

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N° 2020-74

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Pédiatrie

par

Alice HUAULT

Née le 30 mars 1992 à L'Isle d'Espagnac (16)

Présentée et soutenue publiquement le 8 septembre 2020

**Retentissement de l'irradiation corporelle totale sur la croissance
staturale et utilisation d'hormone de croissance après une allogreffe
pour une hémopathie maligne dans l'enfance : résultats de l'inter-région
grand ouest**

Présidente du jury : Madame le Professeur Élise LAUNAY

Directrice de thèse : Madame le Docteur Fanny RIALLAND-BATTISTI

Remerciements

A Madame le Professeur Élise Launay,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, mais aussi pour m'avoir enseigné les bases de la pédiatrie avec bienveillance lors de mon début d'internat.

A Madame le Docteur Fanny Rialland-Battisti,

Merci de m'avoir fait l'honneur et le plaisir d'encadrer ce travail universitaire, mais aussi de m'avoir transmis le goût de l'hématologie.

A Madame le Docteur Sabine Baron,

Merci pour le partage de tes connaissances et de ton expertise endocrinologique sur ce travail de thèse.

A Madame le Professeur Virginie Gandemer,

Merci pour votre accueil au sein de l'hôpital de jour à Rennes et pour votre enseignement en méthodologie de la recherche clinique.

A Monsieur le Professeur Patrice Chevallier,

Merci pour votre accueil au sein du secteur protégé d'hématologie adulte, où j'ai beaucoup appris sur l'hématologie et sur mes capacités.

A Maxime Esvan, merci de ton aide précieuse pour les analyses statistiques.

A toutes les équipes paramédicales avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler, en oncologie pédiatrique à Nantes bien sûr, en hôpital de jour au Mans et à Rennes, en réanimation et au CMP.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation en oncologie pédiatrique, Marie Laure Couëc, Caroline Thomas, Audrey Grain, Estelle Thebaud, Morgane Cleirec, Jacinthe Bonneau, Chloé Puisseux, Sophie Pertuisel, Vanina Giacobbi, Marie Vittaz...

A toutes les pédiatres libérales pour leur conseils avisés lors de mes remplacements, Clémence Chabay, Émilie Garrot, Marie Verstraete, Bénédicte Riou, Élise Guenego, Sophie Dumoucel, Julie Perrier, Gwenaëlle Malgorn, Emmanuelle Rigal...

A mes parents et mon frère Charles,

Merci pour la confiance que vous avez en moi et pour votre soutien sans faille tout au long de mon cursus médical, et depuis toujours.

A mon grand-père, mes oncles et tantes, ma marraine et mon parrain,

Merci de l'intérêt que vous portez à mes études depuis le commencement, et merci pour les bons moments en famille.

A ma Madou,

Merci d'être toujours là, dans les bons comme les mauvais moments. Tu es un soutien indéfectible. Merci pour les crises de fous rires que l'on partage depuis notre plus tendre enfance. J'ai aussi évidemment une pensée **pour tous les Madoulé**, pour toutes ces semaines de vacances inoubliables. Je pense aussi évidemment tendrement à Marie Jo.

A Guillemette,

Merci de m'avoir appris la persévérance et l'effort quotidien au sein de la danse. Je suis intimement convaincue que ton enseignement m'a construite telle que je suis aujourd'hui dans ma vie professionnelle comme dans ma vie personnelle. Je pense évidemment aussi à tous mes autres « piliers » du Ballets Studio : **Nana, Thierry, Sophie, Juan...**

A Delphine et Charlène,

Merci d'avoir accompagné mon semestre au Mans avec votre bonne humeur quels que soient les aléas du planning de garde... mais aussi pour nos vacances de Saint-Malo à Cauterets, et toutes celles à venir.

A Sandie et Sarah,

Merci pour votre partage d'expérience, votre soutien pour l'écriture et la soutenance de cette thèse. Je compterai de nouveau sur vous en Novembre lors de mon passage dans le clan des « Docteurs »

A tous mes co-internes de pédiatrie (que je ne citerai pas au risque d'en oublier...),

Merci d'avoir été présents à chaque semestre. Une pensée particulière pour mes « derniers » co-internes, qui ont dû me supporter ces dernières semaines : **Constance, Orlane et Baptiste.**

A mes co-internes d'« adulte », Louise, Chloé, Domitille, Morgane, Maxime, Charles,

Merci de m'avoir soutenue pendant ces 6 mois en dehors de ma zone de confort pédiatrique.

Enfin, à Dimitri,

Merci pour ton soutien au quotidien durant ce travail de thèse, pour ta réassurance à chacun de mes doutes et pour le bonheur que tu m'apportes.

Table des matières

Remerciements	- 2 -
Table des matières.....	- 4 -
1. Introduction.....	- 6 -
1.1 Croissance staturale normale.....	- 6 -
1.2 Hormone de croissance et déficit	- 7 -
1.3 Hémopathies et allogreffe de cellules souches	- 8 -
1.4 Cancer et troubles de la croissance staturale.....	- 10 -
1.5 Réseau Grand Ouest	- 11 -
1.6 Croissance staturale et irradiation : ce que l'on sait déjà.....	- 12 -
1.7 Question posée et objectifs	- 13 -
2. Matériels et Méthodes.....	- 14 -
2.1 Population étudiée.....	- 14 -
2.2 Définitions	- 14 -
2.3 Analyse des données	- 15 -
2.4 Analyse statistique	- 15 -
3. Résultats.....	- 16 -
3.1 Population.....	- 16 -
3.2 Croissance staturale après irradiation corporelle totale.....	- 19 -
3.3 Petite taille à l'âge adulte.....	- 21 -
3.4 Traitement par hormone de croissance	- 23 -
3.5 Endocrinopathies associées.....	- 26 -
4. Discussion.....	- 28 -
4.1 Choix de la population	- 28 -
4.2 Petite taille finale et perte de taille	- 29 -
4.3 Diagnostic du déficit en hormone de croissance	- 30 -
4.4 Traitement substitutif par hormone de croissance	- 31 -
4.5 Risque de cancer secondaire	- 32 -
4.6 Recommandations pour le suivi de la croissance.....	- 33 -
4.7 Dysfonction thyroïdienne	- 34 -
4.8 Limites de notre étude	- 34 -
5. Conclusion.....	- 35 -
Références	- 36 -
Annexes.....	- 40 -
Résumé.....	- 43 -

Liste des abréviations

AFPA : Association Française de Pédiatrie Ambulatoire

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Cm : Centimètre

DS : Déviation Standard

EBV : Epstein Barr Virus

GOCE : Grand Ouest pour les Cancers de l'Enfant

GH : Hormone de croissance

GHRH : Hormone de libération de l'hormone de croissance

GHD : Déficit en hormone de croissance

GVH : Réaction du greffon contre l'hôte

Gy : Gray

HLA : Antigènes des Leucocytes Humains

ICT : Irradiation Corporelle Totale

IGF-1 : Insuline Like Growth Factor -1

INCa : Institut National du Cancer

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

J0 : Jour de l'allogreffe

LA : Leucémie Aiguë

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

LA Phi : Leucémie à chromosome Philadelphie

LEA : Leucémie Enfants Adolescents

LL : Lymphome Lymphoblastique

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LMMJ : Leucémie Myélomonocytaire Juvénile

OIR : Organisation Inter Régionale

RC : Rémission Complète

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

TAM12 : Association de Cytarabine, Melphalan et irradiation corporelle totale 12 Grays

1. Introduction

1.1 Croissance staturale normale

La croissance staturopondérale normale d'un enfant, de la naissance à l'âge de 18 ans peut être divisée en trois phases. La première phase de croissance est très rapide, de la naissance jusqu'à l'âge de 4 ans environ, où l'enfant se place sur son couloir de croissance individuel. En effet, la capacité de croissance d'un enfant est génétiquement déterminée lors de la conception, mais peut largement varier sous l'influence de la sécrétion hormonale, de la nutrition, de la survenue de différentes pathologies aiguës ou chroniques... Cette première phase de croissance est principalement sous l'influence des apports nutritionnels et de facteurs métaboliques.

On observe ensuite une phase de croissance linéaire, avec une vitesse de croissance régulière d'environ 5 à 6 cm par an, sous l'effet principal de l'hormone de croissance (GH). La troisième phase commence lors de l'apparition des signes pubertaires, soit en moyenne à 10.5 ans chez les filles et 12.5 ans chez les garçons. Elle correspond à une nette accélération de la vitesse de croissance sous l'action synergique de la GH et des hormones sexuelles : c'est le pic de croissance pubertaire.(1)

Pour surveiller la croissance physiologique des enfants, et s'assurer du bon déroulement de celle-ci, Sempé et Pédrón ont établi en 1979 des courbes de référence pour la population française (2), qui ont été réévaluées lors d'une étude transversale en 2018.(3) Il est recommandé d'y reporter lors de chaque consultation pédiatrique les valeurs relevées pour le poids et la taille, ainsi que le périmètre crânien chez les enfants de moins de 3 ans. La croissance est dite normale si ces paramètres évoluent de façon parallèle à ces courbes de référence. (**Annexes 1 et 2**) L'intervalle entre la courbe pleine inférieure (correspondant à -2 déviations standard (DS)) et la courbe pleine supérieure (correspondant à +2 DS) comprend 95% de la population normale. A l'âge adulte, une déviation standard correspond à 5.6 cm chez les filles et 6 cm chez les garçons.

Un retard staturopondéral peut relever de plusieurs étiologies, parfois intriquées :

- Génétique (petite taille familiale, polymorphismes génétiques, anomalies chromosomiques (par exemple le syndrome de Turner)),
- Alimentaire (qualité et quantité des apports nutritionnels, malabsorption...),
- Hormonal (hormone de croissance, hormones thyroïdiennes et sexuelles),
- Psychoaffectif,
- Socio-économiques, etc.

1.2 Hormone de croissance et déficit

L'hormone de croissance est une hormone sécrétée par l'antéhypophyse, de façon pulsatile, en réponse à la stimulation hypothalamique de la Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH). Elle possède une action de stimulation de la croissance des tissus (notamment des cartilages de croissance), une stimulation de la production d'Insuline Like Growth Factor-1 (IGF-1) par le foie, une diminution du catabolisme protidique et induit une résistance à l'insuline.(4) Elle joue donc un rôle essentiel pour la croissance staturopondérale dans l'enfance. Elle garde tout de même un rôle à l'âge adulte, notamment par son influence sur la composition corporelle et la minéralisation osseuse.

La présence d'un déficit en hormone de croissance (GHD) est suspectée le plus souvent devant un trouble de la croissance staturopondérale. Il peut être primaire, le plus souvent en lien avec une cause génétique ou une malformation de la région hypothalamo-hypophysaire. Il est parfois secondaire à de nombreuses étiologies : infectieuses, tumorales, vasculaires, métaboliques, etc.

