

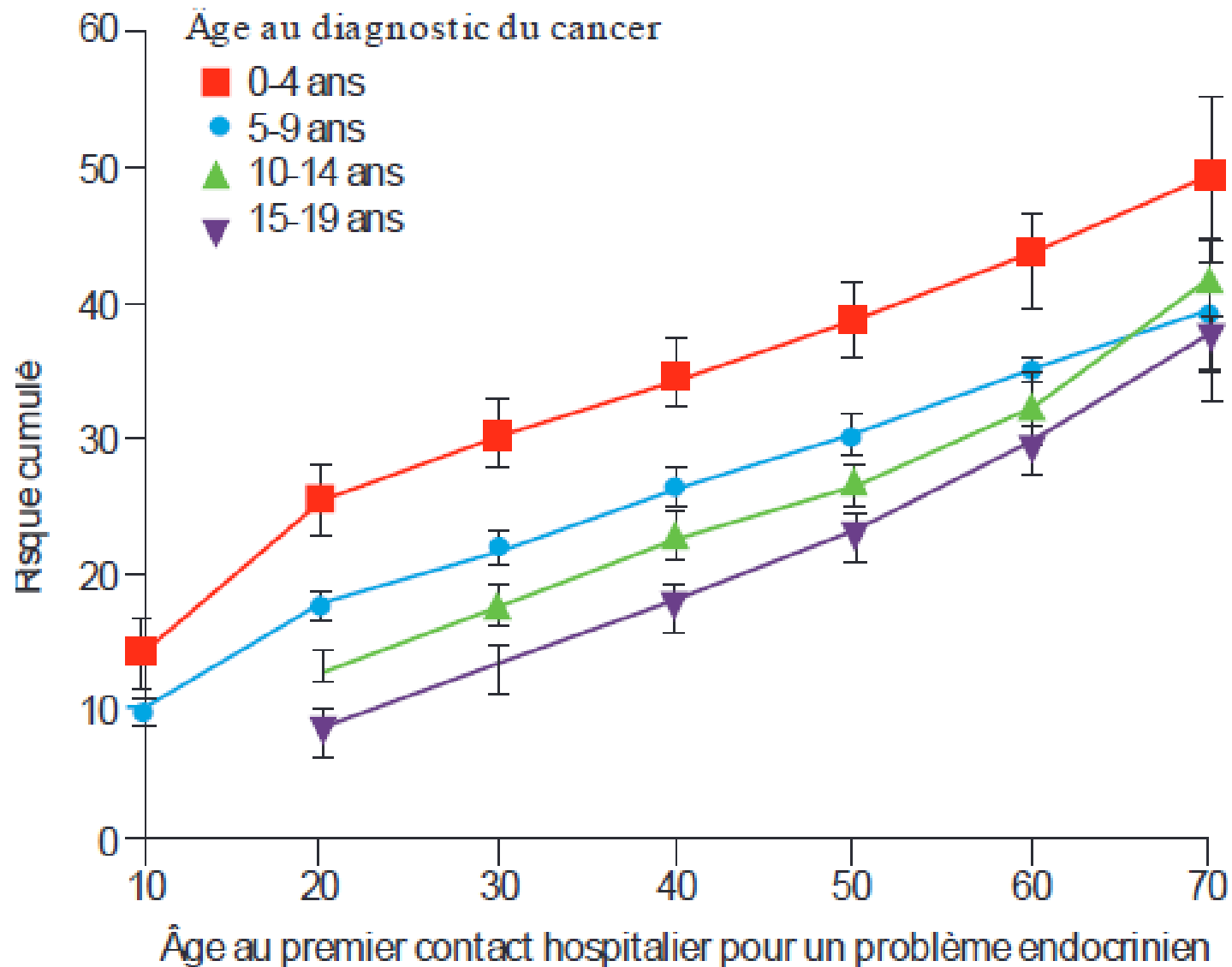
# **Dépistage, prise en charge et suivi des complications endocriniennes chez les enfants traités en onco- hématologie**

Dr Marie-Béatrice Saade, CHU Rennes

Réunion POHO 09/11/2018

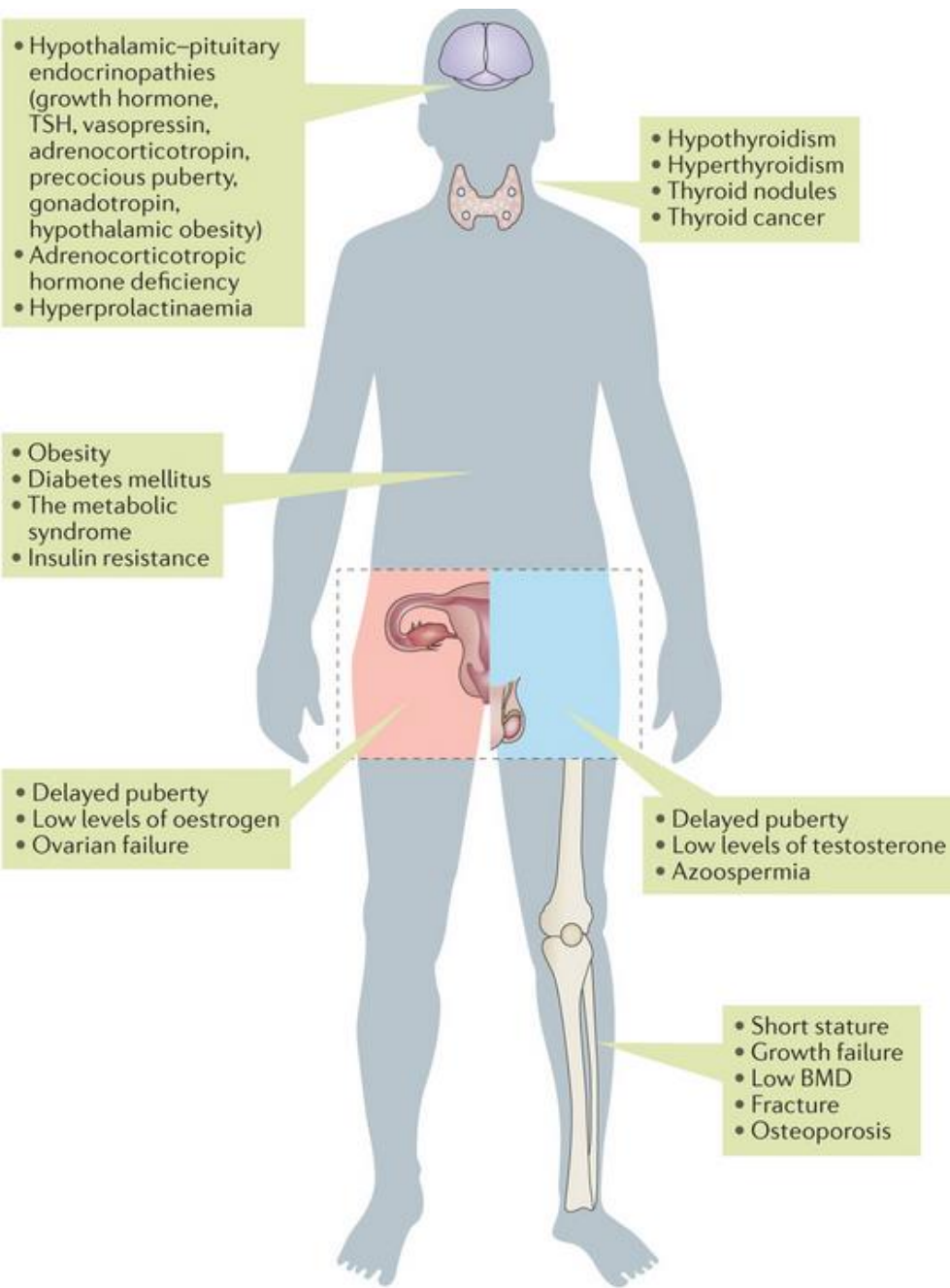
# Introduction

- Augmentation importante du taux de survie chez les patients atteint d'un cancer infantile du fait des progrès thérapeutiques.
- Morbidités liées au traitement à long terme: 95% au moins un problème de santé chronique à 45 ans.
- Complications endocriniennes parmi les effets tardifs les plus courants.
- Traitements par chimiothérapie, radiothérapie et/ou chirurgie: déficits endocrinien 40 à 60% des cas
- Problèmes de croissance, puberté, thyroïde, infertilité maladie métabolique, santé osseuse.



