



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Tumeurs gliales de bas grade de la ligne médiane chez l'enfant et traitement substitutif par hormone de croissance : évaluation du risque de récurrence tumorale.

Etude rétrospective de la cohorte Lilloise de 1998 à 2016.

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2017 à 18 heures
au Pôle Formation
Par Lucie Jozwiak

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique Turck

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Matthieu Vinchon

Monsieur le Professeur Claude-Alain Maurage

Madame le Docteur Iva Gueorguieva

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Pierre Leblond

Avertissement :

“La faculté n’entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. “

Abréviations :

TC : tumeurs cérébrales

GH : hormone de croissance

CHRU : centre hospitalier régional et universitaire

NF1 : neurofibromatose de type 1

OMS : organisation mondiale de la santé

IMRT : radiothérapie par modulation d'intensité

IGF : Insuline like growth factor

RR : risque relatif

GVO : gliome des voies optiques

COL : Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret

IRM : imagerie par résonance magnétique

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

HR : Hazard ratio

Gy : Grays

ATRT : tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique

IGFBP : IGF binding protein

IGFR : récepteur de l'IGF

OR : odd ration

ARNm : ARN messenger

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	3
A. EPIDEMIOLOGIE DES TUMEURS CEREBRALES	3
B. TRAITEMENT DES TUMEURS CEREBRALES	4
C. LES SEQUELLES DES TUMEURS CEREBRALES	4
a. <i>Les principales séquelles des tumeurs cérébrales</i>	4
b. <i>Les causes des séquelles endocriniennes</i>	5
c. <i>Les principales séquelles endocriniennes</i>	5
d. <i>Le déficit en hormone de croissance</i>	6
D. LE TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE ET LE RISQUE DE RECIDIVE TUMORALE	6
a. <i>La supplémentation en hormone de croissance chez les enfants traités pour une tumeur cérébrale</i>	6
b. <i>Les données disponibles sur la sécurité du traitement par hormone de croissance</i>	7
c. <i>Justification de l'étude</i>	8
E. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	9
a. <i>Objectif principal</i>	9
b. <i>Objectif secondaire</i>	9
MATERIELS ET METHODES	10
A. CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE	10
B. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION	10
C. RECRUTEMENT DES PATIENTS.....	11
a. <i>Recueil des données</i>	11
b. <i>Définitions utilisées pour le recueil des données</i>	12
c. <i>Fiche de recueil de données standardisée</i>	13
D. ANALYSE STATISTIQUE	13
a. <i>Analyse descriptive</i>	13
b. <i>Analyse comparative</i>	13
RESULTATS	15
A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	15
a. <i>Patients inclus et exclus</i>	15
b. <i>Caractéristiques générales</i>	15
c. <i>Type tumoral</i>	15
d. <i>Prise en charge oncologique</i>	16
e. <i>Rechutes, seconds cancers et décès</i>	16
f. <i>Prise en charge endocrinologique</i>	17
g. <i>Patients traités par hormone de croissance</i>	19
i. <i>Caractéristiques générales</i>	19
ii. <i>Prise en charge oncologique</i>	19
iii. <i>Modalité de prescription de l'hormone de croissance</i>	19
iv. <i>Récidive tumorale</i>	20
B. ANALYSE COMPARATIVE	22
a. <i>Patients exclus et inclus</i>	22
b. <i>Récidive tumorale</i>	22
c. <i>Courbes de survie</i>	24
i. <i>Survie sans récidive</i>	24
ii. <i>Mise sous hormone de croissance</i>	25
DISCUSSION	26
A. ÉTIOLOGIES DES DEFICITS EN HORMONE DE CROISSANCE CHEZ LES ENFANTS TRAITES POUR UNE TUMEUR CEREBRALE.....	28
a. <i>Rôle de la radiothérapie dans le déficit en hormone de croissance</i>	29
b. <i>Rôle de la chimiothérapie dans le déficit en hormone de croissance</i>	36
B. PRESCRIPTION DE L'HORMONE DE CROISSANCE	38
C. TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE ET RECIDIVE TUMORALE.....	40
a. <i>Physiopathologie de l'hormone de croissance</i>	45

<i>b. Hormone de croissance et risque de néoplasie</i>	50
i. Cancer colorectal	52
ii. Cancer de la prostate.....	53
iii. Cancer du sein.....	54
D. COURBES DE SURVIE	55
E. LES AUTRES FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE TUMORALE ET DE NEOPLASIE	56
F. HYPERSECRETION TUMORALE D'HORMONE DE CROISSANCE ET NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1	59
<i>a. Cas particuliers : tumeurs cérébrales et hypersécrétion d'hormone de croissance</i>	59
<i>b. Neurofibromatose de type 1 et tumeurs cérébrales</i>	63
G. LIMITES DE L'ETUDE.....	64
CONCLUSION.....	66
ANNEXES :	82
Annexe 1 : Classification OMS 2016 des tumeurs cérébrales	82
Annexe 2 : Critères diagnostiques de la Neurofibromatose de type 1	85
Annexe 3 : Questionnaire de recueil des données	86
.....	89

Résumé

Tumeurs gliales de bas grade de la ligne médiane chez l'enfant et traitement substitutif par hormone de croissance : évaluation du risque de récurrence tumorale.

Etude rétrospective descriptive de la cohorte Lilloise de 1998 à 2016.

Contexte : Les tumeurs cérébrales (TC) sont la première cause de tumeurs solides en pédiatrie. L'incidence des séquelles endocriniennes est estimée entre 40 et 60%. Le déficit somatotrope est fréquent. Les objectifs de notre étude étaient de décrire la cohorte Lilloise et d'évaluer le risque de première récurrence tumorale chez les patients recevant ou non un traitement substitutif par hormone de croissance (GH).

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective des enfants âgés de moins de 18 ans pris en charge pour une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane entre 1998 et 2016 au Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille. Après avoir rempli une fiche de recueil de données, nous avons effectué une étude descriptive de ces patients et une étude comparative selon qu'ils aient reçu ou non un traitement par GH.

Résultats : Soixante-neuf patients étaient pris en charge sur la période de l'étude et 15 patients (21.7%) recevaient de la GH. Le seul facteur positivement associé à la récurrence tumorale était la chimiothérapie ($p = 0.0067$). Le taux de survie sans rechute était de 49.3% (IC 95% = 32.8-63.7) à 6.5 ans de suivi. Aucun des patients traités par GH ne présentait de première rechute et 16 patients (36.4%) du groupe non traité par GH rechutaient.

Conclusion : Aucun patient n'a eu de première récurrence tumorale pendant le traitement par GH. L'utilisation de la GH semble ne pas être délétère sur le plan oncologique et ces résultats doivent être confirmés par des études prospectives

Introduction

A. Epidémiologie des tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales (TC) sont, par ordre de fréquence, la deuxième cause de cancer chez l'enfant après les leucémies aiguës lymphoblastiques et la première étiologie de tumeurs solides. Le pic d'incidence se situe dans la tranche d'âge entre la naissance et quatre ans, puis il existe une décroissance de l'incidence avec l'âge. On estime à 500 nouveaux cas par an en France le nombre de TC diagnostiquées avant l'âge de 18 ans, avec un sex ratio (garçons/filles) de 1.1. (1)

Deux principaux facteurs de risque sont à ce jour bien démontrés : les prédispositions génétiques (telles que par exemple la neurofibromatose de type 1 (NF1), le syndrome de Li-Fraumeni (mutation du gène *TP53*), les mutations exposant aux tumeurs rhabdoïdes (mutations de *SMARCB1* et *BRG1*) et l'exposition du système nerveux central à de fortes doses de rayonnement ionisant. (1)

La dernière classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des TC, actualisée en 2016, définit différents types de tumeurs en fonction de leurs caractéristiques histologiques et moléculaires. (2) (Cf. Annexe 1) Les tumeurs gliales représentent les TC les plus fréquentes chez l'enfant. (1) (Cf. Figure 1)

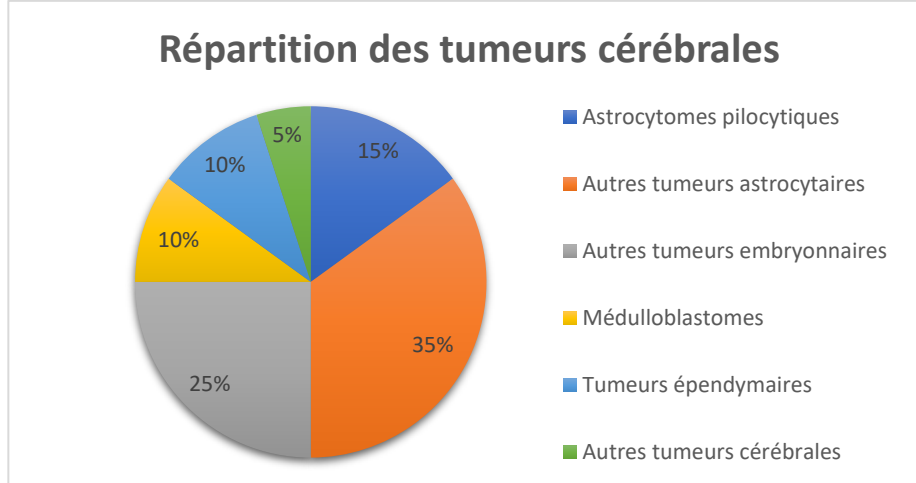


Figure 1 : Répartition des tumeurs cérébrales chez l'enfant. D'après *Chastagner et al.* Tumeurs cérébrales primitives de l'enfant (1), *Koob et al.* Tumeurs cérébrales particularités chez l'enfant (3)

B. Traitement des tumeurs cérébrales

Le traitement des TC est multidisciplinaire et fait appel le plus souvent à une association regroupant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Le taux de survie global à 5 ans est de 50%, avec des valeurs extrêmes allant de moins de 5% pour les gliomes diffus de la ligne médiane avec mutation H3K27M affectant la protubérance, à plus de 90% pour les craniopharyngiomes.

(1)

C. Les séquelles des tumeurs cérébrales

a. Les principales séquelles des tumeurs cérébrales

Les différentes séquelles peuvent être classées selon l'organe atteint (thyroïdiennes, rénales, neurologiques et neurocognitives, hépatiques, cardiovasculaires, pulmonaires, ophtalmologiques, ORL, orthopédiques). (4) Les autres séquelles, qui sont la conséquence du traitement oncologique et peuvent survenir quelle que soit la tumeur primitive, sont le développement de second cancer et l'altération de l'état de santé et de la qualité de vie.

b. Les causes des séquelles endocriniennes

Les séquelles endocriniennes chez les enfants traités pour une TC peuvent être directement liées à la localisation tumorale (tumeurs localisées dans la région hypothalamique, chiasmatique ou à la tige pituitaire par exemple), ou peuvent être la conséquence des traitements utilisés comme la radiothérapie et la chirurgie. La chimiothérapie cytotoxique traditionnelle n'expose pas directement à ce type d'effets secondaires mais certaines molécules radio-sensibilisantes pourraient potentialiser les effets délétères dus à la radiothérapie.

(5)

On estime l'incidence de déficits endocriniens à 40 - 60% des cas (6), principalement pour les tumeurs de localisation supratentorielle. (4)

c. Les principales séquelles endocriniennes

Les principaux déficits endocriniens sont les déficits hormonaux liés à un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire (somatotrope, gonadotrope, thyrotrope et corticotrope), les dysfonctions thyroïdiennes par atteinte directe de la glande thyroïde, les déficits de la régulation hypothalamique de l'appétit (obésité et syndrome métabolique), les troubles du métabolisme glucidique, une atteinte de l'équilibre nutritionnel et une altération de la masse osseuse. (6,7)

L'atteinte thyroïdienne secondaire à la radiothérapie peut être d'origine centrale par lésion directe de la région hypothalamo-hypophysaire. Elle peut également être d'origine périphérique par lésion directe des cellules thyroïdiennes lorsqu'elles se situent dans le champ d'irradiation, comme cela pouvait être le cas lors des irradiations craniospinales avec des techniques anciennes chez les patients atteints d'un médulloblastome. Les nouvelles techniques de radiothérapie, telles que la radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT), permettent de limiter l'exposition des tissus sains à de fortes doses

d'irradiation. Leur emploi maintenant quasi systématique chez l'enfant devrait diminuer le risque d'hypothyroïdie périphérique.

d. Le déficit en hormone de croissance

La sécrétion de GH est la première affectée par la radiothérapie. L'atteinte de l'axe somatotrope est souvent isolée pendant l'enfance et se manifeste souvent dans les deux ans suivant la fin de la radiothérapie. (6,8,9)

En cas d'exérèse chirurgicale d'une tumeur localisée dans la région hypothalamo-hypophysaire, le déficit en GH est immédiat.

D. Le traitement par hormone de croissance et le risque de récurrence tumorale

a. La supplémentation en hormone de croissance chez les enfants traités pour une tumeur cérébrale

Les principales causes de petite taille adulte chez les patients survivants d'un cancer pédiatrique sont le déficit en GH post traitement (radiothérapie ou chirurgie) et la mauvaise croissance osseuse dans les suites d'une irradiation. En cas d'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, le traitement par GH permet d'assurer à ces enfants un meilleur pronostic de taille finale. (10,11)

Néanmoins, la radiothérapie peut également être responsable de lésions directes du cartilage de croissance, au niveau du rachis en cas d'irradiation craniospinale dans les médulloblastomes, et également au niveau des os longs en cas d'irradiation corporelle totale dans les leucémies aiguës. (6) Chez ces patients, la croissance n'est pas harmonieuse.

Il a été démontré que la GH, par son action via l'*Insuline Like Growth Factor-*

1 (IGF1), joue un rôle dans la prolifération et la différenciation cellulaire (12) et elle pourrait donc avoir un rôle dans la tumorigenèse.

Il existe un questionnement légitime sur l'innocuité de ce traitement sur le risque de récurrence tumorale et/ou sur celui de développement d'un second cancer.

Le traitement par GH peut être administré soit à des doses dites métaboliques (0.4 mg/j) chez les adultes qui ont un déficit somatotrope, soit à des doses dites de croissance (50 µg/kg/j) chez les enfants qui ont un déficit somatotrope entraînant un retentissement sur leur croissance staturale.

b. Les données disponibles sur la sécurité du traitement par hormone de croissance

La sécurité du traitement par GH quant au risque de développer un cancer chez l'adulte et chez l'enfant n'ayant pas de facteur de risque connu de néoplasie a déjà été prouvée par de nombreuses études. (13–17)

Des études ont démontré l'absence d'augmentation du risque de second cancer (18) ou de récurrence tumorale en cas de traitement par GH après la prise en charge des adénomes hypophysaires (18–20), des craniopharyngiomes (18,20–23), des gliomes, des astrocytomes et des tumeurs germinales (22). Ces études ont été menées chez des patients adultes ayant une TC ou survivants d'un cancer pédiatrique et chez des enfants suivis pour une TC. Le traitement par GH était débuté soit à l'âge adulte soit pendant l'enfance.

Les doses de GH administrées chez l'enfant et l'adulte sont différentes, et les TC de l'enfant et de l'adulte le sont également. C'est pourquoi les données relatives au traitement par GH connues chez l'adulte ne peuvent pas être extrapolées à l'enfant. Chez l'enfant, le traitement par GH a essentiellement pour but de permettre une croissance staturale linéaire jusqu'à la puberté, puis un pic

de croissance pubertaire suffisant pour permettre à l'enfant d'atteindre sa taille adulte. Chez l'adulte, la supplémentation en GH a un effet sur le métabolisme lipidique, protidique et glucidique et sur la minéralisation osseuse.

Chez l'enfant, des études ont déjà mis en évidence l'innocuité de la GH dans la récurrence tumorale des TC. (24–31) Les données disponibles concernent principalement les médulloblastomes, les épendymomes, les astrocytomes et les gliomes avec un risque relatif (RR) de récurrence tumorale allant de 0.82 (IC 95% = 0.28-2.37) (28) à 0.31 (IC 95% = 0.13-0.77, $p = 0.01$). (25)

Il existe peu de données sur le traitement par GH chez les enfants ayant une tumeur gliale.

c. Justification de l'étude

Malgré plusieurs études et des décennies de recul sur la prescription de GH chez les enfants survivants d'un cancer, il persiste à ce jour une réticence des parents à l'instauration d'un traitement par GH chez leur enfant en rémission de leur cancer et suivi pour un retard de croissance statural.

Il n'existe actuellement pas de consensus sur le délai à respecter avant de débiter un traitement par GH chez un enfant ayant été traité pour une TC.

Aucune étude à notre connaissance n'a, à ce jour, étudié spécifiquement le risque de récurrence tumorale en cas de traitement par GH chez les patients pris en charge pour une tumeur gliale de bas grade, qui reste la première étiologie des TC chez l'enfant. (1)

Les patients les plus à risque de déficit en GH sont ceux dont la localisation tumorale se situe dans la région hypothalamo-hypophysaire, et les patients avec une tumeur de bas grade ont un pronostic favorable leur permettant d'obtenir un délai de rémission suffisant pour introduire un traitement par GH.

Nous avons donc limité les inclusions aux patients suivis pour une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane, chez qui le délai de suivi attendu est suffisant pour permettre d'obtenir deux groupes comparables : un groupe de patients traités par GH et un groupe de patients non traités par GH.

Nous avons également inclus dans notre étude les patients porteurs d'une NF1, qui est un facteur de risque de gliome des voies optiques (GVO) chez l'enfant. (Cf. Annexe 2)

E. Objectifs de l'étude

a. Objectif principal

L'objectif principal était de comparer le taux de récurrence tumorale entre les patients ayant eu une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane et ayant été traités par GH et les patients ayant eu une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane et n'ayant pas reçu de traitement par GH. Nous voulions déterminer si l'utilisation de la GH à des doses dites de croissance était associée à un risque significativement plus élevé de récurrence tumorale.

b. Objectif secondaire

L'objectif secondaire était de réaliser une analyse descriptive de la cohorte lilloise prise en charge pour un gliome de bas grade de ligne médiane entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2016.

Matériels et Méthodes

A. Caractéristiques de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle monocentrique descriptive concernant des patients pris en charge de manière conjointe au CHRU de Lille et au Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret à Lille (COL). La période de l'étude s'étendait du 1^{er} janvier 1998 au 31 décembre 2016.

B. Critères d'inclusion et de non inclusion

Nous avons inclus les patients de la naissance à dix-huit ans exclus et pris en charge pour une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane dont le diagnostic avait été posé entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2013.

Les critères de non inclusion étaient :

- Les patients adressés en neurochirurgie au CHRU de Lille pour la prise en charge neurochirurgicale de leur TC, ou les patients adressés au COL pour la réalisation de la radiothérapie mais non suivis par la suite à Lille. Il s'agissait principalement des patients adressés ponctuellement par les Centres Hospitalo-Universitaires de Reims et d'Amiens.
- Les patients adressés pour une TC non primitive (métastase d'une autre tumeur d'origine non cérébrale).
- Les patients qui décédaient avant la fin de leur traitement oncologique de première ligne.
- Les patients qui ne recevaient pas de traitement oncologique et qui décédaient avant la fin de leur première année de suivi.

