

Séquelles endocriniennes à l'âge adulte du traitement d'un cancer pédiatrique

Cécile Thomas-Teinturier, Sylvie Salenave, Philippe Chanson

Mots clés : Cancer de l'enfant, radiothérapie, déficit en hormone de croissance, hormone de croissance, séquelles endocriniennes, suivi à long terme

Les progrès dans le traitement des cancers de l'enfant ont considérablement augmenté la survie [1, 2]. Aujourd'hui, plus de 70% des enfants traités pour un cancer vont survivre. Le taux d'incidence de cancer de l'enfant est de 150 cas par million d'enfants par année. On peut estimer qu'environ 1/750 jeunes adultes âgés de 20 à 30 ans est un survivant de cancer de l'enfance. Ces enfants ont été soumis à des traitements par chimiothérapie, radiothérapie et/ou chirurgie, générateurs de déficits endocriniens dans 40 à 60% des cas, notamment déficits hormonaux hypothalamo-hypophysaires, déficit de régulation hypothalamique de l'appétit, déficits gonadiques [3-7]. Ces traitements touchent également l'équilibre nutritionnel et le squelette. Les conséquences concernent la croissance, le développement pubertaire, la masse osseuse, le maintien du poids corporel, les capacités de procréation, l'équilibre hormonal général (Tableau 1). Le suivi médical et la prise en charge de ces enfants doivent leur permettre de poursuivre une croissance, une maturation et une adaptation psychosociale satisfaisantes. Leur prise en charge doit se poursuivre à l'âge adulte, et cela de manière très prolongée: en effet, on sait, d'après les données des Registres scandinaves, que le risque cumulé de pathologie endocrinienne peut atteindre 43% à l'âge de 60 ans chez des survivants de cancer traités entre l'âge de 5 et 9 ans, tranche d'âge la plus sensible au plan endocrinien [8] (Figure 1). Les pathologies endocriniennes contribuent de manière notable à la morbidité de ces patients [9].

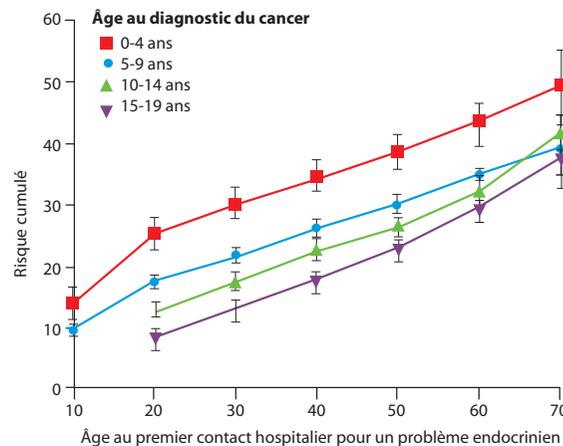


Figure 1: Risque cumulé de premier contact hospitalier pour une pathologie endocrinienne quelle qu'elle soit en fonction de l'âge au diagnostic du cancer (d'après [8])

Les atteintes hypothalamo-hypophysaires

Les déficits en une ou plusieurs hormones hypophysaires peuvent être secondaires à des tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire (craniopharyngiomes, gliomes ou tumeurs germinales) ou à leur exérèse chirurgicale et survenir dès la prise en charge de la tumeur. Il s'agit de la seule situation où un diabète insipide par atteinte de la post-hypophyse par la tumeur elle-même ou son exérèse chirurgicale peut se voir. Ils peuvent aussi survenir plus tardivement dans les suites d'une radiothérapie englobant la région hypothalamo-hypophysaire dans le cadre des tumeurs cérébrales ou du massif facial, mais aussi de certaines leucémies ou lymphomes lymphoblastiques, ou d'une irradiation corporelle totale en préparation à la greffe de cellules souches. Constine *et al.* ont montré

que l'hypothalamus était plus sensible aux radiations que l'hypophyse [3]. Ainsi, la moitié des patients ayant reçu une irradiation crânienne ont une hyperprolactinémie, suggérant que le niveau d'atteinte est hypothalamique [3]. Le fait qu'on observe souvent chez ces patients, des réponses normales de l'hormone de croissance (growth hormone, GH) à la GHRH mais non aux tests de stimulation par arginine ou hypoglycémie insulinique, et une réduction de la sécrétion spontanée de GH plaident aussi en faveur d'une atteinte hypothalamique prédominante.

La sécrétion de GH est en général la première à être affectée par la radiothérapie. Les atteintes des autres axes hypothalamo-hypophysaires sont plus rares et plus tardives.

La dose totale de rayonnements ionisants reçue par la région hypothalamo-hypophysaire est un déterminant majeur du délai

Tableau 1 : Séquelles endocriniennes après traitement d'un cancer dans l'enfance et leurs facteurs de risque.

Organe	Complication	Traitement en cause	Facteurs de risque/ délai/incidence
Croissance	Mauvaise croissance des vertèbres	Radiothérapie vertébrale	Age jeune à l'irradiation et dose de radiation
	Mauvaise croissance des os longs	Irradiation corporelle totale	Age jeune à l'irradiation et dose de radiation
	Déficit en GH	Radiothérapie hypothalamo-hypophysaire	Dose : 18 à 24 Gray, délai pouvant aller jusqu'à 10 ans, incidence : 70-85% après 5 ans Dose > 30 Gray, délai entre 2 et 5 ans, incidence : 80-100% à 5 ans
		Chirurgie hypophysaire	Effet immédiat
Puberté	Puberté précoce Puberté rapidement évolutive	Radiothérapie hypothalamo-hypophysaire	Jeune âge < 5 ans à l'irradiation Incidence : 6-12% Dose 18-24 Gray : sexe féminin Dose > 30 Gray : les 2 sexes
	Insuffisance gonadotrope	Radiothérapie hypothalamo-hypophysaire	Dose > 50 Gray Incidence 20-50% à l'âge de 40 ans
		Chirurgie hypophysaire	Effet immédiat
Axe hypothalamo-hypophysaire	Déficit en GH	Cf ci-dessus	Cf ci-dessus
	Déficit gonadotrope	Cf ci-dessus	Cf ci-dessus
	Déficit en ACTH	Chirurgie hypophysaire	Effet immédiat
		Radiothérapie hypothalamo-hypophysaire	Dose > 30 gray Incidence 19% après 15 ans
		Corticoïdes	Effet immédiat et transitoire
	Déficit en TSH	Chirurgie hypophysaire	Effet immédiat
		Radiothérapie hypothalamo-hypophysaire	Dose > 40 Gray Incidence 6% après 12 ans
	Diabète insipide	Chirurgie hypophysaire	Effet immédiat
Thyroïde	Hypothyroïdie	Radiothérapie cervicale ou diffusée	Dose de radiation et délai Sexe féminin et âge > 15 ans Incidence : 41% pour des doses de 40-50 Gray après 20 ans.
		Irradiation corporelle totale Traitement par ¹³¹ I-MIBG	Délai > 10 ans
	Nodules et cancers	Radiothérapie cervicale ou diffusée	Age < 10 ans à l'irradiation, sexe féminin, maladie de Hodgkin, neuroblastome Incidence : 20-40% de nodules et 10% de cancer à 20 ans Doses à la thyroïde : 10-30 Gray
	Hyperthyroïdie	Radiothérapie cervicale	Dose > 35 Gray Maladie de Hodgkin
	Thyroïdite	Greffe de cellules souches	Incidence : 5% à 25 ans

