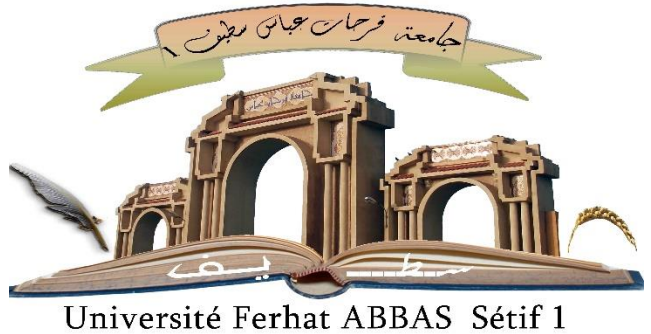


République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Sétif Faculté de Médecine de Sétif



THÈSE

En vue de l'obtention du diplôme de :
DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES
Présentée à la Faculté de Médecine de Sétif

**Séquelles thérapeutiques chez les sujets ayant une survie de plus
de cinq ans après un cancer de l'enfance suivis au niveau du
CHU de Sétif**

Soutenue publiquement le 22/02/2024 Par

Dr MEBARKI MALIKA

Maître-assistante en Pédiatrie -CHU de Sétif Faculté de Médecine, Université FERHAT ABBAS
SETIF

Devant le Jury composé de :

Pr LAKHDARI NORDINE	Faculté de Médecine de Bejaia	Président
Pr BOUDIAF HOUDA	Faculté de Médecine d'Alger 1	Examinatrice
Pr BOUABDALLAH SAIDA	Faculté de Médecin de Sétif	Examinatrice
Pr ABDOUN MERIEM	Faculté de Médecine de Sétif	Examinatrice
Pr GACHI FATIHA	Faculté de Médecine d'Alger 1	Directrice

Année Universitaire 2023-2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

DEDICACES

A la mémoire de **mes parents**

Aucun mot ne saurait exprimer ce que l'on ressent envers ses parents

A la mémoire de mon frère ***Rabah***

Dieu Tout puissant vous accorde sa Clémence et sa Miséricorde
et vous accueille dans son vaste éternel paradis.

A la mémoire de sœur ***Marie-Pierre***

A sœur ***Simone***

Vous aviez été les premières à croire en moi et à me faire entrevoir le
chemin à suivre. Je vous dois tant.

A la mémoire de mon amie ***Houria*** partie *si* tôt

A mon frère aîné ***Djamel*** pour son soutien permanent et sa tendresse
inépuisable.

A mes frères et sœurs ***Yasmina, Riad, Soraya, Nasser***

A mes enfants ***Imene, Yacine, Hasna, Assil***

A tout le reste de ma famille en particulier mon oncle Youcef et ma tante
Fatma

A mes neveux et nièces, mes belles sœurs ***Catherine, Aisha et Hamida.***

A mes amies ***Khemissa, Djahida, Razika, Nadia, Radia, Djamila, Samia***

REMERCIEMENTS

A notre maitre et président de Jury, monsieur le professeur ***Nordine Lakhdari***,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance et tout mon respect pour vos compétences, votre pédagogie et pour tout ce que vous avez apporté à l'oncologie pédiatrique à Sétif.

A ma directrice de thèse, madame le professeur ***Fatiha Gachi***,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir aidée à réaliser ce projet. Votre investissement, votre soutien au quotidien et votre disponibilité restent des valeurs sûres.

A mesdames les membres du jury,

Madame le professeur ***Houda Boudiaf***,

Vous me faites honneur de juger mon travail. Merci pour vos petits messages d'encouragement et votre bienveillance

Madame le professeur ***Saida Bouabdellah***.

Merci de votre aide et de vos précieux conseils.

Madame le professeur ***Meriem Abdoun***,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

Je voudrais remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidée à réaliser ce travail :

Madame le Professeur ***Fatima Kadour*** du service de cardiologie CHU Sétif.

Madame le Professeur ***Wahiba Guenifi*** du service des maladies infectieuses CHU Sétif.

Madame le Professeur ***Meriem Belghazi*** service de pédiatrie CHU Sétif.

Madame le Dr. ***Nadjiba Reggad*** médecin biologiste.

Monsieur le Dr. ***Bélimane*** et tout son staff de radiologie.

Toute l'équipe médicale et paramédicale du service de pédiatrie.

A l'équipe de l'unité d'oncologie. Merci pour votre générosité et votre humanité quel que soit le rythme effréné de vos journées sans oublier de rendre hommage à ***Lila Rekhif*** et ***Djamila Bensalem***.

A tous nos patients atteints de cancer.

SOMMAIRE

Dédicaces

Remerciements

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des annexes

Table des matières

Introduction et problématique.....1

Revue de la littérature

Chapitre I : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des cancers de l'enfant

1. Particularités épidémiologiques des cancers de l'enfant.

1.1 Incidence.....4

1.2. Les différents cancers de l'enfant.....4

1.3 Etiopathogénie.....5

2. Eléments de diagnostic.

2.1. Clinique.....6

2.2. Imagerie.....6

2.3. Marqueurs tumoraux7

2.4. Histologie.....7

2.5. Bio pathologie.....7

2.5.1. Immunohistochimie.....8

2.5.2. Cytogénétique8

3. Traitement.

3.1. Chimiothérapie.....8

3.1.1. Objectifs.....8

3.1.2. Stratégies d'administration9

3.1.3. Principales drogues utilisées chez l'enfant	10
3.2. Thérapie ciblée et immunothérapie.....	11
3.2.1. Thérapie ciblée.....	11
3.2.2. Immunothérapie.....	11
3.3. Chirurgie	12
3.4. Radiothérapie	12
3.4.1. Principes	13
3.4.2. Les techniques de la radiothérapie	13
3.4.2.1. Radiothérapie externe.....	13
3.4.2.2. Radiothérapie interne.....	13
3.4.3. Stratégies d'administration	14
3.4.4 Indications	14
3.5. Greffe de moelle osseuse.....	15
3.5.1. L'autogreffe	15
3.5.2. L'allogreffe	15
4. Suivi à long terme et cohortes de survivants.....	15

Chapitre II : Complications et séquelles tardives des traitements.

1. Cardiotoxicité.....	18
1.1. Définition.....	18
1.2. Incidence.....	18
1.3. Facteurs de risque.....	19
1.4. Toxicité des anthracyclines.....	19
1.4.1. Prévalence.....	19
1.4.2. Facteurs de risque.....	19
1.4.3. Mécanisme.....	21
1.4.4. Manifestations cardiaques.....	22
1.5. Toxicité de la radiothérapie.....	23
1.6. Suivi	24
1.7. Traitement.....	28
2. Complications endocriniennes.....	29
2.1. Atteintes hypophysaires.....	29
2.1.1. Population à risque.....	30
2.1.2. Physiopathologie	31

2.1.3. Déficit en GH	31
2.1.4. Dysfonctions de l'axe gonadotrope	33
2.1.5. Déficit corticotrope.....	34
2.1.6. Déficit thyroïdienne.....	35
2.2. Complications thyroïdiennes.....	35
2.2.1. Hypothyroïdies.....	35
2.2.2. Hyperthyroïdies.....	36
2.2.3. Néoplasies radio-induites de la thyroïde.....	37
2.2.4. Suivi.....	37
3. Obésité, diabète et syndrome métabolique.....	38
3.1. Obésité.....	38
3.1.1. LAL.....	38
3.1.2. Tumeurs cérébrales.....	38
3.2. Diabète.....	39
3.2.1. Irradiation abdominale.....	39
3.2.2. Irradiation corporelle totale.....	40
3.3. Syndrome métabolique.....	40
4. Troubles de la fertilité.....	41
4.1. Chez la fille.....	41
4.1.1. Atteinte ovarienne.....	41
4.1.2. Atteinte utérine.....	41
4.1.3. Facteurs de risque.....	41
4.1.4. Evaluation de la réserve ovarienne.....	43
4.2. Chez le garçon.....	44
4.2.1. Effets de la chimiothérapie.....	45
4.2.2. Effets de la radiothérapie.....	45
4.2.3. Effets de la chirurgie.....	46
4.2.4. Approche diagnostique.....	46
4.3. Préservation de la fertilité.....	46
4.4. Pronostic.....	47
5. Néphrotoxicité.....	47
5.1. Prévalence.....	48
5.2. Traitements en cause.....	49
5.2.1. Chimiothérapie	49

5.2.2. Néphrectomie	51
5.2.3. Radiothérapie	52
5.2.4. Greffe de moelle.....	52
5.3. Suivi.....	53
5.4. Prévention.....	54
6. Complications hépatodigestives.....	55
6.1. Complications gastro-intestinales	55
6.1.1. Effets de la radiothérapie.....	55
6.1.2. Complications de la chirurgie	55
6.3.3. Effets de la chimiothérapie.....	56
6.2. Complications hépatiques tardives.....	56
6.2.1. Maladie veino-occlusive.....	56
6.2.2. Maladie du greffon contre l'hôte	57
6.2.3. Hépatites virales.....	57
6.2.4. Hépatopathies post radiques	58
7. Complications pulmonaires	58
7.1. Incidence	58
7.2. Chimiothérapie	59
7.2.1. Bléomycine.....	59
7.2.2. Busulfan.....	60
7.2.3. Les nitrosourées.....	60
7.3. Radiothérapie.....	60
7.3.1. Incidence.....	61
7.3.2. Facteurs de risque	61
7.4. Chirurgie.....	61
7.5. Greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT).....	61
8. Complications auditives.....	62
8.1. Effets des sels de platine.....	62
8.1.1. Le cisplatine	62
8.1.2. Le carboplatine	63
8.2. Rôle de la radiothérapie	63
8.3. Suivi	
9. Séquelles musculo-squelettiques.....	64

9.1. Altération de la densité osseuse.....	64
9.1.1. Physiopathologie.....	64
9.1.2. Population à risque.....	65
9.1.3. Suivi	66
9.2. Séquelles orthopédiques.....	66
9.2.1. Effets de la chimiothérapie.....	66
9.2.2. Effets de la radiothérapie.....	67
9.2.3. Effets de la chirurgie	67
9.3. Croissance staturale	68
10. Néoplasies malignes secondaires	68
10.1. Incidence	68
10.2. Facteurs de risque	68
10.2.1. Chimiothérapie.....	68
10.2.2. Radiothérapie.....	69
11. Séquelles post thérapeutiques et scolarité.....	72
11.1. Les déficiences neurocognitives.....	72
11.2. Séquelles physiques et esthétiques.....	73
11.3. L'absentéisme.....	73
 Chapitre III : Organisation du suivi à long terme	
1. Justification du suivi au long cours.....	74
2. La consultation.....	74
3. Les modèles de suivi.....	75
4. les recommandations de suivi	75
5. L'abandon du suivi	76
6. La transition	76
7. Education thérapeutique	76
 Partie pratique	
I. Objectifs de l'étude.....	78
1. Objectif principal.....	78
2. Objectifs secondaires.....	78

II. Matériels et méthodes	78
1. Méthodologie.....	78
1.1. Type et cadre d'étude.....	78
1.2. Population d'étude.....	78
1.2.1. Critères d'inclusion.....	78
1.2.2. Critères de non inclusion.....	78
1.3. Types de séquelles recherchées.....	78
1.4. Information et consentement.....	79
2. Moyens matériels et méthodes.....	79
2.1. Déroulement de l'étude.....	79
2.2. Moyens humains.....	79
3. Explorations.....	79
3.1. Cardiaque.....	79
3.2. Endocrinienne.....	81
3.3. Rénale.....	81
3.4. Hépatique.....	82
3.5. Exploration de la minéralisation osseuse.....	83
3.6. Auditive.....	83
4. Analyses statistiques.	83
III. Résultats	
1. Description de la population d'étude	86
1.1. Selon le sexe.....	86
1.2. Selon l'âge.....	86
1.3. Selon l'origine géographique.....	87
1.4. Selon la date du diagnostic.....	87
1.5. Répartition selon la durée du suivi.....	88
1.6. Répartition selon l'âge au diagnostic.....	88
2. Données diagnostiques	
2.1. Répartition de la population selon les diagnostics.....	89
2.2. Répartition des lymphomes selon le type et le stade.....	89
2.3. Répartition des néphroblastomes selon le stade et l'histologie.....	90
2.4. Les leucémies.....	90
3. Données relatives aux traitements	91

3.1. Associations thérapeutiques.....	91
3.2. Chimiothérapie.....	91
3.2.1. Les principales drogues utilisées.....	91
3.2.2. Doses cumulées des différentes drogues utilisées.....	92
3.3. Chirurgie.....	94
3.4. Radiothérapie.....	95
3. 4.1. Selon le siège.....	95
3. 4.2. Selon les doses.....	95
3.5. Principaux protocoles.....	96
4. Les complications tardives.....	96
4.1. Les complications cardiaques.....	96
4.1.1. Population à risque.....	96
4.1.2. Etude de la fonction systolodiastolique.....	99
4.1.3. Autres données échocardiographiques et électriques.....	100
4.1.4. Etude du GLS chez les patients avec fonction systolo-diastolique préservée.....	102
4.2. Les complications rénales.....	104
4.3. Les complications endocriniennes.....	108
4.3.1. Anomalies thyroïdiennes.....	108
4.3.2. Déficit en hormones de croissance.....	110
4.4. Fertilité.....	111
4.4.1. Fertilité féminine.....	111
4.4.2. Fertilité masculine.....	114
4.5. Anomalies musculosqueletiques.....	117
4.5.1. Troubles de la croissance staturale.....	117
4.5.2. Densité osseuse.....	117
4.6. Les complications auditives.....	119
4.7. Complications hépatiques.....	120
4.8. Les cancers secondaires.....	122
4.9. Séquelles esthétiques et fonctionnelles.....	123
4.10. Scolarité.....	126

I.V. Discussion

1. Population d'étude.....	129
1.1. Nombre de survivants suivis.....	129

1.2. L'âge des survivants.....	131
1.3. L'origine géographique.....	131
2. Répartition selon le type de cancer.....	131
3. Traitements.....	131
4. Complications tardives.....	132
4. 1. Complications cardiaques.....	132
4.1.1. Dysfonction systolodiastolique et valvulaire.....	132
4.1.2. Altération du strain longitudinal.....	134
4.2. Néphrotoxicité.....	136
4.2.1. Séquelles glomérulaires.....	136
4.2.2. Fonction tubulaire.....	137
4.3. Fertilité.....	138
4.3.1. Fertilité féminine.....	138
4.3.2. Fertilité masculine.....	139
4. 4. Complications thyroïdiennes.....	141
4.5. Complications hépatiques.....	142
4.6. Complications auditives.....	144
4.7. Le retard statural.....	145
4.8. Cancers secondaires.....	145
4.8.1. Néoplasies post radiques.....	145
4.8.2. Néoplasies post chimiothérapie.....	147
4.9. L'échec scolaire.....	147
V. Devenir des patients.....	150
VI. Projet de transition.....	151
Conclusion et perspectives.	152
Références bibliographiques.....	155
Annexes.....	169
Résumé	

Liste des abréviations

- ACTH** : Adrenocorticotropique hormone
- ALICSCCS**: adult life after childhood cancer in survivors
- AMH** : Anti Mullerian hormon
- APC** : Adenomatous polyposis coli
- ARN** : Acide ribonucléique
- ATM**: Ataxia telangiectasia mutated
- B2M** : B2microglobuline
- BCCSS**: British childhood cancer survivors
- BLM**: Bloom syndrome, RecQ helicase-like
- BO** : Bronchiolite oblitérante
- CCLG**: Children's Cancer and leukemia group
- CCS**: Childhood cancer survivors
- CCSS**: Childhood cancer survivors study
- CFA** : Comptage des follicules antraux
- CGH** : Hybridation génomique comparative
- CHG** : Cellules souches hématopoïétiques
- COG LTFUG**: Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines
- COG**: Children's oncology group
- D.X.A** : Absorptiométrie à rayons X à double énergie. Dual-energy X-ray absorptiometry
- DCOG later**: Dutch Childhood Oncology Group later
- DFG** : Débit de filtration glomérulaire
- DLCO** : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
- DMO** : Ostéodensitométrie
- FE** : Fraction d'éjection
- FISH** : **Fluorescent** in situ hybridization
- FR** : Fraction de raccourcissement
- FSH**: Follicle-stimulating hormone
- GCS**: Global circumferential strain
- GH**: Growth hormone
- GHRH**: Growth hormone releasing hormon
- GLS**: Global longitudinal strain
- GnRH**: Gonadotropin-releasing hormone
- GVHD** : Graft versus Host Disease

LISTE DES ABREVIATIONS

GY : Gray

HDK: Lymphome d'HODJKIN

HDL: High-density lipoproteins

HSCT: Haematopoietic stem cell transplantation

HTA: Hypertension artérielle

IC : Incidence cumulée

ICC : Insuffisance cardiaque chronique

ICT : Irradiation corporelle totale

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IGF1: *Insulin-like Growth Factor 1*

IGFBP-3: Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

IMC : Indice de masse corporelle

IOP : Insuffisance ovarienne prématurée

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRT : Insuffisance rénale terminale

IVRT : Temps de relaxation isovolumique

Kc : cancer

LA : Leucémie aiguë

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

LEA : Leucémie enfant adolescents

LH : Luteinizing hormone

LMC : leucémie myéloïde chronique

LNH : lymphome non Hodgkinien

MIBG : Metaiodobenzylguanidine

MRC : Maladie rénale chronique

MTX : Méthotrexate

MTXHD : Méthotrexate haute dose

MVO : Maladie veino-occlusive

NP : Natriuretic peptid

OAR : Organes à risques

PENTEC: Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic

PET/CT: Positron Emission Tomography / computerized tomography

LISTE DES ABREVIATIONS

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RMS: Rhabdomyosarcome

RTT : Radiothérapie

SCCSS : Swiss childhood cancer survivors

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SJLIFE: St Jude lifetime cohort study

SNC : Système nerveux central

T4 : Tétraiodothyronine

TDM : Tomodensitométrie

TRP : Taux de réabsorption du phosphore

TSH: Thyroid-stimulating hormone

UKCCLG: *United Kingdom* Children's Cancer and Leukaemia Group

VG : Ventricule gauche

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

WT1 : Wilms' *Tumor*

Liste des tableaux

- Tableau 1 : Incidence des cancers de l'enfant Sétif année 2020
- Tableau 2 : Risque de troubles de la fertilité à long terme selon le type de traitement reçu
- Tableau 3 : Thérapeutiques à potentiel néphrotoxique et conséquences à long terme
- Tableau 4 : Les leucémies selon le type et le risque
- Tableau 5 : Associations thérapeutiques utilisées
- Tableau 6 : Doses cumulatives et moyenne des anthracyclines
- Tableau 7 : Doses cumulatives et moyenne des alkylants
- Tableau 8 : Doses cumulatives et moyenne anti topoisomérases
- Tableau 9 : Doses cumulatives et moyenne des sels de platine
- Tableau 10 : Doses cumulatives et moyenne des glucocorticoïdes
- Tableau 11 : Doses cumulatives et moyenne du MTX HD
- Tableau 12 : Doses cumulatives et moyenne de la bléomycine
- Tableau 13 : Sièges de radiothérapie
- Tableau 14 : Population à risque de cardiotoxicité par anthracyclines
- Tableau 15 : Population à risque de cardiotoxicité par association anthracyclines et RTT
- Tableau 16 : Population à risque de cardiotoxicité par RTT médiastinale
- Tableau 17 : Caractéristiques des patients à risque de cardiotoxicité
- Tableau 18 : Fonction systolique
- Tableau 19 : Fonction diastolique
- Tableau 20 : Données échocardiographiques et électriques
- Tableau 21 : Atteinte systolique selon les doses cumulées d'anthracyclines
- Tableau 22 : Atteinte systolique aux anthracyclines selon le sexe
- Tableau 23 : Atteinte systolique aux anthracyclines selon l'âge au diagnostic
- Tableau 24 : Altération du (GLS) selon les doses cumulées d'anthracyclines
- Tableau 25 : Altération du (GLS) et susceptibilité du sexe aux anthracyclines
- Tableau 26 : Altération du (GLS) selon l'âge au traitement

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 27 : Altération du GLS selon l'intervalle post thérapeutique
- Tableau 28 : GLS et radiothérapie
- Tableau 29 : Population à risque de néphrotoxicité après néphrectomie
- Tableau 30 : Population à risque de néphrotoxicité par drogues néphrotoxiques
- Tableau 31 : Caractéristiques des patients à risque de néphrotoxicité
- Tableau 32 : Débit de filtration glomérulaire chez les patients à risque de néphrotoxicité.
- Tableau 33 : Protéinurie chez les patients néphrectomisés
- Tableau 34 : Fonction tubulaire chez les patients traités par chimiothérapie néphrotoxique
- Tableau 35 : Caractéristiques des patients irradiés en cervical
- Tableau 36 : Retentissement de la radiothérapie sur la glande thyroïde
- Tableau 37 : Retentissement sur la fonction thyroïdienne
- Tableau 38 : Relation doses de RTT et nodules thyroïdiens
- Tableau 39 : Relation nodules thyroïdiens et sexe
- Tableau 40 : Relation nodules thyroïdiens et âge d'exposition à la RTT
- Tableau 41 : Influence de l'intervalle post thérapeutique sur l'apparition des nodules
- Tableau 42 : Population féminine à risque de gonadotoxicité par alkylants
- Tableau 43 : Population féminine à risque de gonadotoxicité par chirurgie
- Tableau 44 : Population féminine à risque de gonadotoxicité par RTT
- Tableau 45 : Population féminine à risque de gonadotoxicité par RTT + Alkylants
- Tableau 46 : Répartition selon l'âge pubertaire lors des traitements
- Tableau 47 : Evaluation de la puberté chez les filles
- Tableau 48 : Valeurs de l'AMH chez les filles
- Tableau 49 : Population masculine à risque de gonadotoxicité
- Tableau 50 : Evaluation du stade pubertaire chez les garçons
- Tableau 51 : Inhibine B selon le cumul d'endoxan
- Tableau 52 : Inhibine B selon la prise de procarbazine
- Tableau 53 : Inhibine B selon l'âge lors du traitement
- Tableau 54 : Evaluation de la croissance

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 55 : Caractéristiques des LAL explorées par DMO
- Tableau 56 : Résultats de la DMO selon le z score
- Tableau 57 : Altération de la DMO selon le sexe, l'âge au diagnostic, risque LAL et protocole
- Tableau 58 : Population à risque d'ototoxicité selon les traitements reçus
- Tableau 59 : Pathologies à risque d'ototoxicité
- Tableau 60 : Profils évolutifs des patients infectés par le virus B
- Tableau 61 : Population à risque de cancer du sein
- Tableau 62 : Scolarité chez l'ensemble des survivants
- Tableau 63 : Relation entre difficultés scolaires et situation scolaire lors des traitements
- Tableau 64 : Relation entre difficultés scolaires et type de cancers
- Tableau 65 : Relation entre difficultés scolaires et type d'hémopathies
- Tableau 66 : Etude comparative de la cardiotoxicité
- Tableau 67 : Etude comparative de l'altération du GLS chez les patients à fonction systolo-diastolique conservée
- Tableau 68 : Fonction glomérulaire, hypertension et protéinurie après néphrectomie chez les survivants de tumeurs de Wilms (étude comparative)
- Tableau 69 : Taux d'AMH selon les doses d'alkylants (étude comparative)
- Tableau 70 : Alkylants et inhibine B (étude comparative)
- Tableau 71 : Anomalies thyroïdiennes post radiques (étude comparative)
- Tableau 72 : Déficits auditifs et sels de platine (étude comparative)
- Tableau 73 : LAM secondaires et Etoposide (étude comparative)
- Tableau 74 : Résumé des séquelles tardives selon le cancer initial

Liste des figures

- Figure 1 : Incidence cumulée de l'insuffisance cardiaque congestive chez les survivants du cancer infantile depuis le diagnostic initial du cancer
- Figure 2 : Proportions relatives et chevauchements des déficits antéhypophysaires après irradiation crânienne
- Figure 3 : Les principaux facteurs contribuant à l'altération de la masse osseuse chez les survivants du cancer de l'enfant
- Figure 4 : Relation dose radiation/effets selon les organes
- Figure 5 : Répartition selon le sexe
- Figure 6 : Répartition de la population selon les tranches d'âge
- Figure 7 : Répartition selon la wilaya d'origine
- Figure 8 : Effectif selon les périodes d'administration des traitements
- Figure 9 : Effectif selon la durée du suivi après fin du traitement
- Figure 10 : Répartition selon les tranches d'âge au diagnostic
- Figure 11 : Répartition selon les différents cancers
- Figure 12 : Répartition des lymphomes selon le type et le stade
- Figure 13 : Répartition des néphroblastomes selon le stade.
- Figure 14 : Répartition des néphroblastomes selon l'histologie
- Figure 15 : Histogramme des différentes drogues utilisées
- Figure 16 : Types de chirurgie utilisée
- Figure 17 : Doses de radiothérapie utilisées
- Figure 18 : Principaux protocoles utilisés
- Figure 19 : Stratification selon le risque de toxicité cardiaque
- Figure 20 : Répartition selon le remodelage cardiaque
- Figure 21 : Population à risque de néphrotoxicité
- Figure 22 : Valeurs de l'inhibine B
- Figure 23 : Résultats de l'audiogramme
- Figure 24 : Caractéristiques des patients infectés par les virus B et C
- Figure 25 : Traitements utilisées à potentiel cancérigène

LISTE DES FIGURES

Figure 26 : Chirurgie délabrant l'oreille interne et surdité droite totale

Figure 27 : Trismus modéré et paralysie faciale droite

Figure 29 : Hypoplasie du menton et des maxillaires

Figure 30 : Edentation totale

Figure 31 : Aspect de jabot post radique

Figure 32 : Devenir professionnel des sujets en échec scolaire

Figure 33 : Survivants suivis de la période 1996-2001

Figure 34 : Survivants suivis de l'année 2014

Figure 35 : Projet de transition

Liste des annexes

- Annexe I : Taux standardisé par 100.000 pour les cancers pédiatriques selon les tranches d'âge et le sexe : année 2020 –Registre de Sétif
- Annexe II : Abbreviated treatment summary LTFU
- Annexe III : Représentation de la déformation myocardique en systole
- Annexe IV : Proposition de surveillance cardiaque par échocardiographie transthoracique selon les facteurs de risque
- Annexe V : Normes des taux de l'AMH sérique chez les filles
- Annexe VI : Taux d'inhibine B chez les hommes de la naissance à l'âge de 17 ans, exprimés en percentiles
- Annexe VII : Interprétation de la sérologie virale B
- Annexe VIII : Classification des surdités selon l'audiogramme
- Annexe IX : Fiche d'exploitation et questionnaire

INTRODUCTION ET PROBLEMATIQUE

Au cours des quarante dernières années, les progrès réalisés dans la prise en charge globale des cancers pédiatriques, tant sur le plan diagnostique (avec une meilleure précision dans le diagnostic et le bilan d'extension) que sur le plan thérapeutique, ont considérablement amélioré la survie de ces patients. Les taux de survie à cinq ans sont actuellement supérieurs à 80 % dans les pays d'Europe occidentale et aux États-Unis (USA).

En 2020, aux États Unis, 500 000 personnes de plus de dix-huit ans sont devenues des adultes guéris d'un cancer, soit un individu sur 750. En France, on estime qu'actuellement, un adulte sur 440, de 20 à 45 ans, a été traité pour un cancer dans l'enfance [1].

En effet, ces patients ont souvent reçu des traitements intensifs ou multimodaux occasionnant une morbidité à long terme importante compliquée d'un taux de mortalité entre 8 et 11 fois plus important que dans la population générale [2].

Ces complications à type de maladies cardiovasculaires, rénales, endocriniennes, neurologiques et neurocognitives surviennent parfois de façon insidieuse, faisant de l'enfant guéri de cancer un futur adolescent ou adulte malade.

Ces complications tardives comprennent les cancers secondaires, les troubles endocriniens, les dysfonctionnements cardiopulmonaires, le dysfonctionnement rénal, les déficiences neurosensorielles, troubles neurocognitifs et troubles de la fertilité [3].

Dans certains cas, cette toxicité sera d'autant plus délétère que les traitements auront été administrés chez un enfant jeune : toxicité cardiaque des anthracyclines, séquelles neuro-psychiques après irradiation cérébrale, troubles de croissance segmentaire après irradiation des cartilages de croissance.... Ces séquelles peuvent apparaître de nombreuses années après la guérison et augmentent avec l'âge. Pour cela, un suivi de longue durée bien structuré et permanent est important. Le suivi médical aura pour objet d'améliorer l'état de santé du patient par le dépistage, la prise en charge précoce des complications, et si possible leur prévention. Ce suivi sera personnalisé, adapté à la pathologie initiale et aux traitements délivrés.

En Algérie, après le recul des pathologies infectieuses et transmissibles de l'enfant obtenues grâce à l'application des divers programmes nationaux, la pathologie cancéreuse émerge parmi les priorités de santé publique. Suite à cette transition épidémiologique, des unités et des services d'oncologie pédiatrique ont progressivement pris place dans les diverses structures hospitalo-universitaires pour la prise en charge de cette pathologie.

Le taux de survie connaît alors une amélioration progressive : survie à 5ans estimée à 86% pour les néphroblastomes [4] et 71% pour les leucémies aiguës lymphoblastiques [5] avec comme conséquence un nombre croissant d'enfants guéris.

Le diagnostic précoce et l'amélioration des outils diagnostiques (génétique, biologie moléculaire, imagerie) a eu pour conséquence une meilleure stratification de certains néoplasies autorisant la désescalade thérapeutique et diminuant ainsi le risque de séquelles. A défaut, on est souvent amené à appliquer des protocoles lourds.

Se posent alors les questions des séquelles, leurs types et leurs fréquences.

La diversité de ces complications impose une prise en charge, par une équipe pédiatrique pluridisciplinaire, au niveau de la structure de soins initiale facilitant ainsi l'adhésion des patients et leurs familles.

Ces patients doivent bénéficier d'un programme de suivi qui les accompagnera après passage à l'étape adulte selon un programme de transition.

Ce travail se propose d'étudier les complications tardives liées aux traitements chez les patients cancéreux, pris en charge en niveau de l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU de Sétif et ayant une survie de plus de 5 ans.

REVUE DE LA LITTERATURE

**CHAPITRE I : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, DIAGNOSTIQUES ET
THERAPEUTIQUES DES CANCERS DE L'ENFANT**

1. Particularités épidémiologiques des cancers de l'enfant

Les cancers de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte par leurs caractéristiques épidémiologiques, histopathologiques et évolutives.

1. 1. Incidence

Selon le registre du cancer de Sétif entre 2001 et 2010 les cancers de l'enfant représentaient environ 3 % de l'ensemble des tumeurs : 3,6 % sont des garçons et 2,6 % sont des filles. Durant cette même période 327 cas ont été enregistrés avec une moyenne de 30 cas /an [6] .

Selon les données de ce même registre pour l'année 2020 on a enregistré pour les 0-14 ans : 46 nouveaux cas de cancer chez les garçons et 38 chez les filles.

Pour les 15-19 ans il s'agit de 13 cas chez les garçons et 9 cas chez les filles.

	0-14 ans	15-19 ans
Garçon	16,2	16,2
Fille	12,8	11,7

Tableau 1 : Taux standardisé par 100 000 habitants, wilaya de Sétif [7].

Les cancers de l'enfant sont rares mais représentent, en France, la première cause de mortalité par maladie après l'âge de 1 an. Leur incidence en 2020 est d'environ 1817 nouveaux cas chez les enfants âgés de moins de 15 ans et de 900 cas chez les adolescents âgés de 15 à 18 ans, soit moins de 1 % de l'ensemble des cancers dans la population générale.

En France, environ 1 enfant sur 440 est atteint de cancer avant l'âge de 15 ans, avec une prédominance masculine (sex-ratio : 1,2) [8].

1.2. Types de cancers

Les leucémies et les tumeurs cérébrales, respectivement 1^{re} et 2^{ème} cause de cancer de l'enfant, représentent 30 % et 23 % des cas. Les leucémies associées aux lymphomes représentent environ 40 % des cancers pédiatriques et environ 60 % sont des tumeurs solides (Les tumeurs solides les plus fréquentes sont les tumeurs cérébrales).

Les carcinomes sont exceptionnels chez les enfants.

Il existe des différences importantes de répartition de ces cancers en fonction de l'âge

Près de la moitié des cancers de l'enfant surviennent avant l'âge de 5 ans. Il s'agit plus spécifiquement à cet âge de tumeurs embryonnaires « blastomes » et de divers types de tumeurs cérébrales dont les médulloblastomes. Après l'âge de 10 ans, les leucémies sont nettement moins fréquentes, les tumeurs embryonnaires deviennent exceptionnelles, alors que les tumeurs osseuses (ostéosarcome, sarcome d'Ewing) et des tissus mous (rhabdomyosarcomes), et les lymphomes (lymphome de Hodgkin) deviennent prépondérants [9].

1. 3. Étiopathogénie

Plus de 90 à 95 % des cancers de l'enfant sont sporadiques. Pour les cancers de causes connues on cite :

1.3.1 Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux bien établis :

- L'exposition à des irradiations de fortes doses pour les leucémies, les cancers de la thyroïde et les tumeurs cérébrales a été bien décrite chez les survivants de Hiroshima et Nagasaki et les habitants de Tchernobyl.
- Le virus d'Epstein-Barr est associé à certaines formes de lymphomes de Burkitt et de carcinomes indifférenciés du nasopharynx.
- Des facteurs iatrogènes en particulier les traitements alkylants et les inhibiteurs des topo-isomérase exposent au risque de leucémies secondaires et les immunosuppresseurs à un risque de lymphome [10].

1.3.2 Facteurs génétiques

Dans 5 à 10% des cas les cancers de l'enfant surviennent dans un contexte de syndromes de prédisposition génétique et nécessitent un suivi spécifique de dépistage.

- Le syndrome de Li-Fraumeni est une mutation constitutionnelle du gène suppresseur de tumeur TP53 qui code pour un facteur de transcription capable de réguler le cycle cellulaire et l'apoptose. Lorsque des lésions de l'ADN surviennent elles exposent à un risque accru de tumeurs des tissus mous, des os, de lymphomes, de tumeurs cérébrales, ou de cortico-surrénalome.
- Les formes héréditaires du rétinoblastome (toutes les formes bilatérales et 10 % des formes unilatérales) ont un risque plus élevé que la population générale de faire un deuxième cancer (anomalie constitutionnelle du gène RB1 situé en 13q14).

- Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (mutation constitutionnelle en 11p15) expose à un risque accru de néphroblastome et d'hépatoblastome.

Il existe de nombreux autres syndromes en relation avec des mutations de gènes tels que : ATM et le syndrome ataxie-télangiectasie, BLM et le syndrome de Bloom, WT1 et le syndrome WAGR ,APC et la polypose adénomateuse du côlon [11].

- La trisomie 21 est associée à un risque très élevé de leucémie. Ces enfants ont un risque 10 à 20 fois plus élevé de développer une leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) ou une leucémie myéloïde aiguë (LAM) [12].

- Les neurofibromatoses de types 1 et 2 s'accompagnant principalement de tumeurs du système nerveux bénignes ou malignes.

2. Eléments de diagnostic.

2.1. Clinique

Les signes d'appel dépendent de la taille de la tumeur et de sa localisation.

Il peut s'agir de signes directs :

- palpation d'une masse lorsque la tumeur est périphérique (membres, cou), même de petite taille ; ou profonde, et alors souvent volumineuse (abdomen, pelvis)
- présence d'adénopathies persistantes en dehors d'un contexte infectieux loco-régional
- apparition d'un syndrome anémique et/ou hémorragique
- persistance d'un état fébrile

Il peut s'agir de signes indirects :

- douleurs persistantes, en particulier osseuses, dont le caractère insomniant doit être particulièrement alarmant, et dont il faut savoir déceler la traduction chez le nourrisson (diminution de l'activité, atonie psycho-motrice...)
- signes neurologiques dont la nature dépend de la localisation des lésions (hypertension intracrânienne, céphalées, nausées, vomissements, déficits moteurs et/ou sensitifs...)
- symptomatologie compressive (voies respiratoires par une masse médiastinale et/ou une tumeur ORL, axe digestif par une masse abdomino-pelvienne, ...).
- syndromes paranéoplasiques qui sont exceptionnels dans les cancers de l'enfant (syndrome opso-myoclonique des neuroblastomes...)[13]

2.2. Imagerie.

L'imagerie a un rôle primordial et se situe à toutes les étapes de la maladie.

Les différentes modalités d'imagerie : conventionnelle (radiographies standard, échographie, IRM ou TDM) et fonctionnelles (scintigraphies, PET/CT) permettent :

- d'orienter le diagnostic
- de guider les gestes interventionnels (biopsies)
- de faire un bilan d'extension (recherche de métastases) et évaluer le stade de la maladie.
- d'apprécier la réponse au traitement.
- de dépister les rechutes.

L'échographie, étant un examen non invasif, est souvent la modalité de première intention dans le bilan d'une masse, suivie de l'IRM ou de la tomodensitométrie.

2.3. Marqueurs tumoraux.

Ils peuvent aider au dépistage du patient asymptomatique, à l'établissement du diagnostic et du pronostic ainsi qu'au suivi thérapeutique de la maladie oncologique (α foetoprotéine, hormone chorionique gonadotrope humaine, catécholamines urinaires...).

2.4. Histologie.

Le diagnostic anatomopathologique de base d'une tumeur de l'enfant et de l'adolescent reste toujours crucial pour identifier la tumeur et reconnaître une lésion pseudo-tumorale.

L'examen d'anatomopathologie peut intéresser un prélèvement fait par :

- Biopsie à l'aiguille : les biopsies percutanées sous contrôle échographique ou sous contrôle TDM (tomodensitométrie) quand la lésion est d'accès difficile.
- Biopsie chirurgicale.
- Pièce d'exérèse.

La cytoponction à l'aiguille : cet examen permet un diagnostic d'orientation. Des myélogrammes sont très souvent réalisés d'emblée pour chercher une leucémie, une localisation médullaire d'une hémopathie ou une localisation médullaire d'un neuroblastome.

Certains diagnostics sont faciles sur la cytologie, par exemple :

- Neuroblastomes.
- Lymphome de Burkitt.

2.5. Techniques biopathologiques.

A côté de l'examen anatomopathologique de base, il existe des outils diagnostiques complémentaires souvent indispensables, permettant la mise en évidence d'anomalies soit pathognomoniques de certaines hémopathies malignes, soit porteuses d'implications pronostiques et thérapeutiques [14].

2.5.1. Immunohistochimie.

Elle est indispensable dans la plupart des cas bien que pour certains types tumoraux, l'histologie standard seule est suffisante, par exemple en cas d'ostéosarcome conventionnel.

2.5.2. Cytogénétique.

– **FISH (fluorescent in situ hybridization)** : La technique FISH permet d'hybrider sur une coupe histologique une sonde nucléotidique dirigée contre une région chromosomique précise ou un gène. Elle permet de détecter de petites délétions/duplications/amplifications et de fusions de gènes et permet la visualisation directe de ces altérations dans les cellules en interphase, mais elle est limitée à des séquences spécifiques de sondes [14].

– **Cytogénétique moléculaire** : La technique d'hybridation génomique comparative en série (CGH) permet une analyse plus fine du génome entier en identifiant des gains ou des pertes de segments chromosomiques par l'analyse du ratio de fluorescence entre l'ADN tumoral et l'ADN normal de référence. Elle est réalisée systématiquement dans le neuroblastome pour permettre sa classification moléculaire indispensable pour le traitement.

– **Séquençage** : Le séquençage a permis d'appréhender l'origine génétique de certains cancers qui surviennent en raison de l'accumulation de mutations dans des gènes critiques qui modifient les programmes normaux de prolifération, de différenciation et de décès cellulaire.

Ce diagnostic est déterminé sur un prélèvement tumoral mais aussi par analyse d'ADN tumoral circulant dans le sang.

3. Traitement.

3.1. Chimiothérapie.

La chimiothérapie occupe une place majeure dans l'arsenal thérapeutique des tumeurs solides pédiatriques, et elle est même exclusive dans la plupart des leucémies et lymphomes.

3.1.1. Objectifs.

Ces objectifs diffèrent selon le type de cancer :

- **Les tumeurs solides**

- La chimiothérapie préopératoire (ou néoadjuvante) est utilisée dans le but de faciliter l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive. L'objectif principal reste la réduction du volume tumoral permettant un traitement local ultérieur moins dangereux et carcinologiquement satisfaisant (neuroblastome, néphroblastome...).

- La chimiothérapie postopératoire (ou adjuvante) est réalisée après le traitement local dans le but de traiter la maladie résiduelle.
- La chimiothérapie permet parfois de traiter les métastases éventuelles.
- La chimiothérapie première permet également d'apprécier la réponse tumorale au traitement (chimiosensibilité) dont l'importance pronostique va conditionner la stratégie thérapeutique ultérieure (sarcomes d'Ewing, ostéosarcomes).

- **Les leucémies aiguës (LA).**

La chimiothérapie se déroule sur plusieurs phases :

- Une induction visant la rémission.
- Une consolidation.
- Un traitement d'entretien afin de maintenir une pression sur la maladie résiduelle pour les leucémies lymphoblastiques [10].

3.1.2. Stratégies d'administration.

En règle générale, le traitement est administré sous la forme de polychimiothérapie associant des molécules de classes thérapeutiques différentes et à la dose maximale tolérée. Cette chimiothérapie peut être donnée :

- de manière séquentielle toutes les 3 à 4 semaines, schéma le plus classique.
- de manière intensive où les doses des médicaments sont augmentées avec réduction des délais entre les cures. Cette stratégie est utilisée dans les lymphomes de Burkitt et les neuroblastomes à haut risque. Elle nécessite souvent le recours aux facteurs de croissance hématopoïétiques et à un support transfusionnel important.
- à haute doses avec support de cellules souches hématopoïétiques autologues. Les médicaments utilisés, le plus souvent des alkylants, ont une toxicité essentiellement hématologique et l'effet anti tumoral est maximal.
- selon un schéma métronomique : administration prolongée, le plus souvent quotidienne, à de faibles doses permettant de maintenir une pression sur la maladie résiduelle avec une toxicité minimale (traitement d'entretien des leucémies).
- dans un contexte palliatif avec des doses réduites et une toxicité minimale afin de préserver la qualité de vie de l'enfant [10].

3.1.3. Principales drogues utilisées chez l'enfant

Les alkylants

Ce sont des molécules de synthèse. Après activation hépatique ou tissulaire, ces médicaments forment des molécules électrophiles qui se lient de manière covalente aux bases de l'ADN (adduits) ; les réarrangements de ces adduits provoquent des cassures d'ADN, des ponts intra ou inter brins qui inhibent la progression de l'ADN polymérase

Chlorambucil, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan Busulfan Procarbazine, Dacarbazine.

Inhibiteurs de topoisomérases

Les topoisomérases I et II sont des enzymes qui relaxent les contraintes de torsions de l'ADN lors des processus de réplication, de transcription ou de réparation. Pour ce faire, les topoisomérases rompent un brin (topoisomérase I) ou deux brins (topoisomérase II) de la double hélice, les décroisent puis relient immédiatement les brins. Les inhibiteurs de topoisomérases se lient aux enzymes et empêchent la relégation des brins d'ADN. Si les cassures monobrins ou double sont trop nombreuses, la cellule ne peut les réparer et meurt par apoptose.

Inhibiteurs de topoisomérase II : Anthracyclines, Etoposide.

Inhibiteurs de topoisomérase I : Irinotecan, Topotecan.

Les sels de platine

Leur mécanisme d'action est similaire à celui des alkylants. Les sels de platine se lient avec l'ADN (acide désoxyribonucléique) dont ils inhibent la synthèse des ponts inter et intracaténaux. L'inhibition des synthèses de l'ARN (acide ribonucléique) et des protéines cellulaires n'intervient que secondairement.

Poisons du fuseau

Ils inhibent la polymérisation de la tubuline qui joue un rôle essentiel dans la formation du fuseau mitotique. Ils bloquent la cellule en une métaphase prolongée, ce qui déclenche l'apoptose.

Ce sont les seuls véritables « antimitotiques » : Vincristine ; vinblastine.

Les antimétabolites

Les antimétabolites sont des analogues structuraux des bases nucléiques ou faux substrats qui vont s'incorporer dans l'ADN à la place des bases puriques ou pyrimidiques ou encore inhiber les voies métaboliques participant à la biosynthèse de ces bases.

Antifoliques (méthotrexate) antipuriques (fludarabine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine)

Antiprimidiques (5-fluorouracile, capécitabine, gemcitabine, cytarabine).

La bléomycine : agent scindant l'ADN.

L'asparaginase : enzyme qui bloque la synthèse de l'asparagine (acide aminé), un constituant de base de la substance protéique cellulaire. La carence en asparagine extracellulaire entraîne une apoptose des cellules leucémiques incapables de faire la synthèse de l'asparagine endogène.

L'actinomycine : S'intercale dans la chaîne de l'ADN et forme un complexe dactinomycine-ADN. Ce complexe bloque, alors, la transcription de l'ADN en ARN par l'ARN polymérase.

3.2. Thérapie ciblée et Immunothérapie

3.2.1. Thérapie ciblée

Les médicaments utilisés dans la thérapie ciblée sont des molécules qui visent et bloquent des signaux qui favorisent la croissance des cellules cancéreuses, interfèrent avec la régulation du cycle cellulaire ou induisent l'apoptose.

Les 2 types de thérapies ciblées les plus courants sont les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs à petites molécules

- les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux ou monoclonal antibodies (mab) ciblent des protéines précises, souvent des récepteurs sur la surface des cellules cancéreuses ou dans l'environnement de la tumeur. Ces grosses molécules ne sont pas capables de pénétrer dans la cellule. Elles peuvent prévenir la prolifération des cellules cancéreuses en bloquant les molécules qui envoient le signal induisant la croissance cellulaire ou l'angiogénèse (rituximab : anti CD20, bevacizumab, trastuzumab).

- les inhibiteurs à petites molécules

Ces molécules traversent la surface cellulaire vers des cibles intracellulaires afin de ralentir la prolifération ou encore causer la mort des cellules de la tumeur en bloquant une fonction déterminée de la cellule.

Ces produits sont classés en plusieurs groupes, en fonction du processus cellulaire qu'ils inhibent : inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique LMC (imatinib), inhibiteurs de PARP (olaparib), inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (palbociclib), inhibiteurs du protéasome (zomib).

3.2.2. Immunothérapie

L'immunothérapie vise à stimuler les cellules immunitaires impliquées dans la reconnaissance et la destruction des cellules tumorales

- Les anticheckpoints sont des molécules capables de bloquer des récepteurs de surface de la cellule tumorale ou des cellules T impliqués dans la tolérance immunitaire et favoriser ainsi l'immunitaire anti-tumorale (nivolumab).

- Les CAR-T (lymphocytes T modifiés génétiquement) une fois réinjectés dans l'organisme vont reconnaître et cibler les cellules tumorales.

- Les virus oncolytiques sont des virus modifiés ayant la capacité de se répliquer préférentiellement dans la cellule tumorale conduisant à sa destruction.

La toxicité à long terme de ces traitements est encore largement méconnue du fait du faible recul d'utilisation de ces molécules chez l'enfant et de leur utilisation le plus souvent dans des situations de récurrence [15].

Les progrès de la génétique ont ouvert la voie aux thérapies ciblées qui permettent de mieux adapter le traitement à chaque enfant et d'assurer une survie significative et une diminution des séquelles.

L'objectif est de proposer à chaque patient les médicaments spécifiquement ciblés sur le profil génétique de sa tumeur.

3.3. Chirurgie.

La place de la chirurgie pédiatrique est déterminante dans le traitement de la plupart des tumeurs solides de l'enfant. Dans certaines situations, comme dans les sarcomes, la qualité de l'exérèse est déterminante et conditionne le pronostic [16].

Des techniques de chirurgie mini-invasive (cœlioscopie, thoracoscopie, plus rarement rétro-péritonéoscopie) sont possibles selon la tumeur.

Elle peut être

- curative,
- palliative,
- à visée diagnostique (biopsie)
- lever une urgence vitale : d'un syndrome occlusif, hémopéritoine par rupture tumorale, torsion d'annexe, obstruction des voies urinaires une compression de la filière trachéobronchique, compression vasculaire.

3.4. Radiothérapie.

Même si ses indications régressent, la radiothérapie s'intègre dans la stratégie thérapeutique des cancers de l'enfant dans près d'un tiers des cas, et dans 80% des tumeurs cérébrales [13].

3.4.1. Principes.

La radiothérapie pédiatrique ne diffère pas sur le plan technique de la radiothérapie adulte. Des rayonnements ionisants constitués des particules en mouvement (électrons, protons) animées d'une vitesse élevée ou d'ondes (photons) ayant une capacité de pénétration dans les tissus et de déposer leur énergie en profondeur. Les radiations ionisantes induisent des dommages à l'ADN, entraînant une instabilité génomique, des réarrangements chromosomiques et une transformation cellulaire [17]. Le but ultime est de détruire les cellules tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants, appelés couramment organes à risque (OAR) [18].

En effet, quelle que soit la technique, même la plus sophistiquée, il est généralement inéluctable que les OAR reçoivent une dose partielle de rayonnement [18].

3.4.2. Les techniques de la radiothérapie.

3.4.2.1. Radiothérapie externe.

En fonction de la tumeur à traiter, plusieurs techniques de radiothérapie externe peuvent être utilisées.

La radiothérapie conformationnelle.

Elle cible la tumeur dans les 3 sens de l'espace en évitant de léser par irradiation les tissus et organes sains environnants de la tumeur. Cette technique reste le standard en pédiatrie quand elle est optimale.

Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité : RCMI

La RCMI est une radiothérapie conformationnelle 3D dans laquelle on module la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux en cours de séance, permettant de sculpter de façon précise le volume d'irradiation. La RCMI induit une dose intégrale plus importante que la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle chez l'enfant, l'exposant théoriquement à un risque de tumeurs secondaires plus important [19].

Tomothérapie.

La tomothérapie permet quant à elle de délivrer un traitement de radiothérapie de façon hélicoïdale, garantissant pour le patient un meilleur ciblage du tissu tumoral à irradier, tout en réduisant les risques d'irradiation pour les organes sains. Une vérification par scanner de la position de traitement est réalisée à chaque séance [20].

3.4.2.2. Radiothérapie interne.

Les rayonnements courts (alpha et bêta) permettent de délivrer une dose et un débit de doses élevées dans un faible volume (la tumeur) en épargnant au maximum les tissus sains environnants. Les techniques de radiothérapie interne varient en fonction de la nature et de la localisation de la tumeur.

La curiethérapie.

Appelée aussi brachythérapie, elle s'adresse à des tumeurs de petit volume ne dépasse pas 30 cm³.

Il existe deux types de curiethérapie :

- La curiethérapie interstitielle : repose sur l'introduction de fils radioactifs à l'intérieur des tissus.
- La curiethérapie endocavitaire : consiste à introduire la source radioactive dans les cavités naturelles de l'organisme touché par le cancer (vagin, utérus...)

Radionucléides systémiques.

Les radiations émises par les radio-isotopes injectés par voie systémique peuvent être dirigées vers le cancer d'organes possédant des récepteurs spécifiques de l'isotope (c'est-à-dire, pour l'iode radioactif dans le cancer de la thyroïde) ou la metaiodobenzylguanidine (MIGB) dans le neuroblastomes ou bien par fixation du radio-isotope lié à des anticorps monoclonaux comme vecteurs de l'isotope (iode-131 plus tositumomab) dans les lymphomes malins non-hodgkiniens.

Radiothérapie stéréotaxique.

La radiothérapie stéréotaxique (ou radio chirurgie) est une technique de haute précision utilisant de fins faisceaux convergents afin de traiter de façon très sélective un volume donné avec une précision millimétrique. Elle permet ainsi de traiter les patients en très peu de séances voire une seule, mais avec de fortes doses d'irradiation délivrées à chaque séance. Cette technique d'irradiation est adaptée aux tumeurs de petites tailles, difficilement accessibles à la chirurgie [20].

3.4.3. Stratégies d'administration.

Concernant la radiothérapie, les principaux facteurs à prendre en compte sont l'âge du patient, la sensibilité des organes concernés, les doses/volumes reçus par ces organes.

La dose totale délivrée dépend du type histologique de la tumeur : les neuroblastomes, néphroblastomes, leucémies et les lymphomes sont des tumeurs radiosensibles tandis que les sarcomes et les tumeurs cérébrales sont souvent plus radio-résistantes. Elle dépend également de la place exclusive ou postopératoire de cette thérapeutique. Cette dose totale est significative si l'on précise son fractionnement (qui est la dose par séance) et son étalement (qui est la durée totale du traitement). En pédiatrie, le standard actuel est de réaliser cinq séances par semaine de 1,8 à 2 Gray (Gy) par jour [15].

3.4.4 Indications.

Selon le cas clinique elle est utilisée :

- seule
- en association avec la chirurgie

- en association avec la chimiothérapie
- en association avec la chimiothérapie et la chirurgie

Son indication peut être :

- Curative :

Petites tumeurs, tumeurs radiosensibles ou inopérable, Récidive locale, métastases ganglionnaires.

- Palliative :

Tumeurs volumineuses, patients inopérables.

3.5. Greffe de moelle osseuse.

3.5.1. L'autogreffe.

Elle consiste à utiliser les cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient lui-même et à les réinjecter comme support hématopoïétique après administration de chimiothérapie à fortes doses.

3.5.2. L'allogreffe.

Elle consiste à recourir à un greffon de CSH en provenance d'un donneur sain. Elle est principalement utilisée pour les leucémies qui doivent d'abord avoir été contrôlées par chimiothérapie conventionnelle. Ce contrôle est défini par l'obtention d'une rémission complète cytologique associée à une maladie résiduelle basse. Le conditionnement est le plus souvent myéloablatif et repose sur les agents alkylants: cyclophosphamide ,busulfan, thiotépa (utilisé seul ou en association) ou immunosuppresseur et il repose sur le cyclophosphamide ou la fludarabidine.

Le conditionnement peut aussi contenir une irradiation corporelle totale myéloablatif (12 Gy de dose totale) ou lymphoablatif (2 à 4 Gy de dose totale) [10].

L'amélioration de la survie est liée aux progrès des différentes thérapeutiques : chimiothérapies, techniques chirurgicales, radiothérapies et de l'amélioration des soins de support (réanimation, anesthésie, transfusions, nutrition, antibiotiques, antifongiques, antiémétiques et antalgiques).

4. Suivi à long terme et cohortes de survivants.

Au cours des 40 dernières années, ces progrès thérapeutiques réguliers ont transformé le pronostic des enfants et adolescents atteints de cancer, tout particulièrement dans les hémopathies malignes (plus de 80% de guérisons contre 40% dans les années 1970).

Entre 1975 et 1979, le taux de survie global à 5 ans était d'environ 62 % pour tous les cancers de l'enfant [21]

En 2014, le taux global de survie à 5 ans après un diagnostic de cancer approchait les 85 %, la leucémie lymphocytaire aiguë (LLA) et le lymphome de Hodgkin ayant des taux de survie supérieurs à 90 % et 97 % respectivement [21]

En 1975, Giulio J. D'Angio publia le premier article attirant l'attention sur la nécessité de considérer la morbidité et la mortalité associées aux traitements contre le cancer [22].