Risque cumulé de premier contact hospitalier pour une pathologie endocrinienne en fonction de l'âge au diagnostic

Fine Licht S. et al. Lancet, 2014



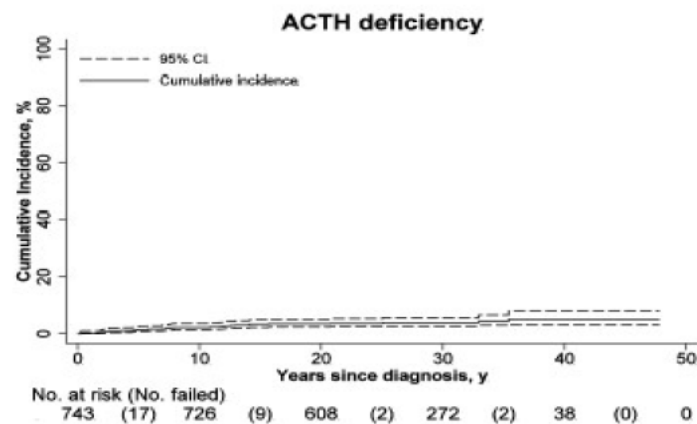
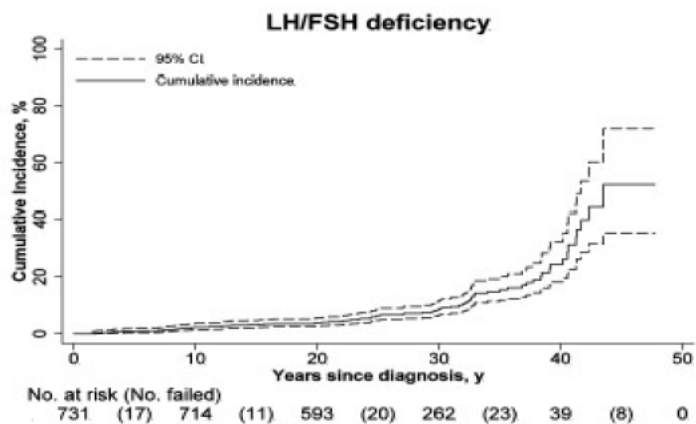
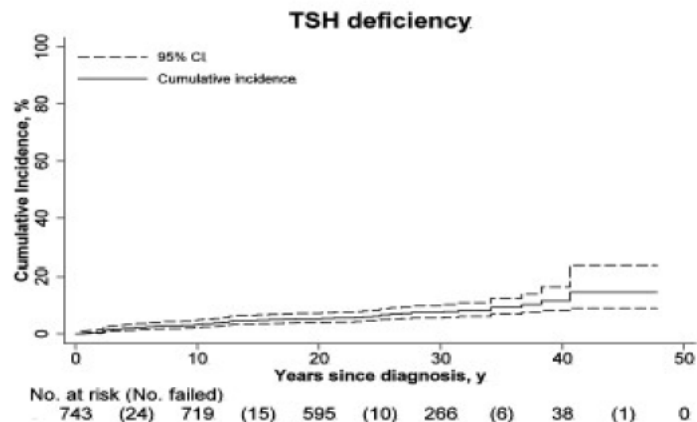
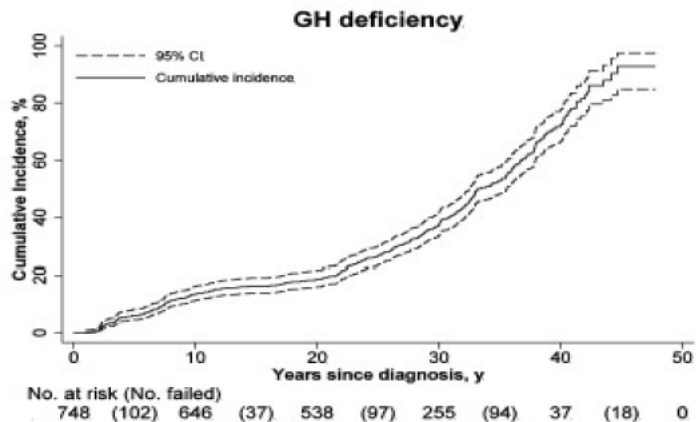
# Introduction

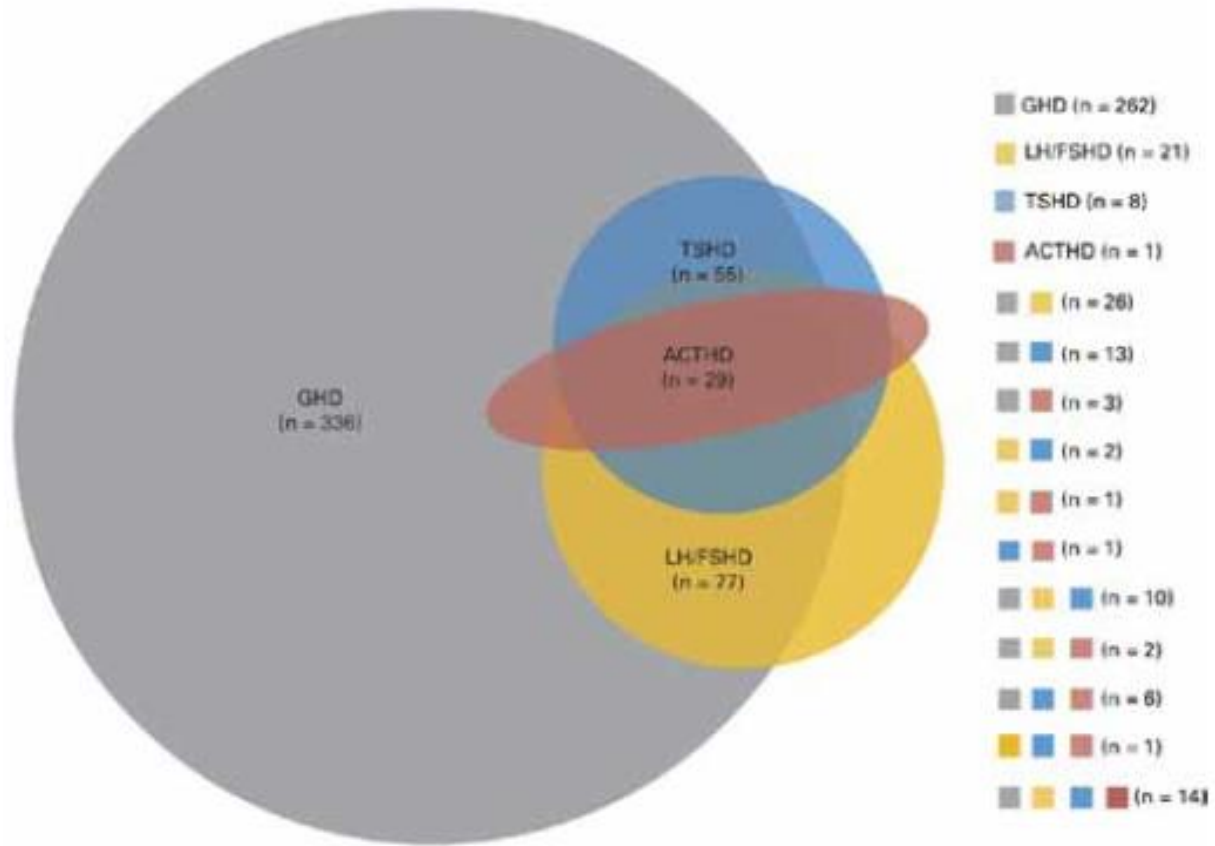
- Suivi au long cours:
- améliorer prévention, reconnaissance et traitement des endocrinopathies.
- Recommandations de surveillance basées sur le risque
- Lignes directrices de suivi à long terme (Children's Oncology Group, Guidelines Endocrine Society).
- Suivi de la fin du traitement jusqu'à l'âge adulte++

# Dysfonction hypothalamo-pituitaire

- Qui est à risque?
- Tumeurs et interventions chirurgicales dans la région de l'hypothalamus et de l'hypophyse peuvent provoquer des lésions hypothalamiques et / ou hypophysaires.
- Radiations: lésions au niveau de l'hypothalamus, déficiences secondaires ou dysrégulation des hormones hypophysaires antérieures, hormones: GH, LH, FSH, LH, ACTH, TSH.

# Incidence cumulative de déficits hypothalamo-hypophysaires chez les survivants du cancers traités avec irradiation craniale : SJLife Cohort (n=748)