d'apparition ainsi que de l'incidence et de l'intensité des déficits hypophysaires [10]. Plus la dose est élevée, plus le risque de panhypopituitarisme est élevé et sa survenue précoce. La sévérité du déficit hormonal

dépend aussi du délai écoulé depuis la radiothérapie, ce qui explique qu'un déficit gonadotrope puisse survenir dans les suites d'une puberté normale ou précoce [11]. Les modalités de la radiothérapie telles que le frac-

tionnement et l'étalement de la dose et l'âge de l'enfant au traitement interviennent aussi dans le risque.

La physiopathologie de l'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les

Tableau 1 (suite) : Séquelles endocriniennes après traitement d'un cancer dans l'enfance et leurs facteurs de risque.

Organe	Complication	Traitement en cause	Facteurs de risque/ délai/incidence
Parathyroïdes	Hyperparathyroïdie	Radiothérapie cervicale	Dose élevée
Testicules	Dysfonction leydigienne /hypogonadisme	Agents alkylants	Généralement infraclinique. Incidence cumulée : 10-57%
		Radiothérapie	Doses > 24 Gy Incidence cumulée : 50% pour doses > 33Gy
	Atteinte sertolienne / spermatogénèse	Agents alkylants	Cyclophosphamide doses >10g/m ²
		Radiothérapie	Dose > 0.15 Gy : risque possible Dose > 2 Gy : risque élevé
		Combinaison agents alkylants et radiothérapie	Risque cumulé : 40-60%
Ovaires	Insuffisance ovarienne aiguë	Agents alkylants lors de l'exposition	Risque élevé chez les enfants les plus âgés
		Radiothérapie sur les ovaires	Doses >20 Gy, incidence cumulée : 70%
	Ménopause précoce	Agents alkylants	Risque élevé chez les enfants les plus âgés lors de l'exposition
		Combinaison	Risque cumulé : 30%
Pancréas	Diabète insulino-prive	Radiothérapie sur queue du pancréas	Jeune âge < 2 ans à l'irradiation Incidence : 16% à 45 ans si dose > 10 Gray
		Corticoïdes et L-Asparaginase	Immédiat et transitoire
Os	Ostéoporose	Méthotrexate Corticoïdes Radiothérapie hypothalamo-hypophysaire	Déficit en GH, insuffisance gonadotrope ou gonadique Prévalence : 9.6% des exposés
Métabolisme	Obésité Syndrome métabolique	Radiothérapie hypothalamo-hypophysaire	Dose > 20 gray, âge < 4 ans à l'irradiation, sexe féminin Prévalence : 36% des survivants et 48% si irradiation hypothalamo-hypophysaire
		Corticoïdes (Dexaméthasone) Chirurgie hypothalamique	Effet immédiat

radiations ionisantes reste imparfaitement comprise : pourquoi la sécrétion de GH est-elle la première atteinte ? Pourquoi n'y a-t-il jamais d'atteinte post-hypophysaire (diabète insipide) ? Comment expliquer la hiérarchie des atteintes hormonales et leur évolution dans le temps ? S'agit-il d'une atteinte vasculaire ou neuronale ?

Déficit en GH et traitement par GH

Le déficit en GH (GHD)

Le GHD survenant après radiothérapie de l'axe hypothalamo-hypophysaire est le premier et souvent le seul déficit hypophysaire à se manifester durant l'enfance [3,

5, 10, 11]. Le délai d'apparition du GHD après radiothérapie pour une tumeur localisée en dehors de la région hypothalamo-hypophysaire est de 2 à 5 ans selon la dose d'irradiation reçue par cette région. On observe un GHD chez 80-100% des enfants ayant reçu une dose > 30 Gy, 2 à 5 ans après l'irradiation, et seuls 15-30% de ceux qui ont reçu une dose < 30 Gy gardent une sécrétion normale après 5 ans [10, 11]. Le GHD se manifeste par un ralentissement de la croissance, plus difficile à voir en post-puberté (Tableau 1).

A l'âge adulte, le GHD est associé à une altération de la qualité de vie, à un risque de fracture osseuse et à une aggra-

vation du profil de risque cardiovasculaire, liée à une augmentation de la masse grasse, en particulier viscérale. Le GHD est aussi associé à une diminution de la masse ventriculaire gauche [12, 13]. Son diagnostic repose sur l'évaluation régulière et systématique de la fonction somatotrope des patients irradiés du crâne, par réalisation de tests comme l'hypoglycémie insulinique ou le test GHRH-arginine [13, 14], si l'on envisage de mettre en route un traitement par GH.

