



5ème Journée Pédiatrique

Questions d'Héмато-Immuno-Cancérologie

SAMEDI 9 juin 2018 - Centre de congrès Agora d'Aubagne 9h - 17h

CANCERS : QUE DEVIENNENT LES ENFANTS GUÉRIS ?

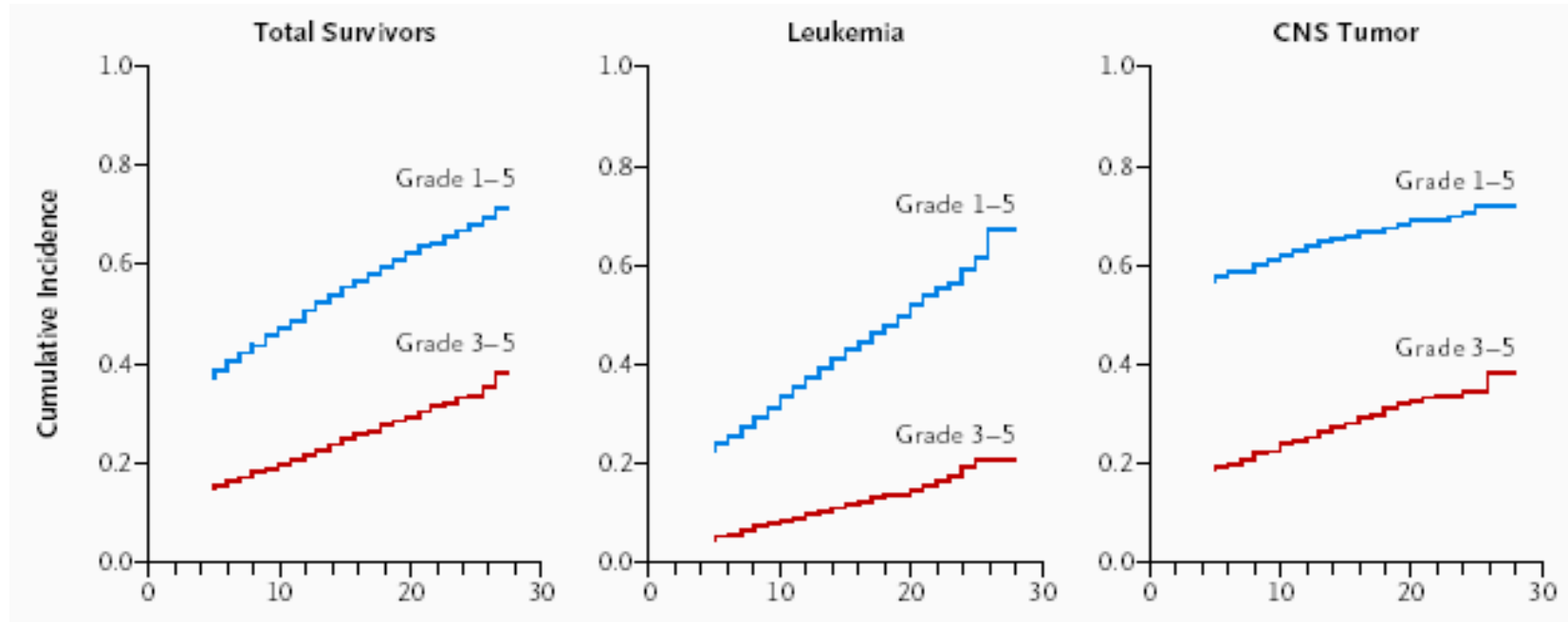
Gérard MICHEL, au nom du groupe L.E.A.

VOS QUESTIONS...

- "J'ai eu un cancer ou une hémopathie enfant; que doit surveiller mon médecin à l'âge adulte ?"
- J'ai été traité et guéri :
 - Aurai-je un enfant plus tard ?
 - Risque de stérilité ?
 - Existe-t-il un âge de "sécurité" sans risque pour la fertilité ?

UNE PUBLICATION PRINCEPS EN 2006 AUX USA

- 10,397 adultes survivant à un cancer de l'enfance, traités entre 1970 et 1986
- Comparaison avec 3034 "apparentés" frère ou soeur



Oeffinger et al., for the childhood cancer survivor study : Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer
N ENGL J MED 355;15, OCTOBER 12,2006

UNE GRANDE DIVERSITE D'EFFETS SECONDAIRES TARDIFS, PHYSIQUES, PSYCHOLOGIQUES ET SOCIAUX

Table 3. Relative Risk of Selected Severe (Grade 3) or Life-Threatening or Disabling (Grade 4) Health Conditions among Cancer Survivors, as Compared with Siblings.

Condition	Survivors (N=10,397)	Siblings (N=3034)	Relative Risk (95% CI)
	<i>percent</i>		
Major joint replacement*	1.61	0.03	54.0 (7.6–386.3)
Congestive heart failure	1.24	0.10	15.1 (4.8–47.9)
Second malignant neoplasm†	2.38	0.33	14.8 (7.2–30.4)
Cognitive dysfunction, severe	0.65	0.10	10.5 (2.6–43.0)
Coronary artery disease	1.11	0.20	10.4 (4.1–25.9)
Cerebrovascular accident	1.56	0.20	9.3 (4.1–21.2)
Renal failure or dialysis	0.52	0.07	8.9 (2.2–36.6)
Hearing loss not corrected by aid	1.96	0.36	6.3 (3.3–11.8)
Legally blind or loss of an eye	2.92	0.69	5.8 (3.5–9.5)
Ovarian failure‡	2.79	0.99	3.5 (2.7–5.2)

* For survivors, major joint replacement was not included if it was part of cancer therapy.

† For both groups, this category excludes basal-cell and squamous-cell carcinoma (grade 2). For siblings, this category includes a first cancer.

‡ Values are for women only.

ORGANISATION DU SUIVI A LONG TERME EN FRANCE : L'EXEMPLE DE LA COHORTE L.E.A.

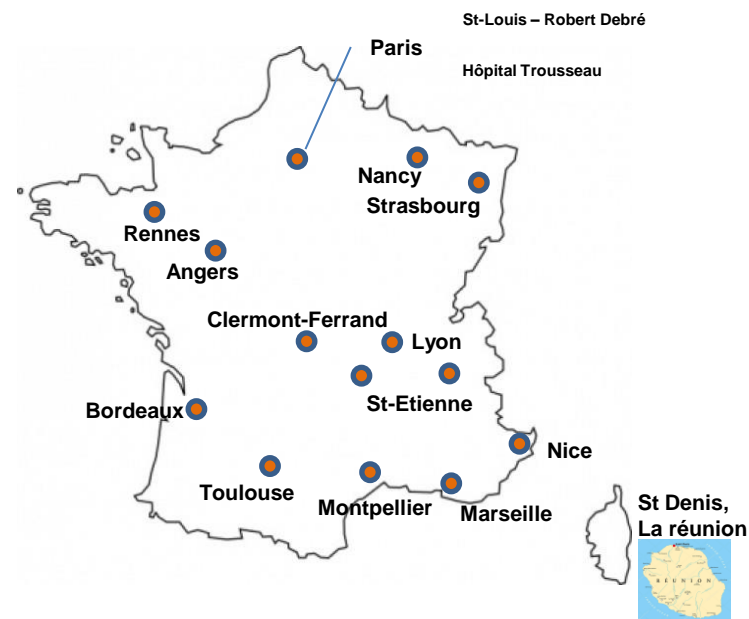
➤ Création en 2004

➤ Contexte

- Cohorte retro et prospective de patients survivants d'une leucémie aigue de l'enfance
- Traités dans les centres participants depuis 1980

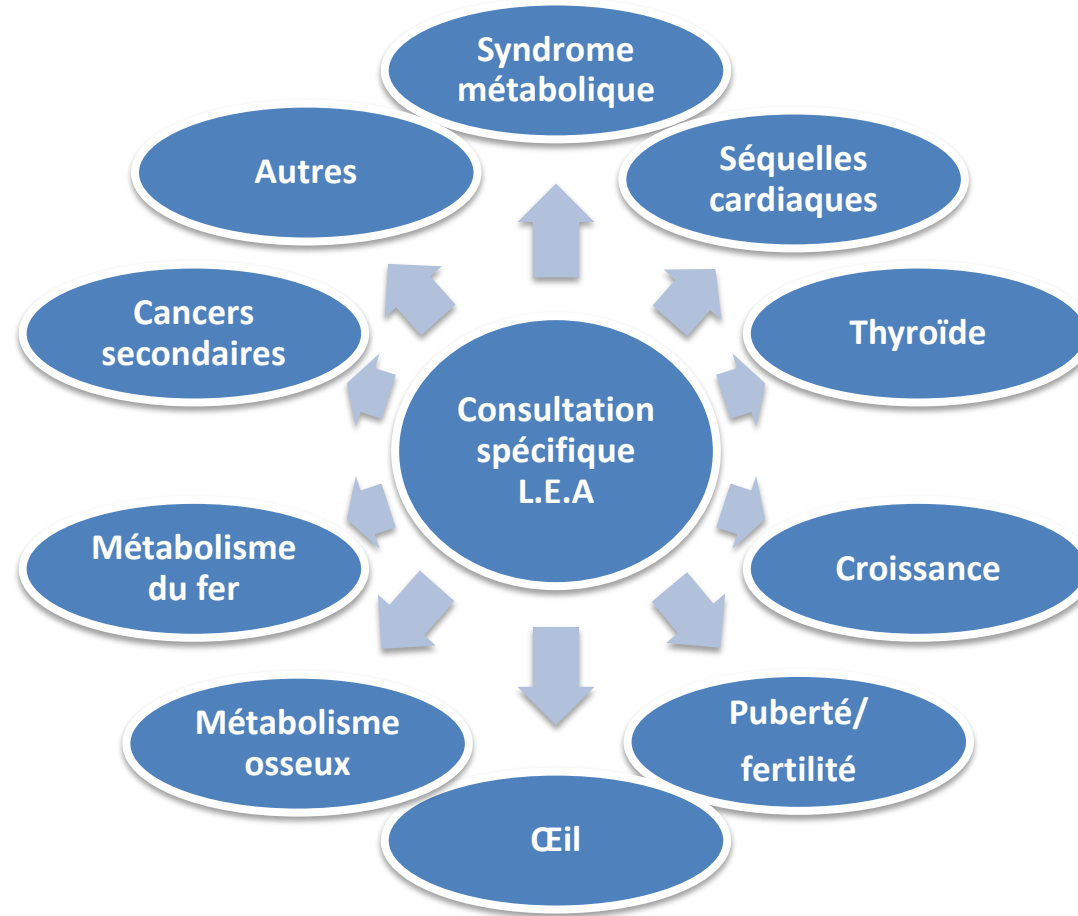
➤ Objectif principaux

- Décrire le devenir à court et moyen terme, en terme
 - d'état de santé
 - de QV du patient et de son entourage
 - d'insertion socio-économique
 - de relation au système de soins



