HAL
open science

Évaluation des anomalies thyroïdiennes biologiques et échographiques après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des enfants recevant un conditionnement à intensité réduite

Marie Angoso

To cite this version:

Marie Angoso. Évaluation des anomalies thyroïdiennes biologiques et échographiques après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des enfants recevant un conditionnement à intensité réduite. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01583062

HAL Id: dumas-01583062

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01583062v1

Submitted on 6 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université de BORDEAUX

Année 2016 THÈSE n° 3088

THÈSE

Pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : **Pédiatrie**

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2016 à Bordeaux,

Par **Marie ANGOSO**

Née le 21 août 1988 à Talence (33)

Evaluation des anomalies thyroïdiennes biologiques et échographiques après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des enfants recevant un conditionnement à intensité réduite

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Hugues DALLE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Yves PEREL, Président du jury et Rapporteur

Monsieur le Professeur Pascal BARAT

Monsieur le Professeur Noël MILPIED

Madame le Docteur Charlotte JUBERT

Monsieur le Professeur Jean-Hugues DALLE, Directeur de thèse

UNIVERSITE DE BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016 THÈSE n° 3088

THÈSE

Pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : **Pédiatrie**

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2016 à Bordeaux,

Par **Marie ANGOSO**

Née le 21 août 1988 à Talence (33)

Evaluation des anomalies thyroïdiennes biologiques et échographiques après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des enfants recevant un conditionnement à intensité réduite

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Hugues DALLE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Yves PEREL, Président du jury et Rapporteur

Monsieur le Professeur Pascal BARAT

Monsieur le Professeur Noël MILPIED

Madame le Docteur Charlotte JUBERT

Monsieur le Professeur Jean-Hugues DALLE, Directeur de thèse

Remerciements

Au Directeur de thèse et membre du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Hugues Dalle,
Pédiatre,
Professeur des universités,
Praticien hospitalier à l'hôpital universitaire Robert Debré,

Vous m'avez accompagnée tout au long de ce travail avec une particulière bienveillance. Merci pour vos encouragements et vos relectures précises. Les six mois passés à Robert Debré ont été d'une grande richesse. Je tiens à vous exprimer mon profond respect.

Au Président du jury, rapporteur du travail et membre du jury

Monsieur le Professeur Yves Perel,
Pédiatre,
Professeur des universités,
Praticien hospitalier au CHU de Bordeaux,

Vous avez accepté de présider cette thèse et d'en être le rapporteur. Je vous remercie d'avoir relu et accepté de juger ce travail. Merci de m'avoir apporté votre soutien tout au long de mon cursus en me témoignant votre confiance. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Noël Milpied
Hématologue,
Professeur des universités,
Praticien hospitalier au CHU de Bordeaux,

Vous avez accepté de lire et de juger ce travail. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Pascal Barat,
Pédiatre,
Professeur des universités,
Praticien hospitalier au CHU de Bordeaux,

Vous m'avez accueillie chaleureusement dans votre service il y a un an. J'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Madame le Docteur Charlotte JUBERT
Pédiatre,
Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux,

C'est à tes côtés que j'ai découvert les mystères de la greffe. Le semestre au 6ème D a été pour moi déterminant. Merci de m'avoir accompagnée et d'accepter de relire ce travail.

A mes proches,

A mes parents, si présents pour nous trois.
Vous nous avez transmis le bonheur, la fraternité et le goût des voyages. Merci de m'apporter l'équilibre, de me faire confiance et de m'accompagner dans chaque étape de ma vie.

A ma sœur et à mon frère, mes premiers patients et certainement les plus fidèles !
Pauline, merci pour tout le temps passé à d'innombrables relectures. Sans toi cette thèse ne serait pas la même.
Peyo, cette fois c'est promis fini les stages !

A Paul, à toutes ces années de bonheur ensemble à venir. Merci de m'avoir soutenue si fort ces derniers mois. Je t'aime.

A Tatie et Tonton, qui m'ont vu grandir.

A Maylis et Florent, à Alix qui nous amène tant de bonheur et à la famille qui s'agrandit bientôt !

