l'intérêt de faibles doses de vinblastine par rapport à celles recommandées pour tuer les lignées tumorales des neuroblastomes et bloquer la croissance vasculaire du stroma tumoral [82].

Depuis plusieurs années, l'utilisation des chimiothérapies conventionnelles disponibles dans une formulation orale a été rapportée. Néanmoins, lorsque ces études ont été réalisées, les auteurs n'avaient pas la connaissance du potentiel anti-angiogénique de leur traitement [83,84]. Des travaux récents de Panigrahy et al. ont conclu à l'intérêt de l'étoposide métronomique dans les pathologies impliquant l'angiogenèse, en particulier le cancer par son action sur l'endothélium vasculaire [85]. Ainsi, l'étoposide est utilisé depuis de nombreuses années à petites doses quotidiennes en phases palliatives et permet de contrôler ou de faire reculer la maladie chez de nombreux patients porteurs, en particulier, de neuroblastomes ou de rhabdomyosarcomes [83,84,86-89]. il a été utilisé en monothérapie à la dose de 800 mg/m² répartie sur cinq jours par voie orale ou à la dose de 50 mg ou 100 mg par jour associé au cyclophosphamide (50 mg/j) de j1 à j14 tous les 28 jours chez

des patients ayant des carcinomes pulmonaires à petites cellules disséminés et à petites doses quotidiennes en phases palliatives chez des patients traités pour un sarcome à un stade avancé [85,90].

Un essai phase III comparant la capécitabine associée à l'oxaliplatine par rapport au schéma classique (Folfox-4) dans le cancer du côlon métastatique a conclu à la non-infériorité de la capécitabine par rapport au 5 fluoro-uracile (5FU) injectable [91]. Nadja a publié un essai de phase I évaluant l'irinotecan métronomique à une dose de 30 mg/m² par jour pendant 14 jours toutes les trois semaines. L'étude a été réalisée chez des patients traités pour tumeurs solides avec une prédominance colorectale [92].

Il a également été montré que les agents antimicrotubules utilisés avec des schémas métronomiques étaient efficaces dans le traitement des lymphomes anaplasiques en rechute [73], dans les sarcomes réfractaires seuls ou en association avec des faibles doses quotidiennes de cyclophosphamide [93,94], dans les histiocytoses langerhansiennes ou encore dans les gliomes de bas grade [95,96]. Klingebiel et al. ont montré l'intérêt d'un traitement oral métronomique d'entretien (par trofosfamide, étoposide, idarubicin) chez 93 patients porteurs de sarcomes des tissus mous [97].

Plusieurs autres cytotoxiques ont bénéficié d'essais précliniques pour le développement de stratégies de chimiothérapie métronomique. En effet, les analogues de la camptothécine (359 nmol/kg administrée sur six jours) ainsi que la gemcitabine métronomique (1 mg/kg par jour pendant un mois) ont fait preuve d'une efficacité dans la prévention de la croissance des cellules tumorales ainsi que des cellules endothéliales de leur stroma [98]. De même, Kong et collaborateurs ont testé l'administration du témozolomide de manière métronomique sur des patients atteints de glioblastome réfractaire à cet agent chimiothérapeutique. Ils ont montré que la chimiorésistance à ce traitement était réduite [79]. Enfin, un essai clinique de phase III a également montré que l'administration métronomique de l'uracil et du tegafur augmentait la survie globale des patients ayant un cancer du poumon [99].

3.2. Protocoles associant la chimiothérapie métronomique et le drug repositioning :

Depuis l'identification du concept de la chimiothérapie métronomique, plusieurs équipes ont tenté d'explorer son potentiel en oncologie pédiatrique [97–100]. Dans le traitement des tumeurs pédiatriques, la combinaison de la chimiothérapie métronomique et le drug repositioning, utilisant d'ailleurs souvent le celecoxib, a également été employée afin d'améliorer la qualité de vie des enfants et réduire les effets secondaires induits par la chimiothérapie conventionnelle. Les essais cliniques pédiatriques sont assez limités mais la plupart d'entre eux ont donné des résultats encourageants [19]. Les résultats de ces études sont résumés dans le Tableau VI. L'étude de Kieran et al avait montré la faisabilité d'un protocole comprenant 4 agents (le thalidomide, le célécoxib, l'étoposide et le cyclophosphamide) pour une durée de 6 mois chez des patients avec des tumeurs réfractaires ou en rechute et apportait les premières preuves d'efficacité [100]. Utilisant un protocole d'administration similaire mais sans thalidomide, André et al. ont confirmé la faisabilité d'un tel traitement mais son efficacité semblait moindre que celle du protocole de Kieran [101]. Une comparaison des combinaisons célécoxib–cyclophosphamide et célécoxib vinblastine n'a pas montré de différence d'efficacité significative entre les 2 régimes. En revanche, les 2 traitements étaient bien tolérés [102]. Sterba et collaborateurs rapportent un essai clinique sur des enfants atteints de tumeurs solides et réfractaires au traitement. Ils ont utilisé la combinaison de 4 drogues de manière métronomique appelée COMBAT (Combined oral maintenance Biodifferentiating and anti-angiogenic therapy) où le celecoxib était administré avec de l'acide rétinoïque de l'étoposide et du témozolomide [74]. En 2012, une seconde étude utilisant cette même combinaison comprenant 74 enfants a confirmé ces résultats [103]. Plus récemment, Choi et al, ont montré l'intérêt d'une combinaison semblable à celle utilisée par Sterba comme traitement d'entretien des tumeurs cérébrales à haut-risque de rechute chez 10 patients, tous âgés de moins de 5 ans, qui ont débuté, peu après une chimiothérapie à hautes doses, une chimiothérapie métronomique reposant sur l'utilisation de la combinaison de ces mêmes drogues, plus de la cyclophosphamide [75].

Deux études d'André et collaborateurs ont testé les combinaisons métronomiques Etoposide, Cyclophosphamide, Celecoxib et Vinblastine, Cyclophosphamide, Methotrexate, Celecoxib, sur des enfants et des adolescents

souffrant de cancers réfractaires aux traitements conventionnels. Ces études ont montré que les deux traitements étaient bien tolérés, avec une toxicité minimale et permettant une stabilisation de la tumeur [101-104].

Peu d'études rapportent à ce jour l'emploi de la fluvastatine selon la méthode métronomique mais on peut citer une étude clinique de phase II incluant des enfants souffrant des tumeurs cérébrales (comprenant des astrocytomes de bas et haut grade) traités avec une combinaison métronomique incluant les médicaments suivants : Thalidomide, Carboplatine, Vincristine, Fluvastatine. Les auteurs ont décrit une augmentation de la survie des patients, une diminution du volume tumoral, et une amélioration de leur qualité de vie [105].

Une autre étude a permis de mettre en évidence des cibles du celecoxib et de la fluvastatine dans les astrocytomes pilocytiques, et de démontrer l'effet synergique de ces deux molécules in vitro sur les glioblastomes et les astrocytomes pilocytiques. Elle a pu tester la combinaison de ces deux drogues durant 18 mois sur une patiente souffrant d'un Astrocytome Pilocytique multifocal réfractaire à la chimiothérapie conventionnelle. Les deux drogues ont été administrées oralement et de manière métronomique selon les conditions suivantes : 200 mg de celecoxib 2 fois par jour et 2 mg/kg/jour de fluvastatine pendant 2 semaines toutes les 4 semaines avec une augmentation de la dose jusqu'à 8 mg/kg/jour. Ce traitement s'est avéré bénéfique : il a été bien toléré et a conduit à une régression significative de la tumeur [19]. Comme attendu, les effets anti-tumoraux connus de ces deux drogues, comme l'arrêt du cycle cellulaire et l'induction de l'apoptose, ont été mis en évidence. Ainsi, l'utilisation de cette combinaison non-toxique et peu coûteuse, utilisant la stratégie du "drug repositioning", utilisée en clinique de manière métronomique, pourrait être une nouvelle stratégie thérapeutique prometteuse [106].

De plus, une étude testant l'association de l'atorvastatine et du celecoxib sur des cellules de cancer du côlon a également rapporté cet effet synergique. L'atorvastatine et le celecoxib ont entraîné l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules de deux lignées de cancer du côlon et ces effets étaient plus amplifiés lors de la combinaison [107,108].

En outre Traoré et al. ont évalué un schéma associant vincristine, cyclophosphamide, méthotrexate et acide valproïque au Mali [109]. Ainsi, nous avons proposé d'étudier une combinaison de 2 agents de chimiothérapie administrés

de façon métronomique auquel sera ajouté de l'acide valproïque dont les propriétés anticancéreuses et anti-angiogénique ont été démontrées récemment. L'acide valproïque peut jouer un rôle anti-tumoral comme ça a été démontré dans le neuroblastome et le rétinoblastome où il peut sensibiliser les cellules cancéreuses à la chimiothérapie ou à la radiothérapie [110,111].

Au total, l'analyse des études pédiatriques récentes, s'intéressant à l'utilisation de la chimiothérapie métronomique avec des protocoles de traitement très variés, montre un intérêt indiscutable de cette approche. Elle confirme, en effet la possibilité de contrôler pour des périodes prolongées des maladies réfractaires aux traitements oncologiques et l'intérêt d'utiliser des associations de plusieurs agents [15].