Le diagnostic repose sur l'utilisation de tests biologiques, variables en fonction des caractéristiques du patient (âge, sexe, statut pubertaire) et parfois utilisés en association.(5) Les principaux tests de stimulation utilisés en pédiatrie sont : le test à l'insuline (aussi appelé hypoglycémie provoquée) et le test au glucagon-bétaxolol. La baisse de la glycémie provoquée par l'injection d'insuline, si elle est supérieure à 50%, entraîne une stimulation de la sécrétion de GH. La mesure régulière du taux plasmatique de GH, toutes les 30 minutes pendant les 3 heures suivant l'injection, permet d'observer son augmentation, corrélée à l'hypoglycémie, sous la forme d'un pic plasmatique, dont l'absence fait suspecter un GHD. Le principe du test au glucagon et bétaxolol associe l'effet inhibiteur du bétaxolol sur la sécrétion de somatostatine (qui inhibe la sécrétion de GH) et l'effet de stimulation du glucagon sur la sécrétion hypophysaire de GH (via les variations de glycémies qu'il induit). Ces 2 types de tests ont une grande variabilité intra et interindividuelle, ce qui justifie la réalisation de 2 tests de stimulation avant de pouvoir affirmer le diagnostic de GHD. On peut également réaliser un test nocturne, plus contraignant, avec une analyse de la sécrétion physiologique de la GH tout au long de la nuit, par des dosages plasmatiques répétés permettant de poser le diagnostic de « déficit neuro-sécrétoire ».

L'indication et la prise en charge du traitement substitutif par hormone de croissance sont reconnues pour les déficits partiels ou complets en GH. Il s'agit d'un traitement injectable, par voie sous cutanée, qui se réalise 6 à 7 jours par semaine. La croissance de rattrapage s'effectue habituellement durant l'année qui suit la mise en route du traitement. Le gain de taille obtenu durant cette première année est prédictif du gain à long terme.(6)

1.3 Hémopathies et allogreffe de cellules souches

Les hémopathies malignes, représentées majoritairement par les leucémies aiguës et les lymphomes, sont le cancer le plus fréquent en pédiatrie. Au cours des vingt dernières années, le pronostic de ces maladies s'est nettement amélioré, avec actuellement un taux de survie de plus de 80% pour les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et 60% pour les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).(7)

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques fait partie de l'arsenal thérapeutique disponible, mais au vu de la toxicité associée à ce traitement son indication est réservée seulement à certains patients : en cas de mauvais pronostic initial, ou en présence d'une maladie agressive n'ayant pas répondu ou rechuté après une chimiothérapie conventionnelle. Elle a pour objectif la restauration d'une hématopoïèse normale.

Lorsque l'indication d'allogreffe est posée, l'étape initiale consiste à identifier un donneur de cellules souches hématopoïétiques ayant les mêmes caractéristiques des antigènes des leucocytes humains (HLA) : c'est la compatibilité HLA. Le donneur peut être un membre de la famille ou un donneur inscrit sur le fichier international. Cette compatibilité HLA est indispensable pour pouvoir réaliser la procédure d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, afin de limiter la survenue de certains effets secondaires tels que la maladie du greffon contre l'hôte, qui correspond à la destruction des cellules du receveur par les cellules immunocompétentes provenant du donneur. La compatibilité est établie sur les antigènes HLA de classe 1 (A, B, C) et de classe 2 (DR, DQ, DP). Les cellules souches peuvent provenir directement d'une zone intramédullaire, lors d'un prélèvement dans l'os iliaque, ou d'une aphérèse sur voie veineuse périphérique après stimulation par facteurs de croissance pendant les 5 jours précédant le don, afin de récupérer les cellules souches périphériques. On peut également utiliser les cellules souches provenant d'un cordon ombilical : ce sont les unités de sang placentaire. Depuis quelques années, il est possible de transplanter des cellules souches hématopoïétiques qui ne sont compatibles qu'à moitié avec le donneur : c'est l'allogreffe haplo-identique.

Avant la réinjection de ces cellules souches, lors du J0, les patients subissent un conditionnement associant de la chimiothérapie (Busulfan, Melphalan, Etoposide, Fludarabine et/ou Thiotepa) et parfois une irradiation corporelle totale (ICT), ayant pour objectif l'élimination des cellules malignes résiduelles et l'amélioration de la prise de greffe, via la suppression du système immunitaire du receveur. Il existe plusieurs types de conditionnement, selon le choix du médecin greffeur, en fonction du patient, de sa maladie

et de l'effet souhaité. On peut donc réaliser un conditionnement dit « myéloablatif » ou un conditionnement atténué, dont la toxicité est plus modérée.

Après la réinjection de la greffe, un phénomène de « homing » débute : c'est la colonisation des espaces intramédullaires de la moelle osseuse du receveur par les cellules souches du donneur. La prolifération de ces cellules s'effectue ensuite en 2 à 4 semaines en moyenne, permettant la récupération d'une hématopoïèse non défailante.

Les effets indésirables précoces après une allogreffe sont dominés par les infections, mais aussi par la réaction du greffon contre l'hôte ayant une action préférentielle sur les cellules hépatiques, cutanées et intestinales. Le traitement de cette complication repose sur la majoration de l'immunosuppression, notamment par l'introduction d'une corticothérapie à forte dose (2mg/kg/j), puis à doses très progressivement décroissantes.

Les avancées dans le domaine de l'allogreffe de cellules souches et dans les soins de support ont permis une augmentation de la survie des patients. Il y a donc plus de survivants à long terme, mais ils sont sujets aux complications à long terme liées à l'intensité de la chimiothérapie et/ou radiothérapie reçue.(8)

1.4 Cancer et troubles de la croissance staturale

L'altération de la croissance au cours de la prise en charge d'un cancer dans l'enfance est d'origine plurifactorielle : troubles nutritionnels, troubles endocriniens, toxicité des traitements utilisés, influence du milieu social, etc. Après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques 80% des patients atteignent une taille adulte supérieure à -2 déviations standard, avec pour principal facteur associé à une petite taille finale l'usage de la radiothérapie.(9)

Il est reconnu que la toxicité des thérapeutiques spécifiques au cancer a un rôle par le biais de 3 mécanismes pouvant s'additionner : l'effet de la radiothérapie sur la croissance osseuse vertébrale, la perturbation de la sécrétion hormonale hypophysaire (thyroïdostimuline et hormone de croissance) et les effets secondaires directs de certaines thérapeutiques telles que la corticothérapie prolongée, les inhibiteurs de tyrosine kinase (10) ou les anti-métabolites.(11)

La prévalence des séquelles endocriniennes après un cancer dans l'enfance est évaluée à environ 50%.(12,13) Ces séquelles peuvent être des anomalies pubertaires, thyroïdiennes, de la croissance staturale, une obésité et/ou un syndrome métabolique... Elles peuvent survenir plusieurs dizaines d'années après la prise en charge oncologique initiale, justifiant d'un suivi tout au long de la vie des patients.(13) L'un des principaux facteurs de risque de leur survenue est l'irradiation de zones telles que la thyroïde, la région hypothalamo-hypophysaire ou les gonades. La prévalence du déficit en hormone de croissance est évaluée à 12.5% chez les enfants guéris d'un cancer et augmente à 46.5% chez ceux ayant eu une irradiation de l'hypophyse.(14)

Ainsi, en comparaison avec leur fratrie, les enfants guéris d'un cancer ont un risque multiplié par 3 d'avoir une petite taille à l'âge adulte, c'est-à-dire inférieure à -2 déviations standard, et multiplié par 12 en cas de radiothérapie craniospinale associée.(15) Par ailleurs, on sait depuis le début des années 1990 que les jeunes enfants sont plus à risque de troubles de la croissance staturale, notamment en lien avec un déficit en hormone de croissance.(16) Les protocoles thérapeutiques se sont donc adaptés avec la disparition progressive de la radiothérapie craniospinale à visée prophylactique dans le traitement de la leucémie aiguë, au profit des injections de chimiothérapie intrathécales et de l'utilisation du méthotrexate à haute dose.

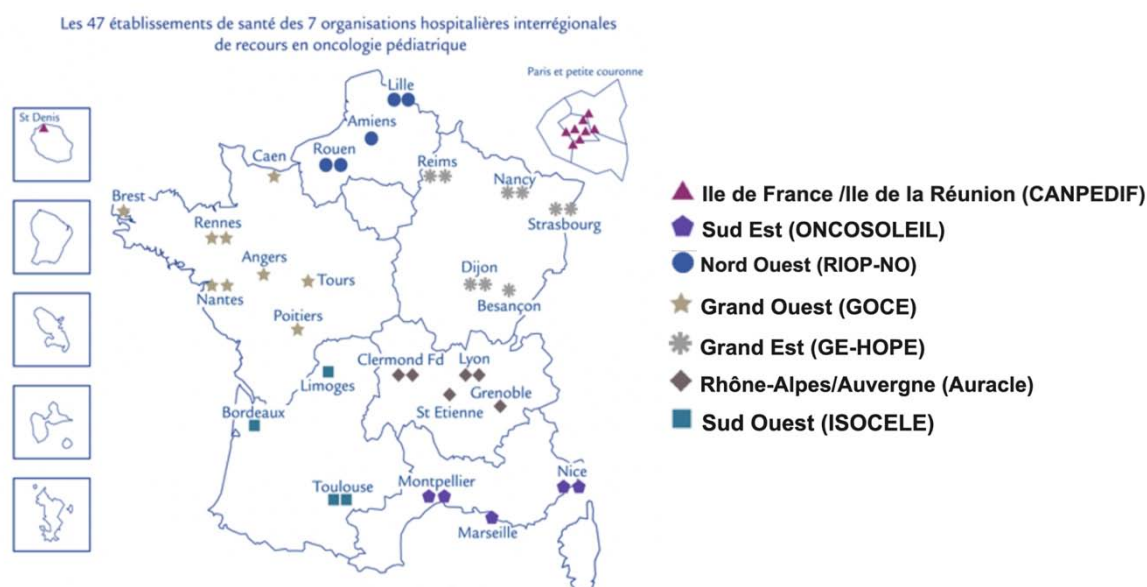
1.5 Réseau Grand Ouest

En France, la prise en charge des cancers de l'enfant est bien structurée avec 47 établissements de santé spécialisés dans l'activité de traitement du cancer pédiatrique. Ces établissements sont recensés auprès des Agences Régionales de Santé.

L'Institut National du Cancer (INCa) a identifié 7 organisations hospitalières interrégionales (OIR) de recours en oncologie pédiatrique (**figure 1**), dont les missions sont de coordonner les actions de l'oncopédiatrie et de garantir un accès aux soins pour les patients de moins de 18 ans sur tout le territoire, de façon équivalente. En effet, cette activité de soin se doit d'être regroupée au sein de centres spécialisés puisqu'il s'agit de pathologies rares (2500 cas par an en France, tous cancers confondus) dont la prise en charge est complexe.

Au sein de la région Grand Ouest, la structure GOCE (Grand Ouest pour les Cancers de l'Enfant) est composée de 7 centres d'onco-hématologie pédiatrique : ceux des CHU d'Angers, Brest, Caen, Nantes, Poitiers, Rennes et Tours. Cette OIR est reconnue depuis 2010 par l'INCa. Elle regroupe 1/5^{ème} des nouveaux cas diagnostiqués et à ce titre, représente la 2^{ème} OIR de France. Ses missions sont de mettre en relation les différents centres au cours de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) interrégionales, et de répartir l'activité selon des filières pertinentes de prise en charge : chirurgie des tumeurs cérébrales, chirurgie des tumeurs osseuses, radiothérapie, greffe de cellules souches hématopoïétiques et essais précoces. Une activité de formation et de recherche en onco-pédiatrie est également assurée par GOCE.

