



Enfant avec tumeur cérébrale : Place de l'endocrinologue pédiatre

Dr Natacha BOUHOURS-NOUET

Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques
Pôle Femme-Mère-Enfant
CHU Angers

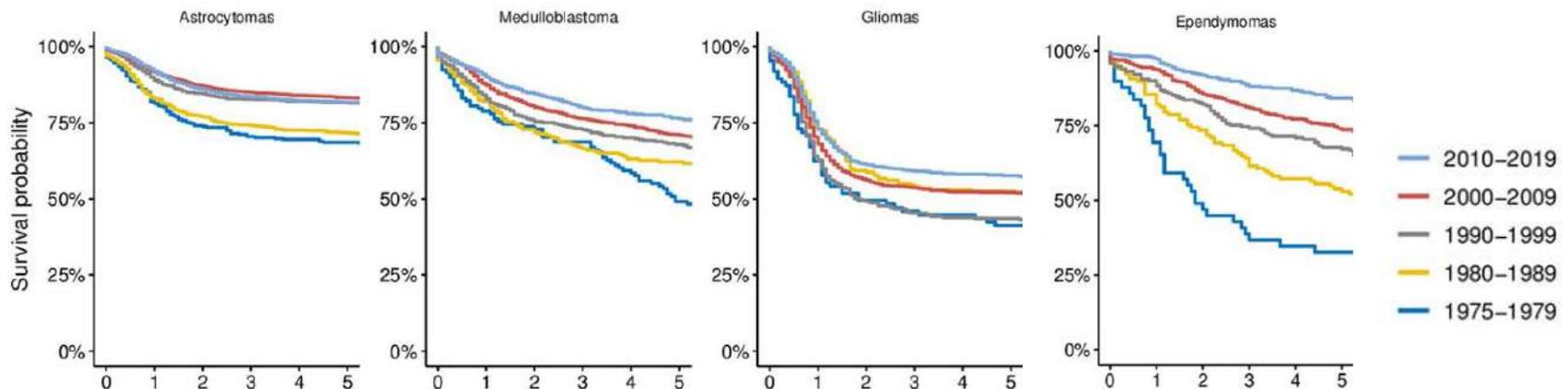
Angers, 18 Septembre 2025

- Introduction

- Place de l'endocrinologue
 - Pour diagnostiquer une tumeur cérébrale ?
 - Lors du diagnostic de tumeur cérébrale et en péri-opératoire. L'exemple du craniopharyngiome.
 - Dans le suivi à moyen et long terme du craniopharyngiome
 - Dans le suivi des enfants survivants de tumeurs cérébrales malignes
 - Le suivi endocrinien à long terme après radiothérapie cérébrale
 - Le suivi endocrinien après chimiothérapie gonadotoxique

- Conclusions

- Tumeurs cérébrales :
 - cancers pédiatriques solides les plus fréquents
 - Incidence en augmentation
- Diminution considérable de la mortalité



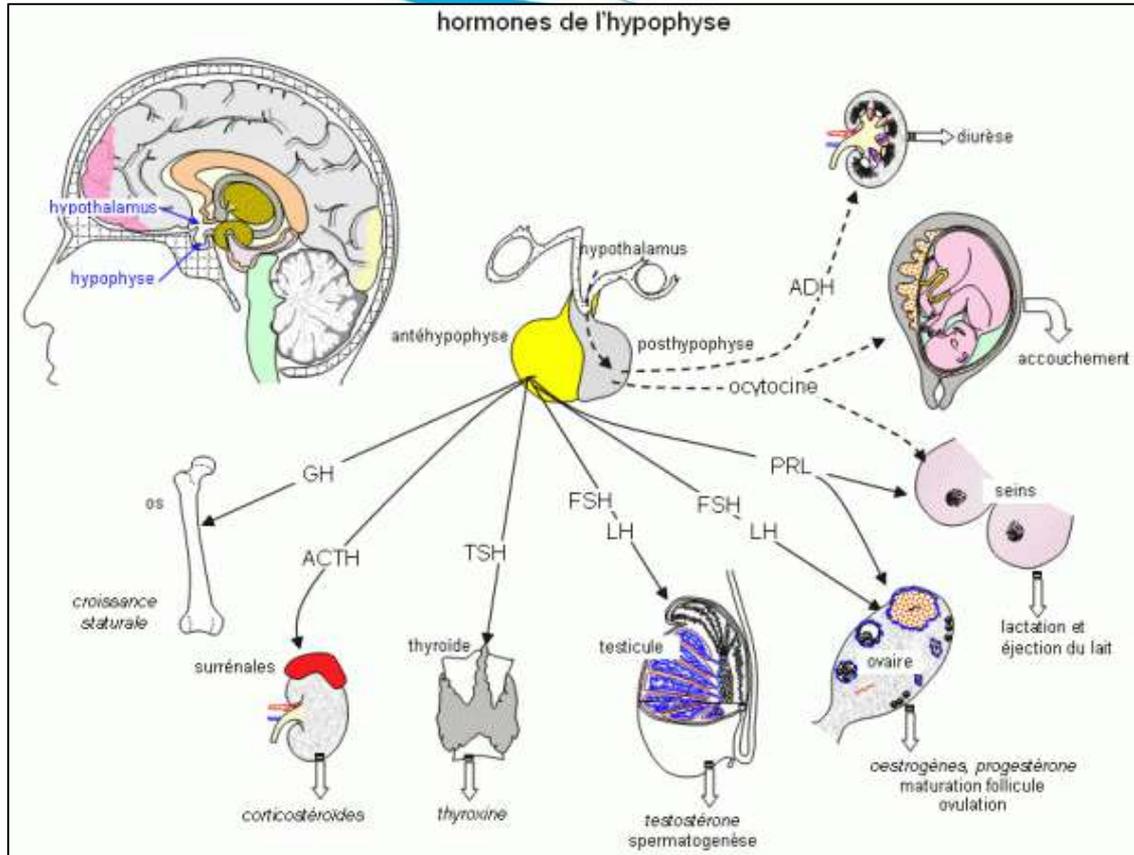
- Séquelles à long terme non négligeables avec impact significatif QOL
 - Notamment les complications endocriniennes

(Ostrom QT, et al. *Neuro-Oncology* 2019; 21: v1-v100)
(Sultan I, et al. *PLoS One* 2025; 20:e0314592)

Les patients suivis par les endocrinologues pédiatres pour une tumeur cérébrale

- Cohorte de Necker de 2010 à 2015 (N = 221)
- Types de tumeurs cérébrales :
 - Médulloblastomes 38%
 - Craniopharyngiomes 30%
 - Gliomes 20%
 - Autres dont germinomes 12%
- **Tumeurs sellaires et suprasellaires 50%**
 - Hypophyse, hypothalamus, voies optiques
 - Signes au Dc en lien avec la Tumeur et/ou la chirurgie
- **Tumeurs à distance 50%**
 - Toutes les autres localisations
 - Déficits endocriniens à +/- long terme secondaires aux traitements (Rx et Chimio)

Physiopathologie grossière des conséquences endocriniennes des tumeurs cérébrales



Lésions hypophysaires directes

- tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire (craniopharyngiome)
- chirurgie d'exérèse dans cette région



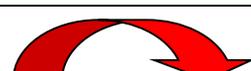
Lésions hypophysaires indirectes

- post irradiation cérébrale ou crânio-spinale



Lésions gonadiques indirectes

- post chimiothérapie
- post irradiation crânio-spinale



Lésions thyroïdiennes directes ou indirectes

- post irradiation cérébrale ou crânio-spinale

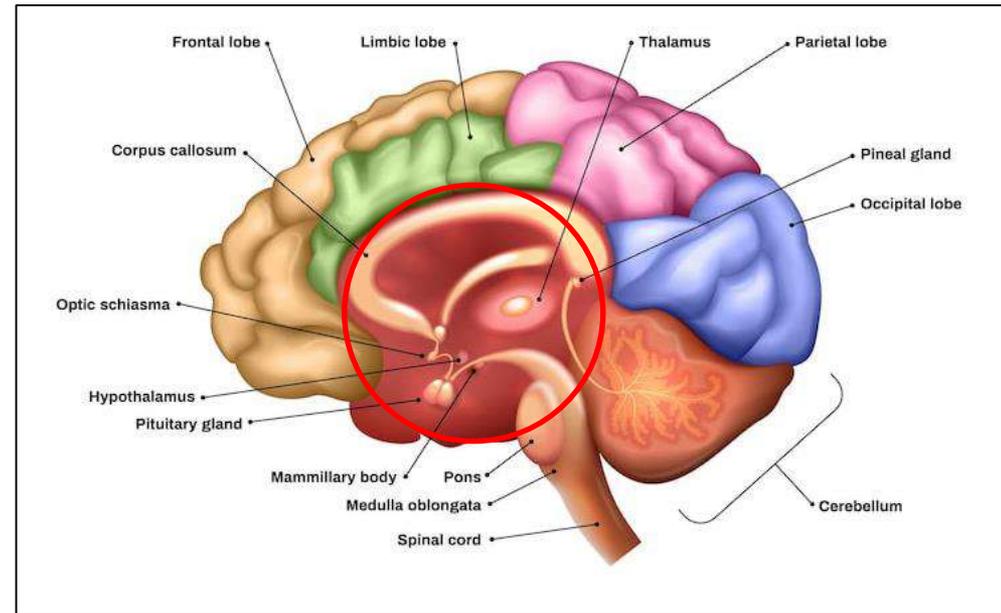


PLACE DE L'ENDOCRINOLOGUE PEDIATRE POUR DIAGNOSTIQUER UNE TUMEUR CEREBRALE

Quelles tumeurs cérébrales donnent des signes endocriniens au moment de leur diagnostic?