Chez la population adulte, une étude italienne de phase II de Colleoni a porté sur 64 patientes présentant un cancer du sein métastatique traités par un protocole comprenant du méthotrexate et du cyclophosphamide [112]. Une autre étude phase III de l'EORTC (l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer) comparant le schéma CMF « classique » (cyclophosphamide à 100 mg/m², per os, de j1 à j14) au CMF « modifié » (cyclophosphamide en injectable à 600 mg/m² par trois semaines) dans le traitement du cancer du sein avancé a objectivé que le premier schéma avait de meilleurs taux de réponse et de survie [98]. D'autres travaux publiés par Hennessy et al. ont objectivé une augmentation de l'index thérapeutique après traitement des cancers du sein par capécitabine à une dose de 2 000 mg/m² par jour par rapport à des doses plus élevées [113]. Récemment, un essai de phase II du SWOG présenté à l'Asco 2010 a étudié l'association d'endoxan (dose fixe de 100 mg/j, pendant 14 jours toutes les trois semaines) et de capécitabine (dose fixe de 1 500 mg, deux fois par jour, pendant 14 jours toutes les trois semaines) chez 112 patientes présentant un cancer du sein métastatique. Une autre étude phase II de Kesari et al. a étudié la faisabilité d'un protocole qui a consisté en l'administration de faibles doses d'étoposide (35 mg/m² par jour pendant trois semaines) en alternance avec le cyclophosphamide (2 mg/kg par jour pendant trois semaines) en association avec les prises quotidiennes de thalidomide et célécoxib chez des adultes lourdement prétraités pour des gliomes malins [114].

Tableau VI : Etudes pédiatriques utilisant le concept de chimiothérapie métronomique.

chimiothérapie	patients	Résultats	Référence
Célécoxib Vinblastine	Tumeurs réfractaires / rechutes	RC : 0/17 RP : 0/17 MS:9/17 dont 3 > 6 mois MP : 8/17	Stempak et al.
Célécoxib Cyclophosphamide	Tumeurs réfractaires / rechutes	RC : 0/16 RP : 0/16 MS : 7/16 dont 1 > 6 mois MP : 9/16	
Thalidomide Célécoxib Etoposide Cyclophosphamide	Tumeurs réfractaires / rechutes	RC : 0/20 RP : 3/20 MS : 10/20 dont 7 > 6 mois MP : 8/20	Kieran et al.
Acide rétinoïque Témzolomide Etoposide Célécoxib	Tumeurs réfractaires / rechutes ou tumeurs à haut risque de rechute	RC : 3/22 MS : 11/22 dont 10 > 6 mois MP : 4/22	Sterba et al.
Célécoxib Acide rétinoïque Témzolomide Etoposide Cyclophosphamide	Age < 5 ans et tumeurs cérébrales réfractaires / rechute ou tumeurs cérébrales à haut risque de rechute	RC : 0/10 RP : 2/10 MS : 6/10 dont 6 > 6 mois MP : 2/10	Choi et al.
Célécoxib Etoposide Cyclophosphamide	Tumeurs réfractaires / rechutes ou tumeurs à haut risque de rechute	RC : 0/17 RP : 0/17 MS : 12/17 dont 6 > 6 mois MP : 5/17	André et al.

Les patients pour lesquels le traitement par chimiothérapie métronomique a été utilisé comme traitement d'entretien en cas de réponse complète préalable et qui ont maintenu le statut de réponse complète sont considérés comme ayant une maladie stable dans le tableau. Pour l'étude de Stempack et al. Les critères de maladie stable n'étaient pas donnés, nous l'avons fixé à « supérieur à 8 semaines ». RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; MS : maladie stable ; MP : maladie progressive.

Au sein du centre d'hématologie et oncologie pédiatrique de Fès, tous les patients ont reçu le même protocole qui associe 3 molécules : cyclophosphamide, étoposide et l'acide valproïque. Durant notre période d'étude, les 18 patients inclus ont reçu au total 91 cycles avec une médiane de 5 cycles, un minimum de 1 cycle et un maximum de 22 cycles. Ce protocole a été respecté chez 12 patients (66,7%), alors que 6 patients (33,33%) ont été mis sous étoposide injectable durant 1 à 13 cycles puis ils sont passés à la voie orale en raison de la non disponibilité initiale de la forme orale. Les intervalles intercures ont été respectés chez tous les patients sauf dans 7 cycles qui ont été retardés d'une semaine chacun en raison : d'une neutropénie chez 3 patients et des épisodes infectieux (otite, infection respiratoire) chez un 4^{ème} patient. Par ailleurs, les doses ont été respectées chez tous les patients.

4. TRAITEMENTS ASSOCIES :

4.1. Association aux thérapies anti-angiogéniques :

Il a été démontré in vitro que l'action antiproliférative de plusieurs cytotoxiques est supprimée en cas de forte concentration du VEGF dans l'environnement tumoral. Par ailleurs, ces molécules cytotoxiques permettent une régulation de l'expression du VEGF dans la cellule tumorale, ce qui expliquerait une augmentation de l'index thérapeutique en associant une chimiothérapie à une thérapie anti-angiogénique [17].

Dans le but d'une optimisation de l'efficacité thérapeutique, des combinaisons de la chimiothérapie métronomique et d'autres thérapies anti-angiogéniques ont été évaluées [115]. Plusieurs modèles précliniques ont permis de montrer l'intérêt en oncologie pédiatrique de la chimiothérapie métronomique seule ou en association à la thérapie anti-angiogénique pour le traitement de neuroblastomes, de néphroblastomes ou encore d'hépatoblastomes [116,117]. Par exemple, Klement et collaborateurs ont montré que l'efficacité de cette stratégie augmentait lorsque l'agent chimiothérapeutique était administré en association avec d'autres médicaments comme des anti-angiogéniques. Pour cela, ils ont testé deux drogues sur des modèles murins sous-cutanés de neuroblastomes (2 lignées humaines différentes). La première drogue était la vinblastine, un agent anti-mitotique et la deuxième le DCI01, bloquant les fonctions d'un des récepteurs du VEGF. Ils ont constaté que l'administration de ces drogues seules et à faibles doses permettait une régression de la tumeur. En revanche, l'administration de la combinaison de ces deux drogues de manière régulière, à faibles doses a permis une meilleure régression de la tumeur et une apoptose des cellules endothéliales beaucoup plus élevée [82]. D'autres résultats in vitro ont confirmé ces données [118,119]. De même, Soffer et al. ont montré que l'association de topotécan administré 5 jours sur 7 à un anticorps anti-VEGF permettait de supprimer l'apparition de métastases chez des souris greffées avec des tumeurs de Wilms alors que les traitements par anti-VEGF ou topotécan seuls ne faisaient que limiter la croissance tumorale locale et de façon moins prolongée [15,116]. Ainsi, le cyclophosphamide en association avec un autre anti-angiogénique (TNP-470) a

permis de traiter 32 parmi 38 cas de tumeurs à potentiel agressif chez des souris xénogreffés [115].

La contribution de ces études cliniques prometteuses a permis le passage de chimiothérapie métronomique à une phase d'essai clinique permettant de confirmer le bénéfice attendu de ce concept [17].

4.2 Association à l'hormonothérapie :

Une étude phase II randomisée publiée par Bottini et al. a évalué l'activité du létrozole associé au cyclophosphamide (50 mg/j pendant six mois) en comparaison avec le létrozole seul chez 114 patientes âgées traitées pour cancers du sein hormonosensibles. Le taux de réponse objectif était de 87% dans le bras association versus 71% dans le bras létrozole seul. Les auteurs ont démontré également que la réduction de l'expression de Ki 67 et du VEGF a été significativement plus importante en cas d'association de cyclophosphamide au létrozole et ont conclu au bénéfice du cyclophosphamide métronomique associé à l'hormonothérapie [120]. D'autres travaux ont rapporté l'intérêt de la chimiothérapie métronomique dans les cancers du sein hormonosensibles. Ainsi, une analyse multivariée des caractéristiques de 153 patients ayant présenté une réponse clinique prolongée, suite à un traitement par cyclophosphamide et méthotrexate, a objectivé une corrélation significative entre le statut récepteurs hormonaux positifs et le bénéfice clinique prolongé lié au traitement [121]. Ces résultats pourraient être expliqués, en outre, par le caractère biologique peu agressif de la maladie hormonosensible, mais aussi par l'effet de ce schéma thérapeutique sur les facteurs de croissance tumoraux entravant ainsi la progression de la maladie en cas d'hormono-résistance [17].

