



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Le corticosurréalome pédiatrique : expérience française sur 20 ans.

Présentée et soutenue publiquement le 16 décembre
à 18h au pôle Recherche
Par Pauline Navarin

JURY

Président :

Madame le Professeur MANOUVIER-HANU Sylvie

Assesseurs :

Monsieur le Professeur MARTINOT Alain

Monsieur le Professeur AUBERT Sébastien

Madame le Docteur NELKEN Brigitte

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur LEBLOND Pierre

Liste des abréviations

ACTH	Adreno Cortico Trophic Hormone
AFIP	Armed Forces Institute of Pathology
CCS	Corticosurréalome
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CLU	Cortisol libre urinaire
CNIL	Commission Nationale de l'Information et des Libertés
DHEA	Déhydroépiandrostérone
FRACTURE	Comité français de tumeurs rares de l'enfant
Gy	Gray
HTA	Hypertension artérielle
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IGF1-R	Insulin-like growth-factor 1 receptor
IPACTR	International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry
LSF	Syndrome de Li-Frauméni
MIBG	MéthaiodoBenzylGuanidine
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RC	Rémission ou réponse complète
RP	Rémission ou réponse partielle
RNTSE	Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant
SFCE	Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent.
ST	Stabilité tumorale

Table des matières

Résumé.....	10
Introduction	11
Matériels et méthodes.....	14
1. Type d'étude:	14
2. Population de l'étude:.....	14
3. Méthode d'investigation:.....	14
4. Origine et nature des données:	15
5. Définitions :	16
5.1. Diagnostic de Corticosurréalome:.....	16
5.2. Volume tumoral :	16
5.3. Stade tumoral :	16
5.4. Réponse aux traitements	17
6. Statistiques:	17
7. Considérations éthiques :.....	18
Résultats	19
1. Analyse descriptive	19
1.1. Population	19
1.2. Présentation clinique et biologique au diagnostic.....	20
1.3. Bilan d'extension :	22
1.4. Anatomopathologie.....	23
1.5. Traitement	24
1.6. Surveillance.....	28
1.7. Evolution et suivi	28
2. Analyses de survie.....	29
2.1. Analyse descriptive	29
2.2. Analyse de facteurs pronostiques.....	31
Discussion	37
Conclusion	48
Références bibliographiques.....	49
Annexes.....	54
Annexe 1 : Critères diagnostiques et histopronostiques des tumeurs de la corticosurrénale	54
Annexe 2 : Fiche de recueil.....	55
Annexe 3 : Avis favorable du CCTIRS	58
Annexe 4 : Note d'information aux parents	59
Annexe 5 : Survie sans récurrence, tableau de synthèse analyse univariée et multivariée .	60
Annexe 6 : Différence de valeur pronostique des marqueurs moléculaires entre CCS de l'adulte et de l'enfant.	60
Annexe 7 : Schéma de traitement du protocole ARAR0332	61

RESUME

Le corticosurréalome pédiatrique : expérience française sur 20 ans.

Contexte : Les corticosurréalomes (CCS) sont des tumeurs pédiatriques rares qui ont une présentation et une évolution très différentes des CCS de l'adulte. L'exérèse chirurgicale est le traitement de référence lorsqu'elle est possible. Dans les formes localement avancées ou métastatiques le recours à un traitement adjuvant ou alternatif peut être nécessaire mais leur efficacité est mal connue.

Méthode : Etude rétrospective des cas pédiatriques de CCS pris en charge dans les centres de la SFCE entre 1993 et 2013.

Résultats : Nous avons recensé 70 cas de CCS dans 21 centres de la SFCE. Dans 41% des cas, la maladie survenait dans un contexte de syndrome de prédisposition génétique et dans 22% des cas (n=15) il s'agissait d'un syndrome de Li-Frauméni. L'âge médian au diagnostic était de 3 ans (3 mois - 17 ans). Il y avait une prédominance féminine. Des signes de virilisation étaient présents chez 65,2% des patients. La tumeur était d'emblée métastatique dans près de 18% des cas. Le traitement initial consistait à une exérèse chirurgicale de la tumeur principale pour 67 patients (95,7%), à une chimiothérapie cytotoxique chez 26 patients, et à l'administration de mitotane (o,p'DDD) chez 12 patients en situation néo-adjuvante ou adjuvante. Une rechute était constatée chez 18 des patients après une première rémission complète (30%). La survie globale à 5 ans était de 67,6%. L'âge au diagnostic supérieur ou égal à 4 ans, les stades III et IV selon la classification de Sandrini modifiée par Ribeiro et le score de Weiss supérieur ou égal à 6 étaient des facteurs de mauvais pronostic.

Conclusion : Cette étude confirme l'évolution très différente de ces tumeurs en fonction de facteurs pronostiques connus. Il n'existe pas encore de recommandations nationales concernant les traitements adjuvants des tumeurs de stade III et IV, de pronostic sombre.

INTRODUCTION

Le corticosurréalome (CCS) est une tumeur du cortex surrénalien qui survient le plus souvent à l'âge adulte entre 40 et 50 ans. Ces tumeurs sont extrêmement rares chez l'enfant, correspondant à seulement 0,2% des cancers infantiles (1). L'incidence de cette maladie varie entre 0,2 et 0,4 cas par million d'habitants en fonction de l'âge de survenue avec deux pics de fréquence, dans la petite enfance avant l'âge de 4 ans et à la quatrième décennie (2). Le sexe ratio est en faveur des filles (3).

Il existe des facteurs génétiques prédisposant dans près de 50% des cas (3), tels qu'un syndrome de Li-Fraumeni (syndrome de prédisposition génétique aux cancers associé dans 70% des cas à une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur *TP53*) (4) ou de Wiedman-Beckwith (dérégulation de l'expression des gènes de la région chromosomique 11p15). Une mutation spécifique du gène *TP53* est responsable de l'incidence particulièrement élevée des corticosurréalomes dans certaines régions du sud du Brésil (5). D'autres syndromes prédisposant plus rares ont été décrits.

Le principal mode de découverte d'un CCS est la présence de signes endocriniens par hypersécrétion hormonale retrouvés dans 80% à 90% des cas, selon les séries (6,7). Des symptômes de virilisation sont le plus fréquemment observés et peuvent être associés ou non à un syndrome de Cushing. L'hypertension artérielle (HTA) par hypersécrétion d'aldostérone est plus rare. Chez seulement 10% des patients, la tumeur est non sécrétante, ce profil étant plus fréquent chez les patients adolescents ou adultes (1).

Le deuxième type de mode de présentation, est la découverte d'une masse abdominale clinique dans environ 50% des cas, le plus souvent associée à des douleurs abdominales, ou parfois des signes locaux de compression (6).

Lorsque la tumeur est très invasive, elle peut donner lieu à un envahissement locorégional et vasculaire qui peut être responsable d'un thrombus dans la veine cave inférieure (VCI), et parfois d'une dissémination métastatique qui est préférentiellement pulmonaire ou hépatique.

Le pronostic de ces tumeurs, ainsi que le taux de survie est très variable en fonction du stade tumoral. Il est très péjoratif pour les tumeurs de stades III et IV, en comparaison aux tumeurs de stades I et II. Le taux de survie globale à 5 ans, tous stades confondus, fluctue entre 49% et 57% selon les séries, mais il peut varier entre 20 à 90% en fonction des stades tumoraux (6–9).

Les principaux facteurs pronostiques tels que la taille de la tumeur, l'envahissement loco-régional ou métastatique, le caractère sécrétant ou non, le stade tumoral sont bien établis (8). Cependant, il n'existe pas de critères histologiques de malignité validé comme chez l'adulte (score de Weiss) (10) (Annexe1), ce qui rend parfois le diagnostic différentiel difficile avec certains adénomes surrenaliens bénins. Le diagnostic de malignité ne pose pas de problème en cas de tumeur localement agressive et/ou métastatique. Dans les autres cas de figure, le potentiel de malignité d'une tumeur de la corticosurrénale demeure difficile à établir, notamment sur le plan histologique et particulièrement chez l'enfant. En effet, pour des caractéristiques morphologiques comparables à celles des tumeurs de l'adulte, le potentiel évolutif sera différent et le plus souvent bénin. Ainsi, les différents scores multiparamétriques développés pour les tumeurs de la corticosurrénale de l'adulte, dont le système de Weiss, sont considérés comme inadaptés chez l'enfant. Un autre score histopronostique a été proposé par l'Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) (Annexe1) pour les tumeurs de l'enfant mais sans être totalement fiable (11). Certaines études ne retiennent que le poids et la taille de la tumeur comme critères pronostiques.

Le traitement de référence des CCS est l'exérèse chirurgicale, qui doit être si possible complète. Lorsque cette exérèse est impossible ou incomplète, et dans les formes métastatiques, le recours à un traitement adjuvant ou alternatif peut être nécessaire. Certaines chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles ainsi qu'un traitement par mitotane (op'DDD), permettent ainsi d'améliorer la survie sans récurrence et la survie globale des patients et d'obtenir des réponses tumorales objectives dans certains cas (6,12,13).

L'intérêt de mieux connaître ces tumeurs, réside dans l'existence d'une proportion non négligeable de formes agressives localement, récidivantes ou métastatiques, qui mettent en jeu le pronostic vital des patients, et pour lesquelles la prise en charge standardisée actuellement proposée ne permet pas d'obtenir des résultats satisfaisants en terme de survie. La rareté de ce

type de tumeurs rend difficile la mise en place d'études prospectives, et toute donnée recueillie, même de façon rétrospective, permettrait de mieux appréhender les spécificités pédiatriques de cette maladie.

L'objectif principal de ce travail était donc de recenser les cas de corticosurrénales pédiatriques en France, pris en charge entre 1993 à 2013 dans les centres de référence en oncologie pédiatrique de la Société Française des Cancers et leucémies de l'Enfant et l'adolescent (SFCE) afin de décrire leurs caractéristiques épidémiologiques, leur présentation clinique et d'évaluer la prise en charge des patients et leur devenir.

L'objectif secondaire était d'évaluer rétrospectivement la sensibilité de ces tumeurs aux traitements effectués et de mettre en évidence d'éventuels facteurs pronostiques.

MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude:

Il s'agissait d'une étude de cohorte épidémiologique, rétrospective, multicentrique nationale, non interventionnelle.

2. Population de l'étude:

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants:

- patients de sexe masculin et féminin,
- âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic,
- porteurs d'une tumeur de la surrenale diagnostiquée comme étant un corticosurréalome (CCS), avec confirmation anatomopathologique au moment du diagnostic,
- pris en charge dans un centre français de référence en oncopédiatrie (centres de la SFCE) entre le 01/01/1993 et le 31/12/2013.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants:

- diagnostic anatomopathologique de de corticosurréalome non confirmé
- absence de contact avec un des centres de la SFCE (un patient pour lequel un avis sur la conduite à tenir devant un CCS aurait été demandé auprès d'un service de référence en oncopédiatrie, pouvait être inclus dans l'étude. Il faut cependant qu'une trace de cet avis ait été présente dans le dossier médical du patient.)

Cette étude étant rétrospective, tous les sujets répondant aux critères d'inclusion sur la période analysée ont été inclus.

3. Méthode d'investigation:

Tous les centres de la SFCE ont été contactés par courrier électronique pour recenser les cas de corticosurréalomes pédiatriques pris en charge dans leurs services entre 1993 et 2013. L'objectif de l'étude leur a été présenté. La recherche des cas de CCS a été effectuée, via les fiches de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), registres anatomopathologiques, et recherche informatique par système de mots-clés. La base FRACTURE correspondant au

registre des tumeurs rares de la SFCE a également été interrogée de principe ainsi que le registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE).

4. Origine et nature des données:

Les données cliniques ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients (dossiers papiers ou informatisés). Une fiche de recueil standardisée (Annexe 2) était remplie pour chaque patient et collectait les données suivantes :

- Concernant le diagnostic :
 - Données cliniques :
 - ✓ sexe,
 - ✓ date de naissance et date du diagnostic et donc, âge au diagnostic,
 - ✓ symptomatologie initiale, présentation clinique
 - ✓ délai entre les premiers signes et le diagnostic
 - ✓ syndrome prédisposant éventuellement associé et/ou recherché,
 - ✓ localisation initiale et taille de la tumeur,
 - Données paracliniques :
 - ✓ comptes-rendus d'imagerie (radiographies, TDM, IRM, scintigraphie) avec mesures du volume tumoral,
 - ✓ résultats biologiques : dosages hormonaux à la recherche de sécrétion de glucocorticoïdes, d'androgènes/œstrogènes ou de minéralocorticoïdes.
 - ✓ compte-rendus anatomopathologiques et score de Weiss
 - Bilan d'extension et stade tumoral.
- Concernant le traitement :
 - ✓ prise en charge initiale: chirurgie (qualité de la résection, existence d'une effraction tumorale) et/ou autres traitements reçus.
 - ✓ Traitements complémentaires : Op'DDD, (posologie, taux résiduels plasmatiques et effets indésirables), chimiothérapie (type de molécules, nombre de cycles, et posologies), radiothérapie (dose et fractionnement),

- Concernant l'évolution et le suivi de la maladie :
- ✓ Evolution après traitement : existence d'une rémission complète et délais par rapport au diagnostic, existence d'une rechute et délais par rapport au diagnostic, prise en charge proposée en cas de rechute locale ou à distance
- ✓ Suivi: type de surveillance, durée de suivi sans rechute, date et état aux dernières nouvelles (rémission, récurrence ou décès).

5. Définitions :

5.1. Diagnostic de Corticosurréalome:

Le diagnostic était porté sur la preuve anatomopathologique de CSS (date de la biopsie ou de l'exérèse tumorale chirurgicale), ou à défaut sur la confirmation à l'imagerie d'une masse surrénalienne avec caractère hormono-sécrétant. Dans ce dernier cas, le diagnostic suspecté devait avoir été confirmé par l'examen anatomopathologique suite à l'exérèse chirurgicale.

5.2. Volume tumoral :

Il a été estimé en calculant le volume d'une masse ellipsoïde à partir de la taille tumorale issue du compte-rendu anatomopathologique, ou à défaut issue des examens d'imagerie.

5.3. Stade tumoral :

La classification proposée par Sandrini et son équipe, et modifiée à partir des données du registre international a été utilisée dans notre étude pour établir le stade tumoral (2,14):

- stade I : tumeur totalement réséquée, de petite taille (<100 g et <200 cm³), et normalisation des dosages hormonaux en postopératoire ;
- stade II : tumeur totalement réséquée, de taille plus importante (≥100 g et ≥200 cm³), et normalisation des dosages hormonaux en postopératoire ;
- stade III :
 - tumeur considérée inopérable,
 - exérèse incomplète avec résidu macroscopique ou microscopique,
 - rupture tumorale,

- absence de normalisation des dosages hormonaux, quelle que soit la qualité de l'exercice,
 - patients avec envahissement ganglionnaire rétropéritonéal ;
- stade IV : présence de métastases.