■ Les tumeurs qui concernent :

- Le 3^{ème} ventricule
- La glande pinéale
- L'hypophyse
- L'hypothalamus
- Les voies optiques



En pratique pour
l'endocrinologue :
Craniopharyngiome
Gliome des voies optiques ou
hypothalamique
Germinome

Les tumeurs cérébrales sont surtout diagnostiquées devant des signes neurologiques et ophtalmologiques

- Dans 70% des cas de tumeurs hypothalamo-hypophysaires, le diagnostic est porté sur des symptômes neuro-ophtalmologiques.
- Le délai médian entre les manifestations neuro-ophtalmiques et le diagnostic de la tumeur est de 3 mois.
- **Mais les anomalies endocriniennes précèdent les signes neuro-ophtalmologiques dans 2/3 des cas :**
 - IMC élevé ou en augmentation 2.5 ans avant le diagnostic
 - Ralentissement statural ou retard statural 1 an avant
 - Puberté précoce
 - Diabète insipide

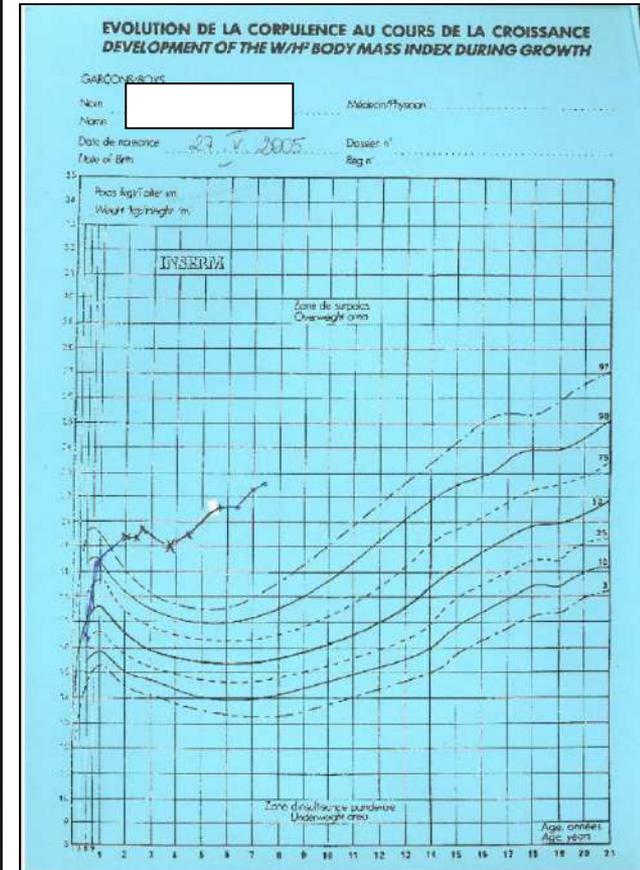
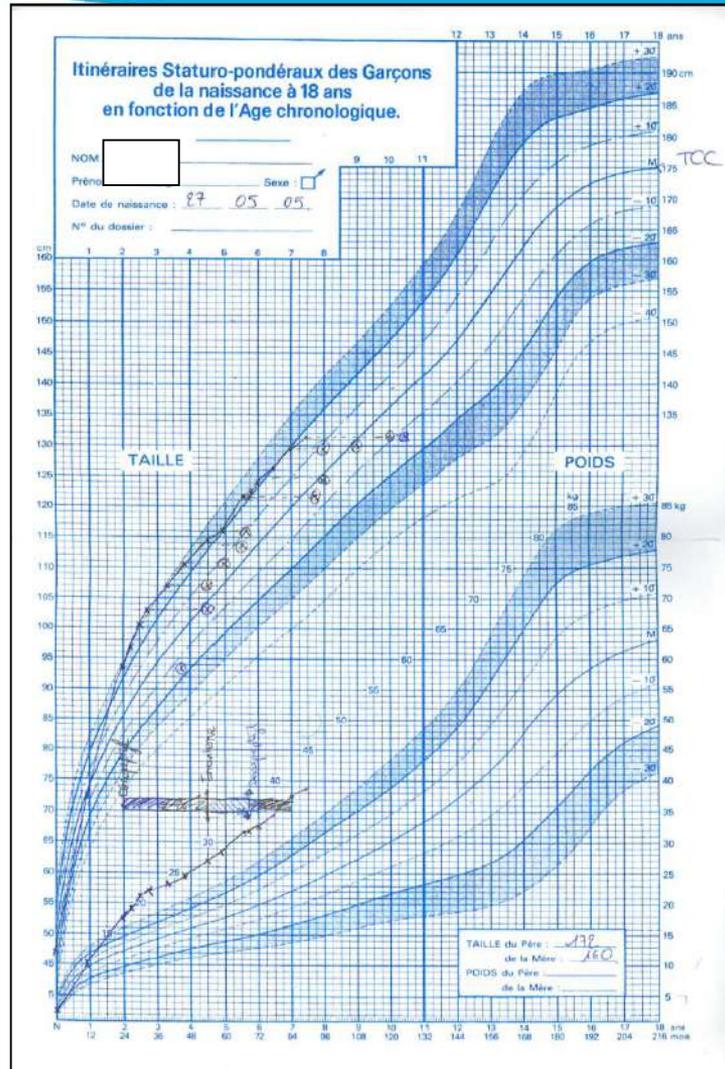
(Taylor M et al., *J Pediatr* 2012;161:855-63) = Série du Kremlin Bicêtre

Signes endocriniens devant orienter vers une tumeur cérébrale

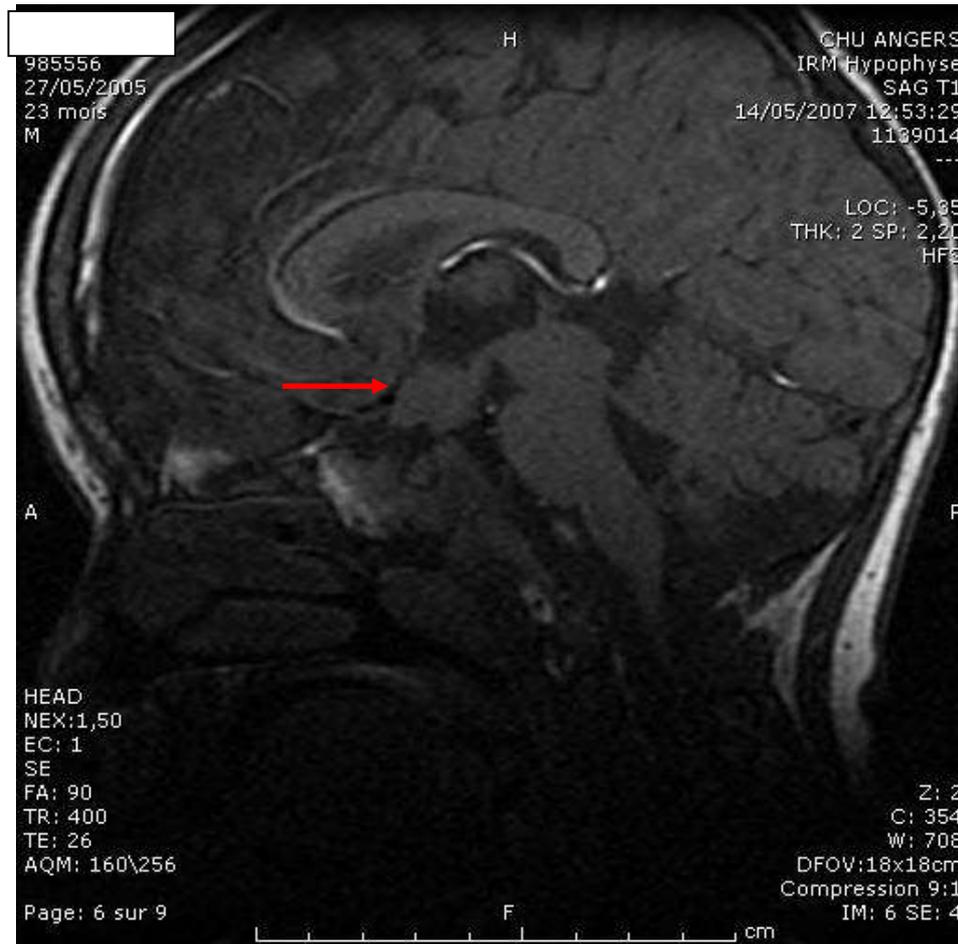
- Puberté précoce: gliome des voies optiques, hamartome hypothalamique
- Cassure ou infléchissement statural progressif
- Contrastant avec une prise de poids excessive : craniopharyngiome et gliome
- Diabète insipide : craniopharyngiome, germinome
- Retard pubertaire, aménorrhée primaire
- Cachexie di-encéphalique (rare)