Figure 1. Organisations interrégionales en oncopédiatrie en France



1.6 Croissance staturale et irradiation : ce que l'on sait déjà

Les enfants ayant reçu une irradiation corporelle totale au cours de leur conditionnement pour l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ont plus souvent des troubles de la croissance staturale et une petite taille à l'âge adulte.(17–19) Ils perdent en moyenne une déviation standard sur leur taille finale, c'est-à-dire 5.6 à 6 cm.(10) Cette perte de taille survient préférentiellement chez les patients ayant reçu une ICT plutôt qu'un conditionnement à base de Busulfan.(20–22) Elle semble être plus importante en cas d'antécédent d'irradiation (crâniale, craniospinale ou ICT) (12) et de jeune âge lors de l'ICT.(15) Au vu de ces données, l'utilisation de la chimiothérapie est préférée à l'ICT dans le conditionnement des enfants âgés de moins de 4 ans.(16)

L'ICT est pourvoyeuse de troubles de la croissance staturale, tout d'abord par la création d'un déficit en hormone de croissance qui altère l'accélération physiologique de la croissance durant la période péripubertaire.(8) En effet, l'axe somatotrope est l'axe hypothalamo-hypophysaire le plus sensible aux radiations, même pour de faibles doses inférieures à 10 Grays (Gy).(23,24) L'axe gonadotrope y est également sensible, avec une incidence plus élevée de puberté précoce chez les patients ayant reçu une irradiation encéphalique, avec pour conséquence une maturation osseuse précoce avec une fusion des épiphyses prématurée, qui compromet le gain statural potentiel au cours de la puberté.(19) Par ailleurs, l'apparition d'une puberté précoce peut masquer le développement d'un déficit en GH en augmentant la vitesse de croissance et retarder le diagnostic de déficit.(11) Il est donc nécessaire après une allogreffe de bien monitorer le développement de la puberté.

La radiothérapie a également un effet lésionnel direct sur le tissu osseux et sur les cartilages de croissance, notamment au niveau spinal. Cela entraîne une croissance irrégulière avec une diminution de la taille du tronc en comparaison de la taille des membres inférieurs qui est peu impactée.(18,25)

Au cours des dernières années, les modalités de réalisation de l'irradiation corporelle totale ont évolué. En effet, la toxicité de l'ICT non fractionnée sur la croissance staturale a pu être démontrée par plusieurs équipes.(9,18,26,27) Désormais, les doses sont délivrées en 3 à 9 fractions sur plusieurs jours, avec une dose totale de 10 à 16 Grays en vue d'une diminution de la toxicité.(12)

1.7 Question posée et objectifs

Au vu des effets indésirables liés à l'ICT, l'étude internationale prospective FORUM a été débutée en avril 2013. Elle avait pour objectif d'étudier l'efficacité et l'efficacité d'un conditionnement par chimiothérapie seule. Une randomisation du type de conditionnement par chimiothérapie seule (Fludarabine-Thiotepa-Busulfan ou Fludarabine-Thiotepa-Tréosulfan) ou par l'association d'une irradiation corporelle totale et du VP16 était effectuée pour les enfants âgés de plus de 4 ans. Malheureusement, une analyse intermédiaire en décembre 2018 a montré une augmentation du nombre de rechutes chez les enfants n'ayant pas été irradiés, confirmant la nécessité pour le moment de poursuivre l'ICT dans le conditionnement des enfants allogreffés pour une LAL.

Dans ce contexte, nous avons décidé de nous intéresser à la croissance des enfants pour qui une irradiation semble nécessaire au vu de leur pronostic hématologique, afin de mieux décrire leur croissance staturale après une allogreffe pour une hémopathie maligne. Nous souhaitons identifier les facteurs qui, lorsqu'ils sont associés à une ICT, favorisent une perte de taille entre le jour de l'allogreffe et l'âge de 18 ans, et les facteurs en lien avec une petite taille à l'âge adulte.

L'objectif secondaire de cette étude sera d'identifier, parmi la population de l'étude, les patients qui ont eu besoin d'un traitement par hormone de croissance et de décrire leur croissance sous traitement substitutif.

2. Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, non interventionnelle, multicentrique incluant des enfants suivis au sein de l'inter-région Grand Ouest, ayant eu une irradiation corporelle totale de 12 Grays pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre du traitement d'une hémopathie maligne. Les patients ont été identifiés à partir du registre annuel des allogreffes au sein de chaque centre.

2.1 Population étudiée

Tous les patients ayant eu une irradiation corporelle totale de 12 Grays en 6 fractions, pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre du traitement d'une hémopathie maligne, dans l'inter-région Grand Ouest du 1^{er} janvier 1998 au 31 décembre 2015 ont été inclus. Au sein de l'inter-région GOCE, l'activité d'allogreffe est centralisée dans 2 centres : Nantes et Rennes.

La période de 1998 à 2015 a été déterminée afin d'avoir au minimum 5 ans de suivi après l'allogreffe pour l'ensemble des patients, dans un contexte d'étude portant sur la toxicité à moyen et long terme, pour réduire le risque de sous-évaluation des séquelles endocriniennes. Le suivi après l'âge de 20 ans n'a pas été recueilli.

2.2 Définitions

Une petite taille à l'âge adulte a été définie par une taille à l'âge de 18 ans inférieure à -2 déviations standard selon les courbes de Sempé et Pédrón pour le sexe et l'âge (**Annexes 1 et 2**) soit 162.5 cm pour les hommes et 152 cm pour les femmes.(2)

La taille finale est définie par la taille atteinte lorsque les patients ont atteint l'âge de 18 ans et que la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par an.

La perte de taille est définie par la différence entre la taille mesurée le jour de l'allogreffe (J0) et celle mesurée au cours du suivi annuel post greffe.

Un test biologique de stimulation était en faveur d'un déficit complet en hormone de croissance lorsque le pic de GH était inférieur à 10 mUI/L (ou 3.3 µg/L) et partiel lorsqu'il était entre 10 et 20 mUI/L (ou entre 3.3 et 6.6 µg/L). Un dosage supérieur à 20mUI/L (ou 6.6 µg/L) était considéré comme un test négatif.

2.3 Analyse des données

Les données ont été recueillies dans le dossier médical du patient de manière rétrospective au sein des 2 centres du Grand Ouest ayant réalisé les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques entre 1998 et 2015 : Nantes et Rennes.

Les données recueillies concernaient :

- Les données démographiques du patient (âge, sexe, statut pubertaire)
- Sa maladie (type d'hémopathie, stade thérapeutique lors de l'allogreffe)
- Les traitements reçus avant l'irradiation corporelle totale (chimiothérapie, radiothérapie, greffe de cellules souches antérieure...)
- Les caractéristiques de l'allogreffe réalisée (provenance des cellules souches, compatibilité du donneur, modalités du conditionnement...)
- Les complications associées (réaction du greffon contre l'hôte, seconde néoplasie, endocrinopathies, exostoses...)
- La croissance staturopondérale (évaluation annuelle du poids, de la taille et de l'indice de masse corporelle)

Les données cliniques qualitatives manquantes dans le dossier du patient ont été considérées comme absentes. Les données quantitatives manquantes ont été censurées.

2.4 Analyse statistique

Les données recueillies sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives et sous forme de moyennes, écart-type et quartiles, pour les variables quantitatives. La normalité de la distribution des variables quantitatives a été vérifiée. Des tests de Khi-2 ou des tests exacts de Fisher ont permis de comparer les variables qualitatives selon les différents groupes d'intérêt. Pour les variables quantitatives, ces comparaisons ont été effectuées par des tests de Student.

Des régressions logistiques ont été réalisées, permettant de modéliser : la perte de taille d'au moins 2 déviations standard, une petite taille à l'âge adulte, la prise d'hormone de croissance. Des analyses univariées ont d'abord été réalisées. Les variables dont la p-value était inférieure à 0.25 ont été retenues dans le modèle multivarié ; une sélection pas à pas descendante a ensuite été réalisée. Seules les variables significatives inférieures au seuil de significativité ($\alpha = 5\%$) ont été maintenues dans le modèle multivarié final. Toutes les analyses sont réalisées avec un seuil de significativité de 0.05.

Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS, v.9.4® (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. Résultats

3.1 Population

Entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2015, 157 patients ont subi une irradiation corporelle totale de 12 Grays dans le cadre d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour une hémopathie maligne dans la région Grand Ouest. (**Figure 2**)

Nous avons décidé d'exclure les patients ayant reçu une irradiation tardive, c'est à dire les filles après l'âge de 13 ans, et les garçons après l'âge de 15 ans, ainsi que les patients pour lesquels nous ne pouvions pas avoir de données disponibles à plus de 5 ans post allogreffe (décédés ou perdus de vue). Nous avons également exclu un patient puisqu'il a reçu un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), dont l'impact est connu sur la croissance, pendant plusieurs mois pour une leucémie myéloïde chronique (LMC) avant l'allogreffe de cellules souches.

Notre population d'étude est composée de 47 garçons et de 13 filles, dont l'âge médian lors de l'allogreffe était de 8.05 ans. Les caractéristiques détaillées des patients, notamment sur les données concernant l'allogreffe sont rapportées dans le **tableau 1**.

Dans notre cohorte de 60 patients, 30 patients ont atteint l'âge de 18 ans lors du dernier recueil (1^{er} mars 2020), 24 patients n'ont pas atteint l'âge de 18 ans, et 6 patients ont des données manquantes pour la mesure de leur taille à l'âge de 18 ans.

Le délai médian de suivi des patients est de 8 ans après l'allogreffe, avec un minimum de 4 ans (pour les 2 patients dont l'allogreffe a eu lieu après mars 2015, et dont la consultation de suivi de l'année 2020 n'a pas encore eu lieu lors du recueil au 1^{er} mars 2020) et un maximum de 15 ans. L'âge médian lors du dernier suivi était de 17.4 ans (14.4-18.3).

Figure 2. Flow Chart

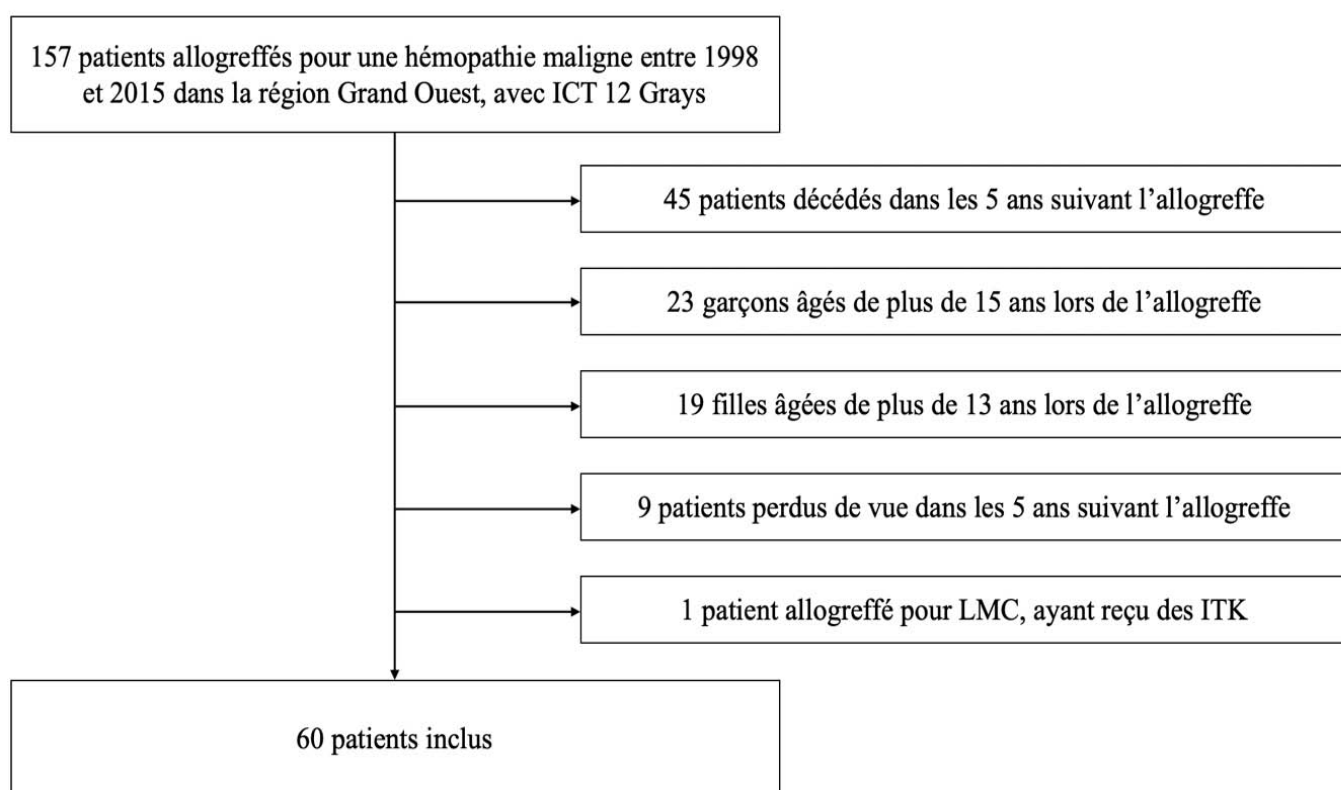


Tableau 1. Caractéristiques des 60 patients inclus.