5.4. Réponse aux traitements

Le type de réponse à la chimiothérapie a été déterminé en fonction de la réduction du plus grand axe tumoral, à partir des données recueillies dans les comptes-rendus d'imagerie :

- Une réponse complète (RC) au traitement correspondait à la disparition complète de la lésion cible.
- Une réponse partielle (RP) était définie par une diminution d'au moins 30% du diamètre tumoral (ou de la somme des plus grands diamètres tumoraux en cas de lésions multiples).
- Une progression tumorale (PT) était définie par une augmentation d'au moins 20% du diamètre tumoral et/ou l'apparition d'une nouvelle lésion.
- La stabilité tumorale (ST) était établie en l'absence de critères suffisants pour définir une réponse partielle ou une progression tumorale.

6. Statistiques:

Les caractéristiques des patients ont été présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles ; médianes, valeurs extrêmes, moyennes et écart-types pour les variables continues.

La survie globale et la survie sans récurrence ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte des délais depuis la date de diagnostic (15). La survie globale a été calculée en considérant le temps jusqu'au décès, les patients en vie ont été censurés à la date des dernières nouvelles. La survie sans récurrence a été calculée en considérant le temps jusqu'à la récurrence ou jusqu'au décès, les patients vivants sans récurrence ont été censurés à la date des dernières nouvelles. L'association entre la survie et les caractéristiques des patients a été étudiée à l'aide du test du Logrank.

Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

7. Considérations éthiques :

Cette étude recevait l'avis favorable du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé), accord nécessaire en raison du caractère multicentrique de l'étude (Annexe 3). La déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) était également réalisée.

Le recueil des données se faisait dans le respect de l'anonymat des patients. Les objectifs de l'étude étaient expliqués aux patients dont l'âge le permettait et à leurs parents par une note d'information (Annexe 4).

RESULTATS

1. Analyse descriptive

1.1. Population

Nous avons contacté 24 centres de la SFCE prenant en charge des tumeurs solides pédiatriques afin de rechercher les cas de CCS pris en charge de 1993 à 2013. Nous avons obtenus une réponse de 21 centres d'oncologie pédiatrique (87,5%).

Nous avons recensé 70 cas de CCS pédiatriques diagnostiqués de 02/1993 à 05/2013, dans 17 de ces centres.

L'âge moyen au diagnostic était de 5 ans et 4 mois (+/- 5,3) avec une médiane de 3 ans (3 mois - 17 ans). La répartition du nombre de patients selon l'âge au diagnostic est représentée dans la figure 1. Près de 50% des patients avaient moins de 4 ans au diagnostic. Le sexe ratio fille/garçon était de 1,5, il augmentait jusqu'à 2,2 chez les moins de 4 ans (figure 2).

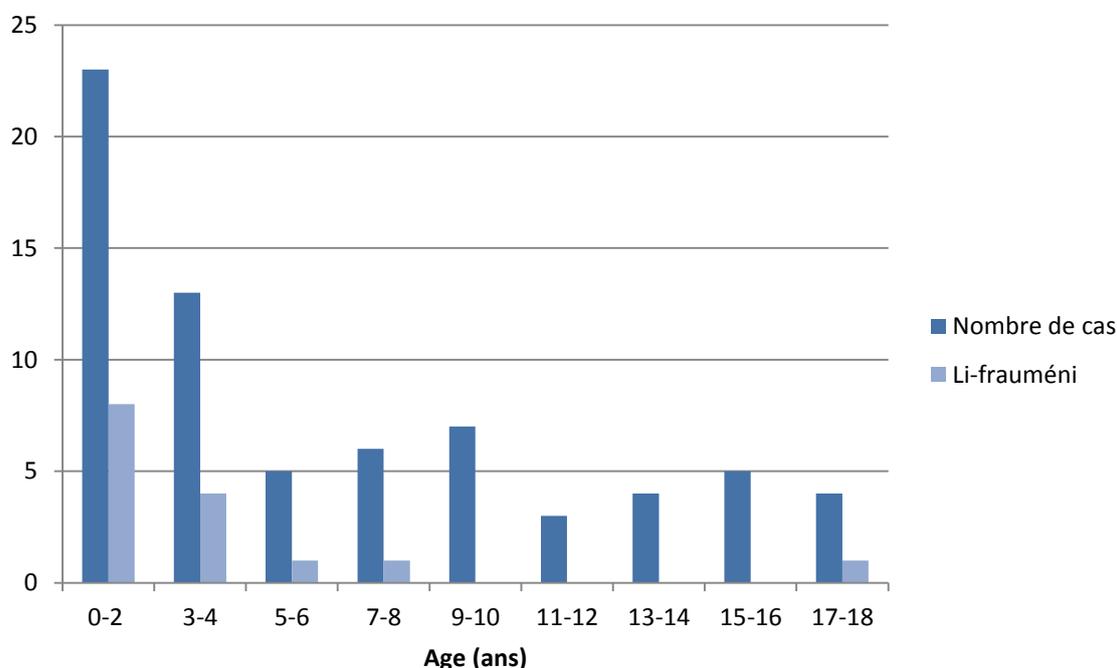


Figure 1 : Répartition du nombre de patients et du nombre de LFS (syndrome de Li-Frauméni) en fonction de l'âge au diagnostic.

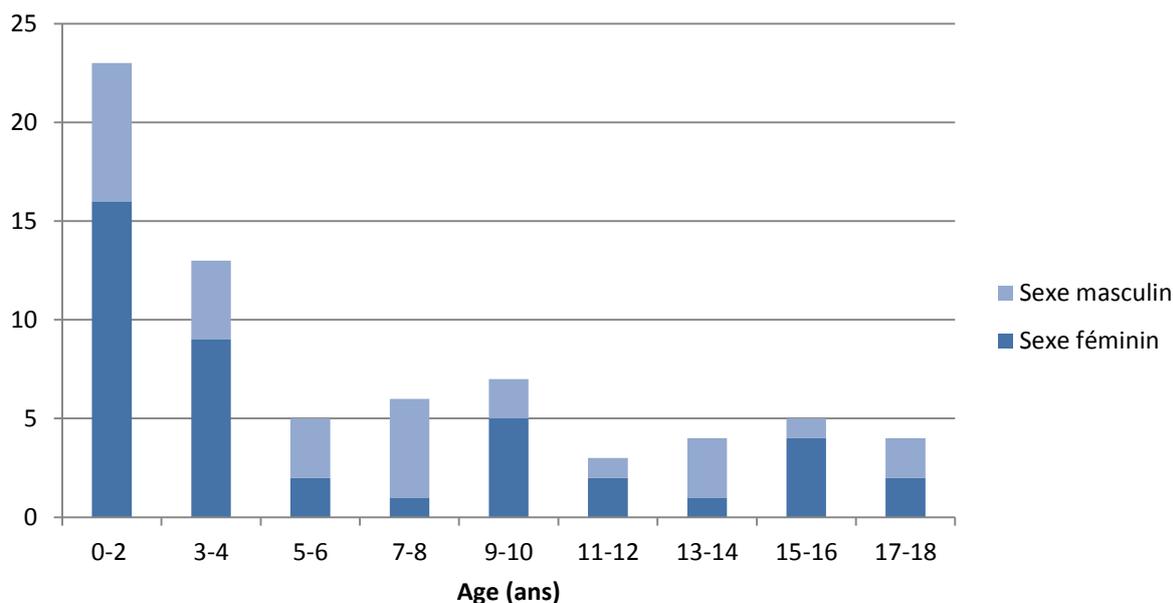


Figure 2 : Répartition des sexes en fonction de l'âge au diagnostic.

Un syndrome génétique de prédisposition était mis en évidence et/ou suspecté chez 28 patients, (sur 68 patients pour lesquels la donnée était disponible) soit 41,2% des cas. Un syndrome de Li-Frauméni (LFS) était suspecté chez 22 patients. Ce syndrome était évoqué sur la présence d'antécédents familiaux de cancers selon la définition classique (16), mais le mode de recueil rétrospectif ne nous permettait pas toujours de vérifier ces données. Chez 17 patients suspects de LFS, la recherche de mutation du gène *TP53* était réalisée et les résultats étaient disponibles. Elle était positive chez 15 patients soit 22,1%. L'information était manquante pour les autres patients. Les deux patients suspects de LFS et pour qui la recherche de mutation était négative, ainsi que ceux pour lesquels il n'y avait pas eu de recherche de mutation, ont été exclus des évaluations statistiques relatives au critère LFS. Ce syndrome était plus fréquemment retrouvé chez les enfants les plus jeunes (< 4 ans) (Figure 1). Un syndrome de Beckwith-Wiedemann avait été recherché chez 6 patients et était confirmé chez 5 d'entre-eux, soit 7,4% des cas.

1.2. Présentation clinique et biologique au diagnostic

La médiane du délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et la date de diagnostic était de 3 mois (0 - 21 mois). Dans un cas, la tumeur surrénalienne avait été diagnostiquée en anténatal (découverte d'une masse surrénalienne avec calcifications à

l'échographie du 3^{ème} trimestre), le diagnostic de neuroblastome avait alors été évoqué en premier lieu.

Chez 84,1% des patients (n=58/69), la tumeur a été révélée par des signes d'hypersécrétion hormonale, avec 65,2% des patients (n=45/69) présentant un syndrome de virilisation. Aucun patient n'avait un syndrome de Cushing isolé. Chez 13% des patients (n=9), le diagnostic était porté suite à la découverte d'une masse abdominale, sans signe d'hypersécrétion hormonale associée. Les principaux signes cliniques notés au moment du diagnostic sont détaillés dans le tableau I.

Les autres signes principalement mis en évidence étaient : une altération de l'état général (n=5), une prise de poids (n=4), un amaigrissement (n=4), et une aménorrhée (n=3). Chez un patient le diagnostic faisait suite à la découverte d'une hémihypertrophie corporelle isolée.

Tableau I : Signes cliniques présents au diagnostic

Signes cliniques au diagnostic	Nombre de cas	%
Signes de virilisation (n=69)	45	65.2%
Acné (n=65)	25	38.5%
Syndrome de Cushing (n=65)	15	23.1%
HTA (n=69)	18	26.1%
Masse clinique (n=67)	18	26.9%
Douleurs abdominales (n=68)	14	20.6%
Douleur osseuses (n=68)	2	2.9%
Découverte fortuite sur imagerie (n=69)	10	14.5%
Autre (n=69)	9	12.9%

Les nombres entre parenthèses correspondent au nombre de patients pour lesquels l'information était disponible. (Signes de virilisation= hyperpilosité pubienne, hirsutisme, hypertrophie clitoridienne, modifications de la voix, augmentation de la taille du pénis)

Les dosages hormonaux avaient été effectués et les données étaient disponibles chez 66 des 70 patients de notre cohorte. La tumeur était sécrétante chez 61 patients, soit dans 92,4% des cas. Il s'agissait d'une sécrétion de glucocorticoïdes chez 33 patients, soit 51,6% des cas (cortisol, ACTH, CLU), d'androgènes ou estrogènes chez 55 patients, soit 83,3% (testostérone, estradiol, sulfate de DHEA, androstenedione) et de minéralocorticoïdes chez 10 patients, soit 16,7% ces cas (aldostérone).

1.3. Bilan d'extension :

Le bilan radiologique réalisé au diagnostic comprenait une échographie abdominale dans 94% des cas (n=63/67), un scanner abdomino-pelvien dans 85% des cas (n=57/67) et une IRM abdominale dans 25,4% des cas (n=17/67). Une scintigraphie à la MIBG à la recherche de diagnostic différentiel était réalisée dans 31,8% des cas (n=14/44).

Le volume tumoral moyen était de $256,3 \text{ cm}^3$ (+/- 385,7), avec une médiane de 92 cm^3 (2-1774). La tumeur pesait en moyenne 315 grammes (+/- 580,9), avec une médiane de 107 grammes (2,6-3600).

Le bilan d'extension, réalisé chez 67 patients montrait la présence de métastases dans 17,9% des cas (n=12). Il s'agissait de métastases pulmonaires chez 7 patients (58,3%), hépatiques chez 6 patients (50%), et associées dans un cas (8,3%). Un cas de métastase osseuse sur la vertèbre L2 était décrit ainsi qu'un cas de carcinose péritonéale, associés chez les 2 patients à des localisations secondaires hépatiques.

Il existait un envahissement ganglionnaire loco-régional chez 7 patients (sur 65) soit 10,8% des cas, un envahissement vasculaire (veine cave inférieure, oreillette droite) chez 8 (sur 63) patients soit dans 12,7% des cas, et une extension aux organes voisins (foie, rein, diaphragme) chez 7 patients (sur 61) soit dans 11,5% des cas.

Ces résultats nous ont permis de déterminer le stade tumoral pour 67 patients, selon la classification modifiée de Sandrini (2,14), représentés dans le tableau II. Les stades III* correspondaient aux patients dont la tumeur répondait aux critères des stades I, mais finalement classés en stade III en raison d'une rupture tumorale (Tableau II).

Tableau II : Stades tumoraux selon la classification de Sandrini, modifiée par Ribeiro.

Stade (n=67)	Nombre de cas	%
I	32	47.8%
II	8	11.9%
III (III*)	13 (8)	19.4 (11.9)%
IV	14	20.9%
Stade ≥ 2	35	52.2%
Stade ≥ 3	27	40.3%

1.4. Anatomopathologie

Les résultats anatomopathologiques étaient analysés pour 65 patients dans cette étude. Le score de Weiss était calculé dans 59 cas. La médiane du score de Weiss était à 5 (0 - 9), 86,4% des patients (n=51) avaient un score supérieur ou égal à 3 et 42,4% (n=25) supérieur ou égal à 6. La répartition des résultats du score de Weiss est représentée dans la figure 3.

Le score AFIP était calculé pour 3 patients, dans un cas il était le seul score calculé, dans les 2 autres cas il était associé au score de Weiss (respectivement AFIP 4 pour Weiss 8 et AFIP 4 pour Weiss 7).

Il était conclu à une tumeur bénigne (adénome surrénalien) ou borderline chez 14 patients. Ils étaient tous classés stade I et les patients sont actuellement tous en rémission complète de leur maladie.

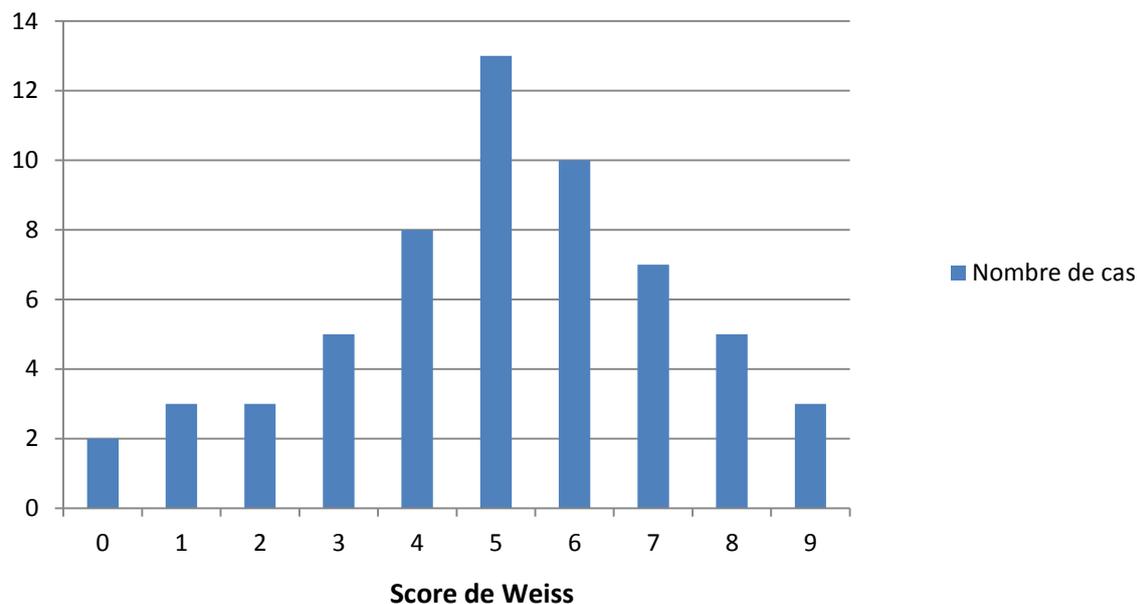


Figure 3 : Valeurs du score de Weiss chez 59 patients.