Reconnaissance des symptômes
= Dg + précoce

2 ans, puberté précoce et augmentation précoce de l'IMC



Diagnostic de Gliome des voies optiques



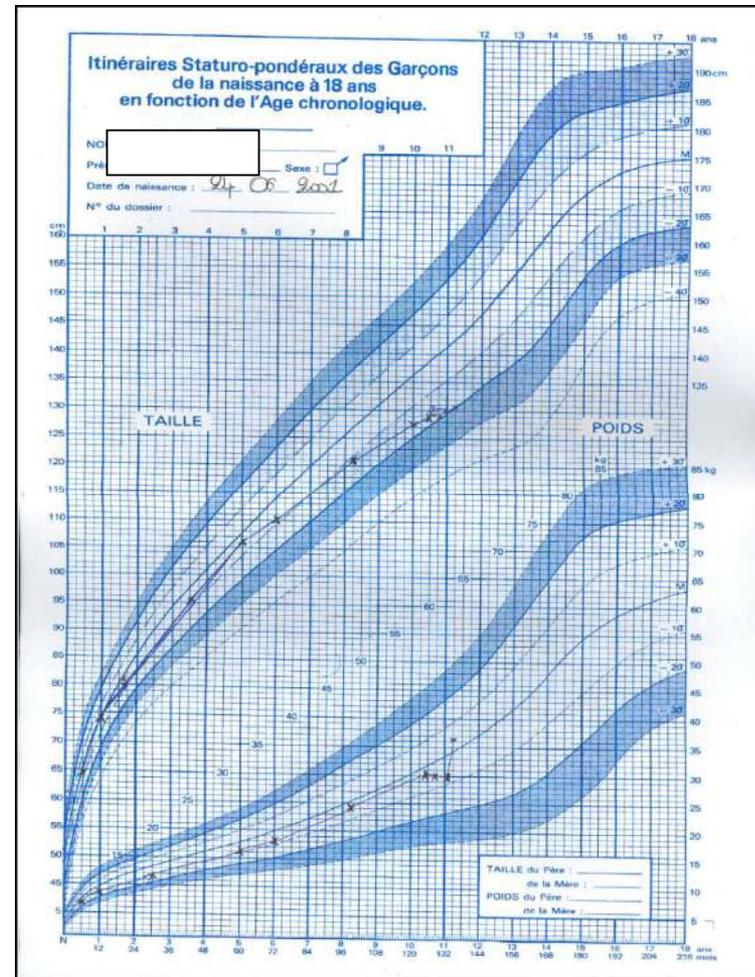


PLACE DE L'ENDOCRINOLOGUE PEDIATRE AU DIAGNOSTIC DE LA TUMEUR CEREBRALE ET EN PERI-OPERATOIRE

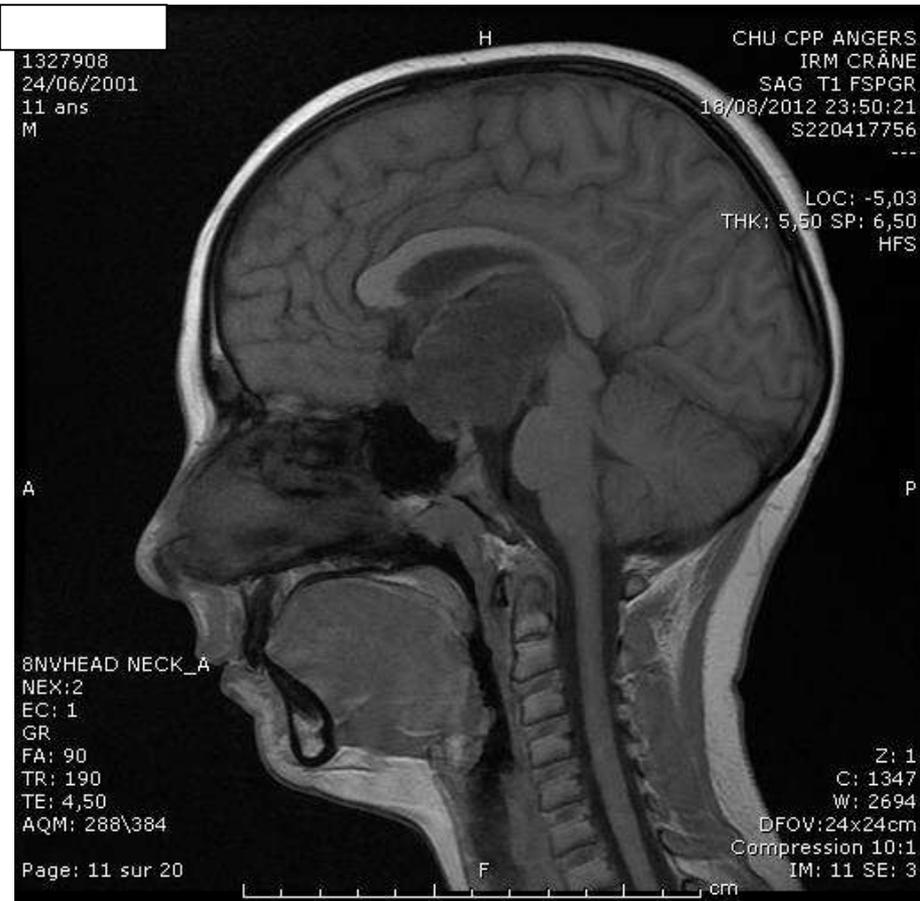
L'EXEMPLE DU CRANIOPHARYNGIOME

11 ans, retard statural contrastant avec une prise de poids excessive

- Ralentissement statural ancien, Taille -2DS
- Contrastant avec un poids à la moyenne
- Difficultés scolaires anciennes
- BAV œil G et atteinte CV depuis 3 Mois
- Céphalées et vomissements depuis 15 jours.

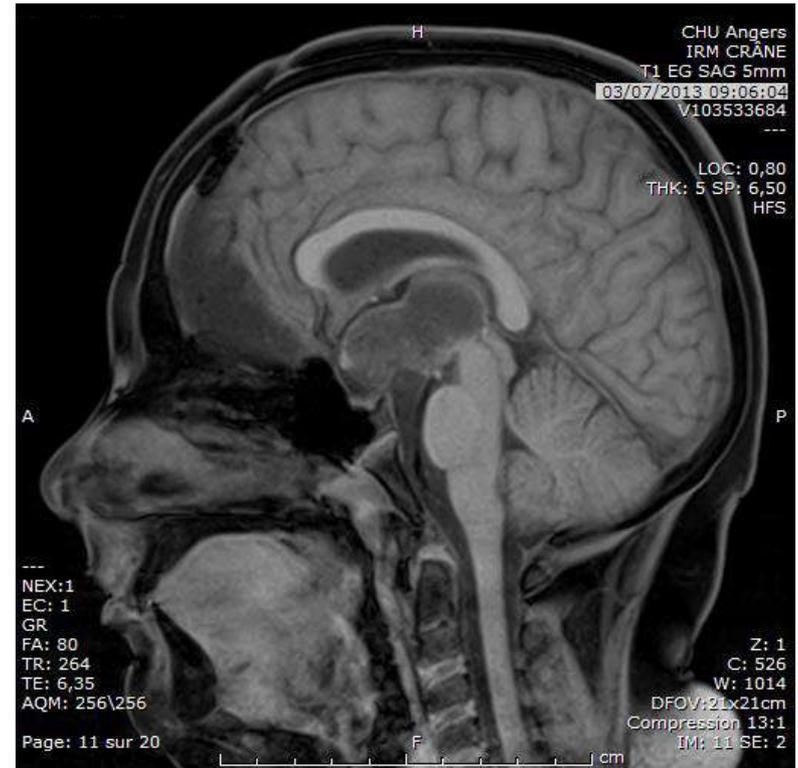


Volumineux craniopharyngiome supra sellaire



Le craniopharyngiome

- Tumeur de bas grade rare
- 5-10% des TC de l'enfant
- Hypophyse / hypothalamus / chiasma optique / Plancher V3
- 2 âges concernés: 5-15 ans et 55-70 ans (histologie différente)
- Taux de survie à 20 ans 62%
- Récidives tumorales et réduction imp de la QOL : séquelles visuelles, hypophysaires, hypothalamiques (obésité+++)



50 à 75% sellaire et suprasellaire
20-40% suprasellaire
5% sellaire

Quand penser au craniopharyngiome chez l'enfant ?

- Signes d'HTIC (céphalées, vomissements)
- Céphalées sans HTIC
- Troubles visuels (amputation CV, BAV, diplopie)

- Signes endocriniens:
 - Prise de poids voire surpoids
 - Contrastant avec un ralentissement \pm marqué de la vitesse de croissance
 - Polyuropolydipsie (diabète insipide)
 - Constipation, frilosité (hypothyroïdie)
 - Fatigue, coups de pompe (hypothyroïdie, déficit corticotrope)
 - Retard pubertaire (déficit gonadotrope)

Les déficits endocriniens sont fréquents dès le diagnostic de craniopharyngiome

- Déficit GH 75%
- Déficit FSH/LH 40%
- Déficit TSH 25%
- Déficit ACTH 25%
- Diabète insipide 15 à 25%

**METTRE
L'ENDOCRINOLOGUE
DANS LA BOUCLE DES
LE DIAGNOSTIC**

(Otte A et Müller HL. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: e3820-36)

BUT :
Evaluer l'impact de
la lésion sur l'axe
hypothalamo-
hypophysaire

- Natrémie
- Cortisol, ACTH à 8h (ds la glace, vite+++)
- FT4, TSH
- IGF1
- PRL (Dc différentiel ++++ prolactinome)
- FSH, LH, Testo ou œstradiol

Interprétation du bilan endocrinien au diagnostic

BUT :
Mettre en place les
supplémentations
hormonales
nécessaires

- **Diabète insipide si :** diurèse > 3 ml/kg/h (ou > 2L/m²/J), natrémie normale sup
 desmopressine (Minirin®)
- **Déficit corticotrope si :** cortisolémie de base < 100 µg/dl / ACTH basse.
 hydrocortisone (Hydrocortisone®)
- **Déficit thyroïdienne si :** FT4 basse, TSH basse ou normale ou haute.
 lévothyroxine (Lévothyrox®)

Stratégie thérapeutique actuelle du craniopharyngiome pédiatrique

Craniopharyngiome

Principe :
Préserver voies
visuelles ET
hypothalamus +++

Âge > 5 ans
et résection
complète
impossible



Chirurgie conservatrice
± vidange du kyste

+

Protonthérapie

+

Surveillance IRM et
Ophtalmologique

-Exérèse incomplète
-Débulking/biopsie
-Vidange du kyste

A défaut, radiothérapie
conformationnelle
fractionnée (54 Gy)

Âge ≤ 5 ans
et résection
complète
possible et
sans risque



Chirurgie

+

Surveillance IRM et
Ophtalmologique
rapprochée



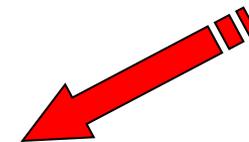
Récidive

Reprise chirurgicale

±

Protonthérapie

Si Âge > 5 ans



Surveillance postopératoire des dysnatrémies et du diabète insipide

- Poids, diurèse, boissons, BES, densité U à chaque miction, ionogramme Sg et U, osmolarité P et U 2 fois par jour.
- Évolution classique du diabète insipide en 3 phases:
 - **Phase diurétique** (qq h à 2 jrs) : 1 injection SC de desmopressine et surveillance
 - **Phase d'antidiurèse** (qq h à 10 jrs) \pm **hyponatrémie (SIADH)** : restriction hydrique
 - **Phase finale de diabète insipide** : Injection SC de desmopressine 1 μ g / 12 h puis relais en 3 prises PO dès que possible (120 à 240 μ g 3 fois par jour).
- **En général, le diabète insipide est définitif**
 - Desmopressine lyophilisat (Minrin®) en 3 prises : < 2 mictions nocturnes
 - Carte d'urgence

- Prévention systématique de l'insuffisance surrénalienne en péri-opératoire ++++
- Hémissuccinate d'hydrocortisone en IVC 100 mg/m²/j dès le début de l'intervention et pdt les premières 24h. 50 mg/m²/j les 24h suivants. 30 mg/m²/j pdt 2-3 jours. 20 mg/m²/j pdt 2-3 jours. Puis 15 mg/m²/jour avant la sortie. Relais PO dès alimentation orale possible (dose idem IV).
- A la sortie:
 - Hydrocortisone (Hydrocortisone®) en 3 prises par jour, 15 mg/m²/J
 - Carte d'insuffisance surrénalienne,
 - Hydrocortisone injectable,
 - Consignes pour tripler les doses d'Hydrocortisone en cas de fièvre, infection, stress intense...

