



École Doctorale 420 : Santé Publique Paris Sud 11, Paris Descartes
Inserm U 1153, équipe EPOPé, Paris

Délais au diagnostic des cancers de l'enfant : distribution, déterminants et conséquences

Jean-François BRASME

Onco-Hématologie Pédiatrique, CHU d'Angers



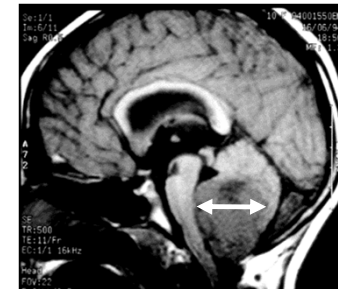
DESC Pédiatrie

Rennes, 1^{er} octobre 2021



Paul, 7 ans

- Janvier 2015 : asthénie, baisse du rendement scolaire, changement de maîtresse
- Février :
 - Vomissements. Médecin traitant : examen normal, gastrite virale ?
 - Vomissements persistants : troubles psycho-somatiques ? Primpéran[®]
 - Céphalées et troubles de la marche : dyskinésie au Primpéran[®] ?
- Mars : dysurie et paraplégie.
IRM en urgence : tumeur de la fosse postérieure, métastases spinales, compression médullaire.
- Chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie crânio-spinale.
- Juin 2020 : séquelles intellectuelles et neurologiques.



Parents : « la maladie a-t-elle été diagnostiquée à temps ? »

Médecin traitant : « le délai diagnostique a-t-il pu être responsable de l'apparition de métastases ? »

Cancers de l'enfant

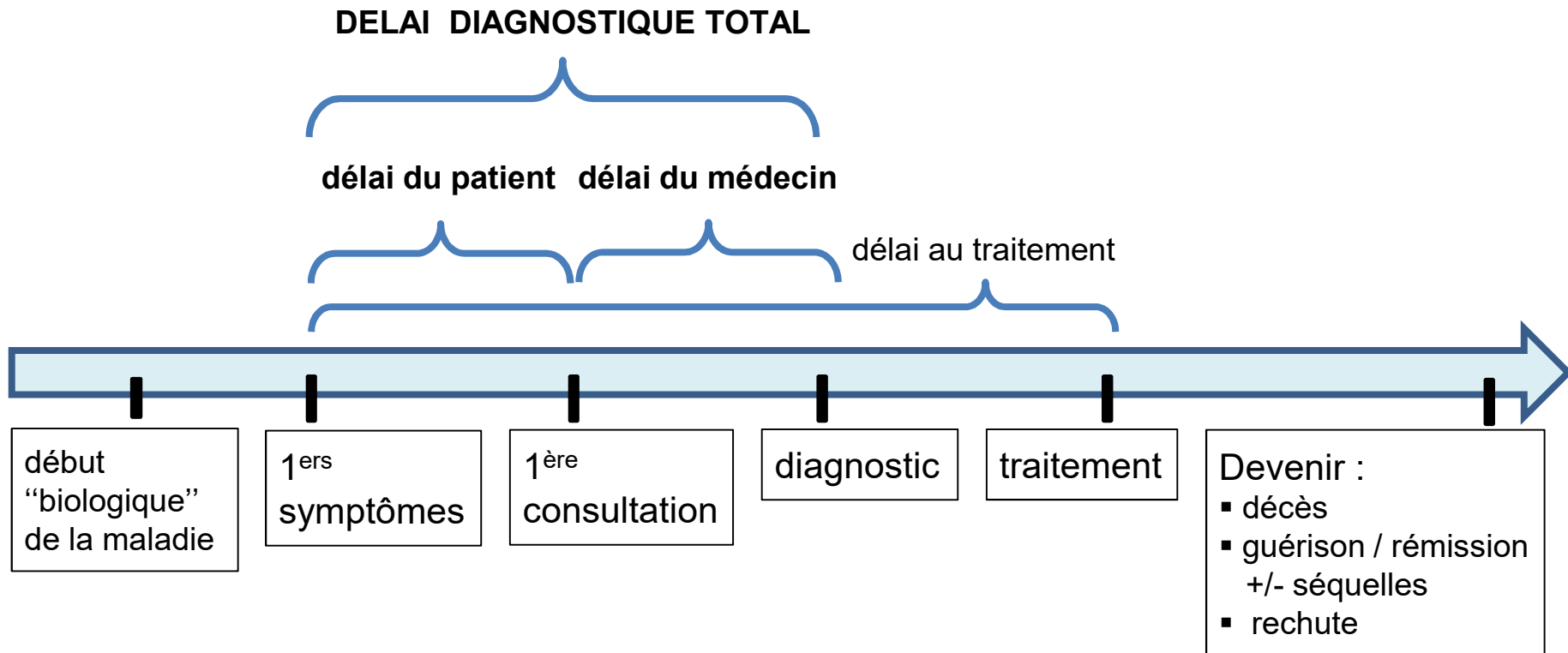
- 1 enfant sur 440 avant ses 15 ans Lacour, *Eur J Cancer Prev* 2010
- 19% des décès des enfants > 1 an en Europe Lyons, *Curr Paediatr* 2005
- Diagnostic après plusieurs semaines ou mois de symptômes :
aggravation de la maladie ?
 - Remords et culpabilité des parents et médecins Dixon-Woods, *Lancet* 2001
 - Perte de confiance, conflits, 1^{ère} cause de poursuites judiciaires Najaf-Zadeh, *Arch Dis Child* 2010
 - Priorité pour les associations de parents :



THE INTERNATIONAL CONFEDERATION OF
CHILDHOOD CANCER PARENT ORGANIZATIONS



Définitions



délay diagnostique ≠ retard diagnostique

Objectifs et plan

Distribution, déterminants et conséquences des délais diagnostiques des cancers de l'enfant :

- I. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE
et comparaison aux conclusions des expertises judiciaires

- II. Délais diagnostiques des tumeurs cérébrales :
l'exemple du MEDULLOBLASTOME

- III. Délais diagnostiques des tumeurs osseuses :
l'exemple du SARCOME D'EWING

I. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

Brasme JF et al. **Lancet Oncology**, 2012;13:e445-59.

Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review of determinants and consequences and a comparison with expert testimony in lawsuits.

II. Délais diagnostiques des tumeurs cérébrales :
l'exemple du MEDULLOBLASTOME

III. Délais diagnostiques des tumeurs osseuses : l'exemple
du SARCOMME D'EWING

98 études inclues (22 619 patients). Déterminants non-spécifiques des délais:

- Délais plus longs pour **enfants plus âgés**

- Délais variables selon **type de tumeur** :

leucémies

lymphomes non hodgkiniens

tumeurs rénales

neuroblastome

|

2 à 3 semaines

maladie de Hodgkin

rhabdomyosarcome

rétinoblastome

|

6 à 8 semaines

tumeurs osseuses

sarcomes des tissus mous

tumeurs cérébrales

|

2 à 4 mois

- Délais variables selon **premier médecin consulté** :

pédiatre ou urgentiste < médecin généraliste

- Pas de relation mise en évidence entre délai et :

profession des parents / revenus de la famille / habitat zones urbaines vs rurales

- **Evolution des délais au cours du temps : $p > 0,1$**

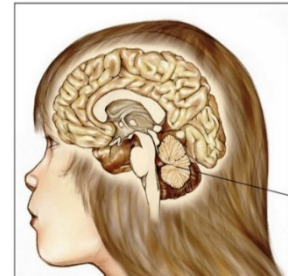
Délai long = issue défavorable: cas du Rétinoblastome



Délais longs associées à :

- extension locale, énucléation, cécité
- métastases, survie diminuée

Délai long ≠ issue défavorable: cas des tumeurs cérébrales



Déterminants : Type histologique ++

épendymome,
carcinome plexus choroïdes

4 semaines

médulloblastome,
gliomes de haut grade

8 semaines

gliomes de bas grade

4 à 6 mois

Conséquences ? *Longs* délais significativement associés avec :

- Tumeurs de bas grade ou d'histologie favorable
- Absence de métastases
- Survie meilleure ou pas de relation avec survie

Délai *long* = issue *défavorable* :

- **Rétinoblastome**
- **Leucémies, Néphroblastome, Rhabdomyosarcome**
(? données limitées)

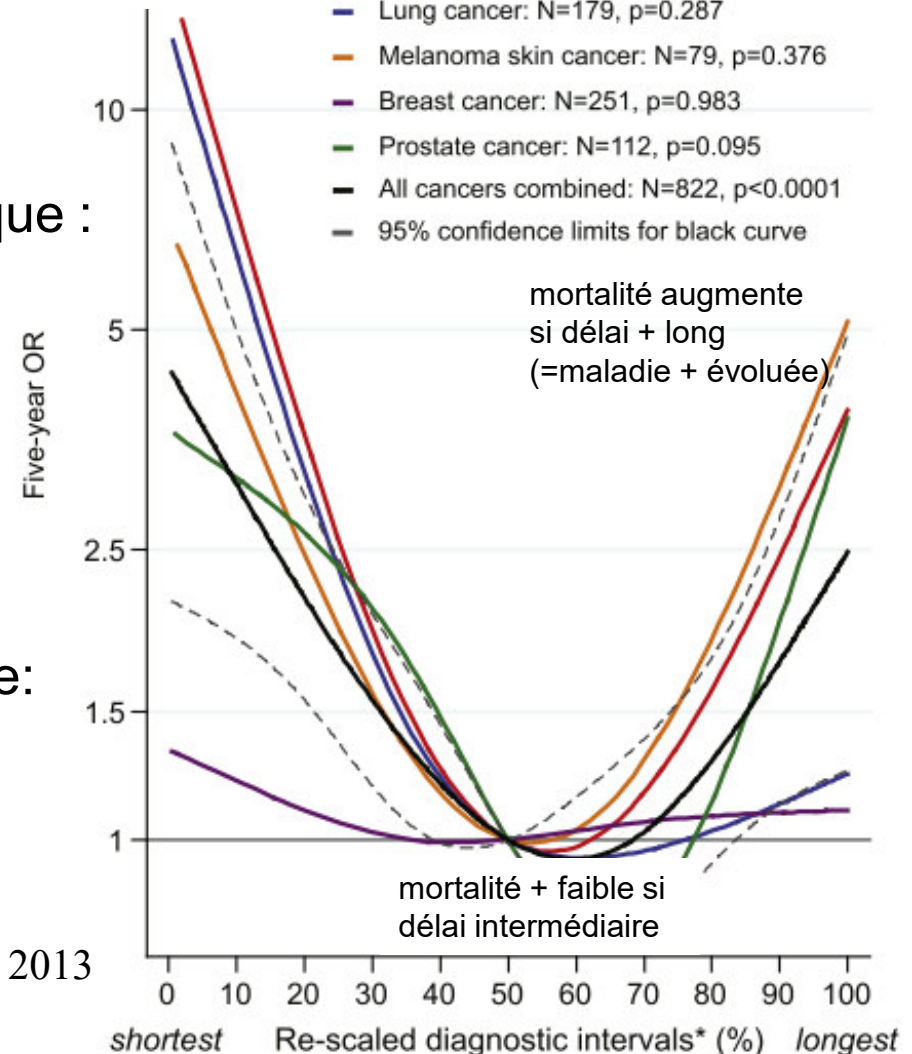
Délai *long* ≠ issue *défavorable* :