16 CENTRES FRANÇAIS
4048 PATIENTS INCLUS FIN 2017

LA COHORTE L.E.A. REPOSE SUR DES CONSULTATIONS



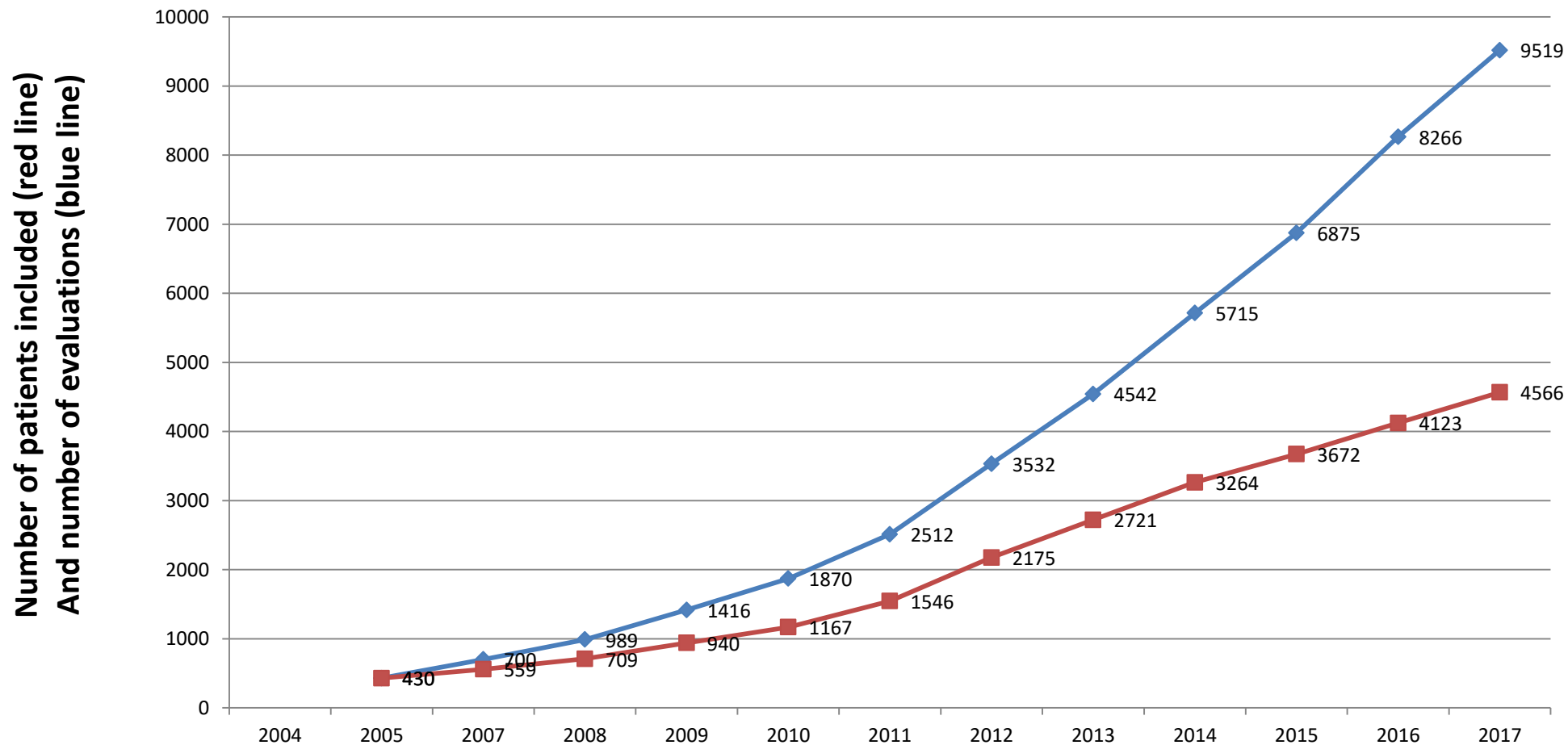
ET DES AUTOQUESTIONNAIRES



Auto Questionnaire L.E.A

- Données démographiques et insertion sociale
- Qualité de vie
 - Des patients
 - De l'entourage
- Recours au système de soin

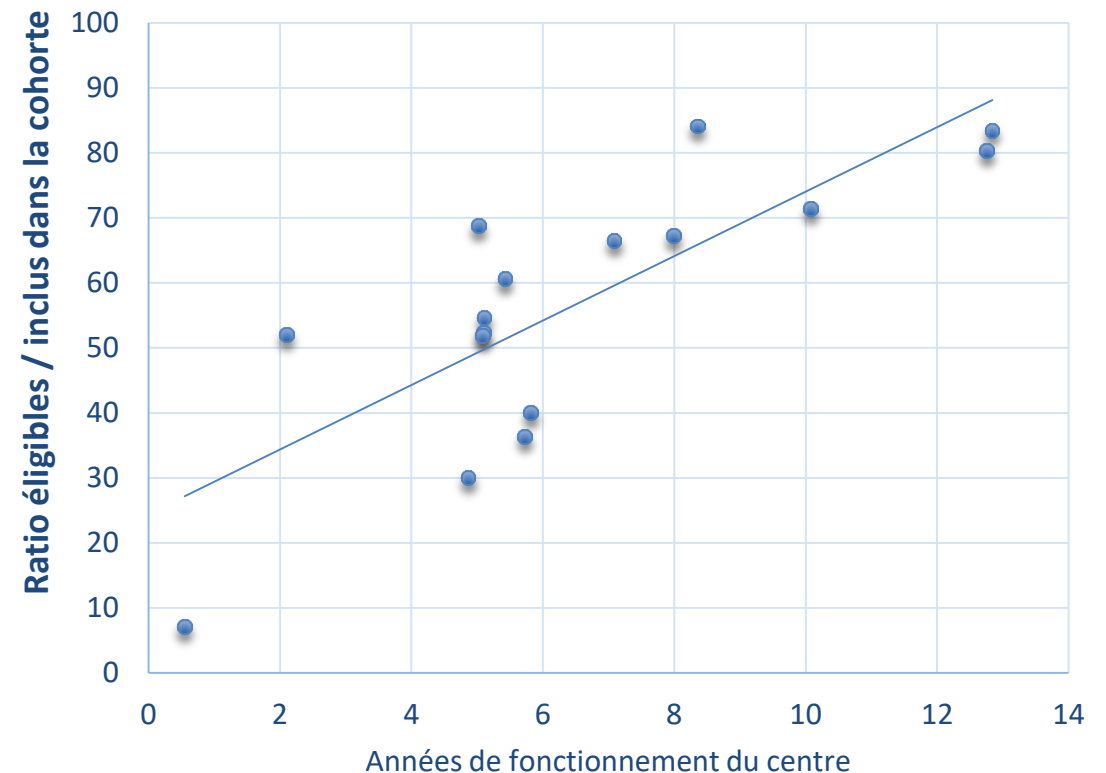
LA COHORTE FIN 2017: NOMBRE DE PATIENTS ET D'EVALUATIONS



MODELE D'ORGANISATION MULTICENTRIQUE DU SUIVI A LONG TERME DES MALADES

- « Rattrapage » de patients anciens non revus depuis longtemps...
- Amélioration des inégalités de prise en charge
 - Géographique
 - Sociales
- Homogénéisation des pratiques
 - A l'intérieur des centres de cancérologie pédiatrique
 - Entre les centres

Exhaustivité du recrutement en fonction de l'ancienneté du centre



POURQUOI S'INTERESSER AU SYNDROME MÉTABOLIQUE ?

Mortalité cardiovasculaire élevée
chez les patients guéris d'un cancer de l'enfance :

- RR de complication cardiovasculaire = 10
- RR de décès d'origine cardiovasculaire = 8