Surveillance de la fonction thyroïdienne et supplémentation si nécessaire

- Pas d'urgence véritable à substituer l'axe thyroïdienne à cause de la demi-vie longue de la thyroxine
- Ne pas doser FT4, TSH avant J3
- \pm lévothyroxine (Lévothyrox®) 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{J}$
- Dosage FT4, TSH 4 semaines après : objectif FT4 moitié supérieure de la norme
 - La TSH s'effondre: c'est normal !!!! Ne pas baisser la lévothyroxine !



PLACE DE L'ENDOCRINOLOGUE PÉDIATRE DANS LE SUIVI A MOYEN ET A LONG TERME DU CRANIOPHARYNGIOME

- Ionogramme Sg, osmolarité P, Ionogramme U, densité U
- FT4, TSH avant ou 4h après la prise de lévothyroxine
- Cortisol, ACTH 8h (pas de prise d'hydrocortisone la veille au soir ni le matin +++)
- IGF1
- FSH, LH, Testo ou oestradiol, inhibine B, AMH

- Réduire la dose d'hydrocortisone à 8-10 mg/m²/j en 2-3 prises
- Adapter la desmopressine (clinique) et la lévothyroxine (FT4)
- Surveillance poids, Consultation diététique ++++
- Reprise activité physique ++++
- Observance, ETP ++++

- Pas d'hydrocortisone la veille au soir et le matin+++
- Test de stimulation de la GH: hypoglycémie insulinique
 - Déficit somatotrope si IGF1 < -2 DS et Pic de GH < 20 mUI/L : discussion indication GH
 - Déficit corticotrope si Pic de cortisolémie < 180 µg/dl et ACTH basse en regard
- Test au LHRH si âge pubertaire
 - Déficit gonadotrope (pic de LH < 5mUI/L) ± induction pubertaire
 - En pratique, peu utilisé

Déficit somatotrope, traitement par hormone de croissance et craniopharyngiome

- GHD quasi constant en postopératoire ou post radiothérapie.
- La croissance peut être conservée et faussement rassurante en cas d'obésité hypothalamique (hyperinsulinisme, leptine élevée).
- Intérêt GH : ↑ taille adulte +++ . Amélioration des paramètres métaboliques. Effets sur l'IMC et la QOL non établis.
- Dès 6 mois après la fin du traitement du craniopharyngiome, après vérification de sa stabilité sur 2 IRM successives à 3 mois d'intervalle.
- Pas d'augmentation de la fréquence des rechutes, ni de la progression tumorale si résidu.

(Karavitaki N et al. Clin Endocrinol 2006; 64: 556-60)

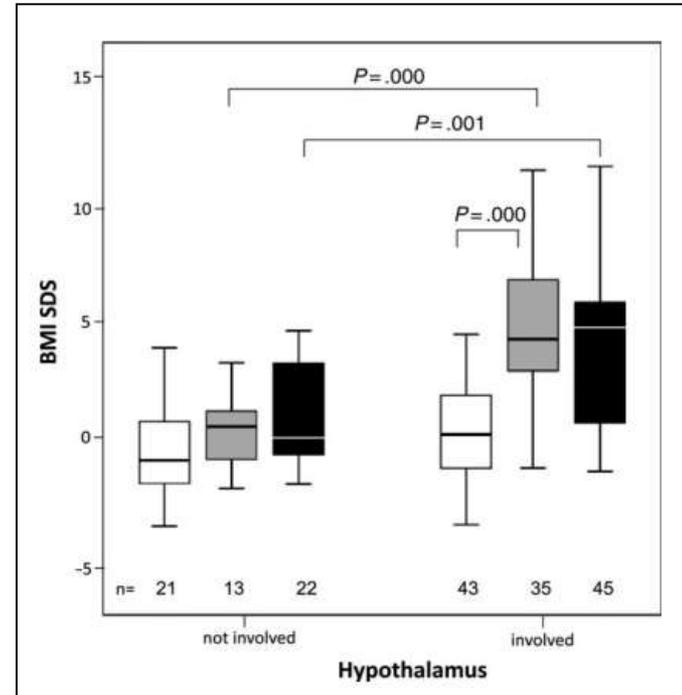
(N Guyen QA, et al. J Clin Endocrinol Metab 2023; 108:1929-36)

(Consensus SFE; Ann Endocrinol 2025; 86: 101631)

- Retard pubertaire :
 - ♀: S1 à 13 ans, aménorrhée primaire à 16 ans
 - ♂: G1 à 14 ans
- FSH (↓), LH (↓), œstradiol (↓) ou testostérone (↓), inhibine B (↓), AMH (test LHRH rarement utile dans ce contexte)
- Peut nécessiter une induction pubertaire complète :
 - ♀ : Provames® puis Climaston ® ou COP 2nde génération
 - ♂ Androtardyl® ou GonalF ® + Ovitrelle ®
ou bien une hormonothérapie substitutive :
 - ♀ Climaston ® ou COP 2nde génération,
 - ♂ Androtardyl® ou GonalF ® Ovitrelle ®).
- Fertilité tout à fait possible (PMA)

L'obésité hypothalamique est une des complications majeures du craniopharyngiome

- Prévalence en préop : 25%.
- En postop : 50-60%.
- Prise de poids d'installation rapide ds les 6 mois postop, majeure la 1^{ère} année, puis stabilisation pondérale au bout de plusieurs années.
- TCA +++ :
hyperphagie, gde sensibilité aux stimuli externes (vision et odorat), vol de nourriture, absence de rassasiement.
- Impact majeur sur la santé, la qualité de vie et l'estime de soi



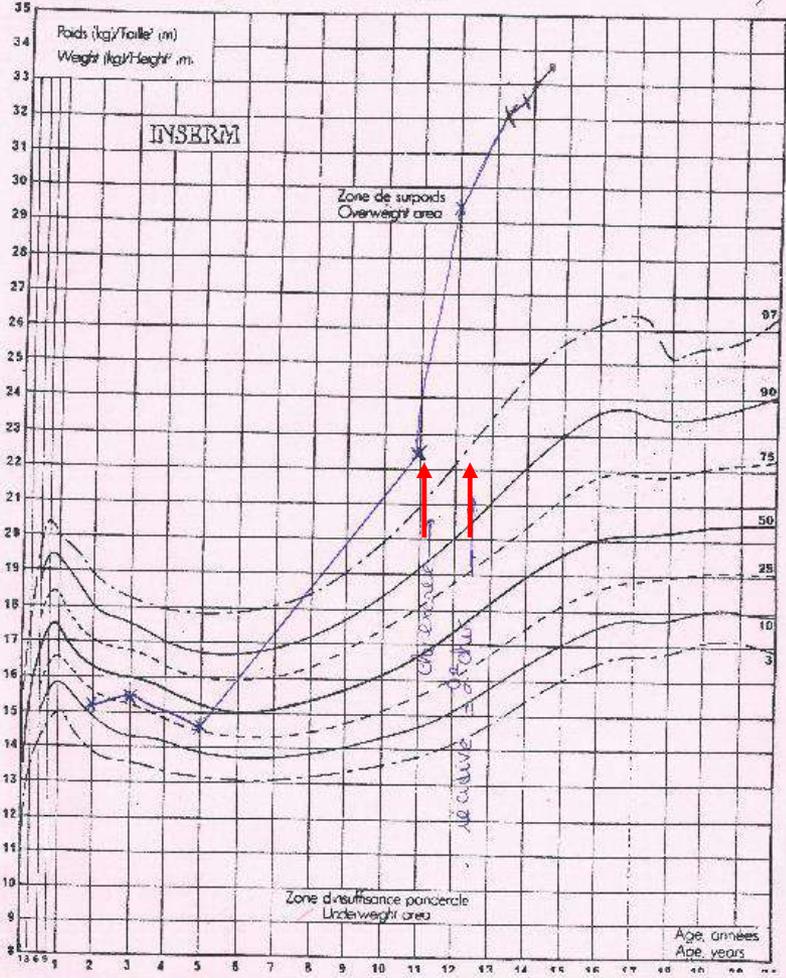
- Au Diagnostic
- 8-12 ans après
- > 12 ans après

(Sterkenburg AS, et al. Neuro-Oncology 2015;17:1029-38)