Pour ce qui concerne l'étude comparative des patients selon qu'ils aient été ou non traités par GH, nous avons inclus les patients qui n'avaient pas rechuté de leur maladie à un an de la fin de leur traitement de première ligne. En l'absence de traitement oncologique et en cas de surveillance simple, nous avons inclus les patients un an après la date du diagnostic. Nous avons exclu les patients qui rechutaient dans l'année suivant la fin de leur traitement de première ligne et les patients chez qui le traitement par GH était débuté moins d'un an après la fin du traitement oncologique de première ligne, ou moins d'un an après la date du diagnostic (pour les patients chez qui aucun traitement oncologique n'était débuté).

C. Recrutement des patients

La liste des patients suivis au CHRU de Lille pour une tumeur gliale dont le diagnostic avait été posé sur la période de l'étude nous était fournie par le Pr Vinchon, chef du service de neurochirurgie pédiatrique du CHRU de Lille. Pour chaque patient ayant une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane nous avons ensuite collecté les informations pour notre recueil de données dans le logiciel Sillage® du CHRU de Lille et le logiciel DxCare® du COL.

a. Recueil des données

Pour chaque patient inclus nous avons recueilli les données concernant la prise en charge oncologique, neurochirurgicale et endocrinienne, de la date d'inclusion jusqu'au 31 décembre 2016.

Sur le plan de la prise en charge oncologique et neurochirurgicale, nous avons collecté les données concernant le traitement de première ligne qui pouvait être de la chirurgie et/ou de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie.

Sur le plan de la prise en charge endocrinienne nous avons collecté les données concernant les patients qui ont reçu de la GH à des doses thérapeutiques dites de croissance. Nous n'avons pas collecté les données lorsque les patients recevaient de la GH à des doses métaboliques.

b. Définitions utilisées pour le recueil des données

Nous avons défini comme tumeur de la ligne médiane toute tumeur se développant au niveau du diencéphale (composé de la région hypothalamo-hypophysaire, de l'épiphyse, des deux thalamus et du troisième ventricule), du chiasma optique ou des nerfs optiques.

Nous avons considéré comme traitement de première ligne tout traitement débuté dans l'année suivant le diagnostic de TC, que ce diagnostic ait été prouvé ou non sur le plan anatomopathologique.

Si les patients n'étaient pas opérés, la date du diagnostic correspondait à la date de la première imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ayant montré la présence de la lésion tumorale.

Si une biopsie initiale était réalisée, la date du diagnostic correspondait à la date de la biopsie et non à la date de l'IRM.

Si les patients étaient opérés en première intention après l'imagerie, la date du diagnostic correspondait à la date de la chirurgie et non à la date de l'IRM.

La date de début du traitement oncologique correspondait, selon le traitement reçu par chaque patient, à la date de la chirurgie (exérèse complète ou partielle), de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. Si les patients recevaient une association de deux ou trois traitements, la date de début du traitement oncologique correspondait à la date du premier traitement reçu.

La date de fin de suivi correspondait à la date de la dernière IRM réalisée avant le 31 décembre 2016.

Pour tous les patients la date de rechute correspondait à la date de leur première rechute. La rechute était définie par toute réapparition de la tumeur ou progression du volume tumoral survenant en dehors de tout traitement oncologique pour les patients traités, ou au moins un an après le diagnostic pour les patients non traités.

La progression était définie par toute réapparition de la tumeur ou progression du volume tumoral en cours de traitement oncologique.

c. Fiche de recueil de données standardisée

Une fiche de recueil de données anonyme était créée pour l'étude. (Cf. Annexe 3)

Un accord auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) était demandé pour la réalisation de l'étude.

D. Analyse statistique

a. Analyse descriptive

Nous avons réalisé une analyse descriptive de la population de l'étude.

b. Analyse comparative

Nous avons ensuite réalisé une analyse comparative entre les patients traités par GH et les patients non traités par GH.

Les deux groupes ont été comparés à partir des un an de fin de traitement oncologique ou des un an de la date du diagnostic en cas de surveillance simple.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 [SAS Institute Inc., Cary, NC 27513 USA]. Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à 5%. Les variables quantitatives ont été décrites par les médianes et les intervalles interquartiles et les variables qualitatives par les effectifs et les pourcentages.

Les incidences de l'utilisation de la GH et de la rechute des TC un an après l'arrêt du traitement oncologique de première ligne (ou un an après le diagnostic si aucun traitement n'était administré) ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. (32) Le lien entre les caractéristiques des patients au diagnostic et la survenue d'une rechute d'une part ; et le lien entre les caractéristiques des patients au diagnostic et l'utilisation de la GH d'autre part, ont été étudiés à l'aide du modèle de Cox.

Le rapport des risques instantanés (Hazard Ratio (HR)) a été calculé comme mesure d'association à partir des coefficients du modèle. L'hypothèse des risques proportionnels du modèle de Cox a été vérifiée en examinant pour chaque caractéristique les résidus de Schoenfeld.

Résultats

A. Caractéristiques de la population

a. Patients inclus et exclus

Nous avons collecté les données de 98 patients pris en charge au CHRU de Lille et au COL pour un gliome de bas grade de la ligne médiane avec un diagnostic entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2013. (Cf. Tableau I)

Nous avons exclu 29 patients : cinq patients par manque de données, six patients pour décès avant la fin du traitement de première ligne et 18 patients car le suivi ne se faisait pas exclusivement au CHRU de Lille et au COL.

b. Caractéristiques générales

Soixante-neuf patients ont été inclus : 49.3% étaient des filles et 50.7% des garçons. Le sex ratio (garçons/filles) était de 1, et l'âge médian au diagnostic était de 61 mois (26-108).

c. Type tumoral

Les tumeurs étaient majoritairement des astrocytomes pilocytiques (47.8%), puis des astrocytomes de grade II (7.2%), des oligoastrocytomes de grade II (5.8%) et des oligodendrogliomes de grade II (4.4%). Vingt-quatre patients (34.8%) avaient un diagnostic de GVO posé sur des arguments cliniques et d'imagerie, sans confirmation histologique.

Parmi ces vingt-quatre patients, 20 étaient atteints de NF1. Tous les GVO étaient considérés comme de probables astrocytomes pilocytiques.

Un seul patient, atteint de NF1 avec un diagnostic de GVO, avait une

confirmation histologique d'astrocytome pilocytique.

Il y avait au total 21 patients atteints de NF1 soit 30.4% de la population de l'étude.

Les diagnostics histologiques étaient tous établis à partir d'anciennes classifications OMS et pourraient donc être modifiés aujourd'hui par la nouvelle classification OMS de 2016.

d. Prise en charge oncologique

Cinquante-trois patients (76.8%) recevaient au moins un traitement (exérèse chirurgicale et/ou chimiothérapie et/ou radiothérapie). Seize patients (23.2%) ne recevaient pas de traitement de première ligne et bénéficiaient d'une surveillance simple.

Vingt-six patients avaient une exérèse chirurgicale (37.7%) : l'exérèse était complète pour sept patients (26.9%) et incomplète pour 19 patients (73.1%).

Une simple biopsie, à visée diagnostique et non thérapeutique, était réalisée chez 19 patients (27.5%).

Trente-huit patients recevaient de la chimiothérapie (55.1%).

Huit patients recevaient de la radiothérapie (11.6%) avec une dose médiane d'irradiation de 50.4 Grays (Gy) (50.2-52.2).

e. Rechutes, seconds cancers et décès

Trente-trois patients rechutaient (47.8%). L'âge médian lors de la première rechute était de 101 mois (67-148) soit 8 ans et 5 mois.

Deux patients avaient un second cancer (2.9%) :

- Un garçon sans antécédent de NF1 qui avait eu à l'âge de 5 ans et 1 mois un oligodendrogliome de grade II thalamique gauche pris en charge par exérèse chirurgicale complète seule. Quatre ans après on lui diagnostiquait un lymphome T médiastinal.
- Une fille atteinte de NF1 qui avait eu un GVO non biopsié, traité par chimiothérapie seule à l'âge de 10 ans et demi. On lui diagnostiquait une tumeur cervicale un an et demi après la fin de sa chimiothérapie, l'examen anatomopathologique après exérèse chirurgicale concluait à un hamartome.

Quatre patients décédaient (5.8%) :

- Une patiente décédait d'une rechute tumorale après 7.5 ans de rémission.
- Une patiente décédait, après 7 ans de rémission, des complications d'un hématome frontal avec inondation ventriculaire dans le cadre d'une angiopathie post-radique. Cela survenait 9 ans après la radiothérapie.
- Une patiente décédait dans les sept mois suivant le diagnostic, d'une rechute précoce.
- Un patient rechutait après neuf mois de rémission et décédait d'une progression tumorale dans les dix mois suivant la rechute.

f. Prise en charge endocrinologique

Quarante-huit patients (69.6%) étaient vus en consultation par un endocrinologue pédiatre, dans un délai médian de 13 mois (4-37) suivant le diagnostic, pour évaluation des fonctions hypothalamo-hypophysaires et notamment de la croissance. Vingt-six patients (54.2%) étaient vus après la fin

du traitement oncologique et 22 patients (45.8%) pendant le traitement oncologique.

Tableau I : Caractéristiques des enfants pris en charge pour une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane au CHRU de Lille et au COL entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2016

	n	%
Population :		
Totale	69	-
Filles	34	49.3
Garçons	35	50.7
NF1	21	30.4
Type tumoral :		
Astrocytome pilocytique	33	47.8
Astrocytome grade II	5	7.2
Oligoastrocytome grade II	4	5.8
Oligodendrogliome grade II	3	4.4
GVO (sans histologie)	24	34.8
Prise en charge :		
Chirurgie :	45	65.2
Biopsie	19	27.5
Exérèse complète	7	10.2
Exérèse incomplète	19	27.5
Chimiothérapie	38	55.1
Radiothérapie	8	11.6
Traitement par GH	15	21.7
Rechute	33	47.8
Second cancer	2	2.9
Décès	4	5.8

g. Patients traités par hormone de croissance

i. Caractéristiques générales

Quinze patients recevaient un traitement substitutif par GH (21.7%) (Cf. Tableau II) : six filles (40%) et neuf garçons (60%).

Deux patients (13%) étaient atteints de NF1.

Huit patients (53.3%) avaient un astrocytome pilocytique et trois patients (20%) un astrocytome de grade II. Quatre patients (26.7%) n'avaient pas de confirmation histologique de leur diagnostic. Ils avaient tous un GVO que l'on considérait comme un astrocytome pilocytique.

L'âge médian au diagnostic était de 69 mois (27.5-109) soit cinq ans et neuf mois.

ii. Prise en charge oncologique

Cinq patients étaient traités par chimiothérapie seule ; quatre patients par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie ; trois patients par chimiothérapie et radiothérapie ; un patient par chirurgie et chimiothérapie et un patient par chirurgie seule.

Un patient ne recevait pas de traitement oncologique.

iii. Modalité de prescription de l'hormone de croissance

L'âge médian au début du traitement par GH était de 150 mois (127.5-164.5) soit 12 ans et 6 mois.

Le traitement par GH était débuté après une durée médiane de 33 mois (24-88) après le dernier traitement oncologique, soit 2 ans et 9 mois.

La durée médiane du traitement par GH était de 20 mois (11-39), et la dose médiane de 33 µg/kg/j (31-37).

iv. Récidive tumorale

Neuf patients recevaient un traitement par GH et rechutaient : pour huit patients (N° 20, 21, 32, 33, 35, 55, 60, 63) la première rechute survenait avant la mise en route du traitement par GH et pour un patient (N°53) la première rechute survenait après la mise en route du traitement par GH.

Pour trois patients (N° 53, 60, 63) une rechute survenait pendant le traitement par GH : deux patients étaient exclus de l'analyse comparative entre les deux groupes (le premier patient (N° 53) était exclu car la mise en route du traitement par GH se faisait avant les un an de fin de traitement oncologique de première ligne, et le deuxième patient (N° 63) était exclu car la première rechute survenait avant les un an de fin de traitement oncologique de première ligne et le traitement par GH était débuté après la première rechute).

Le dernier patient (N° 60) était inclus dans l'analyse comparative, mais la date de première rechute survenait avant la mise en route du traitement par GH.

Aucun patient recevant un traitement par GH ne développait de second cancer ou ne décédait.

Tableau II : Caractéristiques des patients traités par GH suite à une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2016, au CHRU de Lille et au COL

	Age au diagnostic (mois)	Sexe	NF1	Histologie	Traitement oncologique	Age début GH (mois)	Dose moyenne GH ($\mu\text{g/kg/j}$)	Durée GH (mois)	Taux moyen IFG1 (ng/ml) (percentile)	Rechute	Second cancer	Décès
N°19	90	M	Non	Astrocytome grade II	Non	185	48	47	-	Non	Non	Non
N°20	51	M	Oui	Astrocytome pilocytique	C	130	36	33	663 (90-95 ^{ème})	Non	Non	Non
N°21	24	F	Non	Astrocytome pilocytique	C + R	131	38	20	176 (<5 ^{ème})	Non	Non	Non
N°29	97	M	Non	Astrocytome grade II	C	150	32	12	-	Non	Non	Non
N°31	4	F	Non	Astrocytome grade II	C	114	22	*	474 (75-90 ^{ème})	Non	Non	Non
N°32	84	M	Non	Astrocytome pilocytique	C + R	162	29	40	727 (>95 ^{ème})	Non	Non	Non
N°33	13	F	Non	Astrocytome pilocytique	Chir + C + R	158	33	39	398 (10-25 ^{ème})	Non	Non	Non
N°35	36	M	Non	Astrocytome pilocytique	Chir + C + R	129	37	54	290 (<5 ^{ème})	Non	Non	Non
N°51	38	M	Non	Astrocytome pilocytique	C	164	37	*	508 (50-75 ^{ème})	Non	Non	Non
N°53	186	M	Non	Astrocytome pilocytique	Chir	196	31	11	-	Oui	Non	Non
N°55	79	M	Non	Astrocytome pilocytique	Chir + C + R	172	23	14	-	Non	Non	Non
N°58	16	F	Oui	Astrocytome pilocytique	C	126	41	*	-	Non	Non	Non
N°60	13	M	Non	Astrocytome pilocytique	Chir + C + R	165	36	7	619 (75-90 ^{ème})	Oui	Non	Non
N°63	38	F	Non	Astrocytome pilocytique	C + R	105	32	4	-	Oui	Non	Non
N°65	8	F	Non	Astrocytome pilocytique	Chir + C	122	33	*	473 (50-75 ^{ème})	Non	Non	Non

Calcul des percentiles de l'IGF1 sur le site : crmerc.aphp.fr

* : traitement par GH non interrompu au 31/12/2016

- : données manquantes

R : radiothérapie

Chir : chirurgie

C : chimiothérapie

M : masculin, F : féminin

NF1 : neurofibromatose de type 1

GH : hormone de croissance

B. Analyse comparative

a. Patients exclus et inclus

Pour l'analyse comparative entre les patients traités par GH et ceux non traités par GH, nous avons exclu 12 patients.

Dix patients dans le groupe sans GH : six patients pour rechute dans l'année suivant la fin du traitement oncologique, deux patients car la durée de suivi était de moins d'un an et deux patients car ils décédaient de leur cancer sans jamais être en rémission.

Deux patients dans le groupe GH : un patient (N°63) pour une rechute dans l'année suivant la fin du traitement oncologique et un patient (N°53) car la GH était débutée moins d'un an après la fin du traitement oncologique.

Cinquante-sept patients étaient inclus : 44 dans la groupe sans GH et 13 dans le groupe GH. (Cf. Tableau III)

b. Récidive tumorale

Seize patients (36.4%) rechutaient pour la première fois dans le groupe non traité par GH. Aucun des 13 patients traités par GH ne présentait de première rechute tumorale pendant le traitement par GH. Un patient (N°60) présentait une troisième rechute tumorale après l'instauration du traitement par GH.

Tableau III : Caractéristiques des patients pris en charge pour une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane au CHRU de Lille et au COL entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2016, et inclus dans l'analyse comparative

	Groupe sans GH		Groupe avec GH	
	n	%	n	%
Total	44		13	
Sexe :				
Féminin	23	52.3	5	38.5
Masculin	21	47.7	8	61.5
NF1	16	36.4	2	15.4
Tumeur :				
Astrocytome pilocytique	21	47.7	7	53.8
Astrocytome grade II	2	4.5	3	23.1
Oligoastrocytome grade II	2	4.5	0	0
Oligodendrogliome grade II	3	6.9	0	0
GVO (sans histologie)	16	36.4	3	23.1
Age :				
< 12 mois	4	9	2	15.4
>= 12 mois	40	91	11	84.6
Chirurgie :				
Aucune	16	36.4	3	23.1
Biopsie	10	22.7	5	38.45
Exérèse incomplète	11	25	5	38.45
Exérèse complète	7	15.9	0	0
Radiothérapie	5	11.4	0	0
Chimiothérapie	20	45.5	12	92.3

c. Courbes de survie

i. Survie sans récidive

Le taux de survie sans récidive était de 49.3% (IC 95% = 32.8-63.7) à 6.5 ans de suivi à partir des un an de fin de traitement. Au-delà, aucun patient ne récidivait. (Cf. Figure 2)

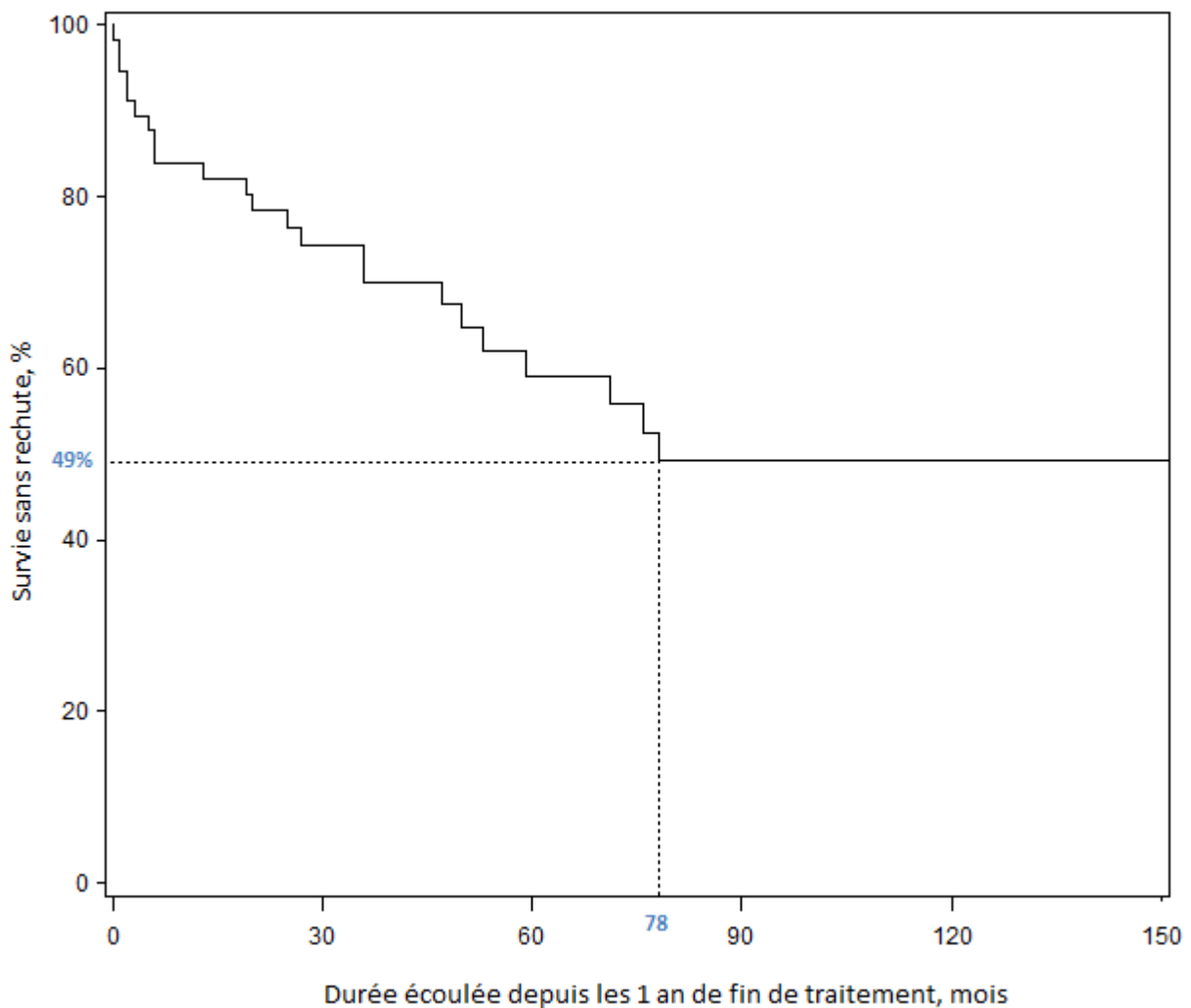


Figure 2 : Courbe de survie sans rechute en fonction du temps

La chimiothérapie était le seul facteur positivement associé au risque de rechute HR à 4.45, (IC 95 % = 1.5-13.1, $p = 0.0067$) Les autres facteurs (l'âge,

le sexe, la NF1, le type de tumeur, la radiothérapie, la chirurgie) n'étaient pas significativement associés à la rechute.

ii. Mise sous hormone de croissance

Le taux maximum de patients traités par GH était de 45.1% après 122 mois de suivi (à partir des un an de fin de traitement oncologique). Aucune mise sous GH n'était réalisée après 122 mois de suivi. (Cf. Figure 3)

Aucun des facteurs (âge, sexe, NF1, type de tumeur, chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) n'était significativement associé à l'utilisation de la GH.