Oeffinger KC *et al.* *N Engl J Med.* 2006 Oct 12;355(15):1572-82

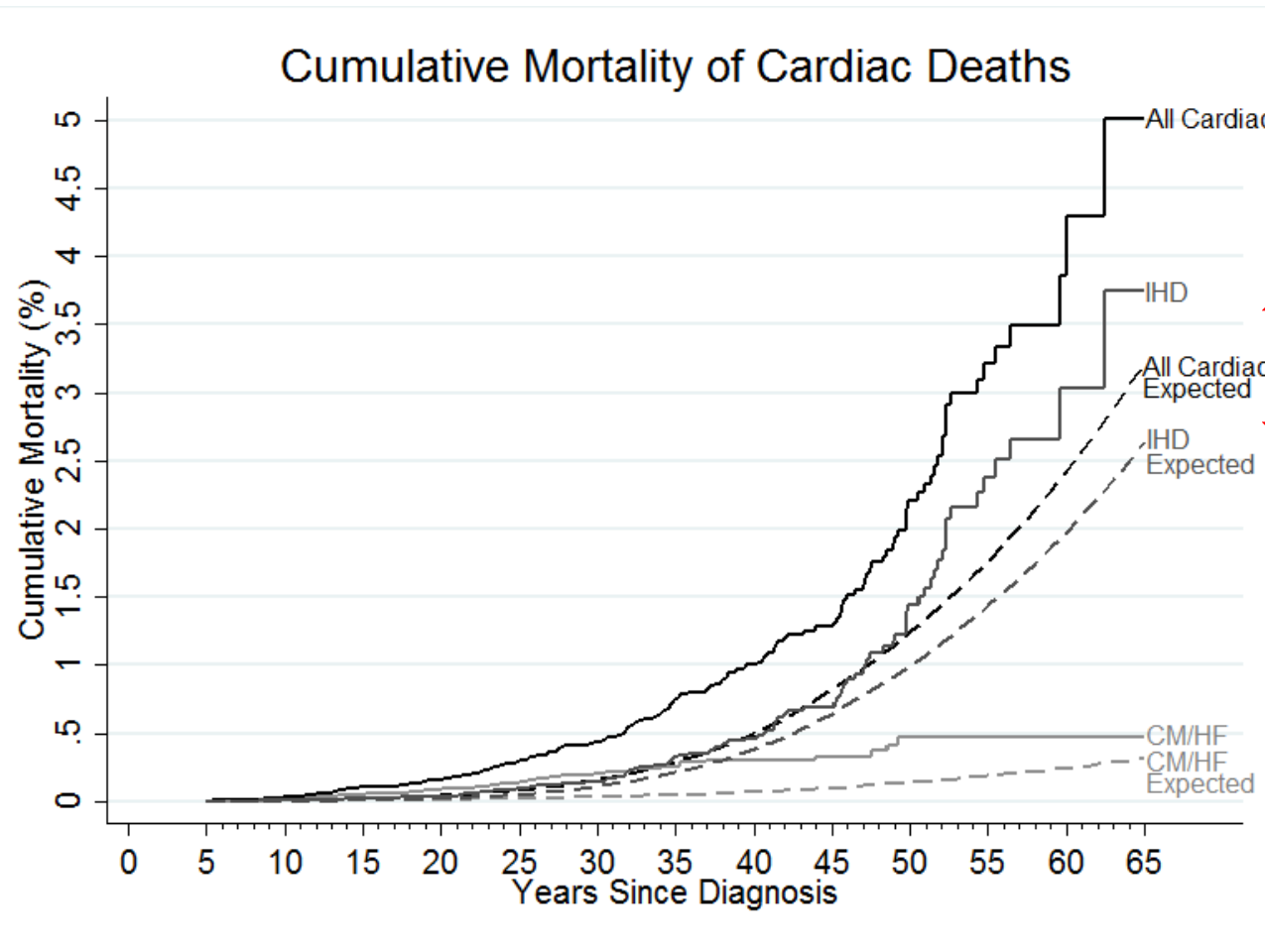


Fréquence augmentée du
syndrome métabolique ?

3/5 critères

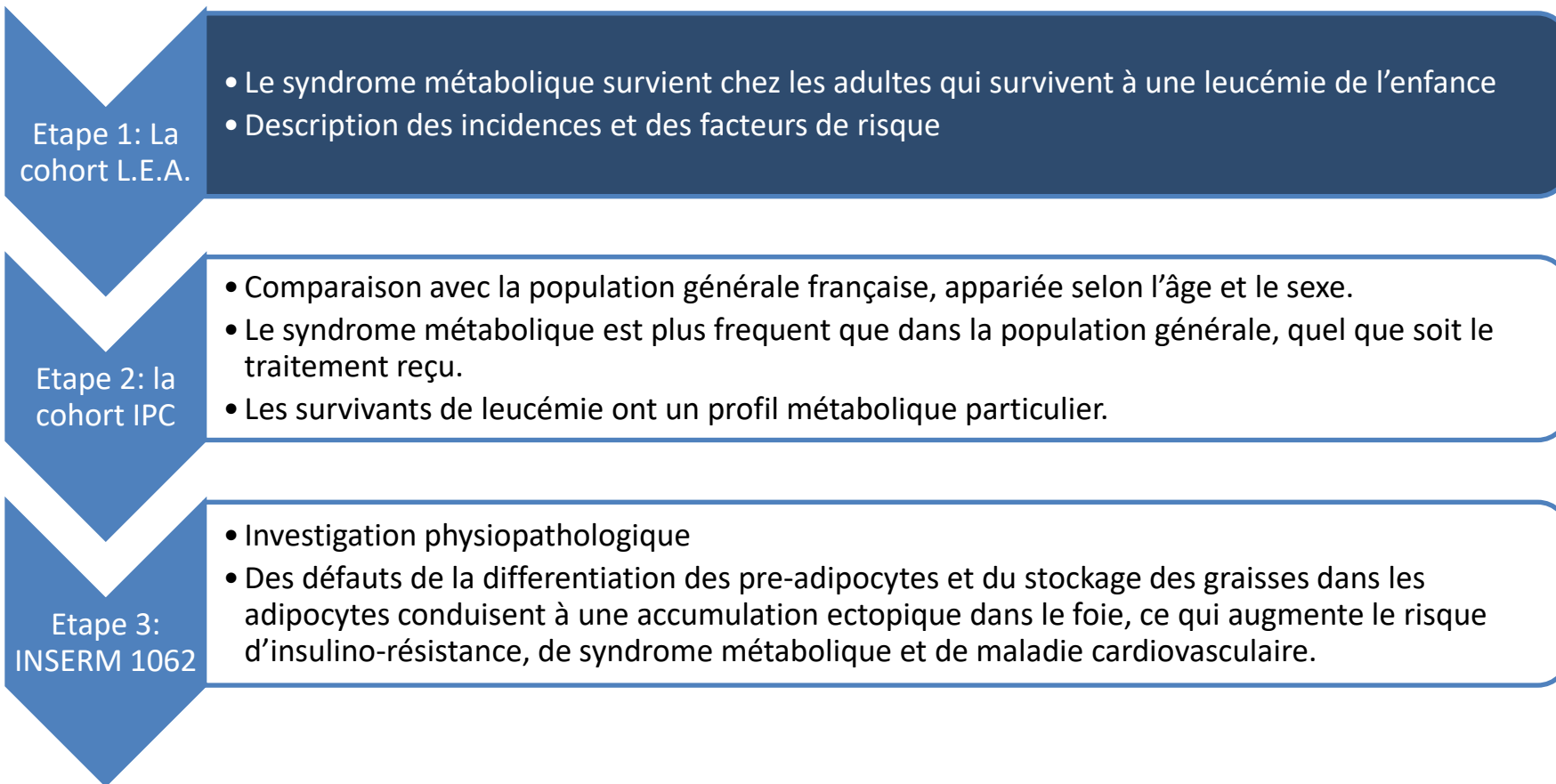
- 1. HTA*
- 2. Hypertriglycémie*
- 3. Abaissement du HDL cholestérol*
- 4. Elévation de la circonférence abdominale*
- 5. Glycémie à jeun > 1 g/l*