- **Tumeurs cérébrales & osseuses**
(associations paradoxales)
- **Hodgkin, neuroblastome, sarcomes tissus mous**
(? données limitées)

Discussion : limites méthodologiques des études

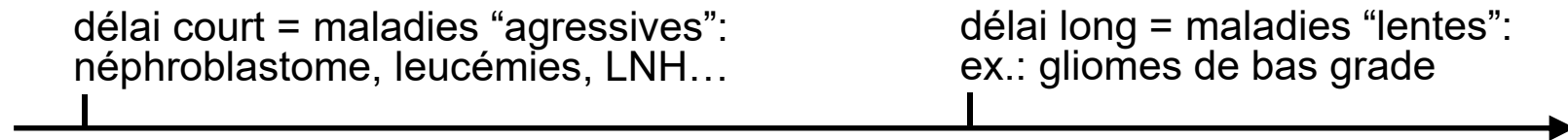
- Faibles effectifs de patients :
puissance statistique insuffisante
- Recrutement hospitalier monocentrique :
biais de sélection
- Facteurs de confusion
(analyses multivariées : 1/3 des études)
- Délai diagnostique : variable continue:
or dichotomisée / seuil arbitraire
→ *perte de puissance et biais*
cf. délai / mortalité des cancers de
l'adulte : relation en U Tørring, *Eur J Cancer* 2013

mortalité élevée
si délai très court
(=maladie très agressive)



Conclusion du chapitre 1

- Pour certains cancers, association claire avec le pronostic
- Pour d'autres, pas d'association mise en évidence : la longueur du délai dépend surtout de la biologie et extension de la tumeur, et non l'inverse :



- Manque de rigueur dans la méthodologie des études
- Tumeurs cérébrales] [- délais les + longs
- Tumeurs osseuses] [- relations paradoxales avec le pronostic ?



études ad hoc

I. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

II. Délais diagnostiques des tumeurs cérébrales : l'exemple du MEDULLOBLASTOME

Brasme JF et al. **PLoS One**, 2012;7:e33415.

Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome.

Brasme JF et al. **European Journal of Pediatrics**, 2012;171:25-32.

Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study.

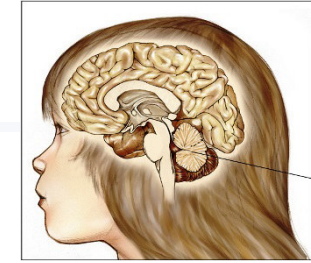
Brasme JF et al. **European Journal of Cancer**, 2014;50:864-6. (lettre)

Evidence of increasing mortality with longer time to diagnosis of cancer: is there a pediatric exception ?

Objectifs

Distribution, déterminants et conséquences
des délais diagnostiques du médulloblastome de l'enfant

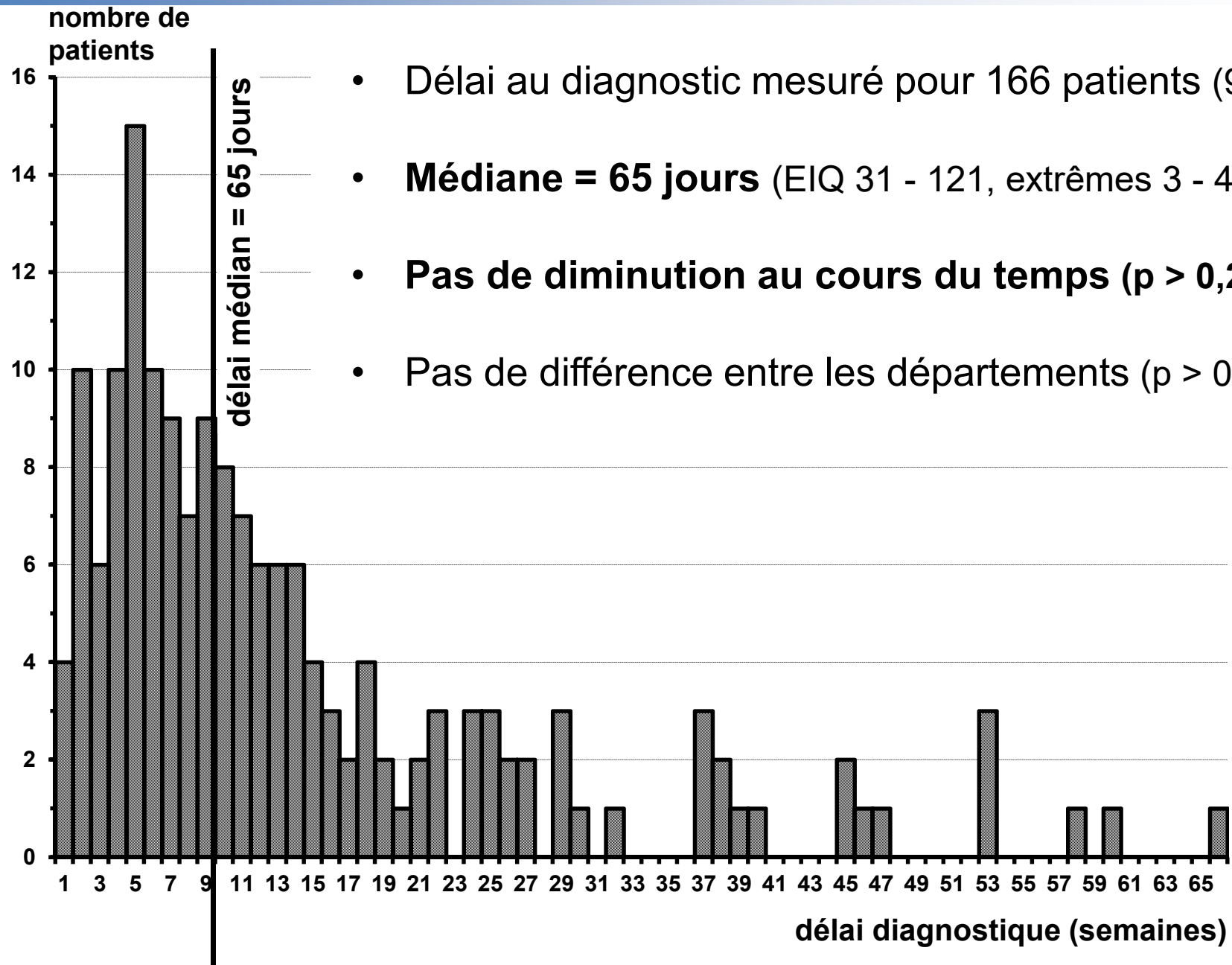
Tumeur cérébrale, âge 1-8 ans: gravité fonction de exérèse, métastases, type histologique
Guérison possible (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) mais séquelles