4.3 Association à la radiothérapie :

Une étude prospective de phase I-II non randomisée a été réalisée en utilisant l'étoposide administré par voie orale à une dose de 50 mg par jour pendant 13-27 jours en concomitance avec la radiothérapie hyperfractionnée (1,2 Gy deux fois par jour) chez 17 cas de carcinome épidermoïde non résecable de la tête et du cou. Un taux de réponse globale de 80% et de réponse complète de 47% ont été observés. Les auteurs ont conclu à l'efficacité du protocole avec un profil de toxicité bien tolérable [122]. Dans un autre essai de phase III de l'EORTC et l'Institut national du cancer du Canada (INCC), l'administration quotidienne du témozolomide (75 mg/m² par jour) en concomitance avec la radiothérapie suivis par un traitement de maintien par la même molécule a allongé la survie médiane des patients atteints de glioblastome à 15 mois comparativement à 12 mois dans le bras radiothérapie seule. Cet essai a conduit à un nouveau standard dans le traitement des glioblastomes [123].

5. EVALUATION DES PATIENTS ET REPONSE AUX TRAITEMENTS :

Le potentiel de la chimiothérapie métronomique a été rapporté dans plusieurs articles. Dans l'étude publiée par Sterba et al. Neuf patients sur 14 avec une maladie en rechute ont eu une stabilisation voire une régression de leur maladie, pour des durées parfois plus longues que celles obtenues avec les traitements conventionnels [15,74].

Dans l'étude de Choi et al. 10 patients porteurs de tumeurs cérébrales à haut risque de rechute, tous âgés de moins de 5 ans, ont débuté, peu après une chimiothérapie à hautes doses, une chimiothérapie métronomique reposant sur l'utilisation de 5 agents (Célécoxib, Acide rétinoïque, Témzolomide, Etoposide et Cyclophosphamide). Huit patients, dont 6 ayant des maladies métastatiques, ont eu au moins une maladie stabilisée avec un recul de 20 mois et les 10 patients ont été tous vivants [75]. Dans une étude de phase III comparant l'utilisation d'une chimiothérapie à hautes doses avec un traitement oral métronomique d'entretien (par trifosfamide, étoposide, idarubicin) chez 93 patients porteurs de sarcomes des tissus mous, Klingebiel et al. ont montré que la chimiothérapie métronomique a permis d'obtenir une survie globale à 5 ans statistiquement significativement meilleure (52% vs 27%, $p = 0,03$) [75]. l'étoposide a été utilisé en monothérapie par voie orale, a permis d'obtenir un taux de réponse objective de 79% et en association au cyclophosphamide un taux de réponse de 25% avec toxicité acceptable chez des patients ayant des carcinomes pulmonaires à petites cellules disséminés [90]. Par ailleurs, son utilisation à petites doses quotidiennes en phases palliatives a abouti à un taux de bénéfice clinique de 43% chez des patients traités pour un sarcome à un stade avancé [85].

Dans un essai de phase II traitant des patients pour glioblastome récurrent par témozolomide, la survie à six mois sans progression était de 32,5% et la survie globale de six mois était de 56% [79]. Un essai phase III comparant le purinéthol oral versus injectable dans la leucémie lymphoïde aiguë a objectivé une amélioration significative de la survie globale à six ans de 90 à 94% sous purinéthol métronomique [80]. L'administration de la vinblastine a permis l'obtention de deux

réponses partielles et sept stabilités parmi 20 tumeurs solides réfractaires au traitement standard [81].

Chez la population adulte, plusieurs études réalisées sur la chimiothérapie métronomique chez des patientes porteuses de cancer du sein. Une étude italienne de phase II de Colleoni a porté sur 64 patientes traitées par un protocole comprenant du méthotrexate et du cyclophosphamide. Des résultats intéressants ont été rapportés, avec deux réponses complètes et 12 partielles, pour un taux de réponse de 20%, un taux de bénéfice clinique de 30% et aucune toxicité importante [112].

D'autres travaux publiés par Hennessy et al. ont objectivé une augmentation de l'index thérapeutique après traitement des cancers du sein par capécitabine à une dose de 2 000 mg/m² par jour par rapport à des doses plus élevées [113]. Une étude de phase II du méthotrexate et de cyclophosphamide chez des patientes prétraitées pour cancer du sein métastatique rapporte un taux de réponse de 19% et une stabilité à six mois de 13% [124]. Green et al. avaient proposé une efficacité supérieure du taxol hebdomadaire par rapport au taxol toutes les trois semaines dans le traitement néoadjuvant des cancers du sein. Ce concept a été confirmé par Sparano et al. après publication des résultats de son étude qui a objectivé une augmentation significative de la survie sans progression à cinq ans dans le bras paclitaxel hebdomadaire [125]. Une autre étude phase III de l'EORTC comparant le schéma CMF « classique » (cyclophosphamide à 100 mg/m², per os, de j1 à j14) au CMF « modifié » (cyclophosphamide en injectable à 600 mg/m² par trois semaines) dans le traitement du cancer du sein avancé a objectivé que le premier schéma avait de meilleurs taux de réponse et de survie [98].

Une étude italienne sur le cancer du sein métastatique traité par cyclophosphamide, capécitabine et bévacizumab par voie orale a objectivé des résultats positifs avec 2% de réponse complète, 46% de réponse partielle et 41% de maladie stable [126]. Récemment, un essai de phase II d'une association d'endoxan et de capécitabine a montré des résultats très intéressants. Ainsi, les patientes traitées en première, deuxième ou troisième ligne ont présenté des taux de réponse objective équivalents: 32, 40 et 45% respectivement [127]. Selon Man et al. le cyclophosphamide métronomique (10-40 mg/kg par jour) a permis de retarder la croissance tumorale et de prolonger la survie sans métastases des souris nues xénogreffées de cancer du sein, du côlon ou de mélanomes [128].

Une étude phase II de Kesari *et al.* a étudié la faisabilité d'un protocole de chimiothérapie métronomique chez des adultes lourdement prétraités pour des gliomes malins. Le protocole a consisté en l'administration de faibles doses d'étoposide en alternance avec le cyclophosphamide en association avec de thalidomide et célécoxib. Une médiane de survie sans récurrence de 14 semaines a été notée, avec un taux de 11% de réponse objective et de 59% de stabilité [114].

Au cours des 5 dernières années, plusieurs essais cliniques ont étudié l'efficacité et la toxicité de la chimiothérapie métronomique dans une variété de cancers humains [129]. Ces modalités thérapeutiques ont déjà été évaluées dans des protocoles cliniques (cancer de la prostate, cancer du rein, mélanome, cancer de l'ovaire) en utilisant le cyclophosphamide, le méthotrexate, le témozolomide [46]. Bien qu'il existe une variabilité dans les résultats, ces études ont clairement montré que cette stratégie thérapeutique représente une alternative intéressante, soit comme traitement de première intention ou traitement d'entretien [46].

Dans notre étude nous avons utilisé l'association cyclophosphamide, étoposide et l'acide valproïque. Parmi les 9 patients (38,9%) éligibles pour l'évaluation après 4 mois de traitement par chimiothérapie métronomique, 3 cas (16,7%) ont obtenu une stabilisation de la maladie, 2 cas (11,1%) ont obtenu une réduction tumorale et 4 cas ont progressé sous chimiothérapie métronomique (22,2%). Parmi les 9 autres patients non éligibles (61,1%), 5 patients sont décédés avant d'atteindre le 4^{ème} cycle, un patient est perdu de vue et les 3 autres patients n'ont pas encore reçus le 4^{ème} cycle pour pouvoir être évalué. En aucun cas, la rémission complète n'a été obtenue durant notre étude.

6. MARQUEURS PREDICTIFS DE L'EFFICACITE D'UN TRAITEMENT METRONOMIQUE :

L'évaluation de la réponse aux traitements métronomiques par des marqueurs biologiques reste un problème considérable. Pour répondre à cette question, plusieurs travaux ont étudié le rôle des cellules endothéliales circulantes ainsi que leurs cytokines régulatrices dans l'évaluation de cette réponse tumorale [17]. Les dosages des cellules endothéliales circulantes et de cellules endothéliales périphériques (CEC et CEP) semblent être des marqueurs potentiels [130]. Ainsi, les CEC étaient élevées lors des rechutes et progressions tumorales dans l'étude de André et al. mais le nombre faible de patients et l'hétérogénéité des pathologies sous-jacentes ne permettent pas de tirer de conclusions. Néanmoins, il est actuellement accepté que le dosage des CEC permet de différencier les cellules matures circulantes vivantes et apoptotiques qui sont les marqueurs de lésions endothéliales, des cellules endothéliales progénitrices qui refléteraient la néo-angiogenèse en cours [101,130,131]. Leurs valeurs pronostiques respectives doivent être confirmées et les standards des méthodes de dosages de ces marqueurs doivent être établis de manière consensuelle [131]. Les équipes de Kerbel et de Bertolini ont évalué le taux de cellules endothéliales et de cellules endothéliales périphériques dans le sang périphérique de 81 patientes présentant un cancer du sein métastatique traité par chimiothérapie associant cyclophosphamide et méthotrexate selon un schéma métronomique. Les auteurs ont démontré qu'un taux de cellules endothéliales périphériques supérieur à 11/ μ l était associé à une meilleure survie sans progression et à une meilleure survie globale [132]. Par conséquent, la mesure des cellules endothéliales pourrait avoir un rôle en tant que biomarqueur pour le suivi ainsi que la détermination de la dose biologique optimale de ces traitements [133]. Toutefois, il n'y a aucun consensus sur les méthodes de dosage de ces cellules.