Parmi les recherches pionnières sur les effets tardifs du cancer chez l'enfant, on peut citer les études du Late Effects Study Group, lancées au début des années 1970. Ces études, portant sur le risque de cancer secondaire et sur le rôle du type de tumeur primaire, de la prédisposition génétique et du traitement par radiothérapie, ont démontré l'intérêt et la nécessité de constituer des cohortes importantes de survivants du cancer de l'enfant.

La connaissance des effets tardifs à la suite d'un traitement pour cancer est issue principalement de cohortes pédiatriques et des recherches spécifiques aux adolescents et jeunes adulte.

Cohortes de suivi des survivants de cancer pédiatrique.

Plusieurs grandes cohortes de survivants du cancer chez l'enfant ont été constituées en Europe et en Amérique du Nord au cours des dernières décennies. Ces cohortes ont facilité un grand nombre de recherches sur les effets tardifs et continuent de servir de base à l'étude de nombreux aspects liés à la santé du cancéreux et de son traitement à un jeune âge [23].

Ces dernières années, des publications de ces grandes cohortes multicentriques de survivants ont été publiées. Malgré les différences méthodologiques, elles rapportent un risque comparable de problèmes médicaux, ce qui renforce la fiabilité des observations rapportées [5].

Le nombre de patients inclus dans ces cohortes est variable :

➤ La Childhood Cancer Survivor Study (CCSS).

Il s'agit d'une cohorte rétrospective d'enfants et adolescents traités dans une des 26 institutions participantes aux États-Unis et au Canada. Elle englobe 35 996 survivants [23].

La cohorte de la CCSS comprend trois décennies de survivants de cancers chez les enfants et les adolescents [24].

➤ St. Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE).

Depuis sa création en 2007 jusqu'à mars 2020, plus de 6 000 survivants ont été enrôlés dans la cohorte SJLIFE. Jude Lifetime (SJLIFE) est ouverte aux survivants de tous les sous-types de cancer pédiatrique représentant le spectre des cancers de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte [25].

➤ Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALISCCS).

Cette cohorte compte 33 160 survivants et la cohorte de comparaison comprend 212 892 personnes de la population générale qui n'ont pas eu de cancer. Tous les types de cancer de l'enfant sont représentés. Ce sont les registres hospitaliers nationaux des cinq pays (Danemark, Finlande, Norvège, Islande et Suède) qui sont exploités [26].

➤ British childhood cancer survivors (BCCSS).

Des études réalisées au début des années 1990 faisant état d'un risque accru de cancers secondaires et d'une augmentation de la mortalité tardive chez les survivants du cancer chez l'enfant ont conduit à la création du BCCSS. L'objectif de la BCCSS était d'estimer les conséquences négatives des traitements du cancer. Elle compte 17 981 survivants [27].

➤ **LEA (pour Leucémie Enfants Adolescents).**

Elle est dédiée au suivi prolongé après traitement d'une leucémie de l'enfance. Programme de soin autant que de recherche, il repose sur la constitution d'une cohorte prospective multicentrique composée de plus de 5 000 patients dans 17 centres français de cancérologie pédiatrique [28]. La principale force de la cohorte LEA est d'entreprendre des examens cliniques et des examens de laboratoire spécifiques pour documenter l'apparition d'effets secondaires tardifs.

➤ **Dutch Childhood Cancer Survivorship LATER Cohort Study (LATER Study).**

Pour la première partie de l'étude LATER, des données ont été recueillies à partir de questionnaires auprès de 6 000 survivants en vie 5 ans après le diagnostic et diagnostiqués entre 1965 et 2001, et auprès leurs frères et sœurs. Pour la deuxième partie de l'étude LATER, des données ont été recueillies lors d'une visite à la clinique ambulatoire entre 2016 et 2020 pour près de 2 500 survivants et 750 frères et sœurs [23].

➤ **The Swiss Childhood Cancer Survivor Study (SCCSS).**

La SCCSS est une étude de cohorte nationale établie en 2007 et comprenant 5 737 survivants à 5 ans d'un cancer de l'enfant diagnostiqué entre 1976 et 2018, avec un recrutement continu des participants à l'étude. Depuis 2007, des enquêtes nationales régulières par questionnaire sont complétées par des études menées en milieu hospitalier [23]. Le questionnaire suisse est développé en différentes versions pour trois groupes d'âge (0-15, 16-19, les plus de 19 ans) et en trois langues (français, allemand et italien) [29].

CHAPITRE II : TOXICITÉS TARDIVES ET SÉQUELLES

En raison de l'utilisation généralement de doses de traitement proportionnellement plus fortes qu'en oncologie adulte et dans la mesure où ces traitements s'adressent à des organismes en cours de maturation, les risques de survenue de séquelles physiques, immédiates ou différées dans le temps sont importants [30].

Les complications, les handicaps ou les conséquences négatives qui résultent de l'évolution de la maladie, du traitement ou des deux, sont généralement appelés "effets tardifs".

La chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie peuvent toutes provoquer des effets tardifs touchant n'importe quel organe.

1. Cardiotoxicité

Après les seconds cancers, les événements cardiovasculaires représentent la deuxième complication à long terme la plus fréquente et la plus sévère des traitements.

1.1. Définition

On entend par cardiotoxicité les maladies cardiovasculaires qui comprennent la cardiomyopathie, l'insuffisance cardiaque, la coronaropathie, la maladie péricardique, l'arythmie et le dysfonctionnement valvulaire et vasculaire [31].

1.2. Incidence

Une actualisation récente des données issues de la cohorte américaine Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) a montré chez 10 724 survivants de cancers pédiatriques traités aux États-Unis et au Canada entre 1970 et 1986, une incidence cumulée (IC) à l'âge de 45 ans de :

5,3 % (IC 95 % : 4,4–6,1) de coronaropathie.

4,8 % (IC 95 % : 4,1–5,6) d'insuffisance cardiaque clinique.

1,5 % (IC 95 % : 1–2) de valvulopathies.

1,3 % (IC 95 % : 0,9–1,7) d'arythmies.

La population contrôle constituée de 3159 frères et sœurs des survivants interrogés présentent une incidence cumulée au même âge respectivement de 0,9 %, de 0,3 %, de 0,1 % et de 0,4 % [2].

En fait, les survivants d'un cancer infantile ont 15 fois plus de risque de développer une insuffisance cardiaque et sont 7 fois plus exposés à un décès prématuré pour cause cardiaque par rapport à la population générale [3, 32].

1.3. Facteurs de risque.

On compte parmi les facteurs de risque majeurs de complications cardiaques à long terme : les anthracyclines et l'irradiation de l'aire cardiaque. On estime que 60% des survivants du cancer chez l'enfant ont des antécédents d'exposition antérieure aux anthracyclines et/ou aux radiations thoraciques [3].

1.4. Cardiotoxicité aux anthracyclines.

1.4.1. Prévalence.

La prévalence de la cardiotoxicité, selon les études, varie de 0 à 16 % lorsque seuls les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sont repris, mais atteint 57 % lorsque les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque subclinique sont inclus [33, 34].

L'estimation de cette incidence est difficile du fait de l'hétérogénéité des études publiées, en particulier, dans les définitions des cas (insuffisance cardiaque clinique ou anomalies échographiques isolées), dans leurs modalités d'identification (exploration cardiologique systématique dans le cadre de consultation de suivi ou recueil de données par questionnaires auprès des patients) et dans le choix de la population contrôle (patients traités pour un cancer mais sans anthracyclines, frères et sœurs sans antécédents de cancer ou témoins de la population générale) [2].

1.4.2. Facteurs de risque.

1.4.2.1. Doses cumulées.

La dose cumulée d'anthracyclines est un facteur majeur. Il existe une forte relation dose-dépendante entre l'exposition à la chimiothérapie par anthracyclines et le risque d'insuffisance cardiaque chronique (ICC).

Dans l'étude Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), une étude portant sur 14 358 survivants à 5 ans de tumeurs malignes infantiles, montre que l'utilisation de moins de 250 mg/m² d'anthracyclines était associée à un risque 2,4 fois plus élevé de développer une insuffisance cardiaque congestive par rapport aux patients n'ayant pas reçu d'anthracyclines.

Ce risque était multiplié par 5,2 en cas d'utilisation de 250 mg/m² de doxo rubicine [35, 36].

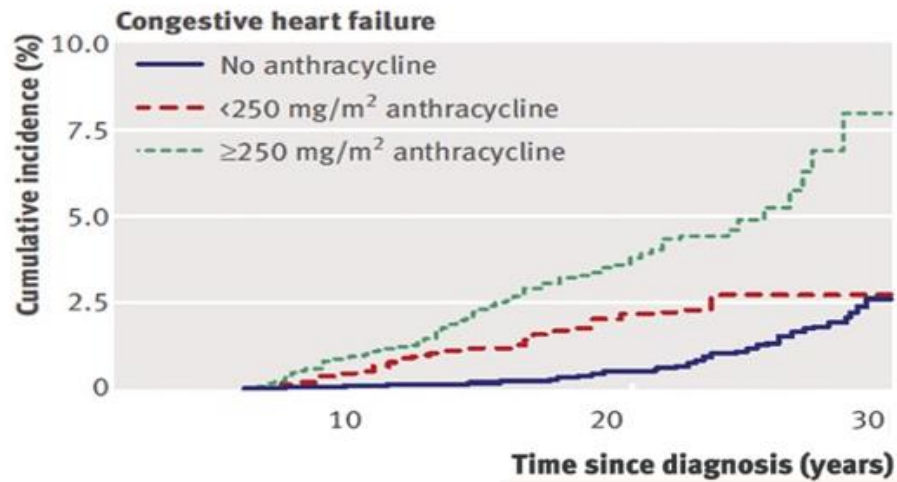


Figure 1 : Incidence cumulée de l'insuffisance cardiaque congestive chez les survivants du cancer infantile depuis le diagnostic initial du cancer. D'après SCSS, Mulrooney, D.A., et al [36].

Il persiste encore des controverses au sujet du seuil de la dose cumulative d'anthracyclines à risque de cardiotoxicité pour les patients. Sorensen et al. [37] notent peu d'atteinte cardiaque chez les sujets ayant reçu des doses <250mg/m². À l'inverse pour Hudson et al.[38] les lésions cardiaques apparaissent dès la dose de 100mg/m² et pour Lipshultz et al. [39] il s'agit de doses encore moindres, ce qui suggère que la doxorubicine n'est jamais exempte de toxicité cardiaque [33].

Enfin, bien que la dose cumulée au cours de la vie reste probablement le facteur le plus important influençant la cardiotoxicité liée aux anthracyclines ou aux radiations, certains patients peuvent développer une ICC à des doses relativement faibles tandis que d'autres ne semblent pas être affectés malgré des doses très élevées, ce qui suggère l'importance d'un facteur spécifique à l'hôte.

1.4.2.2. La radiothérapie associée

L'irradiation thoracique potentialise le risque de toxicité cardiaque des chimiothérapies [40]. Les risques de cardiotoxicité liés aux anthracyclines et à l'irradiation sont cumulatifs, mais sans interaction significative entre la dose cumulée d'anthracyclines reçue et la dose de radiothérapie [41].

1.4.2.3. La durée du suivi

Le risque de complications cardiovasculaires augmente avec la durée du suivi.

1.4.2.4. L'âge

Plus un patient a été traité tôt dans sa vie avec un protocole agressif et plus son risque de développer une cardiotoxicité sera important dans le futur [40].

Pein F et al [42] ont rapporté un risque accru d'IC chez les personnes traitées par anthracyclines à un jeune âge (<5 ans), d'autres comme, van der Pal et al [43] n'ont trouvé aucune association avec l'âge d'exposition.

Les survivants traités à un âge précoce développent un dysfonctionnement cardiaque souvent vers l'âge de 30-40 ans [17].

1.4.2.5. Le sexe

Les filles présentent un risque plus élevé de développer une atteinte cardiaque. Les différences de composition corporelle entre les filles et les garçons pourraient influencer la toxicité des médicaments en modifiant le métabolisme ou le volume de distribution de la doxorubicine.

La doxorubicine n'atteint pas une concentration élevée dans la graisse, et sa clairance est réduite avec l'augmentation de la graisse corporelle. Par conséquent, si les filles ont plus de graisse corporelle que les garçons à surface corporelle égale, des doses équivalentes de doxorubicine pourraient conduire à des concentrations plus élevées, pendant plus longtemps, dans les tissus non adipeux (y compris le cœur) chez les filles [44, 45].

1.4.2.6. L'association médicamenteuse

Le risque de développer une dysfonction ventriculaire gauche augmente à mesure que les chimiothérapies cardiotoxiques sont associées entre elles (cyclophosphamide, ifosfamide, fluorouracil, mitoxantrone) [46].

1.4.2.7. Le terrain génétique

Outre la trisomie 21, le large éventail de susceptibilité inter individuelle à la cardiotoxicité aux anthracyclines a conduit à l'hypothèse que les variations génétiques pouvaient contribuer à la susceptibilité individuelle. À ce jour, des variations génétiques dans environ 25 gènes ont été associées à la cardiotoxicité aux anthracyclines [47].

1.4.3. Mécanisme de la toxicité

La toxicité aux anthracyclines est une toxicité de type 1 cumulative et très souvent irréversible car due à une destruction des cardiomyocytes [40].

De par leur nature amphiphile, les anthracyclines traversent les membranes cellulaires et s'accumulent dans différents organelles dont le noyau, le réticulum sarcoplasmique mais aussi la mitochondrie [48].

Les mécanismes moléculaires qui pourraient expliquer la toxicité cardiaque sont complexes mais semblent distincts du mécanisme anticancéreux. Plusieurs hypothèses ont été avancées mais il apparaît que l'induction d'un stress oxydatif au sein du tissu myocardique constitue le dénominateur commun de ces mécanismes [49]. Ce stress oxydatif avec production de radicaux libres passe par deux voies : l'une enzymatique, l'autre non enzymatique via un complexe anthracycline-fer à l'origine d'une peroxydation des lipides membranaires [50].

Les cellules myocardiques sont d'autant plus vulnérables à ce stress oxydatif que leur métabolisme oxydatif est important et que leurs moyens de défense anti-oxydatifs sont relativement faibles et de surcroît inhibés par les anthracyclines (en particulier inhibition de la glutathion oxydase, enzyme myocardique anti-oxydante) [2].

Cette toxicité passe par des modifications structurelles et fonctionnelles des protéines contractiles et également par une dysfonction mitochondriale [40].

- Une dysfonction du métabolisme énergétique avec une altération de la chaîne respiratoire, une baisse des réserves énergétiques, une inhibition de la β oxydation, un « shift glucidique » compensateur restreint et une altération du transfert énergétique (créatine-kinase) [48].
- La perturbation de l'homéostasie calcique par un relargage intracellulaire de calcium à partir du réticulum endoplasmique [50].
- L'inhibition de l'expression de gène codant pour les protéines de l'appareil contractile des cardiomyocytes (troponine et myosine) [50].
- Enfin, les anthracyclines altèrent la capacité régénératrice du cœur en diminuant la quantité de cellules progénitrices cardiaques ou en modifiant leur capacité de prolifération/différentiation. Ce mécanisme additionnel pourrait en partie expliquer les effets secondaires cardiaques tardifs d'un traitement aux anthracyclines [2].

1.4.4. Manifestations cardiaques.

Les cardiomyopathies tardives aux anthracyclines surviennent plus d'un an après le début du traitement et se distinguent initialement par une dilatation du ventricule gauche avec réduction de sa contractilité et par une diminution de sa fraction de raccourcissement. Les lésions responsables de la cardiomyopathie tardive aux anthracyclines sont irréversibles et peuvent évoluer cliniquement vers l'insuffisance cardiaque terminale et nécessiter ainsi une transplantation cardiaque [2, 51].

Le stade asymptomatique est souvent caractérisé par :

- un amincissement de la paroi du ventricule gauche (VG).
- une augmentation du diamètre du VG.

Un tableau clinique similaire à celui de la cardiomyopathie dilatée qui se manifeste par une diminution de la fraction d'éjection (FE) et/ou de la fraction de raccourcissement (FR).

Certains survivants exposés aux anthracyclines pourraient, avec le temps, développer une cardiomyopathie restrictive, entraînant un rapport E/A anormal (pic de vitesse auriculaire précoce divisé par pic de vitesse auriculaire tardive), ou un temps de relaxation isovolumique (IVRT) prolongé dans le cadre d'une FE/FR préservée [52].

1.5 Cardiotoxicité de la radiothérapie

1.5.1. Incidence

L'incidence cumulative de morbidité cardiovasculaire après irradiation médiastinale a été estimée entre 0,3 et 22,8 % [53].

Le cœur est exposé lors de l'irradiation médiastinale, thoracique, spinale, abdominale supérieure gauche ou entière ou irradiation corporelle totale.

Tous les composants structurels et fonctionnels du cœur, y compris le péricarde, le myocarde, les valves, le système de conduction et les artères coronaires sont susceptibles d'être endommagés par les radiations.

De nombreuses toxicités cardiaques peuvent apparaître rapidement après le début des radiothérapies, comme l'épanchement péricardique ou la péricardite aiguë et les anomalies de conduction tandis que d'autres, comme les maladies coronariennes, les cardiopathies valvulaires, les syndromes péricardiques chroniques et la constriction, peuvent apparaître de nombreuses années après l'exposition [54].

1.5.2. Mécanisme

Les radiations altèrent le myocarde en lésant les cellules endothéliales des capillaires, ce qui provoque l'obstruction de la lumière capillaire par thrombus de fibrine et de thrombi plaquettaires. Ce processus conduit à l'ischémie puis à la mort des cellules myocardiques et à la fibrose.

La gravité de la fibrose peut être très différente d'une région à l'autre. Elle affecterait la compliance du cœur et causerait ainsi une dysfonction diastolique. Le tissu cicatriciel et l'absence du nombre normal de myocytes peuvent également affecter la capacité du cœur à se développer normalement. Les artères coronaires, le péricarde, et les cellules myocardiques impliquées dans la conduction sont sensibles à la fibrose radio-induite [55].

Les valves irradiées peuvent devenir fibrotiques, avec ou sans calcification. La physiopathologie de ces changements valvulaires ne peut pas être expliquée par des lésions microvasculaires, car les valves cardiaques sont avasculaires. Cependant, cette fibrose peut être la conséquence d'une lésion tardive de l'endothélium myocardique environnant [56].

Les cellules endothéliales des artères coronaires sont probablement endommagées par un mécanisme similaire à celui décrit ci-dessus pour la microvascularisation du myocarde [57].

1.5.3. Facteurs de risques

Concernant les caractéristiques de la radiothérapie, les facteurs de risque sont le volume total de cœur irradié, la dose totale, la dose par fraction, et le jeune âge [18].

Les personnes traitées par une irradiation thoracique ≥ 35 Gy présentent un risque élevé de développer une IC et ce risque reste élevé pour les personnes traitées avec des doses modérées entre 35-15 Gy.

D'autre part, il n'existe pas de preuves suggérant que les enfants traités avec des doses plus faibles (< 15 Gy en fractions quotidiennes de < 2 Gy) de radiations thoraciques, y compris les irradiations corporelles totales (ICT), présentent un risque accru d'IC [3].

1.5.4. Répercussions sur le cœur

Les risques cardiovasculaires post-radiques peuvent concerner le myocarde, les valves, les coronaires et le péricarde

- Myocarde : La radiothérapie peut entraîner des cardiomyopathies restrictives à la différence des anthracyclines qui sont plutôt liées à des cardiomyopathies dilatées [18].
- Valves : L'intervalle moyen de survenue d'une cardiopathie valvulaire est de 23 ans après l'exposition aux radiations. Un tiers des patients atteints de cancer sont confrontés à une valvulopathie après 10 ans, tandis que la majorité des cas, et environ 60 % des patients, le sont après 20 ans. Les valves cardiaques gauches (aortiques et mitrales) sont plus susceptibles d'être exposées à l'irradiation en raison de leur emplacement anatomique et de leur proximité avec les tissus irradiés [54].
- Coronaires : La coronaropathie est la manifestation la plus courante des complications cardiovasculaires tardives de la radiothérapie avec une apparition tardive typique, 10 à 15 ans après l'exposition [46].
- Péricarde : Le processus inflammatoire chronique peut perdurer après l'exposition à la radiothérapie. Le processus inflammatoire péricardique chronique peut provoquer un épaissement, une rigidité accrue, une calcification du sac péricardique et une perte de compliance péricardique. L'épaississement du péricarde, les infiltrations de neutrophiles et les calcifications peuvent provoquer une constriction [54].

1.6. Suivi

Une surveillance cardiaque à long terme des patients exposés pendant l'enfance aux anthracyclines ou à une irradiation thoracique est indispensable dans la mesure où toute dysfonction cardiaque même asymptomatique doit être prise en charge précocement de façon à prévenir ou ralentir son évolution [2].

Le suivi cardiologique doit être poursuivi tout au long de la vie car la fréquence d'évènements cardiaques indésirables augmente avec le délai post-thérapeutique.

Les nombreuses recommandations s'accordent sur le fait que le dépistage de la cardiomyopathie doit commencer au plus tard deux ans après la fin du traitement et se poursuivre ensuite au moins tous les cinq ans (Annexe 4).

1.6.1. Modalités de surveillance cardiologique à long terme

Il n'existe pas de consensus quant à la meilleure méthode de détection de la cardiotoxicité induite par les traitements. Aux États-Unis, il existe des directives de suivi consensuelles d'experts élaborées deux fois par an par le Children's Oncology Group (COG). Comme les complications cardiaques ne sont souvent pas détectées avant la manifestation des symptômes, ces directives de dépistage sont conçues pour identifier les patients à un stade précoce de la cardiomyopathie avant qu'elle ne devienne irréversible [58].

Pour les patients qui n'ont reçu qu'une chimiothérapie à base d'anthracyclines, l'évaluation de la fonction systolique ventriculaire est la principale préoccupation, tandis que les patients également exposés aux radiations doivent être suivis pour détecter les anomalies valvulaires, les maladies du péricarde et les maladies coronariennes [59].

1.6.1.2. L'échocardiographie

L'échographie cardiaque transthoracique est l'examen de référence pour l'évaluation fonctionnelle et hémodynamique des patients avant la mise en route d'un traitement potentiellement cardiotoxique et leur suivi sous chimiothérapie. Elle permet l'évaluation de la fonction systolique, de la fonction diastolique et l'état des valves et du péricarde.

- La fonction systolique : est évaluée par le calcul de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FE) et/ou le calcul de sa fraction de raccourcissement (FR).
La FE est le principal marqueur d'imagerie de la cardiotoxicité et peut être mesurée de manière non invasive à l'aide de modalités telles que l'échocardiographie bidimensionnelle (2D) ou tridimensionnelle (3D).
- La fonction diastolique est évaluée par l'appréciation du rapport E/A. L'onde E traduit le remplissage précoce, rapide et passif, favorisé par l'effet de succion produit par la relaxation ventriculaire. L'onde A correspond à la contraction auriculaire survenant en fin de diastole. La détermination du rapport E/A est le paramètre Doppler d'estimation des pressions de remplissage du ventricule gauche le plus employé en pratique clinique. Le rapport onde E trans-mitrale mesurée au Doppler pulsé sur l'onde Ea enregistrée à l'anneau mitral au Doppler tissulaire est considéré comme un indice de relaxation ventriculaire.
- L'état des valves et du péricarde.

La toxicité clinique étant assez rare, c'est souvent une altération de la FE qui est prise, dans les études comme critère définissant une cardiotoxicité. Une baisse de plus de 10 % de la FE ou une valeur absolue de FE < 53 % ou < 50 % sont les définitions les plus communément admises. Un cut off de FE < 50 % étant plus spécifique, c'est cette définition qui est à privilégier.

La détérioration de la FE n'est souvent constatée que tardivement, lorsque des lésions irréversibles se sont déjà produites. L'imagerie du strain (ou déformation) myocardique a été proposée comme un substitut plus sensible pour évaluer la fonction myocardique des survivants du cancer [60].

1.6.1.3. Echographie de strain

L'échocardiographie de strain permet d'identifier précocement des anomalies structurales du myocarde se traduisant par un défaut de déformation tissulaire dans les territoires anormalement rigides du myocarde alors que la fraction d'éjection du ventricule est encore normale [40].

Speckle ou échographie de strain offre de nouveaux moyens de quantifier la fonction ventriculaire gauche globale et régionale en détectant les changements dans la capacité de raccourcissement longitudinal, de rotation circonférentielle et d'épaississement radial simultané du ventricule gauche. Cette technique identifie le degré de déformation de la fibre myocardique (strain en %) par rapport à sa forme basale dans chaque segment (radiale circonférentielle et longitudinale) tout au long du cycle cardiaque [61].

En pratique, seule la réduction du strain longitudinal global GLS (jugée significative en cas de baisse de plus de 15%) a été démontrée comme paramètre indépendant le plus robuste pour prédire la survenue de complications cardiaques (altération de la fraction d'éjection et insuffisance cardiaque). L'avantage de l'étude du strain longitudinal est qu'il est le marqueur le plus sensible de la dysfonction ventriculaire gauche, de par son reflet fidèle de la fonction des couches sous-endocardiques; ces dernières étant particulièrement sensibles à l'ischémie, à l'augmentation de la post-charge et à la fibrose [40].

La composante circonférentielle GSC, qui évalue la partie médiane et certaines régions sous-endocardiques, est affectée plus tard. En fonction de la gravité des lésions cardiaques, il est donc préférable d'étudier le GLS par rapport au GCS dans le diagnostic et le suivi de ces patients, étant donné sa plus grande sensibilité [61].

Une cardiotoxicité peut être prédite soit par une valeur absolue de GLS prise à un moment donné dans le suivi soit par une baisse relative de la GLS entre un examen donné et celui réalisé avant chimiothérapie [40].

L'Association européenne d'imagerie cardiovasculaire et la Société américaine d'échocardiographie recommandent d'évaluer le strain longitudinal global (GLS) en tant que composante de routine des

échocardiographies chez les patients adultes atteints de cancer et présentant un risque de cardiotoxicité [47].

1.6.1.4. IRM cardiaque

Comme alternative à l'échocardiographie, l'IRM a été utilisée pour surveiller la cardiotoxicité précoce et tardive chez les patients pédiatriques atteints de cancer et les survivants.

L'imagerie par résonance magnétique cardiovasculaire est une modalité d'imagerie sûre et non ionisante qui permet d'évaluer de manière non invasive et complète la structure, la fonction et les modifications tissulaires.

La caractérisation des tissus non contrastés et contrastés permet d'identifier les processus myopathiques sous-jacents tels que l'inflammation, l'œdème et la fibrose.

Une quantification précise de la FE et de la déformation du ventricule gauche peut être réalisée avec l'IRM et doit être envisagée dans les cas où les valeurs obtenues avec d'autres modalités (écho, scan à acquisition multiple) sont limitées ou de qualité d'imagerie médiocre [62].

L'imagerie est avantageuse pour mesurer la FE en raison de ses résolutions temporelles et spatiales élevées et de l'utilisation de la Simpson pour quantifier les volumes de la VG, qui ne nécessite pas d'hypothèses géométriques [63].

Par rapport à l'échocardiographie, l'IRM présente actuellement les inconvénients suivants : elle prend plus de temps, n'est pas largement disponible et peut nécessiter une sédation, en particulier chez les jeunes patients. Toutefois, grâce aux progrès techniques et à sa capacité à détecter une fibrose myocardique précoce, l'IRM pourrait devenir la modalité de dépistage de choix à l'avenir pour les patients à haut risque [47].

1.6.1.5. Biomarqueurs cardiaques

De nouvelles données suggèrent qu'une élévation persistante des natriurétiques peptidiques (NP) pendant le traitement par anthracyclines peut être un facteur prédictif de dysfonctionnement cardiaque des années après la fin du traitement. Cependant, les études sur la précision diagnostique des NP pour la surveillance de routine du dysfonctionnement cardiaque chez les survivants asymptomatiques sont limitées et contradictoires [3].

1.7. Traitement

1.7.1. La prévention secondaire (après l'achèvement du traitement)

Il s'agit d'un dépistage précoce et d'une initiation d'un traitement pour prévenir la progression d'un dysfonctionnement cardiaque subclinique vers une insuffisance cardiaque symptomatique [31].

Sans aucune recommandation, la tendance actuelle est de prescrire des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des bêtabloquants pour éviter une aggravation vers l'insuffisance cardiaque clinique [2].

Des essais sont en cours pour évaluer l'efficacité du carvedilol dans la prévention du développement d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche chez les survivants d'un cancer infantile [59].

Les IEC visant à réduire la post-charge du ventricule gauche peuvent changer le cours de l'évolution d'une dysfonction ventriculaire gauche progressive. Peu d'études ont étudié l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) chez les survivants de cancer infantile, mais toutes montraient néanmoins une amélioration transitoire de la fonction cardiaque [33].

1.7.2. Prévention primaire (avant ou pendant le traitement)

- L'épargne thérapeutique

De façon à réduire le risque de cardiopathie à long terme, une stratégie d'épargne des anthracyclines a été adoptée en limitant les doses cumulées à 375mg/m² d'équivalent doxorubicine, dont le seuil est abaissé à 300 mg/m² en cas d'irradiation médiastinale associée. Cependant il n'existe pas de dose fiable connue en pédiatrie en deçà de laquelle aucune cardiotoxicité n'apparaît [2].

- Des durées de perfusion

Bien qu'une durée de perfusion de 6 heures se soit révélée cardioprotectrice chez les adultes, les essais cliniques randomisés sur la leucémie infantile n'ont pas mis en évidence son effet protecteur [31].

- Les anthracyclines liposomales seraient moins cardiotoxiques. Le développement d'anthracyclines liposomales encapsulées permettraient de concentrer l'activité de ces molécules principalement au sein du site tumoral.

Les anthracyclines liposomales comparées aux anthracyclines ordinaires, ont des demi-vies plus longues, une clairance plasmatique plus lente, un volume de distribution plus petit. Ces caractéristiques se traduisent par des concentrations de médicaments plus élevées dans les tumeurs et plus faibles dans les cellules cardiaques. Par conséquent, elles diminuent la cardiotoxicité tout en préservant l'efficacité anti tumorale. Cette conclusion a été étayée par des biopsies endomyocardiques de patients recevant des anthracyclines liposomales par rapport à des anthracyclines conventionnelles [64].

- Agents cardioprotecteurs

Une autre possibilité consiste à utiliser le dexrazoxane (Cardioxane) qui exerce son effet en tant que chélateur du fer et inhibiteur de la formation de radicaux libres dans le cœur. Les résultats préliminaires des essais cliniques du dexrazoxane sur des patients pédiatriques atteints de cancer indiquent son efficacité cardioprotectrice aux premiers stades du traitement. L'effet à long terme reste cependant à confirmer. Il a été rapporté que cette substance peut réduire l'efficacité des thérapies anticancéreuses. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires [46].

En l'absence de stratégie préventive efficace en dehors de la limitation de l'utilisation des thérapeutiques cardiotoxiques, seule une surveillance à long terme avec des échographies cardiaques régulières est recommandée de façon à dépister et traiter précocement une dysfonction myocardique infra-clinique pour éviter ou ralentir son évolution vers l'insuffisance cardiaque [41].

L'avancée des recherches dans l'établissement de profils de risques génétiques combinés à des facteurs de risques cliniques pourrait aider à identifier les patients à haut risque de cardiotoxicité [33].

2. Complications endocriniennes

Les séquelles endocriniennes, survenant même des décennies après le traitement du cancer, représentent une proportion élevée de séquelles. En effet, 40 à 60 % des survivants connaissent au moins un trouble endocrinien au cours de leur vie [65].

Selon l'étude de la CCSS portant sur 14 960 survivants d'âge moyen de 32 ans, Sogol et al ont signalé la présence d'au moins un trouble endocrinien chez 44% des survivants, au moins deux chez 16,7% et trois ou plus chez 6,6% des survivants [66].

Les facteurs de risques d'atteinte endocrinienne sont liés au sexe de l'enfant et à son âge au moment du diagnostic, à la localisation et aux caractéristiques de la tumeur ainsi qu'aux thérapies utilisées (chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie) [67].

Les problèmes endocriniens potentiels peuvent inclure un déficit en hormones hypothalamo-hypophysaires, les problèmes thyroïdiens, l'altération de la fonction sexuelle, l'infertilité, l'altération de la densité osseuse, le syndrome métabolique (obésité, diabète).

2.1. Atteintes hypophysaires

L'apparition d'un dysfonctionnement de la glande pituitaire comme effet tardif est principalement le résultat de la radiothérapie. Les troubles radio-induits ont tendance à apparaître de manière séquentielle, en fonction de la dose, des mois à plusieurs décennies après l'irradiation, alors que pour les lésions dues à la croissance de la tumeur ou à la chirurgie, les patients présentent fréquemment des troubles hormonaux dans l'immédiat [68, 69].

Contrairement aux dysfonctionnements liés à la tumeur ou induits par la chirurgie le dysfonctionnement induit par les radiations est limité à l'antéhypophyse : déficit en hormone de croissance (GH), puberté précoce centrale, déficit en LH/FSH (luteinising hormone/follicle-stimulating hormone), déficit en TSH (thyroid-stimulating hormone), déficit en ACTH (adrenocorticotropin hormone) et hyperprolactinémie. Le diabète insipide central n'a pas été décrit comme une complication de l'irradiation [70].

2.1.1. Population à risque

Les patients à risque sont les survivants exposés :

- à une radiothérapie prophylactique ou thérapeutique du système nerveux central dans les cas de LAL.
- les patients recevant une irradiation corporelle totale (ICT) avant une transplantation de cellules souches.
- les patients atteints de tumeurs solides intracrâniennes : tumeurs cérébrales ; carcinome nasopharyngé ; rétinoblastome ; rhabdomyosarcomes (RMS) de la tête et du cou [71].

La dose totale de rayonnements ionisants reçue par la région hypothalamo-hypophysaire est un déterminant majeur du délai d'apparition ainsi que de l'incidence et de l'intensité des déficits hypophysaires [72].

Le déficit en hormone de croissance, le plus courant et souvent le seul déficit en hormone hypophysaires induit par les radiations, a été associé à des doses de radiothérapie ≥ 18 Gy. Une puberté précoce centrale peut se produire après un traitement avec des doses de 18-50 Gy. Des déficits en LH/FSH, TSH et de l'ACTH ont été associés à la radiothérapie de la région hypophysaire à des doses ≥ 30 Gy et l'hyperprolactinémie avec des doses encore plus élevées ≥ 40 Gy [73].

Plus la dose est élevée, plus le risque de pan hypopituitarisme est élevé et sa survenue précoce. La sévérité du déficit hormonal dépend aussi du délai écoulé depuis la radiothérapie, ce qui explique qu'un déficit gonadotrope puisse survenir dans les suites d'une puberté normale ou précoce. Les modalités de la radiothérapie telles que le fractionnement et l'étalement de la dose ainsi que l'âge de l'enfant au traitement interviennent aussi comme facteurs de risque [74].

La sécrétion de l'hormone de croissance ou growth hormone (GH) est en général la première à être affectée par la radiothérapie. Les atteintes des autres axes hypothalamo-hypophysaires sont plus rares et plus tardives. Il s'agit alors de l'atteinte de l'axe gonadotrope puis corticotrope et de l'axe thyroïdienne en dernier.

2.1.2. Physiopathologie

La physiopathologie de l'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les radiations ionisantes reste imparfaitement comprise. Plusieurs interrogations se posent :

- Pourquoi la sécrétion de GH est-elle la première atteinte ?
- Pourquoi n'y a-t-il jamais d'atteinte post-hypophysaire (diabète insipide) ?
- Comment expliquer la hiérarchie des atteintes hormonales et leur évolution dans le temps ?
- S'agit-il d'une atteinte vasculaire ou neuronale ?[72]

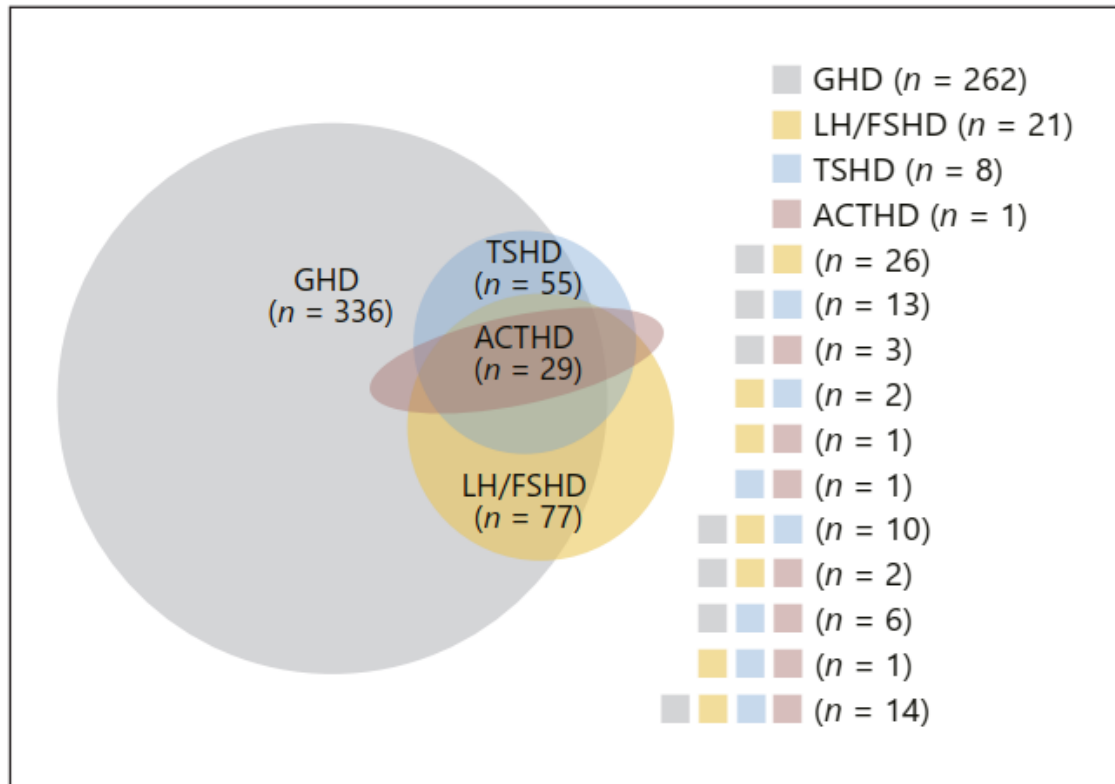


Figure 2 : Proportions relatives et chevauchement des déficits antéhypophysaires après radiothérapie crânienne [68].

ACTHD: adrenocorticotrop hormone deficiency; **GHD:** growth hormone deficiency; **LH/FSHD:** luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone deficiency; **TSHD:** thyroid-stimulating hormone deficiency.

2.1.3. Le déficit en GH

L'axe somatotrope est le plus sensible à l'irradiation, le déficit en hormone de croissance est alors l'endocrinopathie la plus courante après une irradiation encéphalique dans l'enfance. En effet 50 à 100 % des patients développeront un déficit en hormone de croissance modéré à sévère [17]. Il existe un sur-risque de déficit en hormone de croissance à partir de la dose de 18 Gy au niveau hypophysaire [68, 75], mais aussi lors d'irradiation corporelle totale de 10 Gy (en une séance) ou de 12 Gy (fractionnée) [76].

Le principal risque de cette complication est la petite taille définitive qui peut être aggravée par la puberté précoce ou les insuffisances thyroïdienne et corticotrope lorsqu'elles lui sont associées.

2.1.3.1. Approche diagnostique

Un ralentissement ou une cassure de la courbe de croissance (changement de couloir sur la courbe de croissance staturale) est le premier signe d'un déficit en hormone de croissance [77].

En plus de l'effet sur la taille, le déficit en GH a également été impliqué dans la réduction de la masse maigre et dans l'augmentation de la masse grasse, dans l'apparition d'anomalies métaboliques telles qu'un profil lipidique défavorable ou une intolérance au glucose et enfin dans la réduction de la densité minérale osseuse [78].

L'interprétation de la stimulation de la GHRH (Growth Hormon Releasing Hormon) est un défi étant donné le dysfonctionnement hypothalamique souvent associé. L'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor One) et l'IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3) sont peu performants dans cette population [71]. Ils peuvent être normaux dans certains cas de déficit en GH radio-induite.

Le diagnostic doit être confirmé par un test de stimulation de la GH [67].

Les faux négatifs sont fréquents lors de la réalisation de tests dynamiques. Par contre, lorsqu'il existe cet antécédent d'irradiation hypothalamique ou hypophysaire, la mise en évidence à l'aide d'un test d'un déficit en GH ne nécessite pas de confirmation par un deuxième test comme habituellement requis [79].

L'hypoglycémie insulinaire provoquée pour tester le déficit somatotrope n'est pas sans risque et présente certaines contre-indications fréquemment rencontrées dans la population concernée. Cependant il semblerait que ce test présente, dans les 5 premières années suivant la radiothérapie, une meilleure sensibilité et spécificité que les autres tests pour démasquer l'insuffisance somatotrope (en effet ce test met à l'épreuve la fonction hypothalamique). Le test à l'arginine-GHRH peut être utilisé pour l'évaluation à distance (> 5 ans de l'irradiation) [80].

2.1.3.2. Suivi

Les COG LTFUG recommandent que les enfants traités par RTT crânienne devraient subir un dépistage semestriel du retard de croissance en évaluant l'état nutritionnel, et en surveillant la taille, le poids, l'IMC (indice de masse corporelle) et la maturité sexuelle. Une exploration doit être obtenue pour les enfants qui se situent en dessous du troisième percentile pour la taille et qui ont perdu deux percentiles sur la courbe de croissance ou dont la croissance est inférieure à 4-5 cm par an [81].

Les patients peuvent ne pas atteindre leur taille cible en raison d'autres facteurs, tels qu'une irradiation de la colonne vertébrale, un traumatisme crânien, une scoliose ou une lésion directe du cartilage de croissance causée par des agents tels que l'acide cis-rétinoïque [65].

Les recommandations fondées préconisent d'attendre 1 an après la fin de la thérapie anticancéreuse, sans aucune croissance tumorale, avant d'initier un traitement par GH. La GH-thérapie est considérée comme sûre chez les patients qui ont eu un cancer. Elle n'est pas associée à un risque accru de récurrence tumorale ou de tumeurs secondaires [67].

Outre les bénéfices observés sur la croissance, il a également été démontré que le traitement de substitution permet de réduire la masse grasse et d'augmenter la masse musculaire, de réduire le risque cardiovasculaire, d'augmenter la densité minérale osseuse et d'améliorer la qualité de vie [78].

2.1.4. Dysfonctions de l'axe gonadotrope

2.1.4.1. Déficit gonadotrope

Avec une incidence cumulée de 20 à 50% à très long terme, le déficit gonadotrope est le second déficit hypophysaire post-radiothérapie. Chez l'enfant, il n'est jamais isolé et est toujours associé au déficit en GH [82].

L'incidence d'insuffisance gonadotrope augmente avec la dose d'irradiation cérébrale (en général supérieure à 50 Gy) et le délai post-radiothérapie. Le déficit peut être complet ou partiel, voire même discret [72].

Chez l'adulte, le diagnostic identifie chez la femme, une oligospanioménorrhée ou une aménorrhée, associée à une baisse de l'oestradiolémie et chez l'homme une baisse de la libido et de la testostéronémie, le tout sans élévation des gonadotrophines FSH et LH [83].

Lorsque l'irradiation cérébrale a été combinée à une chimiothérapie contenant des alkylants et/ou une radiothérapie pelvienne ou testiculaire, l'atteinte ovarienne ou testiculaire associée rend l'interprétation des dosages plus difficile. Les tests de stimulation par LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) sont inutiles au diagnostic [72].

Le traitement hormonal substitutif doit reproduire la progression pubertaire normale, avec une augmentation progressive de la dose sur environ 4 ans.

Lorsqu'il n'y a pas eu d'exposition à des traitements gonadotoxiques tels qu'une chimiothérapie alkylante ou une radiothérapie abdominale, la fertilité ne devrait pas être altérée.

Pour cette raison, l'évaluation clinique du dysfonctionnement gonadique ne doit pas être reportée au suivi clinique à long terme (c'est-à-dire la survie à 5 ans), mais doit commencer chez les enfants lorsqu'ils approchent de l'âge normal du début de la puberté, qui est d'environ 11 ans chez les filles et d'environ 12 ans chez les garçons dans les pays européens [84].

2.1.4.2. Puberté précoce

La puberté précoce est définie par l'apparition des premiers signes de puberté avant l'âge de 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon. Le premier signe à apparaître chez la fille est le bourgeon mammaire tandis que chez le garçon il s'agira de l'augmentation du volume testiculaire.

Elle résulte de l'activation précoce de l'axe hypothalamo-hypophysaire et entraîne alors une augmentation de la FSH et de la LH.

Cette complication survient généralement pour des doses de 18 à 50 Gy. Le sexe féminin et une irradiation survenant avant l'âge de 10 ans sont les principaux facteurs de risque [77].

Avant 1992 au Royaume-Uni, tous les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) recevaient une irradiation crânienne en tant que traitement prophylactique d'une récurrence neuroméningée de la maladie. La dose utilisée était de 18-24 Gy, dose généralement inférieure à celle requise pour traiter les tumeurs solides du SNC.

Il a été constaté que ce traitement est associé à une incidence plus élevée de puberté précoce, touchant principalement les filles alors que chez les garçons l'incidence n'est pas plus élevée que dans la population générale [32].

La puberté précoce centrale ou la progression rapide de la puberté survient après la désinhibition de la libération du GnRH de l'hypothalamus.

L'irradiation crânienne (>18 Gy) cause des dommages aux neurones sécrétant de l'acide γ -aminobutyrique (gaba), induisant une activation prématurée de la GnRH.

Le sexe féminin et le jeune âge au moment du traitement du cancer augmentent le risque de puberté précoce : un âge ≤ 4 ans au moment du diagnostic multiplie par quatre le risque de ménarche précoce [85, 86].

2.1.5. Déficit corticotrope

Le déficit en ACTH est moins fréquent que les autres déficits neuroendocriniens, mais doit être suspecté après une tumeur cérébrale ou une intervention chirurgicale dans la région hypothalamo-hypophysaire ou après une irradiation crânienne à haute dose (≥ 30 Gy) [67].

L'axe corticotrope semble plus radio-résistant puisque l'incidence de l'insuffisance corticotrope après irradiation encéphalique est relativement faible.

Une étude du devenir de patients traités par radiothérapie pour une tumeur cérébrale pédiatrique a mis en évidence 19% de dysfonctionnements de l'axe corticotrope après 15 ans de suivi.

Les études antérieures portant sur des suivis de moins de 12 ans ne montraient que peu d'anomalies de cet axe suggérant que l'atteinte corticotrope post-radiothérapie est tardive [72].

- Approche diagnostique

Les symptômes d'un déficit en ACTH peuvent être subtils : anorexie, fatigue ou manque d'endurance. La consommation excessive de sel, le déséquilibre électrolytique et l'hyperpigmentation ne sont pas observés.

Le diagnostic de déficit en ACTH est posé en démontrant l'absence d'élévation des taux sériques de cortisol $\geq 20 \mu\text{g/dl}$ ($\geq 552 \text{ nmol/l}$) en réponse à une hypoglycémie induite par l'insuline ou au synacthène.

On utilise volontiers le test au Synacthène®, mais il faut savoir que la réponse au test peut être faussement normale, en particulier en cas de déficit partiel et qu'il ne faut pas hésiter à recourir à l'hypoglycémie insulinique qui est le test de référence[72].

- Traitement

Le traitement substitutif est de l'hydrocortisone quotidien sans minéralocorticoïdes avec ajustements en situations de stress.

2.1.6. Le déficit thyroïdienne

L'axe thyroïdienne est un des axes les moins souvent lésés en cas de radiothérapie cérébrale, même localisée à la région hypothalamo-hypophysaire. Follin et al. en 2013 n'ont pas prouvé la survenue d'un déficit thyroïdienne même 20 ans après la radiothérapie, en cas de dose reçue 30-40 Gy [80].

Le diagnostic est fait sur une concentration basse ou modérément abaissée de thyroxine (T4L) associée à une concentration « normale » (non élevée) ou très peu élevée de TSH.

La lévothyroxine représente la base du traitement du déficit en TSH. La dose de lévothyroxine doit être ajustée uniquement en fonction des taux plasmatiques de T4 libre. Les taux de TSH devraient rester bas pendant le traitement, étant donné la nature centrale de ce déficit. L'hypothyroïdie centrale ne doit pas être traitée avant l'évaluation du fonctionnement des autres déficits hypothalamo-hypophysaires, car elle pourrait précipiter une crise surrénalienne chez les patients présentant un déficit en ACTH [87].

2.2. Complications thyroïdiennes

2.2.1. Hypothyroïdies

Le principal facteur de risque d'hypothyroïdie après un cancer dans l'enfance est le traitement par radiothérapie thyroïdienne[77].

Le risque de développer une hypothyroïdie est dépendant de la dose mais aussi du délai après irradiation avec une augmentation du risque dans le temps.

Récemment, le projet PENTEC « Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic » dans une revue spécifiquement consacrée au risque d'hypothyroïdie après radiothérapie dans l'enfance, a pu confirmer que le risque dépendait de la dose, sans limite inférieure pour laquelle aucun risque n'existerait. Pour une dose de 33 Gy, un risque d'hypothyroïdie de 50 % est établi. Ce risque dépend également de l'âge et du sexe du patient. En effet, si pour une dose de 20 Gy, chez un garçon moins de 14 ans le risque d'hypothyroïdie est de 13 %, il est beaucoup plus important chez une fille de plus de 15 ans soit 29 % [88]. Cette complication peut survenir jusqu'à 25 ans après l'irradiation, justifiant ainsi un suivi toute la vie [89].

- **Population à risque**

La thyroïde est exposée dans les irradiations du cou et du médiastin supérieur, des irradiations crânio-spinales ou encore lors des irradiations corporelles totales (ICT).

De plus, l'hypothyroïdie est une complication classique de la radiothérapie interne vectorisée par ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) pour le traitement du neuroblastome [90]. Les sujets à risque sont donc les survivants d'un lymphome de Hodgkin, de tumeurs cérébrales et de tumeurs solides extra crâniennes malignes telles que le carcinome nasopharyngé, le rétinoblastome ou le rhabdomyosarcome.

Une irradiation hypophysaire associée à une irradiation thyroïdienne (irradiation craniospinale par exemple) majore le risque d'hypothyroïdie. C'est le cas des tumeurs cérébrales, cancers du nasopharynx et l'irradiation corporelles totale (ICT).

L'hypothyroïdie touche jusqu'à 30% des patients après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT), avec ICT [91, 92].

Comme l'hypothyroïdie peut apparaître plus de 25 ans après l'irradiation, les survivants à risque doivent bénéficier d'un dépistage tout au long de leur vie [93].

2.2.2. Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie radio-induite existe également mais reste plus rare, estimée à moins de 1 % à 15 ans dans les cohortes américaines [19]. Par ailleurs, des atteintes auto-immunes thyroïdiennes ont été décrites dans les suites d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [72].

2.2.3. Néoplasies radio-induites de la thyroïde

Les patients exposés à des ionisantes accidentelles ou thérapeutiques présentent des nodules thyroïdiens ou des carcinomes des années ou des décennies après l'exposition. L'intervalle entre la date d'exposition et la date d'apparition des nodules thyroïdiens et/ou du cancer de la thyroïde est long (15 à 30 ans) avec une période de latence minimale de 5 à 10 ans. Les sujets plus jeunes, surtout ceux exposés à des radiations externes avant l'âge de 4ans semblent présenter un risque plus élevé que les enfants plus âgés [94].

Les enfants ayant été traités dans l'enfance pour un cancer sont une population particulièrement à risque puisque 10 % verront se développer un nodule thyroïdien. De plus, l'incidence des cancers de la thyroïde en cas de nodule dans cette population est augmentée, allant de 10 à 40 % (contre 5 % dans la population générale), sans corrélation avec la taille du nodule [95].

Le risque de second cancer primaire de la thyroïde persiste tout au long de la vie. Il augmente dès 10 Gy, jusqu'à un plateau à 30 Gy puis diminue mais reste significatif [72].

Il est plus élevé pour ceux qui ont reçu une dose de radiation de 15 à 30 Gy [96].

Des études récentes indiquent que les adolescents et les jeunes adultes qui développent un cancer secondaire de la thyroïde ont une survie globale significativement réduite par rapport à ceux qui ont un cancer primaire de la thyroïde. La survie globale à 5 ans après un carcinome secondaire de la thyroïde était inférieure de 15 % pour les adolescents et les jeunes adultes par rapport aux carcinomes primaires de la thyroïde au même âge [97].

Ce risque ne concerne que le développement de cancer différencié de la thyroïde, papillaire ou folliculaire puisqu'il n'a jamais été rapporté de lien entre le développement d'un cancer médullaire et l'exposition à des rayonnements ionisants [77].

2.2.4. Suivi

La surveillance des patients ayant reçu une irradiation directe ou diffusée sur la thyroïde doit donc comporter une palpation de la thyroïde et des dosages hormonaux de T4L et TSH annuellement [98].

La surveillance échographique est essentielle. La présence d'un nodule à l'examen clinique ou échographie justifie d'une prise en charge spécialisée en endocrinologie. Une cytoponction sera réalisée en cas de caractéristiques échographiques péjoratives (nodule hypoéchogène, marges irrégulières, micro calcifications) sans tenir compte de la taille du nodule. Une thyroïdectomie totale sera proposée en cas de nodule suspect de malignité sur la cytologie et ayant une taille supérieure ou égale à 1 cm [77].

3. Obésité, Diabète et syndrome métabolique

Les survivants d'un cancer de l'enfance sont exposés à plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, tels que l'hypertension, le diabète et la dyslipidémie.

Les survivants de la cohorte SJLIFE présentaient un risque plus élevé de syndrome métabolique (risque relatif [RR], 1,4), d'hypertension (RR, 2,4), de faible taux de HDL (RR, 1,4), d'obésité (RR, 1,5) et de résistance à l'insuline (RR, 1,6) que les sujets témoins appariés selon l'âge, le sexe et la race (issus de l'étude National Health and Nutrition Examination) [99].

L'étude Cancer Survivor Study (CCSS) et d'autres grandes cohortes de survivants de cancers infantiles révèlent que les survivants à long terme de LAL et ceux qui ont reçu une irradiation corporelle totale (ICT) ou une radiothérapie abdominale sont les plus exposés à ces effets tardifs [17].

3.1 Obésité

Les survivants de leucémie et de tumeurs cérébrales semblent les plus exposés.

3.1.1. LAL

L'étude de la CCSS a évalué l'IMC de 1451 survivants adultes de LAL et de 2167 frères et sœurs du même sexe entre 1995-1996 et 2002-2003. La prévalence de l'obésité [définie par l'IMC (en kg/m²) >30] a augmenté tant chez les survivants que chez leurs frères et sœurs, mais les survivants ont connu une augmentation plus importante du taux d'obésité que leurs frères et sœurs (13,5 % contre 7,5 %).

Les survivants inscrits dans cette cohorte originale de la CCSS étaient pour la plupart de jeunes adultes (âge moyen : 32,3 ans) [100].

Les enfants traités avant l'âge de cinq ans avaient presque quatre fois plus de risques d'être obèses que leur fratrie [101].