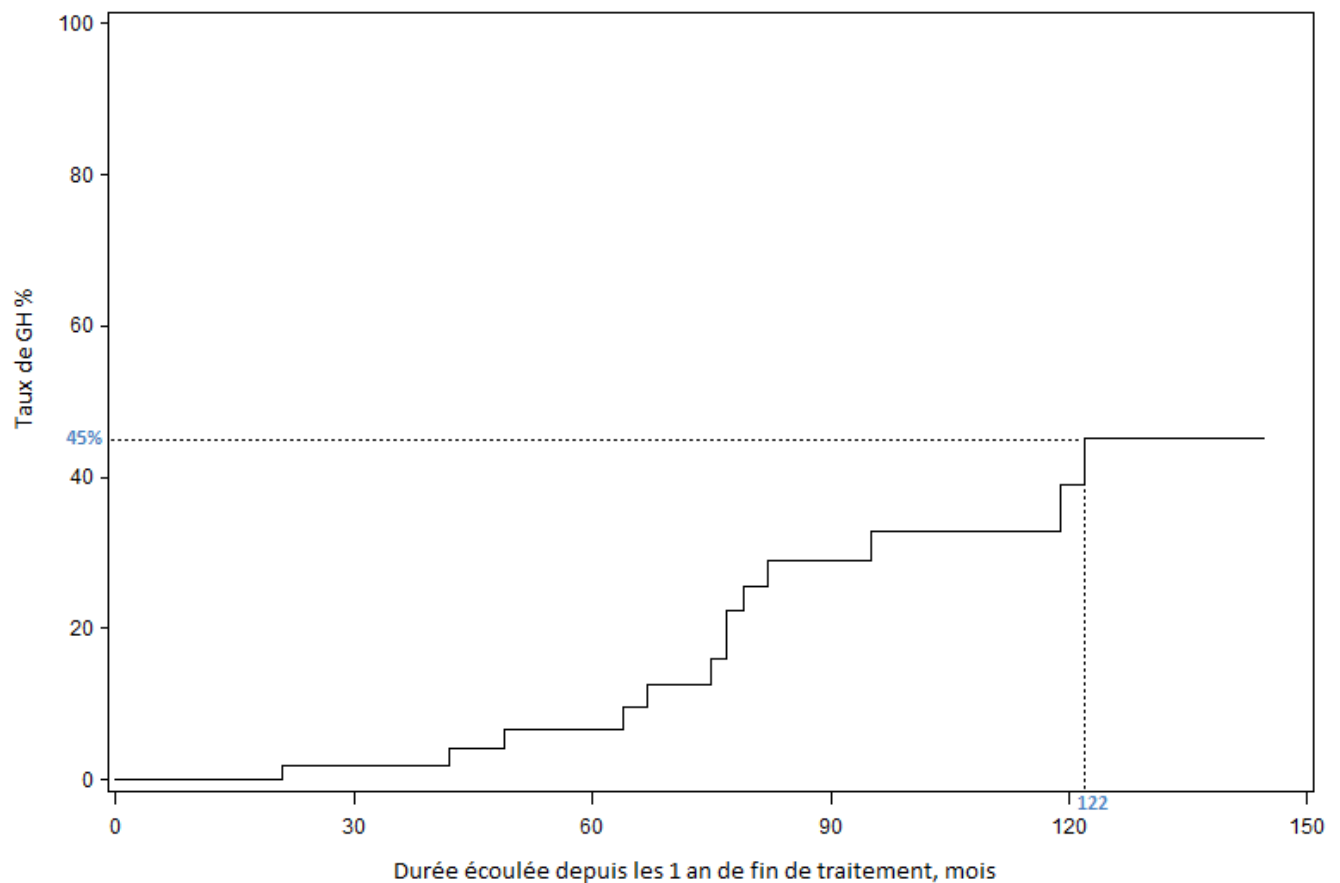


Figure 3 : courbe de mise sous GH en fonction du temps

Discussion

L'objectif de notre étude était d'étudier la relation de causalité entre le traitement par GH et la récurrence tumorale chez les enfants pris en charge pour une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane au CHRU de Lille entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2016. Nous avons inclus soixante-neuf patients, l'âge médian au diagnostic était de 5.08 ans et le sex ratio (garçons/filles) de 1. Trente-trois patients avaient un astrocytome pilocytique (47.8%) et 30.4% des patients étaient atteints de NF1. Les patients avaient un traitement oncologique dans 76.8% des cas, il s'agissait de chimiothérapie (55.1%), de chirurgie (37.7%) ou de radiothérapie (11.6%). Ces traitements pouvaient être associés. Une surveillance simple était réalisée dans 23.2% des cas. Pour 24 patients (34.8%) la prise en charge se faisait sans confirmation histologique initiale de la tumeur. Trente-trois patients rechutaient (47.8%) et quatre patients décédaient (5.8%).

Dans une étude rétrospective, *Upadhyaya et al.* ont examiné 25 enfants pris en charge pour une tumeur gliale de bas grade entre 1993 et 2013. L'âge médian au diagnostic était de 6 ans et le sex ratio (garçons/filles) de 1.08. Aucun patient n'était atteint de NF1. L'astrocytome pilocytique représentait 64% des TC. Dix-neuf patients étaient opérés (76%), 40% recevaient de la chimiothérapie et 36% de la radiothérapie, ces traitements pouvant être associés. Deux patients (8%) étaient pris en charge sans diagnostic histologique. Huit patients avaient une progression tumorale (32%) et aucun ne décédait. La survie sans rechute à 10 ans était de 71%. (33)

Par la suite *Upadhyaya et al.* ont recueillis les données de 87 patients décédés et pris en charge pour une tumeur gliale ou neurogliale de bas grade entre 1985

et 2015. Il y avait 26% d'astrocytomes pilocytiques, 41% d'astrocytomes de grade II et 8% d'oligoastrocytomes ou oligodendrogliomes. Trois patients étaient atteints de NF1 (4%). L'âge médian au diagnostic était de 7.7 ans et le sex ratio (garçons/filles) 1.7. (34)

Stokland et al. ont étudié 639 patients pris en charge pour un gliome de bas grade : 504 avaient une chirurgie (exérèse ou biopsie) (78.9%), et 135 étaient pris en charge sans confirmation histologique (21.1%). Il y avait 407 astrocytomes pilocytiques (63.7%) et 101 (15.9%) patients étaient atteints de NF1. L'âge médian au diagnostic était de 6.71 ans et le sex ratio (garçons/filles) de 0.96. Un traitement non chirurgical était réalisé chez 165 patients (25.8%) (chimiothérapie pour 68.5 % des patients et radiothérapie pour 31.5% des patients). Une surveillance simple était réalisée dans 74.2% des cas. Il y avait une première rechute chez 179 patients (28%) et 34 patients décédaient (5.3%). La survie sans rechute à trois et cinq ans était de 73% et 69.4%. (35)

Comparativement aux données de la littérature sur les tumeurs gliales de bas grade chez l'enfant, notre population était plus jeune au diagnostic et le sex ratio était sensiblement identique. (33–35)

La proportion d'astrocytome pilocytique était moins importante dans notre cohorte, mais la proportion de patients atteint de NF1 était plus grande. (33–35) Chez la majorité des patients atteints de NF1 il n'y avait pas de confirmation histologique du diagnostic. Or les patients atteints de NF1 sont à risque de développer des GVO (dont l'histologie est dans la majorité des cas celle d'un astrocytome pilocytique) et ce risque est plus grand avant l'âge de six ans. (36)

La chimiothérapie était le traitement oncologique le plus utilisé dans notre étude, alors que la chirurgie semblait être prédominante dans les autres cohortes

(33,35) même si *Stokland et al.* regroupaient les patients ayant eu une biopsie ou une exérèse tumorale.

Il y avait plus de rechute dans notre cohorte, mais la proportion de décès était identique à celle retrouvée par *Stokland et al.*. (35)

Cinquante-sept patients étaient inclus dans l'analyse comparative : 44 dans le groupe non traité par GH et 13 dans le groupe traité par GH. Aucun des patients traités par GH ne présentait de première récurrence tumorale et 16 patients du groupe contrôle rechutaient.

Le taux de survie sans rechute était de 49.3% à 6.5 ans de suivi (à partir des un an de la fin du traitement oncologique).

La survie sans rechute dans notre étude était moins bonne que celle rapportée dans la littérature. (33,35)

La chimiothérapie était le seul facteur significativement associé au risque de rechute.

A. Etiologies des déficits en hormone de croissance chez les enfants traités pour une tumeur cérébrale

Les enfants pris en charge pour une TC sont à risque de déficit en GH. Ce déficit en GH peut être une conséquence de la localisation tumorale, notamment en cas de tumeurs de localisation diencephalique (37,38), mais aussi secondaire au traitement oncologique. (6,7,38–45)

Le déficit en GH est principalement secondaire à la radiothérapie (37,40–45) ou à la chirurgie. La chimiothérapie jouerait également un rôle. (39,46–48)

a. Rôle de la radiothérapie dans le déficit en hormone de croissance

L'utilisation de la radiothérapie pour le traitement des enfants porteurs d'une TC a beaucoup évolué durant les trente dernières années. La meilleure connaissance des effets secondaires tardifs de la radiothérapie, notamment au niveau cognitif et endocrinien, a conduit à tenter de limiter son emploi chez les enfants les plus jeunes. Alors que la radiothérapie reste une arme thérapeutique indispensable pour obtenir la guérison de la plupart des patients atteints de gliome de haut grade, de tumeur tératoïde et rhabdoïde atypique (ATRT) ou encore de médulloblastome, la mise en évidence d'une chimiosensibilité de certains gliomes de bas grade a conduit à limiter son emploi dans cette indication. La stratégie thérapeutique actuelle tente donc d'éviter son emploi chez les plus jeunes ou au minimum de différer son utilisation à un âge pour lequel les séquelles notamment cognitives sont moins importantes.

Ainsi l'évolution de ces pratiques peut-elle rendre difficile l'interprétation des données disponibles dans la littérature, notamment pour ce qui concerne les séries les plus anciennes. Quoi qu'il en soit, la radiothérapie est administrée principalement chez l'enfant de plus de cinq ans, dans environ 70% des TC. (1)

Son impact sur les fonctions endocriniennes dépend naturellement du champ de radiothérapie utilisé ainsi que de la dose administrée. Lors d'un traitement par radiothérapie, l'hypothalamus apparaît plus radiosensible que l'hypophyse (Cf. Figures 4 et 5). (6,7,48)

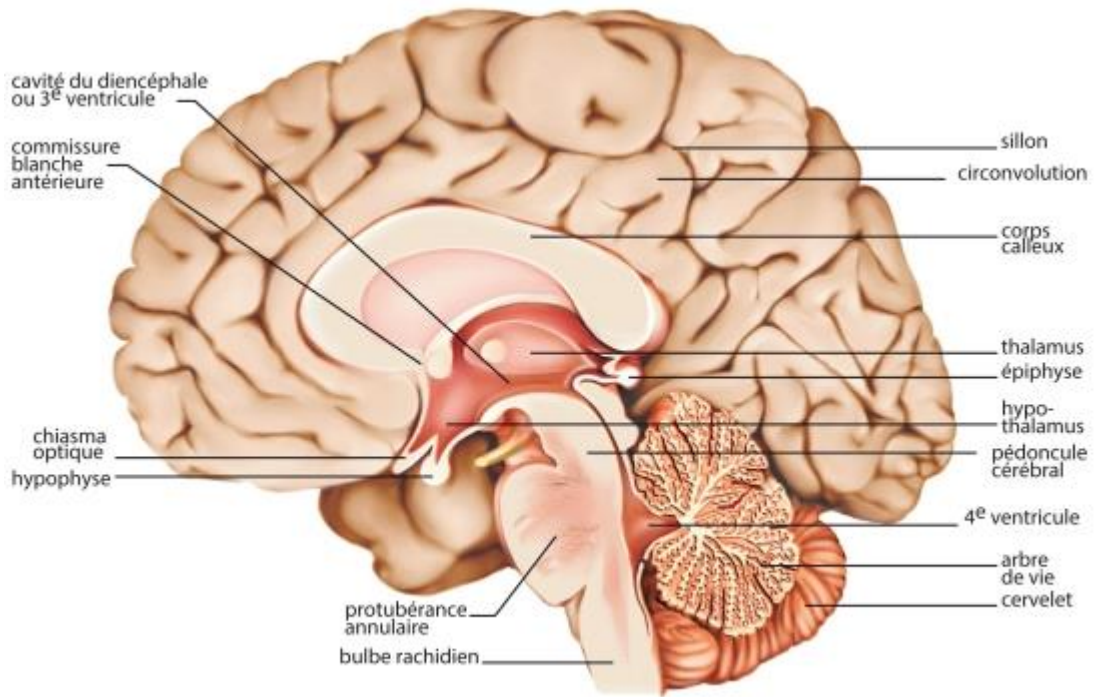


Figure 4 : Coupe sagittale du cerveau passant par la ligne médiane.
Archives Larousse

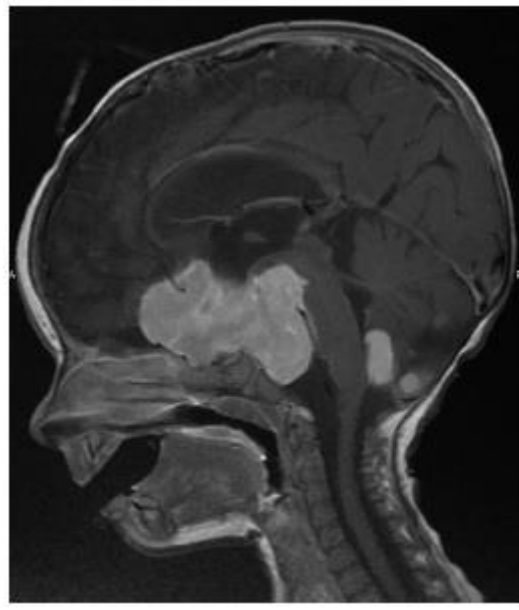


Figure 5 : IRM en coupe sagittale d'une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane chez un enfant de cinq ans

L'équipe d'endocrinologie pédiatrique du Kremlin-Bicêtre observait ainsi fréquemment dans leur pratique, que chez les patients ayant eu une irradiation crânienne il y avait une réponse anormale au test de stimulation de la GH par

l'arginine ou par l'hypoglycémie insulinique (qui stimulent la sécrétion hypothalamo-hypophysaire), alors que la réponse était normale au test *Growth Hormone-Releasing Hormone* (GH-RH) qui stimule spécifiquement la sécrétion hypophysaire (Cf Figure 6). (6) Il n'y avait pas de précision sur la tumeur primitive pour laquelle la radiothérapie avait été réalisée.