L'intérêt de la thrombospondine (TSP1) et du VEGF comme marqueur décisif de la réponse pro- ou anti-angiogénique a été souligné dans quelques modèles cliniques de thérapie métronomique. Le taux de TSP1 sérique a été proposé également pour déterminer la dose faible optimale pour le cyclophosphamide métronomique par exemple [16]. Dans l'étude de Kieran et al. [100], des facteurs angiogéniques sériques ont été mesurés (VEGF, bFGF,

endostatin et thrombospondin), seul le taux de thrombospondin au début du traitement était corrélé avec une réponse prolongée au traitement. Cette corrélation n'a pas été retrouvée dans l'étude de Stempack et al. [74].

Plusieurs autres cytokines angiogéniques (*basic fibroblastic growth factor, soluble vascular cell adhesion molecule, soluble intercellular cell adhesion molecule, endostatin*) ont été étudiées chez les patients pour évaluer la réponse de ces thérapies, bien qu'aucun facteur n'ait uniformément corrélé avec la réponse tumorale [134].

Récemment, quelques travaux étudiant les associations de chimiothérapie métronomique aux thérapies ciblées anti-angiogéniques ont proposé l'intérêt du dosage de l'ADN tumoral circulant comme biomarqueur de la réponse au traitement. Ces équipes ont vu une réduction maximale du taux d'ADN circulant dans les groupes de combinaison de la chimiothérapie métronomique avec les thérapies anti-angiogéniques [135].

Dans notre contexte marocain nous ne disposons pas encore de la possibilité du dosage de ces marqueurs.

7. TOXICITE ET EFFETS SECONDAIRES :

La plupart des études publiées montrent une très bonne tolérance clinique et biologique immédiate [97,100]. Ainsi, la chimiothérapie métronomique ouvre la possibilité de traiter des cancers résistants en changeant de cible, tout en utilisant des agents de chimiothérapie traditionnelle. Ces traitements sont par ailleurs beaucoup mieux tolérés en raison des doses utilisées et ne requièrent pas de recours systématique à des traitements de support (antibiothérapie, antiémétiques multiples, facteurs de croissances hématopoïétiques...) pour faire face aux complications iatrogènes [15]. Les effets secondaires immédiats de la chimiothérapie métronomique sont rares et lorsqu'ils surviennent sont souvent de grade 1 ou 2 (fatigue, nausées, vomissements, anémie et leuconeutropénie) [73]. En revanche, un traitement prolongé aboutissant à des durées d'exposition longues avec des doses cumulées élevées, peut être à l'origine de risques potentiels qu'il faudrait prendre en considération. Une étude minutieuse de toxicités, inhabituelles ou nouvelles, aiguës (hypertension artérielle, problèmes de thromboses veineuses, hémorragies) ou à long terme (altération de la croissance, leucémies secondaires, cystites hémorragiques) doit être mise en place [136,137]. En effet, un traitement prolongé par l'étoposide ou le temozolomide peut mener au développement de leucémies secondaires. Un cas d'hématome sous-dural a été rapporté chez un enfant traité pour médulloblastome par chimiothérapie métronomique prolongée. L'altération de la croissance peut être secondaire aux effets inhibiteurs de l'angiogenèse [15]. La toxicité est plus prononcée en cas d'association de la chimiothérapie métronomique à d'autres agents notamment au bévacizumab. Cependant, les essais étudiant la combinaison de la chimiothérapie métronomique au bévacizumab sont peu nombreux et il est difficile d'en tirer des conclusions quant à leur profil de tolérance [58]. Enfin, la prise orale de tels médicaments laissait entrevoir la possibilité de traitement à domicile, contribuant, avec la moindre toxicité, à l'amélioration de la qualité de vie des patients [43].

Dans notre étude sur le plan clinique la chimiothérapie métronomique a été bien tolérée chez 15 patients (83,3%). Par ailleurs :

- un cas de rhabdomyosarcome (5,6%) a présenté des otites et des infections respiratoires à répétition.
- Deux cas (un cas de sarcome d'Ewing et un cas de neuroblastome) (11,1%) ont présenté une toxicité digestive sous forme de mucite.

Sur le plan biologique, 5 patients (27,8%) ont présenté une toxicité hématologique sous forme de neutropénie dans 4 cas (22,2%) et une anémie associée à une thrombopénie dans un cas (5,6%).

8. CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE VERSUS CHIMIOThERAPIE CONVENTIONNELLE :

La chimiothérapie selon qu'ils s'agissent de la conventionnelle ou la métronomique s'attaque non seulement aux cellules cancéreuses mais aussi aux cellules saines. Les mêmes agents cytotoxiques classiques qui sont utilisés dans les 2 types peuvent être utilisés pour inhiber la prolifération cellulaire endothéliale et donc l'angiogénèse tumorale. Néanmoins, les doses usuelles (relativement élevée) de la chimiothérapie conventionnelle requièrent une administration intermittente de trois à quatre semaines vu sa toxicité importante. Au cours de cette période nécessaire à la récupération, la prolifération cellulaire et la néovascularisation tumorale reprennent. En revanche, la chimiothérapie métronomique se réfère à l'utilisation d'agents de faibles doses avec une administration plus fréquente (souvent tous les jours) qui implique une toxicité réduite et cible les cellules endothéliales plutôt que la prolifération des cellules tumorales (figure 28) [16].

De surcroît, une étude menée par Browder et collaborateurs a montré que la résistance à la chimiothérapie conventionnelle pouvait être supprimée en administrant l'agent chimiothérapeutique à plus faible dose, plus fréquemment et sur une longue durée. Pour le démontrer, ils ont évalué les effets anti-angiogéniques de la cyclophosphamide, un agent alkylant, dans un modèle murin sous-cutané de cancer du poumon de Lewis et de carcinome du sein. Ils ont constaté qu'en administrant la cyclophosphamide plus fréquemment (plusieurs fois par semaine), à plus petites doses (1/3 de la dose maximale tolérée) et sans pause, la résistance au traitement était diminuée en comparaison d'une administration donnée de manière conventionnelle [44].

Les coûts des molécules de chimiothérapie orale sont d'habitude plus élevés que ceux des chimiothérapies parentérales correspondantes. Cependant, tous les différents coûts indirects associés, notamment les équipements nécessaires pour la perfusion veineuse et le besoin d'une présence médicale et paramédicale dans un milieu hospitalier, suggèrent une meilleure rentabilité de la chimiothérapie métronomique. Ainsi, ce traitement pourrait constituer une bonne alternative thérapeutique de différents cancers [17].

Ce type de traitement a rapidement suscité un vif intérêt et beaucoup d'espoir car il présente de nombreux avantages théoriques par rapport aux traitements conventionnels :

- Pas de limitation à certains types histologiques de tumeur car toutes les tumeurs solides, ou presque, sont dépendantes du maintien d'une micro-vascularisation fonctionnelle.
- Impact immédiat sur un grand nombre de cellules tumorales car à l'opposé des tissus normaux, dans les tumeurs, chaque micro-vaisseau approvisionne plusieurs centaines de couches de cellules tumorales.
- Apparition moins rapide de résistance car la cellule endothéliale, en tant que cible, est génétiquement plus stable et semble donc moins sujette au développement de résistances aux traitements qu'une cellule tumorale [14].
- Administration par voie orale à domicile et donc une meilleure qualité de vie.
- Moindre coût (le traitement à domicile sans assistance médicale économise des frais supplémentaires).
- Administré à de faibles doses impliquant moins d'effets secondaires, une faible toxicité et donc bonne tolérance.

Tableau 7 : Tableau comparatif entre les principales caractéristiques de la chimiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie métronomique.

	Chimiothérapie conventionnelle	Chimiothérapie métronomique
Mécanisme d'action	Direct par induction de la mort de cellules tumorales	Indirect par blocage de l'angiogenèse tumorale Restauration de la réponse immune antitumorale Induction de la dormance tumorale
Cible	Cellules tumorales en division	Cellules endothéliales, TPS-1, HIF, Treg, cellules dendritiques
Protocole	Périodique : souvent toutes les 3 semaines	Continu : quotidien ou hebdomadaire
Dose	Dose maximale tolérée (DMT) Petites doses (souvent 1/3 à 1/10 de DMT)	Petites doses (souvent 1/3 à 1/10 de DMT)
Effets secondaires	Recours aux traitements de support plus fréquent	Recours aux traitements de support moins fréquent
Évaluation	Critères d'évaluation bien établis	Critères d'évaluation en cours d'études : taux des cellules endothéliales périphériques, de TSP1, VEGF, cytokines, ADN tumoral et imagerie Fonctionnelle