1.5. Traitement

Le traitement initial consistait à une exérèse chirurgicale de la tumeur principale pour 67 patients (95,7%), à une chimiothérapie cytotoxique chez 26 patients (sur 62 renseignés, soit 41,9%), et à l'administration de mitotane (o,p'DDD) chez 12 patients (sur 64 renseignés soit 18,7%), associée à la chimiothérapie chez 9 patients (14,1%).

✓ Chirurgie

Une chirurgie d'exérèse tumorale était effectuée en première intention dans 85,7% des cas (n=60). Dans 10% des cas (n=7) elle était réalisée après un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie seule ou associée à du mitotane. L'exérèse était macroscopiquement complète dans 95,3% des cas (n=61/64 renseignés), et microscopiquement complète dans 78,1% des cas (n=50/64). Un prélèvement ganglionnaire loco-régional était réalisé dans 11,3% des cas (n=7/62). Une effraction tumorale était décrite dans 21% des cas (n=13/62).

✓ Chimiothérapie conventionnelle

Un traitement par chimiothérapie conventionnelle était utilisé dans 41,9% des cas (n=26/62). Il s'agissait d'un traitement néo-adjuvant dans 46,2% des cas (n=12), d'un traitement adjuvant post-chirurgical dans 23,1% des cas (n=6) et d'un traitement dans le cadre d'une rechute dans 46,2% des cas (n=12). Les patients recevaient jusqu'à 3 lignes de chimiothérapie. Les différents types de chimiothérapies utilisés sont résumés dans le tableau III.

Cinq types différents d'associations de molécules de chimiothérapie étaient utilisés dans le cadre du traitement de première ligne. La combinaison la plus fréquemment utilisée était l'association Etoposide-Cisplatine +/- Doxorubicine. Le nombre médian de cycles de chimiothérapie en première ligne était de 4 cycles (1 - 8).

La réponse tumorale au traitement de première ligne de chimiothérapie, connue pour 25 patients était comme suit :

- réponse complète (RC) dans 24% des cas (n=6)
- réponse partielle (RP) dans 36% des cas (n=9)
- stabilité tumorale dans 12% des cas (n= 3)
- progression tumorale dans 28% des cas (n=7).

Les associations Etoposide-cisplatine-doxorubicine et Etoposide-cisplatine permettaient d'obtenir des taux de réponse respectifs de 60% et 58% (RC+RP).

Une 2^{ème} ligne de chimiothérapie était administrée chez 18 patients (29%), sous la forme de 12 associations médicamenteuses différentes. La combinaison la plus fréquemment utilisée (n=6) associait l'Etoposide au Carboplatine. La réponse tumorale au traitement de deuxième ligne de chimiothérapie, connue pour 15 patients était comme suit :

- réponse complète dans 20% des cas (n=3)
- réponse partielle dans 20% des cas (n=3)
- stabilité tumorale dans 13,3% des cas (n=2)
- progression tumorale dans 46,7% des cas (n=7)

Une 3^{ème} ligne de chimiothérapie étaient administrée chez 8 patients (12,9%). Chaque patient a reçu une association différente de molécules. La réponse tumorale à cette 3^{ème} ligne de chimiothérapie était mauvaise dans 100% des cas puisqu'on notait une progression tumorale

dans 50% des cas et une absence de réponse dans 50% des cas.

Tableau III : Type de chimiothérapies utilisées en fonction des lignes de traitement.

Types de cure CT	1 ^{ère} ligne (n=26)		2 ^{ème} ligne (n=18)		3 ^{ème} ligne (n=15)	
	n	%	n	%	n	%
Etoposide-Cisplatine	12	46.2%	1	5.6%	1	11.1%
Etoposide-Cisplatine-Doxo.	10	38.5%	–	–	–	–
Vincristine-Actinomycine	2	7.7%	–	–	–	–
Etoposide-Carboplatine	1	3.8%	6	33.3%	–	–
Etoposide-Cisplatine-Doxo.- Cyclophosphamide	1	3.8%	–	–	–	–
Gemcitabine-Oxaliplatine	–	–	2	11.1%	–	–
Doxorubicine	–	–	1	5.6%	–	–
5 Fluoro-Uracile- Doxo.	–	–	1	5.6%	1	11.1%
Rapamycine-Irinotécan	–	–	1	5.6%	–	–
Vincristine-Doxo.- Cyclophosphamide	–	–	1	5.6%	–	–
Streptozocine	–	–	1	5.6%	–	–
Doxo.- Streptozocine	–	–	1	5.6%	–	–
Ifosfamide- Doxo.	–	–	1	5.6%	–	–
Vinblastine	–	–	1	5.6%	–	–
Etoposide oral	–	–	1	5.6%	–	–
Celecoxib-MTX-vinblastine- cyclophosphamide	–	–	–	–	1	11.1%
Etoposide– Cisplatine- Doxo.	–	–	–	–	1	11.1%
Doxo.	–	–	–	–	1	11.1%
Gemcitabine- Oxaliplatine	–	–	–	–	1	11.1%
Kétoconazole	–	–	–	–	1	11.1%
Thalidomide	–	–	–	–	1	11.1%

Doxo. : Doxorubicine, MTX : Méthotrexate

✓ **Mitotane, o,p'DDD (Lysodren®)**

Un traitement par mitotane était administré chez 40,6% des patients (n=26/64), et associé à de la chimiothérapie chez 31,3% des patients (n=20). Il était utilisé en première intention dans 23% cas (n=6), uniquement chez des patients stade IV et toujours associé à de la chimiothérapie. Il s'agissait d'un traitement adjuvant dans 30,8% des cas (n=8) et d'un traitement de rechute dans 55,8% des cas (n=14).

La posologie journalière moyenne de Mitotane était de 6 g/m² (+/- 3,3). La surveillance du taux résiduel était réalisée dans 69,2% des cas (n=18) mais de nombreuses données étaient manquantes, ainsi nous n'avons pu connaître le taux plasmatique résiduel de mitotane seulement pour la moitié des patients traités. Le taux cible compris entre 14 et 20 ng/ml n'était obtenu que chez 6 patients (sur 13 patients renseignés). De nombreux effets secondaires étaient décrits, résumés dans le tableau IV. Ils étaient notés chez 69% des patients traités (n=18).

Tableau IV : Effets indésirables (EI) du traitement par mitotane

	Type d'EI	Nombre de cas
Digestifs	Nausées/ vomissements	10
	Diarrhées	2
Cutanés	Rash	2
	Mucite	2
Neurologiques	Confusion / Agitation	3
	Syndrome cérébelleux	2
Hématologiques	Pancytopénie	1
	Thrombopénie	1
Autres	Insuffisance rénale	1
	Cytolyse	1
	Gynécomastie	2

✓ Radiothérapie

Un traitement par radiothérapie était réalisé chez 4 patients, dans le cadre de rechutes métastatiques ou locorégionales avec chirurgie d'exérèse tumorale considérée comme impossible. Les doses d'irradiation étaient connues pour 2 patients (40 et 50 Gy). L'évolution a été défavorable pour 3 de ces patients qui sont décédés. Le dernier patient est actuellement en cours de prise en charge palliative pour une 2^{ème} rechute métastatique pulmonaire, en progression sous mitotane.

1.6. Surveillance

Une surveillance paraclinique après obtention d'une première rémission complète était réalisée chez 50 patients (sur 60 patients en RC) soit 83,3% des cas. Le type d'examen réalisé était connu chez 45 patients, les données étaient manquantes pour les autres. L'échographie abdominale était l'examen d'imagerie le plus utilisé dans le cadre de la surveillance (97,8% des cas, n=44/45). Les autres examens d'imagerie réalisés étaient une radiographie de thorax dans 24,4% des cas (n=11/45), un scanner abdomino-pelvien dans 20% des cas (n=9/45) et une IRM dans 6,7% des cas (n=3/45). Une IRM corps entier annuelle était réalisée chez 2 patients porteurs d'une mutation du gène *TP53*. Un suivi biologique était réalisé dans 20% des cas (n=9/45) mais de nombreuses données étaient manquantes concernant la surveillance biologique.

Le rythme de surveillance était variable, tous les 1 à 3 mois initialement puis espacement à tous les 4 mois puis 6 mois.

1.7. Evolution et suivi

Une rémission complète (RC) était obtenue après traitements dans 87% des cas (n=60). Le délai médian pour obtenir une première RC était de 0,6 mois (0-37). Une première rechute était constatée chez 18 patients soit 30% avec un délai moyen de survenue de 7 mois ½ (+/- 8,9) après la date du diagnostic. Il s'agissait d'un patient de stade I, 4 patients de stade II, 6 patients de stade III et 6 patients de stade IV.

Les traitements des premières rechutes et leur efficacité sont regroupés dans le tableau V.

Tableau V : Traitement effectué pour la première rechute et efficacité thérapeutique

Traitement rechute n°1 (n=17)	Nombre de cas	%
Chirurgie seule	1	5.8%
op'DDD seul	2	11.8%
Chimiothérapie seule	1	5.8%
Chirurgie + op'DDD	1	5.8%
Chimiothérapie + op'DDD	5	29.4%
Chimiothérapie + op'DDD + chirurgie	5	29.4%
Chimiothérapie + op'DDD + radiothérapie	1	5.8%
Chimiothérapie + op'DDD + chirurgie + radiothérapie	1	5.8%
Efficacité traitement rechute n°1 (n=13)		
Réponse complète	5	38.5%
Réponse partielle	3	23.1%
Mauvaise (maladie stable ou progression)	5	38.5%

2. Analyses de survie

2.1. Analyse descriptive

Les courbes de survie étaient réalisées sur 67 patients car la date des dernières nouvelles était manquante pour 3 patients. Il s'agissait de 3 patients de stade I.

Dans notre étude, 22 patients sont décédés après un délai moyen de 2 ans (+/- 1,7). Le délai de suivi médian était de 5.2 ans (3,7 mois-18 ans). Les taux de survie globale à 3 et 5 ans étaient respectivement de 71.6% (IC95% : 58,7-81,1) et 67.6% (IC95% : 54,2-77,8) (Figure 4).

On constatait la récurrence tumorale et/ou un décès chez 25 patients (%). Les taux de survie sans récurrence à 3 et 5 ans étaient respectivement de 63.3% (IC95% : 50,4-73,8) et 61.3% (IC95% : 48,2-72,0) (Figure 5).

A la fin de l'étude 40 patients étaient vivants en RC, 2 étaient vivants en rechute et 6 étaient perdus de vue.

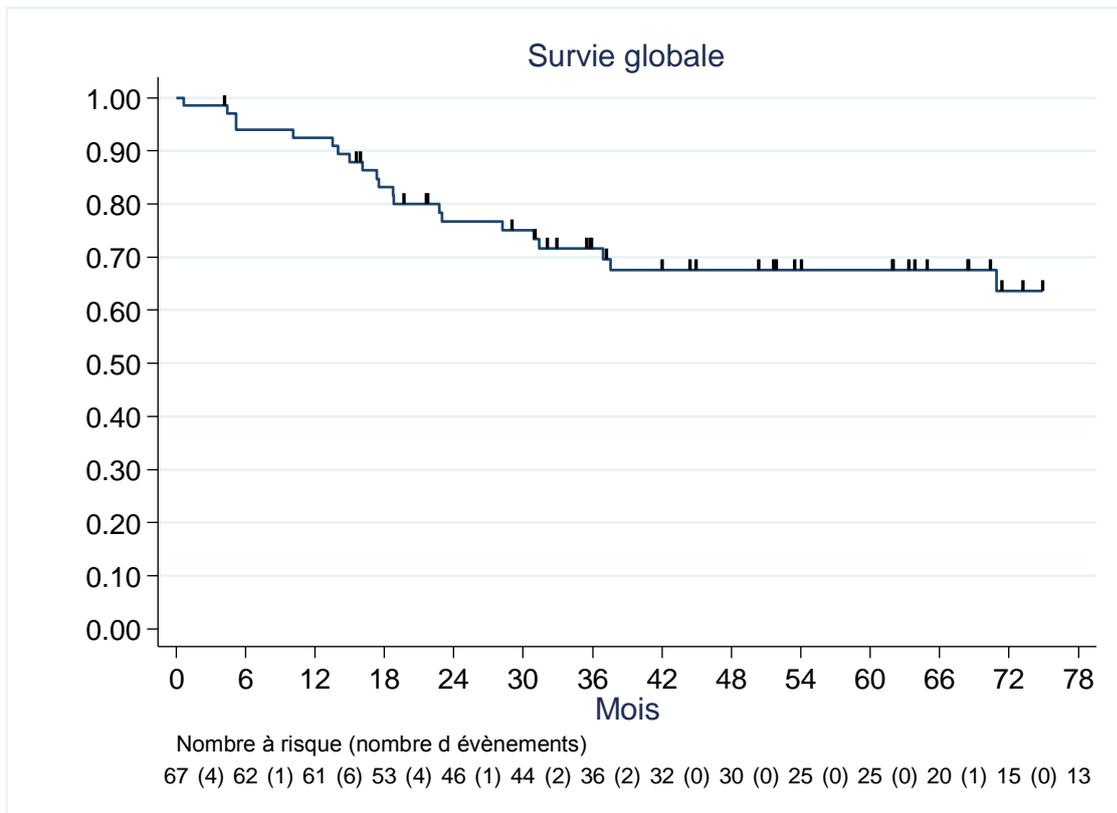


Figure 4 : Survie globale des 67 patients

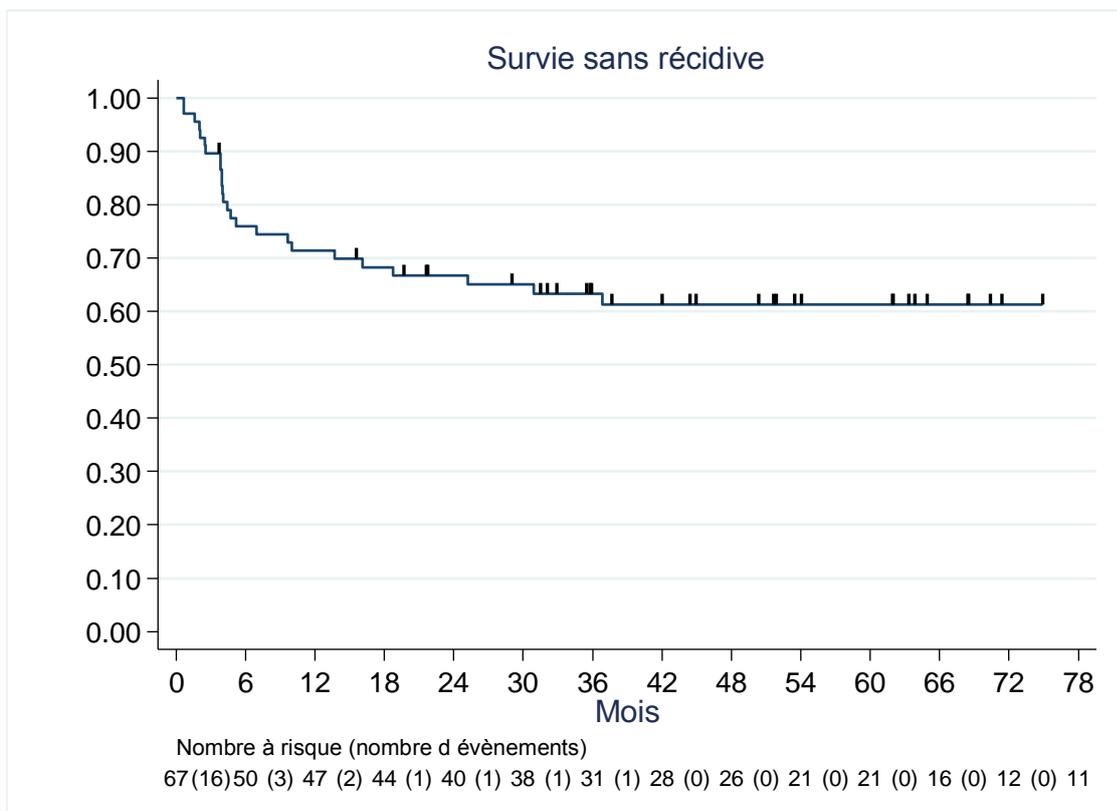


Figure 5 : Survie sans évènement des 67 patients

2.2. Analyse de facteurs pronostiques

✓ Analyse univariée

En analyse univariée, la survie globale et survie sans récurrence étaient significativement associées à :