LA MORTALITE D'ORIGINE CARDIAQUE EST AUGMENTEE CHEZ LES ADULTES QUI SURVIVENT A UN CANCER DE L'ENFANCE



increased risk of mortality from ischemic heart disease

LES ACQUIS SUR LE SYNDROME METABOLIQUE



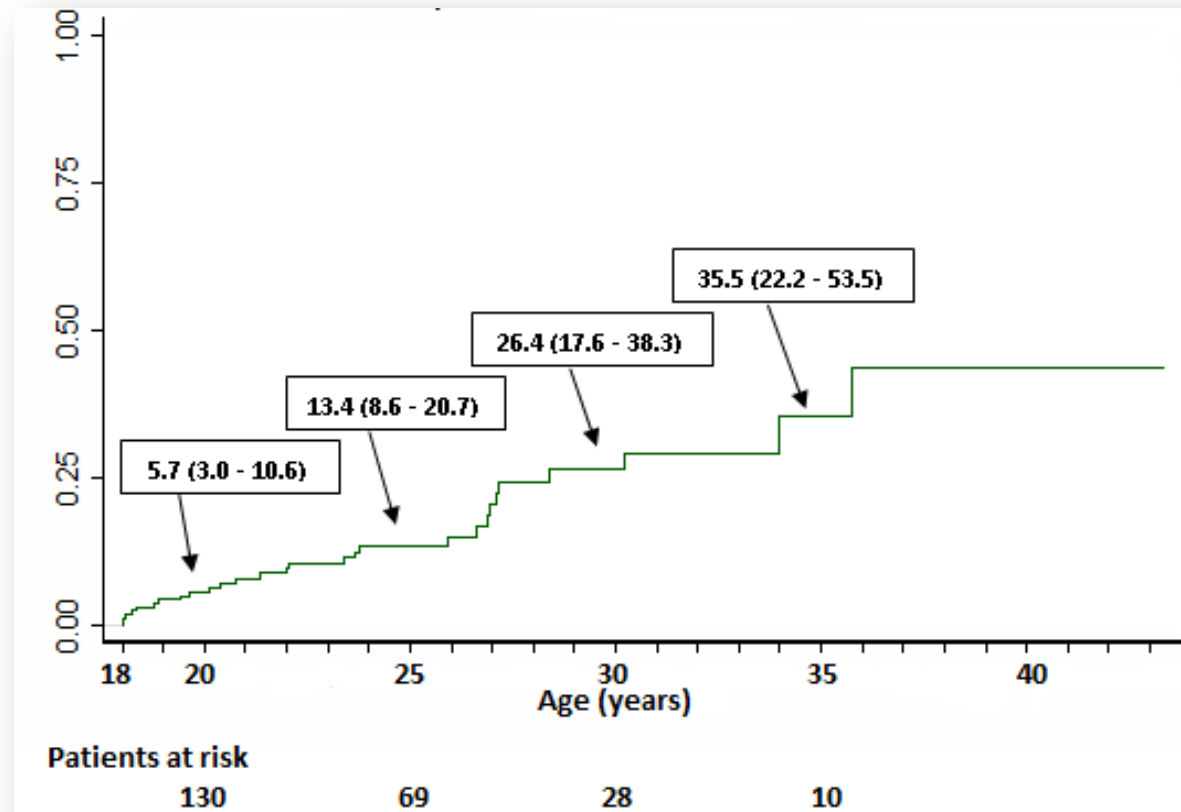
SYNDROME MÉTABOLIQUE CHEZ LES GREFFÉS



Syndrome métabolique = **17,1%**

3/5 critères

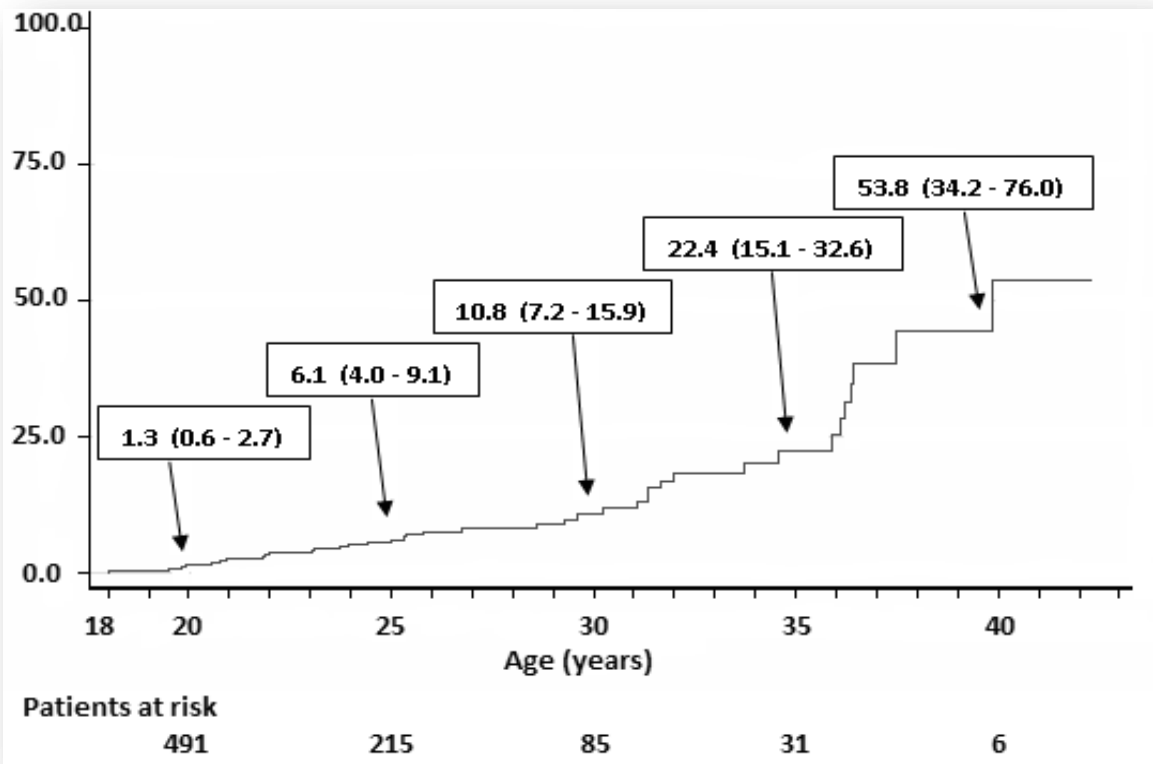
1. HTA
2. Hypertriglycéridémie
3. Abaissement du HDL cholestérol
4. Élévation de la circonférence abdominale
5. Glycémie à jeun > 1 g/l



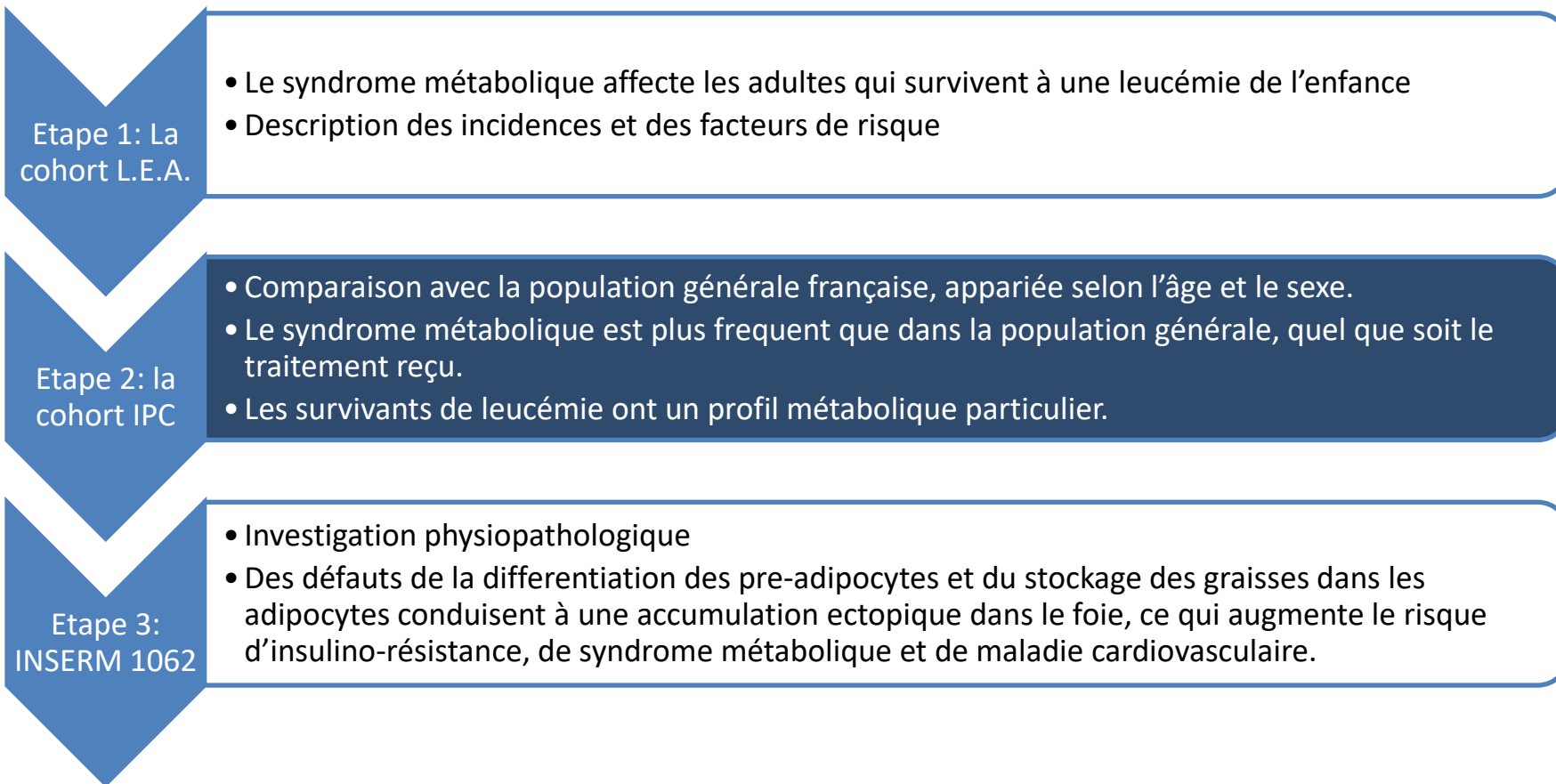
SYNDROME MÉTABOLIQUE CHEZ LES NON GREFFÉS

N=650 (âge moyen : 24,2 ans, follow-up : 16 ans)

➔ Syndrome métabolique = **6,9%** (n=45)