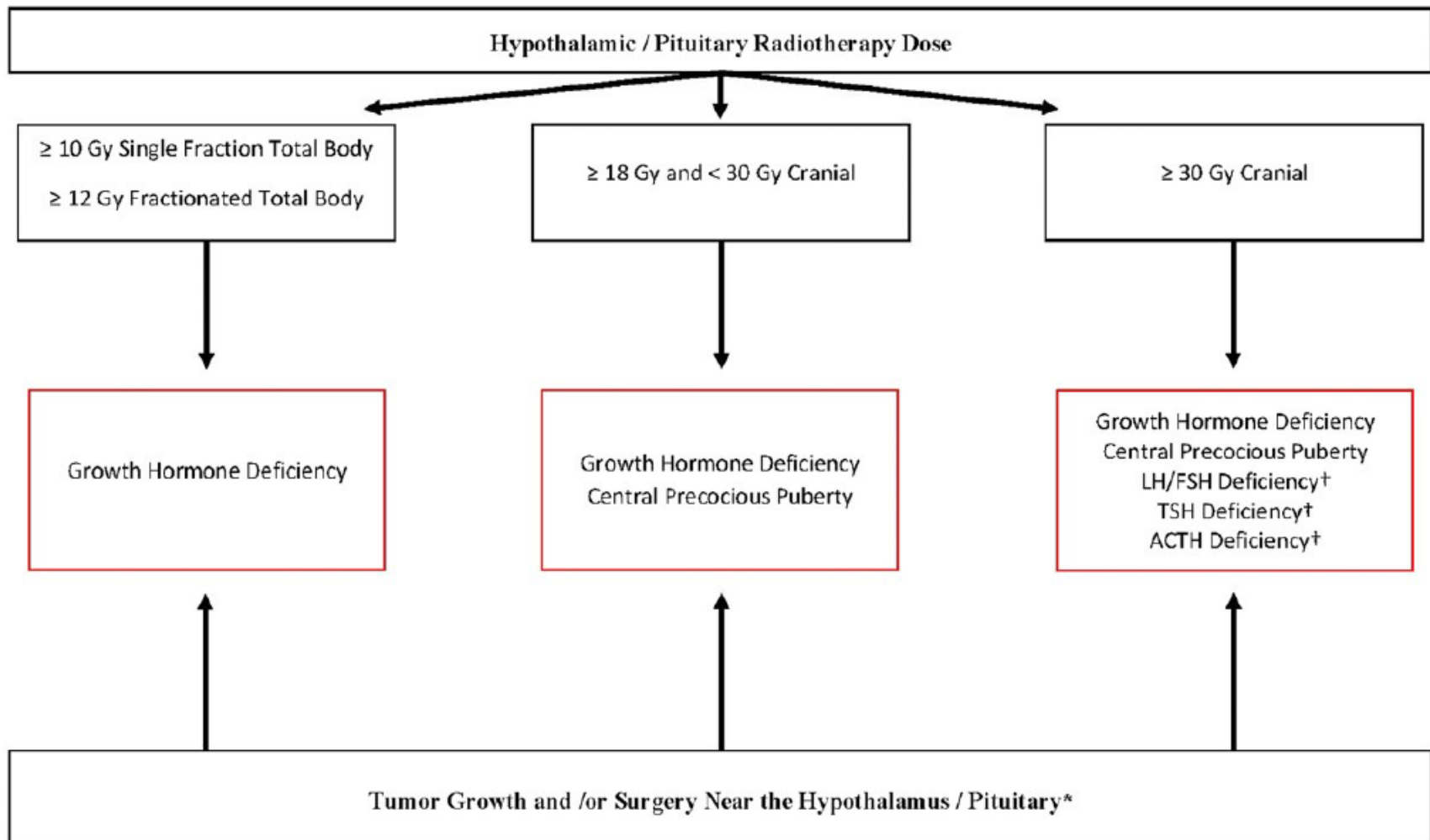




**Figure 1**

Relative proportions and overlap among anterior pituitary deficiencies following cranial radiotherapy. Reproduced with





†Deficiencies in LH/FSH, TSH and / or ACTH may appear after treatment with lower doses of radiotherapy with longer follow-up.

\*Tumor and surgery –induced damage may acutely cause multiple hypothalamic-pituitary deficits in addition to central diabetes insipidus.

**Figure 1.** Common hypothalamic pituitary late effects in survivors of childhood cancer.

+ risque de diabète insipide central :

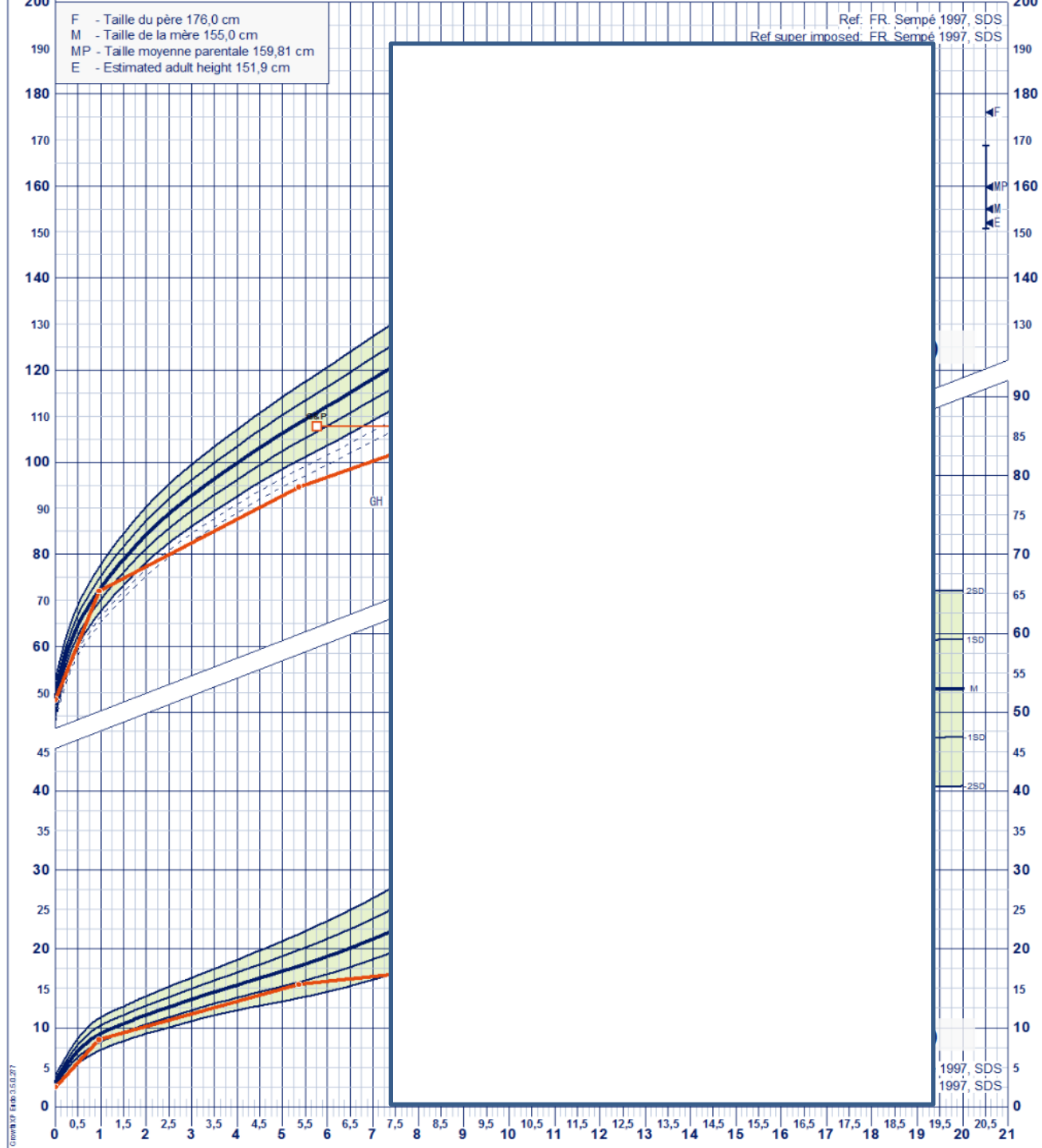
histiocytose, germinomes ou traumatisme chirurgical de l'hypothalamus ou de l'hypophyse postérieure

# Cas clinique

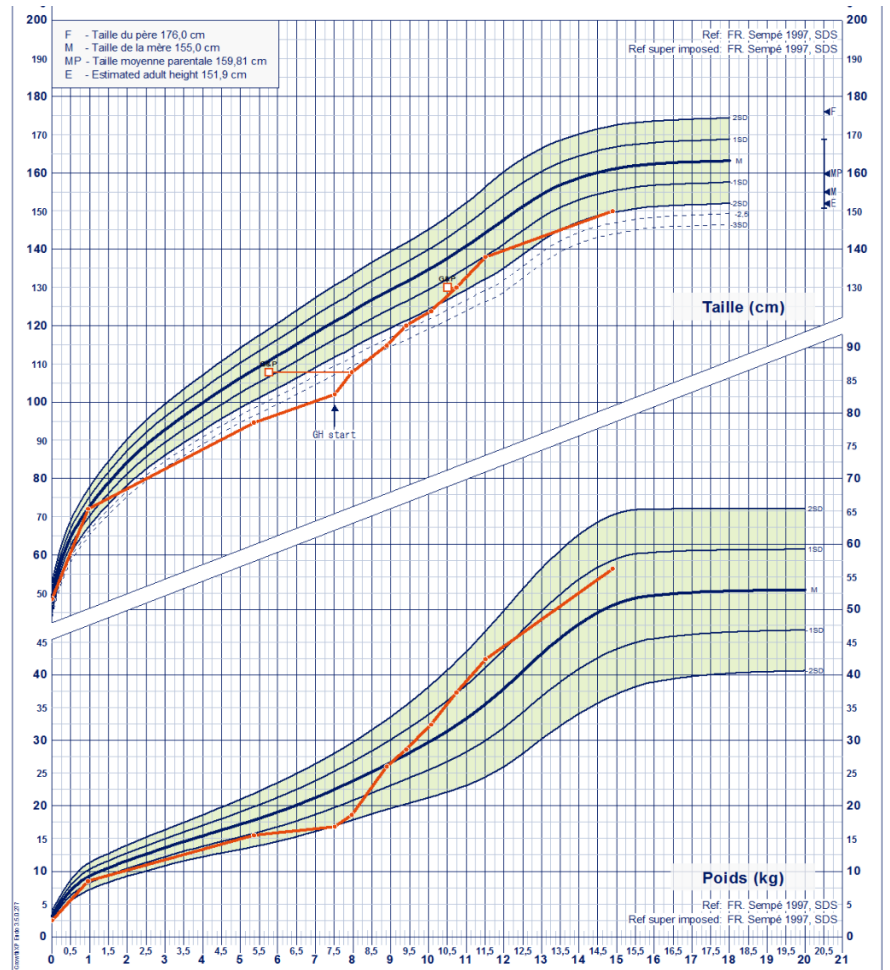
- Anna
- suivie pour un médulloblastome métastatique + atteinte médullaire
- TTT: chirurgie, radiothérapie fosse postérieure
- chimiothérapie: Busulfan/Tiotepa
- Adressée à l'âge de 4 ans et 2 mois en consultation endocrinologie pour retard staturo-pondéral:

F - Taille du père 176,0 cm  
 M - Taille de la mère 155,0 cm  
 MP - Taille moyenne parentale 159,81 cm  
 E - Estimated adult height 151,9 cm

Ref: FR\_Sempé 1997, SDS  
 Ref super imposed: FR\_Sempé 1997, SDS



- Test glucagon/betaxolol: pic à 2.7 mU/l avec aspect déficit complet. IgF1 et IgFBP3 bas. 2<sup>e</sup> test également déficitaire,
- Mise sous GH




# Cas clinique

- Anna suivie régulièrement en endocrinologie
- Bilan thyroïdien dans le cadre de son suivi évolutif retrouve:
- TSH: 1.06 mcU/ml (n: 0.4 à 4)
- T4l: 8.5 pg/ml (n: 9.3-17)
  - Hypothyroïdie centrale
  - Mise en place traitement par Levothyrox: 75 mcg/j

# Déficit en GH

- **Patients à risque:**
- Irradiation crânienne  $\geq 18$  Gy
- TBI
- Jeune âge
- Tumeur près de l'axe hypothalamohypophysaire

# Déficit GH

- Quelle évaluation pour un patient avec retard de croissance?
- Interrogatoire:
  - Lésion initiale. Traitements entrepris
  - Utilisation prolongée de glucocorticoïdes
- Clinique:
  - Etat nutritionnel, poids, IMC
  - Suivi croissance/ 6 à 12 mois taille (assise et debout, envergure)
-  Puberté précoce peut masquer les signes de déficit en GH avec une vitesse de croissance apparemment normale
- Examen plus poussé pour tout enfant dont la vélocité de croissance a diminué sur une période de six mois, éloignée de la taille cible

# Déficit en GH- Tests et traitement

- Si documentation d'un retard de croissance
- Avis endocrino:
- Déficit GH:
  - échec 2 tests stimulation GH
  - Test sécrétion nocturne
  - Ne pas se fier à IgF1 seul
- Traitement: GH recombinante sous cutanée dose substitutive
- Délai / rémission: au moins 1 an (guidelines endocrine society Sklar, 2018)



# Déficit GH: Sécurité du traitement

- Evaluation bénéfiques/risques traitement
- Rationnel: GH mitogène, IgF1: prolifération cellulaire, diminue apoptose. Exprimé dans plusieurs lignées cancéreuses
- Etudes ne vont pas en faveur d'un risque accru de récurrence tumorale associé au traitement par GH
- Risque de tumeurs secondaires évoqué par certains auteurs en association au traitement GH mais littérature contradictoire par la suite
- A l'heure actuelle La Growth Hormon Research Society conclue que le risque de tumeur secondaire est insuffisant pour faire des recommandations contre la GH
- Surveillance

# Déficit GH: Traitement

## Différentes réponses au traitement

### irradiation du rachis: impact sur la taille finale

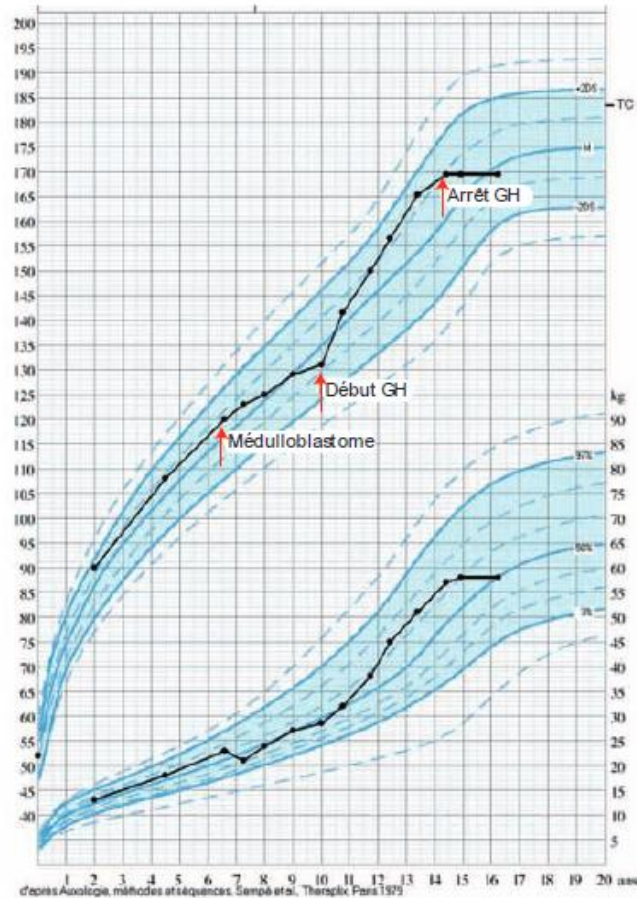


Figure 2 : Courbe de croissance d'un garçon traité pour un médulloblastome cérébelleux à l'âge de 6 ans ½ par chimiothérapie et radiothérapie cranio-spinale (36 Gy sur l'axe cranio-spinal avec surimpression jusqu'à 55 Gy sur la fosse postérieure). Traitement par hormone de croissance de l'âge de 10 à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

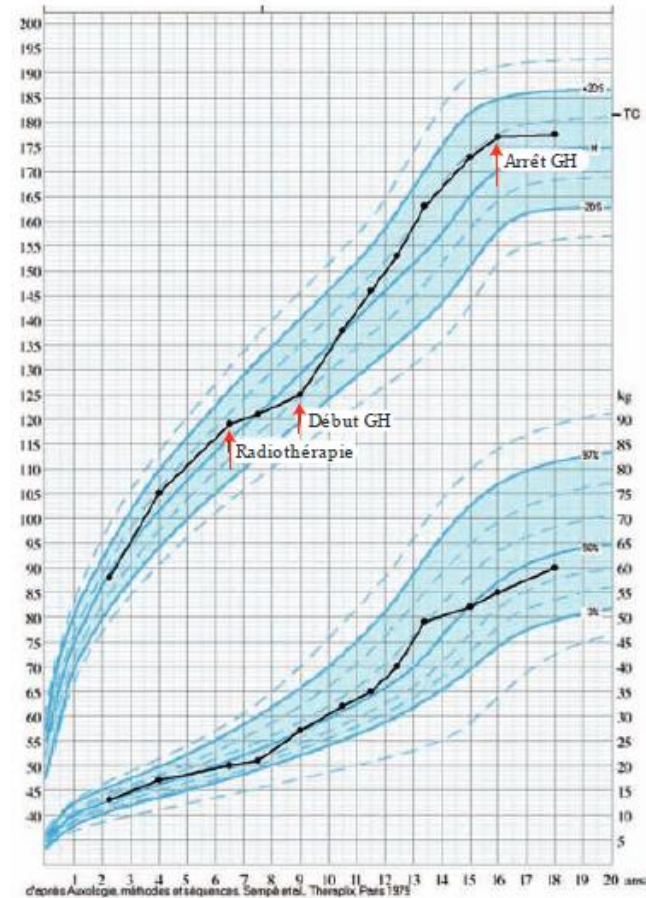



Figure 3 : Courbe de croissance d'un garçon traité pour un rhabdomyosarcome de la pyramide pétreuse à l'âge de 6 ans ½ par chimiothérapie et radiothérapie (45 Gy sur le volume tumoral, l'hypophyse a reçu 45 Gy). Traitement par hormone de croissance de l'âge de 9 à 16 ans. Puberté spontanée à 13 ans.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