- l'âge au diagnostic : survie meilleure si âge < 4 ans ou < 10 ans
- l'envahissement ganglionnaire initial : survie meilleure en l'absence d'envahissement ganglionnaire
- la présence de métastases au diagnostic : survie meilleure si absence de métastases
- au volume tumoral : survie meilleure si volume tumoral < 200 cm³.
- la chirurgie : survie meilleure si chirurgie (mais résultat à modérer car seulement 3 patients n'ont pas été opérés)
- au score de Weiss : survie meilleure si score < 6.
- au stade : survie meilleure si stade < II ou stade < III (Stadification de Sandrini modifiée)

Les Hazard-Ratios et p-values correspondantes se trouvent dans le tableau VI.

Tableau VI : Analyse univariée des facteurs pronostiques sur la survie globale.

Survie globale	Nb d'évènements	Taux de survie à 5 ans (IC 95%)	p-value	HR (IC 95%)
Sexe				
Fille	13/ 42	65.7% (48.0 - 78.5)	p=0.78	1
Garçon	9/ 28	71.4% (49.0 - 85.3)		1.13 (0.48-2.7)
Age ≥4 ans				
Non	5/ 36	87.9% (70.7 - 95.3)	p<0.001	1
Oui	17/ 34	44.6% (25.8 - 61.8)		5.0 (1.8-13.6)
Age ≥10 ans				
Non	12/ 54	77.1% (62.2 - 86.7)	p<0.001	1
Oui	10/ 16	34.3% (11.6 - 58.7)		4.0 (1.7-9.2)
Syndrome associé (LFS p53⁺ ou BW)				
Non	19/48	60.3% (43.8 - 73.4)	p=0.09	1
Oui	3/20	84.1% (58.3 - 94.6)		0.36 (0.11-1.2)
Li-Fraumeni p53⁺				
Non	19/53	63.8% (48.1 - 75.9)	p=0.35	1
Oui	3/15	79.4% (48.8 - 92.9)		0.56 (0.17-1.9)
Forme sécrétante				
Non	3/ 5	26.7% (1.0 - 68.6)	p=0.15	1
Oui	19/ 61	68.6% (54.4 - 79.3)		0.41 (0.12-1.4)
Envahissement GG				
Non	12/ 55	78.6% (63.6 - 88.0)	p=0.004	1
Oui	5/ 7	28.6% (4.1 - 61.2)		4.2 (1.4-12.0)
Métastases				
Non	10/ 55	82.2% (67.3 - 90.8)	p<0.001	1
Oui	11/ 12	8.3% (0.5 - 31.1)		15.4 (5.7-41)
Volume > 200cm³				
Non	8/ 48	82.6% (66.8 - 91.4)	p<0.001	1
Oui	13/ 21	38.9% (17.8 - 59.6)		4.6 (1.9-11.1)
Chirurgie				
Non	3/ 3	0.0% (0.9 - 77.4)	p<0.001	1
Oui	19/ 66	70.2% (56.3 - 80.4)		0.02 (0.002-0.09)
Effraction tumorale				
Non	12/ 49	72.7% (55.8 - 84.0)	p=0.49	1
Oui	5/ 13	67.1% (34.2 - 86.2)		1.4 (0.51-4.1)
Weiss ≥3				
Non	0/ 8	100.0% (. - .)	p=0.11	Non calculable
Oui	17/ 51	65.0% (49.1 - 77.1)		
Weiss ≥6				
Non	3/ 34	90.1% (72.4 - 96.7)	p<0.001	1
Oui	14/ 25	42.5% (21.9 - 61.8)		7.8 (2.2-27)
Stade ≥II				
Non	2/ 32	92.7% (73.9 - 98.1)	p<0.001	1
Oui	19/ 35	46.4% (28.9 - 62.2)		9.4 (2.2-40)
Stade ≥III				
Non	4/ 40	87.0% (68.7 - 95.0)	p<0.001	1
Oui	17/ 27	38.6% (20.4 - 56.6)		8.3 (2.8-25)

LFS p53⁺ : syndrome de Li-Frauméni avec mutation du gène TP53 ; BW : syndrome de Beckwith-Weidemann ; GG : ganglionnaire.

✓ **Analyse multivariée**

En analyse multivariée, les variables significativement associées à une meilleure survie (globale et sans récurrence) étaient : l'âge inférieur à 4 ans et le stade inférieur à III. En ce qui concerne la survie sans récurrence, le score de Weiss inférieur à 6 était aussi associé à une meilleure survie. Les Hazard-Ratios et p-values correspondantes se trouvent dans le tableau VII.

Tableau VII : Synthèse des facteurs pronostiques en analyse multivariée pour la survie globale.

Survie globale	Nb d'évènements	Taux de survie à 5 ans (IC 95%)	<u>Analyse univariée</u>		<u>Analyse multivariée</u>	
			p-value	HR (IC 95%)	p-value	HR (IC 95%)
Age ≥4 ans						
Non	5/ 36	87.9% (70.7 - 95.3)		1		1
Oui	17/ 34	44.6% (25.8 - 61.8)	p<0.001	5.0 (1.8-13.6)	p=0.009	5.2 (1.5-17.9)
Stade ≥III						
Non	4/ 40	87.0% (68.7 - 95.0)		1		1
Oui	17/ 27	38.6% (20.4 - 56.6)	p<0.001	8.3 (2.8-25)	p=0.001	10.3 (2.6-40)
Weiss ≥6						
Non	3/ 34	90.1% (72.4 - 96.7)		1		1
Oui	14/ 25	42.5% (21.9 - 61.8)	p<0.001	7.8 (2.2-27)	p=0.047	3.8 (1.0-14)

Le tableau récapitulatif des facteurs pronostiques en analyse univariée et multivariée pour la survie sans récurrence est représenté en Annexe 5.

✓ **Courbes de survie selon les facteurs pronostiques**

Les courbes de survie selon les facteurs ayant un impact sur le pronostic des patients dans notre étude sont représentées dans les figures 6, 7 et 8.

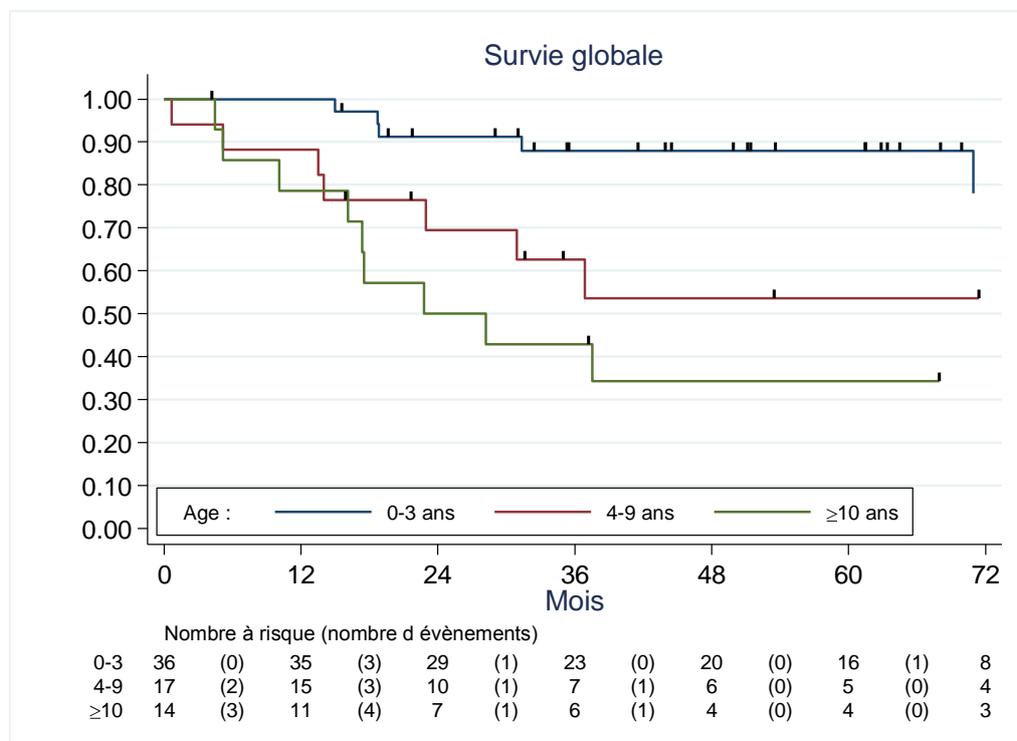


Figure 6 : Survie globale selon l'âge des patients.