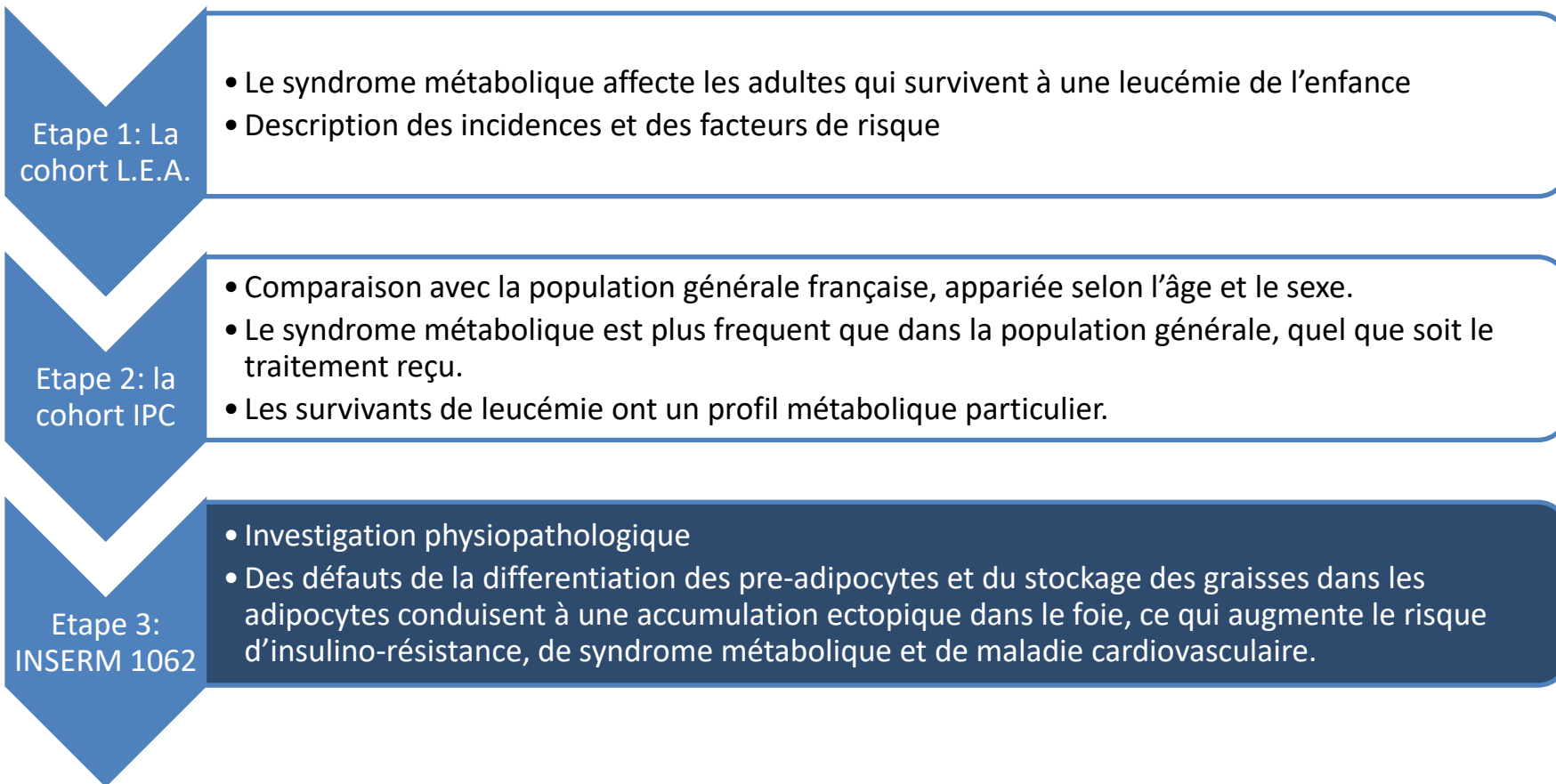
LES ACQUIS SUR LE SYNDROME METABOLIQUE



INCIDENCE DU SYNDROME MÉTABOLIQUE DANS LA COHORTE L.E.A., COMPARAISON AVEC UNE COHORTE EN POPULATION GÉNÉRALE

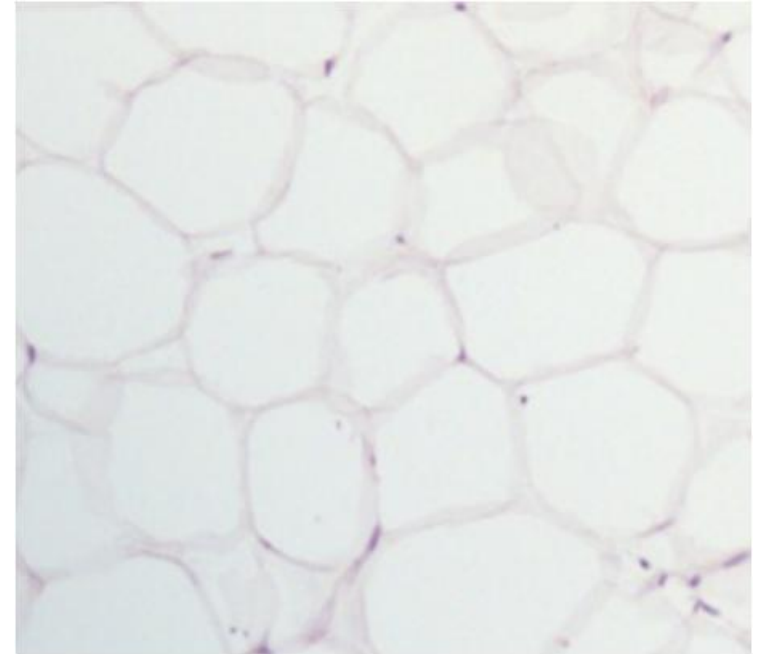
	Effectif (n)	Syndrome métabolique n (%)	OR (95% CI)	p
Patients de la cohorte IPC	3203	145 (4,5%)	-	-
Patients de la cohorte L.E.A.	1025	106 (10,3%)	2,49 (1,91 – 3,25)	<10⁻³
Chimiothérapie seule	637 /1025 (62,2%)	42 (6,6%)	1,68 (1,17 – 2,41)	0,005
Chimiothérapie et irradiation cérébrale	143 /1025 (13,9%)	18 (12,6%)	2,32 (1,36 – 3,97)	0,002
Greffe sans irradiation corporelle totale	77 /1025 (7,5%)	7 (9,1%)	2,18 (0,97 – 4,86)	0,057
Greffe avec irradiation corporelle totale	168 /1025 (16,4%)	39 (23,2%)	6,26 (4,17 – 9,36)	<10⁻³

LES ACQUIS SUR LE SYNDROME METABOLIQUE



ANOMALIES FONCTIONNELLES DU TISSU ADIPEUX

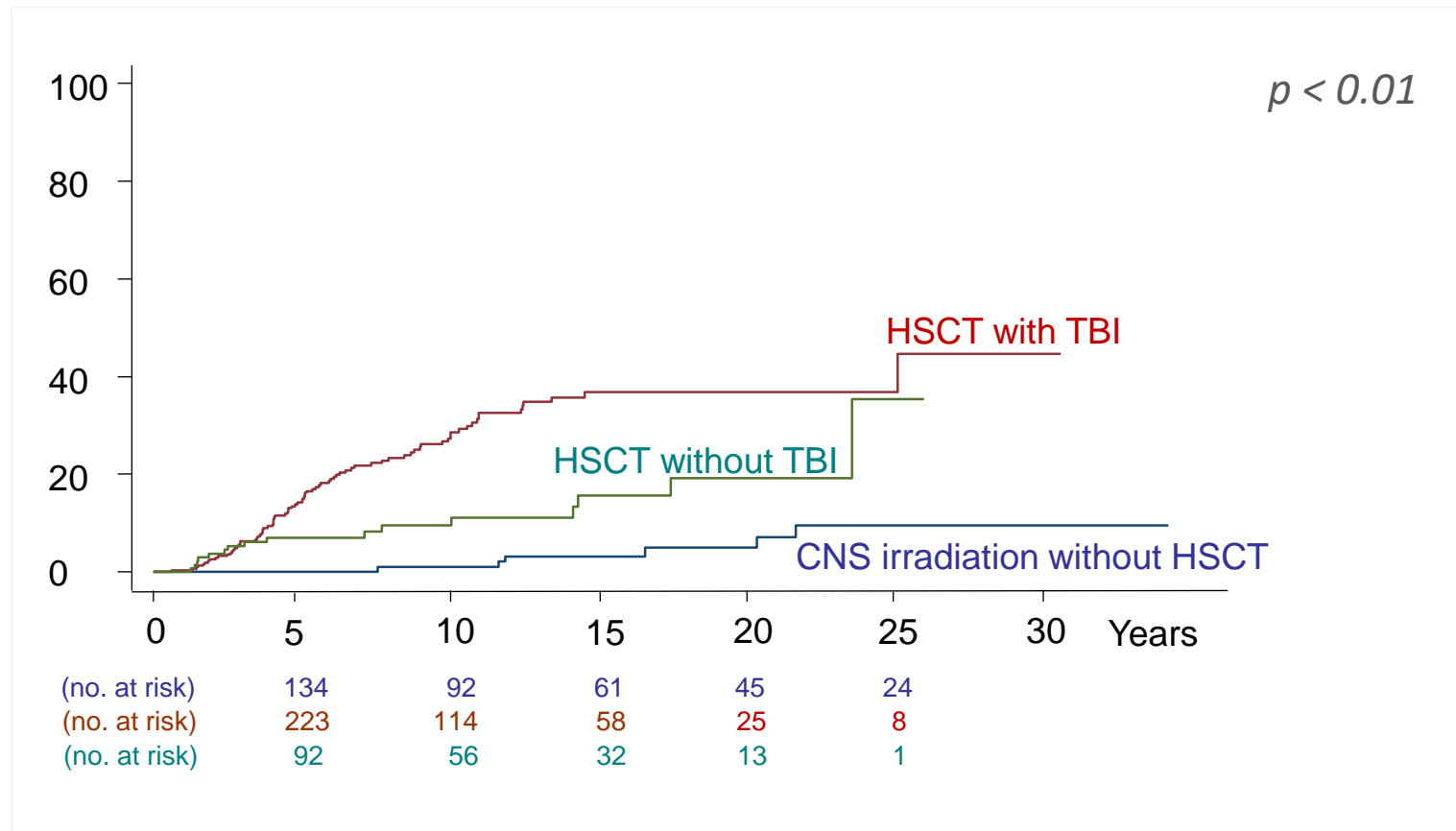
- Histologie
 - Pas de différence de diamètre des adipocytes
- Expression génique:
 - Diminution de l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le stockage des graisses dans le groupe ICT
- RT-qPCR sur pré-adipocytes après 7 jours de culture:
 - Forte altération de la différenciation des pré-adipocytes dans le groupe ICT