EVOLUTION DE LA CORPULENCE AU COURS DE LA CROISSANCE
DEVELOPMENT OF THE W/H² BODY MASS INDEX DURING GROWTH

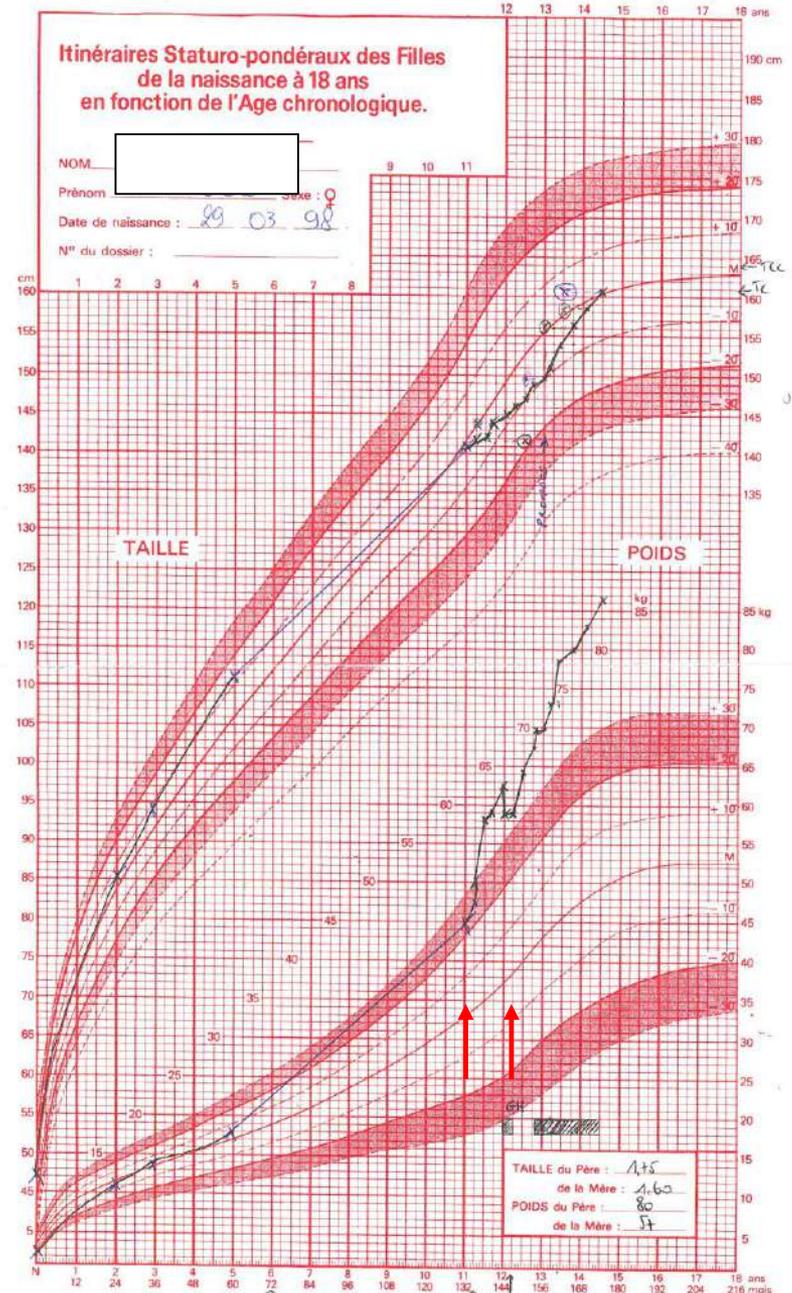
FILLES/GIRLS

NOM _____ Médecin/Physician _____
 Prénom _____ Sexe : M F
 Date de naissance : 29/03/98 Dossier n° _____
 Date of Birth _____ Reg n° _____



Itinéraires Stature-pondéraux des Filles
de la naissance à 18 ans
en fonction de l'âge chronologique.

NOM _____
 Prénom _____ Sexe : M F
 Date de naissance : 29 03 98
 N° du dossier : _____



- Origine multifactorielle +++
- Atteinte de l'hypothalamus par la tumeur ou secondaire à son ttt :
 - Destruction des centres de contrôles de la satiété (hyperphagie)
 - Déséquilibre de la balance sympathovagale: hyperinsulinisme et dépôts graisseux d'où insulino-résistance
 - Diminution de la dépense énergétique de repos
- Autres facteurs contributifs :
 - GHD et Déficit gonadotrope : ↑ MG, ↓ MM ;
 - Séquelles neuro et ophtalmo, hypersomnolence : ↓ activité physique.
 - Troubles neuropsychologiques
- FDR de sévérité :
atteinte hypothalamique (IRM), âge jeune au diagnostic, exérèse large, irradiation hypothalamique > 50 Gy.

Prise en charge de l'obésité hypothalamique

- Préserver l'hypothalamus +++
- Précocité de la prise en charge HD +++ (dès la chir)
- Implication de l'entourage +++
- Lutte contre l'hyperphagie difficile : régimes très restrictifs néfastes, thérapies comportementales inefficaces, cadrer la prise alimentaire, ritualiser les repas, équilibre alimentaire, régime hypocalorique, placards sous clés
- Activité physique dès que possible +++
- Supplémentation adéquate des déficits hormonaux
- TTTs pharmacologiques : analogues du GLP1 (sémaglutide), analogue MC4R (setmélanotide),
- Chirurgie bariatrique ? Pas chez l'enfant

(Consensus SFE; Ann Endocrinol 2025; 86: 101631)



PLACE DE L'ENDOCRINOLOGUE PEDIATRE DANS LE SUIVI DES ENFANTS SURVIVANTS DE TUMEURS CEREBRALES MALIGNES

Les enfants atteints de tumeurs cérébrales malignes guérissent mais avec des séquelles endocriniennes à l'âge adulte

- Etude prospective du St Jude Hospital
- N= 748 adultes survivants de cancers pdt l'enfance
- Rx cérébrale ± chimiothérapie
- Leucémie, lymphomes, Tumeurs cérébrales, etc

- 50% des jeunes adultes, après 27 ans de suivi, ont au moins un déficit endocrinien.

- Incidence cumulée estimée 40 ans après le Dc: GHD 72%
LH/FSHD 24%,
TSHD 12%,
ACTHD 5%

(Chemaitilly et al. J Clin Oncol 2015; 33: 492-500)

Les déficits endocriniens sont secondaires à la tumeur elle-même, à la chirurgie, à la radiothérapie et à la chimiothérapie

Figure 3. Late Effects Related to Radiation Therapy, Anthracycline Chemotherapy, and Alkylating Agent Chemotherapy According to Body Region

A	B
Late effects of radiation therapy according to irradiated body region	Late effects of chemotherapy according to body part and drug class
<p>Cranial</p> <ul style="list-style-type: none"> Brain tumor (most commonly meningioma and glioma) Neurocognitive deficits Tinnitus and/or vertigo Osteoradionecrosis of the jaw (≥ 40 Gy) Dental abnormalities Xerophthalmia Hearing loss Cataracts Stroke <p>Hypothalamic-pituitary axis</p> <ul style="list-style-type: none"> Overweight or obesity Growth hormone deficiency Panhypopituitarism (central hypothyroidism, gonadotropin deficiency, central adrenal insufficiency) <p>Neck</p> <ul style="list-style-type: none"> Thyroid cancer Hyperthyroidism Esophageal stricture Carotid and/or subclavian artery disease <p>Chest</p> <ul style="list-style-type: none"> Lung cancer Cardiomyopathy Esophageal stricture <p>Abdomen - Pelvis</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes Dyslipidemia Hepatic toxicity Bowel obstruction Colorectal cancer Chronic enterocolitis, fistula, and/or strictures Gonadal hormonal dysfunction Reduced fertility or infertility Vaginal fibrosis or stenosis Testicular hormonal dysfunction Impaired spermatogenesis Infertility <p>All regions</p> <ul style="list-style-type: none"> Subsequent neoplasms, including skin cancer (most commonly basal cell carcinoma) Musculoskeletal growth problems (eg, scoliosis, skeletal hypoplasia, muscular atrophy) 	<p>Anthracyclines: Daunorubicin, doxorubicin, idarubicin, epirubicin</p> <p>Alkylating agents: Cyclophosphamide, ifosfamide, procarbazine, busulfan, mechlorethamine, carmustine, lomustine, cisplatin, carboplatin, dacarbazine, temozolomide, chlorambucil, melphalan, thiopeta</p> <p>Ears</p> <ul style="list-style-type: none"> Cisplatin, carboplatin Sensorineural hearing loss Tinnitus and/or vertigo <p>Oral cavity</p> <ul style="list-style-type: none"> All anthracyclines and alkylating agents Dental abnormalities Dental caries <p>Intestine</p> <ul style="list-style-type: none"> Intestinal pneumonitis Intestinal obstruction Intestinal perforation Intestinal injury <p>Bladder</p> <ul style="list-style-type: none"> Bladder injury Bladder cancer <p>Peripheral nervous system</p> <ul style="list-style-type: none"> Cyclophosphamide, ifosfamide Hemorrhagic cystitis Bladder fibrosis Bladder malignancy (cyclophosphamide only) <p>Ovaries and testes</p> <ul style="list-style-type: none"> All alkylating agents Gonadal hormonal dysfunction Impaired fertility or infertility <p>Bone and soft tissue</p> <ul style="list-style-type: none"> All anthracyclines Sarcoma

Tumeur

Chirurgie

Radiothérapie
cérébrale

Chimiothérapie

Adresser à
l'endocrinologue
pédiatre à 1 an du
diagnostic si T proche
de l'HH ou chirurgie ds
la zone ou après fin RX

Chez l'enfant survivant de tumeur cérébrale, les déficits endocriniens surviennent précocement

- N = 718 enfants survivants de tumeurs cérébrales > 2 ans après le Dc inclus entre 2002 et 2012 et suivis de manière prospective aux pays-bas.
- Tumeurs:
 - Gliomes de bas grade 50%
 - Médulloblastomes 14%
 - Ependymomes 7%
 - Pas d'histologie 13%
 - Autre histologie 16%
- Traitements:
 - Chirurgie seule 46%
 - Chirurgie/Rx/Chimio 22%
 - Chirurgie/Rx 13%
 - Chirurgie/Chimio 7%
 - Rx: radiothérapie conventionnelle
- Prévalence à 5 ans:
 - GHD 12%
 - Puberté précoce 12%
 - Déficit thyroïdienne 9%
 - Déficit corticotrope 4%
 - Déficit gonadotrope 4%
 - Diabète insipide 3%
 - Hypothyroïdie périphérique 6%
 - Insuffisance gonadique 4%

22% des enfants présentent au moins un déficit dans les 5 ans suivant le diagnostic



SUIVI A LONG TERME POST RADIOTHERAPIE CEREBRALE POUR TUMEUR CÉRÉBRALE

Effets à long terme de la radiothérapie cérébrale sur l'axe hypothalamohypophysaire chez l'enfant

- **Déficits hypophysaires plus fréquents, sévères et précoces si :**
 - Enfant jeune au diagnostic (< 5 ans)
 - Suivi prolongé
 - Localisation suprasellaire de la tumeur
 - Irradiation crâniospinale
 - **Dose totale d'irradiation crânienne élevée (>30 Gy)**
- **Les déficits hormonaux antéhypophysaires sont progressifs et irréversibles.**