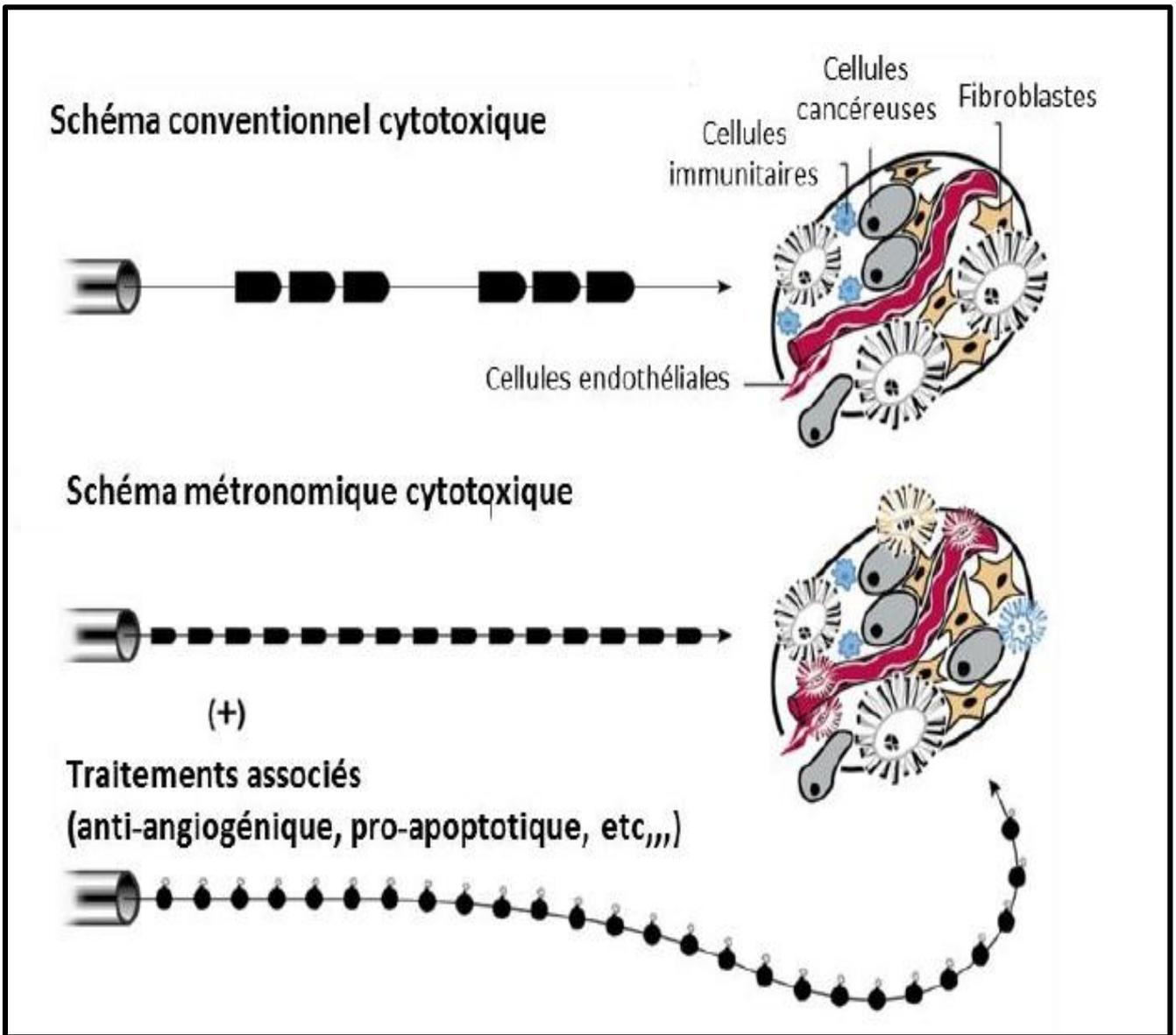


Figure 31 : Chimiothérapie métronomique versus chimiothérapie conventionnelle.
[42]

9. CONTROLE TUMORAL A LONG TERME :

Des données de recherche fondamentale suggèrent que l'incubation in vitro avec des médicaments anticancéreux pour une longue période peut mener à une pharmacodépendance des lignées tumorales. Une période de pause thérapeutique avec retrait de l'agent anticancéreux aboutit à l'inhibition de la croissance tumorale et l'induction de la mort des cellules cancéreuses dépendantes. Ce processus de « privation de dépendance » pourrait expliquer l'intérêt de pauses thérapeutiques lors de la chimiothérapie métronomique pouvant prolonger la réponse tumorale au traitement. D'autres investigations précliniques et cliniques sont obligatoires pour une meilleure caractérisation et confirmation de l'effet de privation de dépendance dans le contrôle tumoral [45].

10. Problème d'échappement au traitement :

Des travaux précliniques, et certaines données cliniques, suggèrent la possibilité d'émergence de résistances aux anti-angiogéniques, selon trois mécanismes principaux :

- la sélection de mutants cellulaires tumoraux résistant à l'hypoxie, moins dépendants de l'angiogénèse tumorale ;
- l'enrichissement tumoral progressif, à mesure que les néovaisseaux immatures « dépérissent » sous l'effet du traitement, en vaisseaux matures, couverts de péricytes, moins sensibles aux anti-angiogéniques ;
- la redondance, notamment aux stades avancés des cancers, des facteurs de croissance pro-angiogéniques [17].

Conclusion

La chimiothérapie métronomique allie innovation scientifique, médicale et sociale et permet de générer des traitements anticancéreux à la fois peu coûteux, peu toxiques et faciles à administrer.

Il existe peu d'études faisant référence à son utilisation en oncologie pédiatrique. Mais malgré le peu de données disponibles, elle semble avoir sa place et elle a fait preuve de résultats prometteurs dans la stabilisation, voire même la régression tumorale, la réduction du risque de chimiorésistance, la possibilité d'association aux autres anti-angiogéniques ainsi qu'à la radiothérapie, et à l'amélioration de la qualité de vie à un moindre coût avec une faible toxicité et une bonne tolérance. Il semble néanmoins que les indications ne sont pas bien définies et donc l'introduction d'une chimiothérapie métronomique a été indiquée au cas par cas. L'objectif ultime est de guérir plus d'enfants à moindre coût avec des toxicités acceptable.

Ce travail montre :

- La faisabilité, l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de la chimiothérapie métronomique chez des enfants porteurs de tumeurs solides.
- L'amélioration de la qualité de vie.

En somme, les résultats déjà obtenus par la chimiothérapie métronomique doivent nous pousser à explorer davantage son potentiel. Ainsi, dans les années à venir, la confirmation définitive ou l'invalidation de l'intérêt de l'introduction de la chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique sera plus clair.

Résumé

La chimiothérapie métronomique est une forme de traitement qui consiste à administrer de faibles doses de chimiothérapie quotidiennes, fréquentes et par voie orale. Elle permet d'empêcher la croissance et d'entraîner la destruction tumorale. L'utilisation de faibles doses de chimiothérapie permet de minimiser les toxicités qui lui sont habituellement associées.

Notre étude est prospective portant sur les enfants atteints de tumeurs solides ou maladie de hodgkin et bénéficiant d'une chimiothérapie métronomique, colligés au sein de l'unité d'hémato-oncologie du service de pédiatrie, CHU Hassan II-Fès, sur une période de 20 mois (du 1^{er} juillet 2014 au 29 février 2016). Notre objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la chimiothérapie métronomique.

Nous avons colligé 18 patients âgés entre 2 et 14 ans avec une moyenne d'âge de 8 ans. Il s'agit de neuroblastomes et d'ostéosarcomes dans 5 cas (27,8%) chacun, de sarcomes d'Ewing dans 3 cas (16,6%), de rhabdomyosarcomes dans 2 cas (11,1%), de rétinoblastomes, de néphroblastomes et de médulloblastomes dans 1 cas (5,6%) chacun. Les métastases sont présentes au diagnostic chez 13 patients (72,2%). La chimiothérapie métronomique a été administrée en 1^{ère} ligne dans 11,1% des cas, elle a été indiquée suite à une progression de la maladie dans 50% des cas, une rechute dans 27,8% des cas, un refus de la chimiothérapie conventionnelle dans 11,1% des cas, et suite à une résistance au traitement dans 11,1% des cas. Le Protocole thérapeutique associe les cyclophosphamides, l'étoposide et l'acide valproïque par voie orale. Il a été bien toléré chez 15 patients (83,3%). Une toxicité hématologique a été notée dans 27,8%, digestive dans 11,1% des et un cas (5,6%) a présenté des infections. La qualité de vie a varié entre 30 et 100%. L'évolution a été marquée par une rémission partielle dans 2 cas (11,1%), une stabilité des lésions dans 2 cas (11,1%), une progression dans 2 cas (11,1%) et la survenue du décès dans 8 cas (44,4%). trois patients (16,7%) sont en cours d'évaluation et un cas (5,6%) est perdus de vue.

La chimiothérapie métronomique allie innovation scientifique, médicale et sociale et permet de générer des traitements anticancéreux à la fois peu coûteux, peu toxiques et faciles à administrer, ces résultats doivent nous pousser à explorer d'avantage son potentiel.

ABSTRACT

The metronomic chemotherapy is a shape of treatment which consists in administering low daily, frequent doses of chemotherapy and by oral route. It allows to prevent the growth and to entrain the tumoral destruction. The use of low doses of chemotherapy allows to minimize the toxicity which are usually associated with it.