	Médiane (Interquartile) ou nombre (%)
Sexe	
Garçon / Fille	47 (78.3%) / 13 (21.7%)
Age à J0 de l'allogreffe (en années)	8.05 (6.01 ; 10.13)
Taille à J0 de l'allogreffe (en DS)	0.2 (-0.46 ; 0.94)
Statut pré-pubère lors de l'allogreffe	
Oui	57 (95%)
Pathologie posant l'indication d'une allogreffe de cellules souches	
LAL B, Lymphome lymphoblastique B	28 (46.7%)
LAL T, Lymphome lymphoblastique T	13 (21.6%)
LAL à chromosome Philadelphie	11 (18.3%)
LAM	3 (5%)
Lymphome anaplasique	3 (5%)
Leucémie aiguë biphénotypique	1 (1.7%)
Leucémie myélomonocytaire juvénile	1 (1.7%)
Schéma de chimiothérapie associée à l'ICT 12 Grays	
Endoxan seul	13 (21.6%)
Endoxan + Fludarabine	7 (11.7%)
Etoposide seul	31 (51.7%)
Etoposide + Thiotepa	3 (5%)
Cytarabine + Melphalan (dit TAM12)	6 (10%)
Compatibilité HLA du greffon	
Identique apparenté	28 (46.6%)
Identique non apparenté	30 (50%)
Haploidentique apparenté	2 (3.4%)
Origine des cellules souches	
Unité de sang placentaire	11 (16.3%)
Moelle osseuse	47 (78.3%)
Cellules souches périphériques	2 (3.4%)
Traitements antérieurs à l'allogreffe	
Radiothérapie (hors ICT)	2 (3.4%)
1 ligne de chimiothérapie (RC1)	31 (51.6%)
≥ 2 lignes de chimiothérapie (RC2 ou RC3)	29 (48.4%)
Allogreffe	3 (5%)
Réaction du greffon contre l'hôte	
Aiguë	48 (80%)
Grade 0-1	12 (20%)
Grade 2-4	36 (60%)
Chronique, extensive	7 (11.6%)
Corticothérapie reçue après l'allogreffe	
Aucune	13 (21.6%)
Durée < 3 mois	21 (35%)
Durée ≥ 3 mois	26 (43.4%)

Abréviations : J0, jour de l'allogreffe ; DS, déviations standard ; LAL, leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM, leucémie aiguë myéloblastique ; ICT, irradiation corporelle totale ; HLA, antigènes des leucocytes humains ; RC1, 1^{ère} rémission complète ; RC2, 2^{ème} rémission complète ; RC3, 3^{ème} rémission complète

3.2 Croissance staturale après irradiation corporelle totale

La perte de taille médiane est évaluée à -0.48 DS (-0.95 ; -0.11) à 2 ans post greffe, et à -1.1 DS (-1.5 ; -0.6) à 5 ans post greffe, sans différence statistique significative. ($p=0.41$). Nous avons décidé d'analyser la différence entre la taille mesurée lors de l'allogreffe et celle à 2 ans et 5 ans post allogreffe, ainsi qu'à l'âge de 18 ans (**Tableau 2**).

Deux ans après l'allogreffe, presque un quart des patients (13/55) a déjà perdu au moins 1 déviation standard sur la courbe staturale. A ce stade-là, aucun des patients n'a perdu plus de 2 déviations standard. Cinq ans après l'allogreffe, on constate une nette augmentation du nombre de patients qui ralentissent leur croissance staturale, puisque 29 patients sur 50 (58%) ont perdu plus d'une déviation standard, ce qui se confirme à l'âge de 18 ans où seulement 5 patients sur 28 ont perdu moins d'une déviation standard (17.9%).

Tableau 2. Évaluation de la perte de taille en déviations standard, à 2 et 5 ans après l'allogreffe et à l'âge de 18 ans.

Perte de taille en DS (par rapport au J0)	Nombre de patients		
	À 2 ans (n=55)	À 5 ans (n=50)	À l'âge de 18 ans (n=28)*
Pas de perte	10 (18.2%)	4 (8%)	0 (0%)
0 à 0,5	18 (32.7%)	6 (12%)	0 (0%)
0,5 à 1	14 (25.4%)	11 (22%)	5 (17.9%)
1 à 1,5	9 (16.4%)	15 (30%)	5 (17.9%)
1,5 à 2	4 (7.3%)	9 (18%)	7 (25%)
2 à 2,5	0 (0%)	2 (4%)	2 (7.2%)
> 2,5	0 (0%)	3 (6%)	9 (32%)

* Pour 2 patients, nous n'avons pas pu recueillir la taille à J0 de l'allogreffe

La taille à l'âge de 18 ans est plus petite (en DS) que la taille lors du J0 ($p=0.0064$), avec une perte médiane de -1.8 DS (-2.62 ; -1.4). À l'âge de 18 ans, 39.2% des patients (11/28) ont perdu plus de 2 DS (c'est-à-dire plus de 11.2 cm pour les filles et 12 cm pour les garçons) par rapport à leur taille mesurée au J0 de l'allogreffe. Le temps de suivi médian de ces patients était de 8 ans.

Nous avons comparé ces 11 patients qui ont perdu plus de 2 DS à l'âge de 18 ans, au reste de notre population ayant atteint l'âge de 18 ans afin d'identifier des facteurs associés à cette perte de taille importante à l'âge adulte (**Tableau 3**). La régression logistique confirme l'existence d'un lien entre une perte de taille supérieure à 2 DS et l'âge inférieur à 10 ans lors de l'allogreffe, ainsi que le caractère identique apparenté du donneur.

Tableau 3. Facteurs associés à une perte de taille d'au moins 2 déviations standard entre J0 et l'âge de 18 ans

	Perte* $\geq$ 2DS n = 11	Perte* < 2DS n = 17	p- value
Âge lors de la greffe [†]	8.9 $\pm$ 2.5 (6.8-11.1)	10.5 $\pm$ 1.8 (10-11.4)	0.0517
Âge < 10 ans lors de la greffe	8 (72.7%)	5 (29.4%)	0.0248
Fille	1 (9.1%)	3 (17.6%)	1
Statut pré pubère lors de l'allogreffe	1 (9.1%)	2 (11.8%)	1
Pathologie initiale			0.2749
- LAL, LL et LAL à ch. Phi.	8 (72.7%)	16 (94.1%)	
- LAM	1 (9.1%)	0 (0%)	
- Lymphome anaplasique	1 (9.1%)	1 (5.9%)	
- Leucémie aiguë biphénotypique	1 (9.1%)	0 (0%)	
Traitements antérieurs à l'allogreffe			
- Radiothérapie (hors ICT)	0 (0%)	1 (5.9%)	1
- Allogreffe	1 (9.1%)	0 (0%)	0.3929
- $\geq$ 2 lignes de chimiothérapie	6 (54.5%)	7 (41.2%)	0.4885
Compatibilité de la greffe			0.0248
- Identique non apparenté	3 (27.3%)	12 (70.6%)	
- Identique apparenté	8 (72.7%)	5 (29.4%)	
Type de greffon utilisé			0.6195
- Unité de Sang Placentaire	1 (9.1%)	4 (23.5%)	
- Moelle Osseuse	10 (90.9%)	13 (76.5%)	
Type de conditionnement réalisé			1
- Endoxan +/- Fludarabine	3 (27.3%)	5 (29.4%)	
- Etoposide +/- Thiotepa	6 (54.5%)	9 (52.9%)	
- Cytarabine + Melphalan (TAM12)	2 (18.2%)	3 (17.6%)	
Maladie du greffon contre l'hôte			
- GVH aiguë	8 (72.7%)	15 (88.2%)	0.3531
- dont Grade $\geq$ 2	8 (100%)	10 (66.7%)	0.1221
- GVH chronique	3 (27.3%)	4 (23.5%)	1
Corticothérapie reçue après l'allogreffe	9 (81.8%)	13 (76.5%)	1
- Durée > 3 mois	5 (55.6%)	7 (53.8%)	1

*Différence de taille, en déviations standard, entre la taille à 18 ans et la taille à J0 de l'allogreffe

[†]Moyenne $\pm$ écart type (Q1-Q3)

Abréviations : LAL, leucémie aiguë lymphoblastique ; LL, lymphome lymphoblastique ; ch. Phi, chromosome Philadelphie ; LAM, leucémie aiguë myéloblastique ; ICT, irradiation corporelle totale ; GVH, réaction du greffon contre l'hôte

3.3 Petite taille à l'âge adulte

Nous avons recherché dans un second temps les facteurs associés à une petite taille à l'âge adulte, définie par une taille inférieure à 162.5 cm pour les hommes et 152 cm pour les femmes à l'âge de 18 ans (**Tableau 4**). Parmi les 30 patients ayant été mesurés l'année de leur 18 ans, 8 ont une taille finale que l'on considère comme « petite » selon cette définition.

La régression logistique retrouve une association entre la petite taille à l'âge adulte et le caractère identique non apparenté du donneur, qui n'est pas confirmée par l'analyse multivariée (**Tableau 5**).

Tableau 5. Régression logistique multivariée pour la perte de taille supérieure à 2 déviations standard et la petite taille à l'âge adulte.