Population & Méthodes

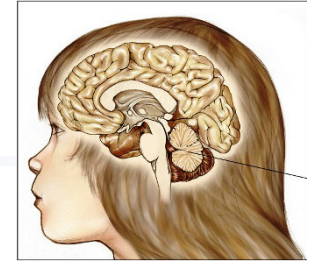
- Etude de cohorte rétrospective, 1990 à 2005, multicentrique en population (Ile-de-France), exhaustivité / Registre National
- Relations entre délai et :
 - caractéristiques cliniques et tumorales (histologie, métastases, extension locale)
 - exérèse, survie, séquelles neurologiques, QI
- Analyses univariées, stratifiées, multivariées :
régression logistique, modèle linéaire multiple
délai = variable prédite ou prédictive : en continu +/- polynôme fractionnaire

Distribution des délais diagnostiques



- Délai au diagnostic mesuré pour 166 patients (98%)
- **Médiane = 65 jours** (EIQ 31 - 121, extrêmes 3 - 457)
- **Pas de diminution au cours du temps** ($p > 0,2$)
- Pas de différence entre les départements ($p > 0,2$)

Déterminants potentiels des délais



- **Age : enfants + jeunes = délai + court :**

médiane 55 jours si moins de 5 ans vs 77 jours, $p = 0,03$

- **Symptômes d'allure psychologique (27%) = délai + long :**

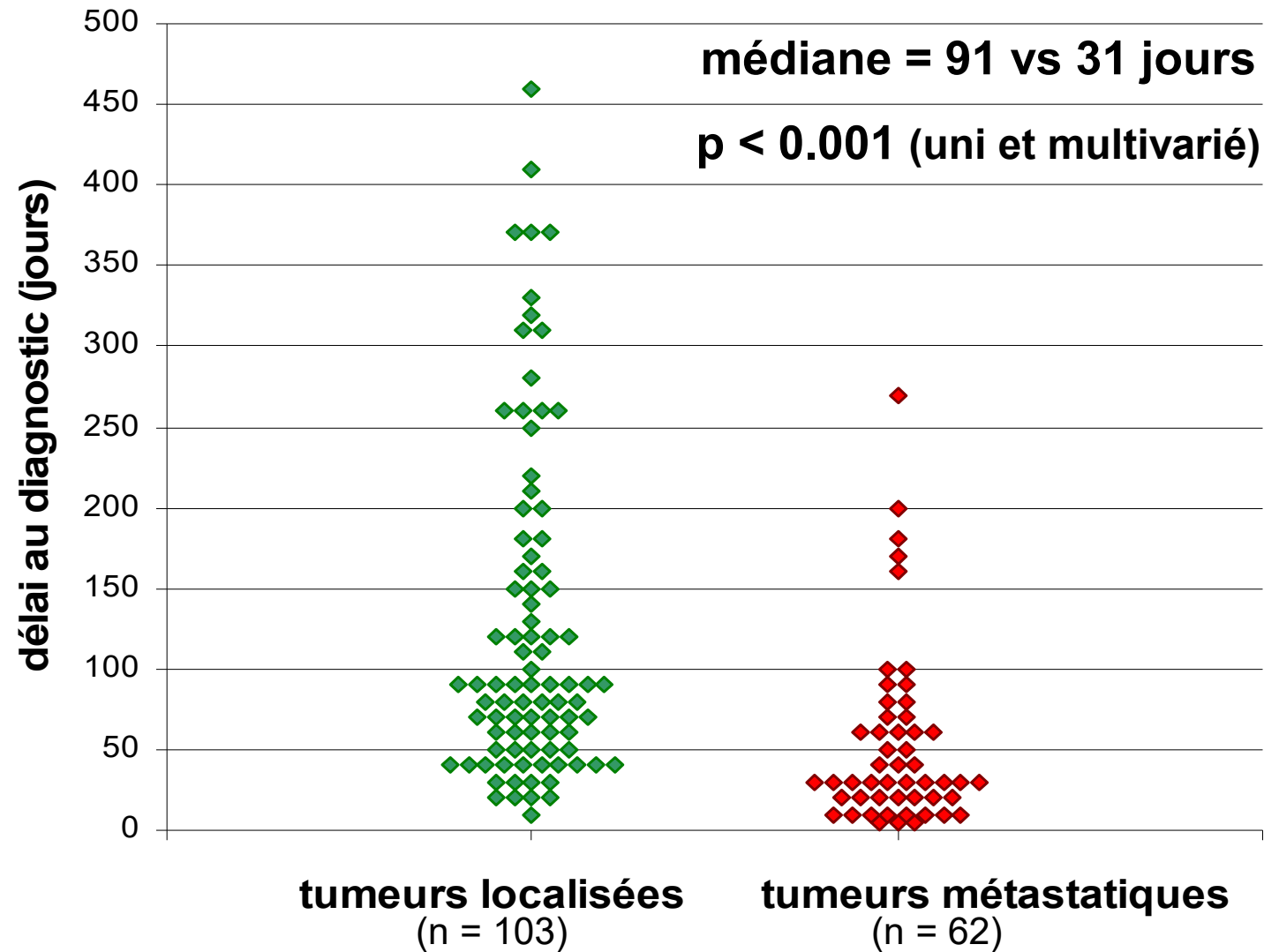
médiane 90 vs 60 jours, $p = 0,001$

baisse du rendement scolaire, tristesse, anxiété, troubles du comportement

- **Histologie desmoplasique = délai + long :**