La prise de poids excessive survenant pendant le traitement de la LAL est généralement liée à l'utilisation de stéroïdes, à des troubles de la régulation de l'appétit suite à radiothérapie du système nerveux central (SNC) et à la réduction des dépenses énergétiques due à l'inactivité physique.

3.1.2. Tumeurs cérébrales

Les survivants de tumeurs cérébrales exposés à des doses élevées de radiations, y compris dans la région hypothalamique, peuvent être affectés par un risque accru d'obésité [17] par rapport aux frères et sœurs. Les survivants traités par irradiation crânienne de 18 Gy ou plus présentaient un risque plus élevé de développer une obésité (RR, 1,4 ; IC à 95 %, 1,3 à 1,5) [66].

Les lésions de l'hypothalamus ventromédian en développement interrompent l'intégration des signaux provenant des hormones périphériques elles que la leptine, la ghréline et l'insuline, qui régulent

l'équilibre énergétique. Ce dysfonctionnement entraîne un apport calorique excessif et une réduction de la dépense énergétique. En outre, la diminution du débit vagal inhibiteur augmente la sécrétion d'insuline par le pancréas. Le déficit en GH à long terme contribue également à l'obésité, avec des diminutions de la masse maigre et des augmentations de la masse grasse[102] Les facteurs de risque de développer une obésité sont la radiothérapie cérébrale à des doses supérieures à 20 Gy, le sexe féminin, et l'âge au diagnostic du cancer < 4 ans [17].

3.1.2. Approche diagnostique

Outre l'évaluation de l'IMC (indice de masse corporelle) dans le diagnostic de l'obésité, la mesure du tour de taille et dans certains cas la détermination de la composition corporelle par des méthodes techniques innovantes (par exemple, Dual-energy X-ray Absorptiometry DXA) s'avèrent utiles.

L'obésité chez les patients exposés à la radiothérapie cérébrale et l'ICT doit donner lieu à une évaluation diagnostique du déficit en GH, de l'hypogonadisme et de l'hypothyroïdie.

3.2. Diabète

Différents traitements ont été associés à différents mécanismes de diabète. Alors que l'irradiation crânienne entraîne le développement de l'obésité et de la résistance à l'insuline, l'irradiation abdominale et corporelle totale peuvent endommager directement le pancréas et les tissus adipeux environnants, entraînant un dysfonctionnement des cellules bêta [103].

3.2.1. Irradiation abdominale

En 1995 Teinturier et al ont rapporté le premier cas de diabète insulino-prive non auto-immun survenant 20 ans après l'irradiation abdominale d'un néphroblastome gauche, suggérant une possible responsabilité de l'irradiation pancréatique à un jeune âge. L'irradiation avait porté sur la loge rénale gauche, proche de la queue du pancréas où sont concentrés les îlots de Langerhans qui sécrètent l'insuline [72, 104].

Depuis, deux grandes études de cohorte européennes ont utilisé la dosimétrie des radiations pour explorer une possible association entre la dose de radiation abdominale et le risque ultérieur de diabète sucré [105].

Dans une cohorte rétrospective de 2520 enfants survivants d'un cancer traité en France et au Royaume-Uni. Vathaire et al ont noté une relation dose-réponse entre l'exposition aux radiations de la queue du pancréas. Le risque relatif de diabète était de 11,5 (IC 95 % 3,9-34,0) chez les patients ayant reçu 10 Gy ou plus à la queue du pancréas et augmentait avec la dose de radiation jusqu'à 20-29 Gy, puis atteignait un plateau [106].

En analysant 2 264 survivants d'un lymphome hodgkinien aux Pays-Bas Van Nimwegen et al ont révélé un risque accru de diabète parmi ceux traités avec des doses ≥ 36 Gy au niveau des ganglions lymphatiques para-aortiques et la rate (qui comprend 90 à 100 % du volume pancréatique).

Le risque augmentait significativement avec des doses de radiation. Après une irradiation para-aortique de ≥ 36 Gy, l'incidence cumulée de diabète sur 30 ans était de 14,2 % [107].

3.2.2. ICT=irradiation corporelle totale

Une résistance à l'insuline a été signalée chez 52 % des survivants à long terme d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'ICT en tant que thérapie préparatoire à l'HSCT a été décrite comme jouant un rôle essentiel dans la genèse de l'insulino-résistance. L'irradiation corporelle totale peut provoquer une inflammation systémique. Le résultat de toute l'inflammation est la résistance à l'insuline. Cette résistance serait due à une carence en hormone de croissance ou à une redistribution anormale du tissu adipeux.

L'irradiation du pancréas induit une réduction de la réserve des cellules bêta du pancréas. Toutes ces théories pourraient bien expliquer comment l'ICT peut être associée au développement du diabète [108].

3.3. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique associe au moins trois des cinq anomalies suivantes : obésité abdominale, hypertriglycéridémie, diminution du cholestérol HDL, augmentation de la glycémie à jeun, hypertension artérielle. Il augmente fortement le risque cardiovasculaire ultérieur. Cette complication a été particulièrement étudiée en France dans la cohorte LEA. En comparant les prévalences observées dans la cohorte LEA avec une cohorte en population générale française de grande envergure (cohorte IPC « Investigations Préventives et Cliniques »), il est apparu que le syndrome métabolique est plus fréquent chez les leucémiques guéris, quel que soit le traitement reçu (chimiothérapie seule, chimiothérapie et irradiation cérébrale, greffe avec ou sans irradiation corporelle totale). La physiopathologie du syndrome métabolique chez les patients qui n'ont pas eu d'irradiation corporelle totale reste mal comprise. Les corticoïdes ne sont probablement pas en cause.

Il est possible mais non prouvé que les alkylants à forte dose aient un effet « irradiation-like » sur les cellules souches adipeuses [109].

4. Troubles de la fertilité

La toxicité gonadique reste une conséquence relativement fréquente des traitements utilisés avec différents niveaux d'altération de la fertilité.

4.1. Chez la fille

4.1.1. Atteinte ovarienne

Chez la femme, l'atteinte ovarienne est combinée. Elle affecte à la fois la fonction endocrine et l'ovulation. Elle conduit à une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) ou une ménopause précoce.

Les filles naissent avec un nombre définitif de follicules primordiaux qui décroît avec l'âge, par atresie ou par maturation. La chimiothérapie et la radiothérapie entraînent une déplétion prématurée de ce pool de follicules avec un risque d'infertilité ou d'insuffisance ovarienne prématurée [110].

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est associée à l'ostéoporose, aux maladies cardiovasculaires, à une altération du bien-être et à une santé sexuelle compromise [111].

4.1.2. Atteinte utérine

La radiothérapie a des effets directs sur la fonction utérine. Elle conduit à une réduction du volume utérin qui persiste à l'âge adulte. L'irradiation utérine entraîne une altération de la vascularisation utérine et des lésions endométriales, une altération des capacités de distension de l'utérus liée à une fibrose myométriale [112].

L'utérus est souvent réduit à 40 % de la taille adulte normale.

Lors des grossesses il existe un risque élevé d'avortements, d'accouchement prématuré et de retard de croissance intra-utérin mais aussi de placenta accreta et de rupture utérine [113].

La césarienne, si elle est nécessaire, peut être compliquée si la patiente a déjà subi une chirurgie abdominale, une chirurgie pelvienne ou une radiothérapie.

4.1.3. Facteurs de risque

4.1.3.1. Radiothérapie

La radiothérapie abdominopelvienne et l'irradiation corporelle totale exposent les ovaires à ces effets toxiques.

La dose nécessaire pour détruire 50 % des ovocytes existants est < 2 Gy. La dose stérilisante (97,5 % d'IOP) est de 20,3 Gy à la naissance ; 18,4 Gy à 10 ans ; 15,5 Gy à 16 ans et 14,3 Gy à 30 ans [114].

L'importance de la déplétion est proportionnelle à la quantité de follicules primordiaux présents au moment de l'initiation du traitement et donc liée également à l'âge de la patiente. L'atteinte est d'autant plus sévère que la patiente est âgée [115].

Une insuffisance ovarienne primaire prématurée (IOP) a été signalée chez 90 % des patientes suivies à long terme après une irradiation corporelle totale (10-15,75 Gy) et chez 97 % des femmes traitées par irradiation abdominale totale (20-30 Gy) pendant l'enfance [116].

Contrairement à l'effet toxique constaté sur la gamétogenèse, les lésions utérines sont d'autant plus importantes que la patiente est jeune au moment de l'irradiation [115].

En effet l'utérus des filles prépubères est plus sensible que l'utérus des femmes adultes, avec des doses menaçant sa fonction de l'ordre de 14 à 30 Gy [117].

4.1.3.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie entraîne une déplétion prématurée de la réserve folliculaire avec un risque d'infertilité ou d'IOP [115].

La destruction des follicules par la chimiothérapie survient quel que soit l'âge, mais ne se manifeste par une insuffisance ovarienne que lorsque la réserve de follicules devient insuffisante. La toxicité serait d'autant plus importante que les patientes seraient âgées (et donc avec une réserve ovarienne moindre) au diagnostic.

Les ovaires des jeunes filles prépubères ont un plus grand nombre de follicules, ce qui les rend plus résistants à la chimiothérapie [118].

Les principaux agents connus pour leur toxicité ovarienne sont les alkylants et les nitrosourées [119].

Il n'existe pas de données concernant les doses seuils de chimiothérapie pour les lésions ovariennes.

L'impact de ces médicaments est d'autant plus difficile à définir que plusieurs agents sont souvent utilisés en même temps.

L'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie entraîne une toxicité ovarienne cumulative.

4.1.3.3. Chirurgie

La réalisation d'une ovariectomie unilatérale entraîne une diminution du capital folliculaire, dont les conséquences réelles sur la réserve ovarienne à long terme et sur la fertilité sont mal évaluées [112].

4.1.4. Evaluation de la réserve ovarienne

Chez la fille pubère

L'évaluation de la réserve ovarienne ne doit pas être faite trop précocement après la fin du traitement. Outre l'étude du cycle menstruel, les marqueurs de la réserve ovarienne les plus utilisés sont la FSH, l'hormone antimüllérienne (AMH) et le comptage des follicules antraux (CFA) [120].

- **Cycle menstruel**

Les troubles du cycle apparaissent seulement à partir d'une baisse significative de la réserve folliculaire : raccourcissement des cycles liés à un raccourcissement de la phase folliculaire, puis spanioménorrhée lorsque le nombre de follicules est $< 10^4$.

Après la fin du traitement une reprise des cycles ou la survenue d'une ménarche n'exclut pas un risque d'insuffisance ovarienne prématurée ou de ménopause précoce (c'est-à-dire survenant avant l'âge de 40 ans).

- **Marqueurs hormonaux**

- **FSH**

Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up (COG LTFU) recommande le dépistage de l'hormone folliculostimulante (FSH), de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'estradiol chez les femmes ayant survécu à un cancer et présentant un risque de dysfonctionnement ovarien, à partir de l'âge de 13 ans. Cependant La FSH peut être difficile à interpréter ;

- chez les jeunes survivantes car elle est faible chez les patientes pré pubères dont l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien n'est pas encore activé.

- chez les patientes qui suivent un traitement hormonal substitutif.

- chez celles qui présentent un hypogonadisme central après une irradiation crânienne à haute dose [121].

En outre, la FSH est un indicateur tardif de la diminution de la réserve ovarienne et une fois qu'elle a atteint le seuil de la ménopause, il est peu probable que la thérapie de préservation de la fertilité soit couronnée de succès [122].

- **AMH**

L'hormone anti-müllérienne (AMH) est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules ovariens pré- et antraux en croissance. Ses niveaux ne changent pas au cours du cycle menstruel.

L'AMH pourrait être un biomarqueur plus utile de la réserve ovarienne chez les femmes ayant survécu à un cancer chez l'enfant.

Les taux d'AMH ne dépendent pas de la fonction de l'hypothalamus/hypophyse et ne sont donc pas affectés par les radiations crâniennes ou la chirurgie du SNC. Contrairement aux taux de FSH qui changent brusquement à la ménopause, la trajectoire des taux d'AMH fluctue de la naissance à l'âge de 12 ans, puis augmente régulièrement pour atteindre un pic à 25 ans, suivi d'un déclin progressif jusqu'à la ménopause [123] .

- **Compte des follicules antraux : CFA**

La méthode de comptage de la quantité cumulée des follicules en croissance entre 2 et 10 mm de diamètre provenant des deux ovaires (CFA) est actuellement le moyen le plus souvent privilégié pour prédire les réserves ovariennes. Elle semble bien corrélée avec le pool de follicules primordiaux.

Cependant, la réalisation d'une CFA échographique nécessite une approche transvaginale, qui ne peut pas être réalisée chez les patientes n'ayant jamais eu de rapports sexuels, et qui est souvent refusée par les jeunes femmes par peur de la douleur et de l'inconfort [124].

Actuellement, l'AMH et le CFA sont considérés comme les marqueurs les plus prometteurs. Ils ont montré une corrélation significative avec la réserve ovarienne, telle qu'elle est évaluée par le comptage manuel des follicules non croissants dans les échantillons de tissu ovarien [125].

Il a été démontré que les valeurs de l'AMH et du CFA diminuent progressivement avec l'âge, contrairement à la FSH (le marqueur traditionnel de la réserve ovarienne), qui ne commence à augmenter que lorsque la réserve ovarienne est significativement réduite, laissant une fenêtre reproductive limitée, s'il y en a une [126].

Chez la fille impubère

Les dosages d'estradiol et de FSH ne sont pas interprétables en raison de la quiescence de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'AMH, produite dès les premiers stades de développement folliculaire, pourrait être en revanche un marqueur utilisable chez les filles pré-pubères [127].

4.2. Chez le garçon

Les cellules testiculaires, en particulier les cellules germinales à division rapide, sont très sensibles à l'irradiation et à la chimiothérapie. Le potentiel de récupération dépend de la survie des populations de spermatogonies dans le testicule. De faibles doses cytotoxiques épuiseront le pool de spermatogonies en cours de différenciation, mais n'entraîneront probablement qu'un arrêt temporaire de la spermatogenèse, tandis que les cellules souches spermatogoniales de réserve pourront survivre et reprendre leur activité mitotique pour produire des spermatogonies en cours de différenciation.

Si les lésions sont graves et que le nombre des cellules souches est considérablement réduit, la récupération peut ne se produire que plusieurs années plus tard. Si toutes les cellules souches sont épuisées, le patient devient définitivement stérile [128].

Il a été démontré que les spermatogonies sont susceptibles de subir une telle réduction à tous les stades de la vie, y compris pendant l'enfance. L'atteinte gonadotoxique de la chimiothérapie et de la radiothérapie existe même si le traitement est administré avant la puberté, car il existe déjà une activité cellulaire importante et essentielle pour la fonction testiculaire future [129].

4.2.1. Effets de la chimiothérapie

L'effet gonadotoxique de la chimiothérapie dépend de la nature de la molécule et de sa dose cumulative.

Il a été démontré que la dose seuil de cyclophosphamide, en ce qui concerne l'infertilité, se situe entre 7,5 et 10 g/m².

La maturation sexuelle des testicules influence le degré d'atteinte gonadique avec un testicule prépubère moins sensible aux effets cytotoxiques des chimiothérapies qu'un testicule pubère [130].

Les cellules de Leydig sont peu affectées par la chimiothérapie. Après une chimiothérapie conventionnelle, la production de testostérone et le développement pubertaire sont classiquement normaux. Cependant, après conditionnement de chimiothérapie à hautes doses ou d'allogreffe de moelle comportant notamment du busulfan, des anomalies peuvent être observées [131].

4.2.2. Effets de la radiothérapie

La radiothérapie a, quant à elle, un effet délétère sur les fonctions exocrine et endocrine.

Les cellules germinales à l'origine des gamètes sont très radiosensibles. Des altérations de l'épithélium germinal sont observées dès la dose de 0,15 Gy ce qui entraîne un arrêt à court terme de la spermatogenèse. Les spermatogonies des cellules souches sont affectées également à des doses de 2 à 3 Gy ce qui provoque une azoospermie à long terme. Des doses supérieures à 6 Gy sont capables d'épuiser le pool de cellules souches et d'entraîner une infertilité permanente [132].

Plusieurs études suggèrent que les doses de radiothérapie testiculaire ≥ 21 -24 Gy et la majorité de celles ≥ 12 Gy, y compris l'ICT, sont probablement associées à un risque accru d'insuffisance des cellules de Leydig entraînant un déficit en testostérone. La défaillance des cellules de Leydig induite par la chimiothérapie est en revanche relativement rare [133].

Avant la puberté, l'irradiation testiculaire des cellules de Leydig à des doses >24 Gy induit systématiquement un état hypogonadique. Pendant la puberté ce seuil passe à 30 Gy [134].

4.2.3. Effets de la chirurgie

La castration chirurgicale est réservée aux situations de cancers testiculaires bilatéraux, exceptionnels. En revanche, le curage lombo-aortique qui accompagne la prise en charge des cancers testiculaires avec atteinte ganglionnaire importante entraîne un risque d'éjaculation rétrograde [112]

La fertilité est sujette à des troubles suite à certains traitements. Le tableau ci-dessous illustre quelques risques induits en fonction de l'âge et des traitements utilisés.

4.2.4. Approche diagnostique

Chez le sujet pubère

L'analyse du spermogramme est la pierre d'angle de l'analyse de la fertilité masculine.

Chez le sujet impubère

La fonction des cellules de Sertoli pendant l'enfance peut être indiquée par la présence de taux normaux d'hormone antimüllérienne (AMH) et d'inhibine B pendant une période où la mesure des gonadotrophines peut ne pas être utile pour évaluer la fonction testiculaire en raison de la quiescence de l'axe hypothalamo-gonadique [135].

L'inhibine B est décrite comme un marqueur fiable de la fonction sertolienne après chimiothérapie pour un cancer.

Ce dosage peut donc être utilisé comme « reflet » de la spermatogenèse, notamment lorsqu'un spermogramme n'est pas réalisable (chez les adolescents, par exemple).

4.3. Préservation de la fertilité

Chez la fille

Chez les femmes pré-pubères, la congélation de tissu ovarien est la seule option possible. Après la puberté, la vitrification ovocytaire est de plus en plus utilisée mais nécessite une stimulation hormonale ou une maturation in vitro des ovocytes. Lorsque l'urgence thérapeutique ne permet pas le délai d'une stimulation, la congélation de cortex ovarien est l'option privilégiée [130]. Néanmoins, le risque potentiel de réintroduction de cellules malignes est à prendre en compte, problème que des progrès futurs de folliculogenèse in vitro pourraient permettre de contourner [115]. La fertilité des filles traitées par radiothérapie peut être préservée par transposition des ovaires en dehors du champ d'irradiation [115].

Chez le garçon

Concernant l'homme adulte, la congélation de spermatozoïdes est pratiquée depuis des années. Chez les garçons prépubères, la congélation de tissu testiculaire est proposée.

4.4. Pronostic

L'évaluation de la fertilité jugée le plus souvent sur des critères indirects : marqueurs humoraux et/ou spermogramme chez l'homme, réserve ovarienne estimée par le bilan endocrinien et le compte folliculaire chez la femme, ne reflète que de manière imparfaite les capacités réelles de reproduction. Tout pronostic définitif sur la fertilité doit donc être évité.

Il a été montré que même en cas d'atteinte majeure de la spermatogenèse au décours immédiat du traitement une récupération est possible y compris jusqu'à 5 ans après la fin du traitement [112].

Tableau 2 : Risque de troubles de la fertilité à long terme selon le type de traitement reçu. D'après Thomas-Teinturier et al [72]

	Dysfonction leydigienne/hypogonadisme	Agents alkylants	Généralement infraclinique Incidence cumulée : 10-57%
Testicules	Atteinte sertolienne/spermatogénèse	RTT	Dose>24gy Incidence cumulée : 50% pour dose >33gy
		Agents alkylants	Cyclophosphamide>10g/m ²
		RTT	Dose>0.15 : risque possible Dose>2gy : risque élevé
		Combinaison Agents alkylants et RTT	Risque cumulé : 40-60%
Ovaires	Insuffisance ovarienne aigue	Agents alkylants	Risque élevé chez les plus âgés
		RTT	Dose >20gy, incidence cumulée 70%
	Ménopause précoce	Agents alkylants	Risque élevé chez les enfants les plus âgés lors de l'exposition
		Combinaison	Risque cumulé : 30%

5. Néphrotoxicité

La néphrotoxicité est l'une des séquelles tardives les plus courantes, avec une prévalence allant jusqu'à 80 % selon la population étudiée. Il existe de nombreuses causes connues d'atteinte rénale. Elles peuvent résulter de la thérapie multimodale (chimiothérapie, radiothérapie, immunothérapie et chirurgie), du traitement de soutien utilisé (antibiotiques aminoglycosides, diurétiques ou antifongiques) et du cancer lui-même (infiltration tumorale, perturbation du développement glomérulaire et tubulaire, syndrome de lyse tumorale aiguë ou obstruction des voies urinaires).

5.1. Prévalence

La prévalence de la néphrotoxicité paraît très variable de 0 à 84 % selon les études [136]. Une revue récente de la Cochrane regroupant les résultats de 57 études de 1945 à 2011 incluant au moins 13 338 patients peine à donner des conclusions précises à ce sujet en rapportant une incidence de MRC (maladie rénale chronique) allant de 0,5 % à 84% des patients survivants d'un cancer dans l'enfance [137].

Cette variation s'explique par l'hétérogénéité des études en ce qui concerne la maladie, l'âge et le traitement reçu, mais surtout par la grande variation à la fois dans les méthodes utilisées pour examiner la fonction rénale et dans la durée des études de suivi [136].

L'une des plus grandes études disponibles, menée sur une cohorte de 1122 survivants par Renee L. Mulder et al notent que la probabilité de réduction du DFG (débit de filtration glomérulaire) chez les survivants d'un cancer de l'enfance traités avec des agents néphrotoxiques était de 6,6 % à l'âge de 35 ans par rapport à ceux qui n'avaient jamais reçu un tel traitement, et le DFG continuait à baisser avec le temps. Le risque accru de néphrotoxicité a été observé chez les survivants ayant reçu de l'ifosfamide et du cisplatine et ayant subi une néphrectomie [138].

La néphrotoxicité est secondaire à des lésions glomérulaires et/ou tubulaires.

Celles-ci peuvent se manifester sous la forme d'une dysfonction tubulaire, d'une baisse du débit de filtration glomérulaire, d'une protéinurie et/ou d'une hypertension artérielle

Les atteintes du débit de filtration glomérulaire dépendent de l'intrication de plusieurs paramètres: l'état initial de la filtration glomérulaire, les médicaments anticancéreux utilisés, l'utilisation d'autres médicaments possiblement néphrotoxiques (antibiotiques, immunosuppresseurs, anti-inflammatoires), la survenue d'une complication rénale aiguë pendant le traitement, telle une poussée d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ou d'HTA (hypertension artérielle), la réalisation d'une néphrectomie au moins unilatérale, enfin, la nécessité d'une radiothérapie abdominale associée.

Les manifestations d'une dysfonction glomérulaire sont la mise en évidence d'une protéinurie, d'une albuminurie, HTA, voire dans les formes plus avancées une diminution du DFG, déjà synonyme d'une réduction néphronique importante [139].

Les lésions tubulaires se caractérisent par des déséquilibres électrolytiques et une perte urinaire de protéines de faible poids moléculaire (α 1-microglobuline and β 2-microglobuline).

Deux médicaments dominant dans la genèse de ces tubulopathies : l'ifosfamide et les sels de platine (cisplatine et carboplatine), respectivement responsables de tubulopathies proximales et distales [139-141].

Les études évaluant la toxicité tubulaire sont limitées et sont souvent entravées par le petit nombre de patients, ce qui limite les bonnes analyses des facteurs de risque [142]. En outre, des études longitudinales récentes portant sur un suivi de 10 ans suggèrent que la fonction tubulaire peut s'améliorer au fil des ans [143]. Cependant, aucune étude de suivi à très long terme (>20 ans) n'a encore été réalisée [144].

5.2. Traitements en cause

5.2.1. Chimiothérapie

5.2.1.1. Ifosfamide

Environ 30% des enfants traités par l'ifosfamide développent une tubulopathie persistante et 5% présentent un syndrome de Fanconi cliniquement significatif. Ce syndrome est causé par un dysfonctionnement généralisé des cellules du tubule proximal rénal et se définit par une excrétion urinaire excessive de glucose, d'acides aminés, de bicarbonate et d'une protéinurie tubulaire (b2-microglobulinurie) et surtout d'une fuite phosphatée, mise en évidence par l'abaissement du taux de réabsorption du phosphore (TRP) [139].

Le retard de croissance et le rachitisme hypophosphatémique sont des séquelles de ce trouble s'il n'est pas traité. Bien que certains enfants atteints du syndrome de Fanconi induit par l'ifosfamide récupèrent une fonction tubulaire rénale suffisante, environ un tiers d'entre eux continuent de présenter des lésions tubulaires rénales cliniquement significatives.

La tubulopathie à l'ifosfamide peut affecter la fonction rénale dans son ensemble et entraîner une réduction du DFG. En effet, la toxicité tubulaire aiguë, puis chronique engendre une atteinte tubulo-interstitielle fibrosante qui impacte le glomérule et induit in fine une MRC [145].

Le facteur de risque prédictif de toxicité le plus important semble être la dose cumulée d'ifosfamide supérieure à 60-100g/m² [146-148].

Ni les modalités d'administration de l'ifosfamide (bolus, perfusion courte ou prolongée), ni le profil pharmacocinétique du médicament n'influencent la néphrotoxicité à long terme.

5.2.1.2. Cisplatine

La plupart du temps le cisplatine induit une insuffisance rénale transitoire et réversible, et se présente comme une insuffisance rénale à diurèse conservée de profil tubulo-interstitielle. La répétition au fil des cures peut entraîner une insuffisance rénale chronique (IRC) avec une baisse du DFG [149].

La survenue d'une tubulopathie avec fuite de magnésium survient chez quasi 100 % des enfants traités avec du cisplatine. parfois avec une atteinte cliniquement significative nécessitant une supplémentation en magnésium, calcium et potassium pour éviter la survenue de paresthésies, convulsions, voire d'arythmie cardiaque [139].

Le mécanisme de cytotoxicité rénale du cisplatine n'est à ce jour pas encore complètement élucidé mais l'ensemble des théories convergent vers le rôle prépondérant du stress oxydatif au sein des cellules épithéliales tubulaires rénales passant par une dysfonction mitochondriale [149].

Parmi les enfants présentant une hypomagnésémie induite par le cisplatine, environ un tiers à deux tiers sont restés hypomagnésémiques [150].

L'utilisation du cisplatine en même temps que d'autres agents néphrotoxiques, en particulier l'ifosfamide, augmente le risque de lésions rénales.

5.2.1.3. Carboplatine

Le carboplatine est un analogue du cisplatine dont le spectre d'activité est similaire à celui du cisplatine. Il est moins néphrotoxique que le cisplatine, la myélosuppression étant son principal effet secondaire limitant la dose. A la différence du cisplatine, il n'est pas transformé en métabolites toxiques par les cellules des tubules rénaux, d'où la diminution de sa néphrotoxicité.

Les réductions cliniquement importantes du DFG et l'hypomagnésémie sont rares après l'administration de carboplatine. Paradoxalement, il est possible que le risque d'insuffisance rénale et de tubulopathies soit plus élevé avec l'association carboplatine/ifosfamide qu'avec l'association cisplatine/ifosfamide [151].

Le carboplatine étant principalement éliminé par filtration glomérulaire, il n'est pas surprenant que d'autres agents de chimiothérapie potentiellement néphrotoxiques (par exemple le cisplatine, l'ifosfamide, le melphalan) et un dysfonctionnement rénal préexistant puissent aggraver les lésions rénales induites par le carboplatine [152].

5.2.1.4. Méthotrexate

La plupart des études évaluent les changements aigus de la fonction rénale associés au MTX (méthotrexate) par la mesure de la créatinine plasmatique avec diverses définitions de la dysfonction rénale. Cependant, une étude monocentrique d'enfants ayant reçu de hautes doses de MTX (HDMTX) pour la LAL a noté une baisse significative du DFG, mesurée par la clairance de l'inuline, au cours des trois jours suivant l'administration de la HDMTX [153]. Le DFG moyen est revenu au niveau de base 7 jours après le traitement. Seuls 2 des 58 patients ont présenté des signes cliniques de dysfonctionnement rénal avec un doublement de leur taux de créatinine sérique de base.

La néphrotoxicité liée au MTX semble être entièrement réversible, avec un temps médian de récupération de la fonction rénale de 16 jours (intervalle de 4 à 48 jours) [154]. De plus, des doses ultérieures de HDMTX ont été administrées avec succès à des patients qui avaient déjà présenté un dysfonctionnement rénal sans récurrence de l'insuffisance rénale aiguë. Il y a peu d'informations concernant les séquelles rénales à long terme associées au MTX [151].

5.2.2. Néphrectomie

Les survivants d'un cancer infantile qui ont subi une néphrectomie sont exposés à diverses complications, notamment une insuffisance rénale, une hyperfiltration, une hypertension et une hydrocèle. L'hypertrophie compensatoire du rein restant est un phénomène bien documenté après une néphrectomie [155]. Bien que cette adaptation puisse initialement augmenter la capacité de filtration glomérulaire, l'apparition d'une micro albuminurie secondaire favorise le développement de glomérulosclérose et de lésions interstitielles pouvant finalement entraîner une détérioration de la fonction rénale [151].

Des rapports de cas de survivants ont décrit une protéinurie, une hypertension et une IRC (insuffisance rénale chronique) progressive due à une glomérulosclérose focale [152].

La survenue d'une micro albuminurie, reflet de l'hyperfiltration glomérulaire post néphrectomie, est mal décrite avec des évaluations très hétérogènes rapportant une incidence de 5 à 84 % de cette complication au-delà de 5 ans de chirurgie [151].

Chez les enfants survivants d'un cancer, d'autres agressions néphrotoxiques telles que la chimiothérapie (par exemple, le cisplatine, le carboplatine, l'ifosfamide), d'autres médicaments (par exemple, les antibiotiques aminoglycosides, l'amphotéricine, la cyclosporine) et la radiothérapie abdominale peuvent également contribuer à l'altération de la fonction rénale.

Jusqu'à récemment, la maladie rénale n'était pas considérée comme un problème majeur pour les tumeurs rénales unilatérales non compliquées. L'insuffisance rénale terminale (IRT), définie comme la nécessité d'une dialyse et/ou d'une transplantation rénale et/ou un débit de filtration glomérulaire (DFG) $<15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, est un événement rare après la néphrectomie. La prédisposition génétique et la tumeur de Wilms bilatérale sont les causes les plus fréquentes de l'IRT alors que l'incidence de l'IRT en cas de tumeur de Wilms unilatérale non syndromique est très faible [156].

Ritchey et ses collègues ont rapporté une incidence d'insuffisance rénale de 0,25 % chez les patients atteints de tumeur unilatérale non syndromique, avec un suivi médian de 6 ans (de 2 mois à 22 ans) depuis le diagnostic [157].

Bien qu'elle soit principalement observée chez les patients qui présentent ou développent une tumeur de Wilms bilatérale, les données publiées identifient les enfants syndromiques beaucoup plus susceptibles de souffrir d'IRT par rapport aux enfants non syndromiques.

Par exemple, après 20 ans de suivi dans le cadre de l'étude NWTS (The National Wilms Tumor Survey) 74% des patients du syndrome Denyse Drash ont souffert d'une IRT tout comme 36% des

patients atteints de WAGR, 7% des patients atteints d'hypospadias ou de cryptorchidie, contre seulement 0,6 % d'enfants non syndromiques [158].

5.2.3. Radiothérapie

Le rein est concerné par la réalisation d'une radiothérapie dans certaines tumeurs rénales mais également au cours du traitement de tumeurs extra-rénales mais proches du rein (neuroblastome, sarcomes abdominaux).

Les changements chroniques se caractérisent par une augmentation de la fibrose interstitielle rénale et une perte de masse des néphrons. la sclérose des artères des interlobulaires et arquées, l'atrophie tubulaire et la cicatrisation glomérulaire sont des caractéristiques tardives de la RTT [159].

Les manifestations d'une néphrite radique sont l'HTA, une élévation de la créatinine et une protéinurie survenant de quelques mois à plusieurs années après le traitement [160].

La dose à risque se situe donc probablement entre 12 et 15 Gy sur l'ensemble du parenchyme rénal en place.

En cas d'irradiation corporelle totale (ICT), les reins font partie de la liste des organes à risque. L'ICT semble être la principale cause d'insuffisance rénale après allogreffe de moelle [139].

5.2.4. Greffe de moelle

Les enfants qui subissent une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le cadre d'un traitement curatif présentent un risque accru d'IRA en raison de l'exposition à des médicaments néphrotoxiques après la greffe (p. ex. antibiotiques, prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte) et des complications de la GCSH (p. ex. septicémie, syndrome d'obstruction sinusoidale, microangiopathie thrombotique associée à la greffe) qui augmentent de façon significative la morbidité et la mortalité à court terme . Cependant, les données spécifiquement pédiatriques concernant l'insuffisance rénale chronique post-greffe de moelle sont très limitées.

Tableau 3 : Thérapeutiques à potentiel néphrotoxique et conséquences à long terme d'après Sudour-Bonnange, H., et al. [139]

Traitement	Potentiel effet à long terme	Facteur de risque (FDR)
Ifosfamide	Tubulopathie proximale de Fanconi ++ (acidose, hypophosphorémie, hypokaliémie, glycosurie, protéinurie tubulaire) Diminution du DFG Hypomagnésémie rare Rachitisme hypophosphatémique	Jeune âge < 5 ans Dose cumulée > 40 g/m ² Association à d'autres traitements néphrotoxiques : sels de platine Irradiation abdominale.
Cisplatine/ Carboplatine	Tubulopathie distale (hypomagnésémie ++, hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie) Diminution du DFG	Dose cumulée cisplatine > 200 mg/m ² Association à d'autres traitements néphrotoxiques
Méthotrexate	IRA par précipitation tubulaire en général réversible Retentissement à long terme mal connu	Association à d'autres traitements néphrotoxiques
Néphrectomie	Microalbuminurie HTA Fibrose progressive source IRC	Chirurgie bilatérale Syndrome avec anomalie du gène WT1 Association à d'autres traitements néphrotoxiques
Radiothérapie	Néphrite interstitielle HTA IRC	Dose reçue par rein > 15 Gy ICT Association à d'autres traitements néphrotoxiques

DFG : débit de filtration glomérulaire ; TA : tension artérielle ; HTA : hypertension artérielle ; IRC : insuffisance rénale chronique ; ICT : irradiation corporelle totale

5.3. Suivi

Les signes d'appel pour une atteinte glomérulaire sont :

- diminution du DFG < 90 ml/min/1,73 m² ;
- apparition d'une protéinurie : 2 croix ou plus à la bandelette urinaire confirmée par un dosage pondéral > 0,3 g/jour ;
- un rapport protéinurie/créatininurie perturbé. Ce rapport évite les incertitudes d'un recueil d'urines sur 24 heures. Le résultat est exprimé en g/g de créatininurie, normale < 0,15 ; valeur anormale > 0,2.

Les signes d'appels pour une atteinte tubulaire sont :

- apparition de troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie, hypophosphorémie et chute du TRP, hypocalcémie. . .).

- apparition d'une acidose.
- apparition d'une protéinurie tubulaire (β_2 -microglobulinurie).
- éventuellement associée à une glycosurie [139].

Les lignes directrices néerlandaises (LATER), britanniques (UKCCSG) et américaines (COG) s'accordent sur le fait que les patients à haut risque peuvent être définis comme ceux qui ont reçu de l'ifosfamide, des médicaments à base de platine, une radiothérapie rénale, y compris une irradiation corporelle totale ou une néphrectomie.

Elles recommandent toutes la surveillance de l'atteinte glomérulaire et tubulaire, y compris la mesure de la créatinine sérique, des électrolytes, du magnésium (si le patient a reçu un médicament à base de platine), du phosphate et du bicarbonate (pour les patients ayant reçu de l'ifosfamide), ainsi que des mesures plus générales, y compris l'analyse d'urine (pour la protéinurie) et la mesure de la pression artérielle [152, 161].

Ces dernières années, un nombre croissant d'études ont porté sur le rôle de la bêta-2-microglobuline (β_2M) dans le développement des lésions rénales aiguës (IRA) et de la maladie rénale chronique. Certaines d'entre elles ont signalé des taux élevés de β_2M après un traitement par des médicaments néphrotoxiques. Les lésions tubulaires entraînent une augmentation des taux de β_2M dans l'urine en raison de l'altération de la réabsorption. En outre, contrairement à la créatinine, les taux de β_2M ne dépendent pas de la masse musculaire, ce qui en fait un biomarqueur potentiel des lésions rénales [162].

5.4. Prévention

La tension artérielle et les protéines urinaires doivent être surveillées régulièrement, car le rythme de l'insuffisance glomérulaire progressive peut être retardé par un contrôle méticuleux de l'hypertension et l'introduction d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou d'un bloqueur de l'angiotensine II chez les survivants présentant une protéinurie importante.

Les survivants susceptibles de développer des problèmes rénaux doivent se concentrer sur la santé de leurs reins :

- Boissons abondantes.
- Traitement de toute infection urinaire
- Eviction des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces médicaments incluent l'aspirine, l'ibuprofène, l'acétaminophène et le naproxène. Ils peuvent provoquer des lésions rénales en particulier lorsqu'ils sont pris à fortes doses ou sur une longue période
- Eviction de toute drogue potentiellement néphrotoxique.

6. Complications hépatodigestives

6.1. Complications gastro-intestinales

Les données de la CCSS et d'autres données indiquent que les complications gastro-intestinales tardives sont un problème relativement courant et peut-être sous-estimé [163]. L'incidence exacte des complications gastro-intestinales chroniques chez les enfants ayant survécu à un cancer n'est pas connue. Le risque est plus élevé avec la radiothérapie et la chirurgie.

6.1.1. Effets de la radiothérapie

Les effets tardifs de l'irradiation abdominale sont relativement rares chez les survivants de tumeurs malignes pédiatriques. Ils dépendent de la dose totale (40-50 Gy), du volume et du site d'irradiation. Elles surviennent le plus souvent après une irradiation de l'abdomen entier [164].

D'un point de vue pathogénique, la fibrose se développe dans les parois du tractus gastro-intestinal, avec un épaississement de la séreuse, de la musculuse et de la sous-muqueuse, entraînant un syndrome de malabsorption, un côlon irritable ou la formation d'une sténose.

Les manifestations de la toxicité gastro-intestinale comprennent la dysphagie, les vomissements, les douleurs abdominales, la diarrhée, les saignements et l'anorexie. Une intolérance aux graisses, au lait, au gluten et aux aliments contenant des fibres peut être observée chez ces enfants et entraîner des déficits de croissance et de poids. En outre, la fibrose peut être extra-intestinale avec la formation d'adhérences, notamment dans le cadre d'une chirurgie abdominale ou d'une chimiothérapie. Dans de rares cas, un iléus nécessitant une intervention chirurgicale ou des ulcérations chroniques peuvent être des effets tardifs de la radiothérapie [165].

Il est souvent difficile, voire impossible, de déterminer dans quelle mesure les séquelles tardives sont dues à la radiothérapie plutôt qu'à la chirurgie ou à la chimiothérapie [166].

6.1.2. Complications de la chirurgie [16]

La majorité des complications digestives liées au traitement du cancer résultent d'une intervention chirurgicale ou d'une radiothérapie antérieure, mais le plus souvent d'une combinaison des deux.

- Les occlusions post-opératoires représentent le risque principal de complication à long terme même si elles sont plus rares chez l'enfant, leur délai moyen de survenue est de 6 mois post-opératoires. Elles sont dues à des adhérences ou brides.
- Les troubles de l'absorption provoqués par une résection du grêle étendue sont eux aussi rares et évitables le plus souvent par une chimiothérapie pré-opératoire permettant la réduction tumorale et ainsi un « sacrifice » intestinal limité.

- Les séquelles ischémiques sont surtout l'apanage des neuroblastomes rétropéritonéaux nécessitant des dissections étendues dans des zones « sensibles » : tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure, pédicule rénal ou encore des branches de la mésentérique inférieure.
- La diarrhée motrice que l'on rencontre parfois après l'exérèse d'un neuroblastome médian est un phénomène classique (30 % des cas) parfois grave et difficile à traiter. Le mécanisme n'est pas clairement identifié, toutefois, la dissection du pédicule mésentérique et surtout des plexus nerveux semble jouer un rôle important.
- Des troubles de la continence survenant après une chirurgie pelvienne sont le plus souvent la conséquence là encore d'une atteinte bilatérale des nerfs sacrés ou d'une chirurgie détruisant le sphincter externe de l'anus.

6.1.3. Effets de la chimiothérapie

Les toxicités gastro-intestinales tardives induites par la chimiothérapie sont rarement rapportées avec la chimiothérapie seule, à l'exception des cancers gastro-intestinaux secondaires [167].

Les effets secondaires associés à la chimiothérapie sont aigus et entraînent rarement des effets à long terme. C'est en association avec l'infection et la radiothérapie qu'ils peuvent entraîner des problèmes chroniques.

Les médicaments les plus courants sont l'actinomycine, la doxorubicine, la bléomycine et le fluorouracil. Le mécanisme par lequel ils augmentent l'effet des radiations n'est pas connu [168].

6.2. Complications hépatiques tardives

Les complications hépatiques résultant d'une thérapie anticancéreuse chez l'enfant sont rares et observées principalement comme des toxicités aiguës du traitement. On dispose de peu d'informations sur les conséquences à long terme des lésions hépatiques [168].

Le dysfonctionnement hépatique consécutif à la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), à l'hépatite virale ou à la maladie veino-occlusive MVO ; également appelée syndrome d'obstruction sinusoidale peut contribuer à l'apparition de lésions hépatiques irréversibles [87].

6.2.1 La maladie veino-occlusive (MVO)

La MVO a été initialement, décrite comme une complication de l'irradiation hépatique et exacerbée par l'administration concomitante de médicaments radio sensibilisants, tels que la dactinomycine et la doxorubicine. Des études ultérieures ont indiqué que le traitement par chimiothérapie seule à base de dactinomycine et de vincristine pouvait à lui seul produire une MVO [169]. L'évolution clinique décrite dans la plupart des séries indique un rétablissement complet pour la majorité des enfants.

Une fibrose progressive et une hypertension portale ont été signalées dans un sous-groupe d'enfants qui ont développé une MVO après un traitement à la 6-thioguanine [170].

6.2.2. La maladie du greffon contre l'hôte

Le dysfonctionnement hépatique chez les survivants à long terme d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques est largement lié à la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).

La GVHD hépatique est associée à des changements nécro-inflammatoires hépatocellulaires, à la rareté des canaux biliaires inter lobulaires et à la cholestase inter hépatique. En outre, les besoins transfusionnels élevés chez ces patients confèrent des risques d'infection chronique par des virus hépatotropes et de surcharge en fer [169].

La MOV, un événement aigu de la GVHD, résulte d'une lésion endothéliale et d'une lésion hépatocellulaire, mais sa gravité et son rythme diffèrent de ceux de la MOV associée à la chimiothérapie. Elle est largement attribuée aux régimes de conditionnement des greffes [169]. En raison du taux de mortalité élevé de la MOV il n'existe pas d'études évaluant les séquelles hépatobiliaires à long terme chez les survivants d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques [87].

6.2.3. Hépatites virales

Les enfants atteints de cancer présentent un risque élevé d'infection par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C (VHB et VHC) en raison de l'immunosuppression secondaire à la chimiothérapie et aux multiples transfusions de produits sanguins [87].

Dans la plupart des séries, la majorité des enfants sont présumés avoir une hépatite acquise par transfusion ; cependant, d'autres modes de transmission doivent également être envisagés, en particulier dans les régions où les hépatites B et C sont endémiques [168].

Les infections par le VHB et le VHC chez la majorité de ces enfants se caractérisent par de faibles symptômes et conduisent souvent à une hépatite chronique et à un portage prolongé [171].

La chimiothérapie joue un rôle important dans l'augmentation de la prévalence de l'infection par le VHB et le VHC par ses effets immunosuppresseurs qui entraînent une diminution du titre des anticorps acquis précédemment [172].

Les patients chroniquement infectés par l'hépatite B ou C sont prédisposés à la morbidité et à la mortalité liée au foie par cirrhose, maladie hépatique terminale et carcinome hépatocellulaire. L'infection concomitante par les deux virus semble accélérer la progression de la maladie hépatique.

6.2.3.1. Hépatite C chronique

La prévalence du VHC liée aux transfusions dans les cohortes historiques de la SCC varie de 5 % à 50 % en fonction de la situation géographique [169].

L'infection par le VHC est aujourd'hui l'hépatite transmissible par le sang la plus fréquemment rencontrée chez les patients atteints de cancer. La fréquence de la transmission parentérale du VHC à partir de produits sanguins infectés a été considérablement réduite grâce au dépistage systématique des anticorps anti-VHC [173].

Chez les enfants immunocompétents le pronostic de l'infection par le VHC est favorable. Au cours des premières et deuxièmes décennies de leur vie environ 4 à 6 % des enfants présentent des signes de fibrose hépatique avancée ou de cirrhose [174]

Une étude menée à la St Jude Children's Research Hospital sur l'évolution de l'hépatite C chronique chez les survivants de cancer pédiatrique et après un suivi moyen de 12,4 ans, note que 28,8 % des patients avaient développé une fibrose légère, 35,6 % une fibrose modérée et 13,6 % une cirrhose [175].

6.2.3.2. Hépatite B chronique

Le VHB est un agent hautement infectieux, dix fois plus contagieux que le virus de l'hépatite C.

La prévalence de l'infection par le VHB chez les patients atteints de cancers varie de 0 à 50% selon les études [171]. La vaccination systématique contre l'hépatite B a joué un rôle majeur dans la limitation de l'infection au cours des dernières années mais l'incidence reste élevée dans les pays d'endémicité élevée ou intermédiaire avec faible couverture vaccinale.

6.2.4. Hépatopathies post radiques

Les survivants qui présentent le plus de risque d'hépatopathie ont reçu des doses de rayonnement supérieures à 40 Gy sur au moins un tiers du volume du foie, des doses ≥ 30 Gy sur l'ensemble de l'abdomen, ou un champ supérieur de l'abdomen impliquant l'ensemble du foie [170].

Sur le long terme, des atrophies hépatiques partielles ou totales selon la dose et la taille des champs et des hypertrophies compensatrices dans les territoires non irradiés peuvent survenir [18].

7. Complications pulmonaires

Les séquelles pulmonaires apparaissent souvent de façon insidieuse sur plusieurs années entraînant une fibrose pulmonaire, une pneumopathie interstitielle, un emphysème, des infections (pneumonie-bronchite-sinusite) à répétition, un asthme [173].

Les facteurs de risques des complications pulmonaires sont : la radiothérapie thoracique, la chimiothérapie (la bléomycine, le busulfan, les nitrosourées) et la chirurgie thoracique.

La pneumopathie induite par la radiothérapie et la chimiothérapie peut évoluer vers une fibrose pulmonaire, tandis que la chirurgie thoracique peut laisser des anomalies anatomiques à long terme affectant la physiologie respiratoire. L'irradiation et la chirurgie pulmonaire semblent avoir l'impact le plus important sur les poumons [176].

7.1. Incidence

Par rapport à une population témoin, les survivants de cancers infantiles avaient cinq fois la probabilité d'une anomalie de la capacité de diffusion, sept fois la probabilité d'une maladie pulmonaire restrictive et cinq fois plus de chances de déclarer des symptômes pulmonaires [177].

Au cours des 35 années de suivi, 21 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] 15-28 %) des survivants ont développé au moins une maladie pulmonaire. L'incidence cumulée était la plus élevée pour la pneumonie (18 %, IC 95 % 13-24 %), plus faible pour les anomalies de la paroi thoracique (4 %, IC 95 % 2-9 %) et la fibrose pulmonaire (3 %, IC 95 % 1-14 %), et la plus faible pour l'emphysème (0,2 %, IC 95 % 0,1-0,6 %) [178].

7.2. Chimiothérapie

Les principales drogues incriminées sont la bléomycine, le busulfan et les nitrosourées : carmustine et lomustine.

7.2.1. Bléomycine

La bléomycine est un antibiotique polypeptidique antinéoplasique fréquemment utilisé dans le traitement du lymphome de Hodgkin et des tumeurs germinales chez l'enfant.

Avec des niveaux intrinsèques faibles de bléomycine hydrolase, une enzyme qui inactive la bléomycine, le poumon est particulièrement vulnérable aux lésions causées par la bléomycine [179].

Les recherches montrent que la bléomycine, à des doses cumulatives totales de 400 unités, est associée au développement de la fibrose chez 10 % des patients adultes ne présentant pas d'autres facteurs de risque, et à un taux de mortalité de 1 % à 2 % parmi ces patients [180].

Aliva DE et al. dans une étude ayant intéressé 80 patients notent que plus de la moitié de ceux ayant reçu de la bléomycine présentaient un dysfonctionnement pulmonaire subclinique, mis en évidence par des anomalies dans les tests de la fonction pulmonaire, bien que l'incidence des symptômes cliniques ait été faible [181].

Dans une étude portant sur 143 survivants traités par la bléomycine, et après un intervalle de fin de traitement moyen de 2 à 3 ans, Zorzi et al [182] ont évalué la fonction pulmonaire par spirométrie, pléthysmographie corporelle et mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). La spirométrie était anormale chez 58 (41%), 42 (70 %) présentaient des troubles /ventilatoires obstructifs, 11 (18 %) restrictifs et 5 (9 %) mixtes. La DLCO était anormale chez 27 (19%). Seuls 5 (9%) présentaient des symptômes respiratoires.

Chez les enfants, des toxicités ont généralement été rapportées à des doses supérieures à 120 ou 180 U/m² selon les études [182].

7.2.2. Busulfan

Le busulfan est un agent alkylant utilisé principalement pour le conditionnement des enfants avant une greffe de cellules souches autologue ou allogénique. Le mécanisme exact des lésions pulmonaires n'est pas connu et la relation dose-effet n'est pas claire [183].

7.2.3. Les nitrosourées

Les nitrosourées sont des facteurs de risque de pneumopathie et de fibrose pulmonaire. La fibrose pulmonaire se développe généralement lentement sur des années ou des décennies avec des périodes asymptomatiques plus ou moins longues.

Les patients auxquels on a administré de la carmustine pendant l'enfance ont développé une fibrose progressive inhabituelle de la zone supérieure des poumons. Cette fibrose pulmonaire est progressive. La vitesse de progression dépend de la gravité et de l'âge d'exposition, et probablement de facteurs génétiques [184].

La fibrose observée après un traitement aux nitrosourées présente moins d'inflammation que la fibrose induite par la bléomycine, mais elle est caractérisée par une déplétion en pneumocytes de type I et une hyperplasie des pneumocytes du type II avec un dépôt excessif de collagène.

Le risque de toxicité pulmonaire des nitrosourées dépend de l'âge d'exposition et de la dose (plus de 1 500 mg/m² chez les adultes et 750 mg/m² chez les enfants) [179].

7.3. Radiothérapie

La radiothérapie pulmonaire concerne essentiellement les enfants et adolescents présentant des métastases pulmonaires dans les néphroblastomes, les sarcomes d'Ewing ou plus rarement dans les maladies de Hodgkin stade IV pulmonaire.

La radiotoxicité pulmonaire est liée aux effets toxiques des radiations sur le parenchyme pulmonaire, les voies respiratoires et la paroi thoracique. Le développement des poumons se poursuit tout au long de l'enfance, avec l'augmentation du nombre et de la taille des alvéoles et l'allongement des voies aériennes. L'irradiation freine ce développement entraînant des anomalies de taille et de structure.

En outre, l'irradiation peut interférer avec le développement de la paroi thoracique et restreindre la fonction et la croissance des poumons. Les effets néfastes de l'irradiation peuvent se manifester sous la forme d'une pneumopathie radique, d'une maladie pulmonaire obstructive, d'une maladie restrictive et défaut de diffusion [185].

7.3.1. Incidence

Les données de 12 390 survivants de l'étude CCSS ont montré que, par rapport à leurs frères et sœurs, les survivants traités par radiothérapie thoracique présentaient un risque cinq fois plus élevé d'anomalie de développement anormal de la paroi thoracique (RR 5,0 ; IC à 95 %, 2,7-9,4), un risque quatre fois plus élevé de développer une fibrose pulmonaire (RR 4,3 ; IC à 95 %, 2,9-6,6), et un risque deux fois plus élevé de pneumonie chronique (RR 2,2 ; IC à 95 %, 1,4-3,7).

Dans cette cohorte, l'incidence cumulative de la fibrose pulmonaire était de 3,5 % dans les 20 ans suivant le diagnostic [186].

7.3.2. Facteurs de risque

La toxicité due à l'irradiation dépend du volume pulmonaire irradié, de la dose totale, de la méthode d'irradiation, telle que la fraction de dose. Au moins 10 % du volume pulmonaire doit être irradié pour produire une toxicité significative.

La pneumopathie radique se développe rarement en cas de radiothérapie fractionnée avec une dose totale inférieure à 20 Gy, mais elle est fréquente si la dose cumulée dépasse 40 Gy [187].

7.4. Chirurgie

Une chirurgie pulmonaire et de la paroi thoracique peut altérer la fonction pulmonaire. La lobectomie ou la résection de métastases multiples entraîne une réduction des volumes pulmonaires. L'ablation de côtes ou d'une partie de la paroi thoracique peut entraîner un trouble ventilatoire restrictif en raison d'une réduction de l'expansibilité de la paroi thoracique.

7.5. Greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT)

Les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques sont particulièrement exposés car leur traitement intègre souvent plus d'un facteur de risque.

La bronchiolite oblitérante (BO) après une HSCT est la complication pulmonaire la plus commune dont la fréquence varie de 1,7% à 26%.

Les caractéristiques histopathologiques de la BO se caractérisent par une lésion et une inflammation des cellules épithéliales des petites voies respiratoires et des structures sous-épithéliales, entraînant une fibroprolifération excessive [188].

L'apparition de la BO varie de 3 mois à 10 ans, avec une médiane d'environ 1 an après la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les symptômes courants comprennent une dyspnée progressive, une toux non productive et des sibilants [189].

C'est une maladie pulmonaire obstructive chronique et irréversible qui s'installe insidieusement et greffée d'une lourde mortalité [190].

8. Complications auditives

Une perte auditive précoce ou tardive peut avoir un impact sur l'apprentissage, la communication, les résultats scolaires, l'interaction sociale et la qualité de vie en général. Les survivants particulièrement exposés sont ceux qui ont été traités avec des composés à base de platine (cis et/ou carboplatine) pour un neuroblastome, un hépatoblastome, un ostéosarcome ou des tumeurs germinales et/ou ceux qui ont été traités avec des radiations touchant l'oreille à des doses supérieures à 30 Gray (Gy) pour des tumeurs pédiatriques de la tête et du cou [191].

8.1. Effets des sels de platines

8.1.1. Le cisplatine

Les enfants traités avec des régimes à base de cisplatine développeraient un certain degré de perte auditive permanente. L'incidence rapportée de l'ototoxicité du cisplatine chez les enfants varie de 26 % à plus de 90 % [192].

8.1.1.1. Mécanisme

L'ototoxicité induite par le platine se caractérise par une perte auditive neurosensorielle à haute fréquence, et les nouvelles méthodes audiolologiques telles que l'audiométrie à haute fréquence étendue montrent que la perte auditive peut déjà se produire à 12 kHz.