Facteurs de risque	OR	IC 95%	p-value
De perte de taille > 2DS			
Âge < 10 ans lors de la greffe	5.52	[1.06 ; 28.87]	0.0430
Donneur identique apparenté	5.52	[1.06 ; 28.87]	0.0430
De petite taille à l'âge adulte			
Âge < 10 ans lors de la greffe	0.64	[0.13 ; 3.22]	0.5849
Donneur identique apparenté	0.16	[0.02 ; 1.23]	0.1559

Tableau 4. Facteurs associés à une petite taille à l'âge adulte

	Petite Taille* n = 8	Taille normale n = 22	p- value
Âge lors de la greffe†	10.2 ± 1.6 (9.3-11.5)	9.8 ± 2.3 (8.4-11.4)	0.6449
Âge < 10 ans lors de la greffe	3 (37.5%)	11 (50%)	0.6887
Fille	1 (12.5%)	3 (13.6%)	1
Statut pré pubère lors de l'allogreffe	8 (100%)	19 (86.4%)	0.5448
Pathologie initiale			0.126
- LAL, LL et LAL à ch. Phi.	6 (75.0%)	20 (90.9%)	
- LAM	1 (12.5%)	0 (0%)	
- Lymphome anaplasique	0 (0%)	2 (9.1%)	
- Leucémie aiguë biphénotypique	1 (12.5%)	0 (0%)	
Traitements antérieurs à l'allogreffe			
- Radiothérapie (hors ICT)	0 (0%)	1 (4.5%)	1
- Allogreffe	1 (12.5%)	0 (0%)	0.2667
- ≥ 2 lignes de chimiothérapie	3 (37.5%)	12 (54.5%)	0.6817
Compatibilité de la greffe			0.0318
- Identique non apparenté	6 (75%)	9 (40.9%)	
- Identique apparenté	1 (12.5%)	13 (59.1%)	
- Haploidentique apparenté	1 (12.5%)	0 (0%)	
Type de greffon utilisé			0.3487
- Cellules Souches Périphériques	1 (12.5%)	0 (0%)	
- Unité de Sang Placentaire	1 (12.5%)	4 (18.2%)	
- Moelle Osseuse	6 (75%)	18 (81.8%)	
Type de conditionnement réalisé			0.0968
- Endoxan +/- Fludarabine	3 (37.5%)	6 (27.3%)	
- Etoposide +/- Thiotepa	2 (25%)	14 (63.6%)	
- Cytarabine + Melphalan (TAM12)	3 (37.5%)	2 (9.1%)	
Maladie du greffon contre l'hôte			
- GVH aiguë	5 (62.5%)	19 (86.4%)	0.3003
- dont Grade ≥ 2	4 (80%)	14 (73.7%)	1
- GVH chronique	1 (12.5%)	6 (27.3%)	0.6378
Corticothérapie reçue après l'allogreffe	5 (62.5%)	18 (81.8%)	0.3448
- Durée > 3 mois	4 (80%)	8 (44.4%)	0.3168

*Petite taille définie par une taille < 162.5 cm (ou 152 cm) à l'âge de 18 ans pour les hommes (femmes)

†Moyenne ± écart type (Q1-Q3)

Abréviations : LAL, leucémie aiguë lymphoblastique ; LL, lymphome lymphoblastique ; ch. Phi, chromosome Philadelphie ; LAM, leucémie aiguë myéloblastique ; ICT, irradiation corporelle totale ; GVH, réaction du greffon contre l'hôte

3.4 Traitement par hormone de croissance

Les caractéristiques des 17 patients ayant reçu un traitement par hormone de croissance après leur allogreffe de cellules souches sont détaillées dans le **tableau 6**. Ils ont tous reçu un traitement par hormone de croissance à la dose de 0.35 µg/kg/jour, par injection sous cutanée 5 à 7 jours par semaine.

La recherche biologique de déficit en GH a été réalisée pour tous les patients, avec la confirmation du déficit par 2 tests successifs pour 5 patients (dont 3 avec une confirmation sur un test de sécrétion nocturne). Pour 5 patients, le traitement a été débuté après un seul test prouvant le déficit (dont 1 patient qui n'a eu que le test nocturne). 5 patients ont bénéficié de 2 tests, dont les résultats étaient discordants (dont 1 nocturne) et 2 patients n'ont eu qu'un seul test négatif. Chez ces 2 patients, le traitement a été débuté malgré un test négatif devant un très fort ralentissement de la croissance staturale. Tous les tests nocturnes réalisés concluaient à un déficit en GH.

La supplémentation en hormone de croissance est débutée à l'âge médian de 12.8 ans (12.5-13.8) et 5.8 ans (4.9-8.2) après l'allogreffe. La durée médiane du traitement était de 2.6 ans (1.3-3.2) pour un gain médian de 0.27 DS (-0.46 ; 0.68). Avant la mise en place de la substitution hormonale, 9 patients (53%) avaient une taille dans les normes de référence pour le sexe et l'âge, mais une vitesse de croissance anormale pour l'âge et/ou pour le stade pubertaire. Cette proportion reste identique après substitution (6/12).

Sur les 12 patients ayant fini leur traitement au 1^{er} mars 2020, 4 ont eu une amélioration de leur taille dont 2 patients (13 et 28) chez qui le déficit n'avait pas pu être prouvé biologiquement par 2 tests concordants. Nous avons comparé le gain de taille au cours du traitement par GH, chez les patients dont le déficit était prouvé par au moins un test avec ceux dont le test ne montrait pas de déficit, qui était respectivement de -0.15 et -0.8 DS (p=0.12).

La taille des patients, en DS, semble évoluer différemment chez les patients qui reçoivent une supplémentation en hormone de croissance. (p=0.0126) (**Figure 3**). Nous avons donc comparé dans un second temps l'évolution de leur taille, en tenant compte de la taille à J0, entre le début (T1) et la fin de la substitution (T2), avec celle des enfants non substitués du même âge, c'est-à-dire 12.8 (T1) et 15.8 ans (T2). Il existe une différence entre la taille mesurée à T1 et celle mesurée à T2 seulement chez les patients non substitués (p<0.0001). Par ailleurs, la taille moyenne des patients substitués est plus petite à T1 (p=0.0001), mais similaire lors de T2 (p=0.741). (**Tableau 7**)

Tableau 6. Caractéristiques des patients ayant reçu un traitement substitutif par hormone de croissance.

N°	Sexe	Diagnostic initial	Paramètres à J0			Paramètres au début du traitement par GH (T1)			Paramètres à la fin du traitement par GH (T2)				Dernier suivi			Cause de l'arrêt du traitement	Durée de substitution par GH (années)	Déficit biologique†	
		Âge (années)	Patho.	Âge (années)	Taille (DS)	Âge (années)	Taille (DS)	Taille (cm)	Âge (années)	Taille (DS)	Taille (cm)	Âge	Taille (DS)	Taille (cm)	Taille (DS pour 18 ans)†		1 ^{er}	2 nd	
1	H	7.6	LAL T	9.7	ND	14.9	-3.46	137	17.82	-4.3	148.5	18.9	-4.08	150	-4.3	Cancer	2.85	-	
5	H	1.7	LAL B	7.5	0.4	10.3	-0.5	135	15.62	-0.94	162.6	17.5	-1.68	164	-1.98	Taille finale	5.31	+	
11	H	1.1	LMMJ	2.5	0.25	13.8	-0.85	149.5	14.46	-1.21	153.7	14.5	-1.21	153.7	-3.47	Exostose et Taille Finale	0.69	+	
13	F	8.0	Lymph	9.3	-0.06	12.5	-1.44	141	15.95	-0.73	158.5	17.3	-0.8	158.5	-0.84	Taille finale	3.45	+	
17	F	2.2	LA Phi	2.7	-0.38	12.7	-1.47	143.2	13.22	-2.26	144.4	15.7	-2.88	146	-3.36	Exostose	0.50	-	
20	F	10.0	LA Phi	10.6	-1.8	13.1	-3.74	128	15.92	-3.55	142	17.6	-3.23	145	-3.79	Taille finale	2.78	+	
23	H	2.4	LAL B	2.8	-0.39	11.9	-1.9	132.9	**	**	13.8	-1.58	145.5	**	**	**	+	+	
28	H	8.8	LAL B	11.6	-1.44	16.7	-2.59	156.9	18.25	-2.25	161	18.6	-2.25	161	-2.25	Taille finale	1.55	+	
31	H	5.5	LAL B	6.1	-0.73	12.1	-1.72	135.8	**	**	13.1	-1.36	143	**	**	**	+	+	
33	F	6.5	LA Phi	7.0	-0.26	12.8	-2.45	132	**	**	15	-1.25	154	**	**	**	+	+	
37	H	2.4	LAM	4.3	1.19	12.8	-2.52	131.5	14.18	-3.23	135.5	14.3	-3.23	135.5	-6.5	Souhait du patient	1.34	+	
43	F	0.3	LAL B	4.3	0.24	11.2	-1.6	133	**	**	11.3	-1.6	133	**	**	**	+	+	
45	F	3.0	LLT	9.1	-0.78	14.9	-2.04	149.7	17.27	-1.32	155.5	17.1	-1.32	155.5	-1.38	Taille finale	2.34	+	
46	F	6.5	LAM	7.1	0.17	14.3	-2.58	144	15.35	-2.6	146.3	16	-2.6	148.3	-3.02	Cancer	1.08	+	
47	H	3.4	LAL B	7.8	-0.53	12.7	0.53	154.4	15.80	-1.22	162	15.8	-1.22	162	-2.08	Taille finale	3.08	+	
52	H	7.8	LA Phi	8.4	ND	12.9	-1.72	137	16.57	-1.95	160	16.4	-1.95	160	-2.42	Taille finale	3.72	+	
53	F	2.4	LAL B	5.2	ND	13.4	-4.03	131	**	**	13.2	-3.7	131	**	**	**	-	+	

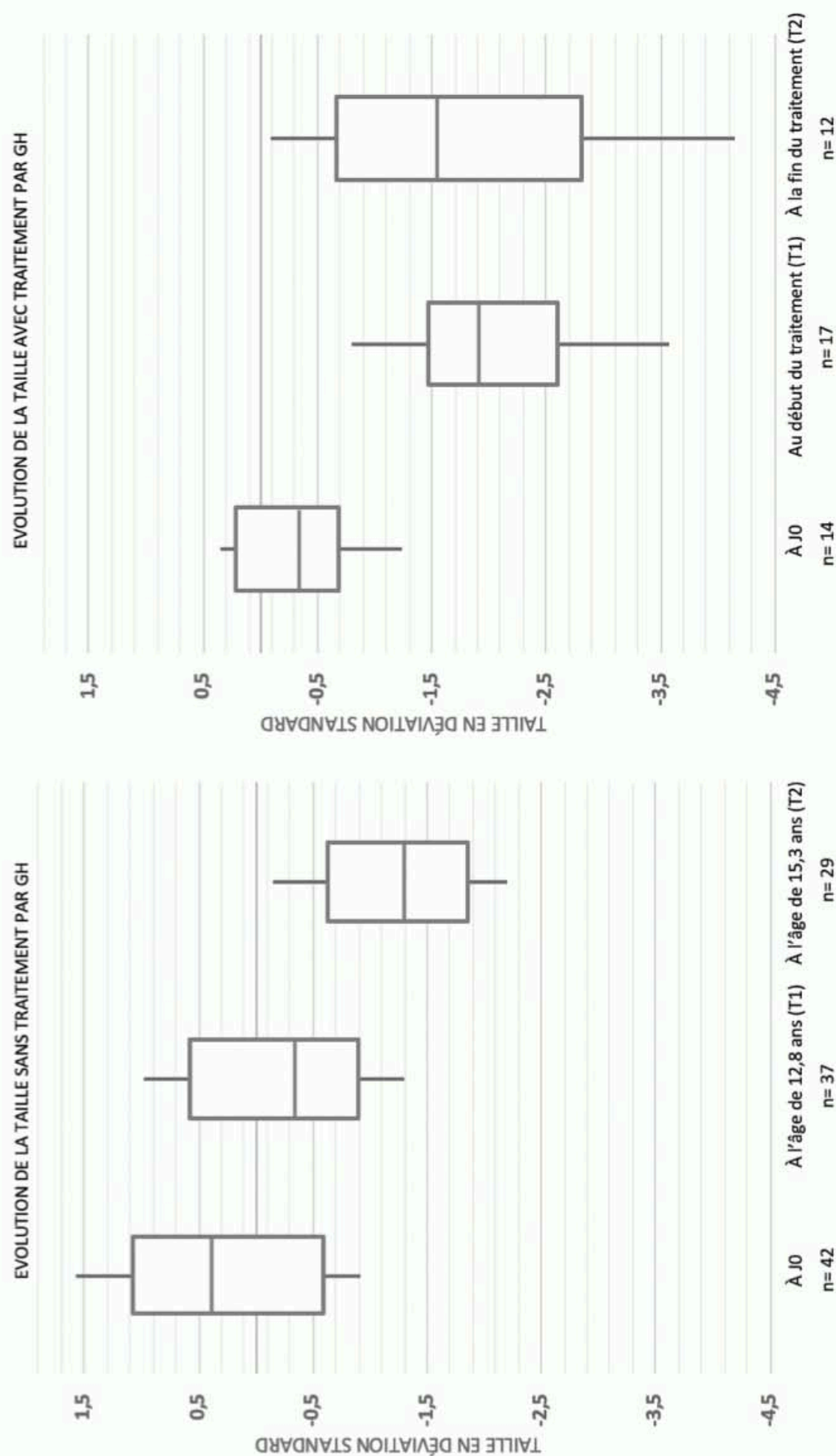
ND, données indisponibles ; **, traitement en cours au 1^{er} mars 2020