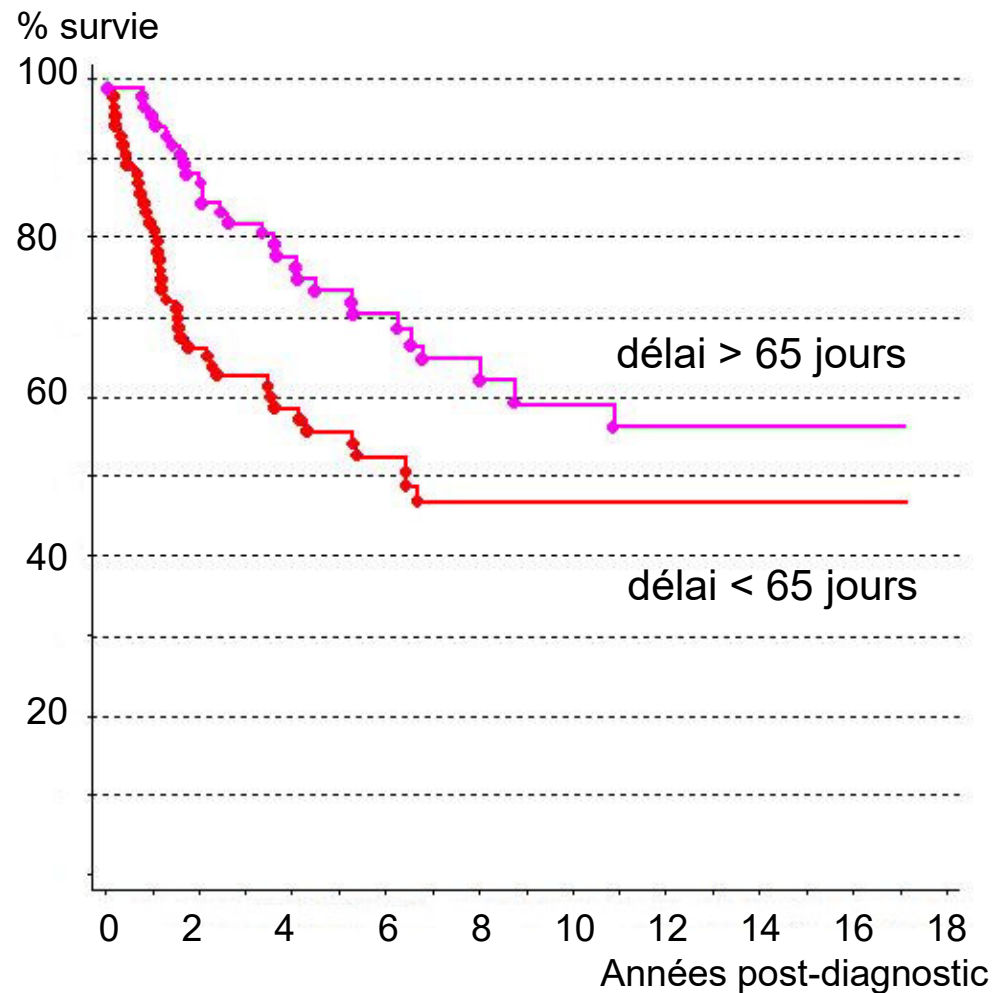
médiane 112 vs 61 jours, $p=0,01$

Délai diagnostique et métastases



Délai —————→ **survie**

délai long = survie meilleure en analyse UNIVARIEE :
survie à 10 ans : 60 vs 47 % - risque relatif = 1,8 [1,2 – 2,8] ; **p = 0,02**



Délai diagnostique et survie, analyses multivariées

Caractéristiques	survie à 10 ans (%)	Risque relatif ajusté [IC 95%] analyse multivariée	p
Délai < médiane ≥ médiane	47 60	1,5 [0,8 - 2,5]	0,17
Age < 5 ans > 5 ans	45 57	1,7 [1,0 - 2,8]	0,04
Tumeur métastatique localisée	43 59	1,3 [0,7 - 2,2]	0,4
Histologie standard desmoplasique	48 72	1,7 [0,9 - 3,4]	0,12
Exérèse incomplète ou pas d'exérèse complète	44 68	1,6 [0,9 - 2,6]	0,09

Délai diagnostique et **séquelles** : **pas d'association**

Conclusion du chapitre 2

Délai diagnostique long = maladie moins grave :

- Métastases moins fréquentes
- Histologie desmoplasique
- Survie, séquelles neuro, QI : non aggravées si délai long

→ Déterminant principal = agressivité de la tumeur :

Tumeurs "agressives" = séméiologie bruyante → diagnostic rapide
≠
Tumeurs indolentes = signes progressifs → long délai diagnostique

Confirmation biologique : Ramaswamy, *Pediatr Blood Cancer* 2014:

Duration of the pre-diagnostic interval in medulloblastoma is subgroup dependent

I. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

II. Délais diagnostiques des tumeurs cérébrales : l'exemple du MEDULLOBLASTOME

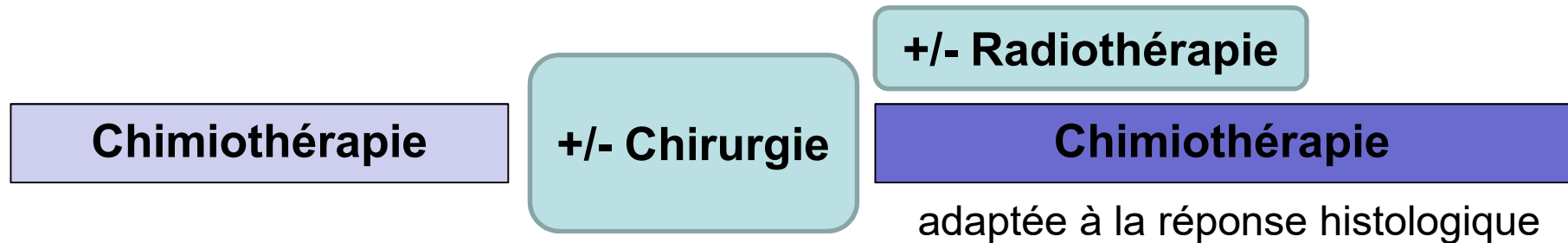
III. Délais diagnostiques des tumeurs osseuses : l'exemple du SARCOMME D'EWING

Brasme JF et al. **J Clin Oncol**, 2014;32:1935-40.

Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 patients.

Les sarcomes d'Ewing

- 2^e tumeur osseuse de l'enfant (âge: 10 - 16 ans)
- Possibilité de guérison, mais gravité si :
 - métastases
 - mauvaise chimiosensibilité
 - volume tumoral important / non opérable



Objectifs

Délai diagnostique des sarcomes d'Ewing de l'enfant :
distribution, déterminants et conséquences (opérabilité, survie)

Patients & Méthodes

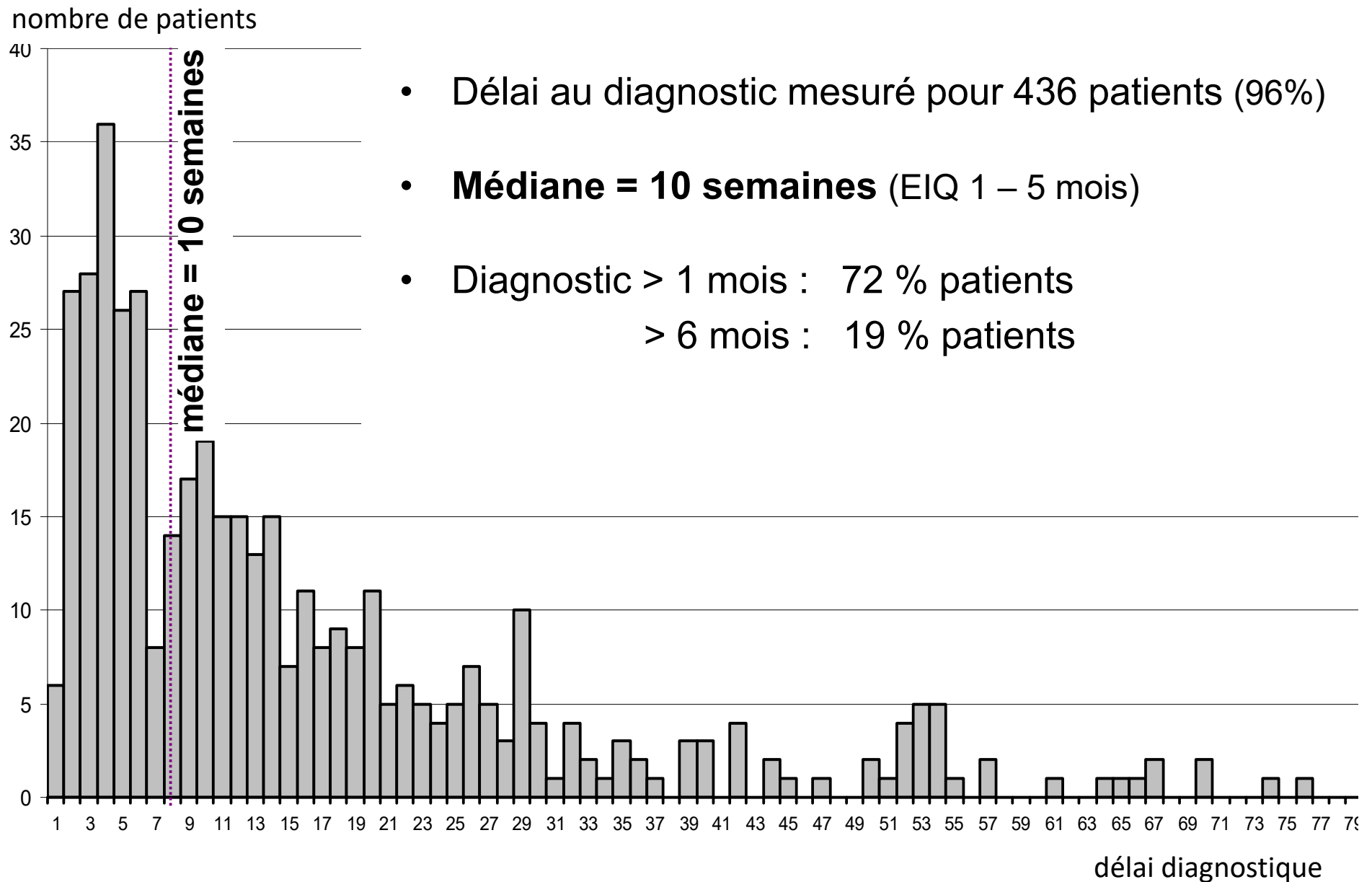
- 2 essais prospectifs nationaux, EW 88 & EW 93 :
France, 1988 - 2000, Ewing osseux, 455 patients \leq 21 ans
(~ 83% des cas nationaux)