# Déficit TSH

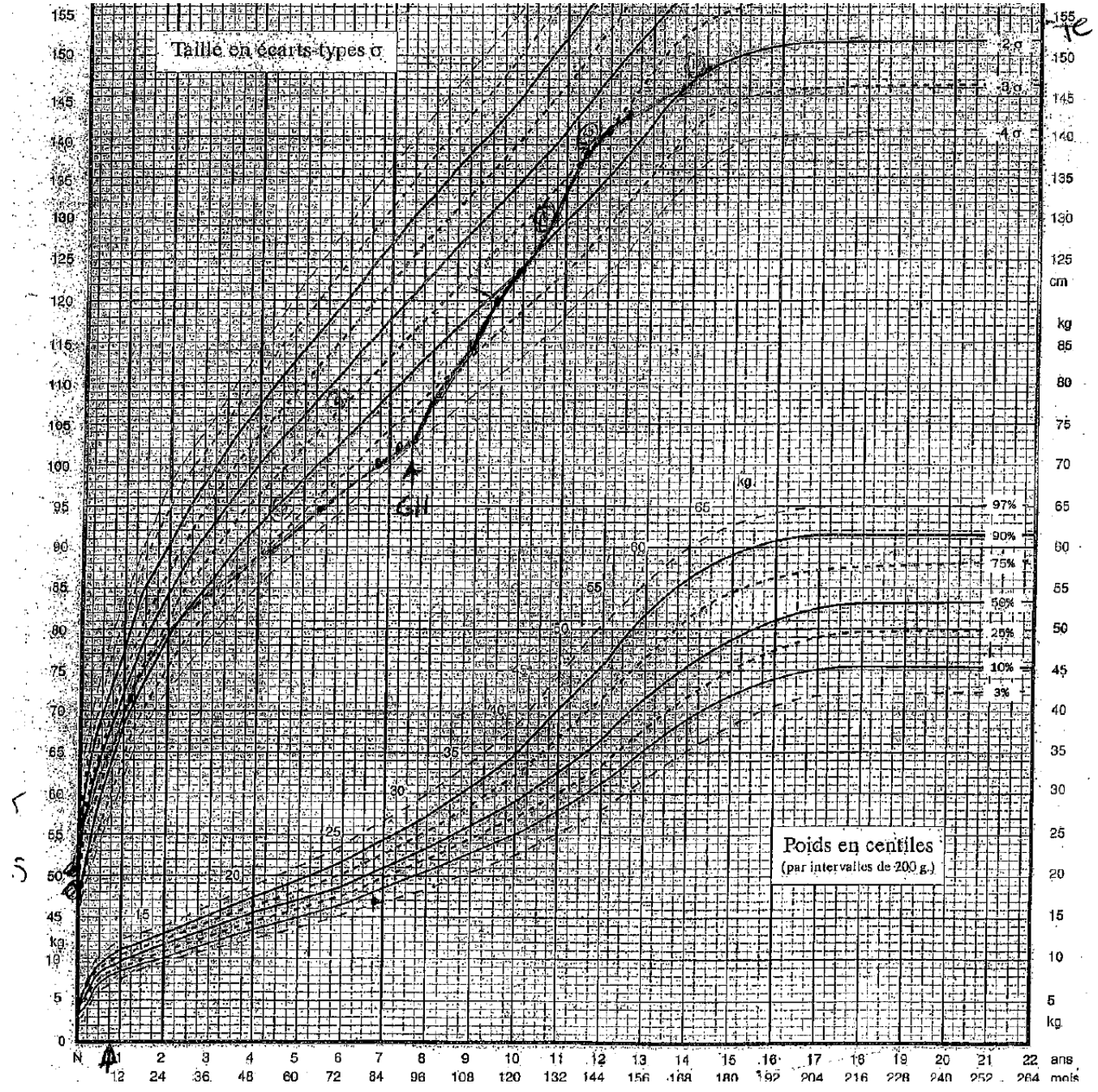
- Hypothyroïdie centrale
- Qui est à risque?
- Doses de rayonnement > 30 Gy hypothalamo-hypophysaire
- Tumeurs proche axe hypothalamohypophysaire
- TBI
- Quels screening?
  - Suivi clinique
  - examens annuels de la fonction thyroïdienne jusqu'à l'âge adulte.
- Lorsque les survivants ont au préalable déficit: LH / FSH et / ou hormone corticotrope (ACTH): risque élevé hypothyroïdie centrale.
- Attention kit dosage

# Déficit TSH

- Diagnostic: T4 libre basse et TSH basales normales ou basses.
-  Taux de TSH légèrement élevé: rayonnement crâne + cou (médulloblastome exposé à une radiation craniospinale): forme mixte possible d'hypothyroïdie
- Traitement- lévothyroxine

# Cas clinique

- Laurent:
- À l'âge de 4 ans : diagnostic de medulloblastome: tumeur du 4<sup>e</sup> ventricule avec hydrocéphalie.
- Exérèse chirurgicale
- Chimiothérapie: oncovin, solumedrol, CCNU, Natulan , cisplatine, aracytine , endoxan
- Radiothérapie: 20-25 Gy encéphale avec surimpression 30 Gy fosse postérieure et 25 Gy rachis
- A l'âge de 6 ans diminution vélocité de croissance : test stimulation GH: déficit GH



# Cas clinique

- A L'âge de 9 ans : Tanner 3 (augmentation volume testiculaire G3, P3, A2)
- Sans franche accélération de la croissance
- Réalisation test GH-RH
  - Puberté précoce
- Mise en place traitement par enanthone

# Puberté précoce


- Puberté précoce:
  - Age d'apparition précoce des caractères sexuels secondaires :
    - avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon.
- Activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et élévation précoce taux de LH et FSH
- Risque de ménarche précoce et de progression rapide âge osseux: petite taille finale




- Qui est à risque?
  - Tumeur intracrânienne, Lésions hypothalamo-hypophysaire
  - Irradiation crânienne ( $\geq 18$  Gy)
  - Jeune age
  - Indice masse corporelle augmenté
  - Sexe féminin > masculin



# Puberté précoce

- Quel screening:
- Evaluation clinique signes pubertaires
  - garçon: premier signe: augmentation testicules , filles: développement mammaire.
  - signes pubertaires associés: filles: pilosité pubienne et/ou axillaire, leucorrhées... garçons: augmentation taille du pénis, pilosité.
  - Accélération croissance (peut être absente si GHD associé)
-  Chez garçons: volume testiculaire peut ne pas augmenter lors de chimio gonadotoxique (agents alkylants) ou radiothérapie testiculaire : suivi biologique a effectuer

# Puberté précoce

- Examens complémentaires: LH, FSH, Testostérone 8h (ou oestradiol)
-  LH peut s'élever dans un contexte d'atteinte gonadique primaire plutôt que dans un contexte de puberté.
- Test stimulation GnRH
- Radio âge osseux
- Echo pelvienne chez les filles

Traitement: agonistes de la GnRH

# Déficit LH-FSH

- Hypogonadisme hypogonadotrope
- Qui est à risque :
- Tumeurs près de l'axe hypothalamohypophysaire
- Doses de rayonnement > 30 Gy hypothalamo-hypophysaire
- Clinique: Retard pubertaire, menstruations irrégulières, aménorrhée
- Bilan complémentaire: (LH, FSH, estradiol, testostérone, +/- test stimulation GnRH) et référence endocrino
- Traitement substitutif : 17 $\beta$ -Estradiol *per os* ou percutané, seul puis associé à un progestatif
- Testostérone IM chez le garçon puis SC

# Deficit en ACTH (+ rare)

- Déficit central ACTH: sécrétion de cortisol / cortex surrénalien
- Carence transitoire: utilisation prolongée doses pharmacologiques de glucocorticoïdes.
- Qui est à risque:
- $\geq 30$  Gy CRT
- Tumeur près de Axe hypothalamohypophysaire
- présence d'autres endocrinopathies axe hypothalamohypophysaire
- Evaluation annuelle:
  - lorsque facteur de risque
  - Dose entre 24 et 30 Gy hypothalamo-hypophysaire > 10 années post radiation, ou signes cliniques
- Quel bilan: Dosage cortisol 8 h / test synacthène faible
- Traitement: glucocorticoïdes si nécessaires

- Hypothalamic–pituitary endocrinopathies (growth hormone, TSH, vasopressin, adrenocorticotropin, precocious puberty, gonadotropin, hypothalamic obesity)
- Adrenocorticotropin hormone deficiency
- Hyperprolactinaemia

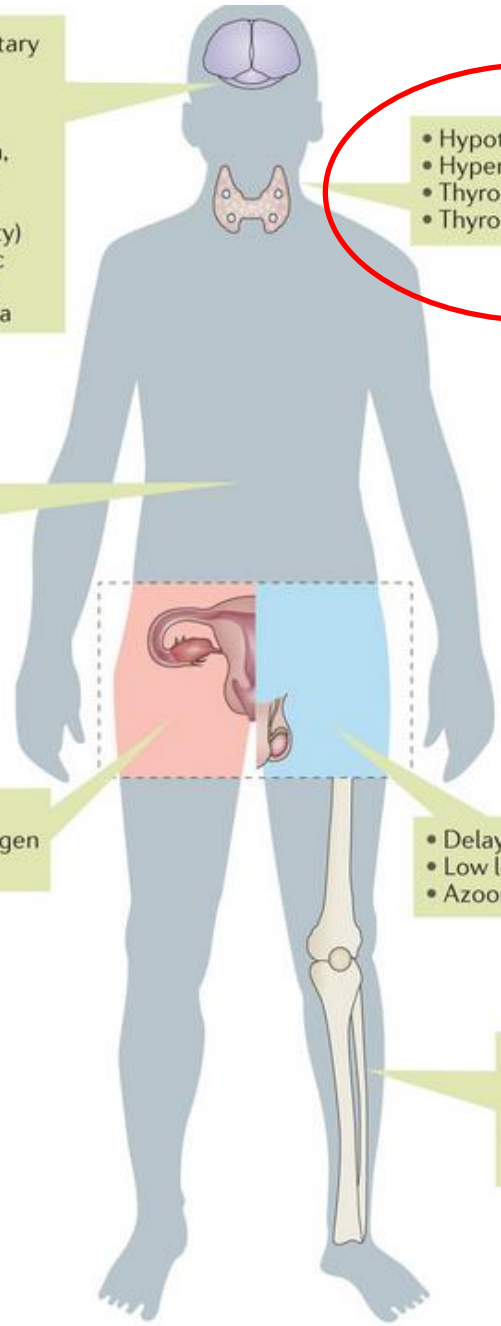
- Hypothyroidism
- Hyperthyroidism
- Thyroid nodules
- Thyroid cancer