La toxicité cochléaire du platine est une interférence avec la transduction du signal de l'organe de Corti dans la cochlée. Trois sites de dommages se produisent : les cellules ciliées externes (cellules effectrices), le ganglion spiral (principale source nerveuse de la cochlée) et la stria vascularis (principale source sanguine). L'hypomagnésémie induite par le cisplatin peut aggraver l'ototoxicité.

Le magnésium, un cation nécessaire pour maintenir la perméabilité des cellules ciliées et le flux sanguin cochléaire peut être épuisé après le cisplatine en raison d'une perte rénale. La carence en magnésium affecte également la composition ionique de l'endolymphe et de la périlymphe dans la stria vascularis, et abaisse le seuil de stimulation du potentiel d'action cochléaire [193].

Le cisplatine s'accumule dans l'organe de Corti et la stria vascularis après une seule perfusion. La cochlée ayant une faible capacité à éliminer le platine, celui-ci peut y rester pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, après le traitement. Cela peut expliquer les observations selon lesquelles une perte auditive se développe rapidement au début du traitement, ainsi que la détérioration progressive de la fonction auditive des années après la fin du traitement au cisplatine [194].

8.1.1.2. Facteurs de risque

- **L'âge**

Les enfants de moins de 5 ans sont les plus sensibles à l'ototoxicité du cisplatine. L'étude de LI et al prédit qu'environ 40 % des enfants de moins de 5 ans développeront des pertes modérées à sévères lorsqu'ils recevront une dose cumulative de 400 mg/m², alors que le risque est de 5 % chez les enfants âgés de 15 à 20 ans [195].

Le mécanisme sous-jacent expliquant l'occurrence plus élevée de la toxicité auditive chez les jeunes enfants n'est pas clair, mais on sait que les voies auditives centrales se développent au cours des premières années de la vie, et ces structures en cours de maturation pourraient être plus vulnérables à l'effet toxique du cisplatine [194].

- **Dose cumulative**

Alors que chez les patients adultes, 600 mg/m² est considéré comme le seuil pour une perte auditive significative alors que chez les enfants, 400 mg/m² est généralement considéré comme la dose seuil pour les déficits auditifs [191].

- **Facteurs aggravants**

- L'irradiation crânienne antérieure ou concomitante [196].
- Un traitement concomitant avec d'autres drogues ototoxiques, telles que le carboplatine à doses myéloablatives, les aminosides et les diurétiques de l'anse [197].
- La susceptibilité génétique [198].

8.1.2. Carboplatine

Le carboplatine utilisé à doses conventionnelles (non myéloablatives) n'est généralement pas ototoxique [199].

Lorsque le carboplatine est administré en alternance avec le cisplatine ou après une chimiothérapie à base de cisplatine, une perte auditive importante peut en résulter [200].

8.2. Effets de la radiothérapie

La radiothérapie crânienne, lorsqu'elle est utilisée comme modalité unique, n'entraîne généralement une ototoxicité que lorsque la dose cochléaire dépasse 32 Gray (Gy). La "dose seuil" pour la toxicité auditive après irradiation est de l'ordre de 35 à 45 Gy.

Le jeune âge du patient et la présence d'une tumeur cérébrale et/ou d'une hydrocéphalie peuvent accroître la susceptibilité à la perte auditive. L'apparition d'une perte auditive liée à l'irradiation peut être progressive, se manifestant des mois ou des années après l'exposition [201].

8.3. Suivi

Le déficit auditif peut entraîner un retard de la parole, du langage et du développement socio-émotionnel chez les enfants, et contribue par la suite à des difficultés d'apprentissage et de développement.

La surveillance de la perte auditive est recommandée pour les survivants traités par cisplatine avec ou sans carboplatine à haute dose (>1500 mg/m²), ou par radiothérapie crânienne ou cérébrale ≥ 30 Gy. Elle doit commencer au plus tard à la fin du traitement et être effectuée tous les ans pour les enfants de moins de 6 ans, tous les deux ans pour les enfants de 6 à 12 ans, et tous les 5 ans pour les adolescents et les jeunes adultes de plus de 12 ans [202].

9. Séquelles musculo-squelettiques

9.1. Altération de la densité osseuse : Ostéoporose

Le diagnostic d'ostéoporose chez les enfants et les adolescents nécessite la présence d'antécédents de fractures cliniquement significatifs et d'un z-score de DMO (ostéodensitométrie) inférieur ou égal à -2,0. Les fractures par tassement vertébral sans maladie locale ni traumatisme sont également révélatrices d'une ostéoporose [203].

La prévalence d'une faible DMO, généralement définie comme un z score inférieur à -1, varie de 20 à 50 % parmi les survivants de LAL et de 40 à 60 % parmi les survivants de cancers non hématologiques. La prévalence d'une DMO très faible (z score inférieur à -2) varie de 13 à 25 % parmi les survivants d'un cancer pédiatrique [204].

9.1.1. Physiopathologie

Plusieurs facteurs contribuent l'altération de la structure osseuse

- L'impact direct du cancer :
- Un mauvais état nutritionnel durant la chimiothérapie
- L'action propre de certaines drogues.

Le méthotrexate augmente la résorption osseuse et diminue l'ostéoformation [205]. Il a un effet cytotoxique sur l'activité des ostéoblastes et stimule le recrutement des ostéoclastes. Il a été rapporté qu'une dose cumulative totale supérieure à 4 g/m² était associée à l'impossibilité de retrouver une DMO normale après la fin de la chimiothérapie [203].

Les glucocorticoïdes augmentent principalement la résorption osseuse au cours de la phase initiale (première année de traitement) en favorisant la différenciation et la maturation des ostéoclastes. Les glucocorticoïdes inhibent également l'ostéoblastogénèse et favorisent l'apoptose des ostéoblastes et

des ostéocytes entraînant une diminution de la formation osseuse lors d'une utilisation à long terme [206].

Des doses de corticostéroïdes équivalentes à la prednisolone supérieures à 9g/m² pendant le traitement de la LAL présentent un risque de déficits de la DMO persistant à l'âge adulte [207].

- Le déficit en GH ou hypogonadisme secondaires à la radiothérapie.
- La réduction de l'activité physique [208].

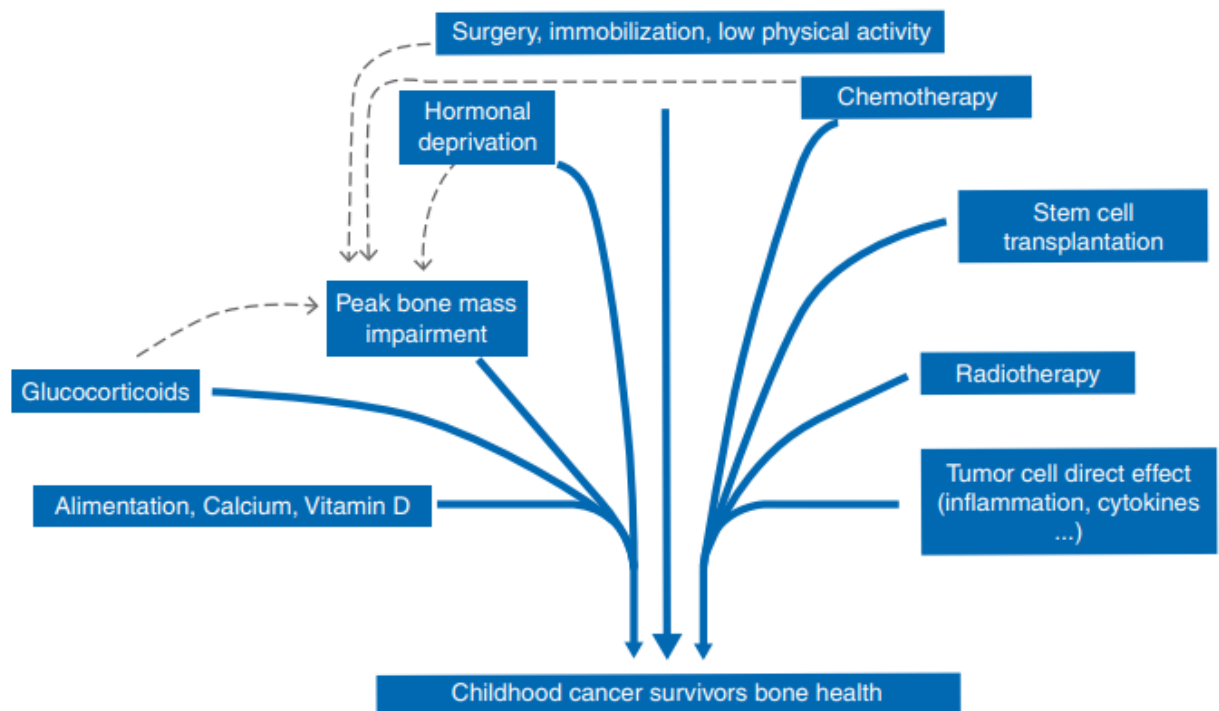


Figure 3 : Les principaux facteurs contribuant à l'altération de la masse osseuse chez les survivants du cancer de l'enfant [209].

9.1.2. Population à risque

Les sujets à haut risque d'ostéoporose sont les survivants de LAL, de tumeurs cérébrales et de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogène (HSCT), ainsi que toute tumeur maligne ayant entraîné une exposition importante aux glucocorticoïdes [210].

9.1.2.1. LAL

Outre l'envahissement du squelette, les cellules leucémiques peuvent sécréter des facteurs tels que le facteur d'inhibition des ostéoblastes et PTHrP (parathormone related peptide) activant la résorption ostéoclastique [78].

Dans une étude intéressante sur 186 survivants de LAL, Ward et al notent que 32.5 % des enfants ont subi au moins une fracture vertébrale ou 23% non vertébrale au cours de la période d'observation et près des trois quarts des fractures se sont produites au cours des deux premières années. Les fractures vertébrales étaient souvent asymptomatiques. A long terme, près de 25 % des enfants présentaient

une déformation vertébrale persistante après fracture, situation plus fréquente chez les enfants plus âgés et ceux présentant un tassement vertébral sévère [211].

9.1.2.2. HSCT

Il est bien établi que les patients subissant une HSCT présentent un risque élevé d'ostéoporose et de fracture. Les raisons de ce risque sont complexes et multifactorielles : l'utilisation de chimiothérapies avant la transplantation, la corticothérapie, l'ICT, le dysfonctionnement endocrinien, l'immobilisation et le faible indice de masse corporelle. La perte osseuse survient rapidement et principalement au cours de la première année qui suit la greffe. On observe ensuite une certaine récupération, mais la plupart des patients ne parviennent pas à normaliser complètement leur densité osseuse et restent exposés à un risque accru de fracture [17].

9.1.2.3. Tumeurs cérébrales

Il a été rapporté que la DMO était réduite chez un tiers des survivants de tumeurs cérébrales infantiles. Les enfants atteints de tumeurs cérébrales sont soumis à plusieurs facteurs de risque, tels que la diminution de l'activité physique, le traitement par glucocorticoïdes, le déficit en GH et/ou l'hypogonadisme hypogonadotrope dus à l'irradiation crânio-rachidienne. Ce dernier est probablement le facteur de risque le plus important [209].

9.1.3. Suivi

Selon les lignes directrices de la COG, il est recommandé d'effectuer une ostéodensitométrie chez les survivants à haut risque lorsqu'ils entrent dans le programme de suivi [212].

Pour les survivants présentant une faible DMO, les directives de suivi à long terme recommandent de remédier aux insuffisances hormonales, d'optimiser les taux de calcium et de vitamine D par le biais d'un régime alimentaire ou d'une supplémentation, de pratiquer des exercices de mise en charge et d'envisager une intervention pharmacologique avec des biphosphonates pour les survivants présentant des fractures ou une ostéoporose sévère. Cependant, bon nombre de ces recommandations sont basées sur des études portant sur des populations non cancéreuses plus âgées. Chez les survivants d'un cancer de l'enfant, l'efficacité de ces interventions varie d'une étude à l'autre [204].

9.2. Séquelles orthopédiques

9.2.1. Effets de la chimiothérapie

Certaines chimiothérapies sont à l'origine de neuropathies périphériques. Les symptômes apparaissent le plus souvent en cours de traitement, mais les effets peuvent persister beaucoup plus longtemps. Ces neuropathies entraînent des douleurs et une certaine faiblesse musculaire, voire des déformations handicapantes, essentiellement aux mains et aux pieds et

nécessiter des traitements spécifiques. Les médicaments responsables sont les dérivés du platine, la vincristine et les taxanes.

9.2.2. Effets de la radiothérapie

- Modifications de la forme du visage ou du crâne

Les patients traités par radiothérapie développent également des séquelles au niveau des tissus musculaires et articulaires. En effet, lorsque les muscles masticateurs et les articulations temporo-mandibulaires sont inclus dans le champ d'irradiation, une fibrose progressive des muscles ptérygoïdiens et des masséters, ainsi qu'une dégénérescence articulaire temporo-mandibulaire peuvent entraîner un trismus. Ce dernier apparaît rapidement après irradiation. Selon Effinger et coll. [213] un trismus est observé chez 7 à 27 % des jeunes patients traités par radiothérapie pour des carcinomes du nasopharynx.

L'ostéoradionécrose des maxillaires est une ostéolyse spontanée ou provoquée, survenant après irradiation, en dehors de toute récurrence tumorale [214].

L'irradiation des glandes salivaires entraîne un risque d'hyposialie invalidante à partir de 20 Gy et augmente le risque de caries dentaires.

- Modifications au niveau des membres et des vertèbres

Au-delà de 20 Gy, l'irradiation d'un cartilage de croissance stoppe définitivement son activité, ce qui va engendrer au niveau des membres inférieurs une inégalité de longueur [205]

L'irradiation du bassin peut aussi être à l'origine de nécrose de la tête fémorale.

Enfin, lors des irradiations rachidiennes, il existe un risque important de déformations (scoliose, cyphose), surtout si une laminectomie y a été associée [205].

9.2.3. Effets de la chirurgie

L'amputation d'un membre conduit à l'utilisation d'une prothèse externe. Le patient vivra avec les complications potentielles de moignon et le risque de douleurs fantômes.

La douleur du moignon est la complication la plus fréquente et celle qui nuit le plus à la qualité de vie des patients.

Les sensations fantômes (sensations indolores du membre amputé) sont présentes chez plus de 90% des patients et résultent d'une discordance entre la représentation corticale d'un corps intègre et des afférences sensorielles manquantes

Lorsque le traitement est conservateur les prothèses de reconstruction sont fréquemment utilisées mais à long terme, les complications notamment mécaniques deviennent d'autant plus fréquentes que le recul augmente.

Les allogreffes se compliquent fréquemment de fractures et de pseudarthroses et exposent à des chirurgies itératives.

9.3. Croissance staturale

La croissance staturale peut être anormale, notamment après irradiation du système nerveux central, crânienne ou cranio-spinale, et après greffe, avec ou sans irradiation corporelle totale. Le déficit de taille peut être dû soit à une insuffisance en hormone de croissance du fait de l'irradiation hypophysaire, soit aux effets de l'irradiation sur les cartilages de conjugaison et/ou les vertèbres. Chez les enfants traités par chimiothérapie seule, sans greffe ni irradiation cérébrale, la taille définitive n'est pratiquement pas affectée [28].

10. Les néoplasies malignes secondaires

Les néoplasies malignes secondaires (SMN) sont définies comme des tumeurs histologiquement différentes, qui apparaissent après la fin du traitement de la tumeur primitive [215] et attribuables à l'agression génotoxique résultant d'expositions thérapeutiques.

Entre 5 et 15 % des survivants d'un cancer infantile développeront une néoplasie maligne secondaire 20 à 30 ans après le diagnostic de leur premier cancer. Les SMN sont la deuxième cause de mortalité prématurée chez les survivants d'un cancer infantile, après la récurrence du cancer primitif [216].

10.1. Incidence

Le risque cumulé de cancer secondaire est de 9,3 % à 30 ans. Les facteurs de risque sont la pathologie primitive, le jeune âge au moment du diagnostic, la chimiothérapie et la radiothérapie. Les cancers secondaires les plus fréquents touchent le sein, la thyroïde et l'os (sarcome) [217].

L'étude de la British childhood cancer survivor study portant sur une cohorte de 17 98 survivants note que 5% (IC 95 %, 4,6 %-5,5 %) des survivants avaient développé une néoplasie secondaire à l'âge de 38 ans, alors qu'il fallait attendre l'âge de 54 ans pour que 5 % d'une cohorte comparable de la population générale développent un cancer [218].

10.2. Facteurs de risque

10. 2.1. Chimiothérapie

Risque leucémogène

Les leucémies aiguës secondaires sont une conséquence connue de la chimiothérapie

Les principaux facteurs de risque sont les agents alkylants, les anthracyclines et les épipodophyllotoxines [219].

- **Effets des alkylants**

Les agents alkylants associés à la leucémie aigue myéloïde (LAM) comprennent le cyclophosphamide, l'ifosfamide, la méchloréthamine, le melphalan, le busulfan, les nitrosourées, le chlorambucil et la dacarbazine.

La LAM après exposition à des agents alkylants survient généralement après une latence de 5 à 8 ans, et est fréquemment précédée d'un syndrome myélodysplasique. Elle présente souvent un caryotype complexe avec des anomalies des chromosomes 5 et 7 (monosomie ou délétion partielle des chromosomes 5 et 7) [220]. Le risque est accru par l'utilisation concomitante d'épipodophyllotoxines.

- **Effets des anti-topoisomérases**

Les inhibiteurs des topoisomérases tels que l'étoposide et le ténoposide augmentent le risque de leucémie myéloïde, principalement la LAM4 et la LAM5 avec translocation fréquente impliquant le chromosome 11, bande q23, et plus rarement le chromosome 21, bande q22. Ces leucémies présentent une latence beaucoup plus courte entre le début de la chimiothérapie pour le cancer primaire et leur apparition. . En outre, un syndrome myélodysplasique antérieur n'est pas associé à ces leucémies.

D'autres classes d'agents antinéoplasiques ont été signalées dans la littérature comme facteur de risque de leucémie, comme les anthracyclines avec également une translocation caractéristique (t (8 ; 21) (p11 ; p13.3) [221].

Risque de cancers solides

Certaines drogues ont été décrites comme augmentant le risque de seconds cancers solides, parfois en potentialisant le risque après radiothérapie, parfois sans radiothérapie, mais ceci de façon moins univoque et avec des résultats contradictoires selon les études.

10.2.2. Radiothérapie

10.2.2.1. Incidence :

Le rôle de la radiothérapie dans la carcinogénèse et comme un facteur de risque de cancer secondaire a été bien décrit dans la littérature mais tout cancer survenant après une radiothérapie n'est pas obligatoirement secondaire à celle-ci. Des caractéristiques histologiques ou des véritables signatures spécifiques seraient nécessaires pour classer le second cancer iatrogène [222].

Le temps de latence de développement d'un cancer secondaire post irradiation, est de l'ordre de 10-15 ans après le premier traitement.

La radiothérapie est associée au développement du cancer de la thyroïde, cancer du sein, du mélanome et d'autres cancers de la peau, des tumeurs cérébrales et des sarcomes des os et des tissus mous [223].

De nombreux facteurs modifient le risque de cancers radio-induits. Les principaux facteurs à prendre en compte sont l'âge du patient, la sensibilité des organes concernés, les doses/volumes reçus par ces organes.

A dose et à âge égaux, la pente des relations dose-effets n'est pas la même selon les organes, montrant une sensibilité au rayonnement différente selon les organes irradiés (Figure 4).

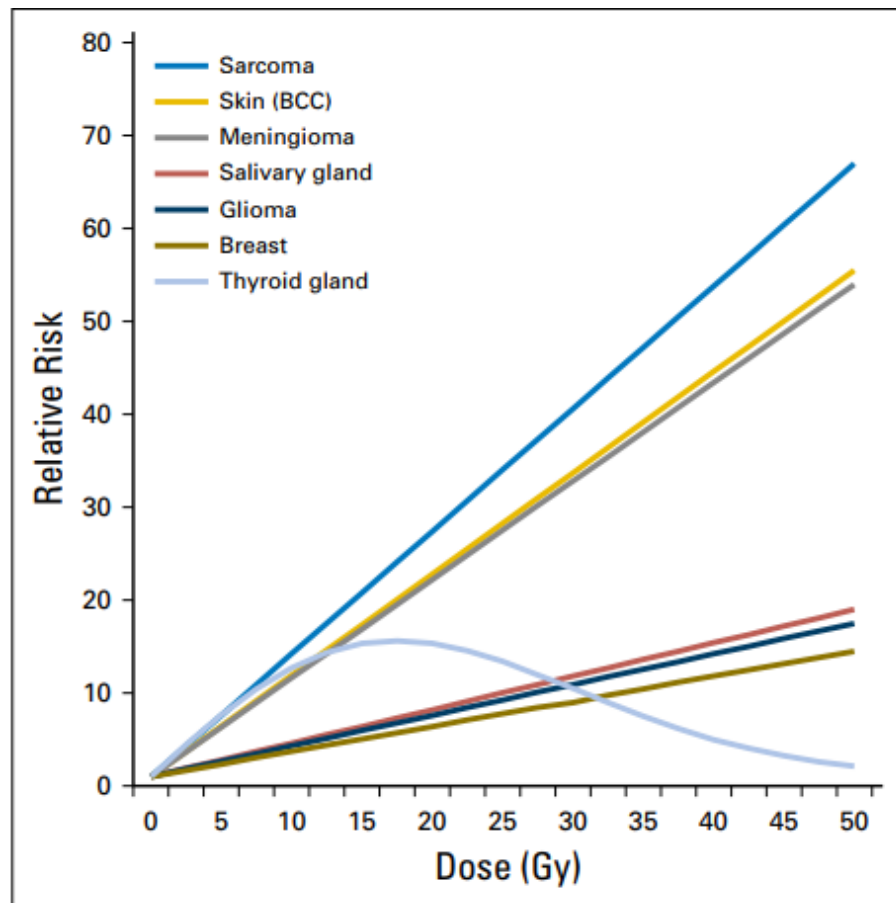


Figure 4 : Courbes doses de radiation/ effets selon les organes [224].

Les cancers secondaires sont observés dans près de 34 % des cas après traitement d'une maladie de Hodgkin, dans 21 % des cas après traitement d'une leucémie, dans 21 % des cas après traitement d'un sarcome osseux ou des parties molles, dans près de 10 % des cas après traitement d'une tumeur cérébrale [222].

10.2.2.2. Types de cancers

Les tumeurs secondaires habituellement vues après un cancer dans l'enfance sont de nature bénigne (méningiomes) ou maligne avec par ordre de fréquence les cancers de la peau, du sein, de la thyroïde, les cancers des os et des tissus mous (sarcomes).

• Système nerveux central (SNC)

Les enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) et de tumeurs du SNC, les deux types de cancer infantile les plus souvent traités par radiothérapie crânienne, sont les plus exposés au risque de néoplasies ultérieures du SNC. Les gliomes de haut grade et les méningiomes sont les deux tumeurs les plus fréquentes [225].

Une grande étude sur les tumeurs du SNC chez les survivants de cancers infantiles indique que le risque de méningiome augmente rapidement avec l'augmentation de la dose d'irradiation du tissu méningé et avec l'augmentation de la dose de méthotrexate intrathécal [226].

• Sein

Le risque de cancer du sein chez la femme est accru, en particulier après des doses thoraciques/absorbées de 10 Gy avec une relation dose-réponse linéaire établie. Il y a de plus en plus de preuves d'une sensibilité accrue aux rayonnements autour de la ménarche, avec un risque persistant 40 à 45 ans après la radiothérapie [220].

Les jeunes femmes traitées pour un cancer infantile par irradiation thoracique présentent un risque élevé de cancer du sein. L'incidence du cancer du sein dans cette population est estimée entre 5 % et 14 % à l'âge de 40 ans [227].

Dans un rapport de la CCSS, l'incidence cumulée sur 30 ans du cancer du sein chez les femmes ayant survécu à une radiothérapie était de 17 %. L'incidence cumulée à l'âge de 40 ans était de 14 %, passant à 20 % à l'âge de 45 ans [228].

L'étude recommande que les femmes traitées pour un cancer avant l'âge de 30 ans avec une irradiation thoracique ≥ 20 Gy fassent l'objet d'un dépistage au moyen d'une mammographie annuelle et ou d'une imagerie par résonance magnétique du sein à partir de l'âge de 25 ans ou 8 ans après la radiothérapie [220].

• Thyroïde

Les tumeurs radio-induites commencent à apparaître 5 à 10 ans après l'irradiation et l'excès de risque persiste pendant des décennies, voire jusqu'à la fin de la vie. L'incidence de base du cancer de la thyroïde est deux à trois fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes [229]. Le risque de cancer de la thyroïde baisse au-delà de 25-30gy attribuable à la destruction cellulaire par les fortes doses d'irradiation [230].

• Peau

Dans la CCSS, la plus grande proportion de carcinome basocellulaire a été observée chez les survivants de lymphome d'HDK (37,9 %), de la leucémie (32,1 %) et des tumeurs du SNC (9,3 %) [231].

Chez les survivants après transplantation de cellules souches hématopoïétiques le risque de carcinome basocellulaire est accru par l'irradiation corporelle totale [232].

- **Tube digestif**

La plupart des études publiées qui ont démontré un risque accru de tumeurs solides dans le tractus gastro-intestinal ont attribué ce risque à la radiothérapie utilisée pour traiter le cancer primaire. Dans le rapport de la BCCSS, l'irradiation abdomino-pelvienne a multiplié par 3,3 le risque de tumeurs digestives du tractus gastro-intestinal [216].

Le COG recommande actuellement que les survivants exposés à plus de 30 Gray de radiations abdominales subissent une coloscopie au moins tous les 5 ans à partir de 10 ans après la radiothérapie dès l'âge de 35 ans.

- **Sarcomes**

Le risque de sarcome après un premier cancer dans l'enfance était neuf fois plus élevé que dans la population générale. Le risque de sarcome secondaire était plus élevé chez les survivants d'un sarcome primaire et chez les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer [231].

11. Séquelles post thérapeutiques et scolarité

La réussite scolaire n'est pas dépendante uniquement des apprentissages ou du quotient intellectuel mais également de la qualité de vie, de la qualité de la réinsertion scolaire ainsi que des séquelles physiques de la maladie [233].

Les difficultés d'insertion et d'apprentissage dans le milieu scolaire influent sur leurs choix professionnels et leurs perspectives d'avenir. Ces difficultés reconnaissent plusieurs causes :

11.1. Les déficiences neurocognitives

Les patients porteurs de tumeurs cérébrales et/ou ayant reçu une irradiation cérébrale restent un groupe à haut risque d'échec scolaire.

Les séquelles neurocognitives peuvent impliquer la mémoire de travail, des difficultés d'apprentissage, des troubles des fonctions exécutives, des troubles d'attention, des difficultés de raisonnement et des difficultés de lecture.

Ces troubles peuvent d'ailleurs être associés à des déficits neurosensoriels, principalement auditifs (ototoxicité cumulée de la radiothérapie et des cytotoxiques dérivés des sels de platine) et visuels [30].

Des corrélations entre la dose délivrée de radiothérapie et le quotient intellectuel des patients ont très largement été démontrées dans la littérature avec notamment un déclin neurocognitif avec le temps [233].

La leucoencéphalopathie aiguë survenue au cours d'un traitement par chimiothérapie, sans radiation crânienne, pour une leucémie lymphoblastique aiguë infantile, prédit un risque plus élevé de problèmes neurocomportementaux à long terme et une réduction de l'intégrité de la substance blanche dans les régions frontales du cerveau [234]. La chimiothérapie systémique avec de fortes doses de méthotrexate ou de cytarabine et la chimiothérapie intrathécale sont incriminées.

11.2. Séquelles physiques et esthétiques

Des handicaps visibles (alopécie, boiterie, les troubles de la statique vertébrale, les troubles de la croissance du massif facial. Les cicatrices et déformations corporelles gênantes) impactent de façon immédiate la réinsertion scolaire.

Les ostéosarcomes ont significativement plus de difficultés scolaires en particulier lorsqu'ils ont subi une amputation [235].

La perte de confiance en soi, la dépendance envers sa famille peuvent devenir de véritables freins à l'insertion sociale de ces jeunes [233].

11.3. L'absentéisme

Les cures de chimiothérapie de longue durée et les hospitalisations répétées pour cause d'aplasie observées impliquent un absentéisme important.

Les enfants qui sont fréquemment ou durablement absents de l'école ont tendance à avoir de mauvais résultats scolaires et risquent d'abandonner l'école avant d'avoir obtenu leur diplôme de fin d'études secondaires.

CHAPITRE III : ORGANISATION DU SUIVI A LONG TERME

1. Justification du suivi à long terme

Les séquelles et complications liées aux cancers guéris dans l'enfance sont responsables d'une morbi-mortalité accrue par rapport à la population générale.

Une étude récente du St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE) a ainsi montré que 67,6 % (IC 95 % : 65,3–69,8) des adultes traités pour un cancer pendant l'enfance souffraient d'au moins un problème de santé chronique sévère ou invalidant (étude menée sur 1713 patients traités à un âge médian de 6 ans, avec un recul médian de 25 ans) [236].

Le groupe du Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) rapportait que 30 ans après les traitements anticancéreux, l'incidence cumulative de problèmes de santé atteignait 73 % dont 42 % de problèmes sévères ou de décès [33, 237].

L'augmentation de la prévalence des survivants du cancer pédiatrique et leur excès de morbi-mortalité tardive liés aux traitements reçus et à la maladie confirment la nécessité d'organiser un suivi à long terme de cette population.

Ce suivi médical aura pour objet d'améliorer l'état de santé du patient par le dépistage, la prise en charge précoce des complications, et si possible leur prévention. Ce suivi sera personnalisé, adapté à la pathologie initiale et aux traitements délivrés.

2. La consultation

En préambule, il est nécessaire que l'oncologue pédiatre établisse un résumé qui contient la somme de toutes les chimiothérapies reçues (en mg/m²) durant le traitement de sa maladie, les doses et les localisations d'une irradiation, le type de chirurgie que le patient a subie. Ce passeport sera remis sous forme écrite au patient ou à ses parents, ou sera placé *online* sur un site dédié et sécurisé [238].

Un « Passeport for Care » a été élaboré par le groupe d'oncologie pédiatrique nord-américain COG permettant de personnaliser ces recommandations pour chaque personne concernée à partir de l'histoire clinique renseignée par le patient lui-même et/ou son oncologue sur une plateforme sécurisée. De même un passeport en ligne européen « PANCARE SurfUp » a été mis en place [239].

Ces informations permettent de définir pour chaque patient le risque de complications tardives et d'orienter ainsi les examens paracliniques nécessaires pour dépister ces potentielles complications.

3. Les modèles de suivi

Un suivi de longue durée bien structuré et permanent est important [239].

Des réflexions sont menées depuis plusieurs décennies sur les modalités du suivi à long terme de ces anciens malades devenant adultes. A travers le monde, des dispositifs variés sont en place ou se structurent progressivement. A ce jour, il n'existe pas de modèle unique de suivi à long terme de ces adultes [240].

- Les cliniques multidisciplinaires de suivi à long terme. Cette équipe multidisciplinaire est généralement composée d'une infirmière, d'un oncologue pédiatrique, d'une assistante sociale, d'un psychologue et de divers sous-spécialistes de la pédiatrie [241].
- Les hôpitaux comportant des consultations de suivi à long terme (avec infirmière et médecin spécialisé : oncologue pédiatre et endocrinologue).
- Le modèle de soins partagés qui repose sur une étroite collaboration entre le médecin généraliste et le milieu hospitalier [238].

Quel que soit le modèle organisationnel proposé, tous s'accordent sur le besoin d'un suivi personnalisé en fonction des risques liés notamment aux traitements reçus, au profil des patients, à l'âge de survenue, aux types et localisations des cancers [239].

4. Recommandations de suivi

Afin d'assurer une surveillance optimale, plusieurs sociétés scientifiques ont élaboré des recommandations de suivi à long terme pour la prise en charge des complications tardives. Celles-ci se basent sur des travaux coopératifs nationaux et internationaux [240] et même s'il existe encore des divergences en fonction des pays, des travaux d'harmonisation sont en cours.

De nombreuses recommandations existent à ce jour, citons-en ici quelques-unes :

- Les recommandations américaines du Children's Oncology Group (COG).
- Les recommandations britanniques du Children's Cancer and leukemia group (CCLG).
- Les recommandations écossaises du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
- Les recommandations hollandaises du Dutch Childhood Oncology Group (DCOG).

Ces recommandations concernant la prévention, le repérage et le traitement des complications et des séquelles sont disponibles, mais encore insuffisamment connues des professionnels et des patients.

5. L'abandon du suivi

Alors que le suivi est nécessaire tout au long de sa vie, les données de la littérature soulignent le taux important de perdus de vue de ces patients.

Le taux d'absence de suivi dans le temps atteint 29,4 % pour la CCSS britannique, 23,3 % pour la CCSS contre < 1 % seulement pour les cohortes de l'ALICCS [23].

Le nombre de patients suivi médical décroît avec le temps écoulé depuis le diagnostic en dépit des risques.

L'absence d'information et d'éducation des patients sur la nécessité de ce suivi et auprès de professionnels des soins adultes [240].

6. La transition

Les enfants et adolescents guéris d'un cancer sont suivis par les onco-pédiatres. Devenant adultes, la majorité ne bénéficie plus d'aucun suivi médical en rapport avec leur antécédent de cancer.

Il apparaît alors qu'assurer le suivi à long terme revient à assurer en premier la transition des soins. Comme pour les modèles de suivi, il n'existe pas de modèle de transition unique dans le monde [240].

7. Éducation thérapeutique

Les parents, les patients et les professionnels de la santé doivent être sensibilisés à l'existence des effets tardifs des traitements anticancéreux et à la nécessité d'une phase de survie optimale. Il est primordial de sensibiliser les patients et les parents pour favoriser son adhésion au suivi à long terme par l'éducation thérapeutique [242].

L'étude américaine sur les survivants du cancer de l'enfance (Childhood Cancer Survivor Study) a révélé que 88,8 % des survivants recevaient des soins médicaux, mais seuls 31,5 % d'entre eux ont déclaré avoir reçu des soins axés sur leur cancer antérieur et près de 18 % ont déclaré avoir reçu des soins axés sur des risques d'effets tardifs du traitement du cancer et sur les tests de dépistage.

PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

Établir un bilan des séquelles occasionnées par les différentes thérapies chez les sujets ayant une survie minimale de 5 ans après un cancer de l'enfance.

2. Objectifs secondaires

Prévenir des complications par un screening orienté et un dépistage précoce.

Prise en charge des complications par une équipe multidisciplinaire au niveau de la consultation de suivi consacrée aux survivants.

Proposer un modèle de transition.

II. Matériels et méthodes

1. Methodologie

1.1. Type et cadre d'étude

Cadre de l'étude : unité d'oncologie du pôle pédiatrique du CHU de l'étude.

Il s'agit d'une étude ambispective : rétrospective par l'étude des dossiers des anciens malades et prospective s'étalant sur 18 mois entre décembre 2020 et mai 2022, au niveau de la consultation hebdomadaire consacrée au suivi des patients considérés guéris de leur cancer.

1.2. Population d'étude

1.2.1. Critères d'inclusion

Tout patient traité au niveau de notre service pour un cancer durant l'enfance et ayant plus de 5 ans de survie calculée à partir du dernier jour de traitement.

1.2.2. Critères de non inclusion

Les patients ayant moins de 5 ans de suivi.

Les patients chez qui on n'a pas pu obtenir des détails sur les traitements reçus.

1.3. Les types de séquelles recherchées

- Cardiaques.
- Rénales.
- Endocriniennes.
- Gonadiques.
- Hépatiques.
- Auditives.
- Osseuses.
- Esthétiques et fonctionnelles.
- Les cancers secondaires.

1.4. Information et consentement

Les parents informés ont donné leur consentement pour la participation et la réalisation de l'étude.

2. Moyens matériels et méthodes

2.1 Déroulement de l'étude

L'étude des dossiers et du cahier de suivi a permis d'identifier le cancer en cause, l'âge de survenue, son stade, les dates de début et fin du traitement et surtout le protocole et les détails des différents traitements reçus.

Pour la chimiothérapie on a procédé au calcul des doses cumulées des différentes drogues par rapport à la surface corporelle.

Pour la radiothérapie on a précisé le siège et les doses à chaque fois que possible.

Pour la chirurgie on s'est référé au protocole opératoire chaque fois que possible.

Toutes ces données ont été répertoriées sur les fiches de suivi.

Après examen clinique les explorations sont orientées en fonction des complications potentielles par rapport à la thérapie reçue. Différents avis spécialisés et examens complémentaires sont planifiés sur base des traitements reçus.

2.2. Moyens humains

- Équipe d'oncologie pédiatrique : maitres assistants, résidents et infirmières.
- Infectiologue CHU Sétif.
- Cardiologue CHU Sétif.
- Epidémiologue CHU Sétif.
- Endocrinologie pédiatrique CHU Sétif.
- Médecins ORL.
- Radiologues.
- Médecin biochimiste.

3. Explorations

3.1. Exploration cardiaque

Pour l'évaluation cardiaque on a utilisé deux appareils d'échocardiographie de marque « General Electric Vivid 6 » et « KMCLASS » équipés de 3 sondes de fréquences différentes avec possibilité de synchronisation à l'ECG.

Tous les modes d'échocardiographie et doppler peuvent être réalisés (bidimensionnel, doppler pulsé, doppler couleur, doppler tissulaire).

L'échographie cardiaque réalisée par le même cardiologue chez 96% des sujets.

Les mesures du ventricule gauche (VG) et des variables dérivées ont été effectuées à partir d'échocardiographies en mode TM (temps mouvement) et en bidimensionnel (2D).

► La fonction systolique du VG est évaluée par le calcul de la fraction d'éjection FE selon la méthode Simpson et le calcul de la fraction de raccourcissement FR en mode TM (temps mouvement) :

$$- FE = (VTDVG - VTSVG) / VTDVG * 100.$$

VTDVG = volume télédiastolique du VG et VTSVG volume télésystolique du VG

$$- FR = (DTD - DTS) / DTD.$$

DTD est le diamètre télédiastolique et DTS le diamètre télésystolique du VG.

► La fonction diastolique du VG mesurée :

- Par le rapport des ondes positives mitrales E et A.

L'onde E traduit le remplissage précoce, rapide et passif, par l'effet de succion produit par la relaxation ventriculaire (70% de la diastole). L'onde A correspond à la contraction auriculaire survenant en fin de diastole (25-30% de la diastole). Ce rapport E/A doit être supérieur à 1.

- Par le rapport E/Ea qui est le rapport de l'onde E trans-mitrale mesurée au Doppler pulsé sur l'onde Ea enregistrée l'anneau mitral au Doppler tissulaire.

L'onde Ea est une onde négative mesurée au doppler tissulaire et est liée au déplacement protodiastolique de l'anneau mitral vers les veines pulmonaires L'onde Ea est considérée comme un indice de relaxation ventriculaire.

La présence d'une anomalie cardiaque a été définie par l'un des critères suivants :

Soit un épisode d'insuffisance cardiaque avec des signes cliniques congestifs.

Soit chez les patients non symptomatiques par l'altération de l'un des paramètres suivants : FR < 25% et/ou FE < 50%.

Une altération de la fonction diastolique : E/A < 1 et/ou E/Ea > 14.

Toutes les mesures ont été effectuées sous surveillance électrocardiographique du cycle cardiaque.

► Étude du strain

Cette technique identifie le degré de déformation de la fibre myocardique (strain, %) par rapport à sa forme basale dans chaque segment (radiale circonférentielle et longitudinale) tout au long du cycle cardiaque.

Le strain correspond au changement de longueur du myocarde entre la télé-diastole et la télé-systole et s'exprime en pourcentage.

Strain = $(LTS - LTD) / LTD * 100$ avec LTS : longueur télésystolique, LTD longueur de base télédiastolique.

Il est exprimé en pourcentage de modification par rapport à la dimension originelle.

Le strain longitudinal est le mouvement de raccourcissement dans le sens apex base. C'est un mouvement primordial pour l'efficacité de la pompe cardiaque et est assuré par les fibres de l'endocarde.

Le strain global longitudinal ventriculaire gauche correspond à la moyenne du strain des différents segments du myocarde ventriculaire gauche. Chez un sujet sain, la valeur normale de strain global longitudinal (SGL) est de l'ordre de 20 %.

Chez l'enfant, les valeurs de références du GLS sont rapportées à la surface corporelle et interprétées selon le Z-score for pediatric echocardiography.

Selon l'application Ped (Z) – Pediatric Calculator (Medical application of Z-scores) la valeur normale du Strain longitudinal Global est définie entre (- 2 Z score et + 2 Z score).

Remarque : Tous les patients ont bénéficié d'un ECG de 12 dérivations.

3.2. Exploration endocrinienne

Le dosage de l'AMH a été effectué dans le même laboratoire par immunoanalyse par chemiluminescence. L'interprétation rapportée aux courbes selon l'âge (Annexe 5).

Le dosage de l'inhibine B a été effectué au niveau du même laboratoire selon un dosage immunométrique (sandwich) avec marqueur enzymatique. Les résultats rapportés aux courbes établies selon l'âge (Annexe 6).

Le bilan hormonal thyroïdien (TSH, T3, T4) s'est fait selon la technique électrochimiluminescence «ECLIA» mais au niveau de laboratoires différents.

Tests dynamiques pour l'exploration du déficit en GH réalisé en hôpital de jour d'endocrinologie pédiatrique

L'échographie cervicale a été pratiquée en ambulatoire par différents radiologues

3.3. Exploration rénale

- L'examen des urines à la bandelette a été réalisé chez tous les patients.

- L'équation de Schwartz a été utilisée pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) vu que l'ensemble des sujets à risque de néphrotoxicité sont âgés de moins de 18 ans sauf un.

Equation de Schwartz : Clearance = $K \times \text{Taille (cm)} / \text{Créatinine}$.

K = 36,5 (nouvelle formule 2009), 29 (nouveau-né), 40 (nourrisson), 49 (enfant < 12 ans), 53 (fille 12-21 ans), 62 (garçon 12-21 ans).

- Pour une créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/l}$ DFG ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) = $k \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol}/\text{l})$.
- Pour une créatininémie exprimée en mg/l DFG ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$) = $k \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie (mg/l)} \times 8,84$.

Un DFG < 90 ml/mn pour $1,73 \text{ m}^2$ est considéré comme anormal :

90-60 Maladie rénale légère.

60-30 Insuffisance rénale modérée.

30-15 Insuffisance rénale sévère.

<15 Insuffisance rénale terminale.

- La présence de protéinurie a été définie comme une excrétion urinaire de protéines supérieure à 0.3g/24h.

L'excrétion urinaire d'albumine a été déterminée en utilisant un échantillon d'urine matinale et en appliquant la formule protéinurie /créatinurie. Le résultat est exprimé en g/g : valeur normale < 0,15 ; valeur anormale > 0,2.

- La réabsorption tubulaire fractionnelle du phosphate a été calculée à l'aide de la formule : % TRP = $100 \times (1 - (\text{UPO}_4 \cdot \text{PCr}) / (\text{UCr} \cdot \text{PPO}_4))$

(PCr : phosphorémie, UCr : créatinurie, UPO₄ : phosphate urinaire et PPO₄ : phosphate sérique).

- La fonction tubulaire proximale a été évaluée par les concentrations plasmatiques d'électrolytes.

Les concentrations des paramètres sériques et urinaires ont été mesurées sur un analyseur automatique en utilisant le plus souvent les réactifs du fabricant Roche.

- La micro albuminurie a été analysée par la méthode turbidimétrique.

- La β -2 microglobulinurie par la méthode néphélométrique.

- La "néphrotoxicité" a été définie dans la présente étude par l'altération de la fonction glomérulaire et/ou tubulaire en l'absence d'autres causes.

3.4. Exploration hépatique

Tous les patients ont été testés pour dépistage de l'hépatite B et C.

Chez les patients infectés par le virus de l'hépatite B ont été réalisés :

- Le dosage des transaminases,

- Une sérologie complète (anticorps anti HBs, anti HBc, anti HBe Ag HBe) (Annexe7).

- La charge virale par PCR.

- L'élastométrie est réalisée chez tous les patients porteurs du virus de l'hépatite B et/ou C

La cytolyse est définie par un taux de transaminases >2 fois la normale.

La charge virale est jugée importante si ADN VHB > 20.000UI/ml pour les sujets (AgHBe+) et ADN VHB > 2000 UI/mL pour les sujets (AgHBe-).

L'élastométrie mesure l'élasticité du foie à l'aide d'ultrasons.

A partir de la valeur de l'élasticité du foie (valeurs comprises entre 2,5 et 75 kiloPascal), on peut déterminer la présence et l'importance de la fibrose hépatique :

- Absence de fibrose ou fibrose minime (scores de fibrose de F0 à F1 selon le score Metavir), lorsque l'élasticité hépatique est inférieure à 7 kPa.
- Présence de fibrose (score F2) entre 7 et 10 kPa.
- Fibrose probablement sévère (scores F3 et F4) pour une valeur supérieure à 10 kPa.
- Existence très probable d'une cirrhose au-dessus de 14 kPa.

On définit ainsi :

L'infection chronique : les transaminases sont normales, et la réplication virale sanguine est nulle ou persiste à bas niveau et sans fibrose.

Hépatite chronique : fluctuations périodiques de la réplication virale et des transaminases avec des lésions de nécro-inflammation et de fibrose.

3.5. Exploration de la minéralisation osseuse

Pour le retentissement osseux une ostéodensitométrie est réalisée et interprétée par le même radiologue. L'ostéoporose est définie par une densité osseuse située à un z score < -2 et l'ostéopénie par une densité située à un z-score entre -1 et -2.

3.6. Exploration auditive

L'audiogramme effectué en ORL permettant de classer le déficit :

- 0 à 20 dB : audition normale.
- 21 à 40 dB : perte légère.
- 41 à 55 dB : perte moyenne.
- 56 à 70 dB : perte moyennement sévère.
- 71 à 90 dB : perte sévère de l'audition.
- Plus de 91 dB : perte auditive profonde.

4. Analyses statistiques

La saisie des données et l'analyse des résultats ont été effectuées par le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 21.

Les méthodes statistiques utilisées sont :

Les techniques de la statistique descriptive :

- Effectifs et pourcentages.
- Présentation tabulaire.
- Présentation graphique.
- Paramètres de position et de dispersion : Moyenne, Ecart type, étendue.

Les techniques de la statistique analytique :

- Les comparaisons de proportions ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi² Pearson ou d'un test exact de Fisher, selon les conditions d'applications
- Toutes les hypothèses ont été testées de façon bilatérale au seuil d'erreur $\alpha = 5\%$.

RESULTATS

III. RESULTATS

L'étude s'est déroulée sur 18 mois entre décembre 2020 et mai 2022 et a inclus 120 patients.

1. Description de la population d'étude

1.1. Selon le sexe

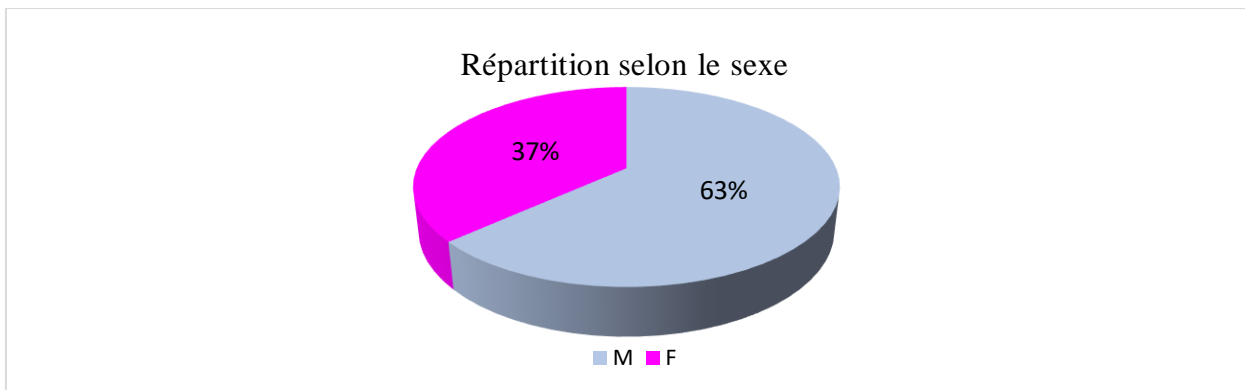


Figure 5 : Répartition de la population selon le sexe.

120 patients avec prédominance masculine : 76 garçons et 44 filles

Sexe ratio=1.73

1.2. Selon l'âge

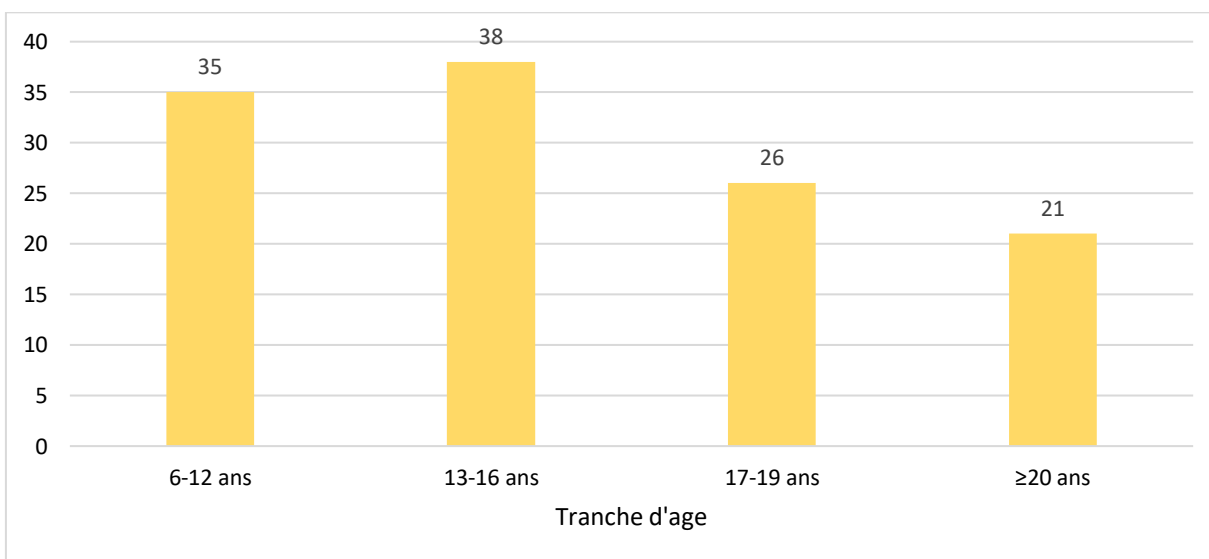


Figure 6 : Répartition de la population selon les tranches d'âge

La moyenne d'âge est de 15.3 ans entre deux âges extrêmes de 6 ans et 28 ans.

Moyenne	15.33
Ecart-type	4.385
Minimum	6
Maximum	28

1.3. Selon l'origine géographique

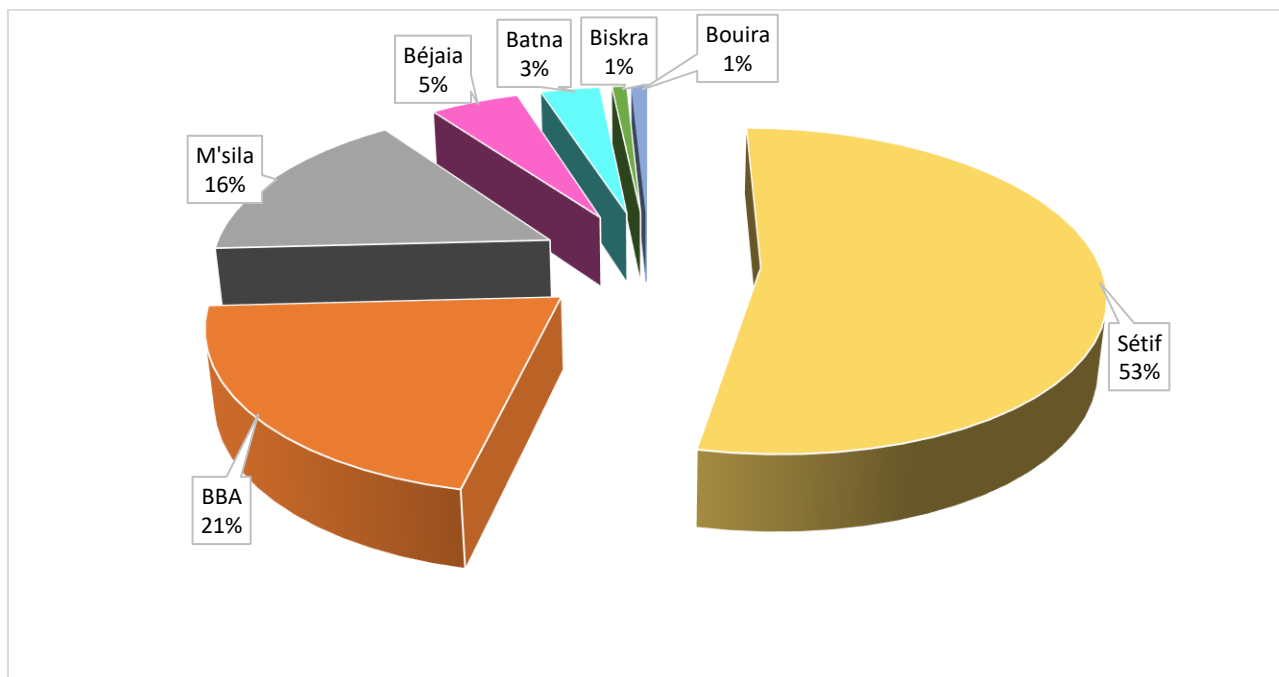


Figure 7 : Répartition selon la wilaya d'origine.

La moitié des sujets habitent la wilaya de Sétif.