Oberlin, *Br J Cancer* 2001; Gaspar, *Eur J Cancer* 2012

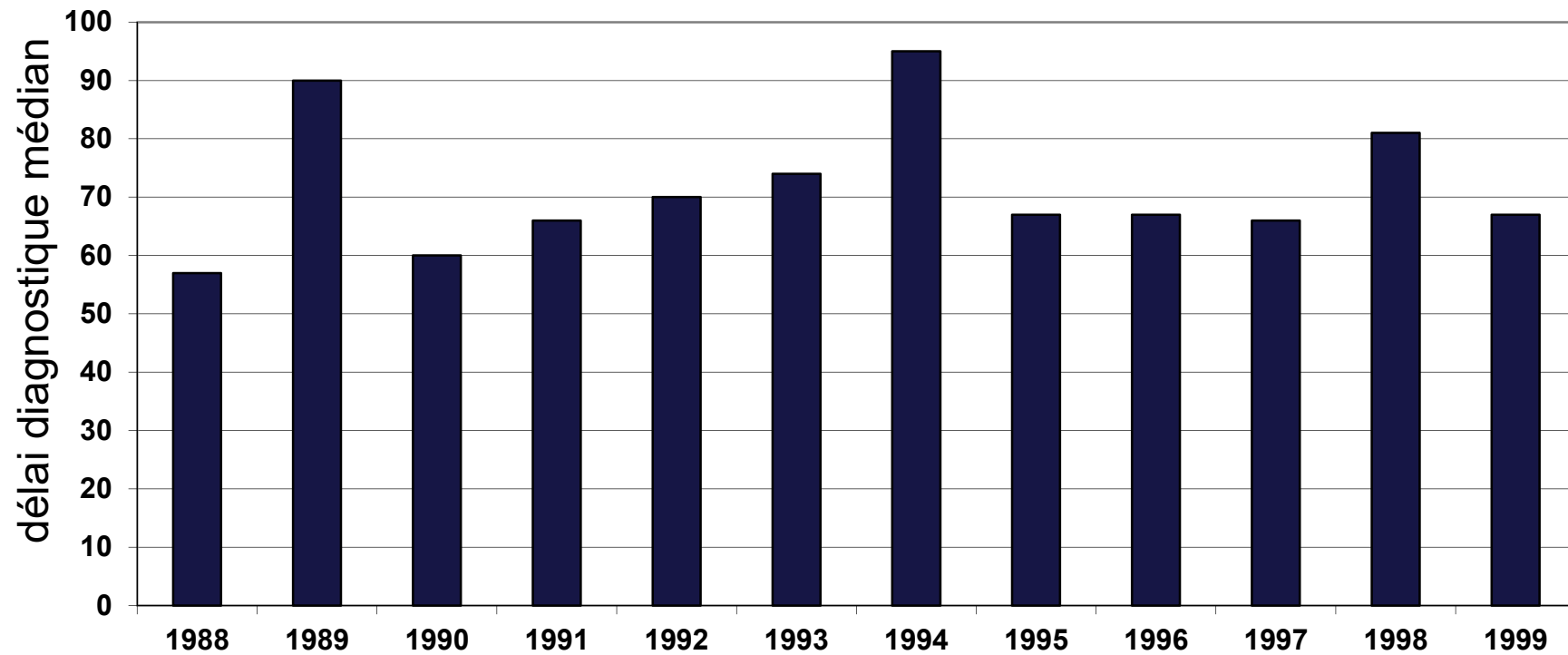


- Relations entre délai diagnostique et :
 - caractéristiques démographiques, cliniques et tumorales
 - devenir : chirurgie, réponse histologique à la chimiothérapie, survie
- Analyses uni- & multivariées (idem médulloblastomes)