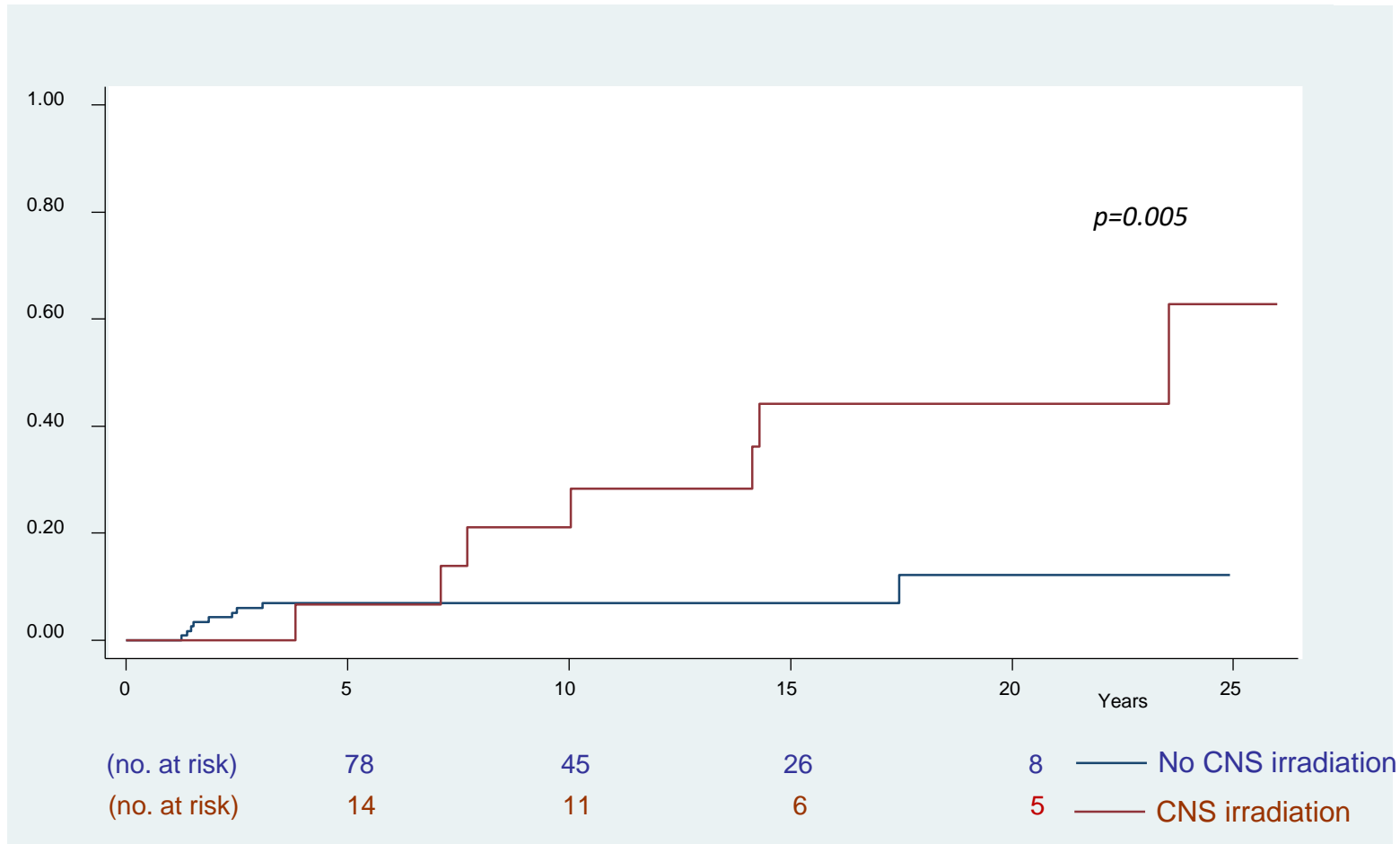
ATTEINTE THYROÏDIENNE DANS LA COHORTE L.E.A

N=588 patients (20,6 ans), greffés ou ayant reçu une irradiation cérébrale

➔ Hypothyroïdie = **17,9%**



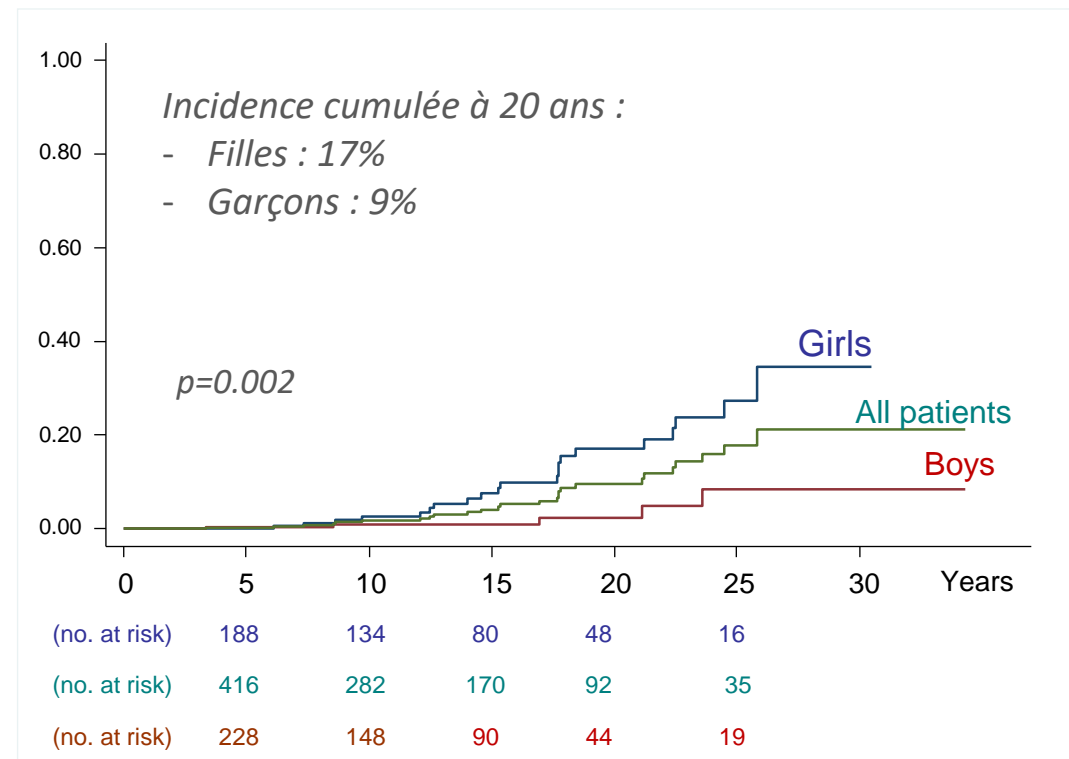
HYPOTHYROÏDIE CHEZ LES GREFFÉS SANS ICT



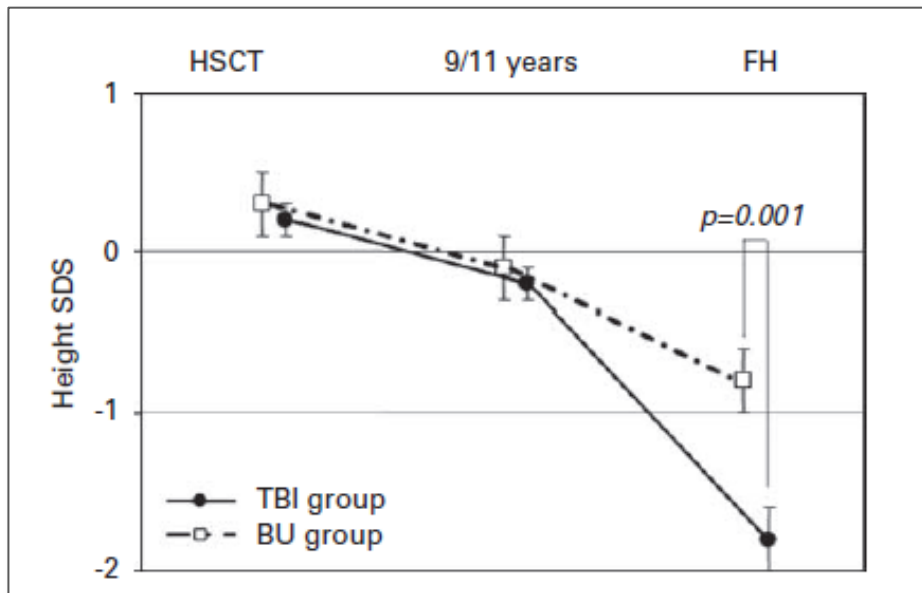
Synergie alkylants-irradiation préalable ?

CANCER DE LA THYROÏDE DANS LA COHORTE L.E.A

- N=502 patients LAL ou LAM, âge moyen de 20,6 ans, greffés ou irradiés
- 26 cancers (carcinomes papillaires), âge moyen = 22 ans