‡. Un test ne retrouvant pas de GHD est symbolisé par -, un test prouvant un déficit en GHD est symbolisé par +, ^N correspond à un test nocturne.

†, valeur de la taille relevée au cours du dernier suivi en déviation standard, en comparaison avec un sujet de même sexe à l'âge de 18 ans.

Abbreviations : J0, jour de l'allogreffe ; GH , hormone de croissance ; Patho., pathologie initiale ; DS, déviations standard ; LAL, leucémie aiguë lymphoblastique ; LMMJ, leucémie myéloblastique juvénile ; Lymph, lymphome anaplasique ; LA Phi, Leucémie à chromosome Philadelphie ; LAM, leucémie aiguë myéloblastique ; LLT, lymphome lymphoblastique T

Figure 3. Évolution de la taille au cours du traitement par GH, et comparaison avec les patients non traités par GH



Les boîtes représentent l'interquartile (25^{ème} et 75^{ème} percentile), avec la ligne pleine symbolisant la médiane.
Les valeurs situées aux extrémités représentent le 10^{ème} et 90^{ème} percentile.

Concernant les évènements survenus chez les patients substitués, nous avons recensé 2 cancers papillaires de la thyroïde. 3 patients ont présenté des exostoses en cours de traitement substitutif, ayant entraîné son arrêt chez 1 patient. Il n'y a pas de différence significative concernant la survenue de cancer secondaire ($p=0.615$) ni d'exostose ($p=0.703$) chez les patients qui reçoivent de la GH, en comparaison avec ceux qui n'en ont pas reçu.

Tableau 7. Évolution de taille en déviations standard des patients entre T1 et T2, ajustée selon leur taille à J0

	Taille à T1*		Taille à T2 [†]		p-value
	Moyenne	IC 95%	Moyenne	IC 95%	
Patients substitués	-1.40	(-1.82 ; -0.97)	-1.53	(-2.03 ; -1.03)	0.674
Patients non substitués	-0.33	(-0.59 ; -0.07)	-1.44	(-1.73 ; -1.13)	<0.0001

*correspond à la taille en déviations standard à l'âge de 12.8 ans chez les patients non substitués, et au début du traitement chez ceux substitués

[†]correspond à la taille en déviations standard à l'âge de 15.8 ans chez les patients non substitués, et à la fin du traitement chez ceux substitués

Nous avons cherché à identifier si les patients ayant reçu une substitution par hormone de croissance après l'allogreffe avaient des caractéristiques communes (**Tableau 8**). L'analyse multivariée ne retrouve pas d'association statistique.

3.5 Endocrinopathies associées

Nos patients sont également sujets à d'autres atteintes endocriniennes séquellaires de l'allogreffe, notamment une insuffisance thyroïdienne et/ou gonadique. L'utilisation d'un traitement substitutif par hormone thyroïdienne semble plus fréquente chez les patients ayant reçu également un traitement substitutif par GH (58.8% vs 37.2%), mais la différence n'est pas significative. ($p=0.127$)

La nécessité d'un traitement substitutif par oestrogénothérapie ou testostérone ne semble pas être plus importante chez les patients substitués en hormone de croissance. Cependant, indépendamment de la substitution en GH, on observe que les filles semblent présenter plus fréquemment un déficit gonadique nécessitant une substitution que les garçons, 30.7% (4/13) et 10.6% (5/47) respectivement ($p=0.09$)

Tableau 8. Facteurs associés au traitement par hormone de croissance

	Substitution en GH n = 17	Pas de substitution n = 43	p- value
Âge lors de la greffe [†]	6.8 ± 2.8 (4.3-9.1)	8.4 ± 2.9 (6.2-10.8)	0.059
Âge < 10 ans lors de la greffe	15 (88.2%)	29 (67.4%)	0.1199
Fille	8 (47.1%)	5 (11.6%)	0.0052
Statut pré pubère lors de l'allogreffe	17 (100%)	40 (93%)	0.5514
Pathologie initiale			0.2523
- LAL, LL et LAL à ch. Phi.	13 (76.5%)	39 (90.7%)	
- LAM	2 (11.8%)	1 (2.3%)	
- Lymphome anaplasique	1 (5.9%)	2 (4.7%)	
- Leucémie aiguë biphénotypique	0 (0%)	1 (2.3%)	
- Leucémie myélomonocytaire juvénile	1 (5.9%)	0 (0%)	
Traitements antérieurs à l'allogreffe			
- Radiothérapie (hors ICT)	1 (5.9%)	1 (2.3%)	0.4898
- Allogreffe	2 (11.8%)	1 (2.3%)	0.1908
- ≥ 2 lignes de chimiothérapie	10 (58.8%)	19 (44.2%)	0.3066
Compatibilité de la greffe			0.0813
- Identique non apparenté	9 (52.9%)	21 (48.8%)	
- Identique apparenté	6 (35.3%)	22 (51.2%)	
- Haploidentique apparenté	2 (11.8%)	0 (0%)	
Type de greffon utilisé			0.8544
- Cellules Souches Périphériques	1 (5.9%)	1 (2.3%)	
- Unités de Sang Placentaire	3 (17.6%)	8 (18.6%)	
- Moelle Osseuse	13 (76.5%)	34 (79.1%)	
Type de conditionnement réalisé			0.0649
- Endoxan +/- Fludarabine	9 (52.9%)	11 (25.6%)	
- Etoposide +/- Thiotepa	8 (47.1%)	26 (60.5%)	
- Cytarabine + Melphalan (TAM12)	0 (0%)	6 (14%)	
Maladie du greffon contre l'hôte			
- GVH aiguë	14 (82.4%)	34 (79.1%)	1
- dont Grade ≥ 2	12 (85.7%)	24 (70.6%)	0.4651
- GVH chronique	2 (11.8%)	5 (11.6%)	1
Corticothérapie reçue après l'allogreffe	14 (82.4%)	33 (76.7%)	0.7402
- Durée > 3 mois	8 (57.1%)	18 (54.5%)	0.8699

[†]Moyenne ± écart type (Q1-Q3)

Abréviations : LAL, leucémie aiguë lymphoblastique ; LL, lymphome lymphoblastique ; ch. Phi, chromosome Philadelphie ; LAM, leucémie aiguë myéloblastique ; ICT, irradiation corporelle totale ; GVH, réaction du greffon contre l'hôte

4. Discussion

4.1 Choix de la population

Dans le but d'avoir une population homogène, pour qui les troubles de la croissance pouvaient être comparés, nous avons choisi de ne pas inclure dans notre étude les patients dont la croissance pouvait être altérée du fait de la pathologie initiale (drépanocytose, maladie de Hurler, etc.). De la même façon, nous avons aussi choisi une dose d'irradiation à 12 Grays en 6 fractions, dans nos critères d'inclusion, afin que les patients ayant reçu une irradiation corporelle totale de dose inférieure ne soient pas analysés, puisqu'il est bien démontré dans la littérature que plus la dose d'irradiation reçue est élevée, plus l'impact sur la croissance est important.(18)

Pour mieux nous intéresser aux effets de l'irradiation sur la croissance, nous avons décidé d'exclure les patients qui ont reçu l'irradiation tardivement, c'est-à-dire après le début de leur croissance pubertaire, soit après 13 ans pour les filles et après 15 ans pour les garçons. Cette exclusion ne permet pas d'expliquer la proportion plus élevée de garçons dans notre population étudiée.

Enfin, nous avons choisi d'analyser la croissance des patients avec les courbes historiques de référence de Sempé et Pédrón (2), plutôt qu'avec les courbes publiées en 2018 par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) en collaboration avec l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA).(3) En effet, les décisions de traitement substitutif en hormone de croissance dans notre population d'étude ont été évaluées avec ces anciennes courbes, notamment sur la comparaison de la taille avec les patients du même âge et du même sexe, et un changement de référentiel aurait été à l'origine d'un biais d'interprétation.

4.2 Petite taille finale et perte de taille

L'incidence de la petite taille à l'âge adulte est de 26% dans notre étude, ce qui correspond aux données de la littérature où elle varie entre 9 et 31%. (9,13,28,29) Dans la littérature, plusieurs facteurs de risque d'avoir une petite taille à l'âge adulte après un cancer ont été identifiés. Ainsi le sexe féminin, le jeune âge lors de l'allogreffe et la réalisation d'une irradiation (crâniale, craniospinale ou ICT) semblent pourvoyeurs de petite taille. (29,30) La présence d'une taille inférieure à la moyenne pour l'âge et le sexe, lors du diagnostic de la pathologie initiale, est également associée au risque de petite taille à l'âge adulte. (31)

Dans notre population, l'analyse statistique univariée retrouve une association entre le caractère non apparenté du donneur et la survenue d'une petite taille à l'âge adulte. Nous n'avons pas de données physiopathologiques pour expliquer ce résultat statistique, puisque la différence de prise en charge de ces patients repose sur l'utilisation du sérum anti-lymphocytaire, qui n'a pas d'effet connu sur la croissance staturopondérale. Par ailleurs, ce résultat ne semble pas confirmé lors de la régression logistique. De la même façon, la perte de taille entre l'allogreffe et l'âge de 18 ans semble plus importante chez les patients dont le donneur est identique apparenté, sans que nous puissions expliquer ce résultat.

L'analyse de la perte de taille a été réalisée à 2 ans de l'allogreffe, pour analyser l'impact des effets de la corticothérapie, de la GVH et des troubles nutritionnels sur la croissance staturale. Nos résultats permettent de constater qu'ils ont peu d'effets. A distance de l'allogreffe, les troubles de la croissance se majorent, avec un rôle très probable des effets secondaires de la radiothérapie.