A Maripi.

A tous ceux qui ne sont plus là et à qui je pense très fort.
A Papi, Mamie, Tata et Tito, je sais qu'ils seraient fiers aujourd'hui.
A Brigitte.

A Valentine ma petite filleule chérie.
A Raphaëlle et Mathias qui font partie de la famille.

A Hoël, que je suis heureuse d'accueillir bientôt parmi nous.
A Maï-Linh, pour son sourire et sa patience.

A mes beaux-parents qui m'accueillent toujours avec beaucoup de gentillesse.
A Caro, Manue et Alix qui m'ont chacune fait une place dans leur famille.

A mes meilleures amies, Léna, Yéyette et Inès, mon socle depuis tellement d'années. Nous avons grandi ensemble. Je sais que notre amitié est précieuse et rare.
A Lolo, mon amie d'enfance si fidèle et pétillante qui m'aide à sortir la tête de l'hôpital.
A Lise, à cette année romaine inoubliable qui a forgé notre amitié.
A Camille, pleine de surprises.

A mes copains de fac sans qui ces nombreuses années n'auraient pas eu la même saveur : Arthur, Adrien, Thomas, Thibaut, Gaëtan, Nico, Guillaume, Julie, Céline, Seb, Mélo et leur petite Charlie. A Mélan, Pierre et leur petite Nina.
A Boboche, forcément.

A tous mes co-internes depuis le début de l'internat, qui ont rendu ces quatre dernières années pleines de rencontres et de découvertes. A Juliette pour les débuts, Leire, Augustin, Marion, Laura, Adeline, Charlotte, Raphaël et tous les autres.
Mention spéciale pour Leila, qui est devenue une amie. A nos virées lyonnaises et parisiennes avec Leire. A toutes ces soirées passées à travailler à l'hôpital et à tous ces sushis engloutis !

A l'équipe du 6ème D avec qui j'ai beaucoup appris et que je vais bientôt retrouver.

A toute l'équipe de réanimation pédiatrique. A Elodie G. pour sa rigueur et son sourire.

A l'équipe de néonatologie de la maternité.

A l'équipe médicale du 5ème B avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler. Merci à Brigitte pour tes visites passionnées, à Jérôme, Vanessa, Pascal et mes co-internes Jeanne et Gaëlle, j'ai passé un excellent semestre avec vous.

Aux équipes pédiatriques de Bayonne et de Pau où j'ai beaucoup appris.

A toute l'équipe d'hématologie de Robert Debré et à mes co-internes parisiens.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du 5èmeA, et à mes co-internes Audrey, Sidonie et Julie, qui ont été témoins de mes accès de stress et de folie ces six derniers mois ! Merci pour votre soutien (et vive notre bureau) !

A tous les enfants malades et courageux qui me rappellent chaque jour le sens de mon engagement et me donnent l'énergie d'avancer.

Table des matières

Résumé 10
Liste des abréviations 11
1 INTRODUCTION 12
1.1 Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et survivants long terme 12
1.2 Greffe de CSH et pathologies endocriniennes 13
1.2.1 Croissance 13
1.2.2 Puberté / Fertilité : insuffisance gonadique 13
1.2.3 Os 14
1.2.4 Thyroïde 14
1.3 Greffe de CSH et cancers secondaires 14
1.4 Alloréactivité, GvH et dysimmunité 15
1.5 Greffe de CSH avec conditionnement à intensité réduite 16
1.6 Objectifs de l'étude 17
2 MATERIEL ET METHODES 19
2.1 Type d'étude 19
2.2 Critères d'inclusion 19
2.3 Critères d'exclusion 19
2.4 Extraction des données 19
2.4.1 Caractérisation des patients 19
2.4.2 Bilans biologiques 20
2.4.3 Imageries 20
2.5 Critères d'observation 20
2.5.1 Anomalies biologiques 20
2.5.2 Anomalies échographiques 20
2.5.3 Consultations d'endocrinologie 21
2.6 Analyse statistique 21
3 RESULTATS 22
3.1 Flow chart 22
3.2 Description de la population 24
3.3 Suivi post allogreffe 26
3.4 Dysthyroïdies biologiques 27
3.4.1 Bilans pré-greffe 27
3.4.2 Au cours du suivi 27