1.4. Selon la date du diagnostic

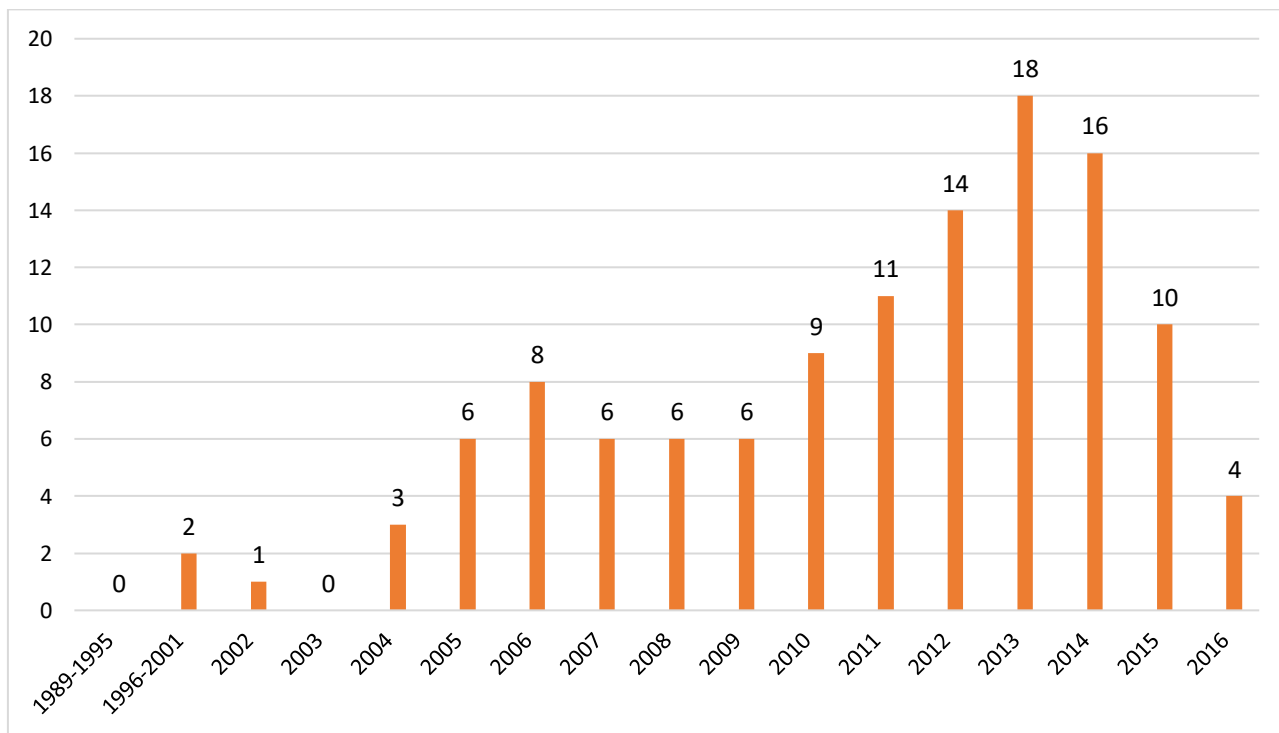


Figure 8 : Effectif selon les périodes d'administration des traitements.

Les survivants les plus nombreux sont ceux traités après 2010 c'est-à-dire les plus récents.

1.5. Répartition selon la durée du suivi

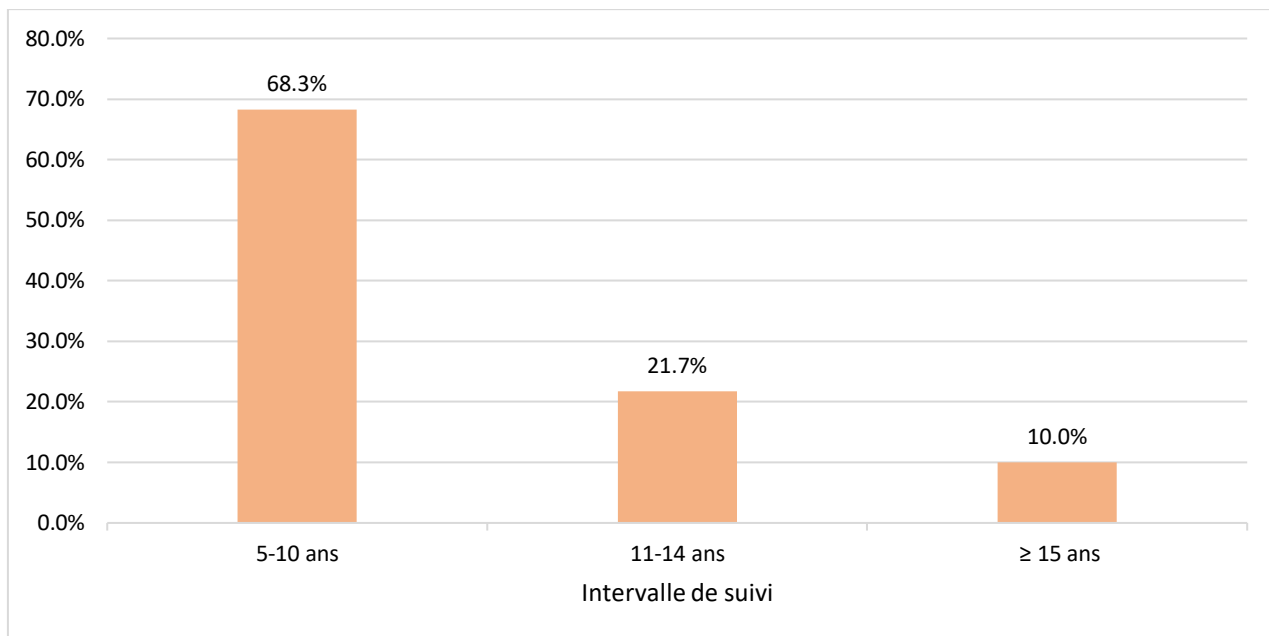


Figure 9 : Effectif selon la durée du suivi après fin du traitement

Le suivi moyen depuis la fin du traitement est de 9 ans avec un suivi minimum de 5 ans et maximal de 19 ans.

1.6. Répartition selon l'âge au diagnostic

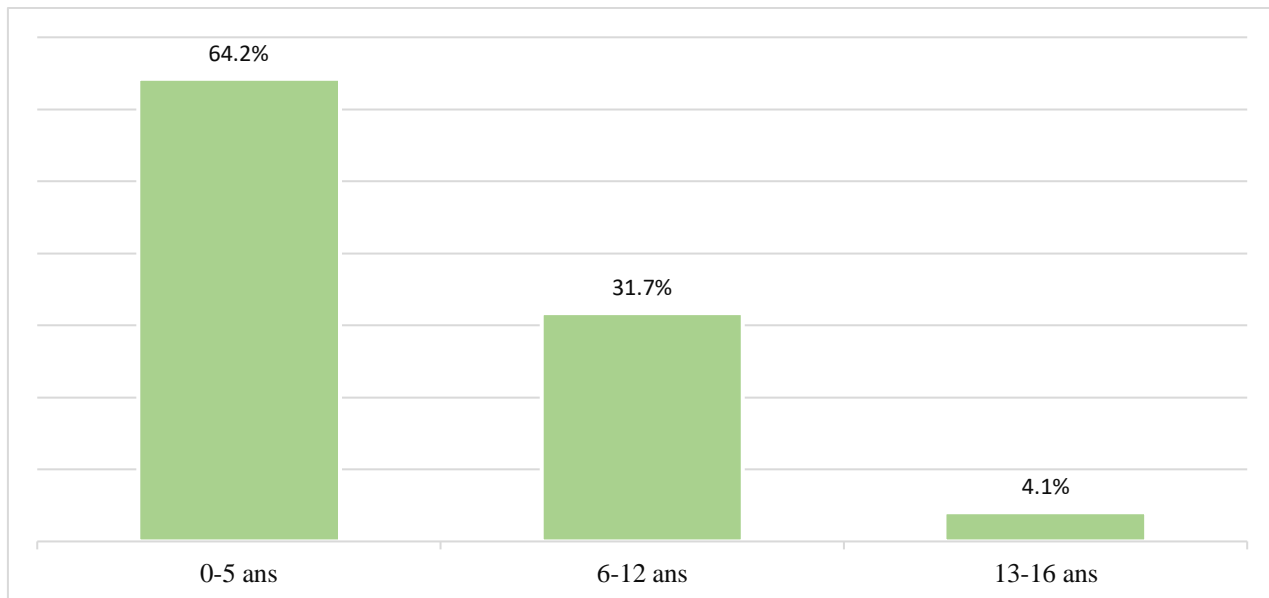


Figure 10 : Répartition selon les tranches d'âge au diagnostic.

Les patients ont été traités avant l'âge de 5 ans dans plus de la moitié des cas.

2. Données diagnostiques

2.1. Répartition de la population selon les diagnostics

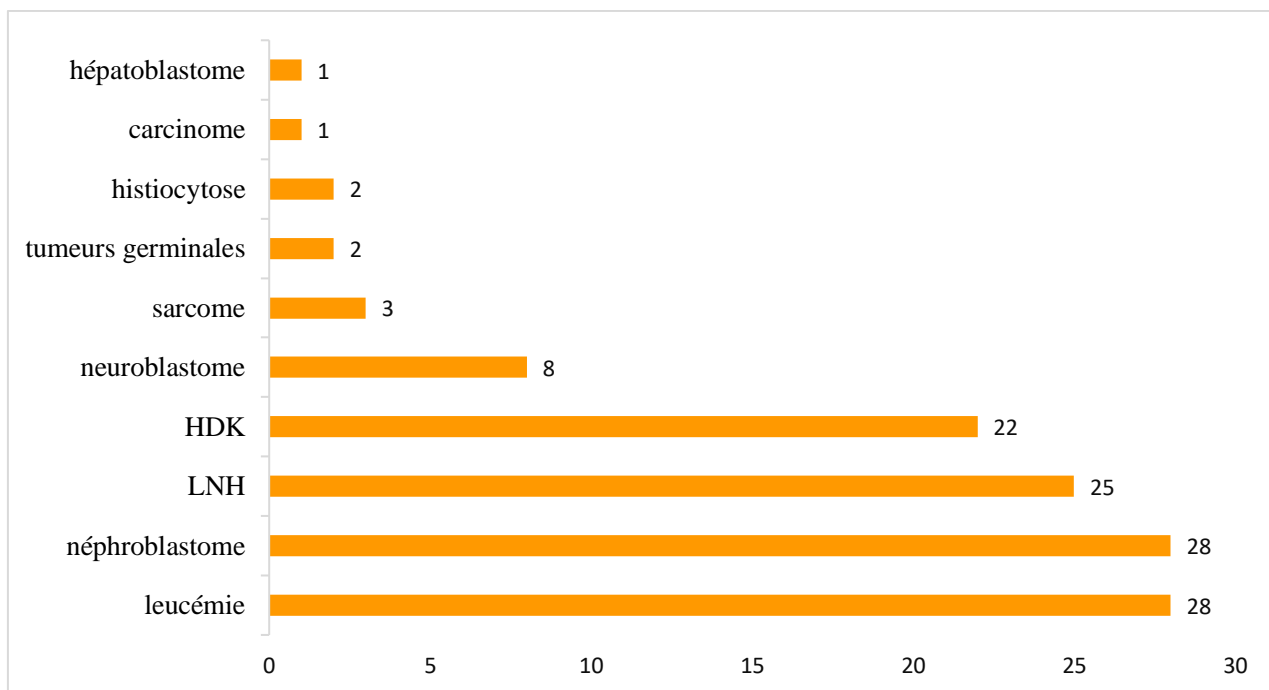


Figure 11 : Répartition selon les différents cancers.

On compte 77 Hémopathies et 43 Tumeurs solides. Les lymphomes prédominent dans les hémopathies, les néphroblastomes dans les tumeurs solides.

2.2. Répartition des lymphomes selon le type et le stade

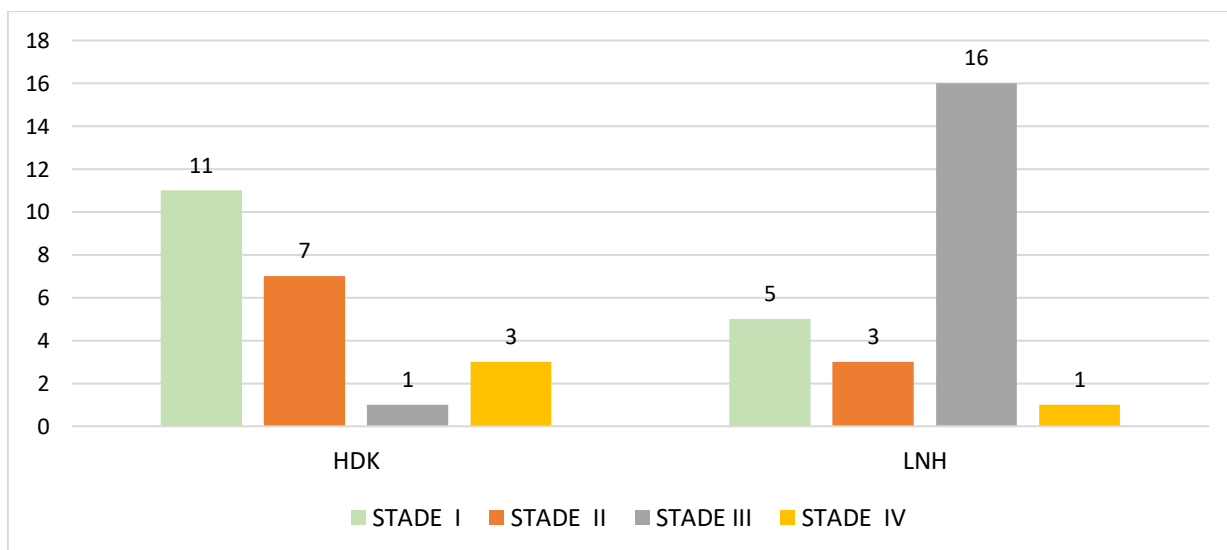


Figure 12 : Répartition des lymphomes selon le type et le stade.

Les lymphomes d’HDK sont essentiellement des stades I et les LNH des stades III.

2.3. Répartition des néphroblastomes selon le stade et l’histologie

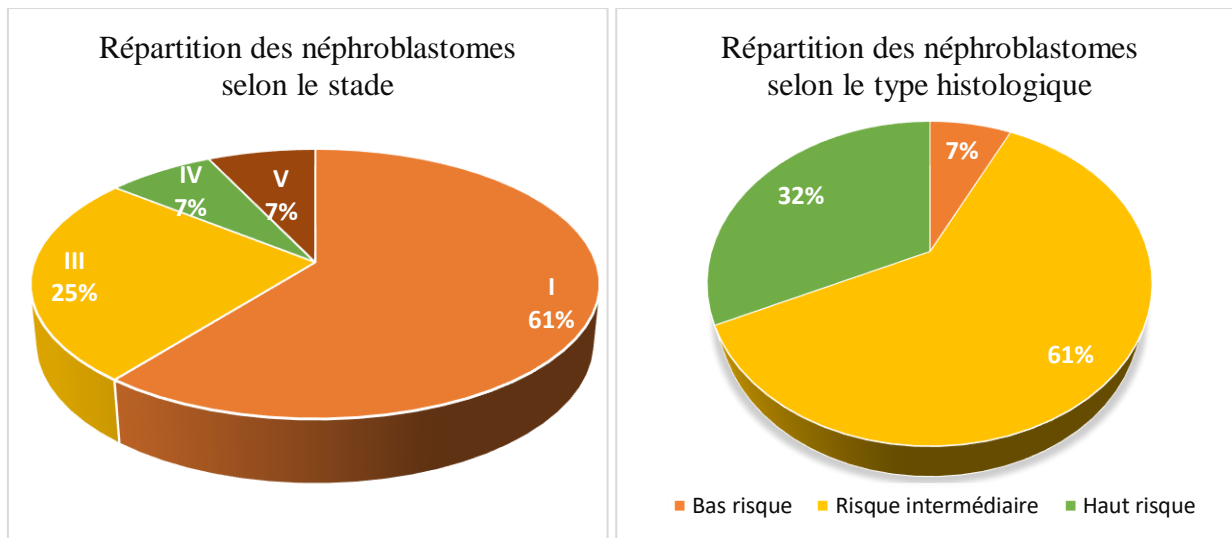


Figure 13 et 14 : Répartition des néphroblastomes selon le stade et l’histologie.

Il s’agit principalement de néphroblastomes stades I et a histologie favorable.

2.4. Les leucémies

Tableau 4 : Les leucémies selon le type et le risque

Leucémies lymphoblastiques		Leucémies myéloblastiques
Risque standard	18(72%)	
Haut risque	7(28%)	
Total	25(100%)	3

Toutes les leucémies lymphoblastiques ont été considérés de type B et la plupart sont à risque standard.

3. Données relatives aux traitements

3.1. Associations thérapeutiques

Tableau 5 : Associations thérapeutiques

Traitement	Effectifs (%)
CT seule	53 (44.1%)
CT+CHT	38 (31.6%)
CT+RTT	24 (20%)
CT+RTT+CHT	5 (4.1%)

..

CT=chimiothérapie RTT=radiothérapie CHT=chirurgie

Tous les patients ont reçu une chimiothérapie associée à une radiothérapie dans 20% des cas et à une chirurgie dans 31.6%.

3.2. Chimiothérapie

3.2.1. Les principales drogues utilisées

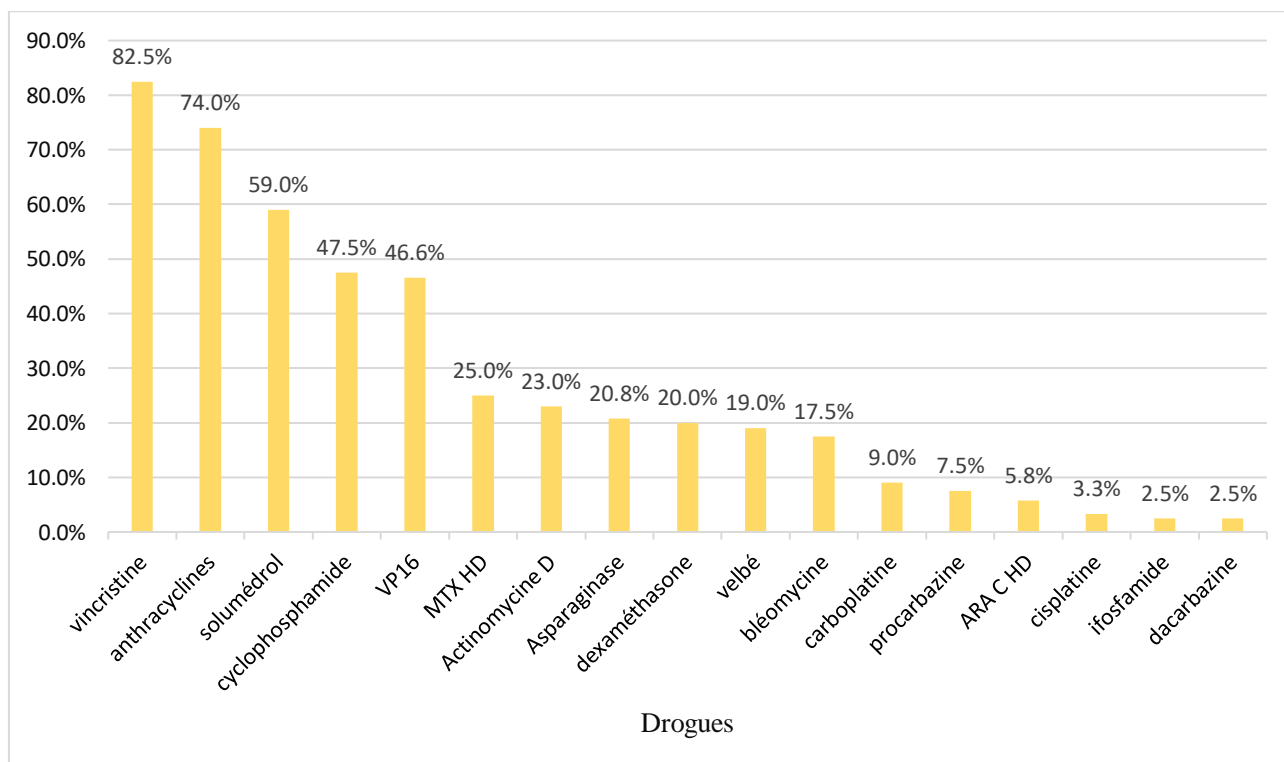


Figure 15 : Histogramme des différentes drogues utilisées.

Les drogues les plus utilisées sont la vincristine, les anthracyclines, les corticoïdes, les alkylants.

3.2.2. Doses cumulées des différentes drogues utilisées

Tableau 6 : Doses cumulatives et dose moyenne des anthracyclines

	Effectif(%)	Dose moyenne
Anthracyclines		
<100 mg/m ²	3 (3.3%)	213 mg/m ²
100-199 mg/m ²	38 (42.6%)	
200-299 mg/m ²	39 (43.8%)	
>300 mg/m ²	9 (10.1%)	
Total	86 (100%)	

Plus de la moitié des patients (53%) ayant reçu les anthracyclines ont dépassé les 200 mg/m².

Tableau 7 : Doses cumulatives et dose moyenne des alkylants

	Effectif(%)	Dose moyenne
Cyclophosphamide		
<3 g/m ²	17 (29.8%)	5.85 g/m ²
3-10 g/m ²	30 (52.6%)	
>10 g/m ²	10 (17.5%)	
Total	57 (100%)	
	Effectif(%)	Dose moyenne
Ifosfamide		
<60 g/m ²	2 (66.6%)	38.3 g/m ²
>60 g/m ²	1 (33.3%)	
Total	3 (100%)	
	Effectif(%)	Dose moyenne
Procarbazine		
<4 g/m ²	3 (33.3%)	6.190 g/m ²
>4 g/m ²	6 (66.6%)	
Total	9 (100%)	

Pour les patients traités aux les alkylants 17/69 (25%) ont eu des doses à fort potentiel toxique.

. **Tableau 8** : Doses cumulatives et dose moyenne anti topoisomérase

	Effectif	Dose moyenne
Vp16		
<1000 mg/m ²	32 (57.1%)	1194 mg/m ²
1000-2000 mg/m ²	19 (33.9%)	
>2000 mg/m ²	5 (8%)	
total	56 (100%)	

. **Tableau 9** : Doses cumulatives et dose moyenne des sels de platine

	Effectif	Dose moyenne
Carboplatine		
<2.5 g/m ²	5 (45.4%)	2.37 g/m ²
>2.5 g/m ²	6 (54.5%)	
total	11 (100%)	
Cisplatine		
<400 mg/m ²	3 (75%)	309.5 mg/m ²
>400 mg/m ²	1 (25%)	
total	4 (100%)	

Pour ceux traités par les sels de platine 7/15 (47%) ont eu des doses à fort potentiel toxique.

Tableau 10 : Doses cumulatives et dose moyenne des glucocorticoïdes

	Effectif	Dose moyenne
Prednisolone	45 (65%)	2.59 g/m ²
Dexaméthasone + prednisolone	25 (35%)	5.63 g/m ² (1.52–7.30)g/m ²
Total	70 (100%)	

Les doses maximales n'ont pas atteint les 9 g/m².

Tableau 11 : Doses cumulatives et dose moyenne du MTX HD

	Effectif(%)	Dose moyenne
Methotrexate haute dose		
<40 g/m ²	30 (100%)	13.5 g/m ²
>40 g/m ²	0 (0%)	
Total	30 (100%)	

Tableau 12 : Doses cumulatives et dose moyenne de la bléomycine

	Effectif(%)	Dose moyenne
Bléomycine		
<40 UI/m ²	15 (71.4%)	49.3 UI/m ²
>40 UI/m ²	6 (28.5%)	
Total	21 (100%)	

Parmi les patients traités par la bléomycine 29 % ont reçu des doses à fort risque toxique.

3.3. Chirurgie

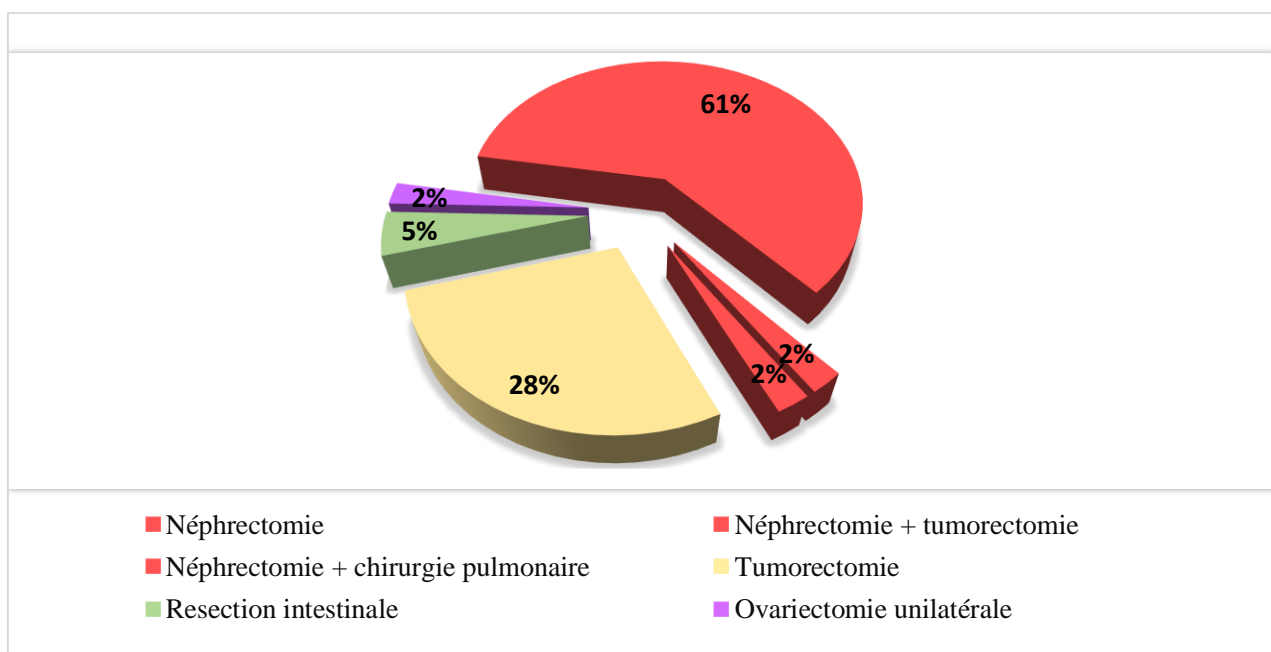


Figure 16 : Types de chirurgie.

La chirurgie était essentiellement abdominale dominée par la néphrectomie.

3.4. Radiothérapie.

3.4.1. Selon le siège.

Tableau 13 : Sièges de radiothérapies

Siege	Nombre (%)
Cervical localisé	7 (24.1%)
Cervical+mantelet	9 (31%)
Cervical+mantelet+lomboartique	4 (13.8%)
Cervical+lombosplenique	2 (6.9%)
Cervical+cavum	2 (6.9%)
Abdominal	3 (10.3%)
Parotide base du crane	1 (3.4%)
Membre inférieur	1 (3.4%)
Total	29 (100%)

La radiothérapie a intéressé en majorité le siège cervical dans les lymphomes d’HDK.

3.4.2. Selon les doses

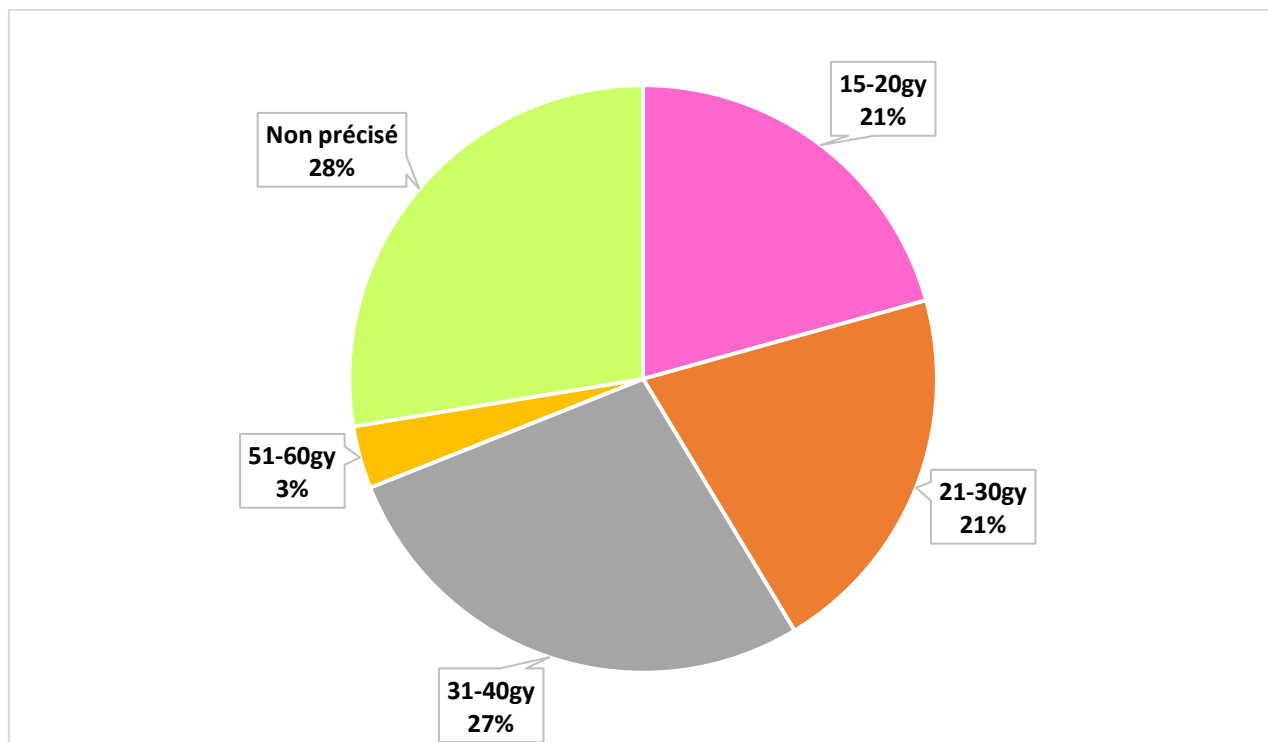


Figure 17 : Doses de radiothérapie.

Les doses fluctuaient entre 15 et 60 gy.

3.5. Principaux protocoles

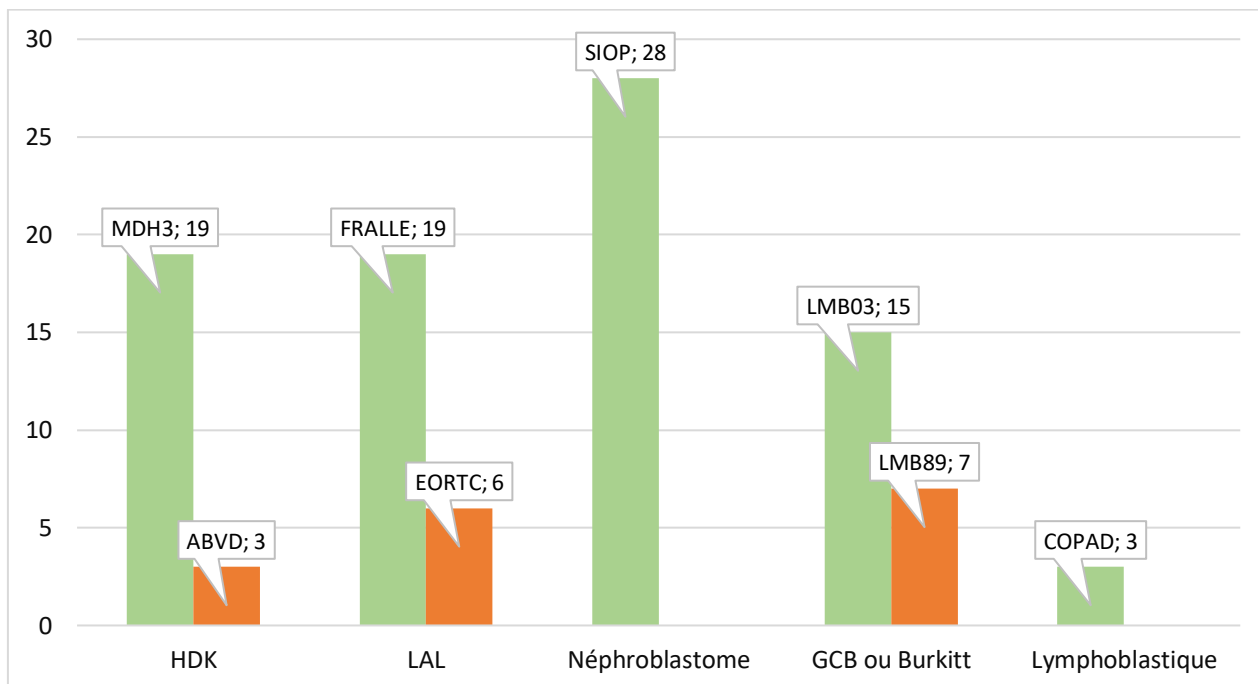


Figure 18 : Principaux protocoles utilisés.

Les protocoles pour un cancer donné sont majoritairement uniformes tels que le MDH3 les HDK , le SIOP pour les néphroblastomes et le LMB pour les LNH B et Burkitt

4. Toxicités tardives

4.1. Complications cardiaques

4.1.1. Population à risque

Population à risque de cardiotoxicité selon les traitements reçus :

Tableau 14 : Population à risque de cardiotoxicité par anthracyclines seules

Doses cumulées (mg/m ²)	Effectif(%)
<100	03(3.8%)
100-199	36(46.1%)
200-299	31(39.7%)
>300	08(10.2%)
Total	78(100%)

Tableau 15 : Population à risque de cardiotoxicité par association anthracyclines et RTT

Anthracyclines	RTT médiastinale	Effectif(%)
Doses cumulées mg/m ²	Dosimétrie en gray	
100-199	31-40	2(18.1)
200-299	15-20	1(9%)
200-299	21-30	2(18.1%)
200-299	31-40	3(27.2%)
200-299	Non précisé	2(18.1%)
>300	31-40	1(9%)
	Total	11(100%)

Tableau 16 : Population à risque de cardiotoxicité par RTT médiastinale sans anthracyclines

Dosimétrie	Effectif
31-40	1(50%)
Non précisé	1(50%)
Total	2(100%)

RTT : radiothérapie

Les patients à risque d'atteinte cardiaque sont au nombre de 91 /120 : 89 patients ont reçu des anthracyclines dont 11 en association avec une irradiation médiastinale. 2 autres ont été irradiés sans prise d'anthracyclines.

Tableau 17 : Caractéristiques des patients à risque de cardiotoxicité

	Effectif (%)
Sexe	
M	58 (63.7%)
F	33 (36.3%)
Total	91 (100%)

Âge	
6-12 ans	18 (19.8%)
13-16 ans	34 (37.4%)
17-19 ans	21 (23.1%)
≥20 ans	18 (19.8%)
Total	91 (100%)

Âge au diagnostic	
0-2 ans	15 (16.5%)
3-5 ans	37 (40.7%)
6-12 ans	34 (37.4%)
13-16 ans	5 (5.5%)
Total	91 (100%)

Diagnostic	
LA	27 (29.6%)
HDK	14 (15.3%)
LNH	25 (27.4%)
	3 (3.3%)
Néphroblastome	6 (6.5%)
Neuroblastome	2 (2.2%)
Sarcome	1 (1.1%)
Hépatoblastome	1 (1.1%)
Carcinome	1 (1.1%)
Total	91 (100%)

Le risque cardiaque concerne tous les types de cancer et toutes les catégories d'âge.

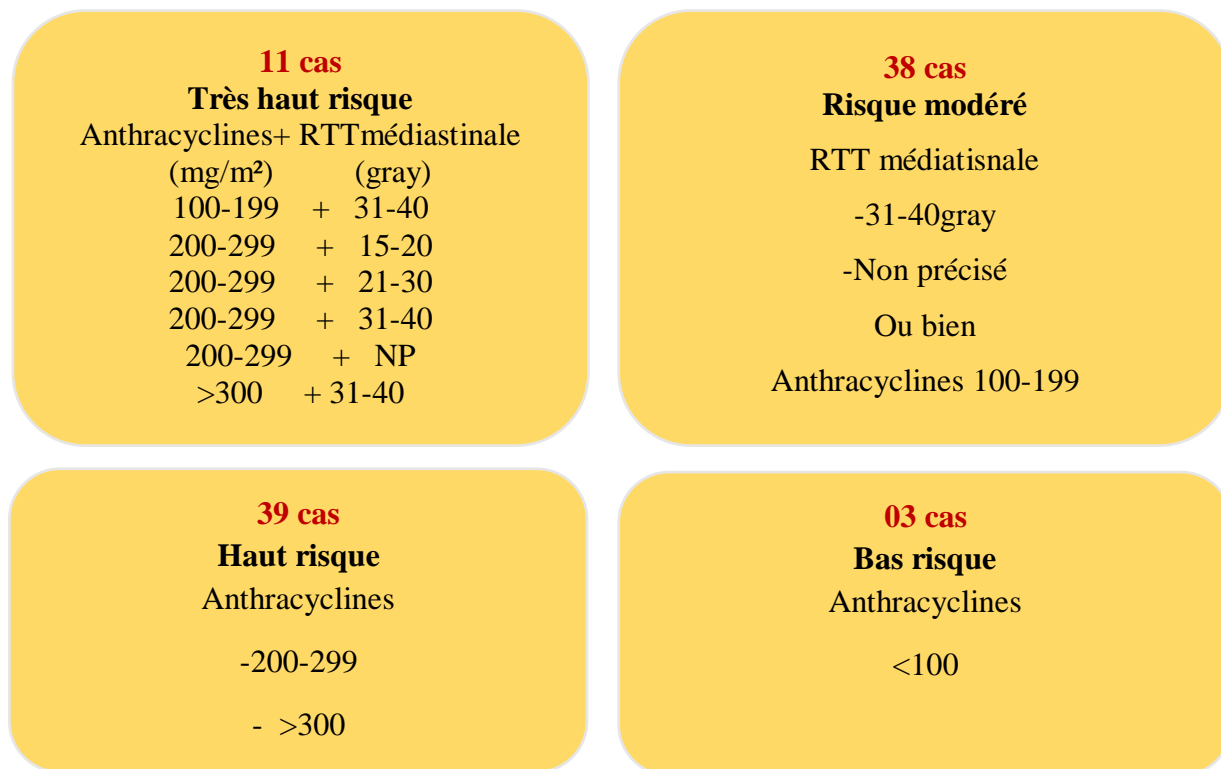


Figure 19 : Stratification selon le degré de risque de toxicité cardiaque.

50 patients sont considérés à haut risque d'atteinte cardiaque.

4.1.2. Étude de la fonction systolodiastolique

Tous les sujets étaient asymptomatiques. Parmi les 91 patients asymptomatiques explorés :

Tableau 18 : Fonction systolique

Fonction systolique	Effectif (%)
FE	
>55%	85 (93.4%)
55%-51%	2 (2.2%)
<50%	4 (4.4%)
Total	91 (100%)
FR	
>28%	85 (93.4)
25%-28%	6 (6.6%)
<25%	0 (0%)
Total	91 (100%)

4 présentaient une dysfonction systolique FE<50% soit 4.4% de la population à risque.

Tableau 19 : Fonction diastolique

Fonction diastolique	Effectif (%)
E/A	
≤1	0
1.1-1.5	37 (41%)
1.6-2	54 (59%)
Total	91 (100%)
E/Ea	
<10	91 (100%)
10-14	0
>15	0

On ne note aucune dysfonction diastolique.

4.1.3. Autres données échocardiographiques et électriques

Tableau 20 : Données échocardiographiques et électriques

Epanchement péricardique	0	0 %
Valvulopathies	1	1.09 %
Troubles de conduction	0	0 %
Troubles de la repolarisation	0	0 %

Pour les patients irradiés, nous ne trouvons aucun cas de péricardite, ni de troubles de la repolarisation ni de la conduction, à l'exception, d'un sujet qui présentait une IM par rétraction de la grande valve mitrale.

Tableau 21 : Atteinte systolique selon les doses cumulées d'anthracyclines

Doses anthracyclines	Fonction systolique		P value
	Altérée	Non altérée	
<200mg/m ²	1 (2.5%)	39 (97.5%)	0.624 DNS
≥200mg/m ²	3 (6.1%)	46 (93.9%)	
Total	4 (4.5%)	85 (95.5%)	

Il n'y avait pas de toxicité pour les doses d'anthracyclines <100mg/m². On précise que l'atteinte apparait dès les 180mg/m² mais l'atteinte cardiaque n'est pas liée aux doses cumulatives croissantes. Elle n'est pas statistiquement significative.

Tableau 22 : Atteinte systolique aux anthracyclines selon le sexe

Sexe	Fonction systolique		P value
	Altérée	Non altérée	
M	1 (1.7%)	57 (98.3%)	0.120 DNS
F	3 (9.7%)	28 (90.3%)	
Total	4 (4.5%)	85 (95.5%)	

Les filles semblent plus vulnérables que les garçons mais le résultat est statistiquement non significatif.

Tableau 23 : Atteinte systolique aux anthracyclines selon l'âge au diagnostic

Âge au diagnostic	Fonction systolique		P value
	Altérée	Non altérée	
< 4ans	0 (0%)	41 (100%)	0.121 DNS
≥ 4ans	4 (8.3%)	44 (91.7%)	
Total	4 (4.5%)	85 (95.5%)	

L'âge précoce lors de l'exposition aux anthracyclines ne paraît pas comme facteur de risque : aucun des 4 patients n'a été traité avant 4 ans.

Aucun des 4 patients avec f(x) systolique altérée n'a été exposé à la radiothérapie associée aux anthracyclines.

4.1.4. Étude du GLS chez les patients avec fonction systolo-diastolique préservée

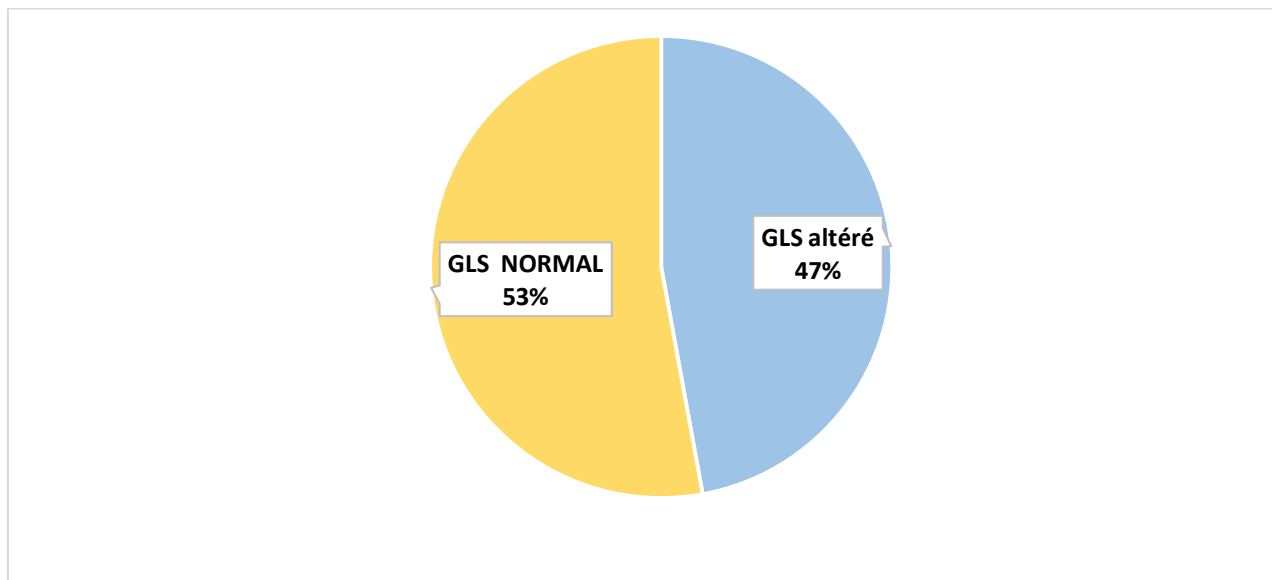


Figure 20 : Répartition selon le remodelage cardiaque.

L'étude du strain longitudinal (GLS) chez les sujets avec fonction systolo-diastolique conservée note un remodelage cardiaque chez 47 % des patients.

Tableau 24 : Altération du (GLS) selon les doses cumulées d'anthracyclines

Cumul anthracyclines	Strain longitudinal		P value
	Altéré	Non altéré	
<200mg/m ²	12 (30.8%)	27 (69.2%)	0.009 DS
≥200mg/m ²	28 (60.9%)	18 (39.1%)	
Total : 85	40 (47.1%)	45 (52.9%)	

L'altération du GLS est liée de façon significative aux doses culées d'anthracyclines (p=0.009) 60.9% de ceux ayant reçu une dose de plus de 200mg/m² ont un remodelage cardiaque.

Tableau 25 : Altération du (GLS) et susceptibilité du sexe aux anthracyclines

Sexe	Strain longitudinal		P value
	Altéré	Non altéré	
Masculin	24 (42.1%)	33 (57.9%)	0.249 DNS
Féminin	16 (56.7%)	12 (43.3%)	
Total : 85	40 (47.1%)	45 (52.9%)	

Les filles ne semblent pas plus susceptibles aux anthracyclines que les garçons.

Tableau 26 : Altération du (GLS) selon l'âge au traitement

Âge d'exposition	Strain longitudinal		P value
	altéré	Non altéré	
<4 ans	19 (47.5%)	22 (52.5%)	1.000 DNS
>4 ans	22 (47.8%)	24 (52.2%)	
Total : 87	41 (41.7%)	46 (52.9%)	

Il n'y a pas de différence entre les enfants traités avant 4 ans et ceux d'après.

Tableau 27 : Altération du GLS selon l'intervalle post thérapeutique

Recul	GLS		P value
	Altéré	Non altéré	
5-10 ans	31 (75.6%)	27 (58.7%)	0.244 DNS
11-15 ans	7 (17.1%)	14 (30.4%)	
>15 ans	3 (7.3 %)	5 (10.9%)	
Total : 87	41 (100%)	46 (100%)	

La durée de l'intervalle entre la fin du traitement et le moment où les paramètres cardiaques ont été mesurés n'a pas influence sur le remodelage cardiaque.

Tableau 28 : GLS et radiothérapie

RTT médiatisnale	Strain longitudinal		P value
	Altéré	Non altéré	
Oui	7 (53.8%)	6 (46.2%)	0.765 DNS
Non	34 (45.9%)	40 (54.1%)	
Total : 87	41 (47.1%)	46 (52.9%)	

La radiothérapie n'a pas d'impact sur les modifications du GLS.

4.2. Complications rénales

Le risque rénal intéresse les sujets néphrectomisés et/ou ceux traités par chimiothérapie néphrotoxique.

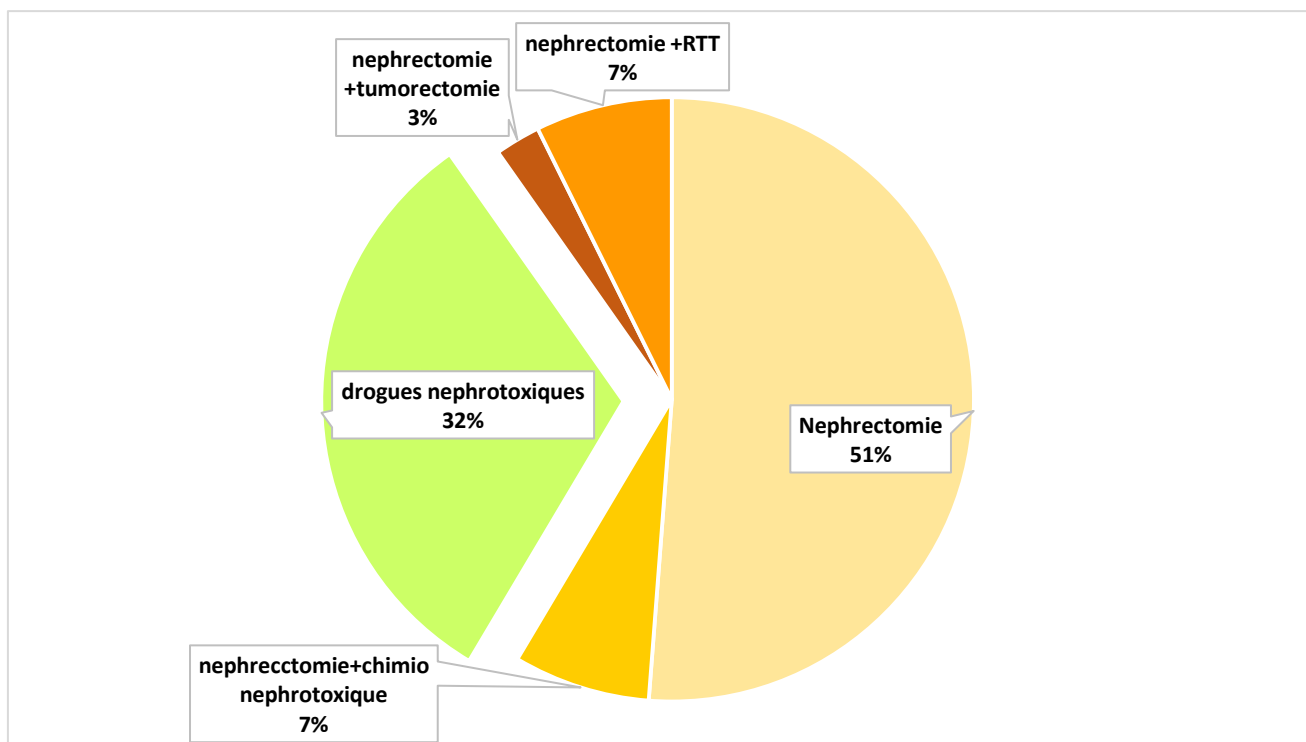


Figure 21 : Population à risque de néphrotoxicité.

Le risque de néphrotoxicité concerne 41 patients.

Tableau 29 : Population à risque de néphrotoxicité après néphrectomie

Néphrectomie	Effectif (%)
Néphrectomie seule	21 (75%)
Néphrectomie + tumorectomie controlatérale	01 (3.5%)
Néphrectomie + RTT abdominale 15-20gray Non précisée	01 (3.5%) 02 (7.1%)
Néphrectomie + carboplatine 2700 mg/m ² 3360 mg/m ² 4800 mg/m ²	01 (3.5%) 01 (3.5%) 01 (3.5%)
Total	28 (100%)

28 patients ont bénéficié d'une néphrectomie unilatérale dont un patient ayant subi une tumorectomie controlatérale. Parmi ces patients 3 ont reçu du carboplatine et 3 autres ont été irradiés en abdominal.

Tableau 30 : Population à risque de néphrotoxicité par drogues néphrotoxiques

Drogues néphrotoxiques	Effectif (%)
Carboplatine <2000 mg/m ² 2000-4000 mg/m ²	05 (38.4%) 01 (7.6%)
Cisplatine 200 mg/m ² 300 mg-400 mg/m ²	01 (7.6%) 02 (15.3%)
Carboplatine + Cis platine 3042 mg/m ² 212 mg/m ²	01 (7.6%)
Ifosfamide 18 g/m ² 32 g/m ² 65 g/m ²	01 (7.6%) 01 (7.6%) 01 (7.6%)
Total	13 (100%)

En dehors des néphroblastomes, 10 autres patients ont reçu des sels de platine et 3 ont reçu de l'ifosfamide.

Tableau 31 : caractéristiques des patients à risque de néphrotoxicité.

		Effectif
Sexe	M	19 (46.3%)
	F	22 (53.6%)
Total		41 (100%)
Âge	6-12 ans	22 (53.6%)
	13-16 ans	13 (31.7%)
	17-19 ans	4 (9.7%)
	≥20 ans	2 (4.8%)
	Total	41 (100%)
Diagnostic	Néphroblastome	28 (68.2%)
	Neuroblastome	6 (14.6%)
	Tumeurs germinales	2 (4.8%)
	Sarcome	3 (7.3%)
	Carcinome	1 (2.4%)
	Hépatoblastome	1 (2.4%)
	Total	41 (100%)

Il s'agit de 19 garçons et 22 filles porteurs de tumeurs solides.

On ne note aucun cas d'hypertension artérielle.

Tableau 32 : débit de filtration glomérulaire chez les sujets à risque de néphrotoxicité.

Clairance de créatinine(ml/mn/1.73m ²)	Effectif
<15	0 (0%)
15-60	0 (0%)
60-90	0 (0%)
>90	41 (100%)
Total	41 (41%)

Pour la fonction glomérulaire : Le débit de filtration glomérulaire a été mesuré chez tous les patients. On ne note aucun déclin du DFG.

Tableau 33 : Protéinurie chez les patients néphrectomisés

Protéinurie des 24h en mg <30 30-300 >300	26 (92.8%) 02 (7%) 0 (0%)
Microalbuminurie en mg <30 >30	26 (92.8%) 02 (7.1%)
Rapport prot/créatinurie g/g <0.15 0.15-.20 >0.20	26 (92.8%) 02 (7.1%) 0 (0%)

La micro albuminurie et le rapport protéine/créatinine urinaire a été mesuré chez les 28 patients néphrectomisés.

Une augmentation de l'excrétion d'albumine a été constatée chez deux patients :

protéinurie/créatinurie à 0.2 et micro albuminurie à 300mg/l. Ces patients ne présentaient aucune autre anomalie de la fonction rénale.

Tableau 34 : Fonction tubulaire chez les sujets traités par chimiothérapie néphrotoxique.

	Effectif
PH et densité urinaire Pathologique	00
Troubles électrolytiques (hypokaliémie ,hyponatrémie, hypocalcémie)	00
Hypomagnésémie	00
Excrétion de B2 microglobinurie	00
Taux de réabsorption du phosphore pathologique	00

La fonction tubulaire a été explorée chez les sujets ayant bénéficié de sels de platine et/ou d'ifosfamide

Les concentrations sériques de magnésium calcium, potassium et sodium étaient normales.

Le taux de réabsorption du phosphore a été calculé chez les 3 sujets traités par l'ifosfamide et est à la limite normale de 85% -86%.

Aucun de ces patients ne présentait une excrétion urinaire anormale de B2 microglobinurie.

On ne note aucune anomalie de la densité ni du PH urinaire.

4.3. Complications endocriniennes

4.3.1. Anomalies thyroïdiennes

Tableau 35 : Caractéristiques des patients irradiés en cervical

		Effectif
Sexe	M	15(62.5%)
	F	9(37.5%)
Âge	6-12 ans	2(8.3%)
	13-16 ans	5(20.8%)
	17-19 ans	5(20.8%)
	≥20 ans	12(50%)
Diagnostic	HDK	22(91.6%)
	CARCINOME	1(4.1%)
	LNH	1(4.1%)
Dose de RTT cervicale	15-20gray	5(20.8%)
	21-30gray	6(25%)
	31-40gray	8(33.3%)
	Non précisé	5(20.8%)
Total		24(100%)

Il s'agit de 24 patients majoritairement des lymphomes d'HDK ayant subi une irradiation cervicale.

Il s'agit de de 9 filles et 15garçons dont la moitié (12/24) a plus de 20ans.

Les doses d'irradiation varient entre 15 à 40 gy. Chez 5 patients la dose n'a pas pu être précisée.

Tableau 36 : Retentissement de la radiothérapie sur l'anatomie de la glande thyroïde

État de la glande thyroïde	Effectif
Thyroïde normale	14 (58.3%)
Nodules thyroïdiens	8 (33.3%)
Cancer thyroïdien	1 (4.1%)
Thyroïde hypotrophique	1 (4.1%)
Total	24 (100%)

Neuf sujets (37.5%) ont développé des nodules thyroïdiens ≥ 0.5 cm dont 4 supra centimétriques. Pour ces derniers la cytoponction a prouvé la bénignité de 3 nodules tandis que le 4^{ème} a dû subir une thyroïdectomie pour cause de malignité. Trois patients ont plus de 2 nodules.

Tableau 37 : Retentissement de la RTT sur la fonction thyroïdienne

Fonction thyroïdienne	Effectif
Euthyro�die	22 (91.6%)
Hyperthyroïdie	0(0%)
Hypothyroïdie post radique	1 (4.1%)
Hypothyroïdie post thyroïdectomie	1 (4.1%)
Total	24 (100%)

On note un seul cas d’hypothyroïdie post radique survenu 5ans après une irradiation de 35 gy.