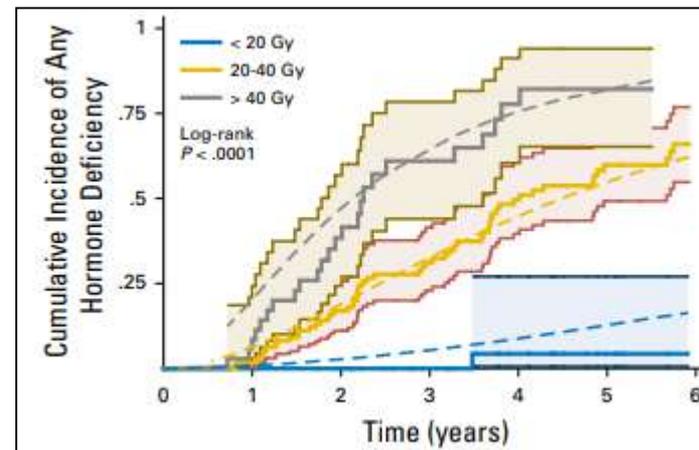
Surveillance régulière et prolongée

- N = 189 patients < 26 ans atteints de tumeurs cérébrales inclus entre 2003 et 2016 et suivis de manière prospective aux USA.
- Tumeurs et ttt:
 - Médulloblastomes 69% chir +chimio + Irradiation craniospinale et boost tumeur
 - Ependymomes 14%
 - Gliomes de bas grade 7%

Protonthérapie cérébrale ciblée ± chir ± chimio

■ Incidence cumulée à 5 ans

- Au moins 1 déficit 55%
- GHD 44%
- TSHD 26%
- ACTHD 8%
- FSH/LHD 5%



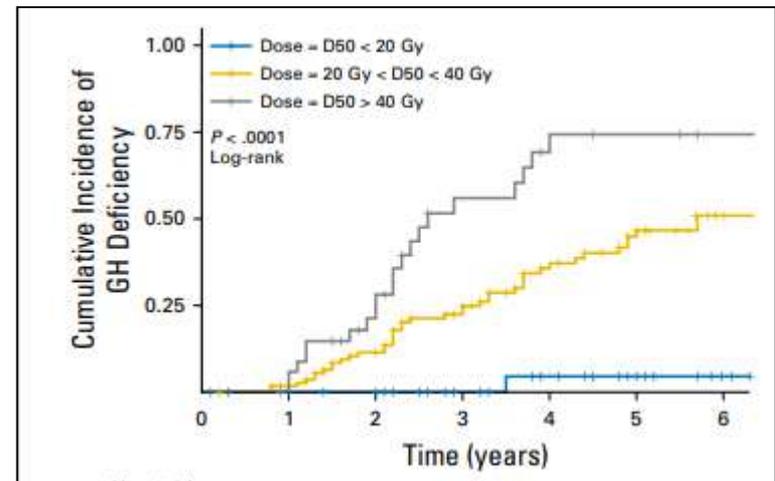
- Effet dose reçue par l'hypothalamus et l'hypophyse +++

Le déficit en hormone de croissance est le premier déficit hypophysaire à apparaître

- Possible dès la 1^{ère} année.
- Dose Rx dépendant:
 - Dose 18-20 Gy: 9% à 5 ans
 - Dose 20-40 Gy: 40% à 5 ans
 - Dose > 40Gy : 79% à 5 ans

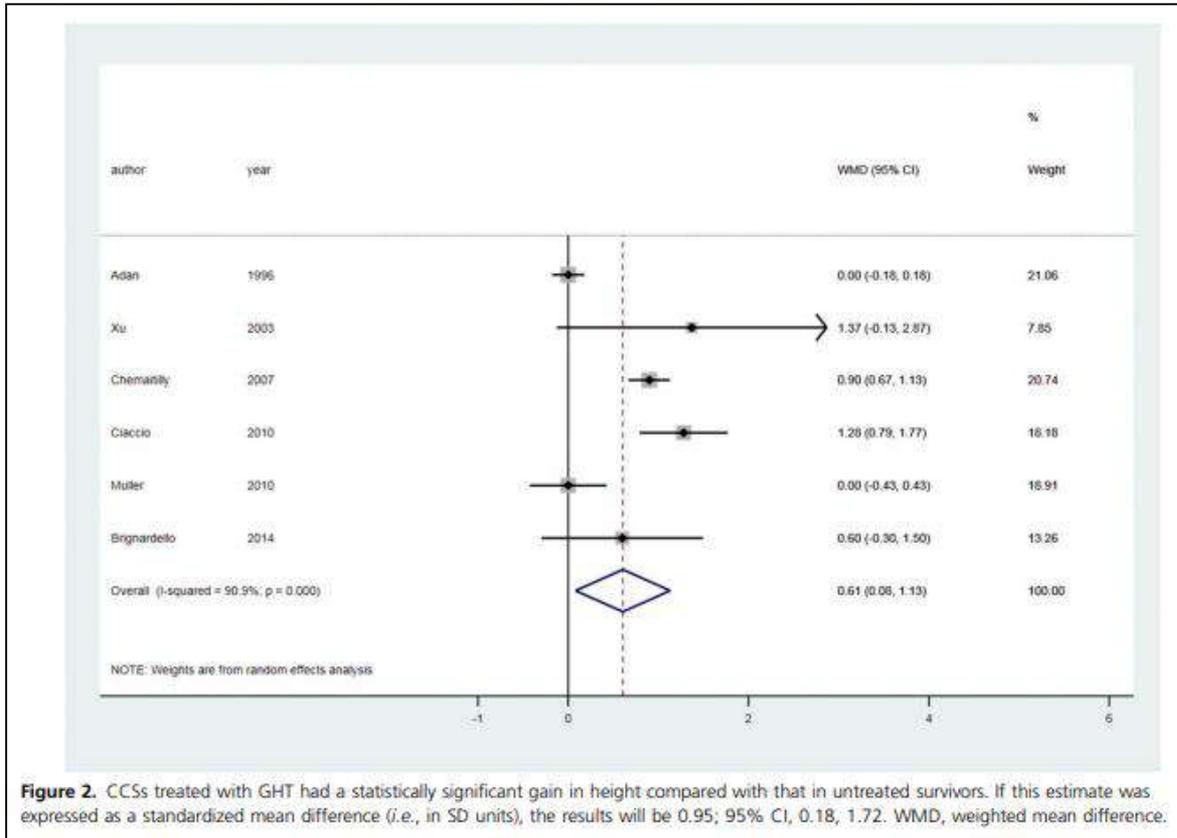
- **Adresser tôt à 1 an fin ttt**

- Infléchissement statural
- et/ou absence de pic pubertaire
- IGF1 < -2 DS pour âge et sexe
- 2 tests de stimulation GH avec pic GH < 20 mUI/L



(Vatner RE , et al. J Clin Oncol 2018;36:2854-62)

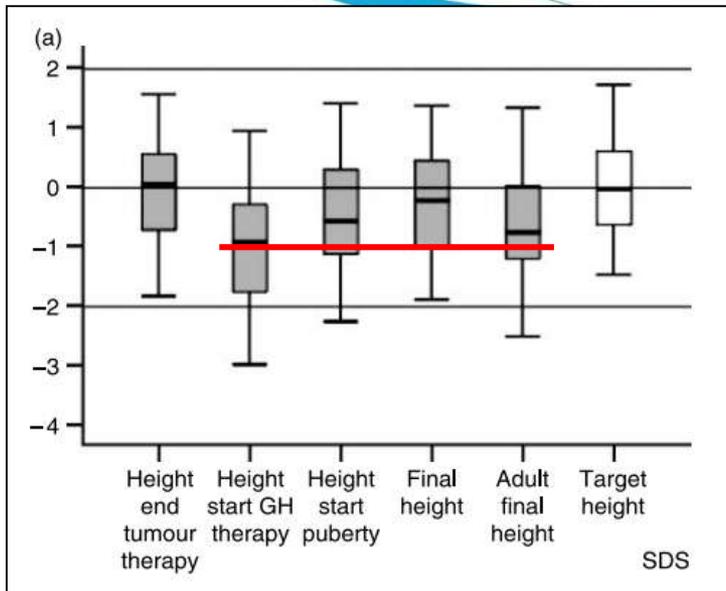
Efficacité du traitement par hormone de croissance sur la taille des enfants survivants de cancer



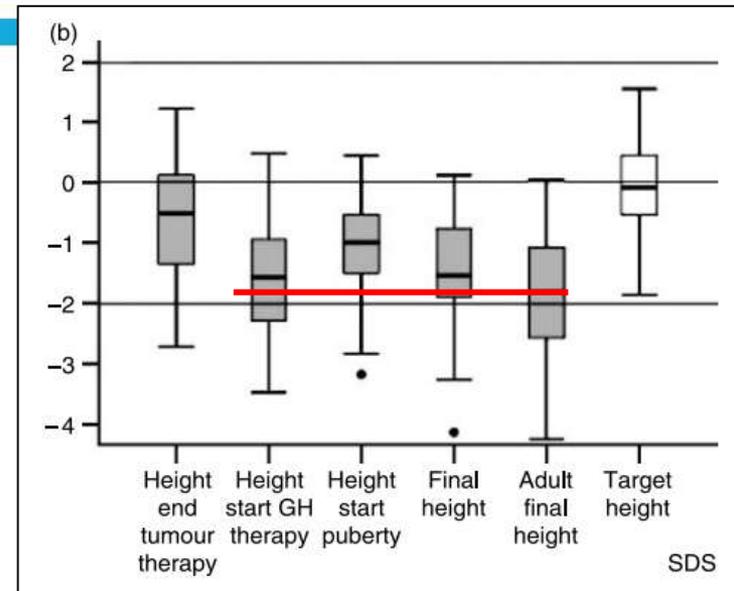
+0,6 DS à l'âge adulte

(Tamhane S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:2794-801)

Le traitement par GH ne restaure pas la taille cible notamment après irradiation cérébrale



Ttt GH après Irradiation crânienne



Ttt GH après Irradiation crâno-spinale

- **Le ttt GH prévient le déclin de taille plus qu'il ne permet un rattrapage +++**
- Il doit donc être débuté précocement +++
- Le gain est d'autant plus faible si :
 - Le ttt est débuté tard
 - Irradiation crâno-spinale
 - Puberté précoce passant inaperçue
 - Corticothérapie

(Beckers D et al., Eur J Endocrinol 2010;162:483-90)