Traitement par GH

- Traitement par GH dans l'enfance. Dans l'enfance, le GHD nécessite un trai-

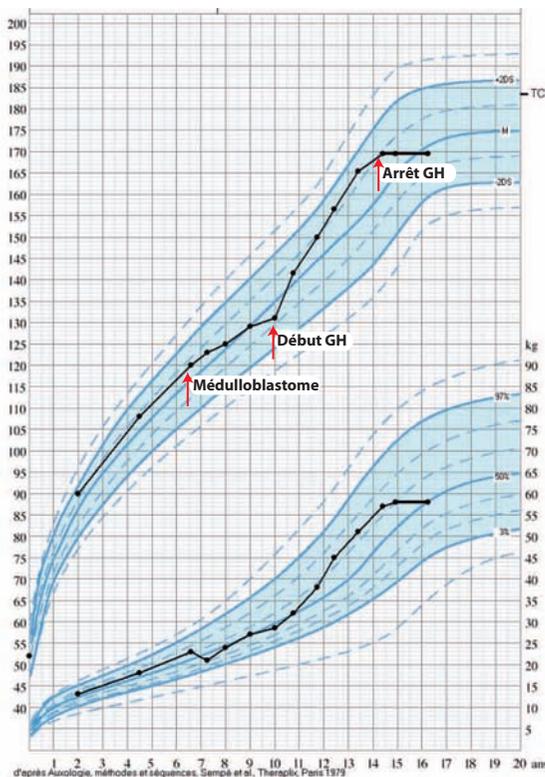


Figure 2 : Courbe de croissance d'un garçon traité pour un médulloblastome cérébelleux à l'âge de 6 ans ½ par chimiothérapie et radiothérapie crano-spinale (36 Gy sur l'axe crano-spinal avec surimpression jusqu'à 55 Gy sur la fosse postérieure). Traitement par hormone de croissance de l'âge de 10 à 14 ans ½. Puberté spontanée à 12 ans. Taille finale : 170 cm, IMC : 19.7 Kg/m² - TC = taille cible

tement par GH pour assurer à ces enfants une taille adulte normale (Figure 2). En effet, en l'absence de traitement, 40 % des survivants d'une tumeur cérébrale pédiatrique ont une petite taille adulte inférieure au 10^{ème} percentile. Ce risque de petite taille adulte est plus élevé pour ceux ayant reçu une irradiation incluant la région hypothalamo-hypophysaire en particulier avant l'âge de 10 ans et est proportionnel à la dose d'irradiation [15].

Les résultats du traitement par GH, en termes de taille, sont nettement moins bons après irradiation crano-spinale pour le traitement des médulloblastomes que lors de déficit en GH isolé en raison de la mauvaise croissance du rachis (Figures 2 et 3). En l'absence de radiothérapie spinale, le traitement par GH doit permettre d'atteindre une taille adulte proche des tailles familiales (Figure 3).

La GH ayant une activité mitogénique et proliférative, on peut s'interroger sur une possible augmentation du risque de sur-

venue de néoplasie après ce traitement. Chez les survivants d'une tumeur cérébrale de l'enfance, plusieurs auteurs ont étudié l'influence du traitement par GH sur le risque de récurrence tumorale avec des résultats rassurants [16]. Par contre peu d'études ont évalué le risque de survenue d'une seconde tumeur chez des patients ayant reçu un traitement par GH [17-21]. Une augmentation de survenue de seconde tumeur chez les patients ayant reçu un traitement par GH par rapport à ceux qui n'en avaient pas reçu a été rapportée avec un risque relatif de 3.21 (1.88-5.46, p<0.0001) [19]. Mais lors de la mise à jour de cette étude, presque 3 ans plus tard, la différence d'incidence entre les 2 groupes semblait se minorer avec l'augmentation du recul : RR=2.15 (1.3-3.5, p=0.002) [17]. Les secondes tumeurs observées étaient essentiellement des méningiomes survenant dans des territoires irradiés avec une période de latence dans le groupe des survivants traités par GH de 12.2 ans (vs 19 ans chez les survi-

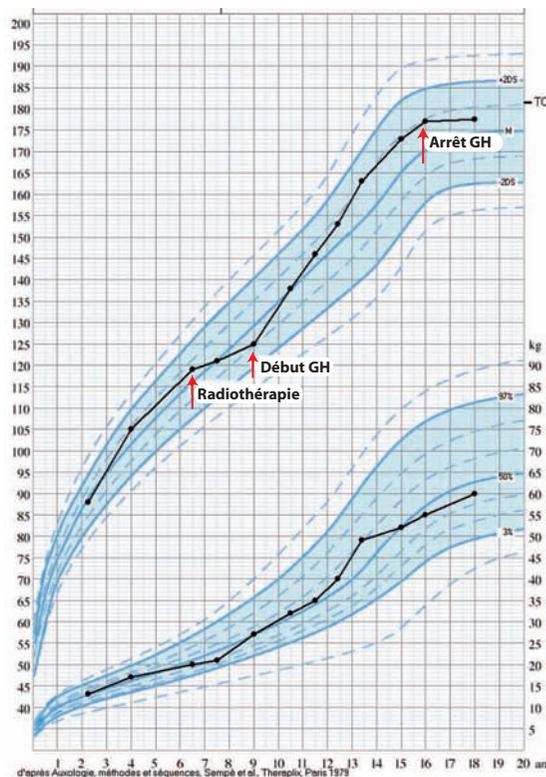


Figure 3 : Courbe de croissance d'un garçon traité pour un rhabdomyosarcome de la pyramide péteuse à l'âge de 6 ans ½ par chimiothérapie et radiothérapie (45 Gy sur le volume tumoral, l'hypophyse a reçu 45 Gy). Traitement par hormone de croissance de l'âge de 9 à 16 ans. Puberté spontanée à 13 ans. Taille finale : 177 cm, IMC : 18.8 kg/m² - TC = taille cible

vants non traités par GH). Un biais de détection (IRM prescrites systématiquement chez les patients traités par GH et pas chez les non traités car non suivis) ne peut pas être exclu. Lors de leur dernière évaluation, avec l'augmentation du recul et après stratification sur la dose d'irradiation cérébrale reçue, le risque de survenue d'une seconde tumeur cérébrale n'était pas augmenté chez les patients ayant reçu un traitement par GH [18]. Dans une autre étude observationnelle menée auprès d'enfants survivants de cancer et traités par GH, le suivi à l'âge pédiatrique (cohorte pédiatrique GeNeSIS), a montré que 3.8% ont développé une seconde tumeur et le suivi à l'âge adulte (cohorte HypoCCS) a montré que cette prévalence montait à 6.0% [20]. L'incidence cumulée de seconde tumeur à 5 ans était de 6.2% (cohorte pédiatrique) et de 4.8% (cohorte adulte) [20]. Ce léger sur risque de méningiomes secondaires, s'il existe, est faible en regard des bénéfices escomptés du traitement chez ces survi-

vants (amélioration de la taille finale et de la composition corporelle). Qu'il y ait ou non un traitement par GH, il faut donc garder tout au long de leur vie, une vigilance accrue vis-à-vis de la survenue d'une seconde tumeur [22].