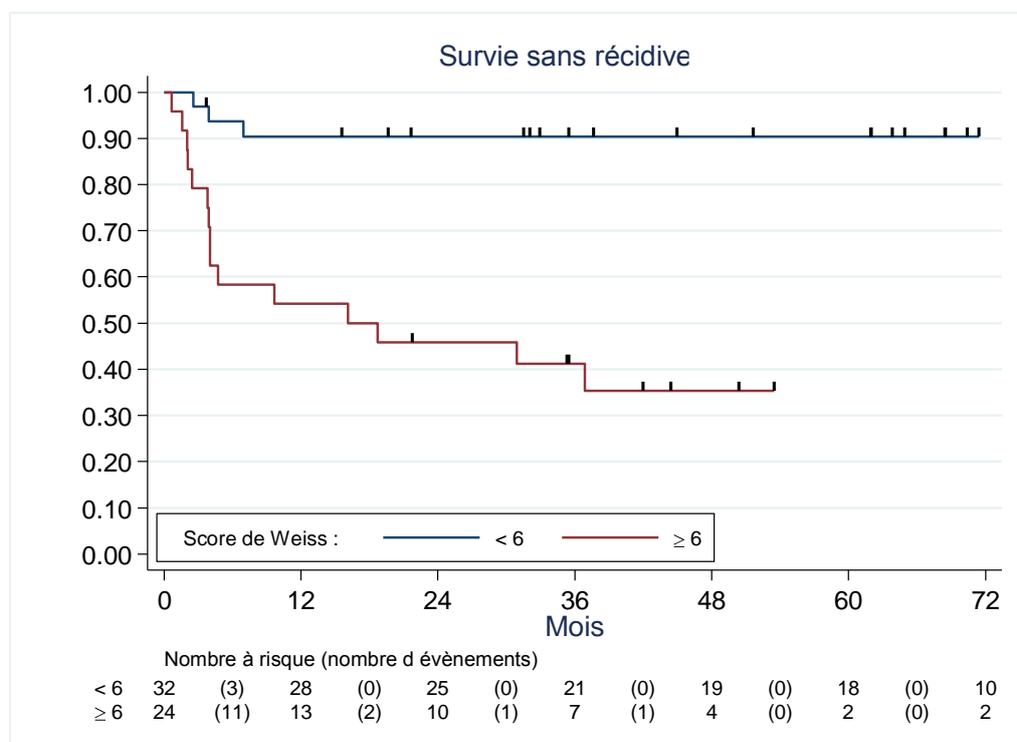


Figure 7 : Survie sans récurrence selon le score de Weiss

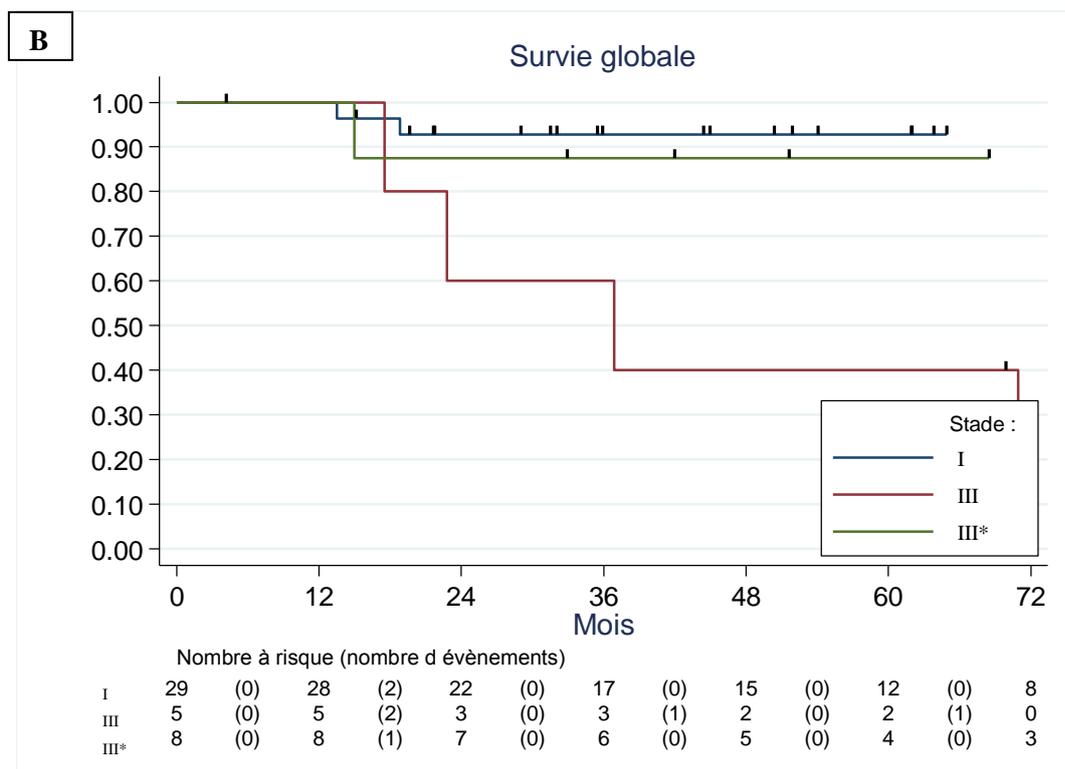
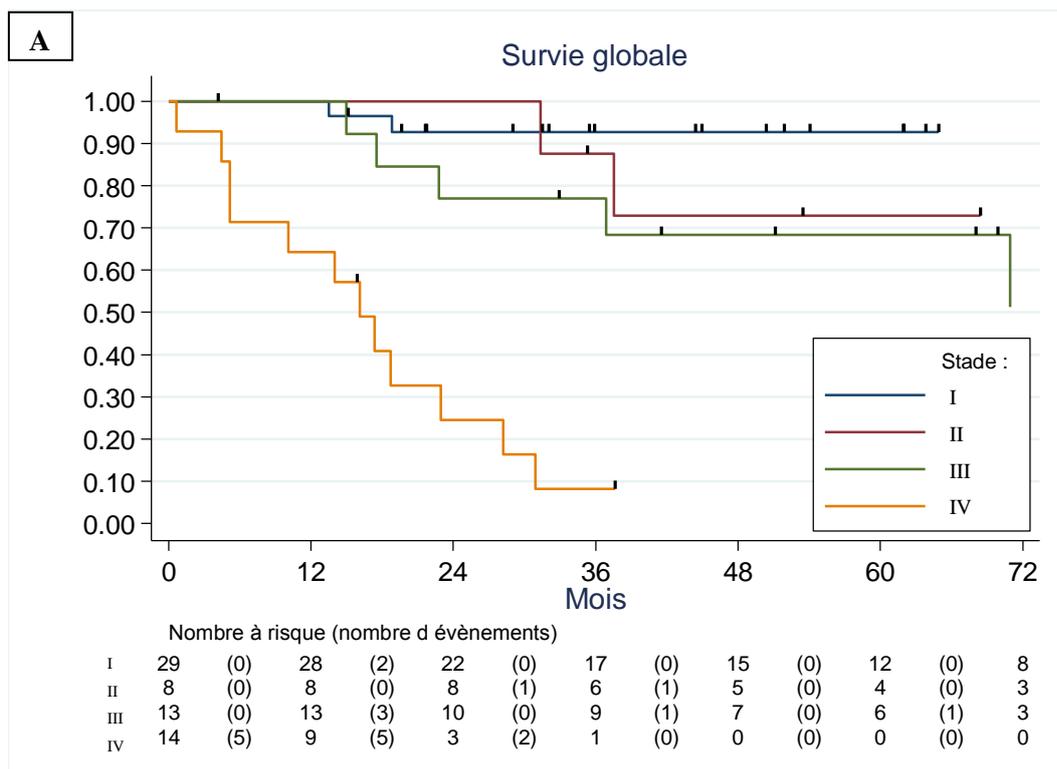


Figure 8 : Survie globale selon le stade tumoral.

A) Stades I à IV. B) Stades I et III* versus les autres stades III (sans les III*)

Le tableau VIII synthétise la prise en charge et l'évolution des patients selon le stade tumoral.

Tableau VIII : Prise en charge et évolution des patients selon les stades tumoraux

Stades (n=67)	%	Age	Prédisposition génétique	Traitement 1 ^{ère} intention	RC n°1	Rechute n°1	Traitement de rechute	Décès
Stade I (n=32)	47.8	< 4a n=21 4-9a n=7 > 10a n=4	LFS P53 +n=7 W-B n=5	- Chirurgie n=32	n=32	n=1	Chir + op'DDD	n=1
Stade II (n=8)	11.9	< 4a n=3 4-9a n=3 >10a n=2	LFS P53+ n=1	- Chirurgie seule n=6 - Chimio néo-adj + chir n=1 - Chir + chimio + op'DDD n=1	n=7	n=4	op'DDD n=1 Chimio+op'DDD n=1 Chimio+op'DDD+chir n=2	n=2
Stade III (n=13)	19.4	< 4a n=10 4-9a n=1 >10a n=2	LFS P53+ n=5	- Chirurgie seule n=10 - Chir+ chimio+ op'DDD n=2 - Chir + op'DDD n=1	n=13	n=6	Chimio+ op'DDD n=1 Chimio+ op'DDD+ chir n=3 Chimio+ op'DDD+ Radiothérapie n=1	n=6
Stade III* (n=8)	11.9	< 4a n=8	LFS P53+ n=5	- Chirurgie seule n=6 - Chir+ chimio + op'DDD n=2	n=8	n=1	Chimio+ op'DDD + Chir	n=1
Stade IV (n=14)	20.9	< 4a n=1 4-9a n=6 >10a n=7	LFS P53 +n=3	- Chimio seule n=1 - Chimio+ op'DDD n=2 - Chirurgie n=11 - Ttt Néo-adj : n=6 Chimio n=1 Chimio + op'DDD n=5 - Ttt Adj : n=6 Chimio n=2 Op'DDD n=2 Chimio+ op'DDD n=2	n=5	n=6**	Chimiothérapie n=1 op'DDD n=1 Chimio+ op'DDD n=3 Chir n=1	n=12

Stade III*=classé stade III sur seul critère d'une rupture tumorale peropératoire ; ** 4 rechutes après RC, 2 progressions après stabilisation tumorale LFS P53+= syndrome de Li-frauméni avec mutation de TP53 ; W-B= Wiedman-Beckwith; Ttt= traitement ; Néo-adj= néo-adjuvant ; Adj= adjuvant.

DISCUSSION

Notre étude a recueilli rétrospectivement 70 cas de CCS pédiatriques pris en charge en France de 1993 à 2013. Dans 41% des cas, la maladie survenait dans un contexte de syndrome de prédisposition génétique et dans 22% des cas il s'agissait d'un syndrome de Li-Frauméni. La moitié des patients avaient moins de 4 ans au diagnostic et il existait une prédominance féminine. La tumeur était d'emblée métastatique dans près de 18% des cas. Un traitement chirurgical était réalisé chez 95,7% des patients, un peu moins de la moitié des patients recevaient un traitement par chimiothérapie conventionnelle et/ou par mitotane (o,p'DDD). La survie globale à 5 ans était de 67,6%.

Cette étude permettait de mettre en évidence des facteurs de mauvais pronostic qui étaient l'âge au diagnostic supérieur ou égal à 4 ans, les stades III et IV selon la classification de Sandrini modifiée par Ribeiro (2,14) et le score de Weiss supérieur ou égal à 6.

Le mode de recueil rétrospectif était responsable de l'existence de biais. De nombreuses données étaient manquantes, notamment dans les dossiers médicaux les plus anciens, non informatisés.

Le caractère national multicentrique de l'étude a rendu difficile l'identification des cas de CCS, compte-tenu du fait qu'il n'existe pas de base de données ou de registre recensant tous les cas de tumeurs surrenaliennes et couvrant la totalité de la période étudiée. Il est donc probable que certains cas n'aient pas été répertoriés dans notre étude. Pour palier à ce biais récurrent retrouvé dans de nombreuses études rétrospectives sur le sujet, un registre des tumeurs rares de l'enfant a été mis en place en 2011 et permet d'enregistrer de manière prospective les patients en âge pédiatrique porteurs d'une tumeur rare, dont les corticosurrenalomes (Registre FRACTURE). Malgré son probable manque d'exhaustivité, notre étude est l'une des plus importantes en terme de nombre de malades inclus, et la plus importante au niveau national.

Il existait un biais de sélection probable car seuls les centres d'oncologie pédiatrique étaient contactés pour le recueil des patients, or de nombreuses tumeurs surrenaliennes caractérisées comme bénignes sont prises en charge uniquement dans les services de chirurgie et d'endocrinologie pédiatrique. La différence anatomopathologique entre un adénome

surrénalien et un CCS peu invasif étant souvent difficile à diagnostiquer, il est donc très probable que certains CCS de stade I n'aient pas été pris en compte dans cette étude.

De plus, avec un taux de réponse des centres d'oncologie, de seulement 87,5%, notre recueil n'est probablement pas exhaustif.

Le CCS pédiatrique étant une maladie rare, il existe peu de séries françaises ou européennes publiées. Il s'agit principalement d'études brésiliennes ou américaines. L'incidence des CCS est exceptionnellement élevée dans la région du Paraná au sud du Brésil où elle est multipliée par dix. Cette grande différence d'incidence est due à une mutation germinale spécifique R337H du gène *TP53* retrouvée chez la plupart des patients diagnostiqués dans cette région, qui prédispose au CCS sans être associée à d'autres cancers comme dans le syndrome de Li-Frauméni (5). Il existe un registre international des tumeurs surrénales pédiatriques, l'IPACTR International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry, qui a recensé principalement des cas brésiliens (80% de cas originaires du sud du Brésil) ainsi que des cas diagnostiqués dans 10 autres pays mais très peu de pays Européens. Les données de ce registre ont permis de réaliser la plus grosse série publiée par l'équipe de Michalkiewicz, qui compte 254 cas de CCS pédiatriques (IPACTR 1) (7).

La revue de la littérature effectuée sur le moteur de recherche PubMed a permis de retrouver trois séries pédiatriques Françaises publiées depuis 1970 (6,17,18). Ainsi, l'équipe de Teinturier avait décrit 54 cas de CCS pris en charge dans des centres parisiens de 1973 à 1993 (6). Cette étude avait montré une distribution bimodale des âges des patients au diagnostic avec deux pics de fréquence de la maladie : avant l'âge de 4 ans et à l'adolescence. Dans notre étude nous retrouvons majoritairement un seul pic de fréquence avec 50% des patients diagnostiqués avant l'âge de 4 ans. Cette majorité de diagnostic dans la petite enfance est retrouvée de manière cohérente dans les autres séries avec un âge médian de diagnostic à 3 ans selon la revue de la littérature réalisée par Ribeiro et son équipe (3).

Dans notre série, l'âge inférieur à 4 ans était associé au pronostic de patients, indépendamment des autres facteurs, avec une meilleure survie globale et sans rechute. L'âge est un des facteurs de bon pronostic les plus fréquemment décrits dans la littérature (7,8,19).

De même, les autres caractéristiques cliniques des patients de notre étude étaient comparables aux données des autres séries (6–8). On retrouvait une prédominance féminine avec un sexe ratio fille/garçon à 1,5 qui augmente chez les patients de moins de 4 ans. La

tumeur était sécrétante dans la plus grande majorité des cas avec une sécrétion préférentielle d'androgène ou d'estrogènes. Un syndrome de virilisation (hirsutisme, pilosité pubienne, hypertrophie clitoridienne, accélération de la vitesse de croissance, modification de la voix, augmentation de la taille du pénis (1)) était retrouvé dans 62,5% des cas, Teinturier et Michalkiewicz en décrivaient respectivement 76% et 84%. Les syndromes de Cushing étaient plus rares (21%), et aucun cushing isolé n'était décrit dans notre étude. Ils sont dans les autres séries, plus fréquemment retrouvés chez les adolescents (6,7).

Ces symptômes sont la conséquence d'une hypersécrétion hormonale qui est très fréquente. Il est donc important de réaliser les dosages hormonaux des trois axes : glucocorticoïdes, androgènes/estrogènes et minéralocorticoïdes devant toute suspicion de CCS à visée diagnostique. La surveillance hormonale a un rôle important dans le suivi et le dépiage des rechutes de la maladie.

De nombreuses études ont montré que l'on pouvait séparer les patients pédiatriques en deux groupes d'évolution très différente. Le premier groupe, correspondrait aux patients les plus jeunes, diagnostiqués avant l'âge de 4 ans, ayant le plus souvent des signes cliniques en rapport avec une hypersécrétion hormonale, et ayant généralement une évolution favorable après chirurgie seule. Il y a habituellement une différence marquée entre le nombre de fille et de garçon dans ce groupe d'âge, en faveur des filles. Le deuxième groupe correspondrait aux patients diagnostiqués, autour de l'adolescence, qui développent plutôt des tumeurs non sécrétantes et dont l'évolution se rapproche plus de celle des patients adultes avec une moins bonne survie (14).

Selon Michalkiewicz, les tumeurs des patients du premier groupe seraient issues de la zone embryonnaire du cortex surrénalien alors que les tumeurs du deuxième groupe dériveraient du cortex surrénalien définitif, mature. Cette hypothèse pourrait expliquer les deux patterns d'évolution différents au sein de la population pédiatrique mais permet aussi de comprendre les grandes différences retrouvées avec les patients adultes (7). Plusieurs auteurs ont montré l'importante différence de profil moléculaire entre les CCS de l'adulte et de l'enfant ainsi que la grande différence de valeur pronostique de ces marqueurs moléculaires (20-22). L'IGF1-R (Insulin-Growth Factor1-Receptor) est surexprimé dans les CCS pédiatriques, il est le principal marqueur moléculaire ayant un rôle pronostique reconnu dans ces tumeurs pédiatriques (Annexe 6) (21). Ce rôle pronostique péjoratif a une importance en clinique, l'IGF1-R pouvant être ciblé par des anti-corps monoclonaux anti-IGF1-R.

L'association à un syndrome génétique prédisposant était confirmée dans près de 30% des cas. Il s'agissait de syndromes de Li-Frauméni et de Wiedemann-Beckwith qui sont les 2 syndromes les plus fréquemment décrits dans la littérature (3,23).

Le syndrome de Li-Frauméni est un syndrome de prédisposition génétique aux cancers associé dans 70% des cas à une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur *TP53* situé sur le chromosome 17. Les tumeurs les plus caractéristiques sont les cancers du sein, les ostéosarcomes, les sarcomes des tissus mous, les leucémies/lymphomes, les tumeurs cérébrales et les corticosurrénales. La définition classique est basée sur des critères familiaux : elle repose sur l'observation d'un sarcome chez un sujet atteint de moins de 45 ans apparenté au premier degré à une personne ayant eu un cancer de n'importe quel type avant 45 ans et apparenté au premier ou second degré à une personne ayant eu un cancer à moins de 45 ans ou un sarcome à n'importe quel âge (16). Les corticosurrénales diagnostiqués dans le cadre d'un LFS surviennent généralement au cours des dix premières années de vie.

Dans notre étude, la recherche d'une mutation du gène *TP53* était positive chez 15 patients suspects de LFS. Seuls ces patients étaient considérés comme atteints de ce syndrome car, pour les autres patients étiquetés comme tels mais sans preuve génétique, la vérification des critères familiaux était difficile à réaliser de manière rétrospective sur cette durée d'étude. Notre étude n'a pas analysé la fréquence du dépistage de la mutation chez les autres patients. Il existe très probablement un biais d'information et il est très probable que d'autres patients sans antécédents familiaux de cancers soient porteurs de cette mutation car son incidence dans les CCS pédiatriques peut aller jusqu'à 80% selon les séries (24).

Comme le décrit la littérature, les principaux cas de mutation du gène *TP53* étaient retrouvés chez les patients les plus jeunes (7,25). Ces mutations ne sont pas associées au pronostic des patients comme le montre également notre étude. A l'inverse chez les patients adultes, la fréquence des mutations du gène *TP53* est beaucoup moins élevée (moins de 10%) et elles jouent un rôle pronostic (24,26). Les mutations retrouvées chez l'adulte sont le plus souvent des mutations somatiques et non constitutionnelles.