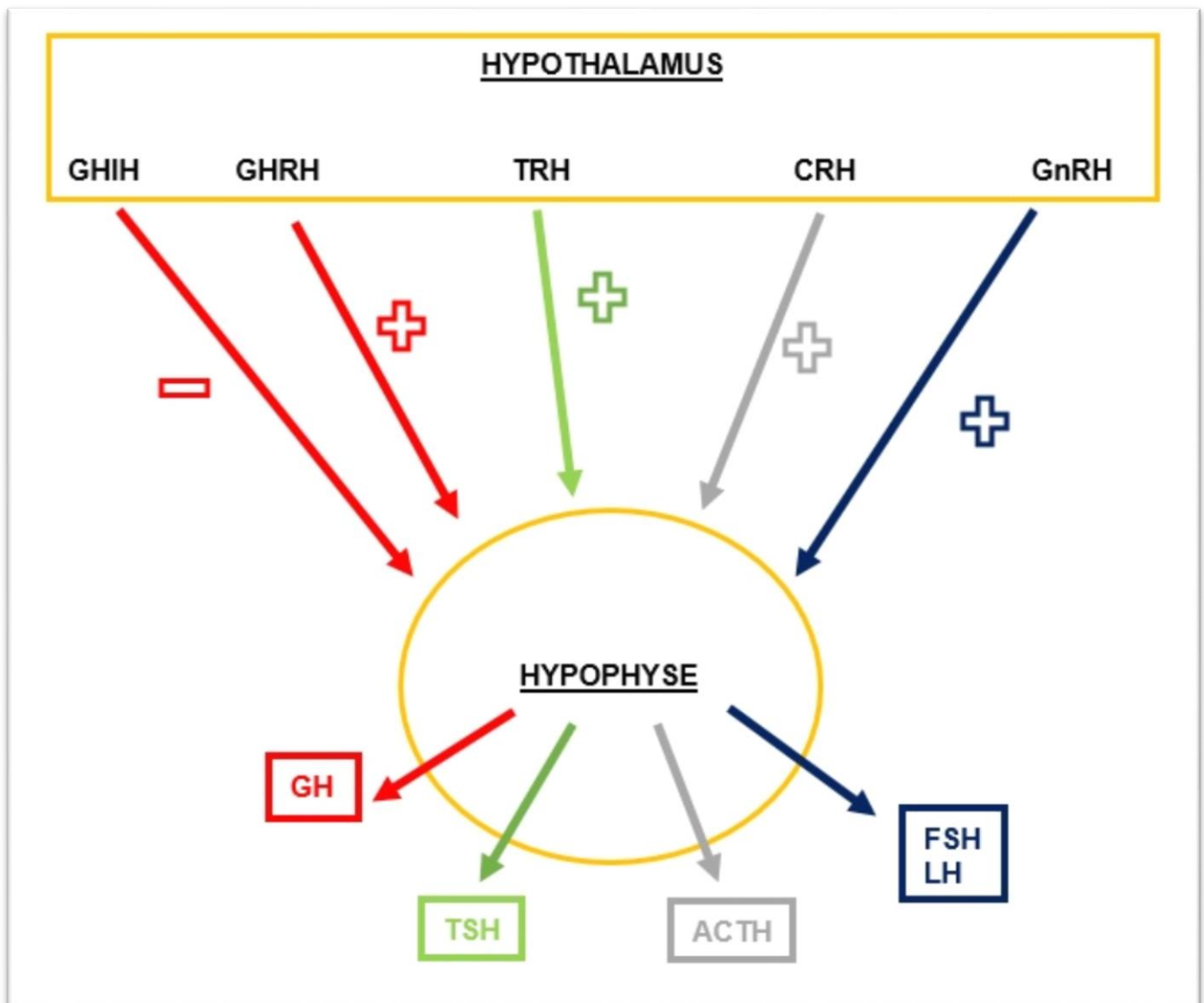


Figure 6 : Schématisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire

GHIH : Growth Hormone-Inhibiting Hormone, **GHRH** : Growth Hormone-Releasing Hormone, **TRH** : Thyrotropin-Releasing Hormone, **CRH** : Corticotropin-Releasing Hormone, **GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone

Duffner et al. ont évalué les fonctions hypothalamo-hypophysaires avant et après radiothérapie chez 11 patients âgés de 4 à 16 ans ayant reçu une irradiation cérébrale entre 54 et 60 Gy pour différentes TC. Avant le traitement il n'y avait pas d'atteinte hypothalamo-hypophysaire connue. Six mois après la radiothérapie il y avait un déficit en GH chez neuf patients (81.8%). La fonction thyroïdienne (TSH et T4L), la prolactine, la cortisolémie et la fonction gonadotrope (FSH et LH) étaient normales à six mois et un an après la radiothérapie. (49) Ces données étaient en faveur d'une atteinte isolée de l'axe somatotrope pour des doses inférieures à 60 Gy.

Constine et al. ont évalué les fonctions endocriniennes chez 32 patients âgés de 6 à 65 ans, deux à 13 ans après une irradiation cérébrale ou craniospinale pour une TC n'impliquant pas la région hypothalamo-hypophysaire. Pour la fonction thyroïdienne une irradiation à des doses plus élevées (notamment au-delà de 50 Gy) était associée à des taux plus bas d'hormones thyroïdiennes (T4L et T3L), $p < 0.001$ et $p = 0.002$ respectivement, et à un taux de TSH (sécritée par l'hypothalamus) diminué ($p = 0.04$). Pour la fonction corticotrope, les 11 patients qui avaient une réponse anormale au test de stimulation de la synthèse de l'ACTH hypophysaire avaient tous reçu une irradiation cérébrale au-delà de 50 Gy. Il y avait une corrélation inverse entre la dose d'irradiation reçue et la réponse au test ($p < 0.001$). L'atteinte des autres axes hypothalamo-hypophysaires apparaissait corrélée à des doses d'irradiation cérébrale au-delà de 50 Gy. (50)

Shalet et al. mettaient en évidence, deux ans après la radiothérapie, un déficit en GH chez 37 enfants parmi 56 ayant reçu une irradiation cérébrale (39 pour une TC non localisée dans la région hypothalamo-hypophysaire et 17 dans le cadre d'une irradiation corporelle totale pour une leucémie aiguë). Les patients

avec un déficit en GH avaient tous reçu une dose d'irradiation supérieure à 29 Gy, sauf un chez qui la dose était inférieure à 29 Gy. (45)

Gan et al. ont étudié les complications endocrinologiques chez 166 patients traités pour un gliome de bas grade de la région hypothalamo-hypophysaire. La radiothérapie était significativement associée à la présence d'un déficit en GH, HR à 5.76 (IC 95% = 2.93-11.32, $p < 0.001$). (41)

Collett-Solberg et al. ont étudié les séquelles endocriniennes chez 50 enfants suivis pour un gliome du chiasma ou un gliome hypothalamique. Le traitement par radiothérapie était significativement associé au déficit en GH ($p < 0.05$). (42)

Armstrong et al. ont réalisé une étude rétrospective sur 361 enfants suivis pour une tumeur gliale de bas grade. Le déficit en GH était significativement associé aux tumeurs localisées au diencéphale (HR à 3.5, IC 95% = 1.6-7.7) et au traitement par radiothérapie (HR à 3.9, IC 95% = 1.9-8.2). (37)

Pour 76 enfants la tumeur était localisée dans la région hypothalamique ou chiasmatique. Chez ces 76 enfants, après 15 ans de suivi depuis le diagnostic, l'incidence cumulée de déficit en GH était de 57.9 % (IC 95% = 39.9-75.9) chez les enfants n'ayant pas eu de progression tumorale et de 62.3% (IC 95% = 45.4 - 100) chez les enfants avec une progression tumorale. (37)

Ces études confirmaient l'existence de déficits endocriniens après radiothérapie. Lors d'irradiation avec des doses entre 30 et 50 Gy il y avait fréquemment un déficit isolé en GH, et pour des doses au-delà de 50 Gy les autres axes hypothalamo-hypophysaires étaient atteints. (45,49,50)

Les cellules hypothalamo-hypophysaires n'ont pas toutes la même sensibilité aux radiations ionisantes, les plus sensibles étant les cellules somatotropes, puis les

cellules gonadotropes, ensuite les cellules corticotropes et enfin les cellules thyroïdiques. (48)

Le déficit en GH est donc le plus fréquent et le premier à apparaître après une irradiation cérébrale. (37,41,42,45,49)

La progression tumorale, par le traitement oncologique supplémentaire qu'elle implique semblerait augmenter le risque de déficit en GH. (37)

Schmiegelow et al. ont montré dans une étude rétrospective de 73 patients de moins de 15 ans ayant reçu une irradiation cérébrale ou craniospinale pour une TC (dont 31 astrocytomes et 22 médulloblastomes), une corrélation inverse significative entre la dose biologique effective reçue lors de la radiothérapie cérébrale et le pic de GH au test de stimulation ($p < 0.0001$). (44) Le délai écoulé depuis la radiothérapie était inversement corrélé au pic de GH lors des tests de stimulation ($p = 0.05$). (44)

Adan et al. ont comparé les pics de GH lors d'un test de stimulation chez 90 patients suivis pour un déficit en GH secondaire à de la radiothérapie cérébrale reçue dans l'enfance pour une leucémie (28 patients), un médulloblastome (22 patients), un GVO (19 patients), un astrocytome (4 patients), un rétinoblastome (10 patients) et d'autres TC (7 patients). Il y avait une corrélation négative significative entre le pic de GH au test de stimulation et la dose d'irradiation totale ($p < 0.001$), et entre le taux d'IGF1 et la dose d'irradiation totale ($p = 0.0001$). (43)

Clayton et al. ont évalué la fonction somatotrope chez 82 patients survivants d'un cancer pédiatrique, ayant reçu au niveau de la région hypothalamo-hypophysaire une irradiation entre 27 et 47.5 Gy. Les patients avec les plus fortes doses d'irradiation étaient les plus à risque de déficit en GH ($p = 0.007$), et la

fréquence du déficit en GH augmentait avec le temps écoulé depuis l'irradiation cérébrale ($p = 0.03$). (51)

Pour *Shalet et al.* il y avait une corrélation inverse entre la dose totale d'irradiation et le pic de GH au test de stimulation ($p = 0.002$). (45)

Le déficit en GH était donc d'autant plus important que la dose reçue lors de la radiothérapie était élevée. Et le risque de développer un déficit en GH augmentait avec le temps écoulé depuis la fin de la radiothérapie. (Cf. Figure 7)

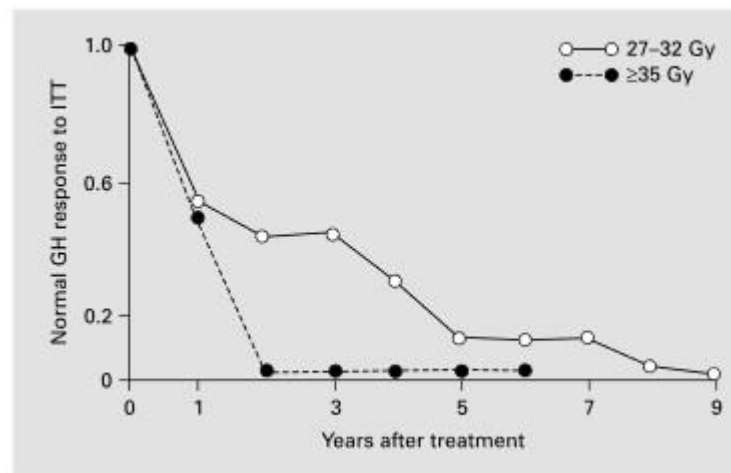


Figure 7 : Incidence du déficit en GH chez les patients recevant une irradiation cérébrale pour une tumeur cérébrale en fonction de la dose reçue et du temps écoulé depuis la radiothérapie. D'après *Clayton et al.* Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency (51)

Shalet et al. ont également mis en évidence que l'âge lors de la radiothérapie jouait un rôle, avec un déficit en GH moins fréquent chez les enfants âgés de plus de 13 ans lors de l'irradiation ($p = 0.001$). (45)

Au contraire, pour *Adan et al.* il n'y avait pas de corrélation entre le déficit en GH et l'âge lors de la radiothérapie. (43)

Dans notre étude, sept patients traités par GH avaient un antécédent d'irradiation cérébrale. La dose d'irradiation moyenne était de 49.6 Gy. Cet

effectif était trop faible pour établir un lien de causalité entre le traitement par radiothérapie et le déficit en GH.

Il paraît donc important de surveiller la croissance staturo-pondérale de tous les enfants suivis pour une TC, et une évaluation par un endocrinologue pédiatre apparaît nécessaire après tout traitement oncologique d'une TC.

Dans notre étude 69.6% des patients étaient évalués par un endocrinologue. Vingt et un patients n'étaient pas vus en consultation d'endocrinologie (et donc ne recevaient pas de traitement par GH) dont douze qui avaient eu un traitement oncologique : deux patients avaient été traités par radiothérapie seule à la dose respective de 50.4 Gy et 25.7 Gy ; deux patients avaient été traités par chimiothérapie et chirurgie (exérèse complète pour le premier patient et exérèse incomplète pour le deuxième patient) ; sept patients avaient été traités par chirurgie (six exérèses complètes et une exérèse incomplète) et un patient par chimiothérapie seule.

Parmi ces douze patients deux rechutaient : un patient traité par radiothérapie (50.4 Gy) et un patient traité par exérèse complète.

b. Rôle de la chimiothérapie dans le déficit en hormone de croissance

L'effet de la chimiothérapie sur l'axe somatotrope peut être expliqué par trois hypothèses :

- Une potentialisation des lésions radio-induites au niveau hypothalamo-hypophysaire **(46)**
- Une altération de la synthèse hépatique d'IGF1 **(47)**
- Une altération de l'action de l'IGF1 au niveau de la plaque de croissance osseuse (localisée dans la région épiphysaire). **(48)**

Gurney et al. ont mené une étude cas-témoins chez les adultes survivants d'une TC pédiatrique. A cinq ans du diagnostic et après, les adultes ayant été traités pour une TC étaient plus à risque de déficit en GH, RR à 277.8 (IC 95 % = 111.1-694.9, $p < 0.001$). Parmi les 1607 patients étudiés, on notait 1066 gliomes ou astrocytomes, 343 médulloblastomes, 118 épendymomes et 80 autres tumeurs du système nerveux central. L'association de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie était significativement associée au déficit en GH (RR à 2.7, IC 95% = 1.8-4.0, $p < 0.001$) comparativement à l'association de la radiothérapie et de la chirurgie. (39)

Ainsi, les enfants survivants d'une TC qui présentent un déficit somatotrope peuvent avoir, du fait de leur jeune âge, un pronostic de taille finale défavorable et un traitement par GH peut être nécessaire.

Dans notre étude, parmi les 15 patients ayant reçu un traitement par GH, cinq patients avaient été traités par chimiothérapie seule, quatre patients par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie, trois patients par chimiothérapie et radiothérapie, un patient par chirurgie et chimiothérapie, un patient par chirurgie seule et un patient ne recevait pas de traitement oncologique. Donc chez ces 15 patients avant la mise en route d'un traitement par GH, 13 avaient reçu de la chimiothérapie, 7 de la radiothérapie et 6 avaient été opérés.

La chimiothérapie était le traitement le plus fréquemment retrouvé chez les patients avec un déficit en GH.

La proportion de patients sous GH augmentait progressivement avec le temps écoulé depuis la fin du traitement oncologique, avec un taux maximum à 45.1%

à 122 mois, soit 10.2 ans, de suivi (à partir des un an de fin de traitement oncologique).

Ces résultats étaient en corrélation avec les données de la littérature qui rapportaient une augmentation du déficit en GH avec le temps écoulé depuis la fin du traitement oncologique. Cependant pour *Duffner et al.* le taux de déficit en GH était supérieur à 80% à six et 12 mois après le traitement par radiothérapie. (49) La différence peut être expliquée par le fait que dans notre cohorte les patients n'étaient pas tous traités par radiothérapie et que les différentes études dont nous avons parlé traitent principalement du déficit en GH chez des patients irradiés.

Dans notre étude aucun des trois traitements (radiothérapie, chimiothérapie et chirurgie) n'était associé au traitement par GH et donc au déficit en GH. Cependant il existe un biais dans nos résultats. En effet, pour étudier l'association entre les différents traitements et la mise sous GH nous n'avons pris en compte que le traitement oncologique de première ligne. Or, plusieurs patients ont reçu un traitement par GH après plusieurs rechutes, et donc après plusieurs lignes de chimiothérapie.

B. Prescription de l'hormone de croissance

Dans notre étude 21.7% des patients recevaient un traitement par GH. Le traitement par GH était prescrit à la dose médiane de 33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ (31.5-37) soit 0.23 mg/kg/semaine, pour une durée médiane de 20 mois (11.5-38). L'âge médian de début était de 150 mois (127.5-164.5) soit 12 ans et 6 mois. Le traitement par GH était débuté après une durée médiane de 33 mois (24-88) après le dernier traitement oncologique, soit 2 ans et 9 mois.

Sklar et al. ont réalisé une étude sur 361 enfants qui recevaient un traitement par GH après la prise en charge d'un cancer pédiatrique, dont 172 patients avec une tumeur du système nerveux central (73 médulloblastomes, 68 tumeurs gliales, 15 épendymomes, 14 tumeurs germinales et deux autres tumeurs). L'âge médian de début de la GH était de 10 ans (3.1-20.8), pour une durée médiane de 4.6 ans (0.1-14). (25) Nous ne disposons pas des données sur la dose de GH administrée.

Pour les tumeurs gliales, *Darendeliler et al.* ont étudié les modalités de prescription de la GH chez 400 patients ayant un astrocytome ou un gliome. L'âge médian au début du traitement par GH variait entre 8 et 10.2 ans, et la dose médiane de GH était de 0.17 à 0.18 mg/kg/semaine. (52)

Dans l'étude d'*Ogilvy-Stuart et al.* 62 enfants étaient traités pour un déficit en GH radio induit après une tumeur pédiatrique (47 pour une TC (26 médulloblastomes, 6 épendymomes, 11 astrocytomes et 4 gliomes) et 15 pour une leucémie aiguë lymphoblastique). Le traitement par GH était débuté entre 2.4 et 9.1 années après la radiothérapie et la durée moyenne de traitement par GH était de 0.4 à 4.1 ans. La dose était de 0.17 mg/kg/semaine. (28)

Comparativement aux autres études, l'âge médian de début du traitement par GH et le délai écoulé depuis la fin du traitement oncologique étaient similaires.

La dose de GH prescrite dans notre étude était sensiblement supérieure à celle rapportée dans les études de *Darendeliler* (52) et *Ogilvy-Stuart* (28). Malgré des doses de GH plus importante il n'y avait pas de première récurrence tumorale lors du traitement, ce qui appuie les données déjà connues sur la sécurité du traitement par GH.

Cependant, nous avons inclus les patients à partir de la date du diagnostic et

non à partir de la date d'instauration du traitement par GH. La durée médiane de suivi du traitement par GH était donc plus courte que dans les différentes études qui incluaient les patients à partir du début du traitement par GH. (25,28,52)

Ainsi malgré des résultats encourageants, il paraît important de prolonger le suivi de nos patients pour s'assurer de l'absence de rechute tumorale à plus long terme.

C. Traitement par hormone de croissance et récurrence tumorale

Trois patients (N°53, 60, 63) ont rechuté pendant le traitement par GH, dont deux (N°53 et N° 63) qui n'ont pas pu être inclus dans l'analyse comparative des deux groupes. Un patient (N°60) inclus dans l'analyse comparative a présenté une troisième rechute après l'instauration du traitement par GH.

Aucun des patients inclus dans l'analyse comparative et recevant un traitement par GH n'a présenté de première rechute pendant le traitement par GH. Ce lien de causalité n'a donc pas pu être étudié. Cependant l'imputation de la GH seule dans la rechute de ces trois patients est discutable.

Le premier patient (N° 53) débutait le traitement par GH dix mois après la fin du traitement oncologique de première ligne, et il rechutait 11 mois après le début du traitement par GH. Or, le risque de récurrence tumorale est plus élevé dans les premières années suivant la rémission.

Le deuxième patient (N° 63) avait une première rechute dix mois après la fin du traitement oncologique de première ligne. Le traitement par GH était débuté deux ans et cinq mois après la fin du traitement de cette récurrence tumorale et la deuxième rechute survenait quatre mois après l'instauration du traitement par GH. Or l'existence d'une première rechute précoce est un facteur de risque de récurrence tumorale ultérieure.