• Traitement par GH à l'âge adulte

Beaucoup d'études ont évalué le bénéfice métabolique, cardiaque, osseux d'un traitement par GH à l'âge adulte mais peu ont été réalisées chez des patients survivants de cancer dans l'enfance. Le groupe d'EM Erfurth a montré, après cinq ans de traitement par GH, une diminution de la glycémie, une amélioration du profil lipidique et une réduction de la prévalence du syndrome métabolique, mais pas de modification de la fonction ventriculaire gauche ni de la qualité de vie [23]. Lipshultz *et al.* ont également mis en évidence, chez des patients ayant reçu une chimiothérapie contenant des anthracyclines, après un et quatre ans de traitement par GH, une augmentation de l'épaisseur du ventricule gauche, réversible à l'arrêt du traitement mais sans amélioration de la dysfonction du ventricule gauche [24]. D'autres études à plus grande échelle sont encore nécessaires pour valider dans ce groupe de patients l'intérêt d'un tel traitement au long cours, au vu de la possible augmentation modérée du risque de méningiome [20].

Déficit gonadotrope

Avec une incidence cumulée de 20 à 50% à très long terme, le déficit gonadotrope est le second déficit hypophysaire post-radiothérapie [3, 6, 7]. Chez l'enfant, il n'est jamais isolé et toujours associé au GHD. En période pédiatrique, il est le plus souvent secondaire au traitement des tumeurs de la région suprasellaire, s'intégrant alors dans un panhypopituitarisme. L'incidence d'insuffisance gonadotrope augmente avec la dose d'irradiation cérébrale (en général supérieure à 50 Gy) et le délai post-radiothérapie (Tableau 1). Il peut être complet ou partiel, voire même discret.

Il se manifeste en période pédiatrique par un retard pubertaire et/ou une aménorrhée chez l'adolescente. Une oligospermie ou une aménorrhée, associée à une baisse de l'estradiolémie, chez la

femme, une baisse de la libido et de la testostéronémie chez l'homme, le tout sans élévation des gonadotrophines FSH et LH, signent le diagnostic chez l'adulte [25]. Lorsque l'irradiation cérébrale a été combinée à une chimiothérapie contenant des alkylants et/ou une radiothérapie pelvienne ou testiculaire, l'atteinte ovarienne ou testiculaire associée rend l'interprétation des dosages plus difficile. Les tests de stimulation par LHRH sont inutiles au diagnostic.

À l'adolescence, en l'absence de développement pubertaire, un traitement substitutif est démarré par 17 β -Estradiol *per os* ou percutané, seul dans un premier temps, à doses très progressives pour essayer de mimer la puberté physiologique puis associé à un progestatif pour induire les métrorragies après 12 à 18 mois chez la fille ou par testostérone en intramusculaire chez le garçon. La testostérone peut être remplacée par les gonadotrophines (FSH et hCG) qui permettent une augmentation du volume testiculaire, contrairement au traitement par testostérone qui n'induit que le développement de la pilosité sexuelle, l'augmentation de taille de la verge, de la libido et les érections. À l'âge adulte, le traitement sera bien sûr poursuivi, combinant 17 β -estradiol et progestatifs chez la femme et sous forme de testostérone injectable chez les hommes, en surveillant régulièrement la mammographie chez la femme, le PSA et la NFS chez les hommes. L'infertilité, si elle n'est liée qu'à l'atteinte gonadotrope, sera facilement traitée par des gonadotrophines (FSH recombinante et hCG) pour induire l'ovulation chez la femme et pour obtenir une spermatogénèse chez l'homme. Chez l'homme il est souvent nécessaire de traiter pendant plusieurs mois voire années pour obtenir une spermatogénèse satisfaisante permettant d'induire une paternité.

Déficit corticotrope

Une étude du devenir de patients traités par radiothérapie pour une tumeur cérébrale pédiatrique a mis en évidence 19% de dysfonctionnements de l'axe corticotrope après 15 ans de suivi [26]. Les études antérieures portant sur des suivis de moins de 12 ans ne montraient que peu d'anomalies de cet axe suggérant que l'atteinte corticotrope

post-radiothérapie est tardive [3]. Ce fait est bien illustré par la relation entre la durée du suivi et le pic de cortisol lors du test d'hypoglycémie insulinique [26]. Cette atteinte est dose-dépendante (Tableau 1). Cette possible apparition tardive du déficit corticotrope doit être bien connue et implique de tester régulièrement les survivants à long terme, même au-delà de 15 ans après la radiothérapie, pour le dépister et le supplémenter afin d'éviter une décompensation corticotrope aiguë. Chez l'adulte, la recherche d'un déficit corticotrope est poursuivie. On utilise volontiers le test au Synacthène®, mais il faut savoir que la réponse au test peut être faussement normale, en particulier en cas de déficit partiel et qu'il ne faut pas hésiter à recourir à l'hypoglycémie insulinique qui est le test de référence [25, 27].

Déficit thyroïdienne

L'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien est le moins vulnérable à l'atteinte post-radique : il est estimé autour de 6% après 12 ans de suivi [28]. Sa fréquence est liée à la dose d'irradiation reçue par la région hypothalamo-hypophysaire (Tableau 1) net à la durée du suivi [3, 28]. Le diagnostic est fait sur une concentration basse ou modérément abaissée de thyroxine (T4L) associée à une concentration « normale » (non élevée) ou très peu élevée de TSH [25]. Le test à la TRH n'est d'aucune utilité car non sensible et non spécifique; de plus sa disponibilité est très limitée !

Puberté précoce centrale

Une augmentation de l'incidence de puberté précoce (avant 8 ans chez les filles et 9 ans chez les garçons) secondaire à l'irradiation cérébrale est rapportée depuis longtemps chez les survivants de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) qui avaient reçu une irradiation cérébrale à des doses de 18 à 24 Gy pour la prophylaxie des rechutes neuro-méningées [29]. Le jeune âge au moment de l'irradiation, le sexe féminin et le surpoids semblent les principaux facteurs de risque.

L'irradiation de la région hypothalamo-hypophysaire à des doses modérées est donc associée à une augmentation du

risque d'avance de l'âge de la puberté (Tableau 1) et de puberté rapidement évolutive, alors que des doses élevées supérieures à 50 Gy sont associées à une augmentation du risque d'insuffisance gonadotrope.

Les seules données épidémiologiques disponibles proviennent des études de cohorte de survivants d'un cancer pédiatrique, en particulier la cohorte américaine CCSS [30, 31] confirment que le risque augmente en cas de radiothérapie cérébrale (OR=6.2, IC 95% : 2.1-18.5) et si le traitement a eu lieu avant l'âge de 5 ans (OR=4.9, IC95% : 1.7-13.8). Parmi les survivantes de tumeur cérébrale, l'âge des premières règles est aussi avancé. Le jeune âge au traitement (avant 5 ans) est aussi associé à un risque significativement augmenté de premières règles précoces (OR=4, IC95% : 1.7-10) [30].