- Obesity
- Diabetes mellitus
- The metabolic syndrome
- Insulin resistance

- Delayed puberty
- Low levels of oestrogen
- Ovarian failure

- Delayed puberty
- Low levels of testosterone
- Azoospermia

- Short stature
- Growth failure
- Low BMD
- Fracture
- Osteoporosis

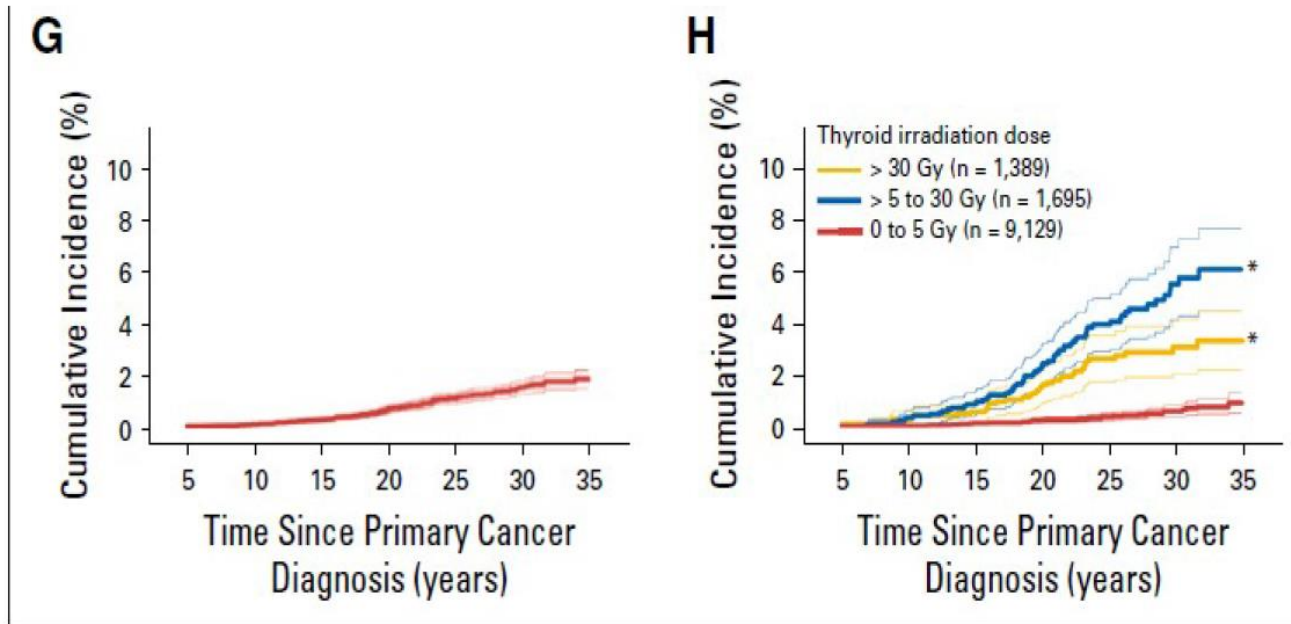


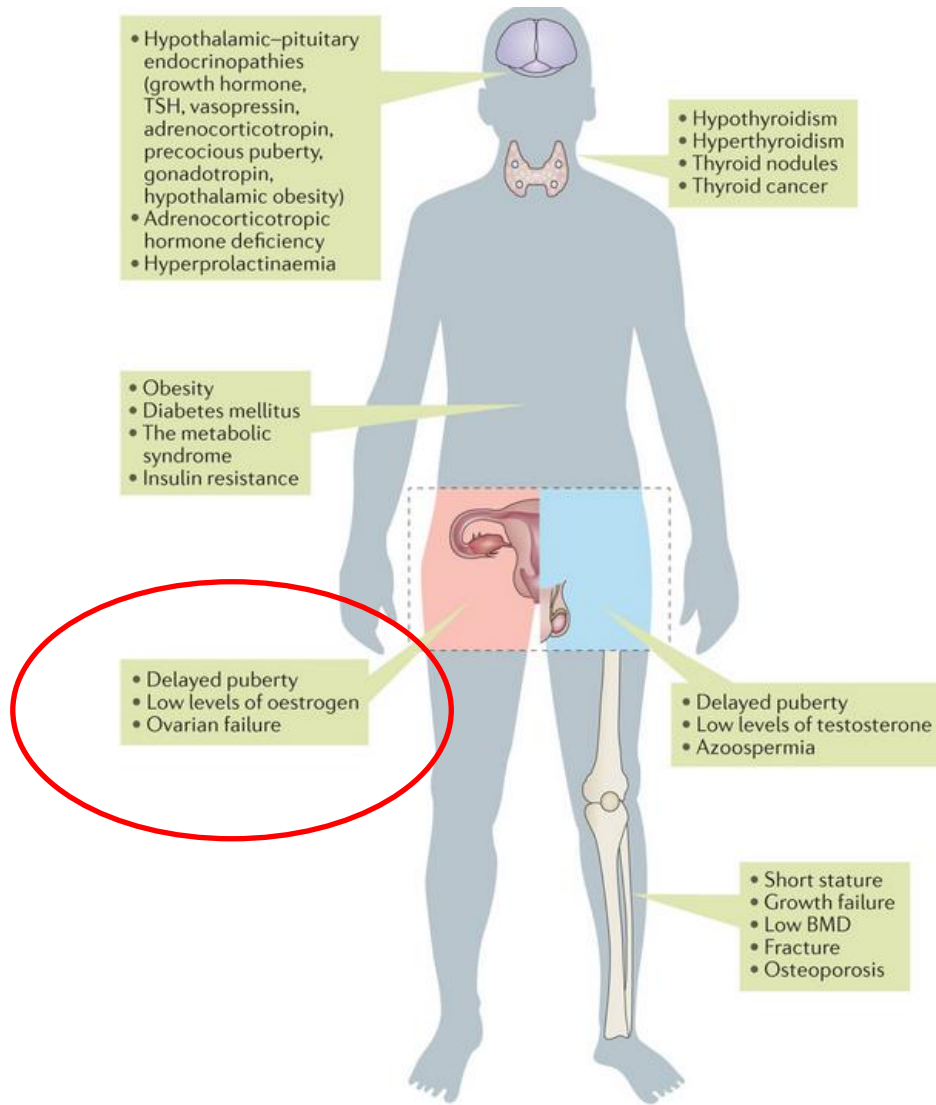
# Désordres thyroïdiens

- Hypothyroïdie primaire
- Qui est à risque?
- Irradiation de la thyroïde par irradiation du cou, crano-spinal , TBI
- Antécédents familiaux d'hypothyroïdie
- Bilan: évaluation de la fonction thyroïdienne annuelle à vie
- Traitement: Levothyroxine
- Hyperthyroïdie – beaucoup moins fréquent.
- Maladie de Hodgkin après irradiation cervicale à forte dose ( $> 35$  Gy)
- Atteintes auto-immunes thyroïdienne post allogreffe cellules souches hématopoïétiques.