Tableau 38 : Relation doses de RTT et nodules thyroïdiens

Dose de RTT	Avec nodules	Sans nodules	P value
15-20 gy	3 (60%)	2 (40%)	0.008 DS
21-30gy	5 (83.3%)	1 (16.7%)	
31-40	1 (12.5%)	7 (87.5%)	
Non précisée	0 (0%)	5 (100%)	
Total	9 (37.5%)	15 (62.5%)	

Les doses de RTT ont un impact sur l’apparition de nodules et surviennent volontiers entre 15 et 30 gray (p=0.008).

Tableau 39 : Relation nodules thyroïdiens et sexe

Sexe	Avec nodules	Sans nodules	P value
Masculin	4 (44.4%)	11 (73.3%)	0.212 DNS
Féminin	5 (55.6%)	4 (26.7%)	
Total	9 (37.5%)	15 (62.5%)	

Le nombre des filles correspond à 55.6% des cas de nodules alors qu’elles représentent 37.5% de l’effectif total des sujets explorés sans de différence statistique significative.

Tableau 40 : Relation nodules thyroïdiens et âge d'exposition à la RTT

Âge au diagnostic	Avec nodules	Sans nodules	P value
3-5 ans	4 (66.6%)	2 (33.3%)	0.229 DNS
6-12 ans	4 (26.6%)	11 (73.3%)	
13-16 ans	1 (33.3%)	2 (66.6%)	
Total	9 (37.5%)	15 (62.5%)	

On ne retrouve pas l'influence de l'âge d'exposition à la RTT.

Tableau 41 : Influence de l'intervalle post thérapeutique sur l'apparition des nodules thyroïdiens

Recul	Avec nodules	Sans nodules	P value
5-10 ans	4 (28.5%)	10 (71.4%)	0.364 DNS
11-15 ans	4 (66.6%)	2 (33.3%)	
≥15 ans	1 (25%)	3 (75%)	
Total	9 (37.5%)	15 (62.5%)	

On ne retrouve pas l'influence de l'intervalle post thérapeutique sur l'apparition des nodules thyroïdiens.

4.3.2. Déficit en hormones de croissance

Dans notre étude un seul patient a reçu une irradiation de la base du crane à l'âge de 4 ans et à une dose de 58 gray pour un RMS de la loge parotidienne.

Il présente un retard statural à -3DS. L'exploration hormonale de l'antéhypophyse note que la TSH, ACTH, et prolactine sont normales.

Les épreuves dynamiques par l'équipe pédiatrique d'endocrinologie confirment le déficit en GH.

4.4. Fertilité

4.4.1. Fertilité féminine

Tableau 42 : Population féminine à risque de gonadotoxicité par alkylants.

Alkylants	Doses cumulées	Effectif(%)
Cyclophosphamide	<3g/m ²	4(23.5%)
	3-6g/m ²	5(29.4%)
	>10g/m ²	4(23.5%)
Dacarbazine	3g/m ²	2(11.7%)
Ifosfamide	32g/m ²	1(5.8%)
	65g/m ²	1(5.8%)
Total		17(100%)

Tableau 43 : Population féminine à risque de gonadotoxicité par chirurgie

Siège	Effectif
*Ovariectomie unilatérale	1

Tableau 44 : Population féminine à risque de gonadotoxicité par RTT

Siège	Dosimétrie	Effectif
Radiothérapie Lombo-aortique	21-30gray	1

Tableau 45 : Population féminine à risque de gonadotoxicité par RTT + Alkylants

Alkylants		RTT abdominopelvienne	
Cyclophosphamide	Procarbazine	Dosimétrie	
2.9 (g/m ²)	9(g/m ²)	15-20 gray	1(33.3%)
3(g/m ²)	9(g/m ²)	15-20 gray	1(33.3%)
2.9 (g/m ²)	3.7 (g/m ²)	15-20 gray	1(33.3%)
		Total	3(100%)

22 patientes de notre série sont à risque de gonadotoxicité.

Sur les 16 ayant reçu du cyclophosphamide, 4 ont eu une dose supérieure à 10g/m² et 3 autres ont cumulé cyclophosphamide, procarbazine et irradiation lomboaortique (15gy-20gy).

Seules 2 ont bénéficié d'ifosfamide (32 et 65g/m²) et 2 autres de dacarbazine à 3g/m² chacune.

Une fille a subi une ovariectomie unilatérale et une autre a été irradiée en lombo-aortique sans recevoir d'alkylants.

Tableau 46 : Répartition selon l'âge pubertaire lors des traitements

Âge prépubertaire	18(81.8%)
Âge pubertaire	4(18.1%)
Total	22(100%)

Pour ce qui concerne l'âge d'exposition, il est à relever que sur l'ensemble de l'effectif, 18 filles ont été traitées à l'âge pré pubertaire contre 4 à l'âge de la puberté.

Tableau 47 : Évaluation de la puberté chez les filles

Âge	Stade pubertaire			Puberté
	S1P1	S2P2	S3P3	
6-12 ans	3		1	1
13-16 ans				7
17-19 ans				5
>=20 ans				5

p=0.011.

On ne note pas de retard pubertaire, l'âge moyen de la ménarche se situe à 12 ans et demi.

Tableau 48 : Valeurs de l'AMH chez les filles

Traitement	AMH	
	Basse	Normale
Cyclophosphamide	0(0%)	13(59%)
Dacarbazine	0(0%)	2(9%)
Ifosfamide	1(4.5%)	1(4.5%)
Ovariectomie unilatérale	1(4.5%)	0(0%)
Radiothérapie Lombo-aortique	0(0%)	1(4.5%)
Radiothérapie +Alkylants	0(0%)	3(13.6%)
Total	2(9%)	20(90.9%)

Pour les patientes pubertes il y a un seul cas de spanioménorrhées.

Le comptage folliculaire par voie transvaginale étant irréalisable, nous avons évalué la réserve ovarienne par dosage de l'AMH.

Le dosage de l'AMH s'est révélé bas à des valeurs <5^{ème} percentile pour 2 patientes ; Une des patientes avait subi une ovariectomie unilatérale, la seconde a reçu de l'ifosfamide à 65g/m².

Les patientes irradiées en lomboaortique ont des AMH normales.

4.4.2. Fertilité masculine

Tableau 49 : Population masculine à risque de gonadotoxicité selon les traitements

Traitements	Effectif
Cyclophosphamide	
<3 g/m ²	09(20%)
3-9.9 g/m ²	22(48.8%)
≥ 10 g/m ²	06(13.3%)
Procarbazine	
4500 mg/m ²	01(2.2%)
6000 mg/m ²	01(2.2%)
Dacarbazine	
3000 mg/m ²	01(2.2%)
Ifosfamide	
60 g/m ²	01(2.2%)
Procarbazine + cyclophosphamide	
2700 mg/m ² + 1 g/m ²	01(2.2%)
2800 mg/m ² + 1 g/m ²	01(2.2%)
9000 mg/m ² + 3 g/m ²	01(2.2%)
9000 mg/m ² + 3.6 g/m ²	01(2.2%)
Chirurgie testiculaire	0(0%)
RTT testiculaire ou pelvienne	0(0%)
Total	45(100%)

45 patients ont reçu des drogues potentiellement gonadotoxiques. La majorité (37) a été traitée au cyclophosphamide ; 2 patients ont reçu de la Procarbazine ; 4 une association cyclophosphamide + procarbazine ; 1 patient de la dacarbazine et 1 de l'ifosfamide.

Aucun patient n'a subi de chirurgie testiculaire ni d'irradiation pelvienne et/ou gonadique.

Tableau 50 : Évaluation du stade pubertaire chez les garçons

Âge	Stade pubertaire				
	G1P1	G2P2	G3P3	G4P4	Puberté
6-12 ans	10	00	00	00	00
13-16 ans	01	03	01	03	06
17-19 ans	00	00	00	00	14
>20 ans	00	00	00	00	07

p=0.000. (DS)

Chez tous les patients nous avons évalué le développement pubertaire et on ne note pas de retard pubertaire.

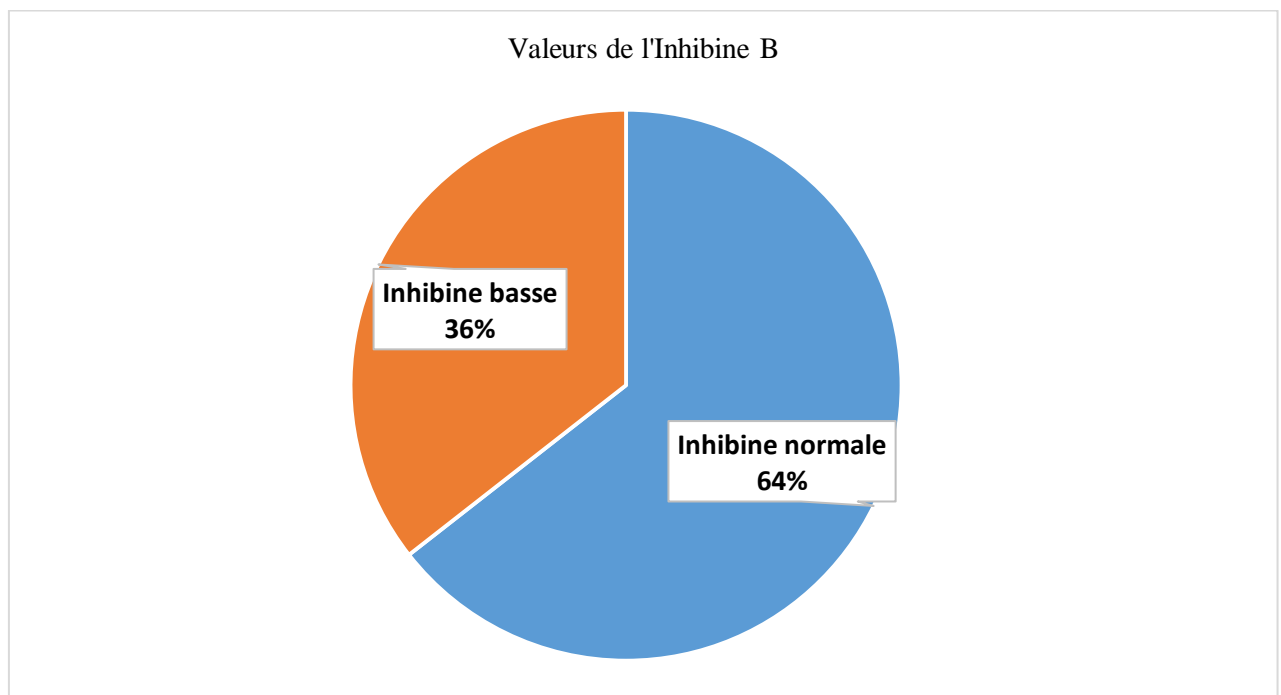


Figure 22 : Valeurs de l'inhibine B

On note une baisse de l'inhibine chez 36% des garçons à risque.

Tableau 51 : Inhibine B selon le cumul de cyclophosphamide

Cumul cyclophosphamide	Inhibine B		P value
	Basse	Normale	
<3 g/m ²	2(18.1%)	9(81.8%)	0.000 DS
3-10 g/m ²	4(16.6%)	20(83.3%)	
>10 g/m ²	6(100%)	0(0%)	
Total	12	29	

Tableau 52 : Inhibine B selon la prise de procarbazine

Prise de procarbazine	Inhibine B		P value
	Basse	Normale	
Oui	5(83.3%)	1(16.6%)	0.009 DS
Non	11(28.2%)	28(71.7%) ^o	
Total	16(35.5%)	29(64.4%)	

Tableau 53 : Inhibine B selon l'âge lors traitement

Âge d'exposition	Inhibine B		P value
	Basse	Normale	
0-2 ans	2(28.5%)	5(71.4%)	0.058 DNS
3-5 ans	4(18.1%)	18(81.8%)	
6-12 ans	10(62.5%)	6(37.5%)	
13-16 ans	0(0%)	1(100%)	
Total	16	29	

Comme nous n'avons pas pu effectuer d'analyse de sperme chez nos patients nous avons utilisé la mesure de l'inhibine B comme marqueur indirect de la spermatogenèse.

Un seul spermogramme a été réalisé et est revenu normal.

35.5% de nos patients sous alkylants ont une inhibine basse.

Les doses cumulées croissantes d'endoxan semblent déterminer le taux d'inhibine. Tous les patients ayant reçu une dose d'endoxan $>10 \text{ g/m}^2$ (6/6) ont un taux anormal ($p=0.000$). La quasi-totalité des patients ayant reçu la procarbazine (5/6) ont une concentration basse ($p=0.009$).

Les patients traités entre 6-12ans paraissent plus exposés aux troubles de la spermatogénèse mais la valeur statistique n'est pas significative ($p=0.058$).

4.5. Anomalies musculosqueletiques

4.5.1. Troubles de la croissance staturale

Tableau 54 : Evaluation de la croissance

Croissance staturale	Effectif
<2DS	9 (7.5%)
-2DS + 2DS	111 (92.5%)
TOTAL	120 (100%)

On note 9 cas de retard statural.

4.5.2. Densité osseuse

Tableau 55 : Caractéristiques des LAL explorées par DMO

Sexe	M	6(54.5%)
	F	5(45.4%)
Âge au diagnostic	<5 ans	6(54.5%)
	>5 ans	5(45.4%)
Risque LAL	Standard	7(63.6%)
	Haut risque	4(36.3%)
Protocole	Fralle	9(81.8%)
	Eortc	2(18.1%)
Glucocorticoïdes		10(90.9%)
Glucocorticoïdes +MTX HD		1(9%)
Total		11 (100%)

Nous avons exploré la densité osseuse chez 11 parmi les 25 LAL de notre série.

Tableau 56 : Résultats de la DMO selon le z score

	DMO en Z score		
	<-2 ostéoporose	-2 à -1 Ostéopénie	>-1 Densité normale
Effectif	2(18.1%)	4(36.3%)	5(45.4%)

Deux patients présentent une ostéoporose et quatre autres une ostéopénie.

Tableau 57 : Altération de la DMO selon le sexe, l'âge au diagnostic, risque LAL et protocole

Variables	Altération de la DMO		P value
	oui	Non	
Sexe			
M	5(83.3%)	1(20%)	0.036 DNS
F	1(16.6%)	4(80%)	
Âge au diagnostic			
<5 ans	3(50%)	3(60%)	0.740 DNS
>5 ans	3(50%)	2(40%)	
Risque LAL			
Standard	6(100%)	4(80%)	0.251 DNS
Haut risque	0(0%)	1(20%)	
Protocole			
Fralle	5(83.3%)	4(80%)	0.887 DNS
Eortc	1(16.6%)	1(20%)	
Glucocorticoïdes			
<7 g/m ²	5(83.3%)	0(0%)	0.338 DNS
≥7 g/m ²	1(16.6%)	5(100%)	

Ni les doses de corticoïdes ni le jeune âge au diagnostic ni le haut risque de la leucémie ne semblent influencer la minéralisation osseuse. Les garçons sont les plus concernés par cette anomalie. Le dosage de la vitamine D chez les 6 patients a révélé une carence nette. (<10 ng/ml).

4.6. Complications auditives

Tableau 58 : Population à risque d'ototoxicité selon les traitements reçus

Traitement	Effectif
Carboplatine	
<2.5 g/m ²	5(33.3%)
>2.5 g/m ²	5(33.3%)
Cisplatine	
<400 mg/m ²	1(6.6%)
>400 mg/m ²	1(6.6%)
Carboplatine + cisplatine >2.5g/m ² <400mg/m ²	1(6.6%)
RTT Cavum (+cisplatine)	1(6.6%)
Chirurgie ORL+RTT	1(6.6%)
Total	15(100%)

On a colligé 15 patients ayant bénéficié de traitements potentiellement toxiques pour l'appareil auditif : les sels de platines et/ou une radiothérapie et ou chirurgie incluant l'oreille interne.

Tableau 59 : Pathologies à risque d'ototoxicité

Diagnostic	Effectif
Tumeur germinale	2(13.3%)
Hepatoblastome	1(6.6%)
Carcinome cavum	1(6.6%)
RMS	1(6.6%)
Neuroblastomes	7(46.6%)
Néphroblastome	3(20%)
Total	15(100%)

Il s'agit de 15 de l'ensemble des tumeurs solides.

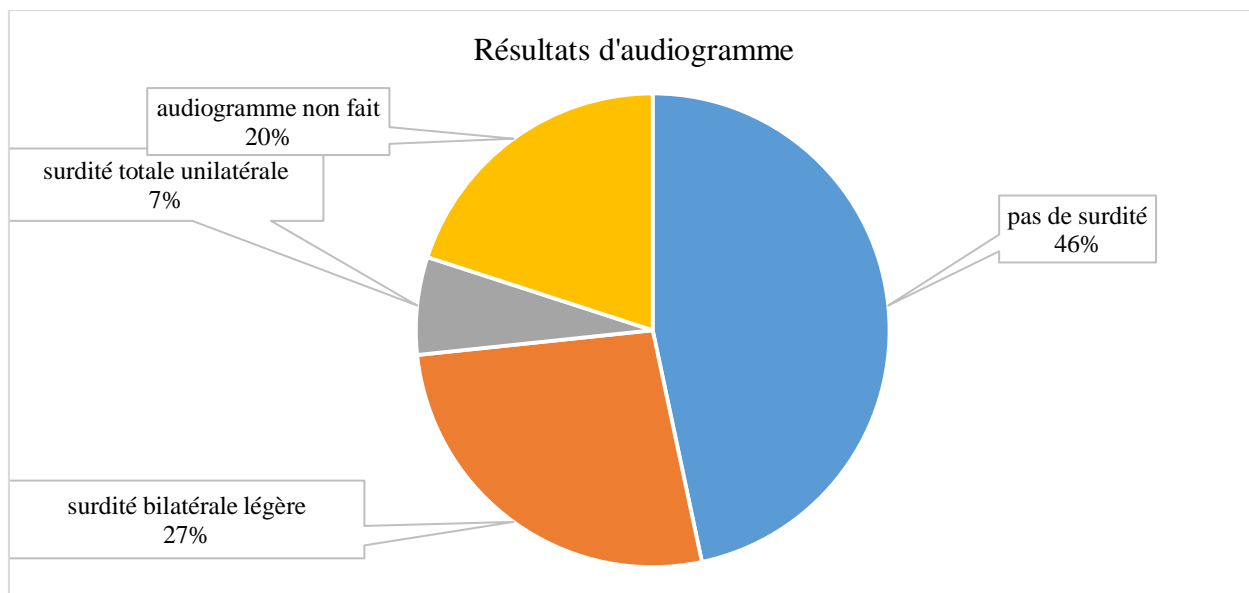


Figure 23 : Résultats de l’audiogramme.

On a pu réaliser l’audiogramme chez 13 patients et qui s’est révélé pathologique chez 5 patients :

— 4 ont révélé des déficits bilatéraux légers

Il s’agit de 3 ayant reçu du carboplatine à 1130, 1200 mg/m² et 3000 mg/m² respectivement et d’un patient irradié pour un carcinome du cavum et ayant reçu du cisplatine à 300 mg/m².

— Une surdité unilatérale totale chez un 5ieme suite à une chirurgie mutilante de l’oreille droite.

4.7. Complications hépatiques

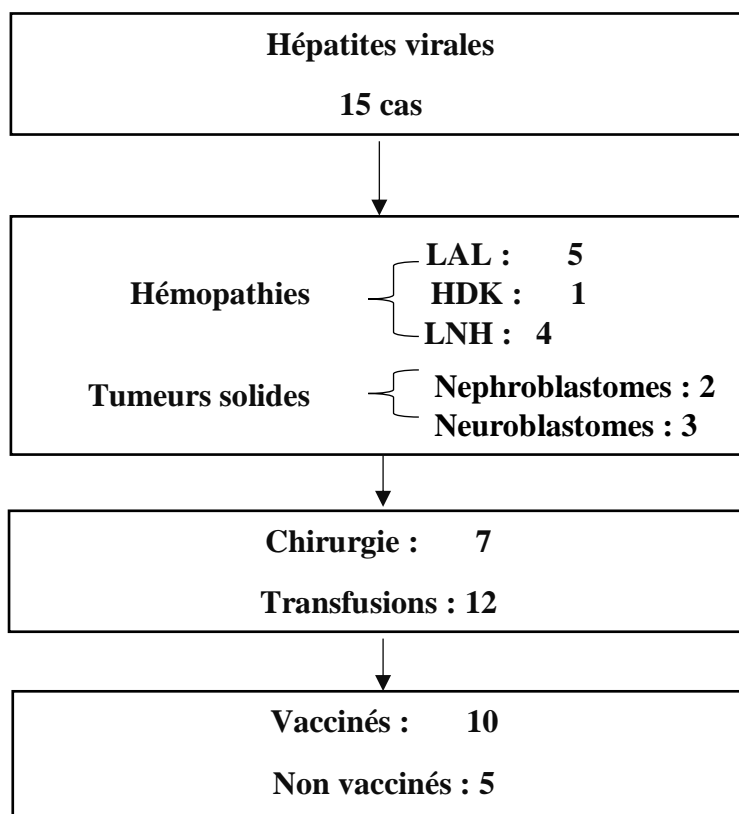


Figure 24 : Caractéristiques des patient/s infectés par les virus B et C.

Tous les patients de notre série (120) ont été testés pour les infections hépatiques au virus B et C. 14 patients sont infectés par le virus de l'hépatite B, un 15^{ème} présente une co-infection par les virus B et C. Il s'agit de 10 cas d'hémopathies et 5 cas de tumeurs solides. Ces atteintes correspondent à 12.5% de la population étudiée. On note que 12 patients ont été transfusés avec polytransfusions pour l'ensemble des 10 hémopathies. La chirurgie a concerné les tumeurs solides : abdominale pour 4 patients et thoracique pour 1 autre. la biopsie a été réalisée dans 2 cas de lymphome.. 5 patients (nés avant 2003) n'étaient pas vaccinés contre l'hépatite B.

Tableau 60 : profils évolutifs des patients infectés par le virus B

Hépatite chronique B	6(40%)
Infection chronique B	6(40%)
Hypertension portale B+C	1(6.6%)
Non explorés	2(13.3%)
Elastométrie (fibroscan)	
F0	6(40%)
F1	6(40%)
F4=cirrhose	1(6.6%)
Non explorés	2(13.3%)
Total	15(100%)

13/15 patients ont été explorés :

- 6 patients sont en situation d'infection chronique : les transaminases sont normales, et la réplication virale sanguine est nulle ou persiste à bas niveau et sans fibrose.
- 6 autres sont en situation d'hépatite chronique : fluctuations périodiques de la réplication virale, des transaminases avec des lésions de nécro-inflammation et de fibrose.
- 1 patient présente une cirrhose avec hypertension portale sur coinfection B et C.
- 7 patients sont sous traitement anti viral.

4.8. Les cancers secondaires

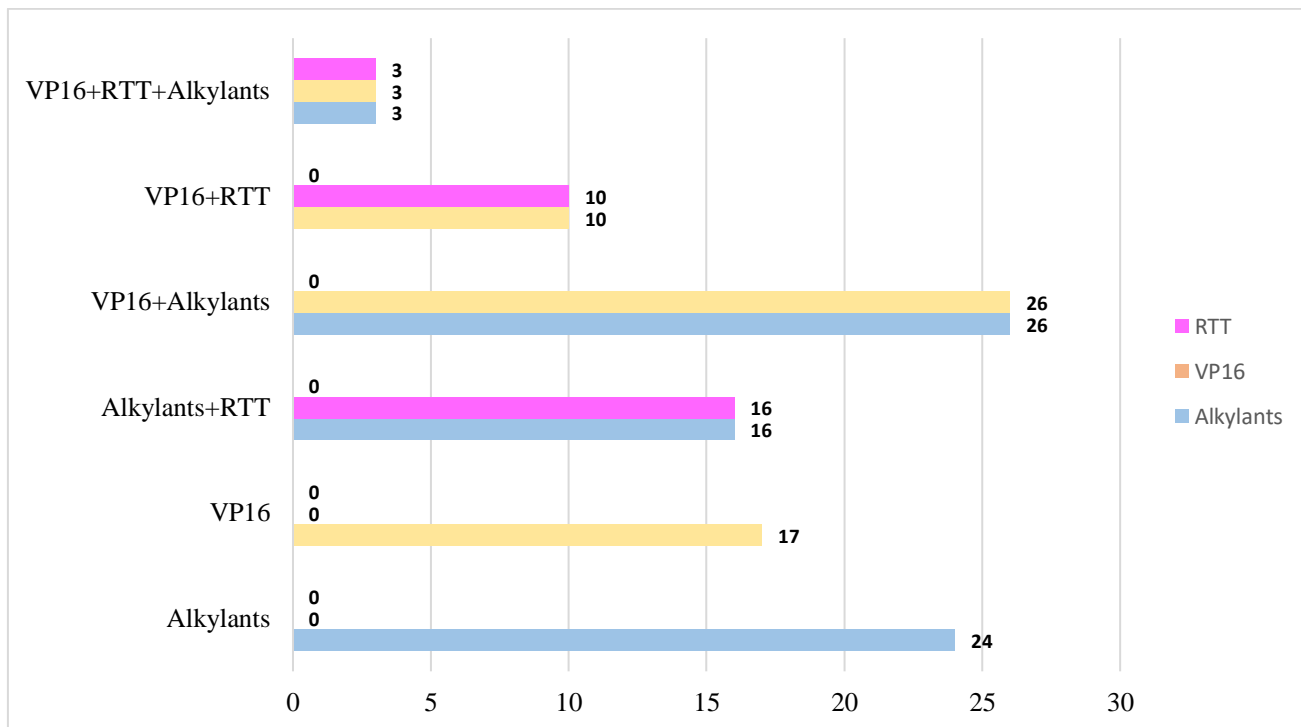


Figure 25 : Traitements potentiellement cancérogènes utilisés.

96 (80%) patients ont reçu des traitements potentiellement cancérogènes.

- Sur les données cliniques et de l'hémogramme on ne retrouve pas de signes d'appel de leucémie myéloïde secondaire chez les patients ciblés ayant reçu du VP16.
- Les cancers thyroïdiens radio-induits partagent les mêmes facteurs de risque que les nodules thyroïdiens. Dans notre série on note un cas de cancer thyroïdien post radique chez une patiente traitée à l'âge de 8 ans pour un lymphome d'HDK. Le carcinome est survenu 15 ans après la radiothérapie de 21 gy.

- Cancers du sein

Tableau 61 : Population à risque de cancer du sein

	Effectif (%) 7(100%)
Âge actuel	
19 -24 ans	4(57.1%)
>25 ans	3(42.8%)
Dose RTT	
15-20 gray	2(28.5%)
21-30	2(28.5%)
31-40	2(28.5%)
Non précisé	1(14.2%)
Intervalle post thérapeutique	
< 10 ans	3(42.8%)
≥10 ans	4(57.1%)
Âge au diagnostic	
Prépubertaire	4(57.1%)
Pubertaire	3(42.8%)

Toutes les patientes irradiées au niveau médiastinal ont actuellement plus de 19 ans ; 3 d'entre elles ont été traitées en phase pubertaire et 4 ont été traités il y a plus de 10 ans.

À défaut de mammographies ou d'IRM nous avons pratiqué une échographie des deux seins chez 3 patientes irradiées en médiastinal et ayant atteint l'âge de 25 ans. On n'a noté aucune anomalie.

4.9. Séquelles esthétiques et fonctionnelles

On a colligé :

- 1 cas d'incontinence sphinctérienne suite à une chirurgie pour tératome malin sacrococcygien en période néonatale.
- 1 cas d'hypoplasie du massif cervico facial avec aspect de jabot post radique + édentation +hypotrophie de la glande thyroïde +surdité légère suite à un carcinome du cavum traité à l'âge de 8 ans par RTT du cavum et cisplatine (figure 28-29-30)

- 1 cas de Surdité totale unilatérale+ trismus+ paralysie faciale droite+ retard statural par déficit en GH suite à un RMS de la loge parotidienne traité par RTT de la base du crâne et d'une chirurgie mutilante de l'oreille droite(figure 26-27).
- 1 cas de syndrome de la queue de cheval avec paraplégie et troubles sphinctériens secondaire à un hématome compressif suite à une LAM.



Figure26 : Chirurgie délabrant l'oreille interne droite avec surdité totale unilatérale

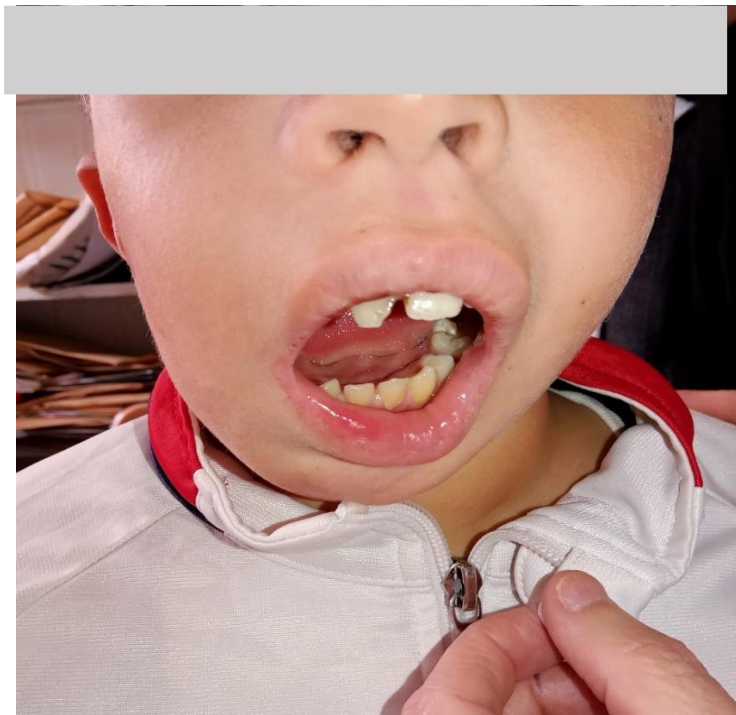


Figure 27 : Trismus modéré + paralysie faciale droite



Figure 28 : Hypoplasie du menton et des maxillaires



Figure29 : Edentation totale



Figure 30 : Aspect de jabot post radique

4.10. Scolarité.

Tableau 62 : Scolarité chez l'ensemble des survivants

	Scolarité normale	Retard scolaire	Abandon scolaire	Echec au BAC	Universitaire
Total : 120 (100%)	68 (56.7%)	17 (14.2%)	17 (14.2%)	6 (5%)	12 (10%)

L'échec scolaire concerne les patients ayant quitté l'école avant la fin du cycle secondaire et ceux ayant redoublé une à deux fois selon.

Tableau 63 : Relation entre difficultés scolaires et la situation scolaire lors du traitement

Situation scolaire lors du traitement	Problème scolaire		P =value
	Oui	Non	
non scolarisés (<6ans)	18 (53%)	59 (69%)	0.107 DNS
Scolarisés	16 (47%)	27 (31%)	
Total	34(100%)	86(100%)	

Pour les patients en difficultés scolaires 53% d'entre n'avaient pas l'âge d'être scolarisés lors du traitement et 94% d'entre eux (17/18) patients ont achevé leur traitement avant d'entrer à l'école primaire.

Parmi les scolarisés durant la maladie 88% (14/16) étaient en cycle primaire.

Tableau 64 : Relation entre difficultés scolaires et type de cancer.

Diagnostic	Problème scolaires		P value
	oui	non	
Tumeurs solides	8 (18.6%)	35 (81.4%)	0.077 DNS
Hémopathies	26 (33.7%)	51 (66.2%)	
Total : 120	34 (28.3%)	86 (71.7%)	

Les enfants traités pour hémopathies sont presque 3 fois plus touchés par les difficultés scolaires que ceux traités pour tumeurs solides.

Tableau 65 : Relation entre difficultés scolaires et type d'hémopathies

Hémopathies	Problèmes scolaires	Scolarité normale Ou achevée	universitaires	Total
HDK	4 (18.1%)	10 (45.4%)	8 (36.3%)	22 (100%)
LNH	10 (40%)	13 (52%)	2 (8%)	25 (100%)
LA	11 (39.2%)	17 (60.7%)	0/28 (0%)	28 (100%)
Histiocytose	1 (50%)	1 (50%)	0%	2 (100%)

Les patients traités pour HDK sont 2 fois moins concernés par les difficultés scolaires que les LNH ou les LA. Les lymphomes d'HDK comptent plus d'universitaires.

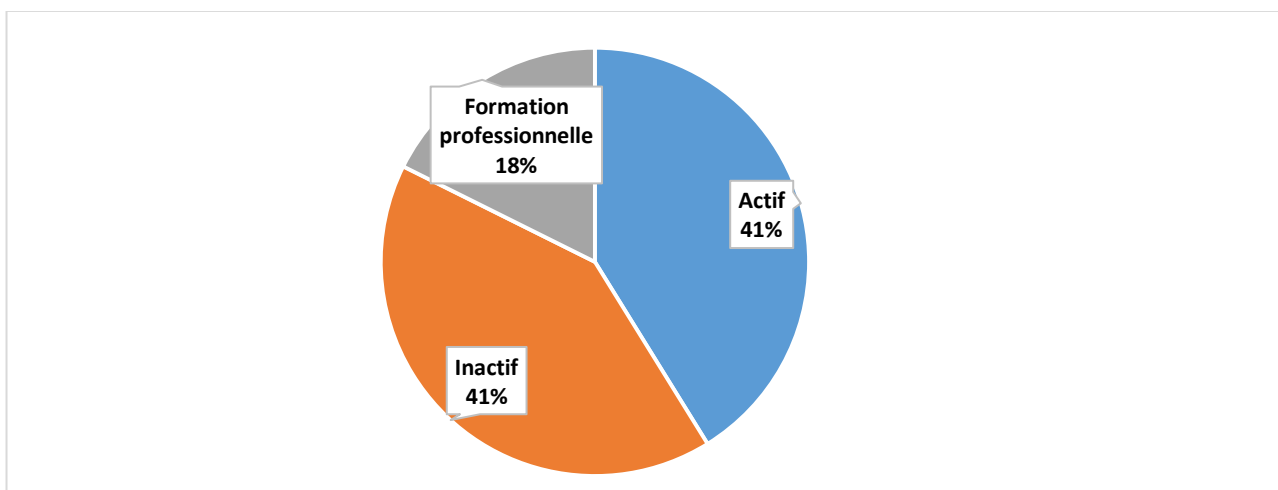


Figure 31 : Devenir professionnel des sujets en échec scolaire.

Pour les sujets en échec scolaire 41% sont inactifs.

DISCUSSION

IV. DISCUSSION

Notre étude présente des points faibles par le fait que notre population de survivants est numériquement réduite L'intervalle post thérapeutique concerne majoritairement la première décade et ne permet pas d'appréhender la véritable ampleur des complications tardives qui apparaissent et évoluent au fur et à mesure que les patients avancent dans l'âge.

Les survivants de tumeurs cérébrales et de tumeurs osseuses non éligibles pour notre étude pourraient être un sujet d'études pour d'autres futurs travaux scientifiques.

Les complications pulmonaires chez nos patients n'ont pas été abordées par défaut du plateau technique (pléthysmographie)

Notre étude est positive dans le fait d'avoir vu ces survivants en consultation en oncopédiatrie, avec réalisation possible d'examens complémentaires et élaboration d'un programme de surveillance personnalisé.

À l'échelle nationale il s'agit de la première étude intéressant les séquelles chez les survivants de cancer pédiatrique en espérant ouvrir la voie à d'autres travaux plus consistants avec un recul plus important qui prendraient en compte non seulement les répercutions physique mais aussi psychologiques et sociales sur la vie des enfants et adultes guéris d'un cancer pédiatrique.

1. Population d'étude

1.1. Nombre de survivants suivis

Le nombre des survivants de notre série ne reflète pas la réalité du nombre réel des survivants.

Le nombre des survivants diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la date de fin des soins et que l'âge avance. Notre unité a vu le jour en 1989 mais :

- De la période 1989-1995 il n'y a plus aucun patient suivi.

-Série 1996-2001 :

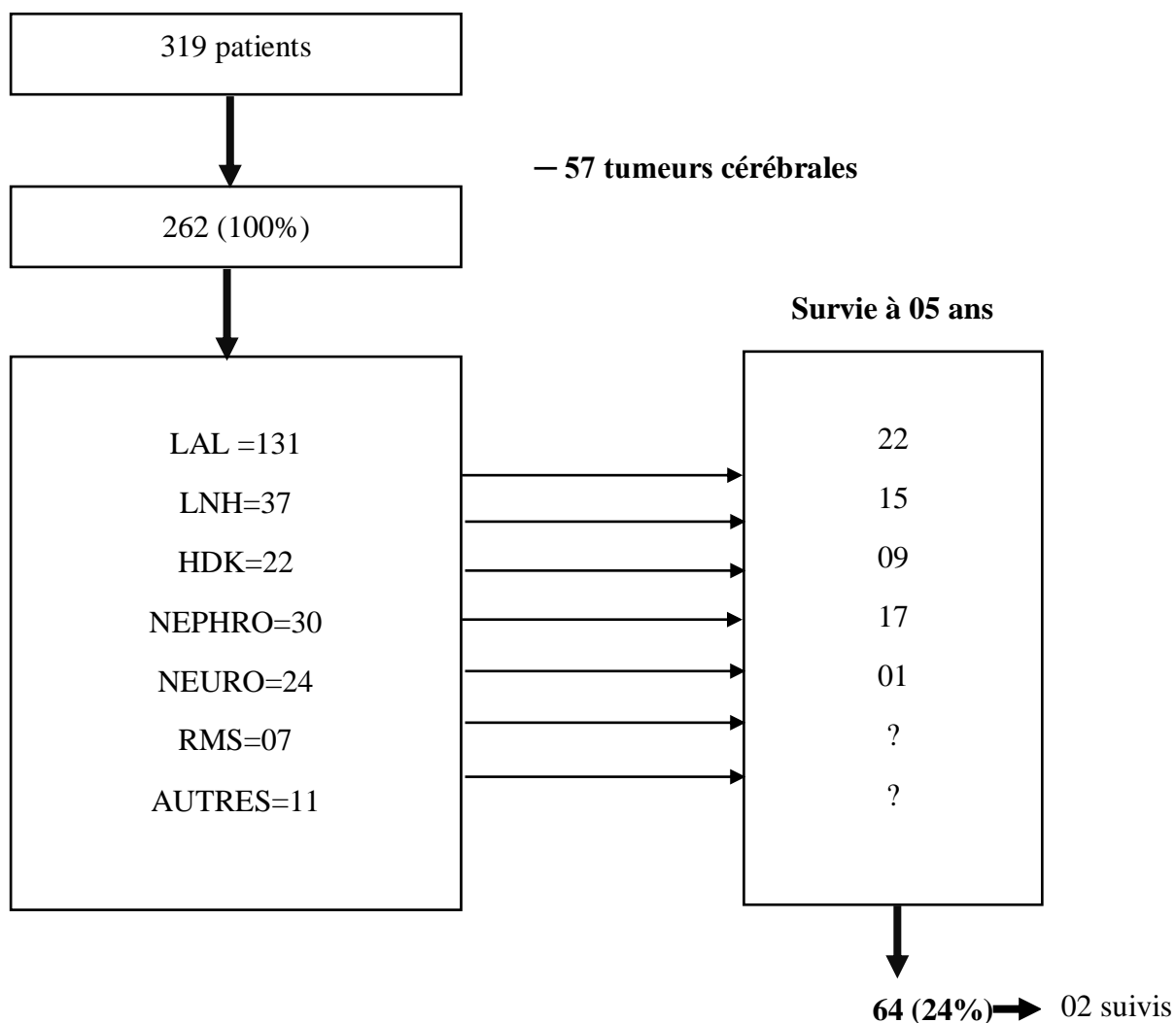


Figure 32 : Survivants de la période 1996-2001.

La période 1996-2001 a fait l'objet d'une thèse [243], le nombre de survivants à plus de 5 ans est estimé à 64. Seuls 2 patients poursuivent leur suivi à notre consultation. Après 20 ans, le taux des perdus de vie est de 97%.

-Année 2014

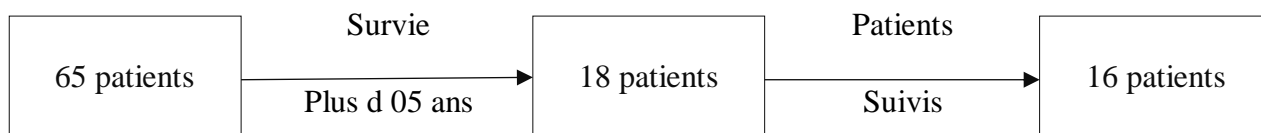


Figure 33 : Survivants suivis de l'année 2014.

Nous avons pris 2014 comme une année référence car il s'agit de l'année la plus récente et dont les patients sont éligibles pour l'étude. On a traité 65 patients et 18 ont une survie de plus de 5 ans. Actuellement 16/18 patients sont suivis à la consultation. Le taux de perdus de vue est de 11% après 7 ans de fin du traitement.

D. Rokitka et al [244] avaient conclu dans leur étude que la probabilité de suivi 1-5 ans après le traitement était de 91,2% mais a chuté à 68,5% après 6-10 de fin du traitement puis à 47,7% après 11-15 ans de fin du traitement et a continué à diminuer régulièrement au fil du temps

Ces résultats mettent en évidence le manque de suivi des adultes ayant survécu à un cancer de l'enfance puisque seulement la moitié des patients environ reviennent pour un suivi dix ans après la fin du traitement.

Cet abandon du suivi lié à plusieurs facteurs :

- L'après 5 ans signe pour la plupart des parents et enfants la guérison.
- Pour certains survivants le retour à une vie normale passe par la rupture avec le monde médical.
- Pour les patients devenus adulte les onco pédiatres ne sont plus les interlocuteurs les plus adéquats pour la prise en charge de leurs problèmes de santé.
- Il n'y a pas de structure ni de planification programmée pour le suivi à long terme.
- Il y a un manque d'information concernant les complications tardives éventuelles aussi bien chez les survivants et leurs proches que chez le personnel soignant.
- Dans notre consultation et après une suspension transitoire au début de la pandémie COVID 2020 un bon nombre de patients (35 patients) répondant aux critères d'éligibilité ne sont plus revenus après la reprise de la consultation.

1.2. L'âge des survivants

La moyenne d'âge est de 15.9 ans et 60.8% des survivants ont moins de 16 ans. Jusqu'à cet âge les patients reviennent naturellement à la structure et au personnel soignant initial.

1. 3. L'origine géographique

L'éloignement et la durée du trajet explique l'abandon du suivi pour les sujets habitant hors wilaya, en particulier quand les conditions socio-économiques sont défavorables

2. Répartition selon le type de cancer

Les principaux diagnostics de notre étude correspondent aux cancers les plus fréquents de l'enfant hormis les tumeurs cérébrales et osseuses prises en charge dans notre unité depuis l'année 2015.

3. Traitements

L'utilisation de la RTT dans notre série est faible (24% des cas) comparativement à d'autres études. Dans l'étude SALTO [245] portant sur 116 patients la RTT a concerné 39.7% d'entre eux mais il s'agissait essentiellement de tumeurs cérébrales et de lymphome HDK quand l'irradiation était incontournable.

Dans sa série indienne de 155 survivants Rejiv Rajendranath et al [246] comptent la RTT chez 85% des sujets où 105 sont porteurs de leucémies et de lymphomes d'HDK.

Il y a une faible utilisation de la RTT chez nos patients parce qu'aucun leucémiques n'a été irradié ni en cérébro-spinal ni en ICT et on n'a pas de tumeurs cérébrales. La RTT a concerné essentiellement les lymphomes d'HDK.

Aucun enfant n'a bénéficié d'une greffe de moelle osseuse.

4. Complications tardives

4.1. Complications cardiaques

4.1.1. Dysfonction systolodiastolique et valvulaire

Tableau 66 : Étude comparative de la cardiotoxicité

	Pein et al 2004 [42] France	Ramjaun et al 2015 [247] Canada	Armstrong et al 2015 [248] USA	Notre étude 2022
Nombre	205	333	1820	91
Âge moyen au diagnostic	5.7ans	8ans	NP	5.7ans
Type de cancer	Tumeurs solides	Tout Kc	Tout Kc	Tout KC
Doses moyennes anthracycline (mg/m²)	344 (40-600)	212	(1-600)	213 (52-480)
RTT associée (%)	52%	39%	42%	14%
Recul en années	18	15.8 (0.9-48)	22.6 (10.8-48.3)	9
Nombre de patients avec altération de la fonction systolique (%)	8.5%	14.7%	5.8%	4.4%
Altération de la fonction diastolique (%)	Aucune	Aucune	8.7%	Aucune
Atteinte valvulaire(%)	Aucune	6.1%	Aucune	1.1%
Dose seuil d'anthracyclines	<250	>250	NP	≥180
Impact de la RTT	Oui	NP	NP	Non
Influence du sexe	Non	NP	NP	Non
Influence du jeune âge au diagnostic	Oui	Oui	NP	Non

RTT=Radiothérapie

NP=non précisé

Pour nos patients avec dysfonction systolique il n'y avait pas de toxicité pour les doses d'anthracyclines $<100 \text{ mg/m}^2$. L'atteinte cardiaque est apparue à partir de 180 mg/m^2 et au-delà de 200 mg/m^2 mais la relation entre doses cumulées et dysfonction n'est pas significative ($p=0.412$).

Pour ce qui concerne la dysfonction systolique, notre étude retrouve une incidence se rapprochant de celle rapportée par Armstrong [248]. Ramjaun et al [247] et pour des doses moyennes d'anthracyclines similaires à notre étude rapportent 3 fois plus de dysfonctions systoliques. L'âge avancé de ses patients expliquerait cette différence.

Pein et al [42] retrouvent plus d'altération de la fraction d'éjection probablement due à l'utilisation de doses cumulatives d'anthracyclines plus importantes que dans notre série et un intervalle post thérapeutique plus long.

Nous n'avons pas objectivé de dysfonction diastolique tout comme Pein. Armstrong note des atteintes diastoliques liées au fait que la plupart des patients sont explorés après la seconde décennie de vie et ont été majoritairement exposés à la radiothérapie (un nombre significatif de lymphomes d' HDK dans la cohorte)

On note dans notre série que la dysfonction concerne 3 filles et un garçon mais sans valeur significative ($p=0.084$). La vulnérabilité des filles reste controversée. Pein et al ne trouve pas de différence entre les deux sexes. L'étude de Green et al [249] portant sur une large cohorte conclue que la défaillance cardiaque concernaient quatre fois plus le sexe féminin. Pour Kricher [250] elle concernait deux filles pour un garçon.

L'âge précoce lors de l'exposition aux anthracyclines ne paraît pas comme facteur de risque. En effet dans notre série on compte 28 enfants ayant reçu des doses $>250 \text{ mg/m}^2$ entre 0-4 ans mais aucune dysfonction systolo-diastolique n'est observée. Lipshultz et al [251] rapporte que le jeune âge lors du traitement avant l'âge de 4 ans est un facteur de risque significatif de dysfonctionnement cardiaque ultérieur en accord avec Ramjaun et Pein..

Aucun des 4 patients avec fonction systolique altérée n'a été exposé à la radiothérapie. Contrairement à la série de Pein et al, la RTT n'a pas eu d'influence sur l'apparition des complications cardiaques chez nos patients probablement dû au nombre restreint des sujets qui en ont bénéficié et le recul insuffisant.

Un de nos patients présente une IM par rétraction de la grande valve mitrale, Ramjaun note plus de valvulopathies en raison de l'âge avancé de ses patients et l'utilisation fréquente de la radiothérapie. La durée de l'intervalle entre la fin du traitement et le moment où les paramètres cardiaques ont été mesurés s'est révélée sans impact sur nos résultats.

4.1.2. Altération du strain longitudinal (remodelage cardiaque)

Tableau 67 : Étude comparative de l'altération du GLS chez les patients à fonction systolo-diastolique conservée

	Armstrong 2015 USA [248]	Christiansen 2016 Hollande [252]	Amedro 2022 France [253]	Ouabdessalem 2022 Algérie [254]	Notre étude 2022
Nombre de patients	1087	191	98	102	87
Âge moyen au diagnostic	NP	9.2±5.2	5.8±3.6	13.4±5.1	5.6±3.6
Type de cancer	Tout Kc	LA HDK LNH	Tout Kc	Tout Kc	LA HDK LNH TS
Doses moyennes en anthracyclines (mg/m²)	(1-600)	135 (40-485)	201 (92-310)	245±75 (90-550)	213 (52-480)
Fréquence d'utilisation de la RTT	42%	22%	14.3%	19.2%	14%
Âge moyen lors de l'exploration	31 (18-65)	30.8±7.5	10.8±3.6	25	16±4.2
Recul en années depuis la fin du TT	23 (10-48)	21.6±7.9	5.1±3.2	10.6±5.8	9.1±3.6
Altération du GLS Nombre de cas en %	28	27.7	19	32	47
Effets des doses cumulées d'anthracyclines	>300	>300	Dose modérée	non	>200
Rôle de la RTT	oui	Oui	non	non	Non
Influence du jeune âge lors du TT	NP	NP	non	non	Non
Influence du sexe féminin	Non étudié	Oui	non	non	Non

Kc=cancer

TS=tumeur solide

NP=non précisée

Parmi la population à fonction systolodiastolique intacte 47% ont un remodelage cardiaque attesté par une altération du GLS. Cette incidence est largement supérieure à celle retrouvée dans la littérature et qui oscille entre 28% et 32% [248, 252, 254].

Notre étude rejoint celle de Christiansen et al [252] et Armstrong et al [248] quant à l'influence des doses cumulatives croissantes des anthracyclines sur l'apparition du remodelage cardiaque. Ils soulignent l'impact négatif de la radiothérapie que nous ne retrouvons pas, probablement dû au fait que notre population est plus jeune avec un intervalle post thérapeutique plus court.

Notre étude présente des similitudes avec celle d'Amedro et al [253] de par la taille de l'échantillon, l'âge moyen au diagnostic et les doses moyennes d'anthracyclines. L'absence d'influence du sexe féminin ; du jeune âge d'exposition au traitement et de la radiothérapie sur le remodelage myocardique est compatible avec nos résultats.

La série plus récente présentée par Ouabdessalem [254] concernant une étude multicentrique portant sur les survivants d'un cancer de l'enfance de la région centre du pays note une altération du GLS moins fréquente que dans notre étude malgré un âge plus avancé des anciens patients explorés et des doses cumulées d'anthracyclines voisines de celles de notre série. En accord avec nos résultats Ouabdessalem ne retrouve pas d'association significative entre la baisse du GLS et l'âge au diagnostic ou le sexe.

4.2. Néphrotoxicité

4.2.1. Séquelles glomérulaires

Tableau 68 : Fonction glomérulaire, hypertension et protéinurie après néphrectomie chez les survivants de tumeurs de Wilms (étude comparative)

	Sperafico Italy 2014 [255]	Interiano et al USA 2015 [157]	Kostel bal et al turquie 2016 [256]	Notre étude 2022
Nombre de patients	15	75	50	28
Stade néphroblastome	I=8 II=7	I=41 II=33 III=1	I=21 II=13 III=11 IV=5	I=17 III=7 IV=2 V=2
Âge d'évaluation	18.3 ans	NP	NP	12.7 (7-20) ans
Recul en années	13.3	19.6 (10-32.8)	8.8 (2.3-35.4)	9.1 (5-19) ans
Chimiothérapie néphrotoxique associée(Nb)	0	0	0	3
RTT associée(Nb)	0	0	20	3
HTA(Nb)	0	6	2	0
Micro albuminurie(Nb)	0	5	2	2
DFG ml/mn/1.73m² (Nb)	>90=15	60-90=16 >90=59	>90=50	>90=28

RTT : radiothérapie

DFG : débit de filtration glomérulaire

Pour les séquelles glomérulaires notre étude note 2 cas de micro albuminurie mais aucune atteinte de la filtration. Aucun sujet ne présente des stigmates d'atteint tubulaire.

Les informations sur la fonction rénale à long terme chez les survivants de néphroblastomes restent relativement rares.

Des études antérieures ont fait état d'une apparition plus ou moins tardive de la microalbuminurie, d'hypertension et même une diminution du taux de filtration glomérulaire (largement due à l'utilisation de thérapies néphrotoxiques additionnelles, telles que la radiothérapie abdominale et les agents alkylants) [255].

Dans notre série on ne retrouve aucun cas de diminution du DFG mais deux cas de micro albuminurie. Sperafico et al [255] sur une série de 15 patients non irradiés et non exposés à des drogues néphrotoxiques et avec un recul moyen de 13.3 ans ne notent pas d'HTA ni d'altération de la fonction rénale ni de micro albuminurie.

Kostel Bal et al [256] sur une série plus importante et avec davantage de radiothérapie présentent des résultats similaires aux nôtres mais avec 2 cas d'HTA.

A l'opposé Interiano et al [157] et sur une série de 75 patients néphrectomisés non irradiés et non exposés à des drogues néphrotoxiques note 5 cas d'HTA, 5 cas de protéinurie et une baisse de la filtration glomérulaire chez 16 sujets dont 2 avec protéinurie. Ces résultats pourraient s'expliquer par la durée du recul plus longue dans cette étude. En effet une protéinurie ou une réduction du DFG a été observée avec des durées de suivi plus longues [256]. Ainsi Wikstad et al [257] ont constaté que chez les patients le DFG diminuait de manière significative dans le groupe ayant un suivi de 26 à 40 ans par rapport au groupe ayant un suivi de 7 à 15 ans. Les résultats de cet article indiquent qu'après une néphrectomie unilatérale 69 % des patients âgés de 40 à 50 ans, et 80 % des patients âgés de 50 à 60 ans présentaient une perte légère ou modérée de leur fonction rénale.

Dans une première étude publiée en 2013, Cozzi et al [258] ont rapporté une diminution significative du DFG chez les patients néphrectomisés au cours de la troisième décennie postopératoire par rapport aux témoins appariés selon l'âge.

Dans une deuxième en 2018 les mêmes auteurs [259] rapportent : « les patients qui survivent plus de 50 ans après une néphrectomie unilatérale peuvent présenter un DFG inférieur d'environ 50 % à celui observé dans la population générale d'âge similaire».

La question de la prévalence réelle de l'IRC (insuffisance rénale chronique) après une néphrectomie dans l'enfance, ne pourrait être déterminée que plusieurs décennies après l'intervention chirurgicale [260].

4.2.2. Fonction tubulaire.

On ne note d'hypomagnésémie chez aucun des patients traités par les sels de platine. Le nombre restreint (13/120) de ces patients et le caractère réversible de la fuite tubulaire du magnésium rapportée par plusieurs études [141] pourrait expliquer ces résultats.

Il n'y a pas d'anomalies de la réabsorption du phosphore pour ceux traités par l'ifosfamide (3/120) mais le chiffre restreint ne permet pas de tirer des conclusions valables.

4.3. Fertilité

4.3.1. Fertilité féminine

Tableau 69 : Taux d'AMH selon les doses d'alkylants (étude comparative).