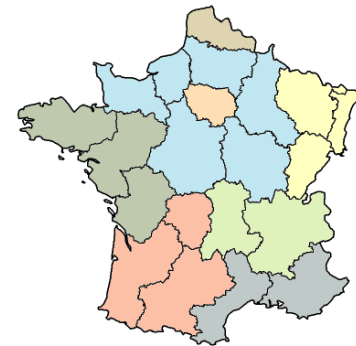
Distribution des délais diagnostiques



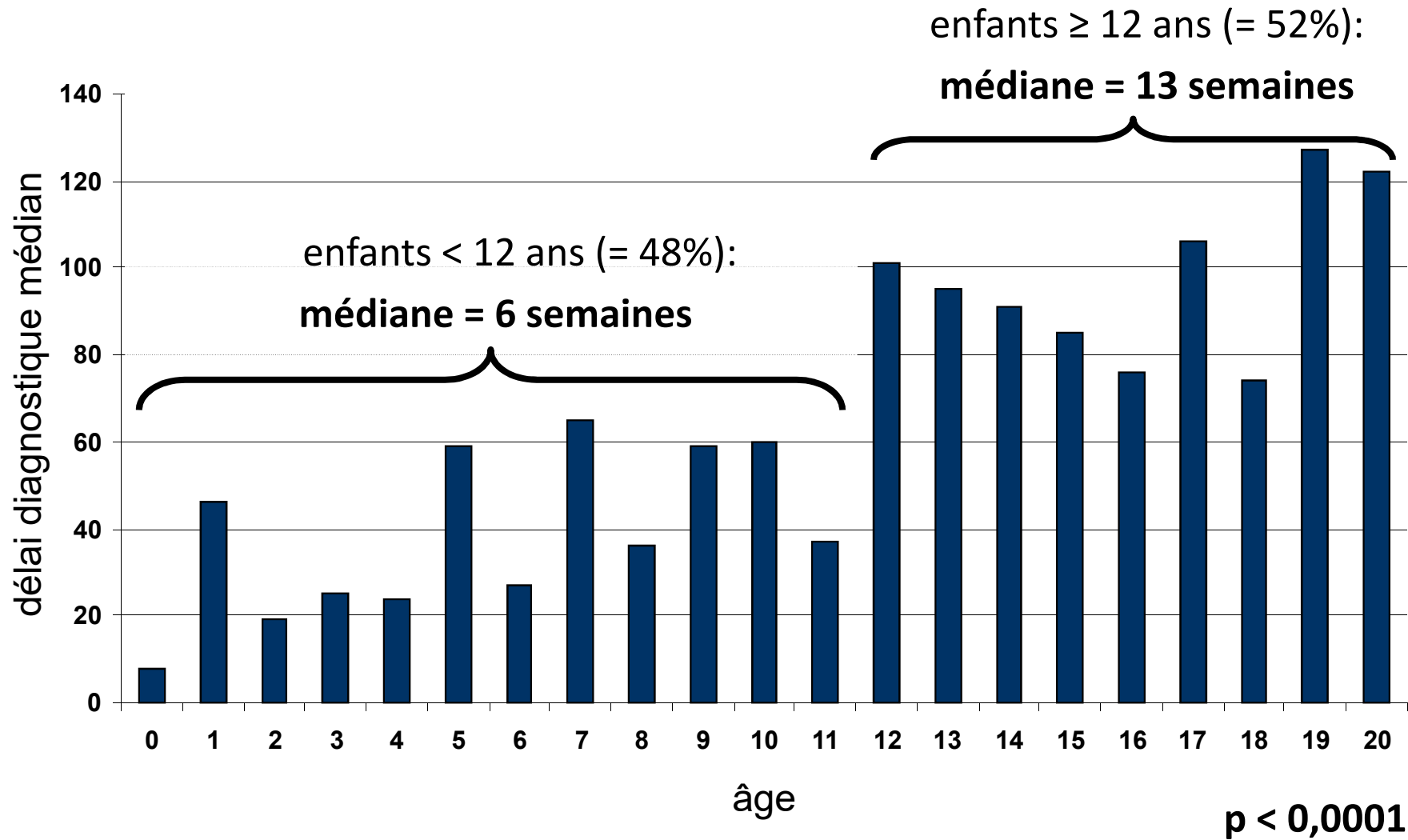
1988-1999 : pas de diminution au cours du temps ($p > 0,2$)



Pas de différence entre les régions de France
(ZEAT: $p > 0,2$)



Délai diagnostique + long pour les adolescents



analyses uni & multivariées (localisation, douleur)

Délai et localisation de la tumeur

	n (total = 436)	(%)	délai diagnostique médian (jours)
extrémités (mains, pieds)	17	(4%)	193
bassin	105	(24%)	95
membres	190	(44%)	66
côtes, vertèbres	107	(25%)	53
crâne	16	(4%)	31

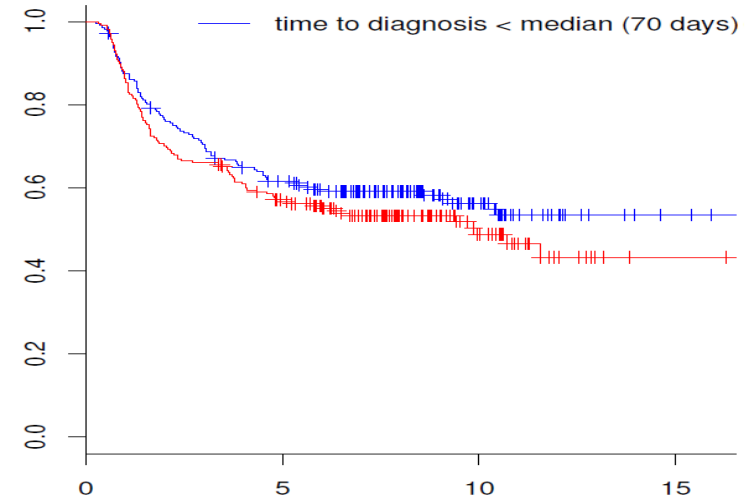
p < 0,0001

analyses uni & multivariées (âge, douleur)

Délai et type de signes cliniques: NS

Délais et gravité: pas d'association retrouvée

- Volume tumoral
- Métastases
- Opérabilité, type de chirurgie
- Exérèse complète vs. incomplète
- Réponse histologique à la chimiothérapie
- Survie



Analyses stratifiées par localisation tumorale: *idem*

Conclusion du chapitre 3

- Age et localisation tumorale = facteurs indépendants liés au délai : différences de biologie de la tumeur ? d'interprétation des symptômes ?
- Pas d'association retrouvée avec gravité ou séquelles

Conclusion générale (1)

- Délais stables depuis plus de 40 ans
- Déterminants :
 - caractéristiques tumorales
 - type de symptômes
 - **âge**
- Conséquences variables, relations complexes avec la gravité
 - *déculpabiliser parents & médecins*
 - *éclairer expertises judiciaires*

Conclusion générale (2)

Il faut de toute façon réduire les délais diagnostiques :

- abrégé les symptômes (douleurs,...)
- conséquences du délai à l'échelle individuelle \neq collective
- éviter conséquences psychologiques, conflits et procédures

Comment raccourcir ces délais?

- Algorithmes de décisions cliniques ?
- Formation médicale continue, accessibilité des soins
- Ecoute des parents ("guts feelings") Dixon-Woods: *Lancet* 2001



Perspectives de recherche: **Conséquences psychologiques**

« Délais au diagnostic des cancers de l'enfant :

témoignages des patients, des parents et des médecins traitants. »

Financement: Institut National du Cancer