3.4.3 A la date des dernières nouvelles 29
3.5 Anomalies échographiques 30
3.5.1 Bilan pré-greffe 30
3.5.2 Au cours du suivi 30
3.5.3 A la date des dernières nouvelles 31
3.6 Consultations d'endocrinologie 31
3.7 Remarques 32
3.8 Corrélation anomalies échographique et biologiques 32
3.9 Analyse statistique : test d'association du Chi2 32
3.10 Tableau récapitulatif 33
4 DISCUSSION 34
4.1 Commentaires de nos résultats 34
4.1.1 Anomalies biologiques 34
4.1.1.1 Caractère transitoire 34
4.1.1.2 Hypothèse d'explication d'anomalie thyroïdienne transitoire 35
4.1.1.3 Dysimmunité thyroïdienne et greffe de CSH 35
4.1.2 Anomalies échographiques 37
4.1.2.1 Nodules 37
4.1.2.2 Tumeurs secondaires 37
4.1.2.3 Echographies thyroïdiennes dans la population générale 38
4.1.2.4 Quelle prise en charge des nodules thyroïdiens ? 38
4.1.3 Hypothèses de carcinogenèse thyroïdienne 39
4.1.3.1 Rôle de la TSH 39
4.1.3.2 Irradiation 39
4.1.4 Dysthyroïdies infra-cliniques 40
4.1.4.1 Risques et Prévalence 40
4.1.4.2 Quelles recommandations de traitement ? 40
4.1.4.3 Dysthyroïdie infra-clinique et post greffe de CSH 41
4.1.5 Analyse statistique 42
4.2 Commentaires méthodologiques 42
4.2.1 Population d'intérêt 42
4.2.1.1 Procédure de greffe unique et pathologies non malignes 42
4.2.2 Maladie de Fanconi 43
4.2.2.1 Généralités 43

4.2.2.2 Désordres endocriniens dans la maladie de Fanconi 43
4.2.2.3 Cancers 44
4.2.2.4 Greffe de CSH dans la maladie de Fanconi 44
4.2.2.5 Implications dans nos résultats 45
4.2.3 Commentaires sur les groupes d'âge des patients 45
4.2.3.1 Age inférieur à 10 ans à la greffe et dysfonctions endocriniennes 45
4.2.3.2 Age < 10 ans à la greffe et tumeurs secondaires 46
4.2.4 Commentaires sur les critères d'observations 46
4.2.4.1 Valeurs biologiques d'intérêt 46
4.2.4.2 Valeurs normales en pédiatrie et bilan thyroïdien 47
4.2.4.3 Groupes de dysthyroïdie 47
4.2.4.4 Classification des anomalies échographiques 47
4.3 Limites de l'étude 48
5 CONCLUSION 49
6 BIBLIOGRAPHIE 50
7 ANNEXES 58
8 SERMENT D'HIPPOCRATE 66

Résumé

INTRODUCTION : Le nombre de patients survivants après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) réalisée à l'âge pédiatrique ne cesse de croître. Il est donc indispensable de s'intéresser aux toxicités à moyen et long terme d'un tel traitement. Un des enjeux des conditionnements à intensité réduite est de diminuer ces toxicités. Les dysfonctionnements endocriniens sont un exemple de séquelles parmi les plus fréquents et bien connus des conditionnements classiques. Notre objectif principal est de décrire les anomalies thyroïdiennes biologiques et échographiques chez les enfants allogreffés avec un conditionnement à intensité réduite. L'objectif secondaire est de rechercher les facteurs associés à l'apparition de ces anomalies.