Le diagnostic de puberté précoce ou simplement prématurée, chez les garçons irradiés peut être retardé en raison d'une absence d'augmentation du volume testiculaire secondaire à une atteinte sertolienne post-chimiothérapie par alkylants et/ou d'une accélération de la vitesse de croissance concomitante au début pubertaire. Chez ces garçons, un dosage de testostérone et de gonadotrophines permet de faire le diagnostic précoce du démarrage pubertaire.

Le risque de cette puberté précoce est bien sûr d'entamer le pronostic de taille finale. Le traitement par analogue de la GnRH associé au traitement par GH, en retardant la progression de la puberté et de la maturation osseuse, améliore le pronostic statural chez les patients irradiés [32, 33]. Les enfants, en l'absence d'irradiation spinale associée, atteignent ainsi des tailles finales proches de leur taille cible avec un gain estimé moyen de 18 cm par rapport aux non traités. Ce gain est beaucoup plus faible dans le groupe des enfants ayant reçu une irradiation spinale [33].

Croissance

Les survivants d'un cancer pédiatrique présentent un haut risque d'atteinte de la croissance aboutissant à une petite taille adulte. Outre les atteintes endocriniennes directes des tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire et la mauvaise croissance liée

aux difficultés nutritionnelles durant la période de chimiothérapie, sans rattrapage ensuite, les deux principales causes de petite taille adulte chez ces survivants sont le déficit en GH post-radiothérapie et le défaut de croissance du squelette après irradiation, en particulier des vertèbres ou de l'ensemble des cartilages de croissance lors des irradiations corporelles totales. En effet, la radiothérapie entraîne un défaut de croissance du segment irradié, particulièrement marqué chez les plus jeunes enfants et d'autant plus important que la dose d'irradiation est élevée [34]. Il est habituel d'assister à un ralentissement de la croissance avec perte d'une déviation standard sur les courbes de croissance au cours des 2 premières années suivant ce type d'irradiation [10]. Une puberté prématurée et rapidement évolutive augmente encore le risque de petite taille adulte en accélérant la fusion des cartilages de croissance alors que l'enfant n'a pas atteint une taille satisfaisante et en diminuant le pic de croissance pubertaire.

Pathologies thyroïdiennes

La glande thyroïde fait partie des organes les plus sensibles à la radiothérapie chez l'enfant (Tableau 1).

Hypothyroïdie

La prévalence de l'hypothyroïdie est déterminée par la dose de radiation reçue par la thyroïde et par le délai de suivi [35]. Une hypothyroïdie compensée est trouvée chez 41% des patients ayant reçu une radiothérapie cervicale de 40-50 Gy pour un lymphome, et une hypothyroïdie franche chez 20-25%. L'hypothyroïdie survient rapidement après l'irradiation, 14% durant la première année, puis l'incidence augmente avec le temps pour atteindre 66% à 6 ans [35]. Les patients dont la thyroïde a reçu un rayonnement diffusé dans le cadre d'une irradiation corporelle totale (leucémie) ou d'une irradiation crânio-spinale ou seulement cérébrale (tumeur cérébrale) sont aussi à risque d'atteinte thyroïdienne [28]. Le rôle de la chimiothérapie adjuvante lors de ces irradiations n'est pas prouvé. Une hypothyroïdie primaire a aussi été décrite chez les survivants d'un neuroblastome

traité par ¹³¹I-MIBG. Comme l'hypothyroïdie peut apparaître plus de 25 ans après l'irradiation, les survivants à risque doivent bénéficier d'un dépistage tout au long de leur vie [8].

Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie survient moins fréquemment que l'hypothyroïdie. Elle est essentiellement rapportée chez les survivants d'une maladie de Hodgkin après irradiation cervicale à forte dose (> 35 Gy) : le risque est multiplié par 8 par rapport aux témoins [35]. Par ailleurs, des atteintes auto-immunes thyroïdiennes ont été décrites dans les suites d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Cancer de la thyroïde

La thyroïde de l'enfant est particulièrement sensible à l'action oncogénique des radiations ionisantes. Après 20 ans de suivi, 10% des survivants de cancer vont développer un cancer de la thyroïde et 20 à 40% auront des nodules [36, 37]. Ce risque, lié à la radiothérapie persiste toute la vie. Il augmente dès 10 Gy, jusqu'à un plateau à 30 Gy puis diminue mais reste significatif. Ce risque est particulièrement important dans la maladie de Hodgkin avec une incidence cumulée de cancer estimée à 2,3 % dans cette population. Outre la radiothérapie, d'autres facteurs de risque ont été mis en évidence : le sexe féminin, le jeune âge au diagnostic du premier cancer, le délai écoulé depuis l'irradiation [36]. Chez les patients non traités par radiothérapie, certaines études suggèrent une augmentation du risque avec les agents alkylants, les anthracyclines, la bléomycine et lors des traitements par radio-iode (MIBG-I¹³¹) des neuroblastomes. Des modèles de risque ont d'ailleurs été développés à partir des facteurs de risque identifiés [37].

La surveillance des patients ayant reçu une irradiation directe ou diffusée sur la thyroïde doit donc comporter une palpation de la thyroïde et des dosages hormonaux de T4L et TSH annuellement [22]; si la TSH s'élève, même en l'absence de baisse de T4L, une supplémentation par thyroxine est nécessaire, l'élévation de la TSH pouvant favoriser la tumorigénèse thyroï-

dienne. Le dépistage des nodules thyroïdiens par échographie systématique est discuté car, certes, il permet de mettre en évidence des nodules de petite taille (< 2 cm) mais ceux-ci sont souvent bénins et cela génère donc une anxiété inutile chez le patient et n'améliore pas nécessairement la survie [38]. L'agressivité des cancers secondaires à la radiothérapie n'est pas supérieure à celle des cancers survenant en dehors d'un contexte d'irradiation [39].

Hyperparathyroïdie primaire

L'association entre une hyperparathyroïdie primaire et une irradiation cervicale est connue de longue date. Les chiffres de prévalence varient de 0.06 % à 14 % selon les séries. Le risque relatif standardisé d'hospitalisation pour hyperparathyroïdie est de 4 (IC95% : 2.9-5.5) [8]. Dans une étude récente, 10 % des patients ayant eu une irradiation cervicale dans l'enfance et adressés pour pathologie thyroïdienne avaient une hyperparathyroïdie primaire [40]. Contrairement à l'idée reçue, le délai après l'irradiation était inférieur à 20 ans. L'atteinte parathyroïdienne semble plutôt associée à une dose élevée d'irradiation.