Suite à la découverte de la mutation spécifique R337H du gène *TP53* au Brésil, Ribeiro avait soulevé l'hypothèse que le potentiel de malignité de la protéine P53 mutante pourrait être dépendant du tissu dans lequel elle s'exprimerait (5). Ainsi, Michalkiewicz a émis l'hypothèse que la présence de cette mutation favoriserait la survenue de CCS sur le tissu surrénalien embryonnaire et pas sur le tissu mature (7), ce qui renforce l'idée d'une grande différence entre les CCS pédiatriques et de l'adulte ou les marqueurs moléculaires ne semblent pas avoir

le même rôle dans la carcinogénèse ni la même valeur pronostique (21).

Le dépistage systématique de mutation du gène *TP53* est actuellement recommandé lors du diagnostic d'un corticosurréalome pédiatrique quels que soient les antécédents familiaux. Ce dépistage a un impact sur la prise en charge thérapeutique des patients porteurs d'une mutation chez qui il est déconseillé de faire de la radiothérapie devant l'augmentation du risque de 2^{ème} cancer radio-induit. De même l'impact du dépistage sur le suivi radiologique des patients est important. La réalisation d'IRM est préférable plutôt que des examens d'imagerie avec émission de radiations ionisantes comme le scanner ou la Tomographie par émission de positons (TEP).

La différence entre les tumeurs de l'adulte et de l'enfant s'exprime aussi sur le plan anatomopathologique car les scores histopronostiques validés chez l'adulte n'ont pas la même valeur en pédiatrie (21,27). Chez l'adulte, le score de Weiss basé sur 9 critères microscopiques est le plus utilisé (Annexe 1). Un score supérieur à 3 permet d'affirmer la malignité de la tumeur (10). En pédiatrie le score de Weiss n'est pas adapté pour caractériser le potentiel de malignité d'une tumeur car les critères histologiques de malignité reconnus chez l'adulte ne sont pas tous applicables aux tumeurs pédiatriques. Ces critères peuvent être parfois absents dans des tumeurs se comportant de manière agressive ou à l'inverse être présents dans des tumeurs bénignes (28). Il est ainsi beaucoup plus difficile de différencier un corticosurréalome peu invasif d'un adénome surrénalien. Quatorze patients de notre étude étaient donc considérés comme borderline, ils avaient tous un score de Weiss inférieur ou égal à 5.

Notre étude montre cependant une relation pronostique péjorative en analyse multivariée, entre un score de Weiss supérieur à 6 et la survie sans récurrence, sans association à la survie globale. Dans les autres séries pédiatriques le score de Weiss n'est jamais décrit comme facteur pronostique compte-tenu probablement du fait qu'il est finalement très peu utilisé chez l'enfant. Le score AFIP proposé par Wienecke (Annexe 1) est basé sur des critères microscopiques mais aussi cliniques comme le poids (> 400g) et la taille (> 10,5cm), et un score supérieur ou égal à 3 est en faveur de la malignité (11). Une étude Italienne sur 58 cas, a montré une bonne corrélation entre le score de Wienecke et l'évolution des patients (29). Ce score n'a été utilisé que chez trois patients de notre série (tous des patients de stade I). Chez deux des patients, le score AFIP était supérieur à 3 avec un score de Weiss supérieur à 6. Ces patients sont vivants en rémission complète après chirurgie seule.

Devant l'absence de marqueurs pronostiques anatomopathologiques réellement discriminants, de nombreuses études ont montré l'importance de facteurs cliniques, comme la taille et le poids tumoral, cependant, les seuils fixés varient d'une étude à l'autre (11,30,31). Ribeiro a montré qu'une taille supérieure à 200 cm³ et un poids supérieur à 80 g était de mauvais pronostic, Bugg décrivait qu'une taille supérieure à 5cm et un poids supérieur à 100 g étaient prédictifs de rechute et Wienecke fixe comme seuil une taille de 10,5 cm et un poids de 400 g (11,30,31). Dans notre étude, la taille inférieure à 200 cm³ est associée à un meilleur pronostic en analyse univariée mais pas en analyse multivariée. La valeur pronostique du poids n'a pas été étudiée car nous n'avons pas pu obtenir le poids pour un nombre suffisant de tumeurs, et celui-ci pouvait être parfois surestimé car il s'agissait du poids total de la pièce d'exérèse comprenant également du tissu surrénalien sain.

Ces facteurs cliniques ont ainsi un rôle pronostique important et ont donc une place centrale dans les différentes classifications proposées. Dans notre étude nous avons utilisé la classification proposée par l'équipe de Sandrini et modifiée avec les données de l'IPATR (2,14) qui prend en compte le poids, la taille, la normalisation hormonale post-opératoire, la qualité de la résection tumorale et la présence de métastases. Cette version prend notamment en compte la présence d'une effraction tumorale, qui surclasse les tumeurs en stade III quel que soit leur volume. La première version de cette classification considérait ces tumeurs en stade II.

Notre étude a retrouvé une grande majorité de tumeurs de stade I, près de 50%, cette fréquence étant proche de celle notée dans la série de Michalkiewicz. Nous retrouvons cependant trois fois moins de stade II et deux fois plus de stade III. Cette différence est probablement liée au choix de la classification utilisée dans cette série, qui se base uniquement sur le poids et ne prenant en compte ni la normalisation des dosages hormonaux ni l'effraction tumorale (7).

Dans notre étude, les patients porteurs de tumeurs de stades I et II, soit 60% des cas, avaient une survie plus longue que les patients ayant des tumeurs de stades III et IV en analyse multivariée. Ces résultats sont concordants avec les données des précédentes séries publiées et confirment l'importance d'une exérèse chirurgicale macroscopiquement et microscopiquement complète et de l'absence d'envahissement métastatique au diagnostic (32).

Ainsi, la chirurgie d'exérèse est le traitement de référence et doit être la plus complète

possible (33). Elle est classiquement réalisée par laparotomie. La voie coelioscopique est déconseillée en raison de la grande fragilité de ces tumeurs et du risque de rupture tumorale peropératoire. Il est décrit dans les séries pédiatriques, une incidence de rupture tumorale peropératoire de 20% lors du premier geste chirurgical et dépassant 40% lors des reprises chirurgicales (2,7). Dans notre série l'exérèse chirurgicale était microscopiquement complète dans 80% des cas, et une effraction tumorale était décrite dans 21% des cas (dont un cas de rupture tumorale pré-opératoire). La présence d'une rupture tumorale peropératoire augmente le risque de récurrence loco-régionale selon Sandrini et Michalkiewicz (2,7). Les tumeurs rompues sont donc désormais considérées comme de stade III et il est actuellement recommandé de réaliser un traitement adjuvant chez ces patients. Nous avons fait le choix de classer les tumeurs rompues de petite taille (<200 cm³) en stade « III* », afin de les différencier des autres tumeurs de stade III, et donc de tenter de mettre en évidence l'éventuel impact du critère « rupture tumorale ». Sur les 8 patients de notre série classés en stade III*, seulement 2 ont reçu un traitement adjuvant comprenant une chimiothérapie (Etoposide-Cisplatine-Doxorubicine) associée à du mitotane. Une seule rechute, précoce, était constatée, évoluant vers la carcinose péritonéale. Ce patient décédait après deux lignes de chimiothérapie associées au mitotane. Ce patient n'avait pas reçu de traitement adjuvant initialement. Il s'agissait du seul cas où la rupture tumorale avait eu lieu en préopératoire avec constatation d'un épanchement péritonéal à l'imagerie et confirmation de la présence d'un hémopéritoine et d'une rupture capsulaire lors de la chirurgie.

Dans notre étude l'effraction tumorale n'est pas associée au pronostic des patients. La survie globale des patients de stade III* est très proche de celle des patients de stade I, autour de 90% à 5 ans, nettement supérieure à celle des autres patients dont la tumeur est de stade III (40% à 5 ans). Tous nos patients de stade III* étaient âgés de moins de 4 ans, ce qui constitue un biais pour l'interprétation des résultats. Nous n'avons donc pas pu étudier le rôle de l'âge au diagnostic au sein de ce sous-groupe de patients. Par ailleurs le faible nombre de patients concernés par cette rupture tumorale doit conduire à interpréter nos résultats avec réserve. Il est possible que la valeur pronostique du critère « rupture tumorale » soit dépendante de l'âge des patients. L'intérêt d'un traitement adjuvant systématique en cas de rupture tumorale semble donc discutable, selon les résultats de notre série et serait à adapter en fonction de la présence d'autres facteurs de mauvais pronostic comme l'âge et la taille tumorale. Cependant, la présence d'une rupture tumorale préopératoire semble être à considérer différemment d'une rupture post-opératoire. Cette tendance resterait à confirmer sur un plus grand nombre de patients.

La présence d'un envahissement ganglionnaire locorégional était retrouvée dans 10% des cas et était associée à un moins bon pronostic en analyse univariée. Il y a peu de données dans la littérature sur l'incidence et le rôle de l'envahissement ganglionnaire car il n'y a pas de recommandations claires concernant la réalisation de prélèvements ganglionnaires lors de la chirurgie. Un des objectifs de l'essai thérapeutique de phase III, ARAR0332 mis en place par le COG (Children's Oncology Group) aux Etats Unis et au Brésil est d'ailleurs d'évaluer le rôle du curage ganglionnaire rétropéritonéal, sur la diminution des récurrences locorégionales chez les patients de stade II (14) (Annexe 7).

L'intérêt des traitements adjuvants n'est pas encore clairement établi dans la prise en charge des CCS pédiatriques (33). Dans la littérature, il existe principalement des études rétrospectives. Une petite série prospective publiée par l'équipe de Zancanella a décrit 11 patients qui ont été traités par 8 cycles de Etoposide-Cisplatine-doxorubicine en association avec le mitotane (34). La réponse obtenue était partielle chez 5 patients et complète chez 2 patients. L'équipe de Redlich a publié une série de 60 patients traités selon le protocole de traitement Allemand GPOH-MET-97 (35). Environ la moitié des patients recevaient de la chimiothérapie (Vincristine, Ifosfamide, Doxorubicine, Carboplatine et Etoposide) et du mitotane en situation néo-adjuvante, adjuvante ou de rechute avec une survie globale de 43%. Cette étude recommande l'utilisation d'un traitement néo-adjuvant quand la tumeur est inopérable, et d'un traitement adjuvant quand la résection est incomplète ou lors d'une rupture tumorale.

Dans notre étude, un traitement par chimiothérapie conventionnelle était utilisé chez 40% des patients (en situation néo-adjuvante, adjuvante ou en cas de rechute de la maladie). Aucun patient ne recevait de chimiothérapie en cas tumeur localisée et d'exérèse complète. Les molécules de chimiothérapie les plus employées dans les séries pédiatriques publiées sont les sels de platine associées à l'étoposide avec ou sans anthracyclines. Chez l'adulte, de nombreuses combinaisons de chimiothérapie ont été testées. L'association Etoposide-Cisplatine-Doxorubicine et mitotane a montré 48,6% de réponse (partielle ou complète) dans le cadre d'un essai de phase II, chez 72 patients non-opérables (36). L'association Etoposide-Cisplatine a montré dans d'autres séries des taux de réponse globale entre 11% et 46% (37). Cette association de molécules était la plus utilisée dans notre série en première ligne, (46% des cas), suivie par Etoposide-Cisplatine-Doxorubicine (38%). Ces deux combinaisons

permettaient d'obtenir un taux de réponse globale (RC+RP) autours de 60%, versus 48% chez l'adulte. L'efficacité de ces chimiothérapies pourrait donc être meilleure chez l'enfant que chez l'adulte. Une étude prospective sur un plus grand nombre de patients permettrait de confirmer cette tendance. Ainsi, l'essai thérapeutique multicentrique ARAR0332 propose l'association Etoposide-Cisplatine-Doxorubicine (14,34). Dans ce protocole un traitement néo-adjuvant par cette polychimiothérapie associé au mitotane est réalisé chez les patients de stade III et IV et son impact est évalué sur les tumeurs jugées non opérables et/ou métastatiques.

Deux patients avaient reçu l'association Vincristine et Actinomycine en traitement néo-adjuvant car le diagnostic de néphroblastome avait été suspecté.

Douze associations différentes de chimiothérapie ont été utilisées en 2^{ème} ligne, avec une préférence pour Etoposide-Carboplatine utilisé dans 33% des cas. On note dans un cas l'utilisation de kétocoazole en 3^{ème} ligne de traitement chez un patient de stade III en échec thérapeutique. La tumeur de ce patient avait progressé après utilisation du kétoconazole en association au mitotane pendant quelques mois et le patient est décédé. L'utilisation d'antifongiques dans le traitement du CCS a déjà été proposée. Un patient adulte atteint d'un CCS métastatique a été mis en rémission après un traitement par mébendazole, un antifongique, alors qu'il était en échec thérapeutique après les traitements conventionnels (38). Par ailleurs, une étude *in vivo* sur des xénogreffes de souris a montré l'effet antiprolifératif du mébendazole sur des cellules de CCS (39). L'effet de ce type de molécules mériterait d'être confirmé par d'autres études précliniques *in vivo* et chez l'homme dans le cadre de protocoles de recherche.

Le mitotane ou op'DDD, est un dérivé d'un insecticide, qui provoque une nécrose de la corticale des surrénales et est capable de bloquer la synthèse du cortisol. Il est utilisé depuis les années 60, dans le traitement du corticosurrénalome et a montré son efficacité, bien que partielle chez l'adulte (40,41). Terzolo *et al.* ont mené une étude rétrospective sur 177 patients opérés d'un CCS, 45 d'entre eux recevaient du mitotane en post-opératoire et étaient comparés à deux groupe témoins. Les patients traités par mitotane avaient une meilleure survie sans récurrence (42 mois versus 22 mois, $p < 0,001$). En pédiatrie, les données concernant l'efficacité du mitotane sont plus rares. Certaines réponses complètes et durables ont cependant été décrites (13).

Dans notre série, le mitotane a été utilisé chez 40% des patients, principalement en situation de rechute, mais aussi en situation adjuvante chez des patients de stade III et IV et

chez un patient de stade II. Il était utilisé en première intention uniquement dans les stades IV et toujours en association à de la chimiothérapie. Les indications actuellement proposées dans le protocole ARAR0332 concernent les stades III et IV et les situations de récurrence tumorale (14).

Plusieurs études ont montré l'importance de la surveillance du taux sanguin résiduel de mitotane afin d'obtenir un taux cible compris entre 14 et 20mg/L, taux pour lequel la balance efficacité/toxicité était la meilleure (42,43). Il a été montré chez l'adulte, que l'obtention de ce taux cible était prédictif d'une meilleure réponse en situation adjuvante (44). Ce taux cible n'était atteint que pour un faible nombre de patients, ce qui est probablement en lien avec la mauvaise tolérance du traitement et la fréquence des effets indésirables, retrouvés chez près de 70% des patients. Il s'agissait principalement de toxicité digestive avec nausée/vomissements et diarrhées, de toxicité neurologique avec confusion et syndrome cérébelleux et de toxicité cutanée. Ces résultats sont difficiles à interpréter du fait du nombre de données manquantes. Ainsi le monitoring sanguin du taux résiduel de mitotane est essentiel pour limiter la survenue des effets toxiques et augmenter l'efficacité antitumorale (34,43).