MATERIEL ET METHODES : Il s'agit d'une étude de cohorte descriptive, rétrospective et mono-centrique. Nous avons inclus les patients survivants un an après une allogreffe de CSH avec des conditionnements d'intensité réduite entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2014. Pour chaque patient, nous avons analysé l'ensemble des bilans biologiques et échographiques thyroïdiens réalisés au cours du suivi. Dans un deuxième temps, les facteurs associés à l'apparition d'anomalies thyroïdiennes biologiques ont été recherchés par un test du Chi2. Nous avons retenu comme seuil de significativité une valeur $p < 0,05$.

RESULTATS : 54 patients ont été inclus. L'âge médian à la greffe était de 7,5 ans (0,7-18,8). La durée médiane du suivi était de 3,2 ans (1-10,5). Les pathologies rencontrées étaient des insuffisances médullaires (n=52) et des déficits immunitaires primitifs (n=2). L'incidence des dysthyroïdies biologiques et échographiques au cours du suivi étaient de 32,6% et 31,2% respectivement. La majorité des anomalies biologiques étaient transitoires. Nous n'avons pas retrouvé de cancer thyroïdien secondaire. Aucun patient n'a manifesté de signes cliniques de dysthyroïdie ni reçu de traitement médicamenteux hormonal. Les facteurs associés à l'apparition d'une dysthyroïdie biologique étaient le sexe féminin et la présence d'une GvH aiguë. Ces résultats n'étaient cependant pas statistiquement significatifs.

CONCLUSION : Des toxicités endocriniennes de l'allogreffe sont retrouvées malgré un conditionnement à intensité réduite. La présence d'une anomalie thyroïdienne même infra-clinique peut faire discuter la mise en place d'un traitement substitutif. Un suivi multidisciplinaire prolongé voire à vie chez ces patients à risque de séquelles sur le long terme est incontournable. L'étude de cohortes prospectives sur le long terme permettrait de dégager des facteurs d'association significatifs.

Liste des abréviations

AMC	Aplasie Médullaire Constitutionnelle
AMI	Aplasie Médullaire Idiopathique
BU	Busulfan
CECOS	Centre d'Etude de Conservation des Ovocytes et des Spermatozoïdes humains
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CSP	Cellules Souches Périphériques
Cy	Cyclophosphamide
DICS	Déficit Immunitaire Combiné Sévère
DIP	Déficit immunitaire Primitif
EBMT	European Bone Marrow Transplantation
ESS	Euthyroid Sick Syndrom
Flu	Fludarabine
GvH	Graft versus Host
GvL	Graft versus Leukemia
ICT	Irradiation Corporelle Totale
IM	Insuffisance Médullaire
LEA	Leucémie Enfant Adolescent
PMA	Procréation Médicalement Assistée
SAL	Sérum Anti Lymphocytaire
TG	Thyroglobuline
TPO	Thyroperoxydase
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
T3L	Tri-iodothyronine libre
T4L	Thyroxine libre
USP	Unité de Sang Placentaire

1 INTRODUCTION

1.1 Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et survivants long terme

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est parfois la seule alternative curative possible dans le cadre de maladies malignes ou bénignes graves. Cette stratégie thérapeutique s'associe cependant à une morbi-mortalité majeure ; le patient traité, s'il guérit de son affection initiale risque en effet de garder des séquelles physiques et psychosociales sur le long terme qui affecteront son état de santé et sa qualité de vie (1) (2) (3) (4).

Le nombre de greffes de CSH augmente chaque année (cf. Annexe 1). L'activité est divisée en deux catégories : greffes allogéniques et greffes autologues. En France, les données de l'Agence de la Biomédecine indiquent qu'en 2005, 4326 greffes de CSH ont été recensées dont 1205 allogreffes ; en 2014, ce chiffre s'élève à 5089, dont 1966 allogreffes (5). Cette augmentation s'explique par l'accroissement des greffes dans la population adulte et en particulier chez les personnes âgées. Le recours aux donneurs alternatifs a également largement contribué à cette tendance. La part de l'activité d'allogreffe pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) est en diminution depuis 2011 et représente 14,6% des allogreffes en 2014.