Enfin, le troisième patient (N° 60) présentait deux récurrences tumorales, puis un traitement par GH était débuté quatre ans et neuf mois après le dernier traitement oncologique. La troisième rechute survenait six mois après l'instauration du traitement par GH. Or l'existence de deux récurrences tumorales augmente le risque d'une nouvelle rechute.

Nos résultats s'inscrivent dans la continuité d'autres études publiées précédemment.

Pour les tumeurs gliales plusieurs études ont obtenu des résultats en faveur de la sécurité du traitement par GH. (25–28)

Dans l'étude de *Sklar et al.* 361 enfants survivants d'un cancer pédiatrique (172 tumeurs du système nerveux central, 122 leucémies aiguës, 43 sarcomes, 39 rhabdomyosarcomes, 17 neuroblastomes et 7 autres tumeurs) recevaient un traitement par GH. Il n'y avait pas d'augmentation du risque de récurrence tumorale en cas de traitement par GH (RR de 0.98, IC 0.35-2.75, $p = 0.96$) chez les 68 patients ayant eu un astrocytome. (25)

Swerdlow et al. ont comparé la récurrence tumorale en fonction du traitement par GH chez les enfants ayant une TC. Parmi les 179 enfants traités par GH il y avait 94 médulloblastomes, 12 épendymomes, 36 astrocytomes, 17 gliomes et 20 autres tumeurs. Il n'y avait pas d'augmentation du risque de récurrence dans les astrocytomes (RR de 0.7, IC 95% = 0.3-1.4) et les autres tumeurs gliales (RR de 1, IC 95% = 0.3-3.0). (26)

Clayton et al. ont étudié la rechute tumorale chez des enfants survivants d'un cancer pédiatrique (14 médulloblastomes, huit gliomes, deux épendymomes, six leucémies et un lymphome) et présentant un déficit en GH radio-induit. Les résultats ne retrouvaient pas d'augmentation du risque de rechute au cours du

traitement par GH chez les patients traités pour un gliome. (27)

Dans l'étude d'Ogilvy-Stuart et al. 62 enfants survivants d'une tumeur pédiatrique (47 TC et 15 leucémies aiguës lymphoblastiques) recevaient un traitement par GH. Sept patients avec un astrocytome pilocytique, quatre patients avec un astrocytome non pilocytique et quatre patients avec une autre tumeur gliale recevaient un traitement par GH après deux ans de survie sans rechute. Seul un patient avec un astrocytome pilocytique rechutait. (28)

Dans notre étude, les 13 patients avec une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane et traités par GH ne présentaient pas de première récurrence tumorale. Nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature qui ne retrouvaient pas d'augmentation du risque de rechute en cas de traitement par GH des patients suivis pour une tumeur gliale.

Darendeliler et al. ont étudié spécifiquement les modalités de prescription de la GH chez les patients traités pour différentes TC. Ils ont collecté les données de 400 patients traités par GH après une tumeur gliale, 39 rechutaient et 361 n'avaient pas de récurrence tumorale. Les patients qui rechutaient étaient plus jeunes au diagnostic tumoral de 1.5 ans ($p = 0.021$) et à l'instauration du traitement par GH de 2.2 ans ($p < 0.001$). (52)

Le risque de récurrence tumorale lors du traitement par GH a été étudié dans d'autres TC.

Dans l'étude de *Sklar et al.* il y avait une diminution du risque de récurrence tumorale lors du traitement par GH pour l'ensemble des TC, RR de 0.31 (IC 95 % = 0.13- 0.77, $p = 0.01$). Si l'on regardait les résultats par sous type tumoral, il n'y avait que chez les 73 patients traités par GH après un

médulloblastome qu'il y avait une diminution significative du risque de récurrence tumorale, RR de 0.13 (IC 95% = 0.02-0.94 ; $p = 0.04$). (25)

Pour *Swerdlow et al.* il y avait une tendance à la diminution du risque de rechute chez les enfants traités par GH toutes TC confondues, RR de 0.6 (IC 95% = 0.4-0.9 ; $p < 0.05$) ; et spécifiquement pour les médulloblastomes, RR de 0.5 (IC 95% = 0.2-0.9 ; $p < 0.05$). (26) Chez les patients traités par GH 57 % des rechutes survenaient pendant le traitement par GH et 43% après le traitement. (26)

Dans l'étude d'*Ogilvy-Stuart et al.* pour les 47 TC (26 médulloblastomes, 6 épendymomes, 15 tumeurs gliales) et les 15 leucémies aiguës lymphoblastiques, il n'y avait pas d'augmentation du risque de récurrence tumorale en cas de traitement par GH, RR de 0.82 (IC 95% = 0.28-2.37). (28)

Pour *Clayton et al.* il n'y avait pas d'augmentation du risque de rechute au cours du traitement par GH chez les patients traités pour un gliome ou un médulloblastome. (27)

Packer et al. ont étudié la récurrence tumorale chez 545 enfants traités pour un médulloblastome. Il y avait 170 patients qui recevaient de la GH, et l'étude de la survie à deux, trois et cinq ans du diagnostic ne montrait pas d'augmentation du risque de récurrence tumorale en cas de traitement par GH. (24)

Indini et al. ont collecté les données de 65 enfants suivis pour un médulloblastome ou une tumeur neuroectodermique primitive (PNET) et traités pour un déficit en GH séquellaire au traitement oncologique. Il n'y avait pas de corrélation entre le traitement par GH et la récurrence tumorale, HR de 1.01 (IC 95% = 0.98- 1.03 ; $p = 0.36$). (53)

Rohrer et al. trouvaient des résultats similaires chez les enfants traités pour des craniopharyngiomes, des médulloblastomes et des épendymomes. (31)

Karavitaki et al. ont étudié le traitement par GH chez 32 patients (21 enfants et 11 adultes) ayant un craniopharyngiome. Le traitement par GH n'était pas retrouvé comme un facteur de risque prédictif de récurrence tumorale (HR de 0.309 ; $p = 0.06$). (23)

La sécurité du traitement par GH a été démontrée pour de nombreuses tumeurs, et son utilisation est même associée à un meilleur pronostic pour les médulloblastomes. (25,26)

Dans l'étude de *Darendeliler et al.* 1038 patients avec un craniopharyngiome, 655 patients avec un médulloblastome, 113 patients avec un épépendymome et 297 patients avec un germinome recevaient un traitement par GH. Chez les enfants avec un craniopharyngiome, 121 enfants rechutaient. Ils étaient plus jeunes au diagnostic tumoral de 1.4 ans ($p < 0.001$) et à l'instauration du traitement par GH de 1.8 ans ($p < 0.000$) que ceux qui ne récidivaient pas. Chez les enfants avec un médulloblastome, 31 rechutaient. Ils étaient plus âgés au diagnostic de 2.3 ans ($p < 0.0001$) et à l'instauration du traitement par GH de 1.1 an ($p = 0.004$) que ceux qui ne récidivaient pas. (52)

Pour les enfants suivis pour un épépendymome et un germinome il n'y avait pas de différence de rechute associée à l'âge au diagnostic et à l'instauration du traitement par GH. (52)

Le traitement par GH n'augmentait pas le risque de récurrence tumorale dans de nombreuses TC, dont les tumeurs gliales et les craniopharyngiomes. Il serait même un facteur protecteur dans les médulloblastomes. Cependant, un âge plus jeune au diagnostic et à l'instauration du traitement par GH augmentait le risque de récurrence tumorale dans les tumeurs gliales et les craniopharyngiomes. A l'inverse, un âge plus avancé au diagnostic et à l'instauration du traitement par

GH augmentait le risque de rechute dans les médulloblastomes.

Dans l'étude de *Sklar et al.* les patients avaient un âge médian au diagnostic de 3.5 ans (0-17.2) (25) alors que dans l'étude d'*Indini et al.* l'âge moyen au diagnostic était de 9.2 ans (29). Ces deux études ont étudié le lien entre le traitement par GH et la récurrence tumorale dans les médulloblastomes, et *Sklar et al.* retrouvaient une réduction du risque de récurrence tumorale. L'âge plus jeune dans l'étude de *Sklar et al.* peut être un biais expliquant ce résultat.

Le traitement par GH ne semblait donc pas être un facteur de risque de récurrence tumorale chez les enfants survivants d'une TC. Cependant, l'âge au diagnostic et à l'instauration du traitement par GH aurait une influence sur la récurrence tumorale. (52)

Dans notre étude, le seul facteur de risque de récurrence tumorale était le traitement par chimiothérapie (HR 4.45, IC 95% = 1.5-13.1, $p = 0.0067$).

Chez les patients traités par GH, les autres facteurs de risque de récurrence tumorale fréquemment retrouvés étaient la chimiothérapie, la radiothérapie et la persistance d'un résidu tumoral. (21,25)

a. **Physiopathologie de l'hormone de croissance**

Les interrogations, notamment de la part des patients et de leurs parents, qui existent sur l'association entre le traitement par GH et le risque de récurrence tumorale sont en lien avec la physiopathologie du mécanisme d'action de la GH. La GH est une hormone sécrétée au niveau de l'antéhypophyse par les cellules somatotropes. (12) Sa sécrétion est pulsatile et variable au cours du nyctémère. Elle est stimulée par la *Growth Hormone-Releasing Hormone* (GHRH) et la Ghréline, et inhibée par la somatostatine, l'IGF1 et les glucocorticoïdes. Sa demie

vie est de 10 à 15 minutes.

La fixation de la GH à son récepteur (GHR), présent dans de nombreux tissus (dont les hépatocytes et les chondrocytes), active la voie de signalisation JAK2/STAT5b : les protéines STAT au repos dans le cytoplasme sont phosphorylées par les tyrosines kinases JAK, et forment alors des dimères qui migrent vers le noyau où elles stimulent la transcription des gènes cibles. (54–56) (Cf. Figure 8)

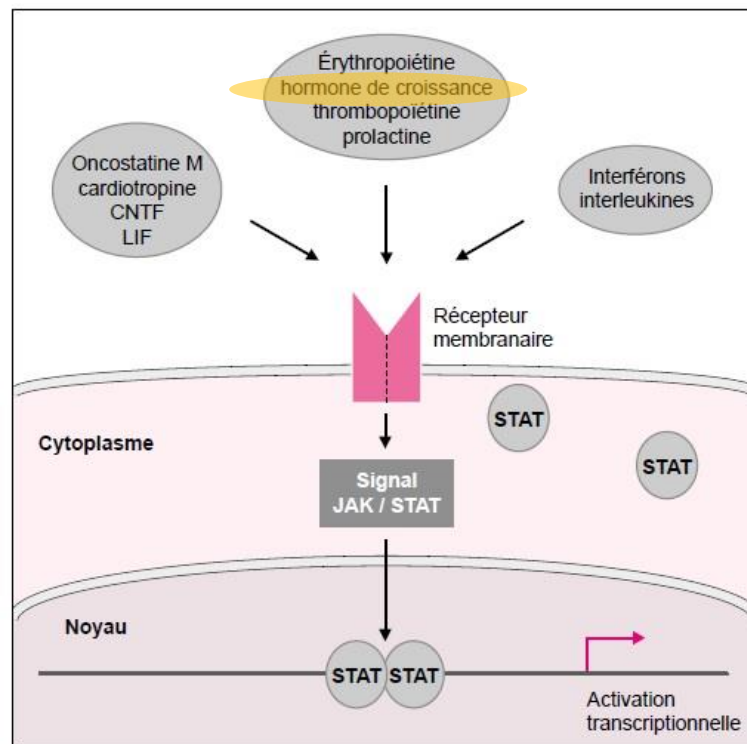


Figure 8 : Voie de signalisation de la GH. D'après Vignais et al. Protéines JAK et STAT dans la signalisation cellulaire (54)

L'action principale de la GH est la stimulation de la synthèse et de la sécrétion hépatique de la protéine IGF1. (12) L'IGF1 synthétisée par le foie est transportée à 99% sous forme liée à des protéines, les *IGF Binding Proteins* (IGFBP). L'IGFBP3 a le plus d'affinité pour l'IGF1 et transporte 75% de la forme liée.

La GH, en plus de stimuler la production d'IGF1, augmente les concentrations plasmatiques de l'IGFBP3 et de la sous unité labile acide (ALS), l'ensemble

formant un complexe ternaire (IGF1-IGFBP3-ALS) permettant une stabilisation et une augmentation de la demi vie de l'IGF1 à 16 heures. (12,57)

L'IGF1 est synthétisée pour 75% au niveau hépatique, mais il existe également une sécrétion d'IGF1 au niveau d'autres tissus où elle a une action autocrine et paracrine, comme au niveau de la plaque de croissance. (12,58)

L'IGF2 est synthétisée par le foie et par d'autres tissus, mais elle est moins dépendante de la GH que l'IGF1. (59)

L'IGF1 se lie à son récepteur (IGF1R) sous forme libre. IGF1R est un récepteur membranaire avec une activité tyrosine kinase, qui a une homologie structurale de 48% avec le récepteur de l'insuline. (60) Il lie préférentiellement l'IGF1, mais aussi l'IGF2 avec une moindre affinité. (58)

La fixation de l'IGF2 à son récepteur (IGF2R) n'active aucune voie de signalisation intracellulaire. Elle permettrait d'internaliser IGF2 dans la cellule pour diminuer sa concentration dans le plasma. (59,61)

La fixation de l'IGF1 à son récepteur entraîne l'activation des voies de signalisation PIK3-AKT-mTOR et RAS (Cf. Figure 9) qui par différents mécanismes permettent aux cellules étant entrées dans la phase G1 du cycle cellulaire de progresser dans la phase suivante, c'est-à-dire la phase S (phase de réplication de l'ADN). (Cf. Figure 10) Elle a donc un rôle dans la synthèse protéique, la différenciation et la prolifération cellulaire et le contrôle de l'apoptose. (12,59)

Or la voie de signalisation PIK3-AKT-mTOR est impliquée dans la cancérogénèse des tumeurs gliales de bas grade pédiatriques. (62)

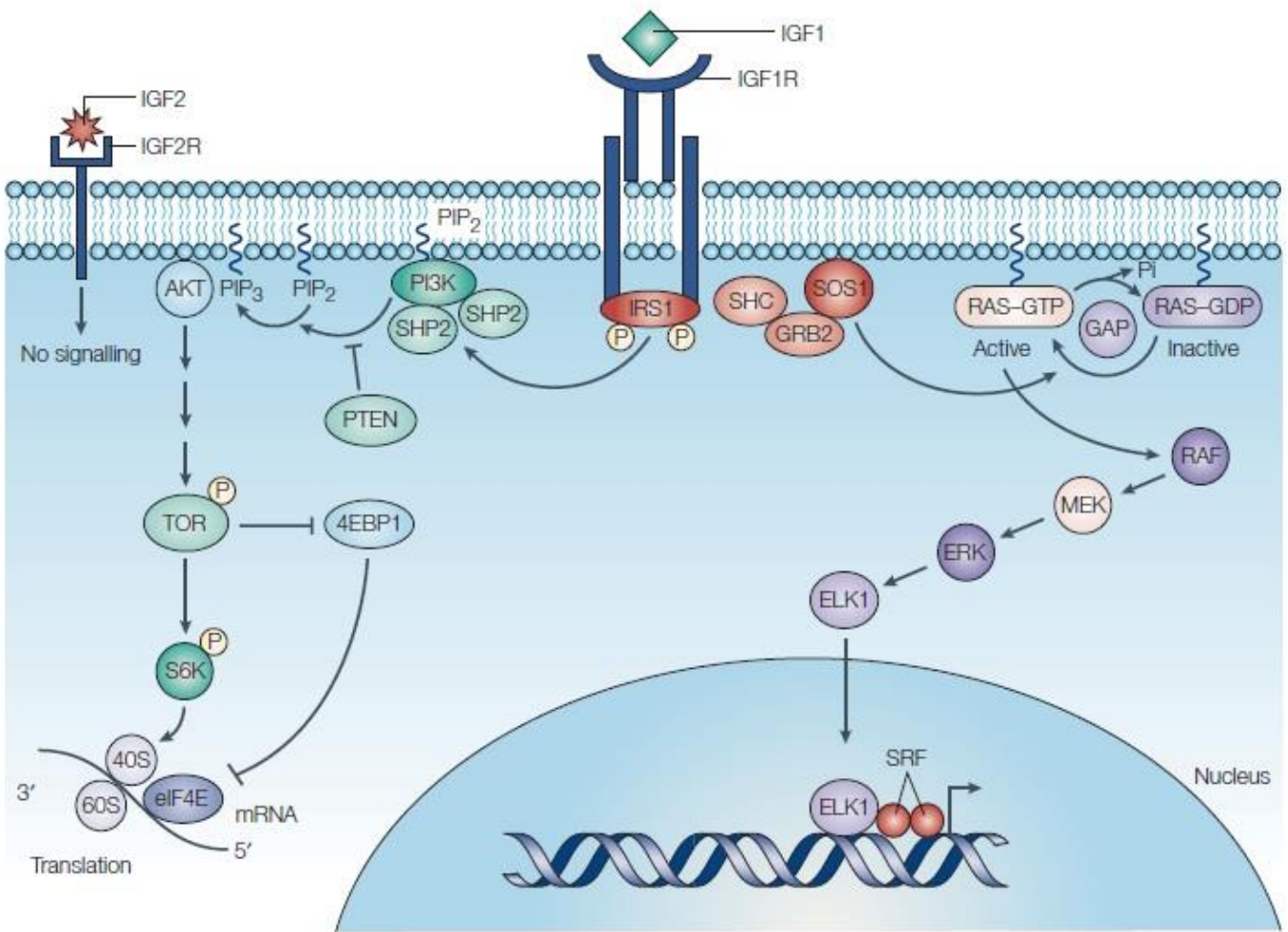


Figure 9 : Voie de signalisation de l'IGF1 et de son récepteur (IGF1R) (modifié d'après Pollak et al. Insulin-like growth factors and neoplasia (59))

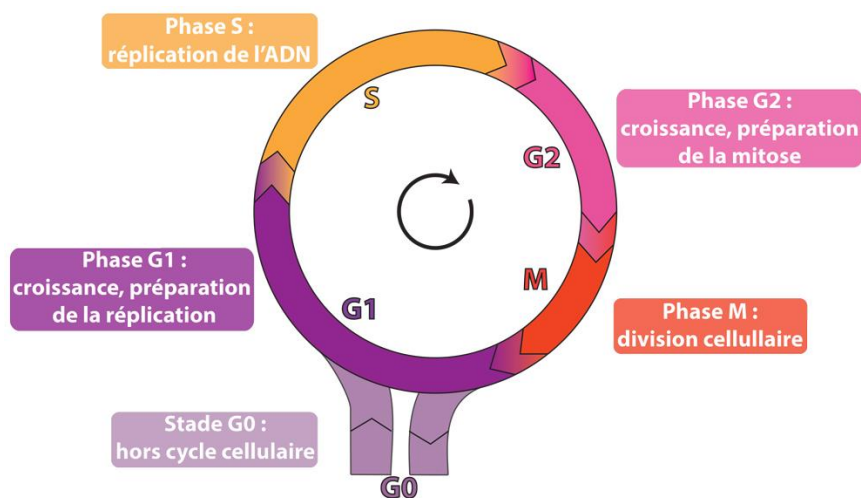


Figure 10 : Le cycle cellulaire (63)

La GH et l'IGF1 ont un rôle dans la croissance osseuse et tissulaire, et une

action au niveau du métabolisme glucidique, lipidique et protidique (12,61)

Au niveau osseux, le principal site d'action est la plaque de croissance, située dans la région épiphysaire des os longs. La GH stimule la croissance épiphysaire via l'action de l'IGF1 et de manière indépendante. L'IGF1 sécrétée par le foie a une action conjointe avec l'IGF1 sécrétée localement par les chondrocytes de la plaque de croissance. (12) L'IGF1 et la GH stimulent l'activité ostéoclastique et ostéoblastique permettant le renouvellement osseux, ainsi que la division cellulaire des chondrocytes avec formation d'os enchondral. Cela entraîne une croissance osseuse et une augmentation de la croissance linéaire de l'enfant.