Étude et effectif	Âge au Dg	Âge d'évaluation	Dg	Alkylants	AMH
Notre étude Nb=20	6.7 (1-16)	15 (7-23)	Tout Kc	Endoxan 5.8 g/m ² (0,3-17.7) Ifosfamide: 48.5g/m ² (32-65) Procarbazine + endoxan:	normale BASSE (1/2) normale
Teinturier et al Nb=105 [261] France	9.3 (0.04-17.7)	25 (17-40.7)	Tout Kc	Endoxan 4.6g/m ² (1-22) Ifosfamide 48g/m ² (3-104) Procarbazine 3g/m ² (0.9-3.1)	normale normale basse
Charpentier et al Nb=66 [262] Canada	11.9 (1.8-17.3)	23.3 (18.2-34.2)	Tout Kc	Alkylants 3 g/m ² procarbazine	basse 34.8% (4 fois plus avec la Procarbazine)

Dg=diagnostic

Kc=cancer

Comme dans l'étude menée par Teinturier et al [261] se référant aux mêmes courbes de référence que notre étude, les taux bas d'AMH ne semblent pas être liés à l'utilisation du cyclophosphamide même pour des doses supérieures à 10g/m².

Pour ces mêmes auteurs, des doses d'ifosfamide >100g/m² n'ont pas eu de répercussions sur les valeurs de l'AMH alors que nous observé 1cas d'AMH basse pour une dose moindre.

Pour Charpentier [262] la dose seuil de 1.43ng/ml prise en compte pour discriminer les taux bas d'AMH (<1.43) des taux normaux (>1.43) pourrait expliquer l'incidence élevée des taux bas de cette hormone même pour des doses modérées d'alkylants.

Elchuri et al [263] colligent 28.6% (14/49) de cas de baisse de l'AMH (<5^{ème} percentile) corrélé étroitement avec l'irradiation pelvienne et non aux doses cumulatives de cyclophosphamide.

Lunsford et al [264] rapportent 31 cas sur 58 étudiés soit 58% d'une population âgée de 9 à 25 ans avec une AMH pathologique. Cette cohorte compte des facteurs de haut risque qui expliquent ces résultats : l'irradiation pelvienne, l'irradiation corporelle totale et le conditionnement par de très fortes doses d'alkylants avant l'allogreffe.

Teinturier et Charpentier notent que la procarbazine a un impact négatif sur les valeurs de l'AMH. Notre effectif réduit à trois ne nous permet pas de tirer des conclusions valables.

4.3.2. Fertilité masculine

Tableau 70 : Alkylants et inhibine B (étude comparative).

Étude et effectif	Âge au diagnostic	Âge d'évaluation	Type de kc	Alkylants	Inhibine B basse
Notre étude Nb=45	6 ans (0-13 ans)	16 ans (7-28)	Tout kc	Dose moyenne de cyclophosphamide : 5.9 g/m ²	16/45 (35.5%)
				cyclophosphamide >10 g/m ²	6/6 (100%)
				Procarbazine : quelle que soit la dose	5/6 (83.3%)
J. van Casteren Pays bas al [265] Nb=221	5 ans (0-15)	23 ans (18-41)	Tout kc	Dose moyenne de cyclophosphamide : 4.8g/m ²	129/221 (59%)
				Cyclophosphamide ≥10g/m ²	26/27 (96.2%)
				Procarbazine quelle que soit la dose	15/15 (100%)

Kc= cancer

L'inhibine B est la seule forme active d'inhibine chez l'homme. Elle est produite par les cellules de Sertoli. Un grand nombre d'études ont décrit l'utilité de son dosage dans la détermination du dysfonctionnement de ces cellules [266, 267]. C'est un marqueur indirect de la spermatogénèse.

Pour une dose moyenne de cyclophosphamide à 5.9 g/m^2 , nous notons 35.5% de taux pathologique d'inhibine B alors que J.van casteren et al [265] et sur une plus grande série retrouve 59% et pour des doses moyennes moindre à 4.8g/m^2 .

Dans notre série comme celle de J.Van Casteren, la perturbation des taux d'inhibine est liée de façon significative aux doses cumulées élevées de cyclophosphamide ($>10 \text{ mg/m}^2$) et à l'utilisation de procarbazine.

Nos résultats portant sur les marqueurs humoraux de la fertilité sont conformes aux données de la littérature quant à la plus grande susceptibilité des gonades mâles aux agents alkylants par rapport aux gonades femelles. Cependant aucun pronostic définitif ne peut être avancé vu le jeune âge des patients et les possibilités de récupération souvent rapportés [268, 269].

4.4. Complications thyroïdiennes

Tableau 71 : Anomalies thyroïdiennes post radiques (étude comparative)

	NB	Âge exposition	Âge	Recul	Dose RTT	Diagnosti c	Anomalies thyroïdiennes
Notre série	24	8.4ans (3ans- 16ans)	18.9ans (12-25ans)	10.2ans (6- 17ans)	15- 40gy	HDK(22) LNH(1) Carcinome	Nodules: 9 (37.5%) Cancer: 1(4.1%) Hypothyroïdie: 1(4.1%)
Yu Furur Japon 2014-2018 [270]	39	0-16ans	22.4 (6-39ans)	Non précisé	3-24gy ICT	LA LNH HDK	Nodules: 27(69%) Cancer: 1(2.5%)
Caitlin 1987-2007 USA 255]	36	9.9ans (8mois- 18ans)		8 ans	12- 45gy ICT	LAL HDK TS CNS	Nodules: 17(47.2%) Cancer: 4(11.1%)
LI.Z 2007-2013 Londres al [271]	78	7.9ans	27.6ans	≥10ans	8,17gy	LAL LYMPHO ME Médullobl astome	Nodules: 46(59%) 15 supra cm Cancer: 1(1.2%) Hypothyroïdies:++
Brignardello Italie 2008 [272]	129	11.5ans (6mois- 19 ans)	25.1 (17.5- 43.8)	15.8 (6.1- 34.8)	Non précisé ICT	CNS LA HDK LNH Autres	Nodules : 35(27.1%) Dont 14 supra cm Cancer : 5(3.8%) dont 2 infra cm Hypothyroïdies : 37(28.6%)

TS : tumeurs solides.

Alors que la prévalence des nodules thyroïdiens détectés à l'échographie est de 0.5% à 5.1% dans la population générale d'enfants et d'adolescents [273] dans cette étude, nous avons identifié des nodules thyroïdiens chez 37.5% des survivants qui avaient des antécédents de radiothérapie impliquant la glande thyroïde .Ce chiffre est intermédiaire par rapport aux données de la littérature (27% à 69%). YU Furur note la plus grande incidence à 69%.

Nous avons pris en compte les nodules ≥ 0.4 cm et ayant eu recours à la cytoponction pour ceux dépassant le centimètre.

L'incidence de la malignité dans un nodule thyroïdien pédiatrique solitaire se situe entre 19 et 26,4 %, ce qui est supérieur à l'incidence de 5 % observée chez les adultes [274]. Nous avons pu vérifier le caractère malin d'un nodule chez une patiente.

Caitlin [275] note plus de cancer dans sa série probablement en raison de l'âge précoce d'exposition : 3 des 4 cas de néoplasies rapportés avaient moins de 30 mois lors du traitement

On note 1 cas d'hypothyroïdie post radique. Brignardello et al [272] et LI.Z et al [271] retrouvent plus d'hypothyroïdies en raison de l'irradiation cérébro-spinale et l'irradiation corporelle totale largement utilisées dans ces cohortes, ces deux facteurs connus comme facteurs aggravants d'hypothyroïdie.

A l'instar de l'étude de LI.Z [271] aucune différence significative n'a été notée en ce qui concerne l'influence de l'âge au diagnostic, le sexe et l'ancienneté de la maladie sur nos résultats.

4.5. Complications hépatiques

L'incidence de l'hépatite B dans notre série est de 12.5% pour une prévalence de 2.15 %-8 % dans la population générale. Dix patients étaient vaccinés mais leur état d'immunisation n'a pas été testé avant le début du traitement immunosuppresseur.

Les risques de ces infections varient d'un pays à l'autre en fonction de la fréquence des infections dans la population des donneurs et des techniques de dépistage du sang et des produits sanguins utilisée dans les différents pays.

La contamination du VHB par transfusion n'est plus d'actualité dans les pays développés mais son incidence reste élevée dans les pays à faibles revenus.

Au soudan considérée comme un pays hyper endémique pour l'hépatite B avec une prévalence 6.8%-26% Abdalla et al [276] retrouvent une incidence de 21.3% dans une population de 178 survivants dont seuls 19 (10.7%) sont vaccinés.

En Irak où la prévalence est de 3-4% ,Nada Ali Ahmed et al rapportent une incidence de 20.6% [172].

La généralisation de la vaccination a permis une nette régression des infections par le virus de l'hépatite B. Ainsi une étude Saoudienne en 1995 [277] retrouve une incidence de 6% mais une deuxième étude en 2011 [278] comptant 67% de sujets vaccinés retrouve une incidence de 1.2%.

Kebudi et al dans son étude en 2000 note une incidence de 10% [279]. Dans une autre série de 100 enfants traités entre 2010 et 2012 où 58% étaient immunisés [280] ils ne retrouvent aucun cas d'infection (0%) par le virus de l'hépatite B.

Les raisons de la prévalence élevée de l'infection par le VHB chez nos patients majoritairement vaccinés peuvent être expliquée par :

- La chimiothérapie qui joue un rôle important dans l'augmentation de la prévalence de l'infection par le VHB et le VHC par ses effets immunosuppresseurs qui entraînent une diminution du titre des anticorps acquis précédemment.

Sarper et al rapporte que dans son étude portant sur 59 enfants porteurs de leucémie aigüe 45 % (n=27) des patients étaient immunisés contre l'hépatite B, mais après la fin de la chimiothérapie intensive, la séropositivité n'a persisté que chez 28,8 % (n=17) [281].

Pour CHOI ET al les titres d'anticorps anti HBs avant et après la chimiothérapie suivis chez des enfants atteints de LAL montrent que 78,6 % des patients atteints de LAL ont perdu des niveaux protecteurs après la chimiothérapie [282].

Aucun de nos patients vaccinés n'a bénéficié d'une évaluation de son état d'immunisation post vaccinale avant le début de la chimiothérapie et il est donc difficile de tirer des conclusions quant au rôle négatif du traitement immunosuppresseur.

Pour les patients non vaccinés :

L'infection occulte par le VHB serait la principale cause d'infection par le VHB transmise par transfusion de sang [283].

Ce risque de transmission par transfusion sanguine du VHB semble être principalement lié à des dons de sang négatifs en antigène de surface du VHB (AgHBs), mais contenant des taux extrêmement faibles d'ADN viral potentiellement infectieux.

Cette transmission serait liée aux donneurs porteurs d'une hépatite B occulte est caractérisée par la détection des anticorps dirigés contre le noyau viral (AcHBc) dans 80% des cas.

Dans les pays développés le dépistage de l'AgHBs et du génome viral est maintenant appliqué sur les dons de sang et d'organes. Dans les zones de forte endémie où la recherche de l'anticorps anti-Hbc n'est pas systématique chez les donneurs de sang, il subsiste donc un risque résiduel de transmission par transfusion sanguine de l'infection au VHB [284].

Dans notre pays la recherche des anti Hbc n'est devenue obligatoire que depuis 2022 (arrêté du 02/01/2022)

4.6. Complications auditives

Tableau 72 : Déficiets auditifs et sels de platine (étude comparative)

	Einersson et al Suède [285]	B.Dean et al USA [286]	Clemens et al Pays bas [287]	Notre série
Effectif	15	99	451	13
Carboplatine Dose cumulée (Moyenne) mg/m ²	1000-3000 (2489)	370-20700 (3987)	(104-9436) (1884)	900-4800 (2376)
Incidence	0/6 0%	1/25 4%	19/112 17%	3/9 33%
Cisplatine Dose cumulée mg/m ²	180-820 575	(120-630) 391	45-950 480	212-400 309
Incidence	2/5 40%	27/47 57%	124 /276 45%	0/3 0%
Cisplatine carboplatine Dose cumulée mg/m ²	292-1917	400-1556	400-1700	212-3042
Incidence	1/4 25%	19/27 70%	47/63 75%	0/1 0%

On retrouve dans notre étude des déficits auditifs liés au carboplatine mais les données de la littérature sont contradictoires lorsqu'il s'agit de surdités au carboplatine à doses usuelles.

Clemens et al [193] ont objectivé des déficits pour des doses de carboplatine non myeloablatives chez 17% de ses patients alors qu'il est de 33% dans notre série.

Einarsson et al [285] notent des surdités liées à l'utilisation de cisplatyl ou à l'association cispltyl-carboplatine mais pas au carboplatine à doses usuelles.

Dans son étude B.Dean et al [286] sur 99 cas traités par sels de platine retrouvent 47 cas de surdité liée essentiellement au cisplatyl (27/47) ou l'association carbo cisplatyl (19/27). Le seul cas de surdité secondaire au carboplatine fait suite à son utilisation à dose myéloablatrice.

Pour Lambert et al [288] aucun des 150 enfants traités par le carboplatine n'a développé de perte auditive. Dans l'étude de Bertolini et al [199] les 24 enfants ayant reçu du carboplatine n'ont pas développé de déficit auditif.

Cette ototoxicité du carboplatine à doses usuelles dans notre série fait évoquer une éventuelle potentialisation par l'utilisation concomitante de médicaments ototoxiques type aminosides mais cette hypothèse ne peut être vérifiée.

4.7. Le retard statural

Chez les enfants traités par chimiothérapie conventionnelle sans irradiation cérébrale ni ICT la taille définitive n'est pas affectée [28].

On retrouve 9 cas de déficit statural. Il s'agit d'un retard par déficit en GH post radique.

Pour 2 autres cas il s'agit de causes connues non iatrogènes : 1 cas de retard de croissance intra utérin et un cas d'hypothyroïdie congénitale. Pour les 6 patients restants, la taille définitive étant atteinte, le bilan de l'axe somatotrope n'est plus de mise d'autant qu'ils ne présentent aucun facteur de risque d'atteinte hypophysaire.

Pour ces patients on ne note pas d'irradiation des membres ni d'irradiation vertébrale. Aucun de ces patients n'est concerné par l'hypothyroïdie post radique.

4.8. Cancers secondaires

Le risque est faible pour les patients traités dans les protocoles de chimiothérapie moderne, sans irradiation cérébrale. Les facteurs de risque sont en effet l'irradiation, les doses reçues d'inhibiteurs de topoisomérase, d'alkylants. La susceptibilité génétique joue un rôle certain [28].

4.8.1. Néoplasies post radiques

- Les principales tumeurs radio-induites sont des carcinomes thyroïdiens. Dans notre série on note un seul cas : carcinome thyroïdien post radique chez une patiente de 25 ans traitée à l'âge de 8 ans pour un lymphome d'HDK. Ce cancer secondaire est survenu 15 ans après exposition à une dose de 21 Gy, ce qui correspond à 4.1% l'ensemble des patients irradiés en cervical.

- Le risque de développer un cancer du sein peut être influencé essentiellement par l'âge au moment du traitement, la latence de suivi, la dose d'irradiation reçue et l'étendue du champ irradié.

Parmi les filles irradiées en médiastinale on compte 7 patientes âgées actuellement de plus de 19 ans et qui sont à haut risque de cancer du sein car elles ont reçu une irradiation en mantelet.

Dans l'étude de De Bruin al [289] les patientes traitées par RTT en mantelet ont eu un risque 2,7 fois plus élevé que ceux qui n'ont reçu qu'une RTT médiastinale. Pour Schaapveldet al [290] le risque de cancer du sein est plus faible chez les patientes traitées par radiothérapie en champ supra diaphragmatique n'incluant pas l'aisselle que chez celles exposées à l'irradiation en mantelet.

Quatre patientes ont un intervalle post thérapeutique de plus de 13 ans. Ibrahim et al.[291] ont indiqué que les cancers du sein surviennent après un intervalle médian de 17,7 ans après le traitement de la maladie (IC à 95 % : 15,2-18,6 ans ; intervalle de 12,2-21,6 ans).Le risque de cancer commence à augmenter 5 à 10 ans après le diagnostic de lymphome d'HDK et atteint le niveau le plus élevé après 15-19 ans de latence.

Trois patientes ont été traitées en phase vulnérable de la puberté. . La période pubertaire semble être une période particulièrement à risque. Une différence significative a été retrouvée lorsque la radiothérapie a eu lieu entre 12 et 16 ans par rapport à avant ou après :risque 6.7fois plus élevé [292]. On a exploré les patientes ayant atteint l'âge de 25 ans par échographie, à défaut de mammographie ou d'IRM. On n'a noté aucune anomalie.

Les recommandations pour le dépistage du cancer dans cette population ne sont pas consensuelles quant à l'âge de début du dépistage mais toutes s'accordent sur l'IRM comme meilleure modalité de dépistage. Les mammographies répétées apportent un supplément de rayonnement chez des sujets déjà irradiés. L'échographie est couplée à la mammographie comme imagerie d'appoint.

4.8.2. Néoplasies post chimiothérapie

Tableau 73 : LAM secondaires et Etoposide (étude comparative)

Etude	Nombre de cas de LAM	Doses cumulées moyennes d'étoposide en mg/m ²	Incidence
C H Pui et al USA [293]	17/209	4130-10500	4.9%
Vyas, C et al 1996-2015 Inde [294]	8/1285	2500	0.62%
Nichols C et al Inde [295]	2/538	1500—2000	0, 37%
J Pedersen-Bjergaard Danemark [296]	0/130	1500-2000	0%
Notre étude	0/56	1194	0%

Plusieurs rapports sur des enfants atteints de LAL et traités par les épipodophyllotoxines ont montré un risque relativement élevé de développer un LAM secondaire (risque cumulatif de 5 à 12 %) en utilisant des doses cumulatives élevées de ces agents (l'équivalent de 7 200 à 19 900 mg/m²). Les patients atteints de tumeurs germinales traités avec des doses cumulatives relativement faibles d'Etoposide (généralement 1,500-2,500 mg/m²) ont un faible risque de développer une LAM [297].

L'Etoposide a été utilisé chez 56 de nos patients avec une dose moyenne de 1.194g/m² et 5/56 ont eu une dose >2g/m² avec un maximum à 3.6g/m². On ne note aucun cas de LAM secondaire.

Pour des doses cumulées d'Etoposide équivalentes dans notre série et celle J Pedersen –Bjergaard et al [296] il n'y a aucun cas de leucémie chimio-induite alors que Nichols et al [295] et Vyas et al retrouvent respectivement une incidence de 0.37% et 0.62%. Pour ces deux derniers auteurs le nombre de patients est plus important que dans notre série et celle de J Pedersen –Bjergaard.

Pour C H Pui et al [293] l'incidence est plus élevée probablement en raison de doses cumulées plus importantes.

4.9. L'échec scolaire

On retrouve 28. % de difficultés scolaires dans une population sans tumeurs cérébrales ni irradiation crânienne. Ainsi les troubles neurocognitifs post RTT ne pourraient être la cause de ces difficultés.

Bonneau et al [234] notent 33% de redoublement de classe chez 148 patients mais où 7.4% et 8.4% avaient subi respectivement une chirurgie et une irradiation cérébrale.

La moitié des sujets avaient achevé leur traitement avant la scolarisation et l'absentéisme ne saurait être une explication possible à leur échec. L'absentéisme pourrait l'être pour les enfants malades déjà scolarisés car il s'agissait majoritairement de LAL et de LNH dont la prise en charge comporte des hospitalisations longues, répétées et une fatigue prolongée.

Concernant les survivants d'hémopathies nous avons objectivé un niveau scolaire meilleur pour les lymphomes d'HDK que pour les LNH et les leucémies. Une étude finlandaise [298] note également que les patients atteints de maladie de Hodgkin ont des résultats scolaires meilleurs que les patients atteints de LNH.

Les séquelles physiques et les handicaps visibles sont une cause fréquente d'abandon de l'école. C'était le cas d'un patient paraplégique avec troubles sphinctériens dans notre série.

L'importance du soutien parental dans la scolarité est primordiale mais pour bon nombre de parents l'attitude surprotectrice vis-à-vis de leur enfant qu'ils considèrent comme un rescapé ne motive pas ce dernier à être assidu à l'école.

DISCUSSION

Tableau 74 : Récapitulatif des séquelles post thérapeutiques selon le cancer initial

Séquelles	Nb de personnes examinées	L A L	H D K	L N H	N E P H R O	N E U R O	S A R C O M E	C A R C I N O M E	T G	H E P A T O	Total des séquelles
Cardio vasculaire											
Dysf(x) systolique	91			1	1	1	1				4
Valvulopathie	91		1								1
Remodelage	87	15	7	7	9	1		1		1	41
Endocrinienne											
Déficit en GH	1						1				1
Hypothyroïdie	24		1	1							2
Neoplasie thyroïdiennes											
Bénigne	24		8								8
Maligne	24		1								1
Rénales											
Microalbuminurie	28					2					2
Gonadiques											
Mâle	45	2	6	5		2	1				16
Femelle	22						1		1		2
Auditives	13					3	1	1			5
Esthétiques et fonctionnelles	120	1					1	1	1		4
Hépatites virales	120										
B		5		4	2	3					14
C											0
B et C		1									1

TG= tumeurs germinales.

V. Devenir des patients.

Au terme de ce travail les complications peuvent être classées ainsi :

- Troubles probables de la fertilité : 18/120 (15%).
- Des Complications définitives ayant justifié la mise en route de traitements à vie.
 - Dysfonction systolique : 4/120 (3%).
 - Hypothyroïdies : 2/120 (1.6%).
 - Déficit en GH : 1/120 (0.8%).
 - Hépatites virales B chroniques et hypertension portale : 7/120 (5.8%).
 - Incontinence sphinctérienne : 2/120 (1.6%).
- Des complications potentiellement évolutives imposant un renforcement de la surveillance.
 - Une valvulopathie légère : 1/120 (0.8%).
 - Altération du strain longitudinal : 41/120 (34.1%).
 - Microalbuminurie : 2/120 (1.6%).
 - Nodules thyroïdiens : 8/120 (6.6%).
 - Surdité légère : 4/120 (3%).
 - Infections hépatiques B (5.8%)
- Des patients actuellement sans séquelles mais nécessitant la poursuite du suivi quand on sait que certaines complications n'apparaissent qu'au-delà de la troisième décennie. Pour tous les survivants des fiches de suivi récapitulatives des différentes thérapies sont établies et servent de documents de base pour orienter les modalités et le rythme de surveillance.

VI. Projet de transition.

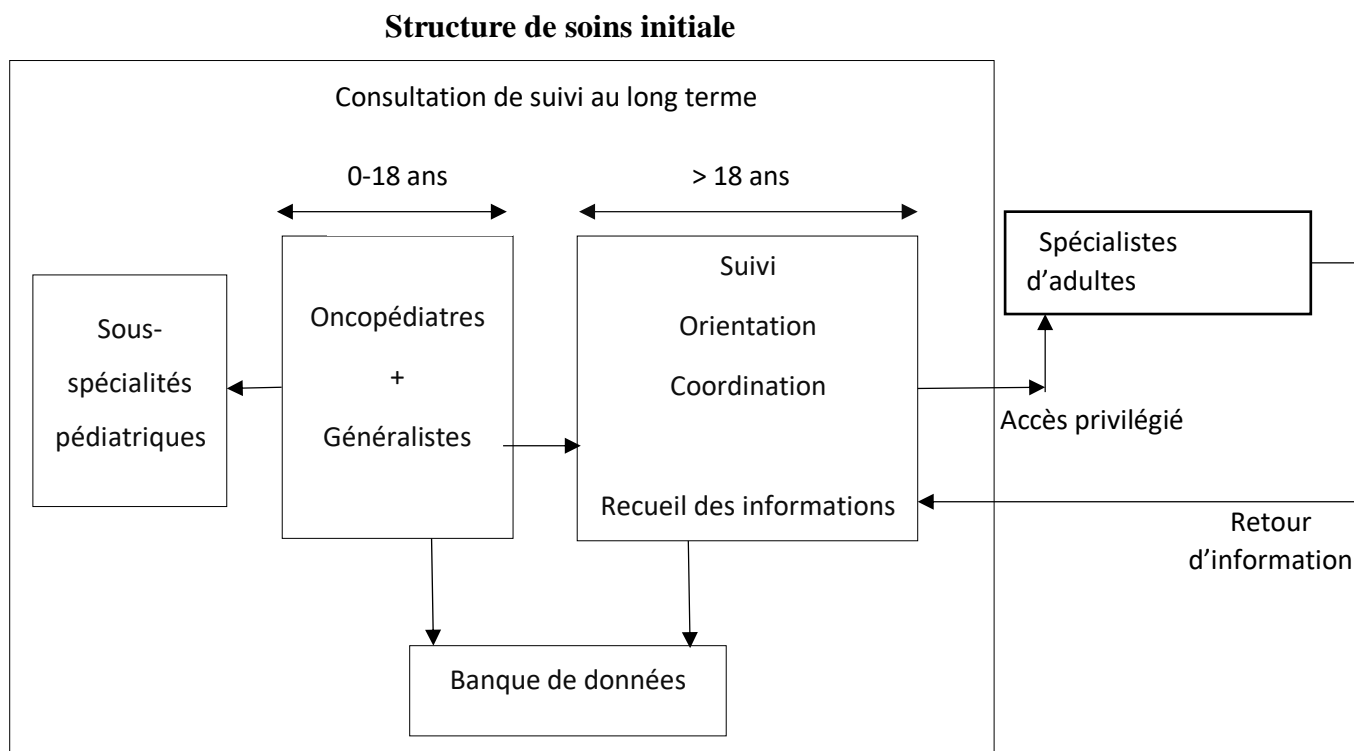


Figure 35 : Schéma de projet de transition.

Dans ce projet de transition, il s'agit d'intégrer le médecin généraliste dans la consultation de suivi. Après une formation préalable, il devrait pouvoir participer dans le suivi des patients à l'âge pédiatrique et prendre le relai quand le patient aura atteint l'âge adulte au niveau de la même institution.

Cette organisation restera un point de repère pour les patients et permet d'éviter le sentiment de dispersion, le médecin généraliste étant chargé des rendez-vous et de la coordination entre les différentes spécialités sollicitées. Il doit bénéficier d'un accès privilégié aux interlocuteurs spécialisés.

Cette organisation permettra de recueillir les données du suivi adulte dans la continuité du suivi pédiatrique antérieur et constituer ainsi une base de données indispensable à toute étude scientifique.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les progrès réalisés dans les stratégies de traitement des cancers de l'enfant ont permis d'améliorer considérablement les taux de survie et de guérison chez ces patients.

Au cours des dernières décennies, la recherche a permis de mettre en évidence des associations bien établies entre l'exposition à des thérapies spécifiques et leurs complications tardives.

Ainsi, les adultes " guéris " de cancers pédiatriques sont susceptibles de souffrir, tardivement, de pathologies secondaires graves ou invalidantes avec répercussions sur leur qualité de vie et leur insertion familiale et socioprofessionnelle.

L'enjeu est aujourd'hui de garantir une bonne qualité de vie à ces enfants guéris, devenus adultes, leur permettre d'atteindre leur plein potentiel et, dans la mesure du possible, de jouir de la même qualité de vie et des mêmes opportunités que les autres.

Un suivi spécifique s'impose. Il est nécessaire d'agir par le biais du dépistage et de la prévention.

Sur le parcours de soins il est possible d'agir en amont par :

La désescalade thérapeutique.

Une meilleure connaissance des séquelles des traitements et des risques de complications tardives a conduit à élaborer des stratégies thérapeutiques visant à limiter ces conséquences à long terme tout en maintenant des chances élevées de guérison. Ces stratégies visent :

- Une limitation des indications de radiothérapie (dose, champs, âge d'irradiation).
- L'abstention de la radiothérapie à chaque fois que possible telle qu'elle est proposée aux patients bons répondeurs sous chimiothérapie dans l'HDK et l'utilisation du MTX HD comme alternative à l'irradiation prophylactique du SNC.
- L'épargne en anthracyclines et en alkylants pour les cancers de bon pronostic.

Les innovations thérapeutiques.

- Les nouvelles techniques de radiothérapie permettent d'optimiser l'épargne des tissus sains tout en délivrant une dose optimale au niveau des sites tumoraux. La radiothérapie stéréotaxique ou la protonthérapie, permettent de réaliser des traitements avec une précision de l'ordre du millimètre.
- Les développements de la chirurgie mini-invasive diminuent la morbidité liée aux interventions.
- L'utilisation de nouveaux médicaments (thérapie ciblée, immunothérapie) nécessitent des explorations biopathologiques complexes des tumeurs. L'introduction des innovations thérapeutiques passe par l'étude préalable des aspects génétiques, moléculaires et immunitaires des cancers et ne sera possible que par l'amélioration et le développement de nos plateaux techniques et les outils diagnostiques.

La surveillance du statut vaccinal avant et au cours du traitement

Sur le parcours de soins il est possible d'agir en aval par :

- La mise en place d'une consultation dédiée au suivi au long cours dans toutes les unités d'oncologie pédiatrique.
- L'information du patient et de sa famille sur ses risques et ses besoins de soins pour développer son adhésion au suivi.
- La formation du personnel soignant.
- Le Partage des connaissances acquises sur les complications tardives avec les surspécialités pédiatriques (cardiologie, endocrinologie, pneumologie et autres) afin d'optimiser la prise en charge des diverses complications.
- Favoriser l'interaction avec les spécialistes d'adultes ayant une connaissance des effets à long terme des traitements reçus pour un cancer dans l'enfance.
- Encourager des surspécialités relatives au suivi au long cours telles que la cardio-oncologie.
- Créer à moyen terme la consultation de transition. Dans ce domaine, les expériences d'autres pays sont consultables dans la littérature scientifique et pourraient être utilisés comme un support de travail pour la conception d'un modèle adapté aux spécificités sociales et sanitaires de notre pays. Il est à enrichir régulièrement au fur et à mesure des retours d'expérience.
- Notre suggestion de transition a le mérite d'être un projet dans notre consultation de suivi au service de pédiatrie du CHU de Sétif. Il pourrait être le point de départ de la conception, de la mise en place et de la structure d'un dispositif très ambitieux avec une approche multidisciplinaire. L'assurance de la réussite s'obtient par la coordination de l'ensemble des professionnels de la santé et des parties prenantes. Les oncopédiatres doivent avoir une place particulière dans ce dispositif.
- Les complications et séquelles observées dans l'ensemble des dimensions de la personne (somatique, psychique, sociale, affective...) font l'objet de nombreuses publications dans différents pays. Cette déficience sera palliée grâce la collaboration entre les différents services d'oncologie pédiatrique du pays dans des études multicentriques et la création de nos propres cohortes.
- Ce dispositif doit s'articuler autour d'outils numériques. Le format numérique permet de rendre effectif l'accès à une information exhaustive et consultable à tout moment par le patient et les professionnels en charge de son suivi. Il autorise une meilleure gestion de l'information.
- Mise en place d'un registre des cancers de l'enfant comme plateforme d'observation de l'incidence et de la survie des cancers de l'ensemble de la population pédiatrique, base fondamentale à tout travail scientifique et à toute planification sanitaire dans le cadre de la prise en charge des cancers de l'enfant.

Maintien de la scolarité.

Il est très important que l'élève puisse maintenir le lien avec l'établissement scolaire. La continuité des apprentissages peut contribuer à l'amélioration de son état de santé. Il faudrait lui assurer les conditions favorables à la poursuite de sa scolarité. Il est impératif de mettre en place des dispositifs afin de maintenir la scolarisation pendant la maladie que ce soit durant l'hospitalisation (mise en place d'unités d'enseignement hospitalières) ou lors du retour à l'école grâce à des aménagements adaptés (pédagogiques, emploi du temps...).

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

BIBLIOGRAPHIE

1. Contant, P., et al., *Morbi-mortalité après guérison d'un cancer dans l'enfance : revue de la littérature*. Bulletin du Cancer, 2023. 110(2): p. 225-232.
2. Fresneau, B., et al., *Facteurs de risque et surveillance à long terme des complications cardiaques après traitement pour un cancer pendant l'enfance*. La Revue de Médecine Interne, 2016. 38.
3. Armenian, S.H., et al., *Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group*. Lancet Oncol, 2015. 16(3): p. e123-36.
4. pédiatrique, S.A.O.P.E.D, *Table ronde néphroblastome*. 2023: Ecole ESHRA, Alger.
5. pédiatrique, S.A.O.P.E.D, *Table ronde leucémie aiguës lymphoblastiques*. 2023: Ecole ESHRA, Alger.
6. Hamdi Cherif, M., et al., *Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986–2010: an observational study*. BMC Cancer, 2014. 14(1): p. 637.
7. S. Laouamri, L. Kara., *Registre des cancers Sétif*. 2023: Sétif.
8. Cancer, I.N.D., *La lutte contre les cancers pédiatriques en france : Enjeux, actions et perspectives*. 2022: France.
9. Service d'oncologie pédiatrique, H.d.e., CHRU de Nancy, *Les particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des principaux cancers de l'enfant*. la Revue du praticien, 2017: p. 381-8.
10. Yves Pérel , D.P., *Cancérologie de L'enfant*. 2017: Elsevier Masson.
11. Abadie, C., et al., *Oncogénétique en oncopédiatrie*. Archives de Pédiatrie, 2012. 19(8): p. 863-875.
12. Triarico, S., et al., *Hematological disorders in children with Down syndrome*. Expert Review of Hematology, 2022. 15(2): p. 127-135.
13. M. Poirée, N.S., *Cancers de l'enfant : particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques* in *Polycopié national de cancérologie*, U.d.o.-h. (Service de Pédiatrie, CHU Nice), Editor. 2006.
14. Lalonde, E., G. Wertheim, and M.M. Li, *Clinical Impact of Genomic Information in Pediatric Leukemia*. Front Pediatr, 2017. 5: p. 263.
15. Devarajan, P., et al., *Low renal toxicity of lipoplatin compared to cisplatin in animals*. Anticancer Res, 2004. 24(4): p. 2193-200.
16. Piolat, C., F. Lavrand, and S. Sarnacki, *Séquelles des chirurgies thoraco-abdomino-pelviennes réalisées pour tumeurs chez l'enfant*. Bulletin du Cancer, 2015. 102(7): p. 586-592.
17. Gebauer, J., et al., *Long-Term Endocrine and Metabolic Consequences of Cancer Treatment: A Systematic Review*. Endocrine Reviews, 2019. 40: p. 711.
18. Demoor-Goldschmidt, C. and V. Bernier, *Vers une amélioration de la qualité de vie après une radiothérapie réalisée dans l'enfance*. Bulletin du Cancer, 2015. 102(7): p. 674-683.
19. Claude, L. and A. Laprie, *Quelles contraintes pour quels organes à risque en radiothérapie chez l'enfant ?* Cancer/Radiothérapie, 2015. 19(6): p. 484-488.
20. Espenel, S., et al., *[Rare cancers and new radiotherapy techniques]*. Bull Cancer, 2015. 102(1): p. 105-12.
21. Howlader N, N.A., Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*. 2016, National Cancer Institute: Bethesda, MD.
22. Meadows, A.T., et al., *Oncogenesis and other late effects of cancer treatment in children*. Radiology, 1975. 114(1): p. 175-80.
23. Norsker, F.N., et al., *Late Effects in Childhood Cancer Survivors: Early Studies, Survivor Cohorts, and Significant Contributions to the Field of Late Effects*. Pediatr Clin North Am, 2020. 67(6): p. 1033-1049.
24. Institute, N.C. *Childhood Cancer Survivor Study: An Overview*. 2021; Available from: <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/ccss>.
25. Howell, C.R., et al., *Cohort Profile: The St. Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE) for paediatric cancer survivors*. Int J Epidemiol, 2021. 50(1): p. 39-49.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

26. Asdahl, P.H., et al., *The Adult Life After Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS) Study: Design and Characteristics*. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. 62(12): p. 2204-10.
27. Frobisher, C., et al., *Employment status and occupational level of adult survivors of childhood cancer in Great Britain: The British childhood cancer survivor study*. *Int J Cancer*, 2017. 140(12): p. 2678-2692.
28. Gérard, M. and T. Marie-Dominique, *Le suivi à long terme après traitement d'une leucémie aiguë de l'enfant : enjeux, acquis et perspectives*. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*, 2019. 22(2): p. 125-133.
29. Winther, J.F., et al., *Childhood cancer survivor cohorts in Europe*. *Acta Oncol*, 2015. 54(5): p. 655-68.
30. Seigneur, E., *La guérison et ses aléas en oncologie pédiatrique: revue de la littérature*. *Revue Francophone de Psycho-Oncologie*, 2004. 3(2): p. 83-90.
31. Armenian, S.H., et al., *Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention*. *J Clin Oncol*, 2018. 36(21): p. 2135-2144.
32. Armstrong, G.T., et al., *Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study*. *J Clin Oncol*, 2009. 27(14): p. 2328-38.
33. de Ville de Goyet, M., S. Moniotte, and B. Brichard, *Toxicité cardiaque des traitements du cancer chez l'enfant et l'adolescent*. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*, 2013. 1(2): p. 79-88.
34. Steven E Lipshultz, J.A.A., Rebecca E Scully, *Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer*. *HEART*, 2008.
35. Volkova, M. and R. Russell, 3rd, *Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment*. *Curr Cardiol Rev*, 2011. 7(4): p. 214-20.
36. Mulrooney, D.A., et al., *Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort*. *BMJ*, 2009. 339: p. b4606.
37. Sorensen, K., et al., *Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study*. *Cancer*, 2003. 97(8): p. 1991-8.
38. Hudson, M.M., et al., *Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors*. *J Clin Oncol*, 2007. 25(24): p. 3635-43.
39. Lipshultz, S.E., et al., *Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(12): p. 2629-36.
40. Charbonnel, C., *Rôle de l'échocardiographie dans le dépistage et le suivi de la dysfonction ventriculaire gauche chez des patients sous traitement anticancéreux*. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 2020. 69(5): p. 255-261.
41. Butel, T., et al., *Toxicités cardiaques des anthracyclines en oncologie pédiatrique : de la clinique à la pharmacogénétique*. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*, 2015. 3(2): p. 70-77.
42. Pein, F., et al., *Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy*. *Br J Cancer*, 2004. 91(1): p. 37-44.
43. van der Pal, H.J., et al., *High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors*. *J Clin Oncol*, 2012. 30(13): p. 1429-37.
44. Lipshultz, S.E., et al., *Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer*. *N Engl J Med*, 1995. 332(26): p. 1738-43.
45. Silber, J.H., et al., *Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls*. *Med Pediatr Oncol*, 1993. 21(7): p. 477-9.
46. Sadurska, E., *Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors*. *Pediatr Cardiol*, 2015. 36(6): p. 1112-9.
47. Chow, E.J., et al., *Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment*. *Cardiovasc Res*, 2019. 115(5): p. 922-934.
48. Ribeiro, M., et al., *La cardio-oncologie : l'essor biochimique et moléculaire d'un champ de recherche translationnel prometteur*. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*, 2016. 2016.
49. Delemasure, S., et al., *Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines : approche fondamentale des mécanismes mis en jeu ; relations avec les données cliniques*. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 2006. 55(2): p. 104-112.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

50. Nelson-Veniard, M. and J.-B. Thambo, *Cardiotoxicité des chimiothérapies chez l'enfant : type, dépistage et prévention*. Bulletin du Cancer, 2015. 102(7): p. 622-626.
51. Levitt, G., et al., *Cardiac or cardiopulmonary transplantation in childhood cancer survivors: an increasing need?* Eur J Cancer, 2009. 45(17): p. 3027-34.
52. Lipshultz, S.E., et al., *Long-term Cardiovascular Toxicity in Children, Adolescents, and Young Adults Who Receive Cancer Therapy: Pathophysiology, Course, Monitoring, Management, Prevention, and Research Directions*. Circulation, 2013. 128(17): p. 1927-1995.
53. Donatiello, C., *La toxicité cardiaque des anthracyclines dans le traitement des tumeurs de l'enfant*. 2002.
54. Siaravas, K.C., C.S. Katsouras, and C. Sioka, *Radiation Treatment Mechanisms of Cardiotoxicity: A Systematic Review*. Int J Mol Sci, 2023. 24(7).
55. Adams, M.J. and S.E. Lipshultz, *Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention*. Pediatr Blood Cancer, 2005. 44(7): p. 600-6.
56. Veinot, J.P. and W.D. Edwards, *Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases*. Hum Pathol, 1996. 27(8): p. 766-73.
57. Joensuu, H. *Myocardial Infarction after Irradiation in Hodgkin's Disease: A Review*. in *Acute and Long-Term Side-Effects of Radiotherapy*. 1993. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
58. Mancilla, T.R., B. Iskra, and G.J. Aune, *Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Children*. Compr Physiol, 2019. 9(3): p. 905-931.
59. Ryan, T.D., R. Nagarajan, and J. Godown, *Cardiovascular Toxicities in Pediatric Cancer Survivors*. Cardiol Clin, 2019. 37(4): p. 533-544.
60. Bijmens, B., et al., *Myocardial motion and deformation: What does it tell us and how does it relate to function?* Fetal Diagn Ther, 2012. 32(1-2): p. 5-16.
61. Corella Aznar, E.G., et al., *Use of speckle tracking in the evaluation of late subclinical myocardial damage in survivors of childhood acute leukaemia*. The international journal of cardiovascular imaging, 2018. 34(9): p. 1373-1381.
62. Garg, V. and G. Vorobiof, *Echocardiography and Alternative Cardiac Imaging Strategies for Long-Term Cardiotoxicity Surveillance of Cancer Survivors Treated with Chemotherapy and/or Radiation Exposure*. Curr Oncol Rep, 2016. 18(8): p. 52.
63. Jordan, J.H. and W.G. Hundley, *MRI of Cardiotoxicity*. Cardiol Clin, 2019. 37(4): p. 429-439.
64. Lipshultz, S.E., et al., *Cardiotoxicity and cardioprotection in childhood cancer*. Acta Haematol, 2014. 132(3-4): p. 391-9.
65. Chemaitilly, W., et al., *Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors*. J Clin Oncol, 2018. 36(21): p. 2153-2159.
66. Mostoufi-Moab, S., et al., *Endocrine Abnormalities in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol, 2016. 34(27): p. 3240-7.
67. Rose, S.R., et al., *Late endocrine effects of childhood cancer*. Nat Rev Endocrinol, 2016. 12(6): p. 319-36.
68. Chemaitilly, W., et al., *Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study*. J Clin Oncol, 2015. 33(5): p. 492-500.
69. Clement, S.C., et al., *Prevalence and Risk Factors of Early Endocrine Disorders in Childhood Brain Tumor Survivors: A Nationwide, Multicenter Study*. J Clin Oncol, 2016. 34(36): p. 4362-4370.
70. Clement, S.C., et al., *Prevalence and Risk Factors of Early Endocrine Disorders in Childhood Brain Tumor Survivors: A Nationwide, Multicenter Study*. Journal of Clinical Oncology, 2016. 34(36): p. 4362-4370.
71. Sfeir, J.G., et al., *Diagnosis of GH Deficiency as a Late Effect of Radiotherapy in Survivors of Childhood Cancers*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. 103(8): p. 2785-2793.
72. Thomas-Teinturier, C. and S. Salenave, *Séquelles endocriniennes après traitement d'un cancer pédiatrique : de l'enfance à l'âge adulte*. Bulletin du Cancer, 2015. 102.
73. Chemaitilly, W. and C.A. Sklar, *Childhood Cancer Treatments and Associated Endocrine Late Effects: A Concise Guide for the Pediatric Endocrinologist*. Horm Res Paediatr, 2019. 91(2): p. 74-82.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

74. Clayton, P.E. and S.M. Shalet, *Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency*. J Pediatr, 1991. 118(2): p. 226-8.
75. Darzy, K.H., *Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2009. 5(2): p. 88-99.
76. Brennan, B.M. and S.M. Shalet, *Endocrine late effects after bone marrow transplant*. Br J Haematol, 2002. 118(1): p. 58-66.
77. Lugat, A., et al., *Effets secondaires endocriniens de la radiothérapie : diagnostic, prévention et traitements*. Cancer/Radiothérapie, 2022. 26(8): p. 1078-1089.
78. Brougham, M.F., C.J. Kelnar, and W.H. Wallace, *The late endocrine effects of childhood cancer treatment*. Pediatr Rehabil, 2002. 5(4): p. 191-201.
79. Society, G.H.R., *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(11): p. 3990-3.
80. Leroy, C., C. Cortet-Rudelli, and R. Desailoud, *[Endocrine consequences in young adult survivors of childhood cancer treatment]*. Ann Endocrinol (Paris), 2015. 76(6 Suppl 1): p. S29-38.
81. Nandagopal, R., et al., *Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group*. Horm Res, 2008. 69(2): p. 65-74.
82. Chemaitilly, W. and M.M. Hudson, *Update on endocrine and metabolic therapy-related late effects observed in survivors of childhood neoplasia*. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 2014. 21(1): p. 71-76.
83. Chanson P , Y.J., *Insuffisance ante-hypophysaire chez l'adulte. Diagnostic*. 2007.
84. Van Santen, H.M., et al., *Hypogonadism in Children with a Previous History of Cancer: Endocrine Management and Follow-Up*. Horm Res Paediatr, 2019. 91(2): p. 93-103.
85. Ogilvy-Stuart, A.L., P.E. Clayton, and S.M. Shalet, *Cranial irradiation and early puberty*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994. 78(6): p. 1282-1286.
86. Armstrong, G.T., et al., *Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Cancer, 2009. 115(11): p. 2562-70.
87. Board, P.P.T.E. *Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®)—Health Professional Version*. 2023; Available from: <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/late-effects-hp-pdq>.
88. Milano, M., et al., *Primary Hypothyroidism in Childhood Cancer Survivors Treated With Radiation Therapy: A PENTEC Comprehensive Review*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2021.
89. Inskip, P.D., et al., *Hypothyroidism after Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Radiat Res, 2018. 190(2): p. 117-132.
90. Quach, A., et al., *Thyroid and hepatic function after high-dose 131 I-metaiodobenzylguanidine (131 I-MIBG) therapy for neuroblastoma*. Pediatr Blood Cancer, 2011. 56(2): p. 191-201.
91. Vrooman, L.M., et al., *Survival and Late Effects after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancy at Less than Three Years of Age*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. 23(8): p. 1327-1334.
92. Felicetti, F., et al., *Endocrine late effects after total body irradiation in patients who received hematopoietic cell transplantation during childhood: a retrospective study from a single institution*. J Cancer Res Clin Oncol, 2011. 137(9): p. 1343-8.
93. Sofi e de Fine Licht, J.F.W., Thorgerdur Gudmundsdottir, Anna Sällfors Holmqvist, Trine Gade Bonnesen, Peter Haubjerg Asdahl,, *Hospital contacts for endocrine disorders in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALiCCS): a population-based cohort study*. LANCET, 2014.
94. Iglesias, M.L., et al., *Radiation exposure and thyroid cancer: a review*. Arch Endocrinol Metab, 2017. 61(2): p. 180-187.
95. Haddy, N., et al., *Thyroid adenomas after solid cancer in childhood*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. 84(2): p. e209-15.
96. Kovalchik, S.A., et al., *Absolute risk prediction of second primary thyroid cancer among 5-year survivors of childhood cancer*. J Clin Oncol, 2013. 31(1): p. 119-27.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

97. Keegan, T.H.M., et al., *Second Primary Malignant Neoplasms and Survival in Adolescent and Young Adult Cancer Survivors*. JAMA Oncol, 2017. 3(11): p. 1554-1557.
98. Wallace, W.H., L. Thompson, and R.A. Anderson, *Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance*. BMJ, 2013. 346: p. f1190.
99. Bhatia, S., et al., *Collaborative Research in Childhood Cancer Survivorship: The Current Landscape*. J Clin Oncol, 2015. 33(27): p. 3055-64.
100. Oeffinger, K.C., et al., *Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol, 2003. 21(7): p. 1359-65.
101. Teixeira, J.F.C., et al., *The influence of antineoplastic treatment on the weight of survivors of childhood cancer*. Jornal de Pediatria, 2016. 92(6): p. 559-566.
102. Ness, K.K. and J.G. Gurney, *Adverse late effects of childhood cancer and its treatment on health and performance*. Annu Rev Public Health, 2007. 28: p. 279-302.
103. Lega, I.C., et al., *Diabetes Risk in Childhood Cancer Survivors: A Population-Based Study*. Can J Diabetes, 2018. 42(5): p. 533-539.
104. Teinturier, C., et al., *Diabetes mellitus after abdominal radiation therapy*. Lancet, 1995. 346(8975): p. 633-4.
105. Barnea, D., et al., *Obesity and Metabolic Disease After Childhood Cancer*. Oncology (Williston Park), 2015. 29(11): p. 849-55.
106. de Vathaire, F., et al., *Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study*. Lancet Oncol, 2012. 13(10): p. 1002-10.
107. van Nimwegen, F.A., et al., *Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma*. J Clin Oncol, 2014. 32(29): p. 3257-63.
108. Poonsombudlert, K. and N. Limpruttidham, *Total Body Irradiation and Risk of Diabetes Mellitus; A Meta-Analysis*. Asian Pac J Cancer Prev, 2019. 20(3): p. 885-891.
109. Oudin, C., et al., *Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in adults from the French childhood leukemia survivors' cohort: a comparison with controls from the French population*. Haematologica, 2018. 103(4): p. 645-654.
110. Wallace, W.H., R.A. Anderson, and D.S. Irvine, *Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?* Lancet Oncol, 2005. 6(4): p. 209-18.
111. van Dorp, W., et al., *Reproductive Function and Outcomes in Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Review*. J Clin Oncol, 2018. 36(21): p. 2169-2180.
112. Rousset-Jablonski, C., et al., *Fonction gonadique et fertilité après traitement pour un cancer dans l'enfance ou l'adolescence : évaluation et prise en charge*. Bulletin du Cancer, 2015. 102(7): p. 602-611.
113. Signorello, L.B., et al., *Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children*. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(20): p. 1453-61.
114. Wallace, W.H., *Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults*. Cancer, 2011. 117(10 Suppl): p. 2301-10.
115. de Lambert, G., et al., *La préservation de la fertilité dans les cancers de l'enfant*. Bulletin du Cancer, 2015. 102(5): p. 436-442.
116. Anderson, R.A. and W.H.B. Wallace, *Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer*. Fertility and Sterility, 2013. 99(6): p. 1469-1475.
117. Mazon, R., et al., *Impact de la radiothérapie sur la fertilité féminine*. Bulletin du Cancer, 2015. 102(5): p. 470-476.
118. van der Kooij, A.L.F., et al., *Changes in Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B in Children Treated for Cancer*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2019. 8(3): p. 281-290.
119. Thomas-Teinturier, C., et al., *Fonction ovarienne après traitement d'un cancer dans l'enfance*. Archives de Pédiatrie, 2012. 19: p. H50-H51.
120. Ferté-Delbende, C., et al., *[Evaluation of the ovarian reserve]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2010. 39(8 Suppl 2): p. S27-33.
121. Vern-Gross, T.Z., et al., *Fertility in childhood cancer survivors following cranial irradiation for primary central nervous system and skull base tumors*. Radiother Oncol, 2015. 117(2): p. 195-205.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

122. George, S.A., et al., *Early Detection of Ovarian Dysfunction by Anti-Mullerian Hormone in Adolescent and Young Adult-Aged Survivors of Childhood Cancer*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2019. 8(1): p. 18-25.
123. Kelsey, T.W., et al., *A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause*. PLoS One, 2011. 6(7): p. e22024.
124. Torella, M., et al., *Serum Anti-Müllerian Hormone Levels and Risk of Premature Ovarian Insufficiency in Female Childhood Cancer Survivors: Systematic Review and Network Meta-Analysis*. Cancers (Basel), 2021. 13(24).
125. Hansen, K.R., et al., *Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number*. Fertility and Sterility, 2011. 95(1): p. 170-175.
126. van den Berg, M.H., et al., *Long-term effects of childhood cancer treatment on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve*. Hum Reprod, 2018. 33(8): p. 1474-1488.
127. Brougham, M.F., et al., *Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(6): p. 2059-67.
128. Goossens, E., et al., *Fertility preservation in boys: recent developments and new insights †*. Human Reproduction Open, 2020. 2020(3).
129. Chemes, H.E., *Infancy is not a quiescent period of testicular development*. Int J Androl, 2001. 24(1): p. 2-7.
130. Chaput, L., et al., *Préservation de la fertilité en cancérologie*. Bulletin du Cancer, 2018. 105(1): p. 99-110.
131. Gerl, A., et al., *The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors*. Cancer, 2001. 91(7): p. 1297-303.
132. Rowley, M.J., et al., *Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis*. Radiat Res, 1974. 59(3): p. 665-78.
133. Skinner, R., et al., *Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium*. Lancet Oncol, 2017. 18(2): p. e75-e90.
134. Iazard, M.A., *Leydig cell function and radiation: a review of the literature*. Radiotherapy and Oncology, 1995. 34(1): p. 1-8.
135. Stukenborg, J.B., et al., *Cancer treatment in childhood and testicular function: the importance of the somatic environment*. Endocr Connect, 2018. 7(2): p. R69-R87.
136. Knijnenburg, S., et al., *Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer*. The Cochrane database of systematic reviews, 2013. 10: p. CD008944.
137. Kiaunytė, S., et al., *Chemotherapy induced kidney and urinary tract related complications: A study in the Department of Pediatric Oncology and Hematology*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022. 153: p. 113316.
138. Mulder, R.L., et al., *Glomerular function time trends in long-term survivors of childhood cancer: a longitudinal study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013. 22(10): p. 1736-46.
139. Sudour-Bonnange, H., et al., *Complications rénales à long terme chez les patients traités pour un cancer dans l'enfance*. Bulletin du Cancer, 2015. 102(7): p. 627-635.
140. Oberlin, O., et al., *Long-term evaluation of Ifosfamide-related nephrotoxicity in children*. J Clin Oncol, 2009. 27(32): p. 5350-5.
141. Stöhr, W., et al., *Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system*. Pediatr Blood Cancer, 2007. 48(2): p. 140-7.
142. Kooijmans, E.C., et al., *Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 3(3): p. CD008944.
143. Skinner, R., et al., *Glomerular toxicity persists 10 years after ifosfamide treatment in childhood and is not predictable by age or dose*. Pediatr Blood Cancer, 2010. 54(7): p. 983-9.
144. Kooijmans, E.C.M., et al., *Long-Term Tubular Dysfunction in Childhood Cancer Survivors; DCCSS-LATER 2 Renal Study*. Cancers (Basel), 2022. 14(11).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