Une cohorte américaine de suivi de survivants à dix ans post greffe de CSH rapporte une incidence cumulée d'affections chroniques de 71%, et d'affections sévères ou menaçant le pronostic vital de 41% (6). Par ailleurs, l'étude LEA (Leucémie Enfant Adulte), cohorte de suivi à long terme des patients traités en France pour une hémopathie maligne dans l'enfance, montre que les enfants traités par allogreffe de CSH pour leucémie aiguë présentent un risque d'effets secondaires plus élevé que le groupe traité par chimiothérapie seule. Quel que soit le traitement reçu, le score de qualité de vie reste inférieur à celui de la population générale (7).

Le nombre de survivants après greffe de cellules souches hématopoïétiques à l'âge pédiatrique ne cesse de croitre ces dernières années. Ce résultat est le fruit de l'apparition de conditionnements moins toxiques, du fractionnement de l'irradiation corporelle totale (8), d'une meilleure sélection des donneurs grâce à l'amélioration des typages HLA, de l'amélioration des prophylaxies anti infectieuses, d'une meilleure gestion de la malade du greffon contre l'hôte (GvH pour Graft versus Host disease), et des progrès menés sur les soins de support.

Il parait indispensable de s'intéresser aux séquelles à moyen et long terme de ces patients survivants. L'identification des facteurs de risque et des délais d'apparition des séquelles permet de mieux les prévenir, de les dépister précocement et de les traiter afin d'assurer aux

survivants à long terme une meilleure qualité de vie. Il convient d'informer les familles de ces risques et de maintenir un suivi multidisciplinaire au long cours.

Ce suivi au long cours des patients survivants confronte le clinicien à de nouveaux enjeux.

1.2 Greffe de CSH et pathologies endocriniennes

Le système endocrinien est très sensible aux conséquences de la chimiothérapie haute dose et de l'irradiation avant la transplantation de CSH pendant l'enfance. Les organes les plus affectés sont la glande thyroïde, la glande pituitaire et les gonades (9). Les dysfonctions endocriniennes précoces comme tardives sont parmi les séquelles post greffe les plus fréquentes (10) (11) (12) (13). Elles concernent selon les études entre 20 et 50% des individus adultes greffés à l'âge pédiatrique (12).

Les atteintes endocriniennes connues peuvent être décrites comme suit :

1.2.1 Croissance

Les patients greffés à l'âge pédiatrique sont exposés à un risque de réduction de la taille finale et de retard de croissance avec ou sans déficit en hormone de croissance. Les facteurs de risque identifiés sont : un état nutritionnel altéré, un âge au moment de la greffe inférieur à 10 ans, une insuffisance gonadique non substituée, une irradiation spinale, une hypothyroïdie et une corticothérapie prolongée.

1.2.2 Puberté / Fertilité : insuffisance gonadique

Chez la femme, les facteurs de risques d'insuffisance ovarienne sont les suivants : un statut pubère à la greffe, un âge supérieur 30 ans, un conditionnement myéloablatif et plus spécifiquement les agents alkylants et, en cas d'irradiation pelvienne, un âge supérieur à 10 ans au moment de la greffe. Chez l'homme, on retrouve les agents alkylants et l'irradiation qui ont l'un et l'autre un effet gonado toxique. A un an de la greffe une azoospermie est d'ailleurs observée chez 90% des transplantés (10).

Ces notions renforcent l'importance du suivi clinique des signes de début de puberté (stadification de Tanner, cycles menstruels) et des dosages biologiques des hormones sexuelles. Ces problématiques justifient aussi un recours à des consultations spécialisées et parfois à la mise en place d'une substitution hormonale. Il parait primordial d'informer et d'anticiper les questionnements à propos de la fertilité avant la procédure de greffe et de proposer, si l'âge du patient le permet, une prise en charge au CECOS (Centre d'Etude et de

Conservation des Ovocytes et des Spermatozoïdes humains) ou dans des centres de procréation médicalement assistée (PMA).

1.2.3 Os

Une ostéopénie et une ostéoporose sont fréquemment rencontrées. Elles sont le résultat du cumul de facteurs de risque tels que les déficits hormonaux (hormones sexuelles, thyroïdiennes et de croissance), la corticothérapie prolongée, l'utilisation du méthotrexate, la maladie du greffon contre l'hôte chronique, les carences nutritionnelles, et les lésions post-radiques.