# Cancer thyroïde

## Thyroid Cancer Risk by dose of Radiation to the Thyroid

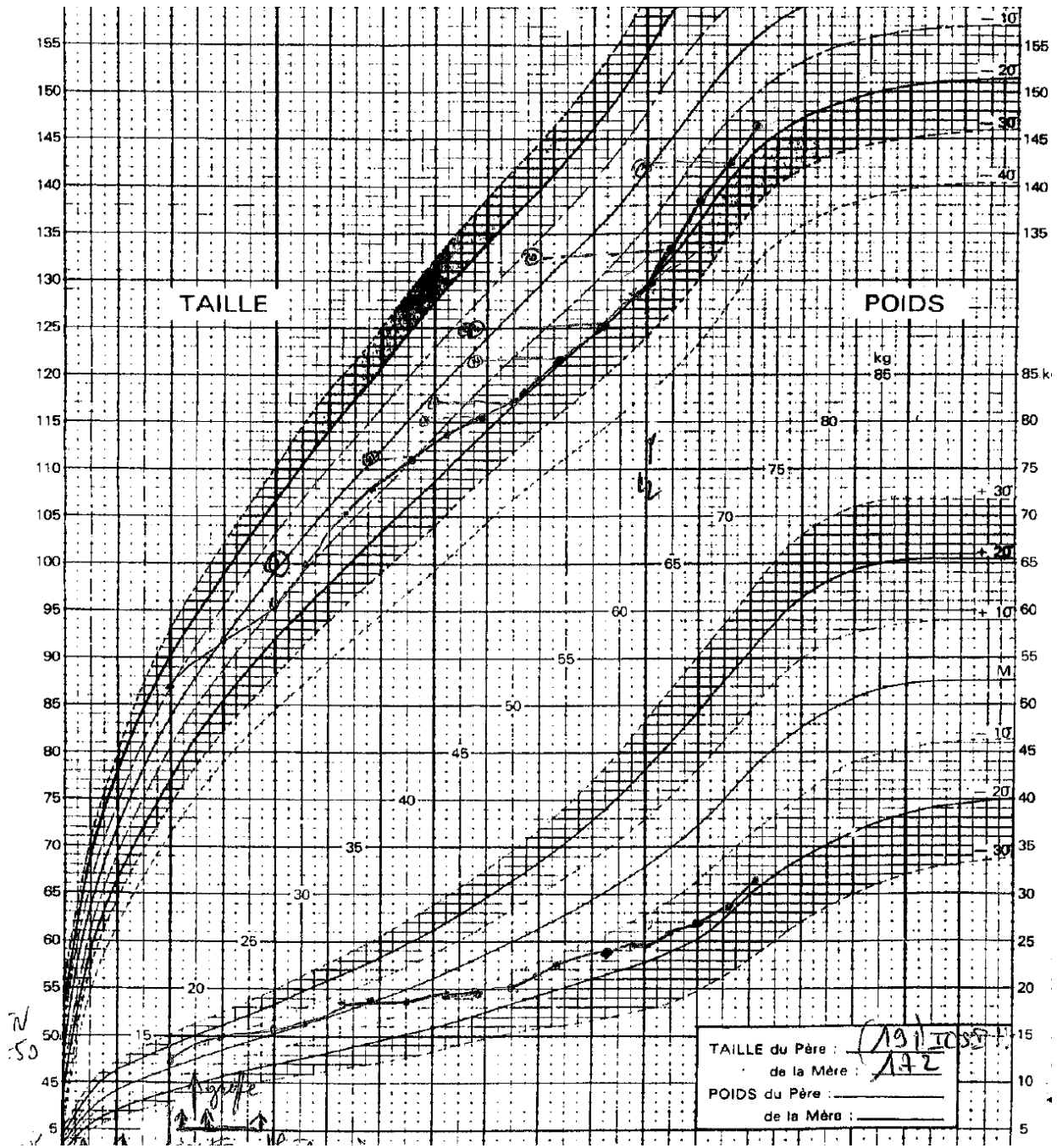






# Cas clinique: Erell

- LAL pro B + envahissement neuroméningé à 4 mois
- Chimiothérapie protocole INTERFANT 99
- Rechute précoce
- Greffe de moelle osseuse janvier 2008 (Busilvex endoxan)
- GVH cutanée
- Traitée par corticothérapie
  
- À l'âge de 9 ans, Tanner 1 , FSH: 4.1 mU/ml et LH <0.8 mU/ml
- A l'âge de 11 ans et 3 mois: FSH: 24 mU/ml, LH: 33 mU/ml élevés
- Echo pelvienne: utérus: 22 mm long, col sup au col, ovaires petites taille
  - Dysgénésie gonadique post chimiothérapie
  - Mise en place traitement par oestradiol



# Dysfonction gonadique

- Qui est à risque:
  - Agents Alkylants
  - Chirurgie ovarienne
  - Irradiation pelvienne
  - TBI
- Plus grand risque lorsque irradiation à un âge plus avancé.
- la plupart des filles prépubères ou des adolescentes avec doses chimio conventionnelles: fonction ovarienne normale immédiatement après la cure
- Mais risque prématuré d'insuffisance ovarienne plus tard dans la vie

# Dysfonction gonadique

**Table 3** Chemotherapy agents associated with gonadal toxicity.

---

## Most commonly used drugs by category

---

### Alkylating agents and non-classical alkylators

Busulfan  
Carmustine (BCNU)  
Chlorambucil  
Cyclophosphamide  
Dacarbazine  
Ifosfamide  
Lomustine (CCNU)  
Mechlorethamine  
Melphalan  
Procarbazine  
Temozolomide  
Thiotepa

### Heavy metals

Carboplatin  
Cisplatin

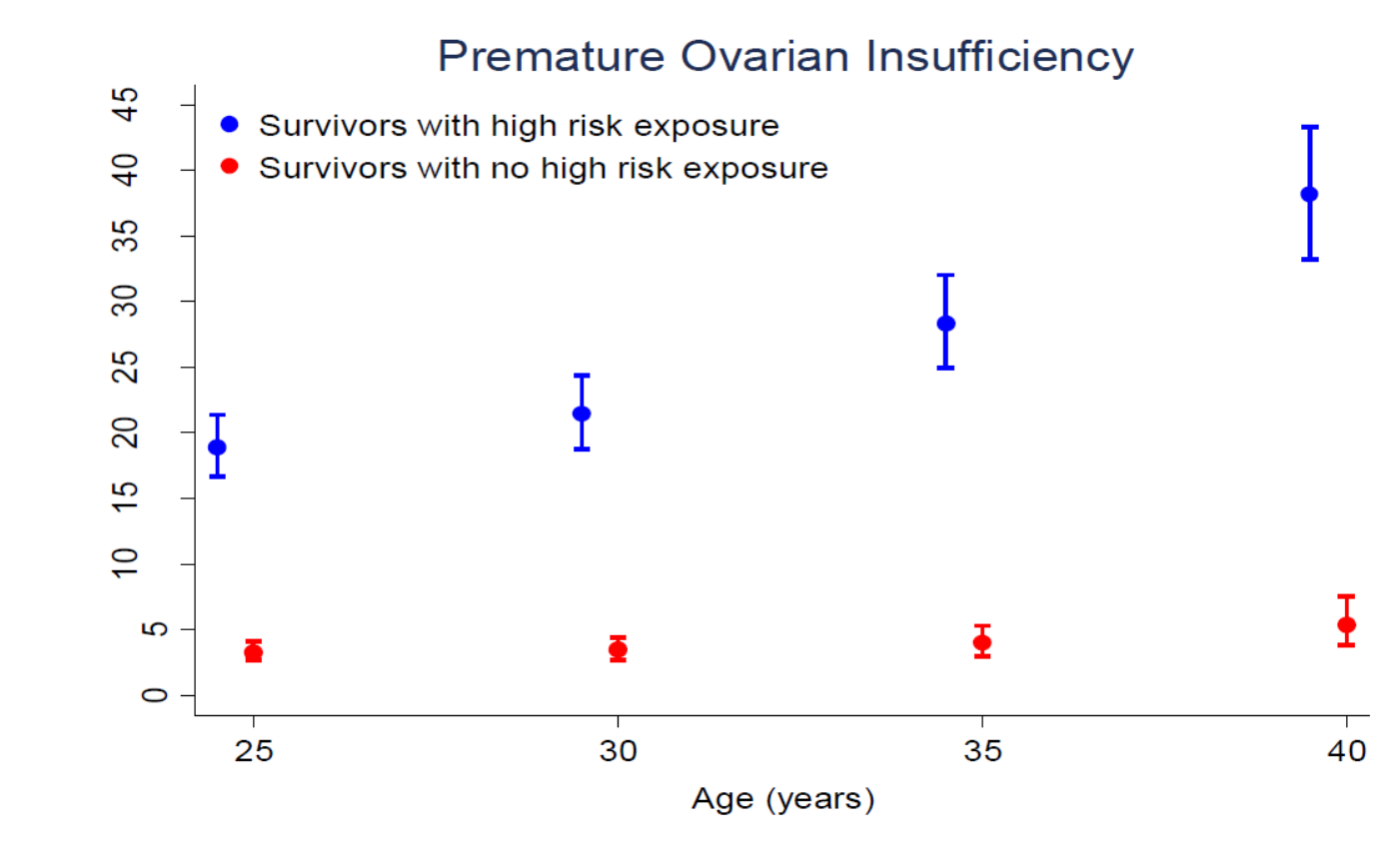
---

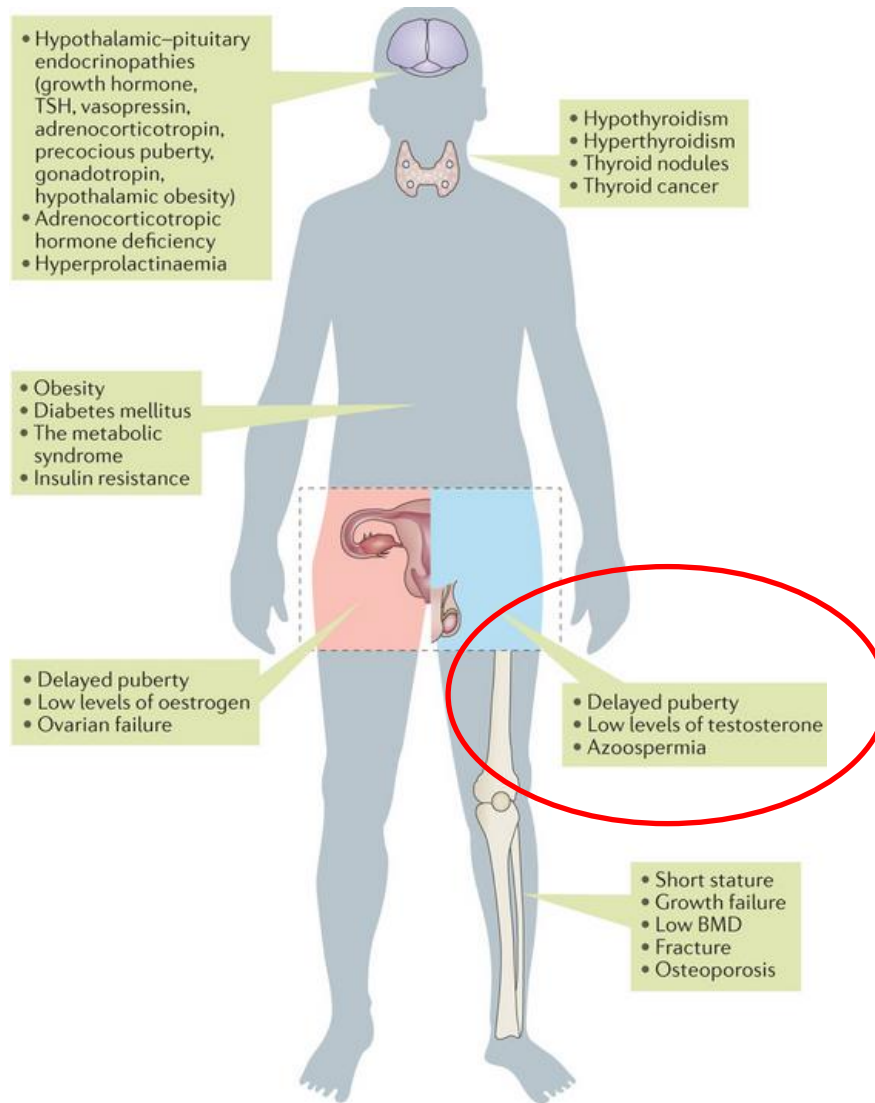
Adapted from The Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines version 4.0 – October 2013. ([www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org)).