(12)

Pour ce qui concerne le métabolisme lipidique, la GH et l'IGF1 à des doses modérées (10 µg/kg/min) (64) augmenteraient la lipolyse. A l'inverse des doses plus importantes d'IGF1 (jusqu'à 30 µg/kg/min) (65,66) stimuleraient la lipogénèse. (12,61)

Pour ce qui concerne le métabolisme protidique, la GH et l'IGF1 favorisent l'anabolisme protidique. La GH favoriserait la synthèse protéique en augmentant le transport des acides aminés dans les cellules et leur incorporation dans les protéines. L'IGF1 diminuerait la protéolyse. Ces deux actions conjointes augmentent donc la masse maigre et la masse musculaire. (12,61)

Pour ce qui concerne le métabolisme glucidique, la GH a une action hyperglycémiant en stimulant la néoglucogénèse et la glycogénolyse hépatique. A l'inverse, l'IGF1 a une action hypoglycémiant en augmentant la consommation de glucose et la sensibilité des tissus à l'insuline. (12,58,61)

b. **Hormone de croissance et risque de néoplasie**

En plus des interrogations sur le potentiel de la GH à stimuler la croissance de cellules tumorales préexistantes, il existe également un questionnement sur le risque de développer un cancer lors d'un traitement par GH.

Dans notre étude aucun patient traité par GH n'a développé de second cancer. Ce risque de néoplasie a précédemment été étudié chez les enfants traités par GH après une TC.

Dans l'étude de *Sklar et al.* il était constaté une augmentation du risque de second cancer chez les patients traités par GH, quel que soit le diagnostic tumoral initial, avec un RR de 3.21 (IC 95% = 1.88-5.46, $p < 0.0001$). Pour les 172 patients avec une TC (dont 73 médulloblastomes et 68 tumeurs gliales) le RR était de 2.34 (IC 95% = 0.96-5.70) mais non significatif ($p = 0.06$). Si l'on considérait uniquement les TC malignes (toutes les tumeurs à l'exception des méningiomes) l'augmentation du RR était moindre et non significative. (25) Cependant les voies de signalisation impliquées dans les tumeurs gliales et les médulloblastomes sont différentes, et cela peut être un biais de considérer les TC dans leur ensemble et non par sous-type spécifique.

Ergun-Longmire et al. ont prolongé le suivi de ces patients pendant cinq ans et il y avait une tendance à la diminution du sur-risque de développer un second cancer avec la durée de suivi, RR de 2.15 (IC 95% = 1.3-3.5, $p < 0.002$). (67) Le méningiome était le second cancer le plus fréquent chez ces patients (67), son développement était probablement radio-induit.

En effet, comme l'ont montré *Vinchon et al.* dans une cohorte de 522 enfants irradiés pour une TC, le méningiome était la deuxième TC radio-induite la plus fréquente après le cavernome avec un développement de nouveaux

méningiomes jusqu'à 18 ans après l'irradiation. (68)

Patterson et al. ont étudié, chez 448 patients survivants depuis cinq ans d'un cancer pédiatrique, le risque de développer un second cancer du système nerveux central. Le traitement par GH n'augmentait pas significativement le risque de développer un second cancer (méningiome, gliome ou autre TC). Le risque de développer un gliome était significativement augmenté en cas de radiothérapie cérébrale, avec une augmentation du risque chez les enfants les plus jeunes lors de la radiothérapie (âgés de moins de 10 ans) et chez ceux ayant reçu les plus fortes doses d'irradiation (supérieure à 45 Gy) ($p < 0.001$).

Le risque de développer un méningiome était significativement augmenté en cas de sexe féminin, RR de 1.8 (IC 95% = 1.3-2.6, $p < 0.001$), de jeune âge au diagnostic, avec chez les enfants de moins de quatre ans un RR de 4.8 (IC 95% = 2.1-11, $p < 0.001$), et de traitement par radiothérapie. Le risque était d'autant plus grand que la dose d'irradiation était forte (supérieure à 45 Gy) et que l'irradiation se déroulait à un jeune âge (avant 10 ans) ($p < 0.001$). La chimiothérapie avec les agents alkylants était un facteur protecteur (RR de 0.7, IC 95% = 0.5-1.0, $p = 0.03$), ce qui peut paraître paradoxal puisque les agents alkylants sont impliqués dans la survenue de leucémies secondaires.

Pour ce qui concerne les autres tumeurs du système nerveux central, les facteurs de risque de survenue étaient le sexe féminin ($p = 0.002$), le jeune âge au diagnostic, notamment les enfants de moins de 4 ans ($p < 0.001$) et la radiothérapie ($p < 0.001$). Pour la radiothérapie le risque était d'autant plus important que la dose d'irradiation était élevée (supérieure à 45 Gy), mais un âge plus jeune lors de l'irradiation n'augmentait pas le risque. (69)

Dans notre étude, aucun des patients traités par GH n'a développé de second

cancer. Deux patients ont développé un second cancer. Le premier était un garçon sans antécédent de NF1 qui avait eu à l'âge de 5 ans et 1 mois un diagnostic d'oligodendrogliome de grade II thalamique gauche pris en charge par exérèse chirurgicale complète. Il n'avait pas reçu d'autre traitement et quatre ans après on lui diagnostiquait un lymphome T médiastinal.

Le deuxième patient était une fille atteinte de NF1 qui avait eu un GVO non biopsié traité par chimiothérapie seule à l'âge de 10 ans et demi. On lui avait diagnostiqué un hamartome cervical un an et demi après la fin de sa chimiothérapie initiale, traité par chirurgie.

Notre faible nombre de patient ayant eu un second cancer doit être modéré par le fait que notre durée médiane de suivi était de 7.4 ans, alors que dans la pratique courante les enfants ont un suivi régulier jusqu'à 10 ans de rémission. Nous n'avons pas pu étudier les facteurs de risque de développer un second cancer, mais une prolongation du suivi pourrait modifier nos résultats.

Ce risque de néoplasie associé à la GH a déjà été mis en évidence pour différentes tumeurs solides, chez les adultes ayant des taux d'IGF1 dans les valeurs hautes de la normale. En effet, chez les patients avec des taux d'IGF1 plus élevés la division cellulaire serait légèrement plus rapide, et en cas d'anomalie génétique ces cellules auraient plus de chance de survie, grâce à l'action anti-apoptotique de l'IGF1. (70)

i. Cancer colorectal

Une étude prospective aux États-Unis a étudié sur 14 ans le risque de cancer colorectal chez l'homme. Chez les 193 patients ayant développé un cancer

colorectal l'IGF1 a été dosée et les taux comparés à ceux de 318 sujets contrôles. Les hommes avec un taux d'IGF1 dans les limites supérieures (quintile supérieur) avaient un risque plus de deux fois supérieur de développer un cancer colorectal (RR 2.51, IC 95% = 1.15-5.46, $p = 0.02$). (71)

Des résultats similaires ont été publiés chez la femme dans une étude prospective de six ans aux Etats-Unis. Il y avait une tendance à l'augmentation du risque de cancer colorectal chez les patientes ayant un taux d'IGF1 dans les limites hautes (tiers supérieur), RR de 2.18 (IC 95% = 0.94-5.08) mais cette augmentation n'était pas significative ($p = 0.10$). (72)

Dans ces deux études, un taux d'IGFBP3 dans les normes hautes était significativement associé à une diminution du risque de développer un cancer colorectal. (71,72)

A l'inverse trois études mettaient en avant une association significative entre des taux élevés d'IGFBP3 et le risque de développer un cancer rectal chez l'homme (73) ou un cancer colorectal dans les deux sexes (74) et chez la femme. (75)

ii. Cancer de la prostate

Chan et al. dans une étude prospective cas-témoins de 304 patients observaient une augmentation du risque de cancer de la prostate chez les patients ayant les taux d'IGF1 les plus élevés, RR de 4.32 (IC 95 % = 1.76- 10.60, $p = 0.001$). (76)

Sattin et al. obtenaient des résultats similaires dans une étude cas-témoins avec une augmentation du risque de cancer de la prostate chez les patients avec un plus haut taux d'IGF1 ($p = 0.02$) et d'IGFBP3 ($p = 0.03$). (77)

Cette association entre des taux plus élevés d'IGF1 et d'IGFBP3 et le risque

tumoral n'était pas retrouvée par *Woodson et al.* malgré une augmentation significative du taux d'IGF1 de 18% chez les patients développant un cancer de la prostate comparativement à une chute du taux d'IGF1 de 4% chez ceux qui n'en développaient pas ($p = 0.02$). (78)

iii. Cancer du sein

Hankinson et al. ont publié une étude prospective chez 1017 femmes aux États-Unis. Les 397 femmes qui ont développé un cancer du sein ont été comparées à 620 cas contrôles, en fonction de leur statut pré ou post ménopause. Chez les femmes en pré ménopause il y avait une augmentation significative du risque de cancer du sein pour celles ayant les taux d'IGF1 les plus hauts, RR de 2.88 (IC 95% = 1.21-6.85, $p = 0.02$). Ce risque était encore plus élevé chez les femmes de moins de 50 ans, RR de 7.28 (IC 95% = 2.40- 22, $p = 0.01$). (79)

Ces résultats étaient confirmés par *Toniolo et al.* qui retrouvaient chez les femmes de moins de 50 ans une augmentation du risque de cancer lorsque le taux d'IGF1 était plus élevé, Odd ratio (OR) de 2.30 (IC95% = 1.07- 4.94, $p = 0.03$). Ce risque était diminué en cas d'ajustement sur le taux d'IGFBP3, OR de 1.90 (IC 95% = 0.82-4.42). (80)

Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans une étude cas-témoins menée en Suède. Aucune association n'était retrouvée entre les taux d'IGF1 et d'IGFBP3 et le risque de néoplasie mammaire. (81)

Ces données étaient reprises dans deux méta analyses. Par *Pekic et Popovik* qui confirmaient l'association entre des taux d'IGF1 dans les quartiles supérieurs et le risque de cancer de la prostate, du sein, et du colon dans la population générale. (16) Et par *Renehan et al.* pour le cancer du sein chez les femmes pré-

ménopausées et pour le cancer de la prostate. (82)

Ces données sont cohérentes avec le mécanisme d'action de l'IGF1 qui stimule la division cellulaire et la croissance. Des taux plus élevés d'IGFBP3 augmenteraient la proportion d'IGF1 sous forme liée, et diminueraient ainsi l'IGF1 libre pouvant se fixer à son récepteur IGFR1. (72) Cependant, la liaison de l'IGF1 à l'IGFBP3 augmente sa durée de vie et augmenterait donc la proportion d'IGF1 pouvant se lier à IGFR1.

D. Courbes de survie

Dans notre étude, le taux de survie sans récurrence, chez tous les patients inclus dans la deuxième partie de l'étude, était de 49.3% à 6.5 ans de suivi après les un an de fin de traitement. Il n'y avait pas de rechute chez les patients suivis au-delà de 6.5 ans après les un an de fin de traitement. Le taux de survie sans récurrence chez les patients traités par GH n'a pas pu être étudié car aucun ne présentait de première rechute.

Notre taux de survie était relativement faible comparativement aux données de la littérature sur la survie dans les gliomes et les autres TC.

Darendeliler et al. retrouvaient un taux de survie sans récurrence de 69% après 9.1 an de suivi pour les tumeurs gliales traitées par GH. Les autres survies sans récurrence chez les patients traités par GH étaient de 63% à 10.3 ans de suivi pour les craniopharyngiomes, 71% à 7.4 ans de suivi pour les germinomes, 92% à 4.6 ans de suivi pour les médulloblastomes et 89% à 2.5 ans de suivi pour les épendymomes. (52)

Cependant nous avons étudié la survie chez tous nos patients qu'ils aient ou non été traités par GH, alors que l'étude de *Darendeliler et al.* n'a étudié la survie

que chez les enfants traités par GH. Or le traitement par GH est débuté chez les patients qui n'ont pas rechuté au minimum un à deux ans après la fin du traitement oncologique. Et le risque de récurrence tumorale est plus important dans les deux premières années suivant le traitement oncologique. L'étude de la récurrence tumorale uniquement chez les patients traités par GH peut donc constituer un biais de sélection.

De plus, nous avons limité l'inclusion aux tumeurs gliales de bas grade de la ligne médiane. Cette localisation rend l'exérèse tumorale souvent incomplète voire impossible. En effet dans notre étude seulement sept patients avaient une exérèse complète, pour les 62 autres : 19 avaient une exérèse incomplète et 43 n'étaient pas opérés. *Darendeliler et al.* ont inclus toutes les tumeurs gliales quelle que soit la localisation.

La localisation tumorale et la sélection de tous les patients qu'ils aient ou non reçu un traitement par GH, sont donc deux biais de sélection qui peuvent expliquer notre taux de survie plus faible.

Au regard de ces résultats le taux de survie chez les patients traités par GH apparaît donc meilleur quel que soit le type tumoral.

E. Les autres facteurs de risque de récurrence tumorale et de néoplasie

Le risque de récurrence tumorale ou de second cancer n'est pas uniquement associé à l'utilisation du traitement par GH.

Le risque de récurrence tumorale est bien sûr plus important dans les tumeurs de haut grade et dans les formes métastatiques au diagnostic, puisqu'il s'agit de

présentations diagnostiques d'emblée de haut risque.

Cependant certains traitements, comme la radiothérapie, pourraient également jouer un rôle dans la récurrence tumorale ou le développement de second cancer. (83–86)

Bowers et al. ont réalisé une méta analyse pour étudier le risque de second cancer du système nerveux central chez les enfants traités pour un cancer pédiatrique (leucémie ou tumeurs solides). L'incidence de second cancer du système nerveux central était 8.1 à 52.3 fois plus élevée chez les patients ayant eu un cancer pédiatrique en comparaison à la population générale, et presque tous ces patients avaient été exposés à une irradiation cérébrale. (84)

Dans une étude de cohorte, *Neglia et al.* ont étudié chez 14 361 patients survivants depuis cinq ans de différents cancers pédiatriques, la survenue d'un second cancer du système nerveux central. En cas de traitement par radiothérapie il y avait une augmentation du risque de développer un gliome (OR 6.78, IC 95% = 1.54-29.7) et un méningiome (OR 9.94, IC 95% = 2.17-45.6). Le développement des gliomes survenait plus précocement que celui des méningiomes (durée médiane de survenue après le diagnostic primitif de neuf ans versus 17 ans). Il y avait une corrélation linéaire entre la dose d'irradiation cérébrale reçue et le taux de second cancer : pour les gliomes l'excès de risque relatif (ERR) était de 0.33 (IC 95% = 0.07-1.71) par Gy et pour les méningiomes l'ERR était de 1.06 (IC 95% = 0.21-8.15) par Gy. L'ERR par Gy était plus important en cas d'irradiation avant l'âge de cinq ans dans les gliomes. Pour les méningiomes l'EER par Gy était plus important en cas d'irradiation à partir de l'âge de cinq ans. (83) Le type de tumeur primitive et la chimiothérapie n'étaient pas associés au risque de développer secondairement un méningiome ou un gliome. (83)

Meadows et al. montraient dans cette même cohorte une persistance de l'augmentation de l'incidence cumulée de second cancer après 30 ans de suivi. (86)

Dans l'étude de *Taylor et al.* qui incluait 17 980 patients survivants au moins cinq ans d'un cancer pédiatrique, 247 patients développaient secondairement une TC primitive (dont 137 méningiomes et 73 gliomes). Il y avait une association entre le traitement par radiothérapie et le risque de développer un méningiome, avec une augmentation linéaire du risque de méningiome en cas d'irradiation cérébrale ($p < 0.001$). Le risque de développer un méningiome était également associé à l'administration de chimiothérapie comme le Méthotrexate par voie intrathécale ($p = 0.001$). Il y avait une augmentation du risque de gliome en cas de radiothérapie cérébrale, avec un excès de risque absolu (ERA) à 3 (IC 95% = 2.1-3.8, $p = 0.008$). (85)

Felicetti et al. mettaient en évidence chez 90 patients survivants d'un cancer pédiatrique, 15 cas de méningiome. Seul le développement d'un second cancer autre qu'un méningiome était significativement associé au risque de développer un méningiome (OR 1.243 , IC 95% = 1.061-17.217 , $p = 0.042$). (87) Le sexe, l'âge au diagnostic et la radiothérapie n'étaient pas associés au risque de développer un méningiome. (87)

Il existe également des syndromes de prédisposition génétique où les patients ont un risque augmenté de néoplasie. Les patients atteints de NF1 ont un risque augmenté de développer des GVO, qui sont des tumeurs gliales de bas grade. (36,88,89)

Enfin, les tumeurs gliales de bas grade sont plus fréquentes chez l'enfant, avec notamment l'astrocytome pilocytique qui représente 15% des TC primitives de

l'enfant. (1,3)

Dans notre étude, la chimiothérapie était le seul facteur significativement associé au risque de récurrence tumorale. Ce résultat paraît cohérent, car les gliomes de bas grade de la ligne médiane qui nécessitent un traitement oncologique sont ceux ayant un pronostic défavorable par leur histologie ou leur localisation. De plus, la chimiothérapie était le traitement oncologique le plus utilisé dans notre étude.

F. Hypersécrétion tumorale d'hormone de croissance et neurofibromatose de type 1

a. Cas particuliers : tumeurs cérébrales et hypersécrétion d'hormone de croissance

Un patient, âgé de six mois n'a pas été inclus dans l'étude car il décédait avant la fin du traitement oncologique de première ligne. Il présentait un astrocytome pilocytique de localisation chiasmatique, sans contexte de NF1, associé à une hypersécrétion de GH. Sur le plan oncologique il bénéficiait de plusieurs lignes de chimiothérapie, entre 2001 et 2006. Sur le plan endocrinologique il recevait un traitement par Lanréotide (analogue de la somatostatine ou *Growth-Hormone-Inhibiting-Hormone* (GHIH), qui inhibe la sécrétion de GH) de 2001 à 2004. En raison de la progression tumorale constante, le patient était pris en charge en soins palliatifs en 2006 et décédait en 2007.

Des cas similaires d'hypersécrétion de GH ont déjà été décrits dans la littérature, notamment chez des patients porteurs de NF1 et atteints d'un GVO. (90,91)

Ces cas d'hypersécrétion de GH associée au développement de tumeur soulèvent la question du risque tumoral associé à la GH.