Our study is forward-looking concerning the children affected by solid tumors or disease of Hodgkin and benefiting from a metronomic chemotherapy, brought together within the unit of hematology-oncology of the department of paediatrics, CHU HASSAN II-FÈS, over a period of 20 months (from July 1st, 2014 till February 29th, 2016). Our objective is to estimate the efficiency and the safety of the metronomic chemotherapy.

We brought together 18 patients between 2 and 14 years old with a mean age of 8 years. It is about neuroblastomas and about osteosarcomas in 5 cases (27,8 %) each, of sarcomas of Ewing in 3 cases (16,6 %), of rhabdomyosarcomas in 2 cases (11,1 %), of retinoblastomas, nephroblastomas and medulloblastomas in 1 case (5,6 %) each. The metastases are present in the diagnosis at 13 patients (72,2 %). The metronomic chemotherapy was administered in 1st line in 11,1 % of the cases, it was indicated further to a progress of the disease in 50 % of the cases, a relapse in 27,8 % of the cases, a refusal of the conventional chemotherapy in 11,1 % of the cases, and further to a resistance to the treatment in 11,1 % of the cases. The therapeutic Protocol associates cyclophosphamides, etoposide and the acid valproïque By oral route. (83,3 %) was tolerated well at 15 patient's. A hematological toxicity was noted in 27,8 %, digestive in 11,1 % of and a case (5,6 %) presented infections. The quality of life varied between 30 and 100 %. The evolution was marked by a partial remission in 2 cases (11,1 %), a stability of the hurts in 2 cases (11,1 %), a progress in 2 cases (11,1 %) and the arisen of the death in 8 cases (44,4 %). Three patients (16,7 %) are in the course of evaluation and a case (5,6 %) is lost sight.

The metronomic chemotherapy allies scientific, medical and social innovation and allows to generate anticancer treatments at the same time little expensive, little toxic and easy to administer, these results have to urge us to explore of advantage its potential.

BIBLIOGRAPHIE :

1. OMS. Cancers de l'enfant: questions-réponses Octobre 2015.
2. D. Mitra, M. Sc.; A. K. Shaw, M. Sc.; K. Hutchings, M. Sc. Évolution de l'incidence du cancer chez les enfants au Canada, 1992–2006 Maladies chroniques et blessures au Canada

Volume 32, no. 3, juin 2012.
3. Les données-l'Institut national du cancer. html4. La cancerologie et l'hématologie pédiatrique au Maroc. Page état des lieux Société marocaine d'Hématologie et d'oncologie pédiatrique. Mis à jour le 10 Janvier 2013
5. Lemerle J, Barsaoui S, Harif M, et al. Le traitement des cancers de l'enfant en Afrique. Travaux du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique. Med Trop 2007; 67: 497-504.
6. Harif M, Traoré F, Hessissen L, Moreira C, Atteby JJ. Challenges for paediatric Oncology in Africa. Lancet Oncol. 2013 ; 14(4):279-81.
7. Hessissen L, Madani A. Pediatric oncology in Morocco: achievements and Challenges. J Pediatr Hematol Oncol. 2012 ; 34 Suppl 1:S21-2.
8. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li CK, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. Lancet Oncol 2013; 14:e104-16.
9. André N, Banavali S, Snihur Y, Pasquier E. Has the time come for metronomics in Low-income and middle-income countries? Lancet Oncol 2013; 14:e239-48.
10. Algire GH. Vascular reactions of normal and malignant tissues In vivo. VII. Observations on vascular reactions in destruction of Tumor homografts. J Natl Cancer Inst 1954;15:483–91.
11. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical Patterns and time trends of cancer incidence and survival Among children and adolescents in Europe

since the 1970s(the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 2004;364:2097–105.

12. André N, Doz F, Leblond P. Pharmacologie en oncologie Pédiatrique : particularités. *Oncologie* 2007;9:778–82.

13. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005;438:967–74.

14. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *New Engl J Med* 2008;358:2039–49.

15. N. Andre^{1*,2}, E. Pasquier³, A. Verschuur¹, J. Sterba⁴, J.-C. Gentet¹, J. Rossler⁵
Chimiothérapie métronomique en oncologie Pédiatrique : effet de mode ou espoir réel ? *Archives de Pédiatrie* 2009;16:1158-1165

16. Kerbel RS, Kamen BA. The antiangiogenic basis of metronomic Chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4:423–36.

17. Zineb Benbrahim¹, Christophe Massard², Omar El Mesbahi¹ Chimiothérapie métronomique en 2011 : Actualités et perspectives *Bull Cancer* vol. Xx • N° x • xxx 2011

18. Carmeliet, P. (2000). "Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis." *Nat Med* 6(4): 389-95.

19. Thèse dirigée par le Pr. Dominique Figarella-Branger soutenue par MERCURIO SANDY. Mise en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques dans les tumeurs gliales et glioneurales de l'enfant. Faculte de médecines de Marseille le 19 décembre 2013

20. Bergers, G. And Benjamin, L. E. (2003). "Tumorigenesis and the angiogenic switch." *Nat Rev Cancer* 3(6): 401-10

21. Eichhorn ME, Strieth S, Dellian M. Antivascular tumor therapy: Recent advances, pitfalls and clinical perspectives. *Drug Resist Updat* 2004;7:125–38.

22. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182–6.

23. Thèse soutenue par Bahi Zamouri hemangioendotheliome épithelioide étude descriptive et étude de cas faculté de médecine de Nancy Le 16 December 2011
24. Rossler J, Lagodny J. Blood and lymph vessels in embryonic Tumors. *Hematol Oncol* 2005;23:94–101.
25. Folkman J, Kalluri R. Cancer without disease. *Nature* 2004;427:787.
26. Laurent PELLIER . Biologie moleculaire de l'angiogenèse . Année universitaire 2010/2011 . Université joseph fourier de Grenoble.
27. Hanahan, D. And Folkman, J. (1996). "Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis." *Cell* 86(3): 353-64.
28. Kim WY, Kaelin Wg Jr. Molecular pathways in renal cell Carcinoma—rationale for targeted treatment. *Semin Oncol.* 2006;33:588-95
29. J. Fayette a,b,c, J.-C. Soria a, J.-P. Armand atargeting angiogenesis in oncology *Pathologie Biologie* 54 (2006) 199–205
30. Alain RAVAUD Le mécanisme de l'angiogénèse tumorale *Progrès en Urologie* (2007), 17 144-147
31. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002;2:727–9.
32. Goh PP, Sze DM, Roufogalis BD. Molecular and cellular regulators Of cancer angiogenesis. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7:743–58
33. Yancopoulos, G. D., Davis, S., Gale, N. W., Rudge, J. S., Wiegand, S. J. And Holash, J. (2000). "Vascular-specific growth factors and blood vessel formation." *Nature* 407(6801): 242-8.
34. Byrne, A. M., Bouchier-Hayes, D. J. And Harmey, J. H. (2005). "Angiogenic and cell survival Functions of vascular endothelial growth factor (VEGF)." *J Cell Mol Med* 9(4): 777-94.
35. Jain, R. K. (2003). "Molecular regulation of vessel maturation." *Nat Med* 9(6): 685-93.

36. Bikfalvi, A. (2003). "[Tumor angiogenesis]." *Bull Cancer* 90(5): 449-58.
37. Carmeliet, P. (2004). "Manipulating angiogenesis in medicine." *J Intern Med* 255(5): 538-61.
38. Liekens, S., De Clercq, E. And Neyts, J. (2001). "Angiogenesis: regulators and clinical Applications." *Biochem Pharmacol* 61(3): 253-70.
39. O'Reilly, M. S., Boehm, T., Shing, Y., Fukai, N., Vasios, G., Lane, W. S., Flynn, E., Birkhead, J. R., Olsen, B. R. And Folkman, J. (1997). "Endostatin: an endogenous inhibitor of Angiogenesis and tumor growth." *Cell* 88(2): 277-85.
40. Kerbel RS. Inhibition of tumor angiogenesis as a strategy to circumvent acquired resistance to anticancer therapeutic agents. *Bioessays* 1991;13:31–6.
41. Pasquier E, Carre´ M, Pourroy B, et al. Antiangiogenic activity of paclitaxel is associated with its cytostatic effect, mediated by the initiation but not completion of a mitochondrial apoptotic signaling pathway. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1301–10.
42. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000;105:1045–7.
43. Andre N, Pasquier E, Verschuur A, et al. Chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique : effet de mode ou espoir réel ? *Archives de Pédiatrie* 2009; 16:1158-65.
44. Browder T, Butterfield C, Kraling B, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000; 7 : 1878-86.
45. André N, Pasquier E. Response to 'Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer'. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5 : 574-6.
46. Alomari AI. The lollipop sign: a new cross-sectional sign of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Eur J Radiol* 59:460-4, 2006

47. Van Beers B, Roche A, Mathieu D, Menu Y, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: MR and CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 16:420-4, 1992
48. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2008 Jan;8(1):59-73.
49. Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ et al. CD4+ CD25 high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol* 167 : 1245-1253, 2001
50. Fontenot JD, Gavin MA and Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 4 : 330-336, 2003
51. Wolf AM, Wolf D, Steurer M et al. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients. *Clin Cancer Res* 9 : 606-612, 2003
52. Griffiths RW, Elkord E, Gilham DE et al. frequency of regulatory T cells in renal cell carcinoma patients and investigation of correlation with survival. *Cancer Immunol Immunother* 56 : 1743-1753, 2007
53. Siddiqui SA, Frigola X, Bonne-Annee S et al. Tumor infiltrating Foxp3-CD4+CD25+ T cells predict poor survival in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 13 : 2075-2081, 2007
54. Onizuka S, Tawara I, Shimizu J et al. Tumor rejection by in vivo administration of anti-CD25 (interleukin-2 receptor alpha) monoclonal antibody. *Cancer Res* 56 : 3128-3133, 1999
55. Morse MA, Hobeika AC, Osada T et al. Depletion of human regulatory T cells specifically enhances antigen-specific immune responses to cancer vaccines. *Blood* 112 : 610-618, 2008
56. Banissi C, Ghiringhelli F, Chen L, Carpentier AF. Treg depletion with a low-dose metronomic temozolomide regimen in a rat glioma model. *Cancer Immunol Immunother*. 2009 Oct;58(10):1627-34.