Dysfonctions gonadiques

A côté de l'atteinte gonadotrope, le traitement du cancer dans l'enfance affecte aussi les gonades. Le sujet a récemment été revu très en détail dans plusieurs articles de revue [41-44].

Chez l'homme

- Atteinte de la spermatogénèse.

Les spermatogonies sont particulièrement sensibles à l'irradiation et à la chimiothérapie, expliquant les oligo- ou azoospermies observées. Il est important de disposer d'un spermogramme qui indique directement les conséquences mieux que ne peuvent le faire des marqueurs indirects comme la FSH (qui est généralement élevée) ou l'inhibine (diminuée) mais dont la mesure a une sensibilité et une spécificité insuffisantes [45]. L'infertilité touche 40 à 60% des survivants de cancer [46], quel que soit l'âge auquel le traitement a été administré.

Les chimiothérapies les plus souvent associées à une infertilité sont les agents alkylants [41, 47]. Des doses >20g/m² de cyclophosphamide sont habituellement responsables d'une oligo- ou d'une azoospermie et d'une infertilité; il en est de même pour la procarbazine [47].

La radiothérapie, quand elle porte sur les gonades est aussi associée à une altération de la spermatogénèse pour des doses aussi basses que 0.15 Gy. Généralement quand la dose est <1-2 Gy, la spermatogénèse récupère ; c'est beaucoup plus rare quand la dose est > 2-3 Gy [7, 41]. Le Tableau 1 résume les effets des différentes thérapies. Compte tenu du taux très élevé d'atteinte de la spermatogénèse, il est indispensable de proposer une conservation de sperme aux adolescents. Malheureusement, malgré les recommandations, cela est encore fait de manière non systématique pour différentes raisons. La question du recours à une biopsie testiculaire chez les enfants prépubères en vue de conservation des cellules souches est maintenant d'actualité [44]. En effet, des progrès importants ont été faits dans le stockage des cellules germinales prépubères dans le but d'une transplantation de tissu testiculaire ultérieure avec les cellules souches associées, permettant d'envisager une fertilité jusque là impossible. Il sera peut-être aussi possible, dans le futur, d'envisager, chez les hommes azoospermes du fait de la destruction de cellules germinales par le traitement du cancer et n'ayant pas conservé de sperme avant le traitement du cancer, la transformation de cellules souches différenciées en gamètes mâles [44].

- Atteinte de la fonction leydigienne.

Les cellules de Leydig sont moins sensibles aux effets des traitements du cancer appliqués dans l'enfance. Là encore les agents alkylants sont le plus délétères (dysfonction leydigienne dans 10-57% des cas) [7, 41].

La radiothérapie, surtout si elle est associée à une chimiothérapie est responsable d'une dysfonction leydigienne, mais pour des doses (>20 Gy) supérieures à celles responsables d'une atteinte de la spermatogénèse [7, 41]. Une insuffisance testiculaire peut (c'est rare) se manifester par un retard pubertaire. Plus souvent, c'est plus tard, à l'âge adulte, que se développe une insuffi-

sance leydigienne, volontiers marquée initialement par une gynécomastie avant que s'installent des signes plus francs d'hypogonadisme avec baisse de la libido [48]. Le dosage régulier de la testostérone et des gonadotrophines (LH) permet le diagnostic. Avant que ne baisse la testostéronémie, on constate souvent une élévation de la LH (avec une réponse accrue à stimulation par la LHRH) et, lorsque la testostéronémie totale s'abaisse, la mise en route d'un traitement par testostérone est indiquée. En dehors des troubles de la sexualité et de la fertilité, le risque de laisser sans traitement un hypogonadisme, même infraclinique, est bien sûr de favoriser ou d'aggraver une ostéoporose (voir plus loin).

Chez la femme

Le risque d'insuffisance ovarienne augmente avec l'âge au diagnostic du cancer. Si l'atteinte se produit avant la puberté, l'insuffisance se manifestera par un retard pubertaire ou une aménorrhée. Au-delà, la patiente présentera une aménorrhée secondaire avec des bouffées de chaleur. Au plan biologique, le diagnostic d'atteinte de la fonction ovocytaire est porté par l'élévation de la FSH et la baisse de l'inhibine B. L'incidence des insuffisances ovariennes aiguës (survenant pendant ou immédiatement après les traitements) est de 6% et celle de la ménopause précoce (apparaissant plusieurs années après le traitement et avant l'âge de 40 ans) est de 8% [7, 49]. Comparé aux adultes et du fait de leur réserve folliculaire supérieure, les ovaires des enfants sont plus résistants que ceux des adultes. Néanmoins, les agents alkylants, quand ils sont donnés à fortes doses sont responsables d'insuffisance ovarienne [49]. Heureusement, la plupart des filles prépubères ou des adolescentes recevant des doses conventionnelles de chimiothérapie standard gardent ou récupèrent une fonction ovarienne normale immédiatement après la cure. Cela n'empêche pas qu'elles puissent développer plus tard une ménopause précoce ou une infertilité [50].

La radiothérapie abdominale, pelvienne ou spinale, si elle touche les 2 ovaires, est associée à un risque d'insuffisance ovarienne [7, 42]. Une transposition des ovaires avant l'irradiation permet de conserver une

fonction ovarienne normale chez la plupart des patientes [51]. La dose et l'âge sont importants à considérer : il faut des doses de 10-20 Gy pour entraîner une insuffisance ovarienne chez les enfants (alors que des doses de 6 Gy sont suffisantes chez l'adulte) mais les ovaires des enfants les plus jeunes tolèrent des doses supérieures à ceux des enfants plus âgés ou des adolescents [49]. Cependant, même après de petites doses, les patientes sont moins fertiles que les femmes témoins [50]. Bien entendu, l'association à des agents alkylants augmente encore le risque, y compris pour des doses de rayonnement plus faibles. Après irradiation toto-corporelle, l'insuffisance ovarienne est quasi constante quand elle est faite après l'âge de 10 ans.