L'expression d'IGF1 et d'IGF2 dans le tissu cérébral sain a été mise en évidence par *Sandberg et al.* par une technique d'hybridation sur des fragments de tissu cérébral provenant de fœtus et d'adultes décédés. Les taux d'IGF1 étaient supérieurs à ceux d'IGF2. (92)

Par la suite, des études ont été menées pour savoir si l'expression d'IGF1 et d'IGF2 était différente dans le cerveau des patients développant une TC. Nous nous sommes intéressés à l'expression de l'IGF1 et l'IGF2 dans les tumeurs gliales.

Sandberg et al. par cette même technique d'hybridation ont mis en évidence l'expression d'IGF1 et IGF2 dans trois glioblastomes et un astrocytome, à des taux jusqu'à quatre fois supérieurs à ceux observés dans le tissu cérébral sain. (92) Les auteurs ne précisaient pas si les tissus tumoraux provenaient d'adulte ou d'enfant.

Dans une étude expérimentale, *Antoniades et al.* ont recherché par hybridation in situ l'expression de l'ARN messenger (ARNm) d'IGF1 et IGF2 et de leurs récepteurs (IGF1R et IGF2R) dans le tissu tumoral de dix astrocytomes (dont trois astrocytomes de grade I) et trois méningiomes. Ils ont ensuite comparé leurs résultats à l'expression de l'ARNm d'IGF1, IGF2, IGFR1 et IGFR2 dans le tissu cérébral sain adulte. L'ARNm d'IGF1 était exprimé dans les astrocytomes et dans le tissu cérébral sain, alors que l'ARNm d'IGF2 était fortement exprimé dans les astrocytomes mais pas dans le tissu cérébral sain. Les ARNm d'IGFR1 et IGFR2 étaient tous les deux exprimés dans les astrocytomes et le tissu cérébral sain. Les ARNm d'IGF1 et IGF2 étaient fortement exprimés dans les méningiomes, alors que dans les méninges saines l'expression de l'ARNm d'IGF1 était moins

importante et d'IGF2 non significative. Les ARNm d'IGFR1 et IGFR2 étaient exprimés dans les méningiomes, avec dans les méninges saines un taux moindre pour celui d'IGFR1 et un taux non significatif pour l'ARNm d'IGFR2. L'expression des protéines IGF1 et IGF2 était corrélée à celle de leur ARNm dans les astrocytomes et les gliomes. Pour le tissu cérébral sain, il y avait une faible expression d'IGF1 et aucune expression significative d'IGF2. Il n'y avait pas d'expression significative d'IGF1 et IGF2 dans les méninges saines. (93)

Des résultats discordants ont été obtenus par *Glick et al.* qui ont étudié la sécrétion in vitro d'IGF1 et IGF2 par les tumeurs du système nerveux central (dont 12 méningiomes, 12 gliomes et deux médulloblastomes). L'IGF1 était sécrétée par cinq méningiomes et un médulloblastome. L'IGF2 était sécrétée par six méningiomes et quatre gliomes. Quatre méningiomes sécrétaient les deux facteurs de croissance simultanément. (94) Comparativement aux deux études précédentes, l'expression d'IGF1 n'était retrouvée dans aucun des 12 gliomes étudiés.

Dans l'étude de neuf gliomes par *Sandberg-Nordvist et al.* une immunoréactivité pour l'IGF1 était retrouvée au niveau cytoplasmique dans six cas, avec une intensité plus importante pour les gliomes de haut grade. (95)

La sécrétion d'IGF1 et l'expression de son récepteur par les tumeurs gliales, et aussi les méningiomes, ont donc été mises en évidence dans plusieurs études expérimentales. (96) L'implication de la voie de signalisation de l'IGF1 dans certaines tumeurs gliales suggère que la croissance des cellules tumorales pourrait se faire via l'IGF1 sécrétée en condition physiologique par le foie ou d'autres tissus, mais aussi par l'IGF1 sécrétée par les cellules tumorales elles-mêmes ou encore par l'augmentation des concentrations sériques en IGF1 lors du traitement par GH. (70)

Clément et al. ont réalisé une étude chez 34 enfants ayant une TC dont 23 tumeurs gliales, cinq médulloblastomes et six épendymomes. En immunohistochimie la présence d'IGF1R était retrouvée dans 75% des 15 tumeurs de bas grade et dans 100% des 14 tumeurs de haut grade. La proportion d'expression d'IGF1R était significativement plus faible dans les TC de bas grade ($p < 0.05$). (97) La voie de signalisation de l'IGF1 semblerait jouer un rôle dans l'évolution des tumeurs gliales chez l'enfant.

Dans notre étude, le patient (N°60) ayant eu une troisième récurrence tumorale six mois après l'instauration du traitement par GH, avait un taux d'IGF1 sérique dans les limites supérieures entre le 75^{ème} et le 90^{ème} percentile. Cependant cette donnée est isolée et on ne dispose pas des taux médians d'IGF1 chez les deux autres patients qui ont rechuté pendant le traitement par GH (N°53 et N° 63). De plus, l'IGF1 étant sécrétée par les cellules gliales, on ne peut pas déterminer si le taux dans les normes supérieures était un marqueur précoce de récurrence tumorale ou un potentiel facteur de risque de rechute.

Il existe donc dans les cellules gliales une sécrétion d'IGF1 et l'expression d'IGF1R ; et la voie de signalisation de l'IGF1 serait impliquée dans la cancérogénèse des tumeurs gliales de bas grade.

Ces données rendent pertinentes les interrogations sur la sécurité du traitement par GH chez les patients qui ont une tumeur gliale de bas grade.

On peut se poser la question de l'intérêt de l'étude préalable de l'expression d'IGF1R par les cellules tumorales, avant de débiter un traitement par GH chez les patients suivis pour une tumeur gliale de bas grade. L'absence de récepteur serait-il un argument en faveur de la sécurité du traitement par GH ? Et à

l'inverse, existerait-il une indication à freiner la sécrétion physiologique de GH et donc d'IGF1 chez les patients ayant une tumeur exprimant IGFR1 ? Enfin, les modalités d'administration de la GH auraient-elles un impact sur les variations du taux d'IGF1 et donc sur son action au niveau tumoral ?

b. Neurofibromatose de type 1 et tumeurs cérébrales

Chez les patients atteints de NF1, le GVO est la TC la plus fréquente. Elle apparaît généralement avant l'âge de six ans (36,88,89) et son incidence globale est estimée entre 1.5 et 15% des cas. (36,88,89) A l'inverse, selon les séries publiées 25 à 50% voire même 50 à 70% des GVO sont associés à une NF1. (36,88,89)

Le GVO est une tumeur de bas grade et dans la majorité des cas un astrocytome pilocytique. (36) Une progression tumorale est observée dans 35 à 52% des cas après la découverte d'un GVO, et ce risque est plus important en cas de découverte tumorale après l'âge de dix ans. (36)

Une prise en charge thérapeutique n'est envisagée qu'en cas de GVO symptomatique et évolutif. (89) Il existe des cas de régression spontanée de la tumeur, notamment en cas de localisation hypothalamo-chiasmatique. (36)

Dans notre étude, parmi les 57 cas supposés ou confirmés d'astrocytome pilocytique, 21 étaient atteints de NF1 soit 36.8%. Tous les patients atteints de NF1 avaient un diagnostic d'astrocytome pilocytique (celui-ci n'étant pas nécessairement confirmé en anatomopathologie) et deux recevaient un traitement par GH après avoir reçu de la chimiothérapie.

Parmi les 21 patients atteints de NF1, 13 ne recevaient pas de traitement oncologique de première ligne et un seul parmi ces 13 patients avait une

progression tumorale nécessitant une prise en charge oncologique par chimiothérapie.

G. Limites de l'étude

Notre étude a inclus un faible nombre de patient mais avec une durée médiane de suivi de 89 mois (43-144), soit 7 ans et 5 mois.

La rechute et le traitement par GH étaient des variables temps dépendants qui ne survenaient pas dans le même délai pour tous les patients après la fin du traitement oncologique. Afin d'uniformiser les données pour le suivi des patients nous avons décidé de débiter l'inclusion dans l'analyse comparative à partir des un an de fin de traitement oncologique ou à partir des un an de la date du diagnostic en absence de traitement oncologique initial.

Nous avons donc exclu de l'analyse comparative les patients qui rechutaient avant cette date ou chez qui le traitement par GH était débuté précocement, c'est-à-dire moins d'un an après la fin du traitement oncologique ou après le diagnostic. En déterminant ainsi la date d'inclusion dans l'étude comparative nous avons supprimé un biais de sélection en excluant les patients qui rechutaient précocement et chez qui le risque de récurrence tumorale ultérieure était plus grand.

Malgré une inclusion limitée aux tumeurs gliales de bas grade de la ligne médiane, tous les patients ne bénéficiaient pas de la même prise en charge thérapeutique initiale. Certains avaient un traitement oncologique de leur tumeur et d'autres une surveillance simple. Afin de limiter ce biais de sélection il aurait été préférable de réaliser un appariement cas-témoins, mais l'effectif de notre étude était trop faible.

Aucun patient dans le groupe GH n'a présenté de première rechute lors de l'étude comparative entre les deux groupes. Nous n'avons donc pas pu étudier l'association du risque de première rechute avec l'utilisation de la GH.

Nous avons recueilli pour chaque patient les informations relatives à la première rechute, et les patients qui rechutaient plusieurs fois n'étaient inclus qu'une fois. Nous n'avons donc pas pris en compte les rechutes multiples et nous avons donc pu surestimer notre taux de survie sans rechute.

Nous avons recueilli les données relatives au traitement oncologique de première ligne. Or parmi les patients traités par GH certains l'étaient après plusieurs rechutes et donc plusieurs lignes de traitement. Nous n'avons donc pas pu étudier l'association entre le déficit en GH et les différents traitements (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie). Cependant ces données étaient renseignées dans le tableau III.

Conclusion

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective de 18 ans sur la prise en charge des tumeurs gliales de bas grade de la ligne médiane et le risque de récurrence tumorale lié à l'utilisation de la GH.

Notre étude s'est déroulée en une première partie descriptive de la population suivie au CHRU de Lille pour une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane, puis en une seconde partie qui consistait en une analyse comparative entre les patients ayant reçu un traitement par GH et ceux n'en n'ayant pas reçu.

Aucun patient traité par GH n'a présenté de première rechute pendant le suivi. Nos données s'inscrivent dans la continuité des données de la littérature, en faveur de l'innocuité de la GH dans la récurrence tumorale chez les enfants ayant été traités pour une TC.

Le déficit en GH est une des séquelles endocriniennes la plus fréquente chez les enfants suivis pour une TC. La supplémentation en GH apparaît indispensable tant pendant l'enfance pour permettre une croissance staturale satisfaisante, qu'à l'âge adulte pour permettre une bonne régulation du métabolisme.

Au vu des données de la littérature et de notre étude la supplémentation en GH chez les enfants suivis pour une TC semble présenter plus de bénéfices que de risques.

Afin d'appuyer les résultats de notre étude il paraît important de compléter ce travail par d'autres travaux incluant un plus grand nombre de patients et avec une durée de suivi plus importante, afin d'étudier à long terme et à plus grande échelle le risque de récurrence tumorale lors du traitement par GH.

Bibliographie

1. Chastagner P, Doz F, Klein O, Bernier V, Schmitt E, Gauchotte G, et al. Tumeurs cérébrales primitives de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-160-B-10, 2009.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. juin 2016;131(6):803-20.
3. Koob M, Girard N. Cerebral tumors: Specific features in children. *Diagn Interv Imaging*. 2014;15(10):965-83.
4. Grill J, Puget S, Carli ED, Amoroso L, Taylor M, Brauner R, et al. Tumeurs cérébrales de l'enfant: morbidité et suivi à l'âge adulte. *Neurochirurgie*. 2008;54(5):623-41.
5. Gleeson HK, Gattamaneni HR, Smethurst L, Brennan BM, Shalet SM. Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2004;89(2):662-6.
6. Thomas-Teinturier C, Salenave S. Endocrine sequelae after treatment of pediatric cancer: From childhood to adulthood. *Bull Cancer (Paris)*. août 2015;102(7-8):612-21.
7. Leroy C, Cortet-Rudelli C, Desailoud R. Endocrine consequences in young adult survivors of childhood cancer treatment. *Ann Endocrinol*. oct 2015;76(6 Suppl 1):S29-38.

8. Brauner R, Rappaport R, Prevot C, Czernichow P, Zucker JM, Bataini P, et al. A prospective study of the development of growth hormone deficiency in children given cranial irradiation, and its relation to statural growth. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1989;68(2):346-51.
9. Brauner R, Malandry F, Rappaport R, Zucker JM, Kalifa C, Pierre-Kahn A, et al. Growth and endocrine disorders in optic glioma. *Eur J Pediatr.* sept 1990;149(12):825-8.
10. Gleeson HK, Stoeter R, Ogilvy-Stuart AL, Gattamaneni HR, Brennan BM, Shalet SM. Improvements in final height over 25 years in growth hormone (GH)-deficient childhood survivors of brain tumors receiving GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2003;88(8):3682-9.
11. Brownstein CM, Mertens AC, Mitby PA, Stovall M, Qin J, Heller G, et al. Factors that affect final height and change in height standard deviation scores in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2004;89(9):4422-7.
12. Rozario KS, Lloyd C, Ryan F. Gh and Igf-1 Physiology in Childhood. In: *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343487/>
13. Svensson J, Bengtsson B-A. Safety aspects of GH replacement. *Eur J Endocrinol.* nov 2009;161 Suppl 1:S65-74.

14. Raman S, Grimberg A, Waguespack SG, Miller BS, Sklar CA, Meacham LR, et al. Risk of Neoplasia in Pediatric Patients Receiving Growth Hormone Therapy--A Report From the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2015;100(6):2192-203.
15. Wilton P, Mattsson AF, Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Pediatr.* août 2010;157(2):265-70.
16. Pekic S, Popovic V. GH therapy and cancer risk in hypopituitarism: what we know from human studies. *Eur J Endocrinol.* nov 2013;169(5):R89-97.
17. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2010;95(1):167-77.
18. Child CJ, Conroy D, Zimmermann AG, Woodmansee WW, Erfurth EM, Robison LL. Incidence of primary cancers and intracranial tumour recurrences in GH-treated and untreated adult hypopituitary patients: analyses from the Hypopituitary Control and Complications Study. *Eur J Endocrinol.* juin 2015;172(6):779-90.
19. Arnold JR, Arnold DF, Marland A, Karavitaki N, Wass J a. H. GH replacement in patients with non-functioning pituitary adenoma (NFA) treated solely by surgery is not associated with increased risk of tumour recurrence. *Clin Endocrinol (Oxf).* mars 2009;70(3):435-8.

20. Mackenzie S, Craven T, Gattamaneni HR, Swindell R, Shalet SM, Brabant G. Long-term safety of growth hormone replacement after CNS irradiation. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2011;96(9):2756-61.
21. Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K, Kremenevskaja N, Bengtsson B-Å, Jakobsson K-E, et al. Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up. *Eur J Endocrinol.* juin 2012;166(6):1061-8.
22. Chung TT, Drake WM, Evanson J, Walker D, Plowman PN, Chew SL, et al. Tumour surveillance imaging in patients with extrapituitary tumours receiving growth hormone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf).* sept 2005;63(3):274-9.
23. Karavitaki N, Warner JT, Marland A, Shine B, Ryan F, Arnold J, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 2006;64(5):556-60.
24. Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, Stavrou T, Kun L, Wisoff J, et al. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 janv 2001;19(2):480-7.
25. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3136-41.
26. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, Spoudeas HA, Phipps K, Qiao Z, et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4444-9.

27. Clayton PE, Shalet SM, Gattamaneni HR, Price DA. Does growth hormone cause relapse of brain tumours? *Lancet Lond Engl.* 28 mars 1987;1(8535):711-3.
28. Ogilvy-Stuart AL, Ryder WD, Gattamaneni HR, Clayton PE, Shalet SM. Growth hormone and tumour recurrence. *BMJ.* 20 juin 1992;304(6842):1601-5.
29. Indini A, Schiavello E, Biassoni V, Bergamaschi L, Magni MC, Puma N, et al. Long-term safety of growth hormone replacement therapy after childhood medulloblastoma and PNET: it is time to set aside old concerns. *J Neurooncol.* janv 2017;131(2):349-57.
30. Arslanian SA, Becker DJ, Lee PA, Drash AL, Foley TP. Growth hormone therapy and tumor recurrence. Findings in children with brain neoplasms and hypopituitarism. *Am J Dis Child* 1960. avr 1985;139(4):347-50.
31. Rohrer TR, Langer T, Grabenbauer GG, Buchfelder M, Glowatzki M, Dörr HG. Growth hormone therapy and the risk of tumor recurrence after brain tumor treatment in children. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* sept 2010;23(9):935-42.
32. Laporte S. Comment lire une courbe de survie ? *JLE.* 2005;11(6).
33. Upadhyaya SA, Koschmann C, Muraszko K, Venneti S, Garton HJ, Hamstra DA, et al. Brainstem Low-Grade Gliomas in Children-Excellent Outcomes With Multimodality Therapy. *J Child Neurol.* févr 2017;32(2):194-203.

34. Upadhyaya SA, Ghazwani Y, Wu S, Broniscer A, Boop FA, Gajjar A, et al. Mortality in children with low-grade glioma or glioneuronal tumors: A single-institution study. *Pediatr Blood Cancer*. 14 juill 2017;
35. Stokland T, Liu J-F, Ironside JW, Ellison DW, Taylor R, Robinson KJ, et al. A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based cohort study (CCLG CNS9702). *Neuro-Oncol*. déc 2010;12(12):1257-68.
36. Koob M, Dietemann J-L. Imagerie de la neurofibromatose de type 1. *EMC- Radiologie et imagerie médicale - musculosquelettique - neurologique - maxillofaciale* 2014 ; 9(1):1-13 [Article 31-170-B-10].
37. Armstrong GT, Conklin HM, Huang S, Srivastava D, Sanford R, Ellison DW, et al. Survival and long-term health and cognitive outcomes after low-grade glioma. *Neuro-Oncol*. févr 2011;13(2):223-34.
38. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. sept 2010;17(3):R141-159.
39. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 1 févr 2003;97(3):663-73.
40. Pasqualini T, Diez B, Domene H, Escobar ME, Gruñeiro L, Heinrich JJ, et al. Long-term endocrine sequelae after surgery, radiotherapy, and chemotherapy in children with medulloblastoma. *Cancer*. 15 févr 1987;59(4):801-6.