57. Tanaka H, Matsushima H, Nishibu A, Clausen BE, Takashima A. Dual therapeutic efficacy of vinblastine as a unique chemotherapeutic agent capable of inducing dendritic cell maturation. *Cancer Res.* 2009 Sep 1; 69(17):6987-94.
58. Pasquier E, Kavallaris M, Andre N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Aug; 7(8):455-65.
59. Vierboom MP, Bos GM, Ooms M et al. Cyclophosphamide enhances anti-tumor effect of wildtype p53-specific CTL. *Int J Cancer* 87 : 253-260, 2000.
60. Lutsiak ME, Semnani RT, De Pascalis R et al. Inhibition of CD4(+)25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood* 105 : 2862- 2868, 2005.
61. Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol* 34 : 336-344, 2004.
62. Generali D, Bates G, Berruti A et al. Immunomodulation of FOXP3+ regulatory T cells by the aromatase inhibitor letrozole in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 15 : 1046-1051, 2009
63. Tan J, Cang S, Ma Y, Petrillo RL, Liu D. Novel histone deacetylase inhibitors in clinical trials as anti-cancer agents. *J Hematol Oncol.* 2010;3:5.
64. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res.* 2007 Nov 15;67(22):10804-12.
65. Barriere G, Tartary M, Rigaud M. Metformin: a rising star to fight the epithelial mesenchymal transition in oncology. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013 Feb;13(2):333-40.

66. Kim J, Tang JY, Gong R, Kim J, Lee JJ, Clemons KV, et al. Itraconazole, a commonly used antifungal that inhibits Hedgehog pathway activity and cancer growth. *Cancer Cell*. 2010 Apr 13;17(4):388-99.
67. Fontana A, Galli L, Fioravanti A, Orlandi P, Galli C, Landi L, et al. Clinical and pharmacodynamic evaluation of metronomic cyclophosphamide, celecoxib, and dexamethasone in advanced hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2009 Aug 1;15(15):4954-62.
68. Buckstein R, Kerbel RS, Shaked Y, Nayar R, Foden C, Turner R, et al. High-Dose celecoxib and metronomic "low-dose" cyclophosphamide is an effective and safe therapy in patients with relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2006 Sep 1;12(17):5190-8.
69. Kesari S, Schiff D, Doherty L, Gigas DC, Batchelor TT, Muzikansky A, et al. Phase II study of metronomic chemotherapy for recurrent malignant gliomas in adults. *Neuro Oncol*. 2007 Jul;9(3):354-63. 114
70. Krzyzanowska MK, Tannock IF, Lockwood G, Knox J, Moore M, Bjarnason GA. A phase II trial of continuous low-dose oral cyclophosphamide and celecoxib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Jun;60(1):135-41.
71. Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukaemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 3rd ed., Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.409–61.
72. Perez Payarols J, Pardo Masferrer J, Gomez Bellvert C. Treatment of life-threatening infantile hemangiomas with vincristine. *N Engl J Med* 1995;333:69.
73. Brugières L, Quartier P, Le Deley MC, et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ann Oncol* 2000;11:53–8.

74. Sterba J, Valik D, Mudry P, et al. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study. *Onkologie* 2006;29:308–13.
75. Klingebiel T, Boos J, Beske F, et al. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with oral maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:739–45.
76. Pasquier E, André N, Braguer D. Targeting microtubules to inhibit angiogenesis and disrupt tumour vasculature: implications for cancer treatment. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7:566–81.
77. André N, Rome A, Carré M, Société francophone de recherche en pédiatrie (SFRP). Les agents antimitochondriaux : une nouvelle classe d'anticancéreux. *Arch Pediatr* 2006;13: 69–75.
78. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3744–51.
79. Kong DS, Lee JI, Kim WS, et al. A pilot study of metronomic temozolomide treatment in patients with recurrent temozolomide refractory glioblastoma. *Oncol Rep* 2006 ; 16 : 1117-21.
80. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily, oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's cancer group. *Blood* 2003 ; 101 : 3809-17.
81. Retain MJ, Vogelzang NJ. Phase I and pharmacological study of vinblastine by prolonged continuous infusion. *Cancer Res* 1986 ; 46 : 4827-30.

82. Klements G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : R15- 24.
83. Kebudi R, Go"rgu"n O, Ayan I. Oral etoposide for recurrent/ progressive sarcomas of childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:320–4.
84. Kushner BH, Kramer K, Cheung NK. Oral etoposide for refractory and relapsed neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3221–5.
85. Panigrahy D, Kaipainen A, Butterfield CE, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by oral etoposide. *Exp Ther Med* 2010 ; 1 : 739-46.
86. Davidson A, Lewis I, Pearson AD, et al. 21-Day schedule oral etoposide in children: A feasibility study. *Eur J Cancer* 1993;29A: 2223–2225.
87. Davidson A, Gowing R, Lewis S, et al. Phase II study of 21 day schedule oral etoposide in children. *Naw Agents Group of the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG)*. *Eur J Cancer* 1997;33:1816–1822.
88. Ashley Dm, Mejer L, Kerby T, et al. Response of recurrent medulloblastoma to low-dose oral etoposide. *J Clin Oncol* 1996;14: 1922–1927.
89. Needle Mn, Molloy Pt, Geyer Jr, et al. Phase II study of daily oral etoposide in children with recurrent brain tumors and other solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:28–32.
90. Gervais R, Le Guen Y, Le Caer H, Paillotin D, Chouaid C. Étude de phase 2, randomisée, évaluant une polychimiothérapie orale (CCNU, cyclophosphamide, étoposide) et une polychimiothérapie intraveineuse dans les cancers bronchiques à petites cellules en seconde ligne en rechute (essai GFPC0501). *Rev Mal Respir* 2007 ; 24 : 653-8.

91. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 1720-6.
92. Schoemaker NE, Kuppens IE, Bokkel Huinink WT, et al. Phase I study of an oral formulation of irinotecan administered daily for 14 days every 3 weeks in patients with advanced solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005 ; 3 : 263-70.
93. Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, et al. Vinorelbine and lowdose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. *Cancer* 2004;101:1664–71.
94. Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, et al. Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2002;94:3263–8.
95. Gadner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728–34.
96. Lafay-Cousin L, Holm S, Qaddoumi I, et al. Weekly vinblastine in pediatric low-grade glioma patients with carboplatin allergic reaction. *Cancer* 2005;103:2636–42.
97. Choi LM, Rood B, Kamani N, et al. Feasibility of metronomic maintenance chemotherapy following high-dose chemotherapy for malignant central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:970–5.
98. Gasparini G. Metronomic scheduling: the future of chemotherapy? *Lancet Oncol* 2001 ; 2 : 733-40.
99. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 2004 Apr 22;350(17):1713-21.