Les jeunes patientes déjà réglées chez lesquelles est fait un diagnostic de cancer doivent être adressées à une consultation de préservation de la fertilité rapidement [22, 44]. Une vitrification des ovocytes avec congélation est possible dans le but d'une maturation ovocytaire *in vitro* ultérieure. Le taux de succès de cette technique est maintenant très acceptable dans les Centres d'Assistance Médicale à la Procréation expérimentés. D'autres approches, plus expérimentales actuellement (cryopréservation de tissu ovarien, croissance folliculaire *in vitro*, transplantation folliculaire...) sont en cours d'optimisation et seront sans doute disponibles dans les prochaines années, y compris chez les enfants prépubères [43].

Diabète, obésité et syndrome métabolique (Tableau 1)

Diabète

En 1995, nous avons rapporté le premier cas de diabète insulino-prive non auto-immun survenant 20 ans après l'irradiation abdominale d'un néphroblastome, suggérant une possible responsabilité de l'irradiation pancréatique à un jeune âge [52]. Parmi 121 survivants d'un néphroblastome ayant reçu une irradiation abdominale, 8 ont développé un diabète non auto-immun dans un délai de 11 à 30 ans [52]. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'enfants très jeunes au moment de l'irradiation et celle-ci avait porté sur la loge rénale gauche,

proche de la queue du pancréas où sont concentrés les îlots de Langerhans qui sécrètent l'insuline. Une étude de cohorte française portant sur 2500 survivants d'un cancer dans l'enfance avec un recul moyen de 27 ans, parmi lesquels 65 ont développé un diabète [53] confirme cette hypothèse. L'incidence du diabète à l'âge de 45 ans était de 2,3% (IC 95%:0,8%-6,4%) chez les sujets qui n'avaient pas été irradiés et de 6,6% (4,8%-9,0%) chez ceux qui en avaient reçu. Le facteur déterminant le risque de diabète survenant à l'âge adulte est la dose de rayonnement reçue au niveau de la queue du pancréas durant la radiothérapie de leur cancer dans l'enfance. L'irradiation des autres parties du pancréas ne semble pas jouer de rôle significatif. L'incidence du diabète à l'âge de 45 ans est de 16,3% (IC95%CI:10,9%-24,0%) chez les sujets qui ont reçu plus de 10 Gy au niveau de la queue du pancréas. Pour les doses faibles et modérées, chaque Gy reçu au niveau de la queue du pancréas augmente de 65% (IC95%:23%-170%) le risque de diabète ultérieur et cette augmentation du risque est plus nette chez les enfants âgés de moins de 2 ans au moment de l'irradiation. Un doublement du risque a aussi été trouvé dans les cohortes de suivi américaine CCSS [54] et scandinave AILiCCS [8].

Obésité, syndrome métabolique et risque cardiovasculaire

Encore aujourd'hui la question d'une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) chez les survivants d'un cancer dans l'enfance en comparaison de sujets témoins n'est pas complètement résolue, les études étant discordantes probablement en raison de multiples biais (questionnaires déclaratifs, différents types de cancers et de thérapies) [15]. Dans l'étude CCSS, les survivants d'une leucémie aiguë sont 2 fois plus obèses que leur fratrie [55]. Les survivants de leucémie et de tumeurs cérébrales semblent les plus exposés, le risque semblant surtout lié à l'irradiation crânienne. L'IMC moyen augmente de manière plus importante avec l'âge lorsque les patients ont eu une irradiation crânienne que lorsqu'ils ont eu une chimiothérapie seule. Les facteurs de risque de développer une obésité sont la radiothérapie cérébrale

à des doses supérieures à 20 Gy, le sexe féminin, un âge au diagnostic du cancer < 4 ans, la prise de dexaméthasone [55]. Selon une étude récente, la prévalence de l'obésité est de 36% à un âge médian de 32 ans et elle s'accompagne d'une prévalence d'HTA de 22%, de dyslipidémie de 51% et de diabète de 5,9% [4]. L'obésité, chez les patients survivants de cancer dans l'enfance, s'accompagne, avec l'âge d'une augmentation du risque de diabète et de complications cardiovasculaires. Or, ces patients sont déjà soumis au risque d'augmentation de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire du fait de la cardiotoxicité des anthracyclines et/ou de la radiothérapie médiastinale [4, 9].

Plus encore que l'IMC, c'est l'obésité viscérale qui semble le facteur de risque, or certaines études ont montré des différences délétères de la composition corporelle et une augmentation de l'insulinorésistance dans cette population de survivants. Un syndrome métabolique est observé chez 39% des patients en cas de chimiothérapie associée à une radiothérapie cérébrale ou corporelle totale (vs seulement 8% en cas de chimiothérapie seule) [56]. La radiothérapie cérébrale pourrait jouer un rôle par l'intermédiaire des déficits hormonaux, en particulier en GH, qu'elle entraîne, mais aussi par un effet direct au niveau des noyaux hypothalamiques régulant l'homéostasie énergétique. La chimiothérapie, en particulier les sels de platine et la bléomycine, pourrait aussi induire une dysfonction endothéliale contribuant au syndrome métabolique. D'autres facteurs peuvent se surajouter, en particulier une diminution de la dépense énergétique chez les patients ayant des séquelles motrices d'une tumeur cérébrale.

La présence d'une tumeur hypothalamique ou d'une chirurgie de cette région peut être responsable d'une obésité hypothalamique (prise de poids rapide et majeure liée à une hyperphagie majeure s'accompagnant d'un hyperinsulinisme) [57, 58].

Ostéoporose

Les survivants d'un cancer pédiatrique ont un risque accru d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures [4, 7]. Ce risque est lié à plu-

sieurs facteurs intriqués (Tableau 1) : la tumeur elle-même, un mauvais état nutritionnel des patients durant la chimiothérapie, un éventuel hypogonadisme et/ou un GHD secondaire aux traitements reçus ou l'action propre de certaines drogues (méthotrexate, ifosfamide, corticoïdes) [7]. L'ostéopénie est fréquente (20-35 % des cas) après traitement des LAL ou des lymphomes dans l'enfance [59-61]. Ces ostéopénies sont favorisées par l'irradiation crânienne, la dose de corticoïdes et le jeune âge au moment du traitement. Quant à la prévalence d'ostéoporose elle serait de 9.6% à un âge médian de 32 ans, chez les survivants présentant ces facteurs de risque [4].

