

DESESCALADE THERAPEUTIQUE EN CANCEROLOGIE PEDIATRIQUE : L'EXEMPLE DES LYMPHOMES.

Pr J. LANDMAN-PARKER Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique

Introduction

Les lymphomes de l'enfant et de l'adolescent représentent 12 % des cancers de l'enfant de moins de 15 ans mais ils sont la première cause de tumeur maligne à l'adolescence (~ 20%). Ils se répartissent entre lymphomes de Hodgkin et lymphomes non Hodgkinien (LNH). L'amélioration des résultats des traitements basés sur une recherche clinique nationale et internationale performante a conduit à la diminution du taux de mortalité dans ces pathologies actuellement divisée par 3 par comparaison aux années 80, les chances de survie dans ces pathologies sont actuellement supérieures à 85-90% toutes étiologies confondues. Avec l'augmentation des cohortes de patients guéris, une meilleure connaissance des séquelles des traitements et des risques de complications tardives a conduit à élaborer des stratégies thérapeutiques visant à limiter ces conséquences à long terme tout en maintenant des chances élevées de guérison.

Lymphome de Hodgkin

L'exemple le plus emblématique de cette stratégie est celui du traitement du lymphome de Hodgkin que nous détaillerons ici. Le LH est une pathologie radio et chimio-curable. Dès la fin des années 70, l'utilisation d'une poly-chimiothérapie de type MOPP puis l'introduction de l'ABVD combiné à une radiothérapie sur les sites ganglionnaires pathologiques a permis une amélioration spectaculaire des chances de guérison. Toutefois ces traitements ont été responsables de troubles de croissance des tissus irradiés et de l'apparition de tumeurs malignes secondaires atteignant un risque cumulé de 25% à 30 ans. Parallèlement l'utilisation des anthracyclines associées à la radiothérapie conduit à un risque augmenté de morbi-mortalité cardiovasculaire chez de jeunes adultes (atteinte coronarienne, valvulopathies et myocardiopathie). Enfin l'utilisation des alkylants est responsable de risque d'infertilité. Cette connaissance de la toxicité à plus ou moins long terme des traitements ont conduit à élaborer une stratégie de désescalade thérapeutique. Les objectifs de celle-ci ont conduit à proposer dès les années 85 une limitation de la dose et des champs d'irradiation (diminution de 40Gy à 20 Gy, utilisation de champs limités aux régions ganglionnaires pathologiques) et ce pour tous les patients d'âge pédiatrique. Les études menées à partir des années 90 ont limitées les doses cumulées d'anthracyclines et d'alkylants. Depuis le début des années 2000, l'utilisation de la scintigraphie métabolique au fluoro-glucose marqué (TEP/CT) permet de mieux définir les sites pathologiques dans le cadre du staging initial et depuis 2005 un système de score permettant l'évaluation de la réponse au cours du traitement conduit à proposer une désescalade thérapeutique basée sur la réponse individuelle au traitement dans le cadre d'essais contrôlés. Ainsi l'abstention de la radiothérapie a été progressivement proposée aux patients bons répondeurs sous chimiothérapie avec des résultats satisfaisants. Concernant les risques d'infertilité la réduction des doses d'alkylants ou la substitution de la procarbazine par la dacarbazine a permis là aussi de limiter les conséquences des traitements. Parallèlement les patients de stades avancés ont bénéficiés d'une stratégie de traitement initialement intensive permettant d'augmenter les taux de survie sans rechute. En 2017 l'élaboration des recommandations de prise en charge tient compte des résultats obtenus et introduit de plus en plus une adaptation des traitements tenant compte du profil évolutif des patients et de leur pathologie. De nombreuses améliorations sont encore possible portant notamment sur le rôle de la susceptibilité individuelle aux traitements et l'utilisation de nouveaux traitements notamment en cas de rechute.

Lymphomes non Hodgkiniens

Les LNH de l'enfant et de l'adolescent se répartissent en 3 groupes principaux : les lymphomes B matures lymphomes de Burkitt et lymphomes B à grandes cellules ; les lymphomes lymphoblastiques et les lymphomes anaplasiques. Il s'agit d'une groupe de pathologies hétérogènes et dont la prise en charge a principalement été marquée par une amélioration majeure des chances de guérison des lymphomes B matures grâce une polychimiothérapie de dose intensité élevée. Dans ce cadre une dé-escalade thérapeutique a-t-elle été possible ? Celle –ci a principalement porté sur l'abandon de la radiothérapie dans les LHN notamment dans les lymphomes B matures et les lymphomes lymphoblastiques depuis le début des années 90. Puis un protocole international randomisé conduit entre 96 et 2001 et portant sur 657 patients a permis de montrer que pour les patients de stades intermédiaires (70%) la réduction du nombre de cures et des doses cumulées d'endoxan et d'adriamycine ne pénalisait pas les chances de guérison. Actuellement l'introduction de nouveaux traitements potentiellement moins toxiques et ayant montré leur efficacité associés aux traitements de chimiothérapie conduira probablement à proposer une évolution des traitements afin de limiter là encore les toxicités à court et long terme des chimiothérapies anti-cancéreuses

Conclusion

L'objectif principal dans de nombreux cancers pédiatriques reste d'augmenter les chances de guérison car les progrès dans ce domaine particulier de la cancérologie sont très hétérogènes. Parallèlement dans de nombreuses tumeurs l'identification de facteurs de bon pronostic grâce aux études cliniques a permis progressivement de diminuer soit les doses cumulées de certaines chimiothérapies (ex des anthracyclines) soit la radiothérapie pour certains groupes de patients. De nouvelles modalités d'évaluation de la réponse individuelle au traitement (biologique ou radiologique) ont également permis d'identifier les patients qui pourront bénéficier d'un traitement d'intensité réduite. On peut penser que dans les années à venir le développement des thérapies ciblées et de la recherche des anomalies tumorales par les techniques biologiques à haut débit vont entrainer de nouveaux changements importants dans les modalités de prise en charge des patients atteints de cancer.