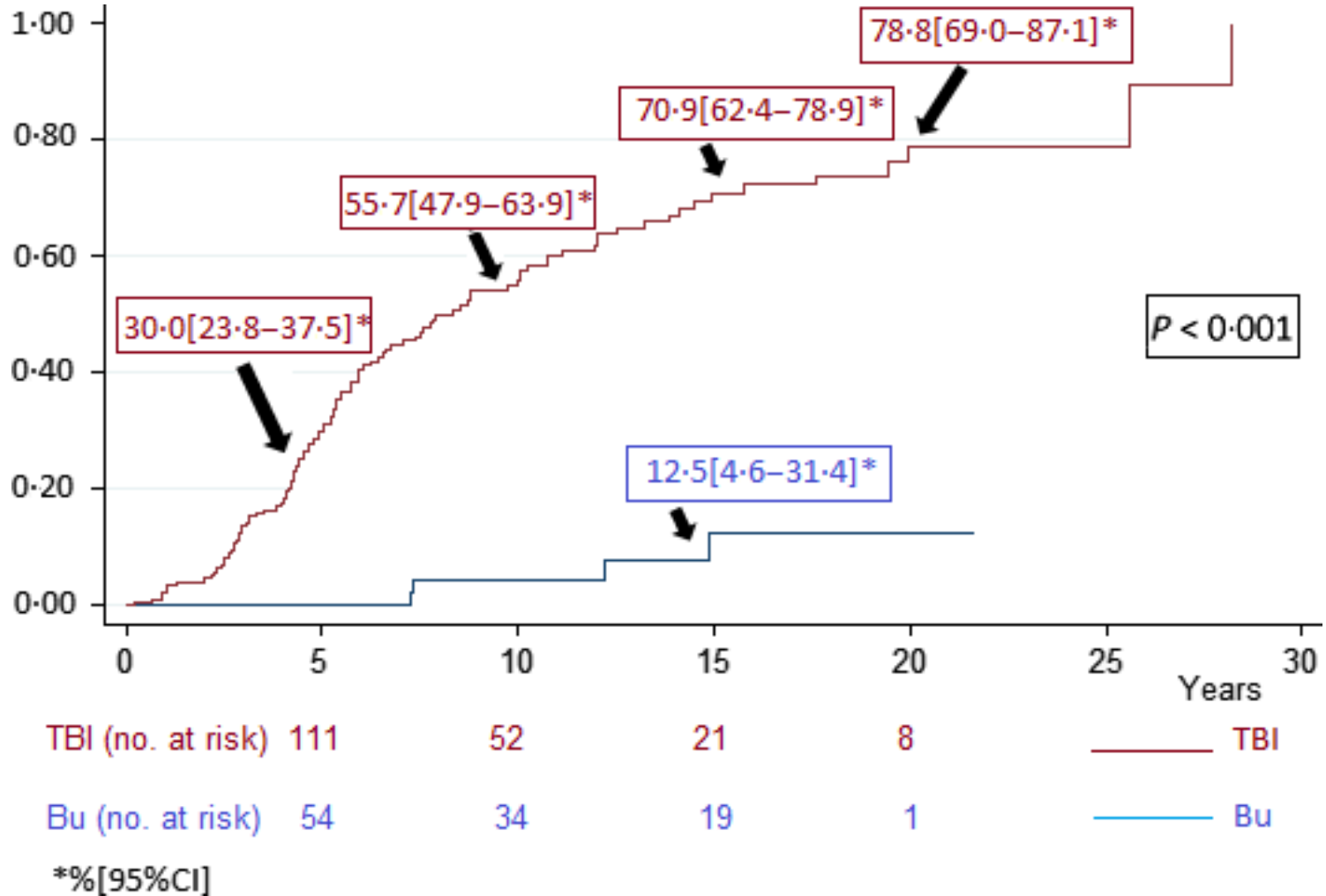


TAILLE A L'AGE ADULTE APRES GREFFE

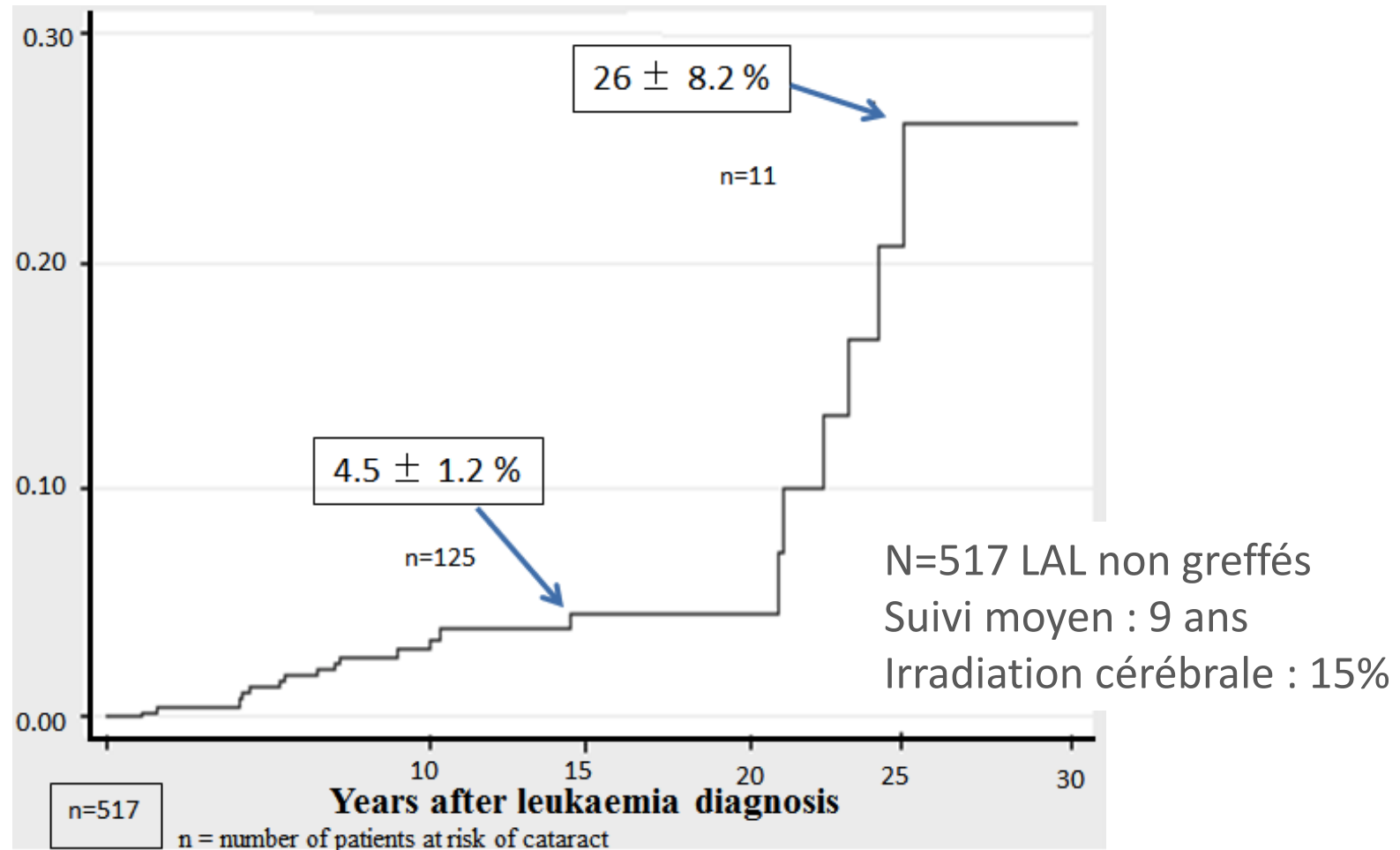


Taille moyenne à l'âge adulte		
	Busulfan (n=36)	ICT (n=74)
Fille	161,3 cm	153,1 cm
Garçon	170,3 cm	164,4 cm

CATARACTE DANS LA POPULATION L.E.A GREFFÉE



CATARACTE CHEZ LES NON-GREFFÉS



Irradiation du SNC = principal facteur de risque (OR=6, p=0.002)

RISQUE D'OSTÉOPÉNIE DANS L.E.A

- N=159 (23 ans, suivi moyen : 14 ans)

	All patients	Chemotherapy group	HSCT group	<i>P</i>
FN Z-score				
Mean ± SEM	-0.19 ± 0.08	-0.04 ± 0.10	-0.49 ± 0.15	.009
n ≤ 2DS (%)	5 (3.2)	2 (1.9)	3 (5.8)	.33
LS Z-score				
Mean ± SEM	-0.37 ± 0.08	-0.39 ± 0.11	-0.33 ± 0.13	.74
n ≤ 2DS (%)	6 (3.8)	5 (4.8)	1 (1.9)	.66



FDR de baisse de DO fémur

- Sexe féminin (univarié)
- **Grefe** (++) si hypogonadisme), p=0,004

FERTILITÉ-PUBERTÉ APRES GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

GÉNÉRALITÉS

- Problématique différente chez les hommes et chez les femmes
- Hypogonadisme hypergonadotrope ++
- Infertilité liée :
 - Soit à la chimiothérapie de conditionnement : variable selon
 - 1.Type de chimio
 - 2.Dose de chimio
 - 3.Age à l'exposition
 - Soit à l'irradiation du corps entier: variable selon :
 - 1.Dose
 - 2.Age

FONCTION GONADIQUE APRÈS GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES, GARÇONS

- Impact de l'irradiation :
 - > 4 Gys => azoospermie
 - > 20 Gys : hypogonadisme hypergonadotrope

	Endoxan seul	Busulfan à forte dose	Irradiation corps entier
Fonctions cellules de Leydig (endocrine)	Normale	Très souvent normale	- Testostérone souvent normale - Mais LH souvent augmentée
Fertilité	Le plus souvent normale	?	Le plus souvent azoospermie

FONCTION GONADIQUE APRÈS GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES, FILLES

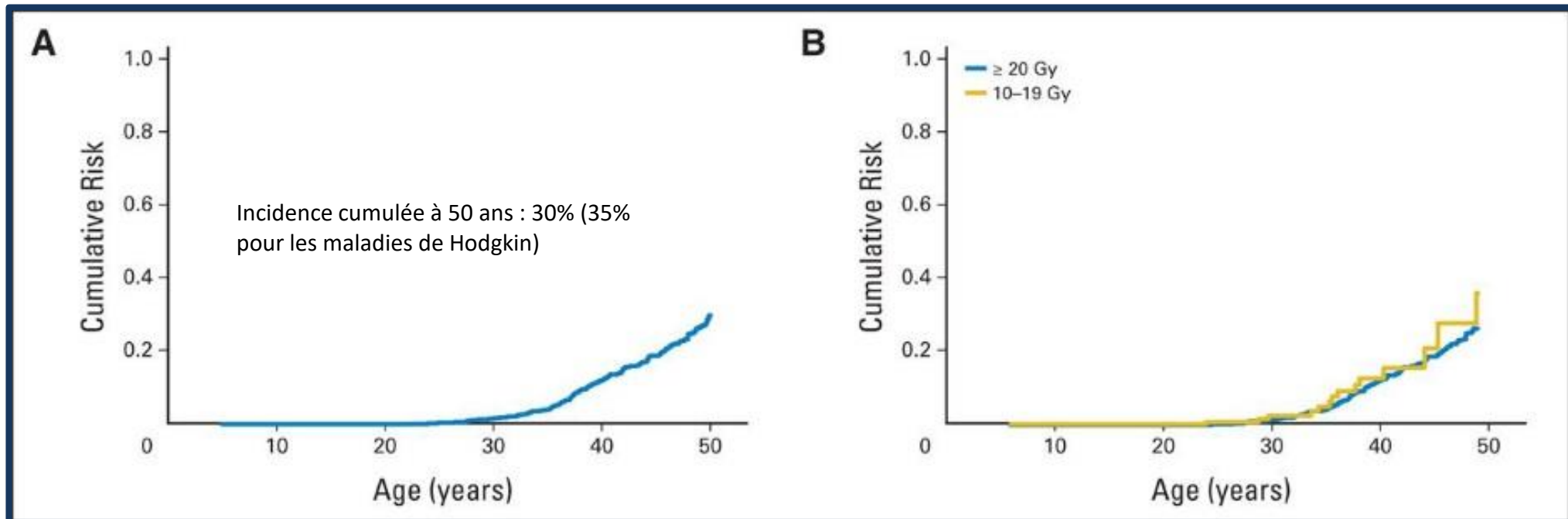
	Endoxan seul	Busulfan à forte dose	Irradiation corps entier
Fonctions endocrinienne ovarienne	Normale	Insuffisance ovarienne très fréquente	Si pré-pubère : fonction normale dans 50% des cas Si pubère : insuffisance ovarienne
Fertilité	Normale le plus sv	Grossesses rarement possibles	Grossesses rarement possibles

FERTILITÉ – QUAND PROPOSER DES MESURES DE CONSERVATION DE LA FERTILITÉ ?