Or, il est classiquement admis que la masse osseuse doit être acquise avant l'âge adulte, pour ne pas prédisposer à un début précoce et sévère d'ostéoporose. Néanmoins, une étude récente montre qu'une intervention à l'âge adulte peut améliorer la densité minérale osseuse de ces patients. Chez des patients traités dans l'enfance pour une leucémie, il a été observé une ostéoporose (Z-score < -2 DS) chez 5,7% d'entre eux et une ostéopénie (Z-score entre -1 et -2 DS) chez 24% à un âge moyen de 31 ans. Après un suivi moyen de 8,5 ans, 67% des patients ostéoporotiques avaient amélioré leur densité minérale osseuse [62].

Conclusion

Malgré leur fréquence, les séquelles endocriniennes des traitements des cancers de l'enfant ne devraient pas être source de handicap supplémentaire. Une prise en charge adéquate par un pédiatre endocrinologue expérimenté permet d'assurer une taille finale et une composition corporelle dans les limites de la normale. La fréquence des complications endocriniennes après radiothérapie cérébrale, leur délai de survenue parfois très tardif et leur évolution dans le temps rendent nécessaire la poursuite d'un suivi à l'âge adulte en Endocrinologie. Ce suivi ne pourra se faire que par l'amélioration de la coordination de la transition des services pédiatriques vers les services adultes.

De nombreux groupes de différents pays notamment européens ont établi des recommandations variables d'un pays à l'autre [22]. En 2013, ces groupes se sont

réunis pour harmoniser leurs recommandations, créant « *The International Late Effects of Childhood Cancer Guidelines Harmonization Group* » [63] qui ne manquera pas de proposer, de manière régulière, des recommandations sur ce sujet.

Cécile Thomas-Teinturier^{1,2}, Sylvie Salenave³, Philippe Chanson^{3,4,5}

¹Service d'Endocrinologie Pédiatrique, APHP, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, site Bicêtre, 94270 Le Kremlin Bicêtre.

²INSERM U1018 équipe 3, CESP, Epidémiologie des radiations, Institut Gustave Roussy B2M, 94805 Villejuif.

³Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, APHP, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, site Bicêtre, 94275 Le Kremlin Bicêtre.

⁴Université Paris-Sud, Faculté de Médecine, UMRS693, 94276 Le Kremlin-Bicêtre

⁵INSERM U 693, Faculté de Médecine, 94276 Le Kremlin Bicêtre.

Correspondance :

Philippe Chanson,
Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpital de Bicêtre,
78 Rue du général Leclerc 94275 Le Kremlin Bicêtre
Tel : 01 45 21 37 08 - Fax : 01 45 21 22 12
philippe.chanson@bct.aphp.fr

Références

- Mariotto AB et al, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 1033.
- Gatta G et al, Eur J Cancer 2009; 45: 992.
- Constine LS et al, N Engl J Med 1993; 328: 87.
- Hudson MM et al, Jama 2013; 309: 2371.
- Sklar CA and Constine LS, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 1113.
- Chemaitilly W and Hudson MM, Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014; 21: 71.
- Chemaitilly W and Sklar CA, Endocr Relat Cancer 2010; 17: R141.
- de Fine Licht S et al, Lancet 2014; 383: 1981.
- Oeffinger KC et al, N Engl J Med 2006; 355: 1572.
- Brauner R et al, J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 346.
- Clayton PE and Shalet SM, J Pediatr 1991; 118: 226.
- Molitch ME et al, J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1621.
- Chanson P. Déficit en hormone de croissance. In: Chanson P and Young J, editors. Traité d'Endocrinologie. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 2007. p. 898.
- Chanson P et al, J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3684.
- Gurney JG et al, J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4731.
- Swerdlow AJ et al, J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4444.
- Ergun-Longmire B et al, J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 3494.

- Patterson BC et al, J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2030.
- Sklar CA et al, J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 3136.
- Woodmansee WW et al, Eur J Endocrinol 2013; 168: 565.
- Mackenzie S et al, J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2756.
- Wallace WH et al, BMJ 2013; 346: f1190.
- Follin C et al, J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 3726.
- Lipshultz SE et al, Pediatrics 2005; 115: 1613.
- Chanson P. Insuffisance ante-hypophysaire chez l'adulte. Diagnostic. In: Chanson P and Young J, editors. Traité d'Endocrinologie. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 2007. p. 890.
- Schmiegelow M et al, J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3149.
- Grossman AB, J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4855.
- Schmiegelow M et al, J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 136.
- Quigley C et al, N Engl J Med 1989; 321: 143.
- Armstrong GT et al, Cancer 2009; 115: 2562.
- Chow EJ et al, Pediatr Blood Cancer 2008; 50: 854.
- Adan L et al, Med Pediatr Oncol 2000; 34: 14.
- Gleeson HK et al, J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3682.
- Gurney JG et al, Cancer 2003; 97: 663.
- Sklar C et al, J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3227.
- Haddy N et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84: e209.
- Kovalchik SA et al, J Clin Oncol 2013; 31: 119.
- Metzger ML et al, Pediatr Blood Cancer 2006; 46: 314.
- Acharya S et al, Cancer 2003; 97: 2397.
- McMullen T et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73: 1164.
- Kenney LB et al, J Clin Oncol 2012; 30: 3408.
- Metzger ML et al, J Clin Oncol 2013; 31: 1239.
- De Vos M et al, Lancet 2014; 384: 1302.
- Tournaye H et al, Lancet 2014; 384: 1295.
- Green DM et al, J Clin Oncol 2013; 31: 1324.
- Kenney LB et al, Cancer 2001; 91: 613.
- Green DM et al, J Clin Oncol 2010; 28: 332.
- Wang C et al, Eur J Endocrinol 2008; 159: 507.
- Chemaitilly W et al, J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 1723.
- Green DM et al, J Clin Oncol 2009; 27: 2677.
- Thibaud E et al, J Pediatr 1992; 121: 880.
- Teinturier C et al, Lancet 1995; 346: 633.
- de Vathaire F et al, Lancet Oncol 2012; 13: 1002.
- Meacham LR et al, Arch Intern Med 2009; 169: 1381.
- Oeffinger KC et al, J Clin Oncol 2003; 21: 1359.
- de Haas EC et al, Lancet Oncol 2010; 11: 193.
- Lustig RH et al, J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 611.
- Elowe-Gruau E et al, J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 2376.
- Davies JH et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63: 1.
- Kelly J et al, J Pediatr Hematol Oncol 2005; 27: 248.
- Thomas IH et al, Cancer 2008; 113: 3248.
- Gurney JG et al, Pediatr Blood Cancer 2014; 61: 1270.
- Kremer LC et al, Pediatr Blood Cancer 2013; 60: 543.