Consensus Statement

M C S Boguszewski and others

Safety of GH treatment in survivors of cancer and intracranial tumours

186:6

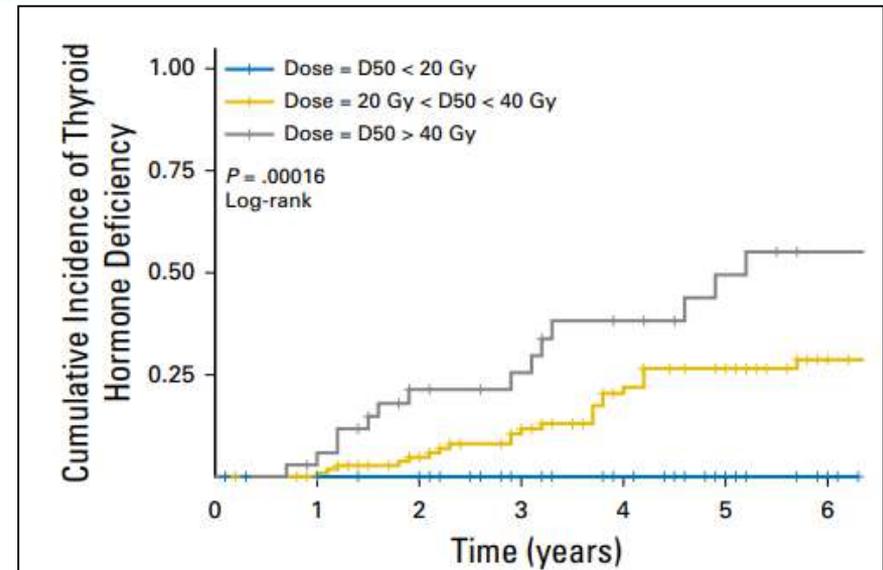
P35-P52

Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement

- Pas d'augmentation du risque de rechute de la tumeur ou du cancer initial sous GH.
- Effet de la GH sur le risque de seconde tumeur ou de cancer mineur par rapport aux effets des autres ttts (chimio, radio, ...).

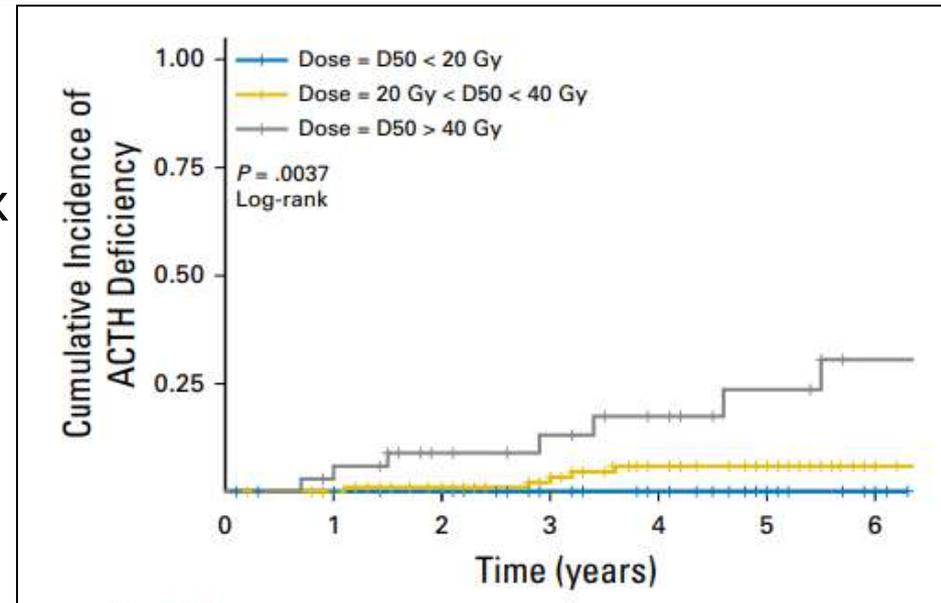
(Boguscewski MCS, et al. Eur J Endocrinol 2022)

- Pour des doses ≥ 30 -40Gy
- Risque de 43% à 5 ans si > 40 Gy
- Surveillance annuelle TSH, FT4
- Diagnostic:
 - FT4 normale ou basse, TSH basse, normale ou légèrement augmentée
- Traitement substitutif Lévothyrox® pour FT4 normale sup.



(Vatner RE , et al. J Clin Oncol 2018;36:2854-62)

- Surtout doses > 40 Gy
- Prévalence 18% à 5 ans
- Déficit possible dès 2 ans post Rx
- Diagnostic :
 - Cortisol et ACTH à 8h annuels
 - Si doute : Hypoglycémie insulinique (CI si épilepsie)
 - Ou Synacthène
- Traitement: Hydrocortisone 8-10 mg/m²/j en 2 prises
- Précautions habituelles: carte d'urgence, hydrocortisone injectable, tripler les doses si stress.



■ Puberté précoce : ♀ S2 avant 8 ans; ♂ G2 avant 9 ans

- FDR : Dose > 18 Gy; sexe ♀; hydrocéphalie; tumeurs hypothalamo-chiasmatiques.
- Puberté rapidement évolutive
- Âge osseux, LHRH, écho pelvienne ♀
- Freination par analogues GnRH

Surveillance du stade pubertaire
++++

■ Déficit gonadotrope :

Retard pubertaire : ♀ S1 après 13 ans ou aménorrhée à 16 ans
♂ G1 après 14 ans

- Dose > 40 Gy
- Déficit moins fréquent, souvent tardif (14% à 5 ans pour > 40 Gy)
- De degré variable
- Diagnostic: FSH, LH, testo, oestradiol, inh B et AMH
- A substituer

- **Hypothyroïdie périphérique** : bcp moins fréquent que le déficit thyroïdienne et parfois très tardif. Surtout après irradiation crânio-spinale (médulloblastomes)
- Risque accru de **nodules thyroïdiens** après irradiation cervicale
- Risque accru de **cancer thyroïdien** (cancers papillaires) +++ (dose thyroïde même < 1 Gy, pic 15-25 ans après, au-delà de 20-29 Gy)
- **Hyperthyroïdie**
- Bilan thyroïdien + palpation thyroïdienne annuelle +++
- Echographie thyroïdienne à partir de 5 ans post Rx cervicale, puis tous les 2-3 ans. Pas de reco pédiatrique.

(van Lersel L, et al. Endoc Rev 2021;43:794-823)

- Les patients avec craniopharyngiome et gliome des voies optiques sont à risque d'excès de poids dès le diagnostic.
- La radiothérapie cérébrale > 18 Gy entraîne aussi une augmentation de l'IMC pendant l'enfance et à l'âge adulte.
- Risque de syndrome métabolique et d'augmentation du risque CV
- Prévention précoce++++ :
 - Surveillance IMC, PA, Glycémie, HbA1c, BL, BH
 - Diététique,
 - Activité physique
 - Metformine
 - Analogues GLP1

- N = 1500 adultes ayant survécu à un cancer à l'âge pédiatrique
- DEXA à un âge moyen de 33 ans
- 36% avaient une DMO basse (z score ≤ -1)
- 10% avaient une DMO très basse (z score ≤ -2)
- FDR : sexe ♂, maigreur, carboplatine, irradiation cérébrale et surtout spinale, hypogonadisme, hyperthyroïdie, activité physique faible, carence en vit D
- Risque accru de fractures pathologiques ?

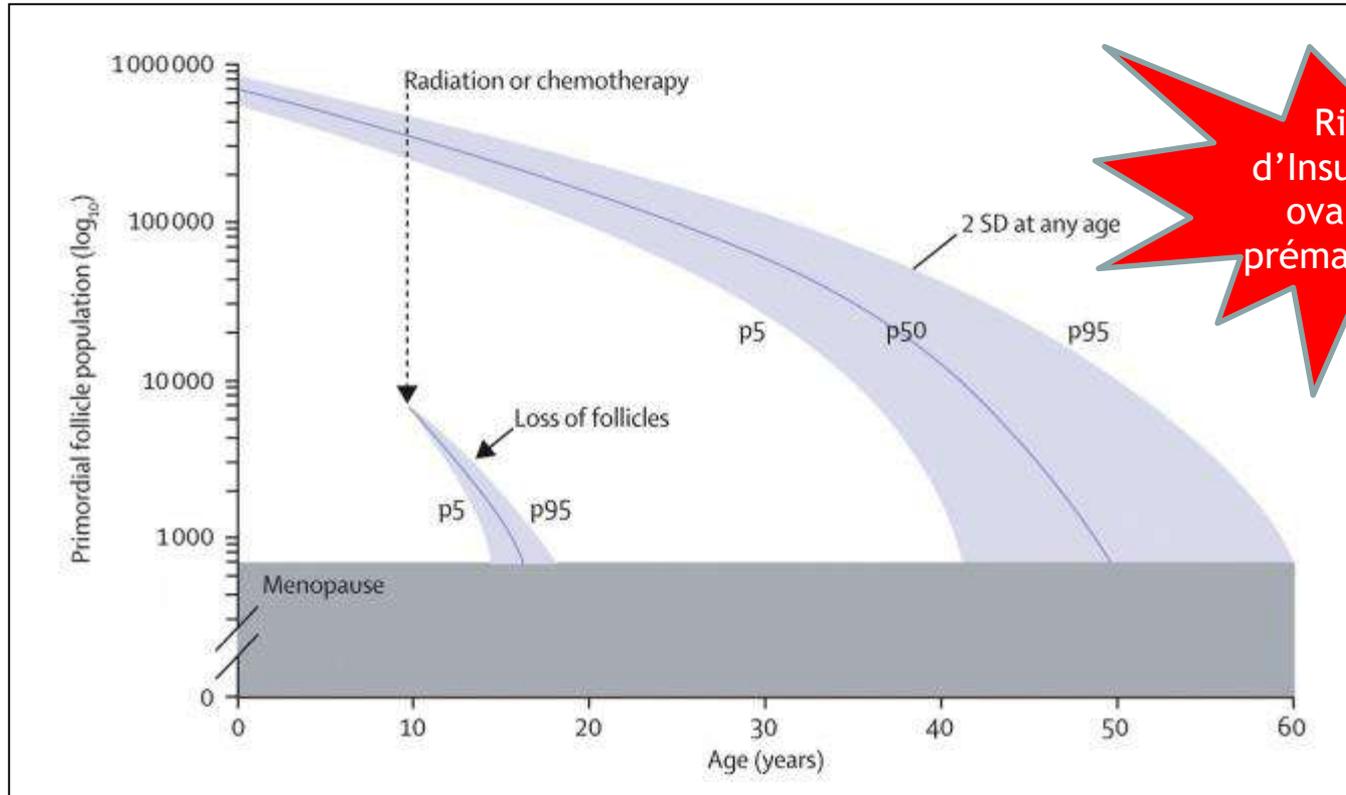
- Évaluation des apports calciques \pm Supplémentation calcique
- Supplémentation systématique en vit D
- Activité physique régulière
- Supplémentations hormonales
- Densitométrie osseuse au début et en fin de puberté
- Biphosphonates ?