100. Kieran M, Turner CD, Rubin JB, et al. A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:573–81.
101. Andre´ N, Rome A, Coze C, et al. Metronomic etoposide/cyclophosphamide/celecoxib regimen given to children and adolescents with refractory cancer: a preliminary monocentric study. *Clin Ther* 2008;30:1336–40.
102. Stempak D, Gammon J, Halton J, et al. A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:720–8.
103. Zapletalova D, Andre N, Deak L, Kyr M, Bajciova V, Mudry P, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience. *Oncology*. 2012;82(5):249-60.
104. Andre N, Abed S, Orbach D, Alla CA, Padovani L, Pasquier E, et al. Pilot study of a pediatric metronomic 4-drug regimen. *Oncotarget*. 2011 Dec;2(12):960-5.
105. Lopez-Aguilar E, Sepulveda-Vildosola AC, Betanzos-Cabrera Y, Rocha-Moreno YG, Gascon-Lastiri G, Rivera-Marquez H, et al. Phase II study of metronomic chemotherapy with thalidomide, carboplatin-vincristine-fluvastatin in the treatment of brain stem tumors in children. *Arch Med Res*. 2008 Oct;39(7):655-62.
106. Sandy Mercurio, Laëtitia Padovani, Carole Colin, Manon Carré, Aurélie Tchoghandjian, Didier Scavarda, Sally Lambert, Nathalie Baeza-Kallee, Carla Fernandez, Céline Chappé, Nicolas André et Dominique Figarella-Branger Evidence for new targets and synergistic effect of metronomic celecoxib/fluvastatin combination in pilocytic astrocytoma *Acta Neuropathologica Communications* 2013, 1:17

107. Xiao H, Zhang Q, Lin Y, Reddy BS, Yang CS. Combination of atorvastatin and celecoxib synergistically induces cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Int J Cancer*. 2008 May 1;122(9):2115-24.
108. Xiao H, Yang CS. Combination regimen with statins and NSAIDs: a promising strategy for cancer chemoprevention. *Int J Cancer*. 2008 Sep 1;123(5):983-90.
109. Traore F, Togo B, Pasquier E, Dembélé A, André N. Preliminary evaluation of children treated with metronomic chemotherapy and valproic acid in a low-income country: Metro-Mali-02. *Indian J Cancer*. 2013 Jul-Sep; 50(3):250-3.
110. Gu S, Tian Y, Chlenski A, Salwen HR, Lu Z, Raj JU, et al. Valproic acid shows a potent antitumor effect with alteration of DNA methylation in neuroblastoma. *Anticancer Drugs* 2012; 23:1054-66.
111. Kawano T, Akiyama M, Agawa-Ohta M, et al. Histone deacetylase inhibitors valproic acid and depsipeptide sensitize retinoblastoma cells to radiotherapy by increasing H2AX phosphorylation and p53 acetylation-phosphorylation. *Int J Oncol* 2010; 37:787-95.
112. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 73-80.
113. Hennessy BT, Gauthier AM, Michaud L, Hortobagyi G, Valero V. Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 1289-96.
114. Kesari S, Schiff D, Doherty L, Gigas D, Batchelor T. Phase II study of metronomic chemotherapy for recurrent malignant gliomas in adults. *Neuro-Oncol* 2007 ; 9 : 354-63.

115. Tonini G, Schiavon G, Silletta M, Vincenzi B, Santini D. Antiangiogenic properties of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Future Oncol* 2007 ; 2 : 183-90.
116. Soffer SZ, Kim E, Moore JT, et al. Novel use of an established agent: Topotecan is antiangiogenic in experimental Wilms tumor. *J Pediatr Surg* 2001;36:1781-4.
117. McCrudden KW, Yokoi A, Thosani A, et al. Topotecan is antiangiogenic in experimental hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 2002;37:857-61.
118. Hamano Y, Sugimoto H, Soubasakos MA, Kieran M, Olsen BR, Lawler J, et al. Thrombospondin-1 associated with tumor microenvironment contributes to low-dose cyclophosphamide-mediated endothelial cell apoptosis and tumor growth suppression. *Cancer Res.* 2004 Mar 1;64(5):1570-4.
119. Takahashi N, Haba A, Matsuno F, Seon BK. Antiangiogenic therapy of established tumors in human skin/severe combined immunodeficiency mouse chimeras by anti-endoglin (CD105) monoclonal antibodies, and synergy between anti-endoglin antibody and cyclophosphamide. *Cancer Res.* 2001 Nov 1;61(21):7846-54.
- 120 . Bottini A, Generali A, Brizzi MP, et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3623-8.
121. Orlando L, Cardillo A, Rocca A, et al. Prolonged clinical benefit with metronomic chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer drugs* 2006 : 17 ; 961-7.
122. Khafif A, Canfield VA, Syzek EJ, Medina JE. Results of phase I-II trial of concomitant hyperfractionated radiation and oral etoposide (VP-16) in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 2003 ; 24 : 1-5.

123. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide *versus* radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 459-66.
124. Hortobagyi G, Weng D, Elias A, et al. Angiozyme treatment of stage IV metastatic breast cancer patients: assessment of serum markers of angiogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 2002 ; 76 : S97 (abstract 362).
125. Mehta RS, Jackson D, Schubert T. Metronomic schedule of paclitaxel is effective in hormone receptor – positive and hormone receptor – negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3067-8.
126. Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4899-905.
127. Schott A, Lew D, Barlow W, et al. Simple oral therapy with capecitabine (CAPE) and cyclophosphamide (CPA) for metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 15s (suppl; abstr 1006).
128. Man S, Bocci G, Francia G, et al. Antitumor effects in mice of low dose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water. *Cancer Res* 2002 ; 10 : 2731-5.
129. André N, Padovani L, Verschuur A. Metronomic chemotherapy : Back to the future ! *Drugs News Perspect* 23 : 143-151, 2010
130. Bertolini F, Paul S, Mancuso P, et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res* 2003;63:4342–6.
131. Bertolini F, Mancuso P, Shaked Y, et al. Molecular and cellular biomarkers for angiogenesis in clinical oncology. *Drug Discov Today* 2007;12:806–12.

132. Bertolini F, Shaked Y, Mancuso P, Kerbel R. The multifaceted circulating endothelial cell in cancer: towards marker and target identification. *Nat Rev* 2006 ; 6 : 835-45.

133. Shaked Y, Emmenegger U, Man S, Cervi D, Bertolini F, Ben- David Y. Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity. *Blood* 2005 ; 106 : 3058-61.

134. Twardowski PW, Smith-Powell L, Carroll M, et al. Biologic markers of angiogenesis. *Cancer invest* 2008 ; 26 : 53-9.

135. Kamat AA, Kim TJ, Landen Jr. CN, et al. Metronomic chemotherapy enhances the efficacy of antivasular therapy in ovarian cancer. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 281-8.

136. Rome A, Scavarda D, Maues De Paula A, et al. A role for metronomic chemotherapy-induced bilateral subdural hematoma in a child with meningeal carcinomatosis? *Pediatr Blood Cancer* 2008 [in press].

137. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide- induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124:477–84.

ANNEXE :

Tableau 1 : INDICE DE KARNOFSKY (Enfants < 12 ans)

Capable de mener une activité normale	100%	Normal, pas de signe de maladie
	90%	Peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80%	Peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs de la maladie, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70%	Peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60%	Nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50%	Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi autonome
	40%	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30%	Sévèrement handicapé dépendant
	20%	Très malade soutien actif absence totale d'autonomie
	10%	Moribond, processus fatal progressant rapidement

Tableau 2 : INDICE DE LANSKY (Enfants < 12 ans)

Description simple	%	Critères
Peut mener une activité normale Pas de prise en charge particulière	100%	Etat général normal - Pas de plaintes, ni signes de maladie
	90%	Activité normale - Symptômes mineurs - Signes mineurs de maladie
	80%	Activité normale avec difficultés - Symptômes de la maladie
Incapable de travailler Séjour possible à la maison Soins personnels possibles	70%	Capable de s'occuper de lui-même - Incapable de travailler normalement
	60%	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents
	50%	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
Incapable de s'occuper de lui-même Soins institutionnels souhaitables	40%	Invalide - Besoin de soins spécifiques et d'assistance
	30%	Complètement invalide - Indication d'hospitalisation - Pas de risque imminent de mort
	20%	Très invalide - Hospitalisation nécessaire – Traitement intensif
Etats terminaux	10%	Moribond
	0%	Décédé

Fiche d'exploitation :

Chimiothérapie métronomique en Hémato-oncologie pédiatrique

Date d'inclusion :

1- IDENTITE	Numéro de l'étude:	Centre :
--------------------	---------------------------	-----------------

Nom:

Prénom:

Numéro HO:

Sexe: F M

Date de naissance:

Age:

Lieu de résidence :

Rural

Tel :

Urbain

Adresse :

Assurance maladie

2- TUMEUR

- Type de tumeur : LAL LAM Tumeur solide :
- Date de prise en charge :
- Sièges initial du cancer :
- Type histologique :
- Stade au moment du diagnostic :
- Métastases : non oui Sièges :
- Traitement instauré : Chimiothérapie : - Protocole :
 - Durée :
 - Toxicité
- Chirurgie: - Type
 - Exérèse complète
 - Incomplète

- Autre :

7- DONNES THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIVES

Qualité de vie : INDICE DE LANSKY (Enfants < 12 ans),
INDICE DE KARNOFSKY (Enfants > 12 ans)

8- EVOLUTION

- Réduction tumorale
- Stabilité tumorale
- Progression tumorale
- DCD Date : Cause
- PDV

Commentaires :

9- AUTRE THERAPEUTIQUES

- Corticothérapie
- Chimiothérapie Date : Type :

- Radiothérapie
- Autre :

7- DONNES THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIVES

	Type de cure et posologie	Tolérance	Antalgiques	Transfusion	Evaluation tumorale	Qualité de vie
Cycle 1 Date : P : SC :						
Cycle 2 Date : P : SC :						
Cycle 3 Date : P : SC :						
Cycle 4 Date : P : SC :						
Cycle 5 Date : P : SC :						
Cycle 6 Date : P : SC :						
Cycle 7 Date : P : SC :						