La radiothérapie a été très peu utilisée dans notre étude. Il s'agissait uniquement de traitements en situation de rechute locorégionales ou métastatiques, en association avec les traitements systémiques. L'évolution a été défavorable pour les 4 patients concernés. Les doses administrées n'étaient connues que pour 2 patients (40 et 50 Gy). Les doses utilisées dans les séries publiées chez l'adulte sont variables entre 10 et 60 Gy et dépendent de l'indication du traitement (antalgique en situation palliative ou curative) (45). Certaines études chez l'adulte, montrent un intérêt de la radiothérapie en cas de rechutes localisées ou en situation palliative (45–47). Fassnacht *et al.* ont étudié l'efficacité de la radiothérapie en comparant l'évolution de 14 patients traités pour un CCS localisé par exérèse complète puis par radiothérapie (41 à 56 Gy) adjuvante sur le lit tumoral, à un groupe contrôle de la même série. La survie sans récurrence locale à 5 ans était respectivement de 79% versus 12% ($p < 0,01$) (47). Ce traitement semble donc avoir un intérêt dans le contrôle local de la maladie. Il n'y a actuellement pas de données concernant son efficacité spécifiquement dans les formes de l'enfant. Son utilisation est par ailleurs controversée compte tenu du nombre important de mutation du gène *TP53* associées au CCS pédiatriques et du risque de tumeurs radio-induites.

Les progrès effectués dans le domaine des techniques d'analyses génomiques et la meilleure connaissance des acteurs moléculaires impliqués dans la pathogénie des CCS de l'adulte mais aussi de l'enfant ont permis d'envisager l'utilisation de thérapies dites ciblées. Le rôle clé de la voie de signalisation de l'IGF1-R (Insulin-Growth Factor1-Receptor) qui est surexprimé dans les CCS pédiatriques a été démontré (48). Le Figitumumab, un anticorps monoclonal anti IGF1-R a montré des résultats encourageants chez l'adulte. Dans une étude de tolérance menée chez 14 patients atteints d'un CCS réfractaire aux traitements conventionnels, il permettant d'obtenir une stabilité tumorale dans plus de 50% des cas (49). Une étude de phase II a utilisé le Cixtumumab, un autre anticorps monoclonal anti IGF1-R, chez des enfants, adolescents et jeunes adultes présentant une tumeur solide réfractaire, et a montré une stabilité tumorale dans 15% des cas (50). Ce même anticorps a été utilisé en combinaison avec le temsirolimus, un inhibiteur de la voie mTOR chez 26 patients adultes atteints d'un CCS métastatique ou réfractaire au traitement, cette étude de phase I retrouvait plus de 40% de stabilité tumorale (51). Une étude récente de phase II, a montré des effets thérapeutiques modérés du Cixtumumab en association avec du mitotane chez 20 patients adultes atteints d'un CCS inopérable ou métastatique (1 RP et 7 ST) (52). D'autres molécules comme le bevacizumab, un antiangiogénique, et la capécitabine, utilisées en association, n'ont pas montré de résultats satisfaisants (53). D'autres essais sont encore en cours chez l'adulte (www.clinicaltrials.gov). Par ailleurs, une étude préclinique a établi un modèle d'étude *in vivo* de CCS pédiatrique par xénogreffe. Cette étude a confirmé l'effet anti-tumoral du Cisplatine et mis en évidence l'effet du Topotecan sur l'inhibition de la croissance tumorale (54). Des essais cliniques seront nécessaires pour confirmer l'efficacité du Topotecan dans le traitement des CCS.

Les recherches concernant l'efficacité des molécules de chimiothérapie conventionnelles se poursuivent aussi notamment au sein de l'étude internationale ARAR0332.

CONCLUSION

Notre étude a décrit l'expérience française sur la prise en charge des corticosurrénales pédiatriques pendant 20 ans. Les résultats de cette étude concordent majoritairement avec les données de la littérature. Les CCS sont plus fréquents chez les patients jeunes et chez les filles. L'âge inférieur à 4 ans et les stades I et II sont reliés à un meilleur pronostic chez nos patients. Mais cette étude n'a pas montré de rôle péjoratif de l'effraction tumorale sur l'évolution des patients.

Le dépistage systématique de mutation du gène *TP53* est actuellement recommandé lors du diagnostic d'un corticosurrénales pédiatrique quels que soient les antécédents familiaux, la présence de cette mutation ayant un impact non négligeable en terme de traitement et de suivi. Cette recherche permet aussi de dépister précocement certaines familles atteintes du syndrome de Li-Frauméni et de les orienter vers un conseil génétique. De même, une relecture anatomopathologique centralisée permettrait d'enrichir les connaissances en terme histologique et moléculaire sur les tumeurs pédiatriques qui sont très différentes des tumeurs de l'adulte.

Les données concernant les traitements associés à la chirurgie dans la prise en charge des corticosurrénales pédiatriques sont finalement peu nombreuses. Compte-tenu de la rareté de cette maladie, un travail prospectif multicentrique à grand échelle et à long terme semble nécessaire pour améliorer les connaissances sur cette maladie. Actuellement, une étude Européenne réalisée par le groupe Expert est en cours. Elle recueille de manière rétrospective les données des patients de haut risque afin d'obtenir une base de données plus exhaustive.

Ainsi, les prises en charge ne sont pas encore véritablement standardisées dans les différents centres Français, cette grande variabilité montre l'importance d'un consensus quant aux traitements associés à la chirurgie dans les situations de tumeurs invasives ou d'exérèse incomplète. Des recommandations sont en cours de rédaction par le comité des tumeurs rares de la SFCE.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2004;40(8):1117-26.
2. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1997;82(7):2027-31.
3. Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, DeLacerda L, Sandrini F, Pianovsky MD, et al. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica Al.* oct 2000;33(10):1225-34.
4. Malkin D, Jolly KW, Barbier N, Look AT, Friend SH, Gebhardt MC, et al. Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med.* 14 mai 1992;326(20):1309-15.
5. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 31 juill 2001;98(16):9330-5.
6. Teinturier C, Brugières L, Lemerle J, Chaussain JL, Bougnères PF. [Adrenocortical carcinoma in children: retrospective study of 54 cases]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* mars 1996;3(3):235-40.
7. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2004;22(5):838-45.
8. McAteer JP, Huaco JA, Gow KW. Predictors of survival in pediatric adrenocortical carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program study. *J Pediatr Surg.* mai 2013;48(5):1025-31.
9. Lacour B, Goujon S, Guissou S, Guyot-Goubin A, Desmée S, Désandes E, et al. Childhood cancer survival in France, 2000-2008. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* sept 2014;23(5):449-57.
10. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol.* mars 1984;8(3):163-9.
11. Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol.* juill 2003;27(7):867-81.
12. Godil MA, Atlas MP, Parker RI, Priebe CJ, Zerah MM, Kane P, et al. Metastatic congenital adrenocortical carcinoma: a case report with tumor remission at 3 1/2 years. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2000;85(11):3964-7.

13. De León DD, Lange BJ, Walterhouse D, Moshang T. Long-term (15 years) outcome in an infant with metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2002;87(10):4452-6.
14. Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 31 mars 2012;351(1):37-43.
15. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc.* 1 juin 1958;53(282):457-81.
16. Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer.* avr 2011;2(4):475-84.
17. Benaily M, Schweisguth O, Job JC. [Corticosuprarenaloma in children]. *Arch Fr Pédiatrie.* mai 1975;32(5):441-53.
18. Lefevre M, Gerard-Marchant R, Gubler JP, Chaussain JL, Lemerle J. Adrenal Cortical Carcinoma in Children: 42 Patients Treated from 1958 to 1980 at Villejuif. In: M.D GBH, Grindey DGB, Dehner DLP, Acton RT, Pysker DTJ, éditeurs. *Adrenal and Endocrine Tumors in Children [Internet]. Springer US; 1983 [cité 19 nov 2014]. p. 265-76. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4613-3891-8_11*
19. Klein JD, Turner CG, Gray FL, Yu DC, Kozakewich HP, Perez-Atayde AR, et al. Adrenal cortical tumors in children: factors associated with poor outcome. *J Pediatr Surg.* juin 2011;46(6):1201-7.
20. Ishimoto H, Jaffe RB. Development and Function of the Human Fetal Adrenal Cortex: A Key Component in the Feto-Placental Unit. *Endocr Rev.* juin 2011;32(3):317-55.
21. Faria AM, Almeida MQ. Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults. *Mol Cell Endocrinol.* 31 mars 2012;351(1):52-7.
22. Gomes DC, Leal LF, Mermejo LM, Scrideli CA, Martinelli CE, Fragoso MCBV, et al. Sonic hedgehog signaling is active in human adrenal cortex development and deregulated in adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2014;99(7):E1209-16.
23. Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP. Familial predisposition to adrenocortical tumors: clinical and biological features and management strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* juin 2010;24(3):477-90.
24. Wasserman JD, Zambetti GP, Malkin D. Towards an understanding of the role of p53 in adrenocortical carcinogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 31 mars 2012;351(1):101-10.
25. Wagner J, Portwine C, Rabin K, Leclerc JM, Narod SA, Malkin D. High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 16 nov 1994;86(22):1707-10.

26. Raymond VM, Else T, Everett JN, Long JM, Gruber SB, Hammer GD. Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2013;98(1):E119-25.
27. Aubert S, Buob D, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Do Cao C, et al. [Weiss system: a still in-use diagnostic tool for the assessment of adrenocortical malignancy]. *Ann Pathol.* déc 2005;25(6):545-54.
28. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol.* juin 2009;40(6):757-68.
29. Dall'Igna P, Virgone C, De Salvo GL, Bertorelle R, Indolfi P, De Paoli A, et al. Adrenocortical tumors in Italian children: analysis of clinical characteristics and P53 status. Data from the national registries. *J Pediatr Surg.* sept 2014;49(9):1367-71.
30. Bugg MF, Ribeiro RC, Roberson PK, Lloyd RV, Sandrini R, Silva JB, et al. Correlation of pathologic features with clinical outcome in pediatric adrenocortical neoplasia. A study of a Brazilian population. Brazilian Group for Treatment of Childhood Adrenocortical Tumors. *Am J Clin Pathol.* mai 1994;101(5):625-9.
31. Ribeiro RC, Sandrini Neto RS, Schell MJ, Lacerda L, Sambaio GA, Cat I. Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 1990;8(1):67-74.
32. Hanna AM, Pham TH, Askegard-Giesmann JR, Grams JM, Iqbal CW, Stavlo P, et al. Outcome of adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg.* mai 2008;43(5):843-9.
33. Stewart JN, Flageole H, Kavan P. A surgical approach to adrenocortical tumors in children: the mainstay of treatment. *J Pediatr Surg.* mai 2004;39(5):759-63.
34. Zancanella P, Pianovski MAD, Oliveira BH, Ferman S, Piovezan GC, Lichtvan LL, et al. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma: mitotane monitoring and tumor regression. *J Pediatr Hematol Oncol.* août 2006;28(8):513-24.
35. Redlich A, Boxberger N, Strugala D, Frühwald MC, Leuschner I, Kropf S, et al. Systemic treatment of adrenocortical carcinoma in children: data from the German GPOH-MET 97 trial. *Klin Pädiatr.* oct 2012;224(6):366-71.
36. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Della Casa S, Gross DJ, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer.* sept 2005;12(3):657-66.
37. Van Ditzhuijsen CIM, van de Weijer R, Haak HR. Adrenocortical carcinoma. *Neth J Med.* févr 2007;65(2):55-60.
38. Dobrosotskaya IY, Hammer GD, Schteingart DE, Maturen KE, Worden FP. Mebendazole monotherapy and long-term disease control in metastatic adrenocortical

- carcinoma. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. juin 2011;17(3):e59-62.
39. Martarelli D, Pompei P, Baldi C, Mazzoni G. Mebendazole inhibits growth of human adrenocortical carcinoma cell lines implanted in nude mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. avr 2008;61(5):809-17.
 40. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer*. 1 déc 1993;72(11):3145-55.
 41. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 7 juin 2007;356(23):2372-80.
 42. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer*. mai 1994;69(5):947-51.
 43. Kerkhofs T, Derijks L, Ettaieb H, Eekhoff EMW, Neef K, Gelderblom H, et al. Short-term variation in mitotane plasma levels confirms the importance of trough level monitoring. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 8 sept 2014;
 44. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Leboulleux S, Daffara F, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. sept 2013;169(3):263-70.
 45. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johanssen S, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer*. 1 juill 2009;115(13):2816-23.
 46. Hermsen IGC, Groenen YE, Dercksen MW, Theuws J, Haak HR. Response to radiation therapy in adrenocortical carcinoma. *J Endocrinol Invest*. nov 2010;33(10):712-4.
 47. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker A-C, Kenn W, Flentje M, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2006;91(11):4501-4.
 48. Almeida MQ, Fragoso MCBV, Lotfi CFP, Santos MG, Nishi MY, Costa MHS, et al. Expression of insulin-like growth factor-II and its receptor in pediatric and adult adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2008;93(9):3524-31.
 49. Haluska P, Worden F, Olmos D, Yin D, Schteingart D, Batzel GN, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the anti-IGF-1R monoclonal antibody figitumumab in patients with refractory adrenocortical carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. mars 2010;65(4):765-73.
 50. Weigel B, Malempati S, Reid JM, Voss SD, Cho SY, Chen HX, et al. Phase 2 trial of cixutumumab in children, adolescents, and young adults with refractory solid tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. mars 2014;61(3):452-6.

51. Naing A, Lorusso P, Fu S, Hong D, Chen HX, Doyle LA, et al. Insulin growth factor receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. *Br J Cancer*. 5 mars 2013;108(4):826-30.
52. Lerario AM, Worden FP, Ramm CA, Hasseltine EA, Stadler WM, Else T, et al. The combination of insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R) antibody cixutumumab and mitotane as a first-line therapy for patients with recurrent/metastatic adrenocortical carcinoma: a multi-institutional NCI-sponsored trial. *Horm Cancer*. août 2014;5(4):232-9.
53. Wortmann S, Quinkler M, Ritter C, Kroiss M, Johanssen S, Hahner S, et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. févr 2010;162(2):349-56.
54. Pinto EM, Morton C, Rodriguez-Galindo C, McGregor L, Davidoff AM, Mercer K, et al. Establishment and characterization of the first pediatric adrenocortical carcinoma xenograft model identifies topotecan as a potential chemotherapeutic agent. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 avr 2013;19(7):1740-7.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques et histopronostiques des tumeurs de la corticosurrénale

Critères de Weiss

1. Grade nucléaire de Fürhrman	I/II : 0 III/IV : 1
2. Compte mitotique sur 50 champs à fort grandissement	≤ 5/50 : 0 > 5/50 : 1
3. Mitose anormale	Absente : 0 Présente : 1
4. Cytoplasme clair ou microvacuolisé	> 25 % : 0 ≤ 25 % : 1
5. Architecture diffuse	≤ 1/3 tumeur : 0 > 1/3 tumeur : 1
6. Nécrose tumorale en nids confluents ou en nappe	Absente : 0 Présente : 1
7. Invasion veine	Absente : 0 Présente : 1
8. Invasion sinusöide	Absente : 0 Présente : 1
9. Invasion capsule	Absente : 0 Présente : 1

Score total : / 9.

Plus de 3 critères: en faveur d'un corticosurrénalome malin

2 ou moins : en faveur d'un Adénome

Adapté de Aubert S. *et al*, Ann Pathol 2005;25:545-54.