(van Atteveld JE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 21-32)



CONSEQUENCES ENDOCRINIENNES DES CHIMIOETHERAPIES GONADOTOXIQUES

Le déclin du pool ovocytaire est précoce et accéléré après traitement anticancéreux



(De Vos M, et al. Lancet 2010; 376: 911-21)

Quelles chimiothérapies sont ovariotoxiques?

■ Les agents alkylants +++++

- Cyclofosfamide
- Procarbazine
- Melphalan
- Busulfan
- Chlorambucil
- Ifosfamide
- Thiotepa

Mais la dose à partir de laquelle la toxicité apparaît est débattue.

Haut risque :

Cyclophosphamide-equivalent dose $\geq 6000-8000$ mg/m².

Faible risque : Cyclophosphamide-equivalent dose $< 6000-8000$ mg/m²

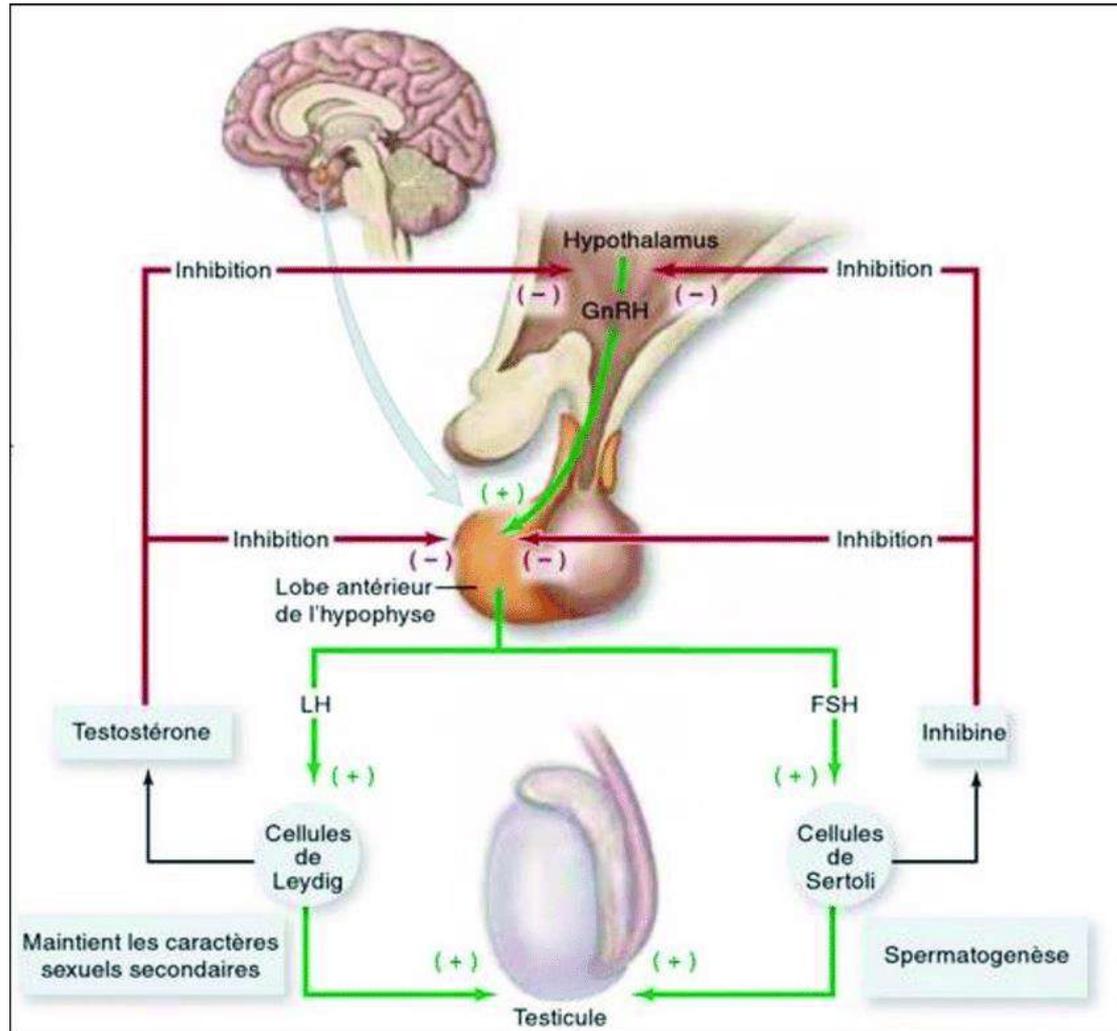
Et l'association de plusieurs molécules gonadotoxiques augmente le risque d'IOP.

Préservation de la fertilité avant les tttts ovariotoxiques

- Obligation d'informer les patientes et leurs parents du risque de gonadotoxicité et d'infertilité.
- Informer sur les possibilités de préservation de la fertilité
- Décision médicale partagée
- Cryopréservation ovocytes matures possible chez les jeunes filles pubères à condition que sa réalisation ne compromette pas le pronostic du cancer.
- Cryoconservation de tissu ovarien peut être discutée chez les filles prépubères.

		High-dose alkylating agents*, ovarian radiotherapy, or HSCT	
		Postpubertal	Prepubertal
Counselling and methods for preservation of female reproductive fertility	Counselling about options for fertility preservation and alternative family planning	Strong recommendation	Strong recommendation
	Oocyte or embryo cryopreservation	Strong recommendation only if cancer prognosis is not compromised by delay	
	Harvesting of ovarian tissue for cryopreservation	Moderate recommendation	Moderate recommendation
	Oophorectomy (before radiotherapy to ovaries)	Moderate recommendation	Moderate recommendation
	Hormone suppression during chemotherapy with alkylating agent	No recommendation can be formulated for clinical care (ie, insufficient evidence), recommended only in research settings	

(Mulder RL, et al. *Lancet Oncol* 2021; 22:e45-56)
Recommandations européennes



Certaines chimiothérapies altèrent la spermatogénèse: oligospermie et azoospermie

■ Les agents alkylants +++++

- Cyclofosfamide+++
- Procarbazine+++
- Melphalan
- Busulfan
- Chlorambucil
- Ifosfamide

Mais la dose à partir de laquelle la toxicité apparaît est débattue.

Haut risque : Cyclophosphamide-
équivalent dose ≥ 4000 mg/m².
Faible risque : Cyclophosphamide-
équivalent dose < 4000 mg/m².

Pas d'effet a priori sur la
production de testostérone

(Mulder RL, et al. Lancet Oncol 2021; 22:e57-67)
Recommandations européennes

- Obligation d'informer les patients et leurs parents du risque de gonadotoxicité et d'infertilité.
- Informer sur les possibilités de préservation de la fertilité
- Décision médicale partagée
- Cryopréservation de sperme chez ado pubère (masturbation > vibration pénienne) préconisée avant tout traitement alkylant
- Cryopréservation de sperme chez ado pubère (électroéjaculation ou TESE) si alkylant hte dose et méthode non-invasive impossible
- Cryopréservation de tissu testiculaire chez enfant prépubère ou ado pubère peut être discutée si alkylant hte dose

(Mulder RL, et al. Lancet Oncol 2021; 22:e57-67)
Recommandations européennes

- Surveillance du stade pubertaire et de la croissance tous les 6 mois à partir de 11 ans ♀, 12 ans ♂
 - Inquiétude si S1 à 13 ans, aménorrhée primaire à 16 ans
 - Inquiétude si G1 à 14 ans
 - Inquiétude si puberté trop lente
- Surveillance de l'âge osseux annuelle
- Surveillance biologique annuelle en période péripubertaire : FSH, LH, ♀ oestradiol et AMH, ♂testostérone et inhibine B.
 - Inquiétude si FSH ↑ ds les 2 sexes
 - Inquiétude si AMH ↓ chez la fille
 - Inquiétude si Inhibine B ↓ chez le garçon

Table 3. Puberty induction and substitution therapy in case of gonadal dysfunction [87–90].

		Therapy
Girls	17β	Estradiol transdermal patches [87]: <ul style="list-style-type: none"> - Tanner 1: 0.06 ug/kg overnight - Tanner 2: 0.1 ug/kg overnight - Tanner 3: 0.2 ug/kg overnight - Tanner 3–4: 0.35 ug/kg overnight and half that dose during the day - Tanner 4–5: 0.8 ug/kg 2–3 days each week
	≥ 11 ans	Add progestin per os after 12–18 months of estradiol [88,89] or after menarche: <ul style="list-style-type: none"> - 5–10 mg daily for 10 days every period [87] In young adults, evaluate combined pills [87].
Boys		Testosterone esters intramuscular: <ul style="list-style-type: none"> - 50 mg each 4 weeks up to 6 months for puberty induction, eventually increase up to 100 mg each 4 weeks [88,89] - If long-term substitution required, increase progressively over 3 years up to adult dose of 250 mg each every 4 weeks [88–90]
	≥ 12 ans	

(Adapted from Nordenstrom A, et al. Eur J Endocrinol 2022; 186:G9-49)

- La majorité des enfants atteints de tumeurs cérébrales guérissent désormais.
- Les patients atteints de tumeurs sellaires ou suprasellaires nécessitent une évaluation hormonale au diagnostic et un suivi endocrinien toute la vie durant.
- Les patients traités par radiothérapie cérébrale doivent être adressés précocement en endocrinologie pédiatrique pour surveillance
 - Dose Hypophyse
 - Dose Thyroïde
- Les patients traités par les alkylants auront besoin d'un suivi pubertaire ± induction pubertaire.



Etude Biche-1

Suivi endocrinien après radiothérapie cérébrale réalisée avant l'âge de 16 ans

Version 01 du 05/03/2025

Protocole de référence : Version 3

Investigateur coordonnateur : Dr Demoor-Goldschmidt Date : 13/03/2025

Promoteur : CHU Angers

Nom: Aurélie Hautefort

date : 13/03/2025