41. Gan H-W, Phipps K, Aquilina K, Gaze MN, Hayward R, Spoudeas HA. Neuroendocrine Morbidity After Pediatric Optic Gliomas: A Longitudinal Analysis of 166 Children Over 30 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2015;100(10):3787-99.
42. Collett-Solberg PF, Sernyak H, Satin-Smith M, Katz LL, Sutton L, Molloy P, et al. Endocrine outcome in long-term survivors of low-grade hypothalamic/chiasmatic glioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* juill 1997;47(1):79-85.
43. Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2001;86(11):5245-51.
44. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, Feldt-Rasmussen U, Schmiegelow K, Hertz H, et al. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2000;53(2):191-7.
45. Shalet SM, Beardwell CG, Pearson D, Jones PH. The effect of varying doses of cerebral irradiation on growth hormone production in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf).* mai 1976;5(3):287-90.
46. Spoudeas HA, Hindmarsh PC, Matthews DR, Brook CG. Evolution of growth hormone neurosecretory disturbance after cranial irradiation for childhood brain tumours: a prospective study. *J Endocrinol.* août 1996;150(2):329-42.

47. Nivot S, Benelli C, Clot JP, Saucet C, Adan L, Souberbielle JC, et al. Nonparallel changes of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and GH-binding protein, after craniospinal irradiation and chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 1994;78(3):597-601.
48. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer.* déc 2004;11(4):589-602.
49. Duffner PK, Cohen ME, Voorhess ML, MacGillivray MH, Brecher ML, Panahon A, et al. Long-term effects of cranial irradiation on endocrine function in children with brain tumors. A prospective study. *Cancer.* 1 nov 1985;56(9):2189-93.
50. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med.* 14 janv 1993;328(2):87-94.
51. Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J Pediatr.* févr 1991;118(2):226-8.
52. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke M, Albertsson-Wikland K, Anthony Price D, et al. Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: Analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *Acta Paediatr.* 1 oct 2006;95(10):1284-90.

53. Indini A, Schiavello E, Biassoni V, Bergamaschi L, Magni MC, Puma N, et al. Long-term safety of growth hormone replacement therapy after childhood medulloblastoma and PNET: it is time to set aside old concerns. *J Neurooncol.* janv 2017;131(2):349-57.
54. Vignais M-L. Protéines JAK et STAT dans la signalisation cellulaire. *Médecine/Sciences.* 1997;(13):1277-84.
55. Castell A., Sadoul J., Bouvattier C. L'axe GH-IGF-I dans la croissance. *Ann Endocrinol.* oct 2013;14(S1):33-41.
56. Lahlou N, Roger M. Hormone somatotrope. MC (Elsevier SAS, Paris), *Endocrinologie-Nutrition* , 10-017-K-10, 2006.
57. Ohlsson C, Mohan S, Sjögren K, Tivesten A, Isgaard J, Isaksson O, et al. The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocr Rev.* août 2009;30(5):494-535.
58. Piketty M-L, Souberbielle J-C. Biologie des insulin-like growth factors. EMC - *Endocrinologie-Nutrition* 2014;11(3):1-9 [Article 10-017-L-10].
59. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer.* juill 2004;4(7):505-18.
60. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* juin 2012;41(2):425-443, vii-viii.
61. Noël M, Coudray-Lucas C, Porquet D, Lesourd B. Fonction somatotrope et vieillissement. *Nutr Clin Metabol.* 2000;14(1):5-23.

62. Bergthold G, Bandopadhyay P, Bi WL, Ramkissoon L, Stiles C, Segal RA, et al. Pediatric low-grade gliomas: how modern biology reshapes the clinical field. *Biochim Biophys Acta*. avr 2014;1845(2):294-307.
63. La régulation du cycle cellulaire : introduction générale | RN' Bio [Internet]. Disponible sur: https://rnbio.upmc.fr/bio-cell_cycle-cellulaire_introduction
64. Hussain MA, Schmitz O, Mengel A, Keller A, Christiansen JS, Zapf J, et al. Insulin-like growth factor I stimulates lipid oxidation, reduces protein oxidation, and enhances insulin sensitivity in humans. *J Clin Invest*. nov 1993;92(5):2249-56.
65. Turkalj I, Keller U, Ninnis R, Vosmeer S, Stauffacher W. Effect of increasing doses of recombinant human insulin-like growth factor-I on glucose, lipid, and leucine metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 1992;75(5):1186-91.
66. Sherwin RS, Borg WP, Boulware SD. Metabolic effects of insulin-like growth factor I in normal humans. *Horm Res*. 1994;41 Suppl 2:97-101; discussion 102.
67. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2006;91(9):3494-8.
68. Vinchon M, Leblond P, Caron S, Delestret I, Baroncini M, Coche B. Radiation-induced tumors in children irradiated for brain tumor: a longitudinal study. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. mars 2011;27(3):445-53.

69. Patterson BC, Chen Y, Sklar CA, Neglia J, Yasui Y, Mertens AC, et al. Growth Hormone Exposure as a Risk Factor for the Development of Subsequent Neoplasms of the Central Nervous System: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):2030-7.
70. Pollak M. Insulin, insulin-like growth factors and neoplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* août 2008;22(4):625-38.
71. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst.* 7 avr 1999;91(7):620-5.
72. Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, Willett WC, Stampfer MJ, Majeed N, et al. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* avr 2000;9(4):345-9.
73. Probst-Hensch NM, Yuan J-M, Stanczyk FZ, Gao Y-T, Ross RK, Yu MC. IGF-1, IGF-2 and IGFBP-3 in prediagnostic serum: association with colorectal cancer in a cohort of Chinese men in Shanghai. *Br J Cancer.* nov 2001;85(11):1695-9.
74. Palmqvist R, Hallmans G, Rinaldi S, Biessy C, Stenling R, Riboli E, et al. Plasma insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden. *Gut.* mai 2002;50(5):642-6.

75. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Lukanova A, Biessy C, Dechaud H, et al. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst.* 4 oct 2000;92(19):1592-600.
76. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science.* 23 janv 1998;279(5350):563-6.
77. Stattin P, Bylund A, Rinaldi S, Biessy C, Déchaud H, Stenman UH, et al. Plasma insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding proteins, and prostate cancer risk: a prospective study. *J Natl Cancer Inst.* 6 déc 2000;92(23):1910-7.
78. Woodson K, Tangrea JA, Pollak M, Copeland TD, Taylor PR, Virtamo J, et al. Serum insulin-like growth factor I: tumor marker or etiologic factor? A prospective study of prostate cancer among Finnish men. *Cancer Res.* 15 juill 2003;63(14):3991-4.
79. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 9 mai 1998;351(9113):1393-6.
80. Toniolo P, Bruning PF, Akhmedkhanov A, Bonfrer JM, Koenig KL, Lukanova A, et al. Serum insulin-like growth factor-I and breast cancer. *Int J Cancer.* 1 déc 2000;88(5):828-32.

81. Kaaks R, Lundin E, Rinaldi S, Manjer J, Biessy C, Söderberg S, et al. Prospective study of IGF-I, IGF-binding proteins, and breast cancer risk, in northern and southern Sweden. *Cancer Causes Control CCC*. mai 2002;13(4):307-16.
82. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Lond Engl*. 24 avr 2004;363(9418):1346-53.
83. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 1 nov 2006;98(21):1528-37.
84. Bowers DC, Nathan PC, Constine L, Woodman C, Bhatia S, Keller K, et al. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. juill 2013;14(8):e321-328.
85. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 déc 2010;28(36):5287-93.
86. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2009;27(14):2356-62.

87. Felicetti F, Fortunati N, Garbossa D, Biasin E, Rudà R, Daniele D, et al. Meningiomas after cranial radiotherapy for childhood cancer: a single institution experience. *J Cancer Res Clin Oncol*. juill 2015;141(7):1277-82.
88. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P. Neurofibromatose 1 et formes variantes. *MC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie*, 17-170-A-65, 2009, *Dermatologie*, 98-755-A-10, 2010. 30 nov 2009;
89. Pinson S, Wolkenstein P. La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen - EM Premium. *Rev Med Interne*. 2005;26(3):196-215.
90. Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, Mastronuzzi A, Del Bufalo F, Capolino R, et al. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma. *Am J Med Genet A*. 20 juin 2017;
91. Bruzzi P, Sani I, Albanese A. Reversible Growth Hormone Excess in Two Girls with Neurofibromatosis Type 1 and Optic Pathway Glioma. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(6):414-22.
92. Sandberg AC, Engberg C, Lake M, von Holst H, Sara VR. The expression of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor II genes in the human fetal and adult brain and in glioma. *Neurosci Lett*. 31 oct 1988;93(1):114-9.
93. Antoniades HN, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Maxwell M. Expression of insulin-like growth factors I and II and their receptor mRNAs in primary human astrocytomas and meningiomas; in vivo studies using in situ hybridization and immunocytochemistry. *Int J Cancer*. 21 janv 1992;50(2):215-22.

94. Glick RP, Unterman TG, Van der Woude M, Blaydes LZ. Insulin and insulin-like growth factors in central nervous system tumors. Part V: Production of insulin-like growth factors I and II in vitro. *J Neurosurg.* sept 1992;77(3):445-50.
95. Sandberg-Nordqvist AC, Ståhlbom PA, Reinecke M, Collins VP, von Holst H, Sara V. Characterization of insulin-like growth factor 1 in human primary brain tumors. *Cancer Res.* 1 juin 1993;53(11):2475-8.
96. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev.* juin 2000;21(3):215-44.
97. Clément F, Venara M, Maglio S, Martin A, Matho C, Petre C, et al. Characterization of IGF-1 Receptor Expression and Localization in Pediatric Tumors of the Central Nervous System upon Diagnosis According to WHO 2007 Grading: Tumorigenesis, Metastasis, and Therapies for Cancer. In 2014.
98. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. In.

Annexes :

Annexe 1 : Classification OMS 2016 des tumeurs cérébrales (1)

Tumeurs	Grade
<i>Astrocytomes diffus et tumeurs oligodendrogiales</i>	
Astrocytome diffus, IDH-mutant	II
Astrocytome gemistocytique, IDH-mutant	
Astrocytome diffus, IDH-non muté	
Astrocytome diffus, sans autre indication	
Astrocytome anaplasique, IDH-mutant	III
Astrocytome anaplasique, IDH-non muté	
Astrocytome anaplasique, sans autre indication	
Glioblastome, IDH-non muté	IV
Glioblastome à cellules géantes	
Gliosarcome	
Glioblastome épithélioïde	
Glioblastome IDH-mutant	IV
Glioblastome, sans autre indication	IV
Gliome diffus de la ligne médiane, H3K27M-mutant	IV
Oligodendrogliome, IDH-mutant et 1p/19q codéléte	II
Oligodendrogliome, sans autre indication	
Oligodendrogliome anaplasique, IDH-mutant et 1p/19q codéléte	III
Oligodendrogliome anaplasique, sans autre indication	
Oligoastrocytome, sans autre indication	
Oligoastrocytome anaplasique, sans autre indication	
<i>Autres tumeurs astrocytaires</i>	
Astrocytome pilocytique	I
Astrocytome pilomyxoïde	
Astrocytome subépendymal à cellules géantes	I
Xanthoastrocytome pléomorphe	II
Xanthoastrocytome pléomorphe anaplasique	III
<i>Tumeurs épendymaires</i>	
Subépendymome	I
Épendymome myxopapillaire	I
Épendymome	II
Épendymome papillaire	
Épendymome à cellules claires	
Épendymome tanocytique	
Épendymome avec transcrite de fusion RELN	II ou III
Épendymome anaplasique	III

Autres gliomes

Gliome chordoïde du troisième ventricule	II
Gliome angiocentrique	I
Astroblastome	

Tumeurs des plexus choroïdes

Papillome des plexus choroïdes	I
Papillome atypique des plexus choroïdes	II
Carcinome des plexus choroïdes	III

Tumeurs neuronales et glioneuronales

Tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique	I
Gangliocytome	I
Gangliogliome	I
Gangliogliome anaplasique	III
Gangliocytome cérébelleux anaplasique (maladie de Lhermitte-Duclos)	I
Gangliogliome et astrocytome desmoplasique infantile	I
Tumeur papillaire glioneurale	I
Tumeur glioneurale formant des rosettes	I
Tumeur glioneurale leptoméningée diffuse	
Neurocytome central	II
Neurocytome extraventriculaire	II
Liponeurocytome cérébelleux	II
Paragangliome	

Tumeurs de la région pinéale

Pinéalcytome	I
Tumeur du parenchyme pinéal de différenciation intermédiaire	II ou III
Pinéaloblastome	IV
Tumeur papillaire de la région pinéale	II ou III

Tumeurs embryonnaires

Médulloblastomes définis génétiquement	IV
Médulloblastome du groupe WNT	
Médulloblastome du groupe SHH et TP53-mutant	
Médulloblastome du groupe SHH et TP53 non muté	
Médulloblastome, non WNT, non SHH	
- Médulloblastome du groupe 3	
- Médulloblastome du groupe 4	
Médulloblastomes définis histologiquement	IV
Médulloblastome classique	
Médulloblastome desmoplasique/nodulaire	
Médulloblastome à nodularité extensive	
Médulloblastome à grandes cellules/anaplasique	
Médulloblastome, sans autre indication	IV
Tumeurs embryonnaires avec rosettes multistratifiées, avec altération C19MC	IV
Tumeurs embryonnaires avec rosettes multistratifiées, sans autre indication	

Médulloépithéliome	IV
Neuroblastome du système nerveux central	
Ganglioneuroblastome du système nerveux central	
Tumeurs embryonnaires du système nerveux central, sans autre indication	IV
Tumeur rhabdoïde et térétoïde atypique	IV
Tumeur embryonnaire du système nerveux central, avec des inclusions rhabdoïdes	IV
<i>Tumeurs germinales</i>	
Germinome	
Carcinome embryonnaire	
Tumeur du sac vitellin	
Choriocarcinome	
Tératome	
Tératome mature	
Tératome immature	
Tératome avec transformation maligne	
Tumeur germinale mixte	
<i>Tumeurs de la région sellaire</i>	
Craniopharyngiome	I
Craniopharyngiome adamantin	
Craniopharyngiome papillaire	
Tumeur à cellules granuleuses de la région pinéale	I
Pituicytome	I
Oncocytome à cellules fusiformes	I

Annexe 2 : Critères diagnostiques de la Neurofibromatose de type 1**(98)****Critères diagnostiques de la NF1 – Conférence de consensus sur les neurofibromatose (NIH, Bethesda 1988)**

- 1. Un apparenté du premier degré atteint (parent, fratrie, enfant)**
- 2. Au moins six tâches café au lait :**
 - > 0,5 cm avant la puberté**
 - > 1,5 cm après la puberté**
- 3. Lentigines axillaires ou inguinales**
- 4. Au moins deux neurofibromes quel que soit le type OU au moins un neurofibrome plexiforme**
- 5. Gliome du nerf optique**
- 6. Au moins deux nodules de Lisch**
- 7. Une lésion osseuse caractéristique :**
 - pseudarthrose**
 - dysplasie su sphénoïde**
 - amincissement du cortex des os longs**

Annexe 3 : Questionnaire de recueil des données

Numéro du patient :

Date de naissance : / /

Tumeur (type histologique) :

Date du diagnostic :

Traitement oncologique :**Chirurgie :**

-type /exérèse complète – incomplète – biopsie :

-date :

Radiothérapie :

-Zone irradiée :

-Dose totale reçue :

-Dose par fraction :

-Durée/Date de début et de fin :

Chimiothérapie :

-Molécules :

-Durée/Date de début et de fin :

Date de début du traitement oncologique :

Date de fin du traitement oncologique :

Durée du traitement oncologique :

Consultation endocrinologue pédiatre :

OUI

NON

Date consultation : / /

Traitement par GH : OUI NON

- Motif du traitement par GH :
- Déficit en GH (oui/non) :
- Date de début du traitement par GH :
- Délai depuis le diagnostic de cancer :
- Délai depuis la fin du traitement oncologique :
- Dose reçue ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) :
- Taux IGF1 (en déviation standard) :
- Date de fin du traitement par GH :
- Durée de traitement :

Rechute : OUI NON

- Date de la rechute :
- Age à la rechute :
- Délai depuis la fin du traitement oncologique :
- Délai depuis le début du traitement oncologique si en cours de traitement :
- Rechute après ou pendant le traitement par GH :
- Délai depuis le début du traitement par GH si en cours de traitement :
- Délai depuis la fin du traitement par GH si après le traitement :

Second cancer : OUI NON

- Date de diagnostic de second cancer :
- Age au diagnostic de second cancer :
- Délai depuis la fin du traitement oncologique :
- Délai depuis le début du traitement oncologique si en cours de traitement :
- Second cancer après ou pendant le traitement par GH :
- Délai depuis le début du traitement par GH si en cours de traitement :

-Délai depuis la fin du traitement par GH si après le traitement :

Décès : **OUI** **NON**

-Date du décès :

-Age au décès :

-Cause du décès :

-Délai depuis la fin du traitement oncologique :

-Délai depuis le début du traitement oncologique si en cours de traitement :

-Décès après ou pendant le traitement par GH :

-Délai depuis le début du traitement par GH si en cours de traitement :

-Délai depuis la fin du traitement par GH si après le traitement :

Date du dernier contact médical (IRM) :

Neurofibromatose de type 1 (oui/non) :

AUTEUR : Nom : Jozwiak

Prénom : Lucie

Date de Soutenance : 27 septembre 2017

Titre de la Thèse : Tumeurs gliales de bas grade de la ligne médiane chez l'enfant et traitement substitutif par hormone de croissance : évaluation du risque de récurrence tumorale.

Etude rétrospective descriptive de la cohorte Lilloise de 1998 à 2016.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + spécialité : DES de Pédiatrie

Mots-clés : Tumeurs cérébrales - Hormone de croissance - Récurrence tumorale

Résumé :

Contexte : Les tumeurs cérébrales (TC) sont la première cause de tumeurs solides en pédiatrie. L'incidence des séquelles endocriniennes est estimée entre 40 et 60%. Le déficit somatotrope est fréquent. Les objectifs de notre étude étaient de décrire la cohorte Lilloise et d'évaluer le risque de première récurrence tumorale chez les patients recevant ou non un traitement substitutif par hormone de croissance (GH).

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective des enfants âgés de moins de 18 ans pris en charge pour une tumeur gliale de bas grade de la ligne médiane entre 1998 et 2016 au Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille. Après avoir rempli une fiche de recueil de données, nous avons effectué une étude descriptive de ces patients et une étude comparative selon qu'ils aient reçu ou non un traitement par la GH.

Résultats : Soixante-neuf patients étaient pris en charge sur la période de l'étude et 15 patients (21.7%) recevaient de la GH. Le seul facteur positivement associé à la récurrence tumorale était la chimiothérapie ($p = 0.0067$). Le taux de survie sans rechute était de 49.3% (IC 95% = 32.8-63.7) à 6.5 ans de suivi. Aucun des patients traités par GH ne présentait de première rechute et 16 patients (36.4%) du groupe non traité par GH rechutaient.

Conclusion : Aucun patient n'a eu de première récurrence tumorale pendant le traitement par GH. L'utilisation de la GH semble ne pas être délétère sur le plan oncologique et ces résultats doivent être confirmés par des études prospectives à plus grande échelle.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Dominique Turck

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Matthieu Vinchon

Monsieur le Professeur Claude-Alain Maurage

Madame le Docteur Iva Gueorguieva

Monsieur le Docteur Pierre Leblond