- Garçons :
 - Pubères : conservation de sperme
 - Non pubères : ? Tissus testiculaire ?
- Filles :
 - Pubères : cryoconservation d'ovocytes (après stimulation ovarienne)
 - Timing...
 - Non pubères : prélèvement d'ovaire ???
 - Don d'ovocytes possible en France
 - Problèmes liés à l'utérus

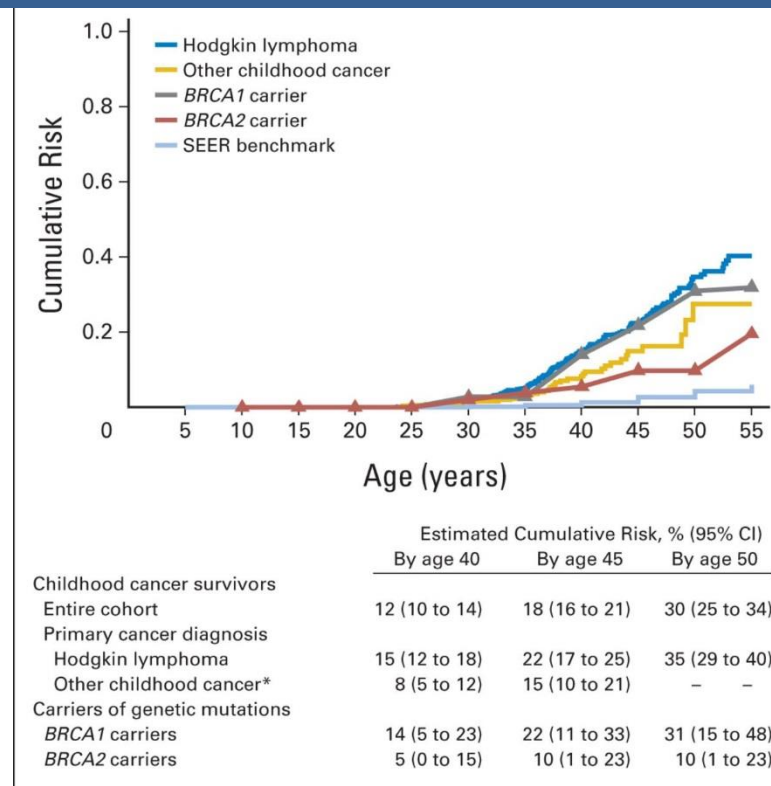
APRES IRRADIATION THORACIQUE DANS L'ENFANCE, LE RISQUE DE CANCER DU SEIN EST TRES ELEVE

1230 femmes irradiées sur le thorax pour un cancer de l'enfance (678 maladies de Hodgkin)

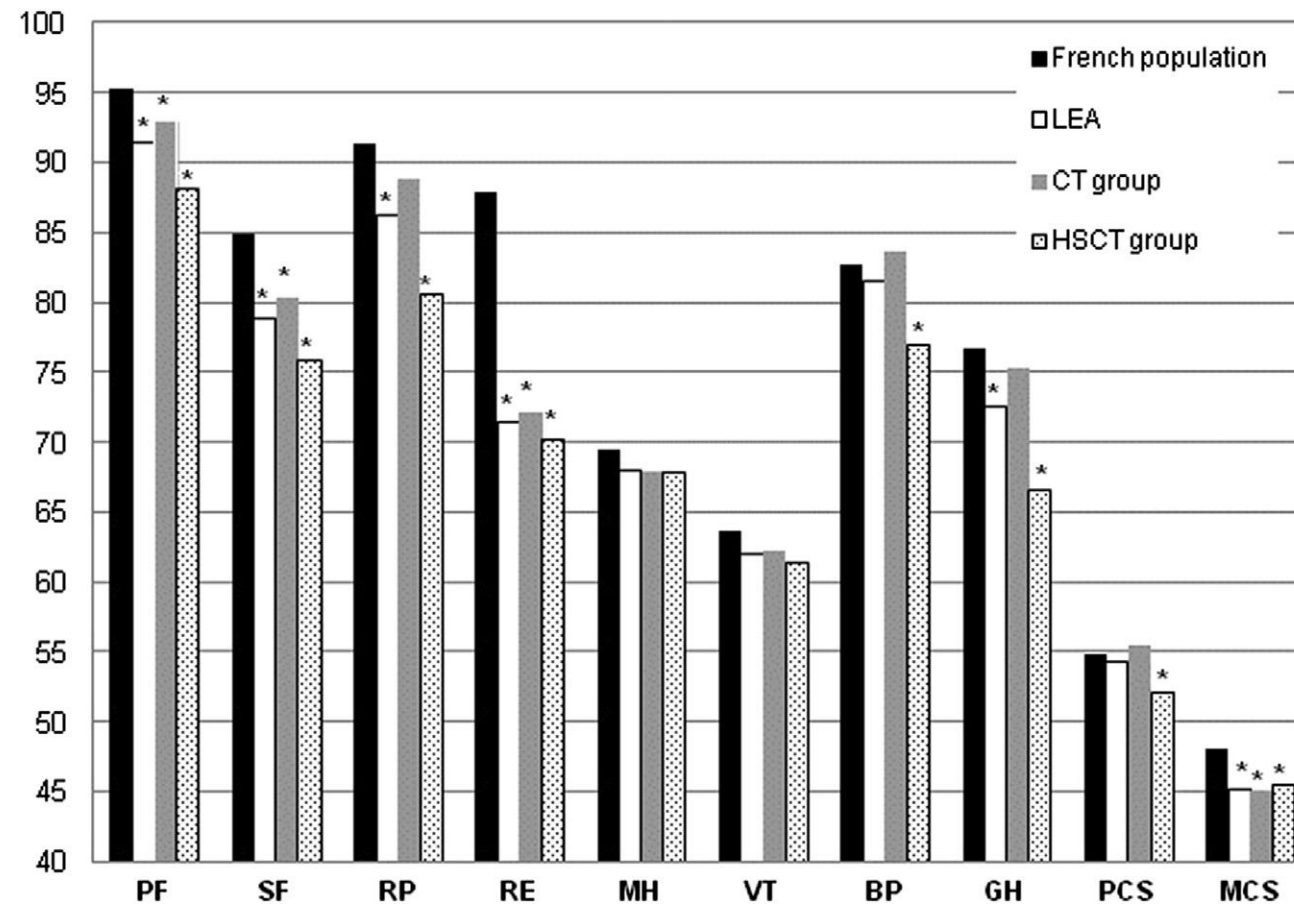


APRES IRRADIATION THORACIQUE DANS L'ENFANCE, LE RISQUE DE CANCER DU SEIN EST TRES ELEVE

1230 femmes irradiées sur le thorax pour un cancer de l'enfance (678 maladies de Hodgkin)

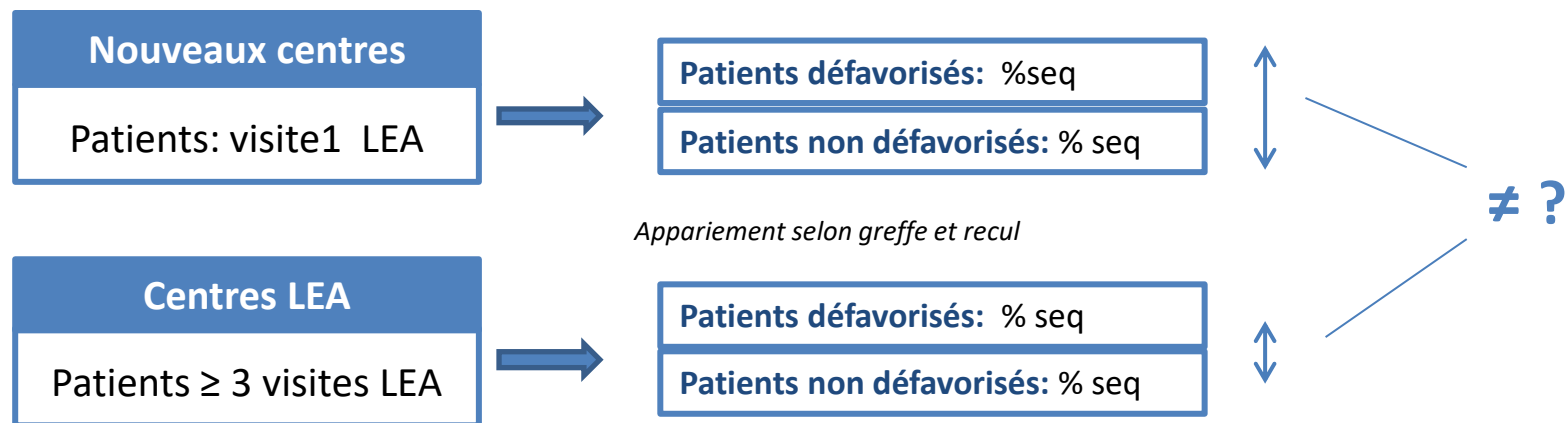


QUALITÉ DE VIE DES ADULTES



INEGALITES SOCIALES D'ACCES AUX SOINS

- **Le programme LEA** : Stratégie de suivi standardisée, proposée à tous les patients quel que soit le contexte socio-économique, culturel et géographique.
- **Hypothèse**: Le programme LEA pourrait réduire les inégalités sociales d'accès aux soins, en améliorant plus particulièrement la détection des séquelles dans les populations défavorisées (dont l'accès au système de soins est plus difficile).



- **Résultats attendus:**
 - Sous-dépistage des séquelles dans la population défavorisée avant inclusion dans la cohorte LEA (différentiel important de séquelles)
 - Optimisation du dépistage des séquelles dans la population défavorisée inclus dans la cohorte LEA (différentiel moins important)

CONCLUSIONS

- Cohorte structurée
 - Permettant d'organiser efficacement le suivi à long terme des enfants leucémiques
 - Et de générer de l'information scientifique de qualité
 - Procédures d'accès à la base de données
 - Travaux en cours:
 - Avec les participants à LEA
 - Dans Hope-epi
 - Avec des chercheurs extérieurs
- Pourrait peut-être servir aux leucémies de l'adulte et à d'autres cancers de l'enfant
- Rôle de veille
- Quel modèle pour les patients adultes ?

CONCLUSIONS : QUEL MODÈLE POUR LES PATIENTS ADULTES ?

- Le modèle L.E.A. actuel est basé sur les centres de cancérologie pédiatrique, et les consultations sont faites par les pédiatres du centre.
- Alternatives :
 - Suivi par le médecin généraliste
 - Mais problème d'information et de disponibilité
 - Cliniques de suivi à long terme
 - Toutes maladie maligne
 - Enfant, adolescents et adultes jeunes (jusqu'à 35 ans ?)
 - Avec des consultations par des pédiatres et des médecins généralistes spécifiquement formés