Classification AFIP

Critères de malignité:

- Poids tumoral > 400 g
- Taille tumorale > 10,5 cm
- Invasion de la veine cave
- Nécrose confluyente
- periadrenal soft tissue invasion and/or adjacent organs
- >15 mitoses par champ (HPF)
- Mitoses atypiques

Un score > 3 est corrélé avec une évolution maligne

Adapté de Wieneke JA *et al.*, Am J Surg Pathol 2003;27:867–881.

Annexe 2 : Fiche de recueil

Etude corticosurrénales de l'enfant en France de 1993 à 2013

Date de naissance (j/m/a) : / /

Sexe : - M - F

Syndrome prédisposant :

Li-Fraumeni (P53+) OUI NON Beckwith-Wiedemann OUI NON Syndrome MC Cune Albright OUI NON

Néoplasie endocrinienne multiple OUI NON Hyperplasie des surrénales OUI NON

DIAGNOSTIC

Date du diagnostic (j/m/a) : / /

Dates des premiers symptômes : _____

➤ **Circonstance de découverte:**

Hirsutisme OUI NON , virilisation OUI NON , Syndrome de cushing OUI NON ,

Acné OUI NON , Masse abdominale clinique OUI NON , Douleur abdominale OUI NON , Douleur

osseuse OUI NON , HTA OUI NON , Découverte fortuite d'une masse en imagerie OUI NON

➤ **Bilan hormonal initial:** Forme sécrétante OUI NON

- Glucocorticoïdes (ACTH, cortisol, CLU) OUI NON

- Androgènes/estrogènes (testostérone, estradiol, androstenedione, sulfate de DHEA) OUI NON

- mineralocorticoïdes (aldostérone, desoxycorticosterone) OUI NON

➤ **Examen d'imagerie:** *Si oui merci de joindre les comptes rendus*

- Echographie OUI NON

- IRM OUI NON

- Scanner OUI NON

- TEP OUI NON

Taille de la tumeur sur l'imagerie : _____

➤ **Bilan d'extension:**

- Organes voisins OUI NON si oui lesquels : _____

- Envahissement lymphatique OUI NON

- Envahissement vasculaire VCI : OUI NON

- Métastases OUI NON si oui localisation : _____

➤ **Stade(US) au diagnostic :**

I (Tumeur < 200cm³ avec exérèse complète et bilan hormonal normalisé en post opératoire)

II (Tumeur > 200cm³ avec exérèse complète)

III (Exérèse incomplète ou tumeur inopérable)

IV (Présence de métastase)

TRAITEMENT

➤ **Stratégie thérapeutique initiale :**

Chirurgie OUI NON Mitotane OUI NON Chimiothérapie OUI NON

➤ **Chirurgie** OUI NON - en première intention OUI NON

- après chimiothérapie néo adjuvante OUI NON

-Date de l'intervention / /

-Effraction tumorale pendant le bloc OUI NON Taille de la tumeur _____

- Exeresse tumorale Complète : Macroscopiquement OUI NON Microscopiquement OUI NON
- curage ganglionnaire OUI NON prélèvement ganglionnaire OUI NON envahissement OUI NON
- Bilan endocrinien post opératoire OUI NON normalisation OUI NON

➤ **Résultats anatomopathologie : merci de joindre le compte rendu+++**

Immuno-histochimie OUI NON biologie moléculaire OUI NON **Si oui merci de joindre les résultats**

➤ **Traitement par O.p'DDD (Ivsodren)** OUI NON **Si oui** Dates du début ____/____/____
date de la fin ____/____/____

En situation néo adjuvante OUI NON Adjuvant OUI NON Seul OUI NON Avec chimiothérapie conventionnelle OUI NON Après une rechute OUI NON

-Posologie initiale prescrite : _____ Posologie d'entretien _____

Surveillance des taux plasmatique de Mitotane OUI NON taux moyen obtenu : _____

-Tolérance du mitotane : effet secondaire OUI NON si oui lesquels :

Digestifs (nausée, vomissement, diarrhée) OUI NON

Neurologique (ataxie, paresthésie, myasthénie, confusion, vertige) OUI NON

Biologique : cytolysé hépatique OUI NON hyper lipidémie OUI NON Hématologique (leucopénie, thrombopénie, anémie) OUI NON

Autres : rash cutané OUI NON hypothyroïdie OUI NON gynécomastie OUI NON

Merci de souligner les signes présents

➤ **Chimiothérapie** OUI NON

→ Adjuvante OUI NON →néo-adjuvante OUI NON →date de début : _____

-Drogues utilisées ; Etoposide OUI NON dose _____, Doxorubicine: OUI NON dose _____, Cisplatine OUI NON dose _____, Carboplatine OUI NON dose _____

Cyclophosphamide OUI NON dose _____, Ifosfamide OUI NON dose _____

-nombres de cures : _____ autre type de cure OUI NON si oui lesquelles _____

-chimiothérapie haute dose OUI NON si oui lesquelles _____

➤ **Radiothérapie de la tumeur primitive** OUI NON si oui à quelle dose _____ Volume irradié _____

après exérèse incomplète OUI NON date de début ____/____/____

Radiothérapie des métastases OUI NON si oui à quelle dose _____ localisation _____

Efficace OUI NON

Merci de joindre les comptes rendu d'hospitalisations

EVALUATION TUMORALE

➤ **Endocrinienne** OUI NON si oui à quelle fréquence _____

➤ **Imagerie :**

IRM OUI NON si oui à quelle fréquence _____ **Echographie** OUI NON si oui à quelle fréquence _____

TDM OUI NON si oui à quelle fréquence _____ **TEP** OUI NON si oui à quelle fréquence _____

Rémission complète OUI NON date ____/____/____ après quel traitement _____

Rémission partielle OUI NON date ____/____/____ importance de la réponse _____

Après quel traitement _____

Rechute OUI NON date |_|_|/|_|_|/|_|_|

- Localisée OUI NON métastatique OUI NON

- Prise en charge à la rechute: Chirurgie OUI NON chimiothérapie OUI NON Radiothérapie OUI NON

Rémission après la rechute OUI NON Complète OUI NON date |_|_|/|_|_|/|_|_|

Après quel traitement _____

SURVEILLANCE

Date des dernières nouvelles |_|_|/|_|_|/|_|_|

Vivant en RC OUI NON Vivant en récurrence OUI NON

Décédé OUI NON si oui date |_|_|/|_|_|/|_|_|

Perdu de vue OUI NON

Annexe 3 : Avis favorable du CCTIRS



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION

Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé

Dossier n° 14.463

Intitulé de la demande : Etude des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et de la prise en charge des patients atteints en âge pédiatrique d'un Corticosurrénalome et suivis dans les centres d'oncologie pédiatrique français, de 1990 à 2013.

Responsable scientifique : Pierre **LEBLOND**
Centre Oscar Lambret
Département d'oncologie pédiatrique
3 rue Frédéric Combemale
BP 307
59020 LILLE Cedex

Demandeur : Bernard **LECLERCQ**
Centre Oscar Lambret
3 rue Frédéric Combemale
BP 307
59020 LILLE Cedex

Dossier reçu le : 5.05.14

Dossier examiné le : 3 juillet 2014

Avis du Comité consultatif :

Avis favorable

Toutefois, il convient de prendre en compte les remarques du Comité pour l'envoi du dossier à la CNIL :

- dans la mesure où les prélèvements anatomo-pathologiques sont centralisés, un identifiant unique doit être attribué pour chaque cas sur le CRF avec conservation de la table de correspondance dans les centres. Cet identifiant doit être également attribué sur les prélèvements anatomo-pathologiques qui seront centralisés. En effet, le protocole évoque un numéro attribué et le recueil des initiales sans précision du nombre mais aucune information ne figure sur le CRF (au maximum 1 du nom et 1 du prénom),
- les résultats de la double lecture des prélèvements doivent également figurer sur le CRF,
- compte tenu de l'ancienneté de certains cas, une dérogation au droit d'information doit être demandée à la CNIL pour tous les patients perdus de vue,
- pour les patients encore suivis, si ceux-ci sont devenus majeurs, une lettre d'information spécifique doit être réalisée et pour les patients mineurs en âge de comprendre, une lettre d'information spécifique doit être réalisée,
- la lettre d'information doit préciser le droit de refus de participer sans conséquence sur la prise en charge,
- ne pas utiliser le terme « anonymisées » mais « rendues confidentielles sans mention des noms et prénoms » dans la lettre d'information,
- préciser la liste des centres participants,
- qu'est-il prévu si la relecture montre qu'il s'agit d'un adénome et non d'un carcinome ?

Fait à Paris, le 10 juillet 2014

Jean-Louis Serre
Président du Comité consultatif

1, rue Descartes – 75231 Paris Cedex 05
<http://www.recherche.gouv.fr>

Annexe 4 : Note d'information aux parents

Madame, Monsieur,

Votre enfant a été, ou est actuellement, pris en charge pour une Tumeur de la corticosurrénale.

Notre établissement hospitalier, comme tous les centres français de référence en oncologie pédiatrique, participe à une étude sur la prise en charge des patients ayant été traité pour cette tumeur très rare. L'objectif de cette étude est de colliger tous les cas diagnostiqués entre 1990 et 2013 afin d'analyser la prise en charge de ces patients en France. Nous espérons que les données qui seront collectées grâce à cette étude contribueront ainsi à obtenir des informations qui pourraient permettre d'optimiser la prise en charge de nos patients. Les données cliniques des patients seront issues du dossier médical et concerneront les points suivants:

- Antécédents de votre enfant
- Histoire de la maladie
- Données concernant les examens effectués au diagnostic
- Données concernant les traitements administrés
- Données concernant le suivi

Toutes les données seront anonymisées et enregistrées dans une base de données au Centre Oscar Lambret (Lille), promoteur de l'étude. Cette étude n'entraînera aucun nouveau prélèvement ni aucun nouvel examen à votre enfant. Elle n'entraînera aucune modification du suivi ou de la prise en charge de votre enfant.

En application de la loi « Informatique et Libertés » n° 2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, et modifiant la Loi n° 78-17 du 6 Janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le fichier informatique a fait l'objet d'un avis favorable du CCTIRS (Comite Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé), d'une autorisation de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté) et vous disposez d'un droit d'accès ou de rectification s'exerçant par l'intermédiaire de votre médecin.

Vous remerciant de votre attention, nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de toute notre considération.

Annexe 5 : Survie sans récurrence, tableau de synthèse analyse univariée et multivariée

Survie sans récurrence	Nb d'évènements	Taux de survie à 5 ans (IC 95%)		Analyse univariée		Analyse multivariée	
				p-value	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	p-value
Age ≥4 ans							
Non	6/ 36	82.5%	(65.1 - 91.8)	p<0.001	1 4.9 (1.9-12.3)	1 3.8 (1.2-12)	0.024
Oui	19/ 34	37.5%	(20.6 - 54.4)				
Weiss ≥6							
Non	3/ 34	90.4%	(73.1 - 96.8)	p<0.001	1 9.2 (2.6-32)	1 5.6 (1.5-20)	0.009
Oui	15/ 25	35.4%	(16.6 - 54.8)				
Stade ≥ III							
Non	8/ 45	79.2%	(62.4 - 89.1)	p<0.001	1 6.0 (2.6-14)	1 4.6 (1.5-14)	0.008
Oui	17/ 23	26.1%	(10.6 - 44.7)				

Annexe 6 : Différence de valeur pronostique des marqueurs moléculaires entre CCS de l'adulte et de l'enfant.

Prognostic importance of molecular markers in pediatric and adult adrenocortical tumors.

Markers	Children ACT	Adult ACT
Weiss score ≥ 3	No	Yes
Ki67	No	Yes
TP53 mutations	No (germline p.R337H)	Yes (somatic P53 mutations)
17p13 LOH	No	Yes
IGF2 over-expression	No	Yes
11p15 LOH	No	Yes
IGF1R over-expression	Yes	No
SF1 amplification	No	No
SF1 over-expression	No	Yes
DGL7-PINK1 expression	NA	Yes
BUB1B-PINK1 expression	NA	Yes

ACT, adrenocortical tumors; LOH, loss of heterozygosity; NA, not available.

Adapté de Faria AM, Almeida MQ Mol Cell Endocrinol. 2012;351(1):52-7.

Annexe 7 : Schéma de traitement du protocole ARAR0332

Treatment on the COG ARAR0332 protocol.

Stage	Treatment
Stage I	Surgery alone
Stage II	Surgery RPLN dissection
Stage III	Mitotane CDDP/ETO/DOX
Stage IV	Surgery + RPLN dissection Mitotane CDDP/ETO/DOX Surgery + RPLN dissection

Abbreviations: RPLN, retroperitoneal lymph node; CDDP, cisplatin; ETO, etoposide; DOX, doxorubicin.

Adapté de Ribeiro RC *et al.* Mol Cell Endocrinol 2012;351(1):37-43.

AUTEUR : Navarin Pauline

Date de Soutenance : 16 décembre 2014

Titre de la Thèse : Le corticosurréalome pédiatrique : expérience française sur 20 ans.

Thèse - Médecine - Lille 2014

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : Corticosurréalome, Li-Frauméni, p53, chimiothérapie, mitotane, enfant

RESUME :

Contexte : Les corticosurréalomes (CCS) sont des tumeurs pédiatriques rares qui ont une présentation et une évolution très différentes des CCS de l'adulte. L'exérèse chirurgicale est le traitement de référence lorsqu'elle est possible. Dans les formes localement avancées ou métastatiques le recours à un traitement adjuvant ou alternatif peut être nécessaire mais leur efficacité est mal connue.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective des cas pédiatriques de CCS pris en charge dans les centres de la SFCE entre 1993 et 2013.

Résultats : Nous avons recensé 70 cas de CCS dans 21 centres de la SFCE. Dans 41% des cas, la maladie survenait dans un contexte de syndrome de prédisposition génétique et dans 22% des cas (n=15) il s'agissait d'un syndrome de Li-Frauméni. L'âge médian au diagnostic était de 3 ans (3 mois - 17 ans). Il y avait une prédominance féminine. Des signes de virilisation étaient présents chez 65,2% des patients. La tumeur était d'emblée métastatique dans près de 18% des cas. Le traitement initial consistait à une exérèse chirurgicale de la tumeur principale pour 67 patients (95,7%), à une chimiothérapie cytotoxique chez 26 patients, et à l'administration de mitotane (o,p'DDD) chez 12 patients en situation néo-adjuvante ou adjuvante. Une rechute était constatée chez 18 des patients après une première rémission complète (30%). La survie globale à 5 ans était de 67,6%. L'âge au diagnostic supérieur ou égal à 4 ans, les stades III et IV selon la classification de Sandrini modifiée par Ribeiro et le score de Weiss supérieur ou égal à 6 étaient des facteurs de mauvais pronostic.

Conclusion : Cette étude confirme l'évolution très différente de ces tumeurs en fonction de facteurs pronostiques connus. Il n'existe pas encore de recommandations nationales concernant les traitements adjuvants des tumeurs de stade III et IV, de pronostic sombre.

COMPOSITION DU JURY :

Président : Madame le Pr MANOUVIER-HANU Sylvie

Asseseurs :

Monsieur le Professeur MARTINOT Alain

Monsieur le Professeur AUBERT Sébastien

Madame le Docteur NELKEN Brigitte

Monsieur le Docteur LEBLOND Pierre