En ce qui concerne la perte de taille entre l'allogreffe et l'âge de 18 ans, Couto Silva et al, en 2006, sur une population d'enfants ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques pour une hémopathie maligne ou un neuroblastome, retrouvait une perte de taille moyenne de 2.4 ± 1.1 DS entre le jour de l'allogreffe et la taille à 18 ans, ce qui est comparable à nos résultats. (32)

4.3 Diagnostic du déficit en hormone de croissance

L'incidence du déficit en GH après une allogreffe de cellules souches est variable selon les études, en fonction du type de conditionnement et des tests biologiques utilisés. Elle est évaluée entre 20 et 85% et le GHD reste le déficit antéhypophysaire le plus fréquent.(24,33,34)

Une des problématiques dans la prise en charge de la croissance staturale des patients allogreffés est le caractère souvent partiel du déficit en hormone de croissance, avec une difficulté à apporter la preuve biologique du GHD, puisqu'il y a fréquemment des faux négatifs.(24)

Darzy et al, recommande de réaliser en première intention un test de stimulation à l'insuline, plutôt qu'un test de stimulation à la GHRH, puisqu'il existe une préservation de la réponse normale par la stimulation directe de la GHRH sur l'hypophyse, via la voie physiologique.(23)

Dans notre étude, nous avons pu constater cette difficulté à prouver biologiquement le déficit sur 2 tests, ce qui est le prérequis pour la prescription de la substitution de l'hormone de croissance dans le cadre réglementaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il semble également au vu des résultats de notre étude que la réalisation d'un test de sécrétion nocturne de l'hormone de croissance soit plus sensible, et donc plus contributif qu'un test de stimulation, puisque les 5 tests nocturnes réalisés concluaient à un déficit en GH, même en cas de test de stimulation négatif.

En ce qui concerne le dosage d'IGF1, il ne peut pas suffire seul à détecter un déficit en GH puisque son taux n'est pas souvent bien corrélé à la réponse aux tests de stimulation, notamment lorsque le déficit en GH est induit par l'irradiation.(24,35) Dans notre étude, nous n'avons pas pu analyser cette corrélation, puisque le dosage d'IGF1 n'était disponible que pour la moitié des patients ayant bénéficié de tests de stimulation.

4.4 Traitement substitutif par hormone de croissance

Dans la littérature, en comparaison avec les patients non substitués, les patients qui reçoivent un traitement par hormone de croissance après avoir eu une irradiation pour une pathologie maligne sont plus jeunes lors de l'allogreffe, ont eu une irradiation du système nerveux central antérieure à la greffe et ont une taille initiale (à J0) plus petite.(36) Les faibles effectifs de notre étude, par manque de puissance ne nous ont pas permis de retrouver ces éléments dans notre population.

La mise en place d'un traitement substitutif semble donc être importante pour améliorer la taille après l'allogreffe des patients irradiés. En effet, Leung montre qu'après 5 ans de substitution, la taille des patients se rapproche de la taille lors du diagnostic de la leucémie aiguë.(37) La substitution par GH semble augmenter la taille finale des patients allogreffés avant l'âge de 10 ans.(36) L'efficacité semble meilleure chez les patients de sexe féminin, et dépendante de la pathologie initiale. En effet, l'efficacité est plus importante en cas de leucémie aiguë myéloblastique, leucémie myéloïde chronique et myélodysplasie. Couto-Silva retrouve également une efficacité de la GH sur la réduction de la perte de taille chez les enfants allogreffés entre 4 et 8 ans, (32) que nous n'avons pas observé dans notre étude.

Dans la cohorte française Leucémie Enfants Adolescents (LEA), regroupant tous les patients guéris d'une leucémie dans l'enfance suivis au sein d'un des centres français participants, une étude de 2012 retrouvait des données similaires aux nôtres concernant l'utilisation du traitement substitutif par GH. En effet, le traitement était débuté à un âge médian de 13.2 ans, soit 4.6 ans après l'allogreffe, pour une durée médiane de 3.7 ans. Le gain en taille était modeste, comme dans notre étude, avec une médiane de +0.43 DS à la fin du traitement. La proportion de patients ayant une taille normale lors de l'instauration du traitement par GH était comparable. (48% vs 53%) (38)

4.5 Risque de cancer secondaire

Après une leucémie aiguë, l'étude d'Isfan en 2012, au sein de la cohorte LEA retrouvait 8 cancers secondaires sur une population de 25 patients ayant reçu de la GH après une irradiation (ICT et/ou craniospinale), avec une majorité de carcinome papillaire de la thyroïde (4 cas). Les autres cancers secondaires étaient : un mélanome, un carcinome cutané basocellulaire, un carcinome rénal et une tumeur du système nerveux périphérique.(38)

Dans notre étude, nous avons recensé 5 cancers secondaires pour 60 patients: 1 lymphome de Hodgkin induit par l'Epstein Barr Virus (EBV), 1 sarcome d'Ewing et 3 carcinomes thyroïdiens. Les cancers observés chez nos patients substitués étaient 2 carcinomes thyroïdiens.

Le cancer secondaire le plus fréquent semble donc être le carcinome papillaire de la thyroïde, dont l'incidence est 3 fois plus élevée après une allogreffe selon une étude de l'EBMT en 2008.(1) Il ne semble pas y avoir de rôle du traitement substitutif par GH sur la survenue de ces secondes néoplasies, ce qui est confirmé par de nombreuses études.

En 2002, Sklar montre que le traitement par GH n'entraîne pas de risque de récurrence de la pathologie maligne initiale, quel que soit le type de cancer, mais également l'absence de surrisque de décès en cas de traitement par GH. Sur 13 222 patients, 354 ont reçu une substitution par GH, parmi lesquels 16 patients qui ont présenté un cancer secondaire, dont 6 étaient des méningiomes. L'incidence des cancers secondaires était donc évaluée à 2.6% chez les patients n'ayant pas reçu de GH et à 2.8% chez ceux ayant été substitués (en excluant les méningiomes au vu de leur caractère bénin).(39) En 2014, Patterson a montré l'absence d'augmentation du risque de cancer secondaire du système nerveux central, de type méningiomes et gliomes, après un traitement substitutif par GH.(40) Cela est confirmé par l'étude récente de Child qui analyse la survenue d'une seconde néoplasie chez 622 patients guéris d'un cancer dans l'enfance et ayant été traités pour un déficit en GH. Seulement 31 patients (5%) présentent un cancer secondaire, avec une prédominance de méningiomes. La majorité (25/31) de ces patients ont été irradiés lors de la prise en charge de la pathologie maligne.(41)

Il semblerait donc que les enfants guéris d'un cancer dans l'enfance soient plus à risque que la population générale d'avoir un second cancer, en lien avec le traitement spécifique (agents alkylants, radiations, inhibiteurs de topoisomérase...). Ce risque serait donc la conséquence plus de l'irradiation reçue lors de la prise en charge initiale que du traitement par hormone de croissance.(39)

4.6 Recommandations pour le suivi de la croissance

La Growth Hormone Research Society, dans ses recommandations publiées en 2000, recommande de ne pas faire de confirmation du déficit en GH par un 2^{ème} test en cas de 1^{er} test positif, lorsqu'il existe un antécédent d'irradiation.(24) Récemment, des recommandations pour les patients guéris d'un cancer dans l'enfance ayant un déficit en GH ont été établies par la société savante internationale Endocrine Society : elles recommandent de traiter tous les patients ayant un déficit authentifié en GH, à partir d'un an après la fin du traitement du cancer, (13) ce qui est plus précoce que pour les patients de notre étude qui sont substitué 5 ans après l'allogreffe.

Au vu de ces recommandations et de la difficulté à apporter la preuve biologique du déficit en GH à 2 reprises, telle qu'exigée par l'AMM à l'heure actuelle, la réalisation d'un test nocturne en première intention chez les patients irradiés pourrait suffire à justifier la mise en place de la substitution hormonale auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Par ailleurs, l'indication de traitement ne devrait pas reposer uniquement sur un test biologique puisqu'il a été montré que les patients gagnaient en moyenne 1 DS après 5 ans de traitement par GH, quel que soit le statut biologique de sécrétion de la GH.(42)

Il semble important que la décision de mise en place d'un traitement par hormone de croissance soit précoce, afin de permettre au patient d'avoir une croissance de rattrapage. Pour cela, il faut prendre un avis endocrinologique dès que :

- La vitesse de croissance diminue d'une DS,
- La croissance est inférieure à 5 cm par an dans l'enfance,
- La taille est inférieure à -2 déviations standard,
- En cas de mauvais de pic de croissance pubertaire.(43)

Il est judicieux de répéter les explorations biologiques à la recherche d'un déficit en GH, même 15 à 20 ans après la fin du traitement, lorsque les patients sont adultes.(24) En effet, il a été montré que les patients adultes ayant un GHD ont un effet bénéfique de la substitution sur leur composition corporelle, leur capacité physique, leur intégrité osseuse, leur mortalité cardiovasculaire et leur qualité de vie.(44) Il faut donc tester de nouveau à l'âge adulte les patients ayant eu un déficit en GH dans l'enfance. Il est également recommandé de ne pas arrêter le traitement dès que la taille finale est atteinte, mais plutôt de le poursuivre quelques mois afin de maximiser le capital osseux de ces jeunes adultes, et de prévenir l'apparition d'une ostéoporose.

4.7 Dysfonction thyroïdienne

Lorsqu'il existe un déficit en GH, la survenue d'autres déficits endocriniens est constatée dans 35% des cas.(45) Dans notre étude, 43% des patients ont reçu une substitution par hormones thyroïdiennes après l'allogreffe, ce qui est comparable avec la littérature qui retrouve entre 15 et 30% de dysfonction thyroïdienne après une allogreffe(1,17), avec une incidence cumulée qui augmente à 45% à 10 ans de l'allogreffe.(46) L'existence d'une hypothyroïdie modérée, même transitoire de résolution spontanée, majore le risque de troubles de la croissance après une allogreffe de cellules souches, ce qui justifie de contrôler également le bilan thyroïdien chez tous les patients après une allogreffe.(47)

4.8 Limites de notre étude

Une des limites de notre étude est son caractère rétrospectif avec un biais lié à la perte de vue des patients. Nous avons également très peu de données sur la taille des parents, ce qui nous a bloqué dans le calcul de la taille cible des patients. Cela nous aurait permis de prendre en compte le caractère génétique de la petite taille chez certains patients.

Il aurait également été intéressant de pouvoir avoir une notion sur le ressenti du patient sur sa perte de taille, avec l'impact sur sa qualité de vie, son insertion sociale ou professionnelle, et surtout le retentissement psychologique lié à la petite taille. Il semble qu'en effet les troubles de la croissance staturale soient mal vécus, d'autant plus chez les patients qui avaient une petite taille cible génétique à l'origine.

5. Conclusion

Cette étude a permis d'analyser la croissance des patients ayant reçu une irradiation dans l'enfance pour le traitement d'une hémopathie maligne. Cela a permis de confirmer que ces enfants présentaient fréquemment des troubles de la croissance staturale, notamment ceux âgés de moins de 10 ans lors de l'allogreffe, ce qui nous conforte dans les pratiques actuelles visant à éviter l'irradiation chez les plus jeunes patients.

