

■■■ **De nouveaux facteurs prédictifs dans le neuroblastome.** Le neuroblastome est la tumeur solide la plus fréquente dans la petite enfance. La classification d'Evans distingue les stades I et II localisés, habituellement de bon pronostic, et les stades III et IV disséminés, les plus fréquents, au pronostic défavorable. Le stade IVS, disséminé, correspond en réalité à un stade tumoral I ou II, avec une extension à distance limitée à la peau, ou au foie, ou à la moelle osseuse, sans atteinte radiologique sur les clichés de squelette. C'est une forme du nourrisson de moins de 1 an qui régresse le plus souvent spontanément. De nombreuses anomalies génétiques ont été identifiées dans les neuroblastomes. Parmi celles-ci, on note la perte allélique des chromosomes 1p, 4p, 11q, 14q, la présence de copies surnuméraires du bras long du chromosome 17 (17q) et l'amplification de l'oncogène *N-myc*. Cette dernière a été clairement corrélée à une issue défavorable de la maladie. Sur une grande série de 89 patients, Caron *et al.* (collaboration d'équipes hollandaises) ont étudié la valeur pronostique de ces anomalies génétiques [1]. Ils montrent que seules la perte du chromosome 1p et l'amplification de *N-myc* ont un intérêt prédictif. 33 % des patients présentent une perte isolée du chromosome 1p, 19 % ont, outre une perte de 1p, une amplification de *N-myc*. Des études statistiques à plusieurs variables confirment la valeur prédictive péjorative de la perte de 1p et de l'amplification de *N-myc* pour une survie sans rechute à 3 ans. Mais quand ces deux facteurs sont évalués simultanément, la perte de 1p a la plus forte valeur prédictive. Parmi les malades qui ont perdu le chromosome 1p, seuls 12 % survivent sans rechute à 3 ans, contre 75 % lorsque le chromosome est intact. Pour les stades I, II et IVS, en cas de perte de 1p, la survie sans rechute à 3 ans est de 34 %, contre 100 % lorsque le chromosome est intact. De même, pour les malades

âgés de moins de 1 an, la perte du chromosome est associée à une rechute dans 32 % des cas, alors qu'il n'existe aucune rechute dans le cas contraire. L'amplification de *N-myc* est observée chez les sujets âgés de plus de 1 an et est bien corrélée aux stades III et IV de la tumeur. Parmi les douze patients sans amplification de *N-myc* mais avec perte de 1p, neuf ont un stade I, II ou IVS et huit sont âgés de moins de 1 an. La perte du chromosome 1p permet donc d'identifier les patients à haut risque parmi les groupes que l'on considérerait autrement comme bénins. Dans ce groupe de patients, la perte de 1p expose à un risque élevé de récurrence et doit faire entreprendre un traitement plus agressif que ce qui est habituellement préconisé pour ces stades tumoraux. Une équipe australienne a, quant à elle, tenté de déterminer la valeur prédictive d'un niveau élevé d'expression du gène *MRP* dans le neuroblastome, à partir de 60 échantillons histologiques prélevés avant le début du traitement [2]. Le gène *MRP*, localisé sur le chromosome 16p13.1, code pour une glycoprotéine de membrane de 190 kDa (*multidrug resistance associated protein*) qui, comme la glycoprotéine P, confère une résistance à différents médicaments utilisés en chimiothérapie [3]. L'expression du gène *MRP* est détectée dans toutes les tumeurs, mais à un niveau plus élevé quand existe une amplification de *N-myc* ou à un stade avancé. Un niveau d'expression élevé de *MRP* est fortement corrélé à une diminution de la survie à 5 ans (57 % contre 94 % pour un niveau d'expression faible) et à la présence de rechutes à 5 ans (54 % contre 9 % pour un niveau d'expression faible). L'analyse statistique indique que le fort taux d'expression de *MRP* est un meilleur facteur prédictif que l'amplification de *N-myc* ou que le stade tumoral. Il est intéressant de noter que l'étude de l'expression du gène *MDRI* dans ces mêmes tumeurs n'apporte

aucun élément pronostic. Le rôle de *MDRI* a pourtant été établi dans la chimiorésistance de certains cancers. L'étude de l'expression de la protéine *MRP* dans les neuroblastomes pourrait, en outre, permettre une meilleure adaptation des protocoles de chimiothérapie.

- [1. Caron H, *et al.* *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 225-30.]
 [2. Norris MD, *et al.* *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 231-8.]
 [3. Lepage P, Gros P. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 357-66.]

● **COLLÈGE DE FRANCE** ●
**CHAIRE DE COMMUNICATIONS
 CELLULAIRES**

Jean-Pierre CHANGEUX, professeur
 Année 1995-1996

Cours :

**REPRÉSENTATIONS MENTALES
 ET APPRENTISSAGE**

Ouverture du cours le 18 mars 1996

Les lundis à 9 h 30 dans la salle Dussane,
 École Normale Supérieure, 45, rue d'Ulm, 75005 PARIS
Séminaires : ART ET NEUROSCIENCE
 Les lundis à 11 heures dans la salle Dussane,
 École Normale Supérieure, 45, rue d'Ulm,
 75005 Paris, France

- 18 mars : Michel JOUVET
 (Université Claude-Bernard, Lyon I)
 L'art et le rêve
- 25 mars : Peter BROOK
 (Centre International de Création
 Théâtrale, Paris)
 Théâtre et Neurosciences
- 1^{er} avril : Jacques MANDELBROJT
 Le travail du peintre : de l'idée pressentie
 au tableau achevé
- 15 avril : Steve MacADAMS
 (Institut de Recherche et Coordination
 Acoustique/Musique, Paris)
 Stratégies d'écoute musicale et plasticité
 cérébrale
- 6 mai : Sémir ZÉKI
 (University College, London)
 Neuroesthétique des arts visuels
- 13 mai : Laurent BUSINE
 (Palais des Beaux-Arts de Charleroi,
 Belgique)
 « La beauté insensée » : art et aliénation
 mentale
- 20 mai : Marco STROPPIA
 (Compositeur)
 En quête des processus de création musicale
 L'Administrateur du Collège de France,
 André Miquel