145. Néphrologie, G.d.t.d.I.S.d., *Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique*. Néphrologie & Thérapeutique, 2009. 5(4): p. 302-305.
146. Fels, L.M., et al., *Evaluation of late nephrotoxicity in long-term survivors of Hodgkin's disease*. Oncology, 1996. 53(1): p. 73-8.
147. Ho, P.T., et al., *A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults*. Cancer, 1995. 76(12): p. 2557-64.
148. Loebstein, R., et al., *Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children*. J Clin Pharmacol, 1999. 39(5): p. 454-61.
149. Aurore, I., *Étude rétrospective de la toxicité du cisplatine comparée à celle de l'oxaliplatine ou du carboplatine en association avec la cytarabine et la dexaméthasone dans les lymphomes*, in *FACULTE DE MEDECINE DE TOURS*. 2013, UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS.
150. Brock, P.R., et al., *Partial reversibility of cisplatin nephrotoxicity in children*. J Pediatr, 1991. 118(4 Pt 1): p. 531-4.
151. Jones, D.P., et al., *Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group*. Pediatr Blood Cancer, 2008. 51(6): p. 724-31.
152. Skinner, R., *Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance*. Pediatr Nephrol, 2018. 33(2): p. 215-225.
153. Hempel, L., et al., *Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function*. Medical and Pediatric Oncology, 2003. 40(6): p. 348-354.
154. Widemann, B.C., et al., *High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma*. Cancer, 2004. 100(10): p. 2222-32.
155. Bailey, S., et al., *Nephrotoxicity in survivors of Wilms' tumours in the North of England*. Br J Cancer, 2002. 87(10): p. 1092-8.
156. Schiavetti, A., et al., *Long-term renal function in unilateral non-syndromic renal tumor survivors treated according to International Society of Pediatric Oncology protocols*. Pediatr Blood Cancer, 2015. 62(9): p. 1637-44.
157. Interiano, R.B., et al., *Renal function in survivors of nonsyndromic Wilms tumor treated with unilateral radical nephrectomy*. Cancer, 2015. 121(14): p. 2449-56.
158. Kern, A.J.M., et al., *Impact of nephrectomy on long-term renal function in non-syndromic children treated for unifocal Wilms tumor*. Journal of Pediatric Urology, 2014. 10(4): p. 662-666.
159. Klaus, R., M. Niyazi, and B. Lange-Sperandio, *Radiation-induced kidney toxicity: Molecular and cellular pathogenesis*. Radiation oncology, 2021. 16(1): p. 1-11.
160. Cohen, E.P. and M.E. Robbins, *Radiation nephropathy*. Semin Nephrol, 2003. 23(5): p. 486-99.
161. Stotter, B.R., C. Chan, and R. Chanchlani, *Late Kidney Effects of Childhood Cancer and Cancer Therapies*. Adv Chronic Kidney Dis, 2021. 28(5): p. 490-501 e1.
162. Latoch, E., et al., *Urinary Beta-2-Microglobulin and Late Nephrotoxicity in Childhood Cancer Survivors*. J Clin Med, 2021. 10(22).
163. Goldsby, R., et al., *Survivors of childhood cancer have increased risk of gastrointestinal complications later in life*. Gastroenterology, 2011. 140(5): p. 1464-71 e1.
164. Martin, V., *Complications à long terme de l'irradiation de l'abdomen en totalité chez les enfants atteints de cancer*, in *Faculté de Médecine*. 2015, UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES.
165. Wolfgang Dörr, R.E.-C., Jörg S Zimmermann, *Normal tissue reactions in radiotherapy and oncology*. Frontiers of Radiation Therapy and Oncology, ed. W.H. John L. Meyer. Vol. 37. 2000, Marburg, Germany: KARGER.
166. Bölling, T., N. Willich, and I. Ernst, *Late effects of abdominal irradiation in children: a review of the literature*. Anticancer Res, 2010. 30(1): p. 227-31.
167. Di Fiore, F. and E. Van Cutsem, *Acute and long-term gastrointestinal consequences of chemotherapy*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009. 23(1): p. 113-24.
168. Daniel Green, H.W., *Late Effects of Childhood Cancer*. 1st Edition ed. 2003.
169. Ehrhardt, M.J., R. Skinner, and S.M. Castellino, *Renal and Hepatic Health After Childhood Cancer*. Pediatr Clin North Am, 2020. 67(6): p. 1203-1217.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

170. Castellino, S., et al., *Hepato-biliary late effects in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Children's Oncology Group*. *Pediatr Blood Cancer*, 2010. 54(5): p. 663-9.
171. Sevinir, B., et al., *Increased risk of chronic hepatitis in children with cancer*. *Med Pediatr Oncol*, 2003. 40(2): p. 104-10.
172. Nada Ali Ahmed AL-Ali, T.N.A.-K., *Seroprevalance of Hepatitis B&C In Pediatric Malignancies*. *Iraqi Postgraduate Medical Journal*, 2014. 13(2): p. 262-267.
173. Hewitt, M., S.L. Weiner, and J.V. Simone, *Childhood Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life*. 2003, Washington DC: 2003 by the National Academy of Sciences.
174. El-Raziky, M.S., et al., *Natural history and response to treatment of HCV infection among Egyptian survivors of childhood malignancy*. *Pediatr Hematol Oncol*, 2015. 32(2): p. 138-45.
175. Castellino, S., et al., *The epidemiology of chronic hepatitis C infection in survivors of childhood cancer: an update of the St Jude Children's Research Hospital hepatitis C seropositive cohort*. *Blood*, 2004. 103(7): p. 2460-6.
176. Wasilewska, E., et al., *Impairment of lung diffusion capacity-a new consequence in the long-term childhood leukaemia survivors*. *Ann Hematol*, 2019. 98(9): p. 2103-2110.
177. Armenian, S.H., et al., *Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer*. *J Clin Oncol*, 2015. 33(14): p. 1592-600.
178. Kasteler, R., et al., *Long-term pulmonary disease among Swiss childhood cancer survivors*. *Pediatr Blood Cancer*, 2018. 65(1).
179. Dhakal, S., et al., *Pulmonary Effects of Antineoplastic Therapy*. 2015, *Survivors of Childhood and Adolescent Cancer*. .
180. Huang, T.T., et al., *Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer: a systematic review*. *Chest*, 2011. 140(4): p. 881-901.
181. De, A., et al., *Pulmonary function abnormalities in childhood cancer survivors treated with bleomycin*. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(9): p. 1679-84.
182. Zorzi, A.P., et al., *Bleomycin-associated Lung Toxicity in Childhood Cancer Survivors*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015. 37(8): p. e447-52.
183. Dietz, A.C., et al., *Risk and impact of pulmonary complications in survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *Cancer*, 2016. 122(23): p. 3687-3696.
184. Lohani, S., B.R. O'Driscoll, and A.A. Woodcock, *25-year study of lung fibrosis following carmustine therapy for brain tumor in childhood*. *Chest*, 2004. 126(3): p. 1007.
185. Khan, F., et al., *Impact of Respiratory Developmental Stage on Sensitivity to Late Effects of Radiation in Pediatric Cancer Survivors*. *Adv Radiat Oncol*, 2020. 5(3): p. 426-433.
186. Mertens, A.C., et al., *Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study*. *Cancer*, 2002. 95(11): p. 2431-41.
187. Skinner, R., R. Kaplan, and P.C. Nathan, *Renal and pulmonary late effects of cancer therapy*. *Semin Oncol*, 2013. 40(6): p. 757-73.
188. Nyilas, S., et al., *Inert Gas Washout in Bronchiolitis Obliterans Following Hematopoietic Cell Transplantation*. *Chest*, 2018. 154(1): p. 157-168.
189. Yoshihara, S., et al., *Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS), Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP), and Other Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2007. 13: p. 749-59.
190. Josephson, M.B. and S.B. Goldfarb, *Pulmonary complications of childhood cancers*. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2014. 8(5): p. 561-571.
191. Grewal, S., et al., *Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group*. *Pediatrics*, 2010. 125(4): p. e938-50.
192. Knight, K.R., D.F. Kraemer, and E.A. Neuwelt, *Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development*. *J Clin Oncol*, 2005. 23(34): p. 8588-96.
193. Clemens, E., et al., *Hearing loss after platinum treatment is irreversible in noncranial irradiated childhood cancer survivors*. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017. 34(2): p. 120-129.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

194. Meijer, A.J.M., et al., *The cumulative incidence of cisplatin-induced hearing loss in young children is higher and develops at an early stage during therapy compared with older children based on 2052 audiological assessments*. *Cancer*, 2022. 128(1): p. 169-179.
195. Li, Y., R.B. Womer, and J.H. Silber, *Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose*. *Eur J Cancer*, 2004. 40(16): p. 2445-51.
196. Warrier, R., et al., *Cisplatin and cranial irradiation-related hearing loss in children*. *Ochsner J*, 2012. 12(3): p. 191-6.
197. Brooks, B. and K. Knight, *Ototoxicity monitoring in children treated with platinum chemotherapy*. *Int J Audiol*, 2018. 57(sup4): p. S34-S40.
198. Lee, J.W., et al., *Clinical Practice Recommendations for the Management and Prevention of Cisplatin-Induced Hearing Loss Using Pharmacogenetic Markers*. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2016. 38(4): p. 423-431.
199. Bertolini, P., et al., *Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004. 26(10): p. 649-55.
200. Brennan-Jones, C.G., C. McMahan, and E.C. Van Dalen, *Cochrane corner: platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer*. *Int J Audiol*, 2019. 58(4): p. 181-184.
201. Strebel, S., et al., *Severity of hearing loss after platinum chemotherapy in childhood cancer survivors*. *Pediatr Blood Cancer*, 2022. 69(9): p. e29755.
202. Clemens, E., et al., *Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCare Consortium*. *Lancet Oncol*, 2019. 20(1): p. e29-e41.
203. Jin, H.Y. and J.A. Lee, *Low bone mineral density in children and adolescents with cancer*. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2020. 25(3): p. 137-144.
204. van Atteveld, J.E., et al., *Prediction of Low and Very Low Bone Mineral Density Among Adult Survivors of Childhood Cancer*. *J Clin Oncol*, 2019. 37(25): p. 2217-2225.
205. Mary, P., et al., *Les séquelles orthopédiques après tumeurs de l'appareil locomoteur*. *Bulletin du Cancer*, 2015. 102(7): p. 593-601.
206. Chotiarnwong, P. and E.V. McCloskey, *Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment*. *Nature Reviews Endocrinology*, 2020. 16(8): p. 437-447.
207. Ahn, M.B. and B.K. Suh, *Bone morbidity in pediatric acute lymphoblastic leukemia*. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2020. 25(1): p. 1-9.
208. Mostoufi-Moab, S., et al., *Longitudinal assessment of bone density and structure in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia without cranial radiation*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(10): p. 3584-92.
209. Marcucci, G., et al., *Bone health in childhood cancer: review of the literature and recommendations for the management of bone health in childhood cancer survivors*. *Ann Oncol*, 2019. 30(6): p. 908-920.
210. Mostoufi-Moab, S. and L.M. Ward, *Skeletal Morbidity in Children and Adolescents during and following Cancer Therapy*. *Horm Res Paediatr*, 2019. 91(2): p. 137-151.
211. Ward, L.M., et al., *Bone Morbidity and Recovery in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Six-Year Prospective Cohort Study*. *J Bone Miner Res*, 2018. 33(8): p. 1435-1443.
212. Casano-Sancho, P. and A.C. Izurieta-Pacheco, *Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors*. *Cancers*, 2022. 14(11): p. 2630.
213. Effinger, K.E., et al., *Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report*. *Support Care Cancer*, 2014. 22(7): p. 2009-19.
214. Raoul, G., et al., *Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire)*. *EMC - Stomatologie*, 2005. 1(4): p. 255-276.
215. Zichová, A., et al., *Subsequent neoplasms in childhood cancer survivors*. *Cancer Epidemiol*, 2020. 68: p. 101779.
216. Henderson, T.O., et al., *Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study*. *Ann Intern Med*, 2012. 156(11): p. 757-66, W-260.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

217. V. Bernier, e.l.m.d.C.r.d.l.S., *Que surveiller après radiothérapie chez l'enfant ?* Archives de pédiatrie, 2014. 4321(15001): p. 1-990.
218. Reulen, R.C., et al., *Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer.* JAMA, 2011. 305(22): p. 2311-9.
219. Sirvent, N., *Fin de chimiothérapie dans les hémopathies malignes, et après ?* Archives de pédiatrie, 2014. 4321(15001): p. 1-990.
220. Turcotte, L.M., et al., *Risk, Risk Factors, and Surveillance of Subsequent Malignant Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: A Review.* J Clin Oncol, 2018. 36(21): p. 2145-2152.
221. Demoor-Goldschmidt, C., *Effets iatrogènes à long terme de la radiothérapie dans l'enfance : prédiction de risque et dépistage.* 2019, Université Paris-Saclay.
222. Demoor-Goldschmidt, C., et al., *Tumeurs secondaires : incidence, facteurs de risque et recommandations de prévention.* Bulletin du Cancer, 2015. 102(7): p. 656-664.
223. Hewitt, M., S.L. Weiner, and J.V. Simone, *Childhood Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life.* Childhood Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life. 2003, Washington DC: 2003 by the National Academy of Sciences.
224. Inskip, P.D., et al., *Radiation-Related New Primary Solid Cancers in the Childhood Cancer Survivor Study: Comparative Radiation Dose Response and Modification of Treatment Effects.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 94(4): p. 800-7.
225. Neglia, J.P., et al., *New Primary Neoplasms of the Central Nervous System in Survivors of Childhood Cancer: a Report From the Childhood Cancer Survivor Study.* JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2006. 98(21): p. 1528-1537.
226. Taylor, A.J., et al., *Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study.* J Clin Oncol, 2010. 28(36): p. 5287-93.
227. Moskowitz, C.S., et al., *Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer.* J Clin Oncol, 2014. 32(21): p. 2217-23.
228. Galligan, A.J., *Childhood Cancer Survivorship and Long-Term Outcomes.* Adv Pediatr, 2017. 64(1): p. 133-169.
229. Inskip, P.D., *Thyroid cancer after radiotherapy for childhood cancer.* Med Pediatr Oncol, 2001. 36(5): p. 568-73.
230. Bhatti, P., et al., *Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study.* Radiat Res, 2010. 174(6): p. 741-52.
231. Meadows, A.T., et al., *Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort.* J Clin Oncol, 2009. 27(14): p. 2356-62.
232. Watt, T.C., et al., *Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study.* J Natl Cancer Inst, 2012. 104(16): p. 1240-50.
233. Bonneau, J., et al., *Scolarité et devenir social après un cancer dans l'enfance.* Bulletin du Cancer, 2015. 102(7): p. 691-697.
234. Bonneau, J., et al., *School performance of childhood cancer survivors: mind the teenagers!* J Pediatr, 2011. 158(1): p. 135-41.
235. Nagarajan, R., et al., *Education, employment, insurance, and marital status among 694 survivors of pediatric lower extremity bone tumors: a report from the childhood cancer survivor study.* Cancer, 2003. 97(10): p. 2554-64.
236. Hudson, M.M., et al., *Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer.* JAMA, 2013. 309(22): p. 2371-2381.
237. Oeffinger, K.C., et al., *Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer.* N Engl J Med, 2006. 355(15): p. 1572-82.
238. Berger, C., et al., *Les consultations de suivi à long terme après cancer dans l'enfance en France et en Europe.* Archives de Pédiatrie, 2014. 21(5, Supplement 1): p. 75-76.
239. Cancer, I.N.d., *Le suivi à long terme des adultes guéris d'un cancer traités durant l'enfance, l'adolescence ou la période de jeunes adultes / État des lieux et principes d'organisation.* 2023.
240. Pinson, L., *Le suivi à long terme des adultes guéris d'un cancer pédiatrique. État des lieux des connaissances et des pratiques en médecine générale. Enquête descriptive auprès des médecins*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- généralistes de Seine-Maritime et de l'Eure ayant au moins un adulte guéri d'un cancer pédiatrique dans sa patientèle.* 2019. p. 124.
241. Ginsberg, J.P., et al., *Delivering long-term follow-up care to pediatric cancer survivors: transitional care issues.* *Pediatr Blood Cancer*, 2006. 46(2): p. 169-73.
242. Seth, R., *The After Treatment Completion Card (ATCC): Medical passport for pediatric cancer survivors.* *Pediatric Hematology Oncology Journal*, 2019. 3.
243. Nordine, L., *Cancers de l'enfant dans la région de Sétif : aspects épidémiologique, cliniques et évolutifs.*, in *Département de médecine de la faculté des sciences médicales de Constantine.* 2003.
244. Rokitka, D.A., et al., *Patterns of Loss to Follow-Up Care Among Childhood Cancer Survivors.* *J Adolesc Young Adult Oncol*, 2017. 6(1): p. 67-73.
245. Fohn, A., et al., *[What follow-up after pediatric cancer ? The SALTO consultation experience].* *Rev Med Liege*, 2021. 76(5-6): p. 535-540.
246. Rajendranath, R., et al., *Late effects of treatment in survivors of childhood cancer from a tertiary cancer center in South India.* *South Asian J Cancer*, 2014. 3(1): p. 60-5.
247. Ramjaun, A., et al., *Echocardiographic detection of cardiac dysfunction in childhood cancer survivors: how long is screening required?* *Pediatric Blood & Cancer*, 2015. 62(12): p. 2197-2203.
248. Armstrong, G.T., et al., *Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study.* *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(23): p. 2511-22.
249. Green, D.M., et al., *Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group.* *J Clin Oncol*, 2001. 19(7): p. 1926-34.
250. Krischer, J.P., et al., *Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience.* *J Clin Oncol*, 1997. 15(4): p. 1544-52.
251. Lipshultz, S.E., J.A. Alvarez, and R.E. Scully, *Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer.* *Heart*, 2008. 94(4): p. 525-33.
252. Christiansen, J.R., et al., *Utility of Global Longitudinal Strain by Echocardiography to Detect Left Ventricular Dysfunction in Long-Term Adult Survivors of Childhood Lymphoma and Acute Lymphoblastic Leukemia.* *Am J Cardiol*, 2016. 118(3): p. 446-52.
253. Amedro, P., et al., *Use of speckle tracking echocardiography to detect late anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer: A prospective controlled cross-sectional study.* *Int J Cardiol*, 2022. 354: p. 75-83.
254. S., O., *Détection de la Toxicité Cardiaque Tardive Post Chimiothérapie Chez l'Adulte par l'Étude de la Déformation Myocardique à l'Échocardiographie*, in *Faculty of Medicine.* 2022, Algiers 1 University Benyoucef BENKHEDDA.
255. Spreafico, F., et al., *Response Re: Long-term renal outcome in adolescent and young adult patients nephrectomized for unilateral Wilms tumor.* *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(9): p. 1714.
256. Kostel Bal, A.S., et al., *Renal Late Effects After the Treatment of Unilateral Nonsyndromic Wilms Tumor.* *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016. 38(4): p. e147-50.
257. Wikstad, I., et al., *Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood.* *Pediatr Nephrol*, 1988. 2(2): p. 177-82.
258. Cozzi, D.A., et al., *Renal function adaptation up to the fifth decade after treatment of children with unilateral renal tumor: a cross-sectional and longitudinal study.* *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60(9): p. 1534-8.
259. Cozzi, D.A., S. Ceccanti, and F. Cozzi, *Renal function up to the 5th decade of life after nephrectomy in childhood: A literature review.* *Nephrology (Carlton)*, 2018. 23(5): p. 397-404.
260. Kenney, L.B., et al., *Health status of the oldest adult survivors of cancer during childhood.* *Cancer*, 2010. 116(2): p. 497-505.
261. Thomas-Teinturier, C., et al., *Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood.* *Hum Reprod*, 2015. 30(6): p. 1437-46.
262. Charpentier, A.M., et al., *Anti-Müllerian hormone screening to assess ovarian reserve among female survivors of childhood cancer.* *J Cancer Surviv*, 2014. 8(4): p. 548-54.
263. Elchuri, S.V., et al., *Low Anti-Müllerian Hormone in Pediatric Cancer Survivors in the Early Years after Gonadotoxic Therapy.* *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2016. 29(4): p. 393-9.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

264. Lunsford, A.J., et al., *Antimüllerian hormone as a measure of reproductive function in female childhood cancer survivors*. *Fertil Steril*, 2014. 101(1): p. 227-31.
265. van Casteren, N.J., et al., *Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors*. *Pediatr Blood Cancer*, 2009. 52(1): p. 108-12.
266. Rendtorff, R., et al., *Low inhibin B levels alone are not a reliable marker of dysfunctional spermatogenesis in childhood cancer survivors*. *Andrologia*, 2012. 44 Suppl 1: p. 219-25.
267. Andersson, A.M., *Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function*. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2000. 14(3): p. 389-97.
268. Delessard, M., et al., *Exposure to Chemotherapy During Childhood or Adulthood and Consequences on Spermatogenesis and Male Fertility*. *Int J Mol Sci*, 2020. 21(4).
269. van Dorp, W., et al., *Gonadal function recovery in very long-term male survivors of childhood cancer*. *European Journal of Cancer*, 2013. 49(6): p. 1280-1286.
270. Furui, Y., et al., *Thyroid tumor surveillance using ultrasound in childhood cancer survivors*. *Pediatr Int*, 2020. 62(5): p. 562-568.
271. Li, Z., et al., *Ultrasound surveillance for thyroid malignancies in survivors of childhood cancer following radiotherapy: a single institutional experience*. *Thyroid*, 2014. 24(12): p. 1796-805.
272. Brignardello, E., et al., *Ultrasound screening for thyroid carcinoma in childhood cancer survivors: a case series*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(12): p. 4840-3.
273. Ari J Wassner, M. *Thyroid nodules and cancer in children*. 2022 Dec 23, 2022.; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/thyroid-nodules-and-cancer-in-children/print>.
274. Sandy, J.L., et al., *Thyroid nodules in children and adolescents: Investigation and management*. *J Paediatr Child Health*, 2022. 58(12): p. 2163-2168.
275. Kelly, C., et al., *Surveillance following head, neck, and chest radiotherapy: thyroid ultrasound monitoring for secondary thyroid malignancy*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60(1): p. 140-2.
276. Abdalla, M. and T. Hamad, *Hepatitis B Virus Seroprevalence Among Children With Cancer in Sudan*. *Pediatr Blood Cancer*, 2016. 63(1): p. 124-6.
277. Bakir, T.M., et al., *Infection with hepatitis viruses (B and C) and human retroviruses (HTLV-1 and HIV) in Saudi children receiving cycled cancer chemotherapy*. *J Trop Pediatr*, 1995. 41(4): p. 206-9.
278. Karaman, S., et al., *Assessment of hepatitis B immunization status after antineoplastic therapy in children with cancer*. *Ann Saudi Med*, 2011. 31(6): p. 573-6.
279. Kebudi, R., et al., *Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey*. *Med Pediatr Oncol*, 2000. 34(2): p. 102-5.
280. Kebudi, R., et al., *Seroprevalence of Hepatitis B, Hepatitis C, and HIV in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey: progress within the last 25 years*. *Turk Pediatri Ars*, 2019. 54(2): p. 82-85.
281. Sarper, N., et al., *Seroprevalence of hepatitis and human immuno-deficiency virus in multitransfused patients from a pediatric hematology clinic*. *Turk J Haematol*, 2008. 25(4): p. 176-80.
282. Choi, Y.B., et al., *Changes in hepatitis B antibody status after chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatr Blood Cancer*, 2019. 66(12): p. e27904.
283. Ocak, S., et al., *Hepatitis B Vaccination in Children With Ongoing Cancer Treatment: A Safety and Efficacy Study of Super-Accelerated Vaccination Scheme*. *Turk Arch Pediatr*, 2021. 56(5): p. 469-473.
284. Kengne, M., et al., *[Residual risk for transfusion-transmitted hepatitis B virus infection due to occult hepatitis B virus infection in donors living in Yaoundé, Cameroon]*. *Pan Afr Med J*, 2021. 39: p. 175.
285. Einar-Jon, E., et al., *Hearing impairment after platinum-based chemotherapy in childhood*. *Pediatr Blood Cancer*, 2011. 56(4): p. 631-7.
286. Dean, J.B., et al., *Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin-containing regimens*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2008. 30(2): p. 130-4.
287. Clemens, E., et al., *Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: A DCOG late-effects study*. *Eur J Cancer*, 2016. 69: p. 77-85.
288. Lambert, M.P., C. Shields, and A.T. Meadows, *A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatin-based chemotherapy*. *Pediatr Blood Cancer*, 2008. 50(2): p. 223-6.

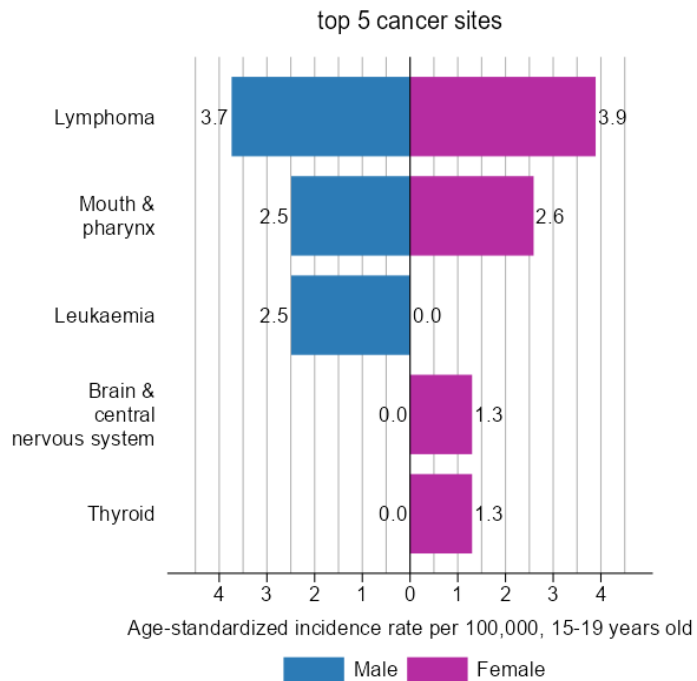
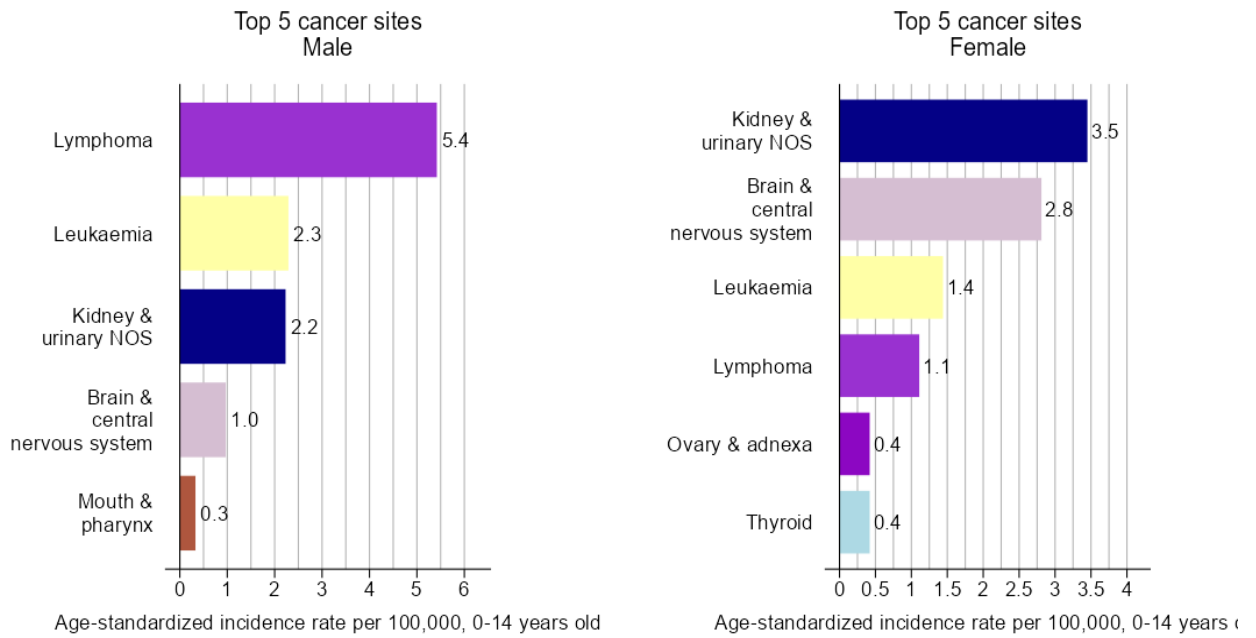
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

289. De Bruin, M.L., et al., *Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes*. J Clin Oncol, 2009. 27(26): p. 4239-46.
290. Schaapveld, M., et al., *Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma*. N Engl J Med, 2015. 373(26): p. 2499-511.
291. Ibrahim, E.M., et al., *Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis*. BMC Cancer, 2012. 12: p. 197.
292. Demoor-Goldschmidt, C., S. Supiot, and M.A. Mahé, *Cancers du sein après radiothérapie : facteurs de risque et proposition de définition du sein chez la jeune fille prépubère comme organe à risque*. Cancer/Radiothérapie, 2012. 16(2): p. 140-151.
293. Pui, C.H., et al., *Epipodophyllotoxin-related acute myeloid leukemia: a study of 35 cases*. Leukemia, 1995. 9(12): p. 1990-6.
294. Vyas, C., S. Jain, and G. Kapoor, *Therapy Related AML/MDS Following Treatment for Childhood Cancer: Experience from a Tertiary Care Centre in North India*. Indian J Hematol Blood Transfus, 2018. 34(1): p. 78-82.
295. Nichols, C.R., et al., *Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols*. J Natl Cancer Inst, 1993. 85(1): p. 36-40.
296. Pedersen-Bjergaard, J., et al., *Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours*. Lancet, 1991. 338(8763): p. 359-63.
297. Smith, M.A., L. Rubinstein, and R.S. Ungerleider, *Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins: estimating the risks*. Med Pediatr Oncol, 1994. 23(2): p. 86-98.
298. Lähteenmäki, P.M., et al., *Scholastic achievement of children with lymphoma or Wilms tumor at the end of comprehensive education--a nationwide, register-based study*. Int J Cancer, 2008. 123(10): p. 2401-5.
299. Park, M., et al., *School performance of childhood cancer survivors in Korea: A multi-institutional study on behalf of the Korean Society of Pediatric Hematology and Oncology*. Psychooncology, 2018. 27(9): p. 2257-2264.

ANNEXES

ANNEXES

Annexe I : Taux standardisée par 100.000 pour les cancers pédiatriques selon les tranches d'âge et le sexe : année2020 –Registre du cancer Sétif

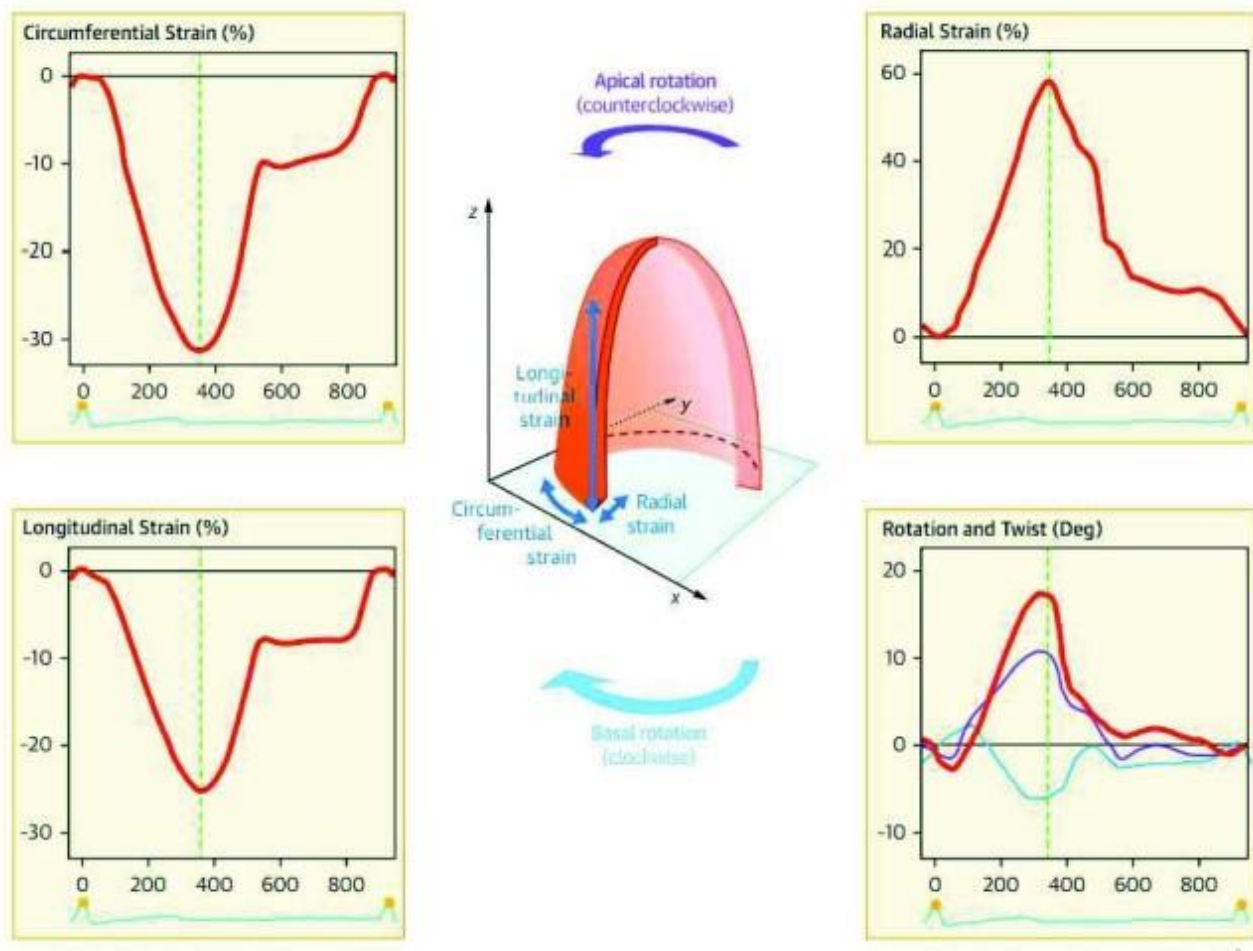


Annexe II: Abbreviated treatment summary

DEMOGRAPHICS		
Name	sex	Date of birth
Cancer diagnosis		
DIAGNOSTIC		
Date of diagnosis	date therapy completed	
Chemotherapy <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes, provide information below		
Drug Name	Additional Information	
<p>Anthracyclines: Include cumulative dose in mg/m² (see section 33 of Guidelines for isotoxic dose conversion).</p> <p>Carboplatin: Indicate if dose was myeloablative.</p> <p>Methotrexate and Cytarabine: indicate route of administration (o.e., IV,IM,SQ,PO,IT,IO).</p> <p>IV Methotrexate and Cytarabine: Indicate if "high dose" (any single dose ≥1000 mg/m²) or standard dose (all single doses <1000 mg/m²).</p> <p>Note: Cumulative doses, if known, should be recorded for all ages, particularly for alkylators and bleomycin).</p>		
Radiation <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes, provide information below		
Drug Name	Additional Information	
Site/Field	Total Dose*(including boost) (Gy)**	
<p>*For head/brain, neck, chest, abdomen, spine (whole, cervical, thoracic) radiation and TBI, include total doses (including boost dose, if given).</p> <p>**To convert cGy or rads to Gy, divide dose by 100 (example: 2400 cGy=2400 rads= 24Gy).</p>		
Hematopoietic Cell Transplant <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes, provide information below		
Transplant Type	Autologues <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Allogenic <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> No
Chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD)	Ever diagnosed <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Currently active <input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/>
Other Therapeutic Modalities <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes, provide information below		
Did the patient receive radioiodine therapy (I-131) thyroid ablation)? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Did the patient receive systemic MIBG (in therapeutic doses)? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Surgery Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> If yes, provide information below		
Procedure	Site (if applicable)	Laterality (if applicable)
Other Therapeutic Modalities <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes, provide information below		
Did the patient receive radioiodine therapy (I-131) thyroid ablation)? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
Did the patient receive systemic MIBG (in therapeutic doses)? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		

LTFU PROGRAM (COG Resources)

Annexe III Représentation de la déformation myocardique en systole



Déformation radiale = Déformation du myocarde vers le centre du ventricule :

épaississement pariétal au cours de la systole, s'exprime en % positif

- Déformation longitudinale = Raccourcissement de l'apex à la base au cours de la systole, s'exprime en % négatif

- Déformation circonférentielle = Diminution du périmètre myocardique au cours de la systole, s'exprime en % négatif.

- Torsion : Il existe par ailleurs un phénomène de torsion du ventricule gauche de la base par rapport à l'apex

Annexe IV : Proposition de surveillance cardiaque par échocardiographie transthoracique selon les facteurs de risque : âge au traitement, dose cumulée d'anthracyclines et irradiation de l'aire cardiaque associée. (d'après la Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group)

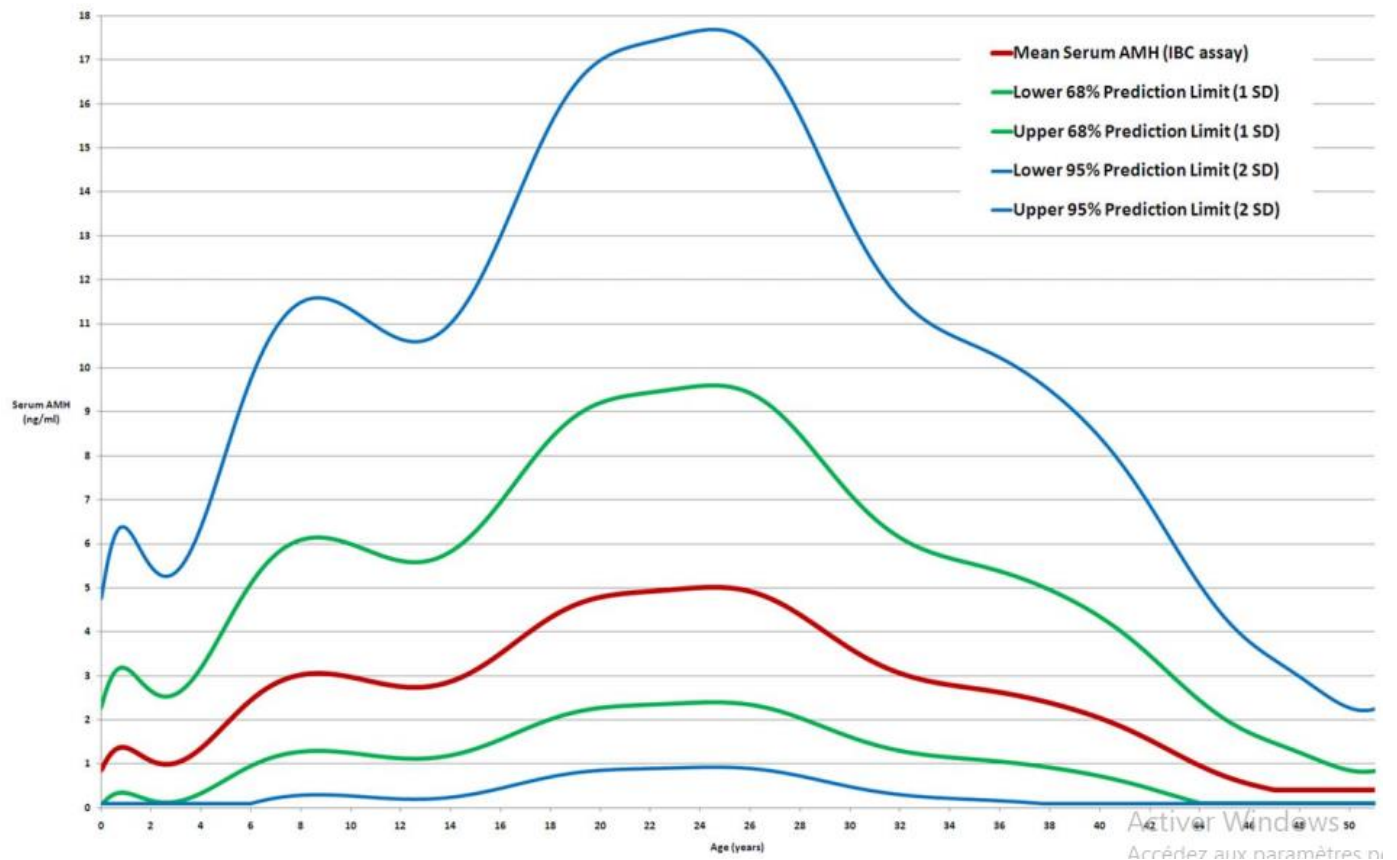
		Age au traitement		
Irradiation cardiaque	Doses cumulées d'anthracyclines	<1an	1-4ans	>5ans
Non	<100 mg/m ²	Orange	Vert	
	100-200mg/m ²	Orange		Vert
	200-300mg/m ²	Rouge	Orange	
	<300mg/m ²	Rouge		
Oui	<300mg/m ²	Rouge		Orange
	>300mg/m ²	Rouge		

Rouge : surveillance annuelle ;

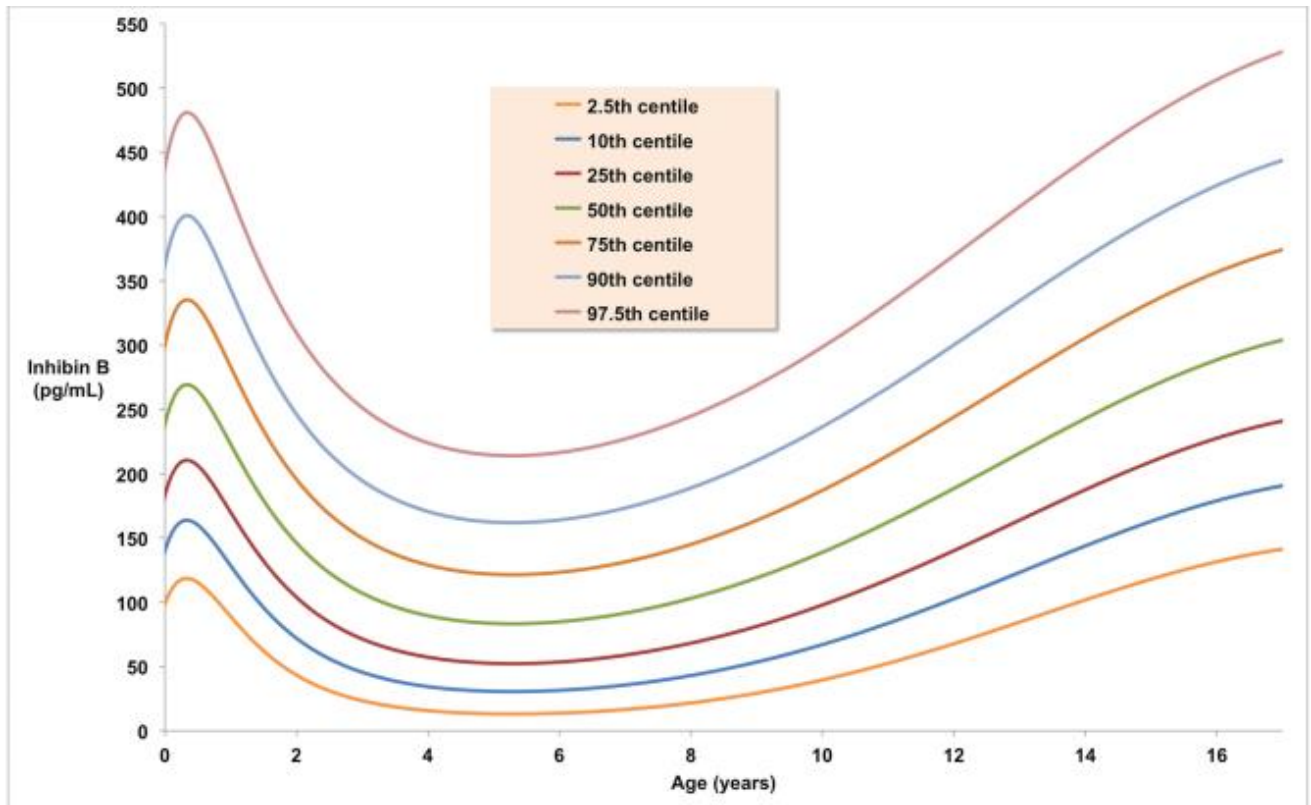
Orange : surveillance tous les 2 ans ;

Vert : surveillance tous les 5 ans

Annexe V : normes des taux de l'AMH sérique chez les filles.



Annexe VI : Taux d'inhibine B chez les hommes de la naissance à l'âge de 17 ans, exprimés en percentiles

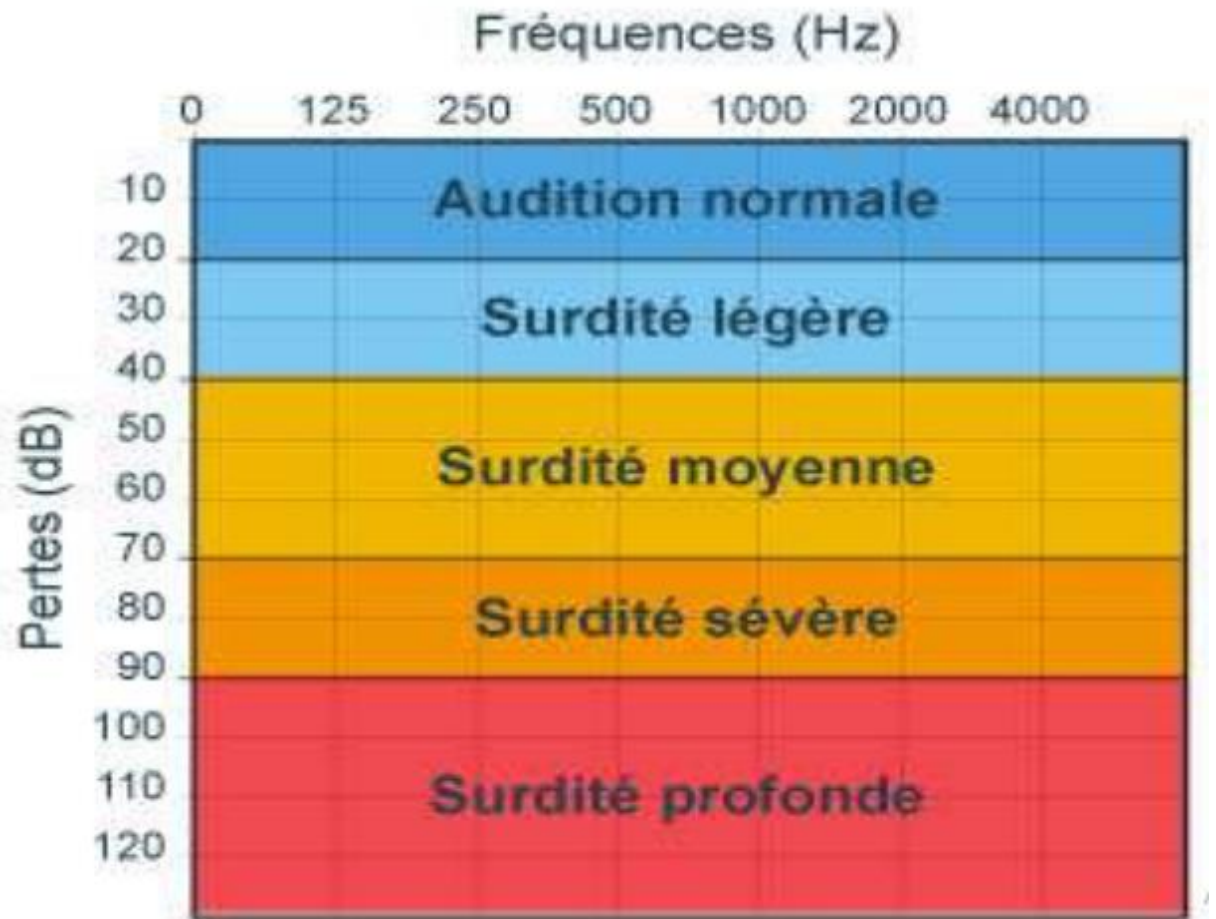


Annexe VII: interprétation de la sérologie virale B

AgHBs	Ac anti HBc Totaux	Ac anti HBcIgM	Ac anti HBs	Interprétation
Négatif	Négatifs	--	Négatifs	Sujet indemne d'infection, à vacciner
Négatif	Positifs	--	Positifs	Immunité acquise post infection VHB
Négatif	Négatifs	--	Positifs	Immunité post vaccinale
Positif	Positifs	Négatifs	Négatifs	Infection VHB chronique
Positif	Positifs	Positifs	Négatifs	Infection VHB aiguë ou réactivation d'une hépatite virale B chronique
Négatif	Positifs	--	Négatifs	4 possibilités

1. Infection résolue (cas le plus fréquent)
2. Faux positif, à risque d'infection
3. Infection chronique « à faible réplication »
4. Infection aiguë en voie de guérison, avant l'apparition des Ac

Annexe VIII : Classification des surdités selon l'audiogramme



ANNEXES

Date de début :

Date de fin :

RADIOTHERAPIE :

Siège :

Dose :

Nb séances :

Dose/Séance :

Date de début :

Date de fin :

CHIRURGIE :

Date :

Type et siège :

Conservatrice	radicale
Tumorectomie totale	Amputation d'un membre
Tumorectomie partielle	Ureteronephrectomie
Biopsie	Ovariectomie +/- hystérectomie
	Autres

Stratification du risque :

OUI

NON

Risque rénal

Risque pulmonaire

Risque tumeurs secondaires

Risque cardiaque

Risque sur la fertilité

Risque otologique

Risque endocrinien

Risque hépato digestif

Risque musculo squelettique

Résumé

Introduction : Les patients guéris d'un cancer dans l'enfance sont particulièrement exposés au risque de séquelles, de complications et de second cancer avec un retentissement potentiel important sur leur devenir. Dans ce contexte, le devenir à long terme des patients guéris d'un cancer pédiatrique est devenu une des préoccupations majeures pour les oncologues pédiatres. Le but de notre étude est de faire une évaluation des séquelles post thérapeutiques après un cancer de l'enfance, d'assurer leur prise en charge et de proposer un modèle de transition. **Méthodes** : il s'agit d'une étude pro et rétrospective sur une période de 18 mois, entre décembre 2020 et mai 2022 intéressant les survivants d'un cancer pédiatrique et ayant une survie de plus de 5 ans. Les explorations sont orientées selon le risque encouru en se basant sur les détails du traitement à savoir la chimiothérapie (drogues et leurs doses cumulées), la radiothérapie (doses et sièges et la chirurgie (type et siège). **Résultats** : On a colligé 120 patients 44 de sexe féminin et 76 de sexe masculin, d'âge moyen 15.3 ans (extrêmes : 6–28 ans). Les cancers guéris étaient des leucémies aiguës (23.3 %), des lymphomes (40%), des tumeurs solides (36.7%). Tous les patients ont reçu une chimiothérapie. 24.1% des patients ont subi une radiothérapie et 35.7% une chirurgie. Après un recul moyen de 9 ans on note que 0.8% ont développé un second cancer, 2.5% ont un déficit endocrinien (déficit en GH et hypothyroïdies) et 3.3% une cardiopathie de type dysfonction systolique. On note aussi 4.1% de patients avec un déficit auditif, 12.5 % des survivants ont des hépatites virales chroniques et 15% des troubles probables de la fertilité. Ainsi 18.3% du total des patients sont déjà porteurs d'une affection chronique nécessitant un traitement au long cours. Sur le plan social on compte 17 % d'échec scolaire et chez les plus de 19ans, 52 % sont universitaires.

Conclusion : notre étude confirme l'intérêt du suivi à long terme des patients survivants d'un cancer de l'enfance pour une prise en charge précoce des complications, mais aussi pour en prévenir ou en limiter la survenue ou la gravité.

Mots clés : survivants, cancer de l'enfance, séquelles thérapeutiques, explorations orientées, suivi à long terme. Prévenir gravité.

Abstract

Introduction: Patients who have overcome childhood cancer face a heightened risk of long-term complications, sequelae, and the development of secondary cancers, potentially impacting their future significantly. In this context, the long-term future of pediatric cancer survivors has become a major concern for pediatric oncologists. The purpose of our study is to evaluate the post-therapeutic sequelae following childhood cancer, ensure their proper care and propose a transition mode.

Methods: This is a prospective-retrospective study conducted over an 18-month period, between December 2020 and May 2022, involving survivors of childhood cancer with a survival time over 5 years. Medical investigations are based depending the incurred risk, considering specific treatments such as chemotherapy (drugs and cumulative doses), radiotherapy (doses and locations), and surgery (type and location). **Results:** We collected data from 120 patients, including 44 females and 76 males, with an average age of 15.3 years (range: 6–28 years). Cured patients have been treated for acute leukemias (23.3%), lymphomas (40%), and solid tumors (36.7%). All patients received chemotherapy. 20% received radiotherapy, and 31.6% underwent surgery. With an average follow-up of 9 years, 0.8% developed a second cancer, 2.5% had endocrine deficiencies, 3.3% experienced heart disease, 4.1% suffered from hearing loss, 12.5% had liver sequelae, and 15% encountered probable fertility issues. Consequently, 18.3% already have a chronic condition requiring long-term treatment. On a social level, 17% faced academic failure, and among students over 19 years old, 52% pursued college education. **Conclusion:** Our study confirms the significance of long-term follow-up for survivors of childhood cancer, not only for early management of complications but also to proactively prevent or limit their onset and severity.

Key words: survivors, childhood cancer, therapeutic sequelae, oriented explorations, Long-term follow-up.

ملخص

مقدمة: المرضى الذين تم شفاؤهم من سرطان في مرحلة الطفولة معرضون بشكل خاص لخطر الآثار اللاحقة ولمضاعفات وللإصابة بسرطان ثان، التي لها تأثير محتمل كبير على مستقبلهم. وفي هذا السياق، أصبح مصير المرضى الذين تم شفاؤهم من سرطان في مرحلة الطفولة على المدى الطويل يمثل واحدة من الاهتمامات الرئيسية لأطباء أورام الأطفال. الهدف من دراستنا هو تقييم الآثار اللاحقة للعلاج بعد الشفاء من سرطان في مرحلة الطفولة، لضمان إدارتها واقتراح نموذج انتقالي. **الطرق:** هذه دراسة شاملة على فترة 18 شهرًا بين ديسمبر 2020 و مايو 2022 للأطفال المعالجين من سرطان في مرحلة الطفولة الذين شفوا وعاشوا أكثر من 5 سنوات. يتم توجيه الاستكشافات وفقًا للمخاطر المتكبدة والناجمة بناءً على تفاصيل العلاج، وهي العلاج الكيميائي (الأدوية وجرعاتها التراكمية)، والعلاج الإشعاعي (الجرعات والمواقع) والجراحة (النوع والموقع). **النتائج:** جمعنا 120 مريضًا 44 أنثى و 76 ذكر، متوسط العمر 15.3 سنة (المجال 6-28 سنة). السرطانات التي تم علاجها هي سرطان الدم الحاد (23.3%)، سرطان الغدد اللمفاوية (40%)، الأورام الصلبة (36.7%). حيث تلقى جميع المرضى العلاج الكيميائي. و خضع 24.1% من المرضى للعلاج الإشعاعي و 35.7% لعملية جراحية، وبعد متابعة متوسطة لمدة 9 سنوات، لاحظنا أن 0.8% أصيبوا بسرطان ثان، و 2.5% أصيبوا بنقص الغدد الصماء (نقص هرمون النمو وقصور الغدة الدرقية)، و 3.3% مرض القلب من نوع الخلل الانقباضي، و 4.1% فقدان السمع، 12.5% من الناجين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن و 15% اضطرابات محتملة في الخصوبة، وبالتالي فإن 18.3% من إجمالي المرضى هم بالفعل حاملون لحالة مزمنة تتطلب علاجًا طويل الأمد، وعلى المستوى الاجتماعي، هناك 17% من الفشل الدراسي و الأكاديمي، ومن بين أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 19 عامًا، 52% هم طلاب جامعيون.

الاستنتاج: تؤكد دراستنا قيمة المتابعة طويلة المدى للمرضى الناجين من سرطان في مرحلة الطفولة من أجل الإدارة المبكرة للمضاعفات، ولكن أيضًا للوقاية أو الحد من حدوثها أو خطورتها.

الكلمات المفتاحية: الناجون، سرطان في مرحلة الطفولة، الآثار العلاجية اللاحقة، الاستكشافات الموجهة، متابعة طويلة المدى، الوقاية، الخطورة.