Notre étude montre la difficulté d'apporter une preuve biologique d'un déficit en hormone de croissance, à 2 reprises, afin de pouvoir prescrire un traitement substitutif par GH dans le respect de l'autorisation de mise sur le marché. Cela est un frein à la mise en place rapide de l'hormone de croissance et pourrait limiter le gain statural des patients. Nous suggérons la réalisation d'un test de sécrétion nocturne de la GH en première intention, puisque celui-ci semble plus sensible, dès lors qu'il est constaté au cours du suivi post-allogreffe une vitesse de croissance inférieure à 5 cm par an dans l'enfance ou qui diminue de plus d'une DS, une taille inférieure à -2 DS ou un mauvais pic de croissance pubertaire.

Il serait intéressant de pouvoir réaliser cette étude dans une plus large population afin d'harmoniser la prescription du traitement substitutif chez les patients irradiés et notamment de pouvoir le débiter précocement, dès la deuxième année suivant l'allogreffe, après un seul test biologique confirmant le diagnostic de GHD.

Nous avons pu constater que les enfants qui reçoivent un traitement par GH ralentissent leur perte de croissance grâce à la substitution. Il semble nécessaire que la décision de mise en place de la substitution en hormone de croissance soit prise lors d'une consultation conjointe, avec deux praticiens spécialisés en endocrinologie et en hématologie pédiatrique. Cela permettrait de respecter les indications et de mesurer le risque lié à la mise en place de ce traitement chez ces enfants guéris d'un premier cancer.

Il serait intéressant de pouvoir inclure la qualité de vie des patients dans une future étude, afin d'évaluer le retentissement psychologique et socioprofessionnel des anomalies de croissance chez les enfants irradiés. Nous pourrions alors évaluer le ressenti des patients concernant la substitution, et notamment rechercher un bénéfice à l'utilisation de la GH, même en cas d'absence de gain de taille. En effet, il semble que le fait de pouvoir proposer au patient un traitement pour améliorer sa croissance pourrait améliorer son ressenti vis-à-vis de sa taille et donc sa qualité de vie.

Références

1. Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, Faraci M, Zecca S, Tichelli A, et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* juin 2008;41 Suppl 2:S43-48.
2. Sempé M, Pédrón G, Roy-Pernot P. *Auxologie méthode et séquences.* 1979.
3. Heude B, Scherdel P, Werner A, Guern ML, Gelbert N, Walther D, et al. A big-data approach to producing descriptive anthropometric references: a feasibility and validation study of paediatric growth charts. *Lancet Digit Health.* 1 déc 2019;1(8):e413-23.
4. Sperling MA. *Pediatric Endocrinology*, second edition, Saunders, an imprint of Elsevier Science, Amsterdam, 2002.
5. Aimaretti G, Bellone S, Baldelli R. Growth Hormone Stimulation Tests in Pediatrics. *Endocrinologist.* 2004;216-21.
6. Rappaport R, Mugnier E, Limoni C, Crosnier H, Czernichow P, Leger J, et al. A 5-Year Prospective Study of Growth Hormone (GH)-Deficient Children Treated with GH before the Age of 3 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 1997;82(2):452-6.
7. Pui C-H, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 sept 2015;33(27):2938-48.
8. Chung SJ, Park SW, Kim MK, Kang MJ, Lee YA, Lee SY, et al. Growth after hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia. *J Korean Med Sci.* janv 2013;28(1):106-13.
9. Cohen A, Rovelli A, Bakker B, Uderzo C, van Lint MT, Esperou H, et al. Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT. *Blood.* 15 juin 1999;93(12):4109-15.
10. Knijnenburg SL, Raemaekers S, Berg H van den, Dijk IWEM van, Lieverst JA, Pal HJ van der, et al. Final height in survivors of childhood cancer compared with Height Standard Deviation Scores at diagnosis. *Ann Oncol.* 1 avr 2013;24(4):1119-26.
11. Rose SR, Horne VE, Howell J, Lawson SA, Rutter MM, Trotman GE, et al. Late endocrine effects of childhood cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(6):319-36.
12. Chemaitilly W, Sklar CA. Childhood Cancer Treatments and Associated Endocrine Late Effects: A Concise Guide for the Pediatric Endocrinologist. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(2):74-82.
13. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 2018;103(8):2761-84.
14. Chemaitilly W, Cohen LE, Mostoufi-Moab S, Patterson BC, Simmons JH, Meacham LR, et al. Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 2018;36(21):2153-9.
15. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL, et al. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr.* avr 2007;150(4):370-375.e1.

16. Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M, et al. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr.* juill 1993;123(1):59-64.
17. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, et al. NCI, NHLBI/PBMTC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* déc 2011;17(12):1725-38.
18. Chemaitilly W, Boulad F, Heller G, Kernan NA, Small TN, O'Reilly RJ, et al. Final height in pediatric patients after hyperfractionated total body irradiation and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* juill 2007;40(1):29-35.
19. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* déc 2007;36(4):983-98; ix.
20. Giorgiani G, Bozzola M, Locatelli F, Picco P, Zecca M, Cisternino M, et al. Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone. *Blood.* 15 juill 1995;86(2):825-31.
21. Michel G, Socié G, Gebhard F, Bernaudin F, Thuret I, Vannier JP, et al. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation--a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1997;15(6):2238-46.
22. Bernard F, Bordigoni P, Simeoni M-C, Barlogis V, Contet A, Loundou A, et al. Height growth during adolescence and final height after haematopoietic SCT for childhood acute leukaemia: the impact of a conditioning regimen with BU or TBI. *Bone Marrow Transplant.* avr 2009;43(8):637-42.
23. Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* févr 2009;5(2):88-99.
24. Leroy C, Cortet-Rudelli C, Desailoud R. [Endocrine consequences in young adult survivors of childhood cancer treatment]. *Ann Endocrinol.* oct 2015;76(6 Suppl 1):S29-38.
25. Antal Z, Balachandar S. Growth Disturbances in Childhood Cancer Survivors. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(2):83-92.
26. Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, Leiper AD. Growth following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. *Eur J Pediatr.* nov 1993;152(11):888-92.
27. Brauner R, Adan L, Souberbielle JC, Esperou H, Michon J, Devergie A, et al. Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation. *J Pediatr.* mai 1997;130(5):785-92.
28. Bresters D, Lawitschka A, Cugno C, Pötschger U, Dalissier A, Michel G, et al. Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters. *Bone Marrow Transplant.* nov 2016;51(11):1482-9.
29. Shalitin S, Pertman L, Yackobovitch-Gavan M, Yaniv I, Lebenthal Y, Phillip M, et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(2):108-21.

30. Freycon F, Trombert-Paviot B, Casagrande L, Mialou V, Berlier P, Berger C, et al. Final Height and Body Mass Index After Fractionated Total Body Irradiation and Allogeneic Stem Cell Transplantation in Childhood Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 27 avr 2012;29(4):313-21.
31. Elitzur S, Hourri-Shtrecher R, Yackobovitz-Gavan M, Avrahami G, Barzilai S, Gilad G, et al. Growth and pubertal patterns in young survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 28 août 2017;30(8):869-77.
32. Couto-Silva A-C, Trivin C, Esperou H, Michon J, Baruchel A, Lemaire P, et al. Final height and gonad function after total body irradiation during childhood. *Bone Marrow Transplant*. sept 2006;38(6):427-32.
33. Bruzzi P, Bigi E, Predieri B, Bonvicini F, Cenciarelli V, Felici F, et al. Long-term effects on growth, development, and metabolism of ALL treatment in childhood. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(1):49-61.
34. Sanders JE. Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Marrow Transplant*. janv 2008;41(2):223-7.
35. Weinzimer SA, Homan SA, Ferry RJ, Moshang T. Serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations do not accurately predict growth hormone deficiency in children with brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(3):339-45.
36. Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Appelbaum FR. Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood. *Blood*. 1 févr 2005;105(3):1348-54.
37. Leung W, Rose SR, Zhou Y, Hancock ML, Burstein S, Schriock EA, et al. Outcomes of growth hormone replacement therapy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2002;20(13):2959-64.
38. Isfan F, Kanold J, Merlin E, Contet A, Sirvent N, Rochette E, et al. Growth hormone treatment impact on growth rate and final height of patients who received HSCT with TBI or/and cranial irradiation in childhood: a report from the French Leukaemia Long-Term Follow-Up Study (LEA). *Bone Marrow Transplant*. mai 2012;47(5):684-93.
39. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2002;87(7):3136-41.
40. Patterson BC, Chen Y, Sklar CA, Neglia J, Yasui Y, Mertens A, et al. Growth Hormone Exposure as a Risk Factor for the Development of Subsequent Neoplasms of the Central Nervous System: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2014;99(6):2030-7.
41. Child CJ, Zimmermann AG, Chrousos GP, Cummings E, Deal CL, Hasegawa T, et al. Safety Outcomes During Pediatric GH Therapy: Final Results From the Prospective GeNeSIS Observational Program. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 févr 2019;104(2):379-89.
42. Bakker B, Oostdijk W, Geskus RB, Stokvis-Brantsma WH, Vossen JM, Wit JM. Growth hormone (GH) secretion and response to GH therapy after total body irradiation and haematopoietic stem cell transplantation during childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)*. oct 2007;67(4):589-97.

43. Haddy TB, Mosher RB, Nunez SB, Reaman GH. Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation. *Pediatr Blood Cancer*. févr 2006;46(2):258-61.
44. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML, Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2011;96(6):1587-609.
45. Klose M, Jonsson B, Abs R, Popovic V, Koltowska-Häggström M, Saller B, et al. From isolated GH deficiency to multiple pituitary hormone deficiency: an evolving continuum - a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol*. nov 2009;161 Suppl 1:S75-83.
46. Leung W, Ahn H, Rose SR, Phipps S, Smith T, Gan K, et al. A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine (Baltimore)*. juill 2007;86(4):215-24.
47. Boulad F, Bromley M, Black P, Heller G, Sarafoglou K, Gillio A, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. *Bone Marrow Transplant*. janv 1995;15(1):71-6.

Annexes

Annexe 1. Courbe de croissance des filles, selon Sempé

Annexe 2. Courbe de croissance des garçons, selon Sempé

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Professeur Élise LAUNAY

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Fanny RIALLAND-BATTISTI

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse :

Retentissement de l'irradiation corporelle totale sur la croissance staturale et utilisation d'hormone de croissance après une allogreffe pour une hémopathie maligne dans l'enfance : résultats de l'inter-région grand ouest

RESUME

- **Objectifs** : Identifier les facteurs associés aux troubles de la croissance staturale (perte de taille et/ou petite taille à l'âge adulte) et décrire l'utilisation de la substitution en hormone de croissance chez les enfants irradiés pour une hémopathie maligne.

- **Patients et Méthodes** : Notre étude rétrospective incluait 60 patients allogreffés après une irradiation corporelle totale de 12 Grays, pour une hémopathie maligne, dans l'inter-région Grand Ouest entre 1998 et 2015.

- **Résultats** : L'irradiation avant l'âge de 10 ans est associée à un risque de diminution de taille entre l'allogreffe et l'âge de 18 ans. La taille des patients substitués est comparable entre le début (-1.4 déviations standard (DS)) et la fin du traitement (-1.53 DS), alors qu'elle diminue pour les patients non substitués au même âge (-0.33 DS et -1.44 DS)

- **Conclusion** : Les patients irradiés sont à risque de perte de taille, notamment si l'irradiation a eu lieu avant 10 ans. La substitution en hormone de croissance semble pouvoir limiter cette perte de taille, sans majorer le risque de seconde néoplasie.

MOTS-CLES

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; Irradiation corporelle totale ; Croissance ; Hormone de croissance