# Dysfonction gonadique

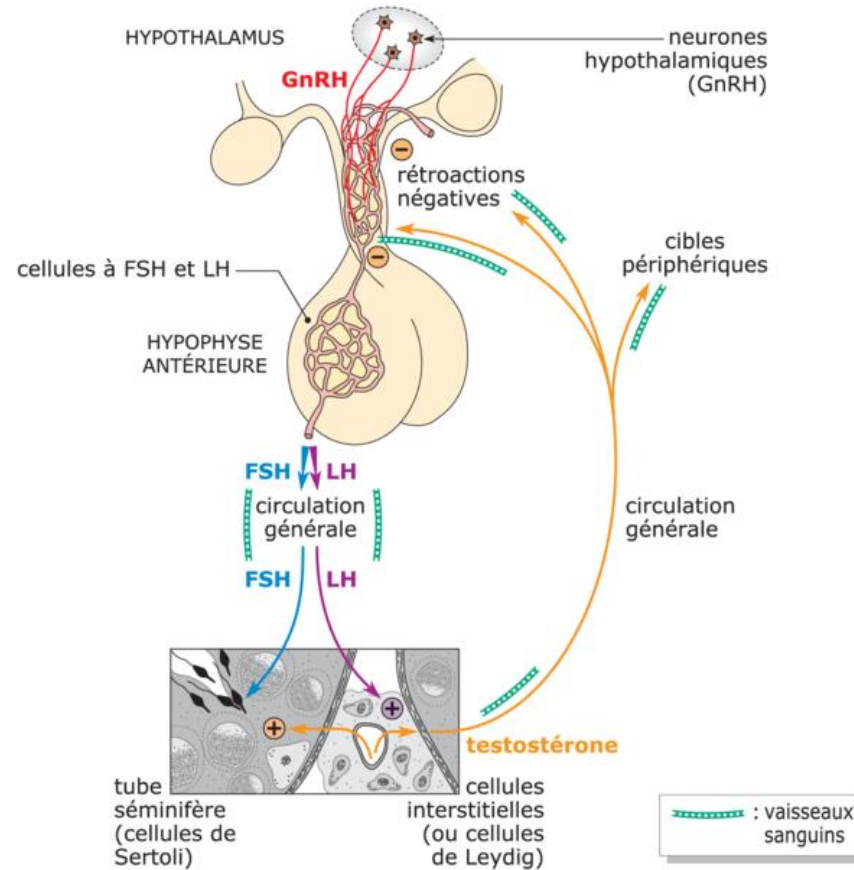
- Dépistage :
  - Evaluation du risque
  - Evaluation pubertaire
  - Bilan FSH, LH, estradiol
- Quand suspecter un problème :
- Retard pubertaire et aménorrhée primaire ou secondaire
- Consultation en endocrinologie ou gynécologie pour initiation du traitement hormonal substitutif

# Prévalence de l'insuffisance ovarienne primaire dans la cohorte Childhood Cancer Survivor Study CCSS





## Principe de la régulation physiologique de l'axe gonadotrope mâle





# Dysfonction gonadique

- Lésions directes testiculaires
- Testicule a deux fonctions principales:
  - la production de sperme
  - la production de testostérone
- Fonction peut être altérée/ traitement cytotoxique
- Cellules de Sertoli (tubes séminifères) responsable de la spermatogenèse : sécrétion FSH, Inhibine B
- Cellules de Leydig responsables de la production de testostérone LH

# Dysfonction gonadique

## Fonction Sertolienne

- Qui est à risque:  
Rayonnement testiculaire direct/ à partir d'autres champs de traitement.
- Quasi tous les patients traités par TBI
- Agents alkylants associés : effets gonadotoxiques additionnels.
- Altération dépend de la dose cumulée.

## Fonction Leydigienne

- Qui est à risque:
  - radiations: Doses plus élevées que sertoliennes
  - Risque/dose rayonnement testiculaire, inversement à l'âge au traitement .
  - Garçons prépubères recevant rayonnement  $\geq 24$  Gy .

# Dysfonction gonadique

## Fonction Sertolienne

- Quel screening?
  - manifestations cliniques (volume testiculaire diminué)
  - biochimiques FSH, inhibine-B, testo.
  - analyse de sperme le plus sensible et spécifique
- Référence en Fertilité si altération bilan

## Fonction Leydigienne

- Quel screening?
  - retard pubertaire
  - Adulte: libido réduite, dysfonction érectile, densité minérale osseuse et masse musculaire diminués.
  - Bilan LH-FSH, inhibine B, testo
- Traitement - référence à un endocrinologue
- Thérapie de remplacement/ testo.

# Diminution de la densité minérale osseuse

- Qui est à risque:
- Agents de chimiothérapie interférant avec le métabolisme osseux: glucocorticoïdes, méthotrexate
- Déficit en hormone sexuelle et en hormone de croissance (GH)
- Sédentarité et nutrition sous-optimale
- Le plus souvent, DMO basse se normalisera avec le temps sans intervention spécifique.
- Risque + rare d'ostéonécrose


# Diminution de la densité minérale osseuse

- Dépistage et diagnostic :
- Bilan phosphocalcique complet
- (DXA) interprétée en fonction de l'âge
- Traitement: calcium et en vitamine D , exercices de mise en charge réguliers
- Traitement hormonal sexuel et hormonothérapie substitutive lorsque déficitaire
- Déficits DMO ou antécédents de fractures multiples: référés à un endocrinologue pour évaluation traitement bisphosphonates.

# Surpoids, obésité et troubles de l'homéostasie du glucose

- Risques obésité et diabète significativement plus élevés chez les survivants par rapport à fratrie (cohorte CCSS).
- Augmentation syndrome métabolique
- Facteurs de risque obésité hypothalamique:
  - Jeune âge (<6 ans)
  - $\geq 50$  Gy (hypothalamus)
  - Tumeur/chirurgie près de axe hypothalamo-hypophysaire (prevalence 55% chez craniopharyngiome++)
- Obésité: proportion substantielle chez les patients ayant été traité pour un cancer.
  - exposition prolongée à de fortes doses glucocorticoïdes

# Surpoids, obésité et troubles de l'homéostasie du glucose

- Diabète:
  - Résistance à l'insuline:
  - Anomalie de distribution la graisse corporelle
  - éventuelles lésion des cellules des îlots pancréatiques .
  - Irradiation abdominale, L-aspa, TBI.
- Quel screening? poids, taille, IMC tous les 6 à 12 mois.
- Patients traités avec TBI: dépistage diabète: glycémie régulière, qu'ils soient ou non obèses ou en surpoids.
- Traitement idem/ population générale.
-  Attention: Importance du dépistage diabète et obésité dans une population vulnérable sur le plan cardiovasculaire

# Quel dépistage recommandé ?

- On recommande à tous les enfants ayant été traité pour un cancer en âge pédiatrique de se faire examiner par un médecin au moins une fois/ 6 mois.
- Mesures de taille et de poids, évaluation du stade développement pubertaire, rechercher anomalies métaboliques ou osseuse.
- Si signes évocateurs de problème hormonal : tests/ labo/ radio supplémentaires et référence endocrinologie



# Conclusion

- Complications endocriniennes : complications fréquentes chez les patients suivis en onco-hématologie
- Gestion des séquelles et amélioration de la qualité de vie
- Suivi clinique régulier pour dépistage
- Référence endocrinologique si nécessaire
  - infos pertinentes à destination de l'endocrinologue pour déterminer un profil de risque:
    - Le terrain (localisation lésion)
    - Le traitement (type de chimio, localisation radioT, dose en Gy)
- Suivi au long cours nécessaire, consultations multidisciplinaires
- Importance de la phase de transition adulte++

# Références

- Sklar, JCEM, 2018
- Sklar, JCEM, 2002
- Pattersion, JCEM, 2014
- de Fine Licht S, Lancet, 2014
- Rose , Nature review, 2016
- Mostoufi J Clin Oncol 2016
- Thomas-Teinturier, MCED, 2015
- Hudson, JAMA, 2013
- Chemaitilly W et al. J Clin Oncol 2015
- Chemaitilly European journal of endocrinology 2017
- Children oncology group 2013