Quant à l'ostéonécrose, son principal facteur de risque est la dose cumulée de stéroïdes (2g/m2 d'équivalent prednisone), et l'âge supérieur à 10 ans au moment de la greffe. Il convient de réaliser une IRM en cas de douleur évocatrice.

1.2.4 Thyroïde

L'incidence des dysfonctions thyroïdiennes chez l'enfant greffé oscille autour de 30 % selon les études (cf. Annexe 2), ce qui est largement supérieur aux données rapportées chez les adultes (environ 15%). Cette observation suggère que la glande thyroïdienne immature serait plus susceptible aux dommages radiochimiques (9).

Plusieurs entités de dysthyroïdies biologiques sont décrites dans la littérature (14). L'hypothyroïdie est l'anomalie la plus rapportée (15) (16) (17) (18). On retrouve majoritairement l'hypothyroïdie périphérique, souvent infra-clinique. Les autres anomalies biologiques rapportées sont l'hypothyroïdie symptomatique, le syndrome de T3 basse, les thyroïdites, l'hyperthyroïdie infra-clinique et l'hyperthyroïdie symptomatique.

Dans les conditionnements sans irradiation corporelle totale (ICT), les dysfonctions thyroïdiennes sont moins fréquentes et atteignent 10,8% à 29% des patients (18) (19).

1.3 Greffe de CSH et cancers secondaires

Les cancers secondaires représentent la cause de mortalité tardive la plus fréquente après une greffe de CSH. Le risque de néoplasie secondaire, en particulier de tumeurs solides, continue d'augmenter même vingt ans après la transplantation, ce qui justifie un suivi étroit à long terme (20).
Trois entités sont décrites (21) :

- Les syndromes lymphoprolifératifs, souvent induits par une réplication de l'Epstein Barr Virus (EBV), au cours de la phase d'immunosuppression. Le spectre clinique est très variable, allant d'un syndrome « mononucléose-like » à un lymphome B stade IV ;

- Les pathologies myéloïdes sont surtout décrites dans les dix années qui suivent la greffe. La chimiothérapie haute dose en est le principal facteur de risque, en particulier les agents alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase II ;

- Les tumeurs solides et en particulier les tumeurs secondaires thyroïdiennes : les organes les plus fréquemment atteints sont le sein, la peau, l'utérus, la cavité buccale, la glie (glioblastome), et la thyroïde. Les facteurs de risque identifiés sont l'irradiation et la GvH chronique. Les délais d'apparition de ces néoplasies peuvent être très tardifs. Parmi les tumeurs secondaires thyroïdiennes, on retrouve des nodules bénins et des tumeurs malignes : carcinomes papillaires et folliculaires. Le risque de cancer thyroïdien est multiplié par trois par rapport à la population générale (16). Les facteurs de risques connus pour les tumeurs secondaires thyroïdiennes sont ; l'âge à la greffe < 10 ans, l'irradiation dont on connait la relation dose-effet (22), le sexe féminin et la GvH chronique (23). Il a été démontré que l'incidence des cancers secondaires augmente de façon linéaire jusqu'à une dose de rayonnement d'environ 10Gy, se stabilise à une dose entre 10 et 30 Gy puis diminue avec un rayonnement > 30G (24) (25) (cf. Annexe 3). Le risque de cancer de la thyroïde reste cependant augmenté à une dose de rayonnement > 50 Gy. Outre l'augmentation du risque de carcinome thyroïdien différencié, l'irradiation induit également l'apparition de nodules thyroïdiens bénins (26). Un carcinome papillaire peut se déclarer jusqu'à 20 ans après une procédure de greffe (14), justifiant un suivi à vie post irradiation.

1.4 Alloréactivité, GvH et dysimmunité

La réactivité allogénique d'un greffon hématopoïétique permet d'induire une immunothérapie anti cancéreuse recherchée dans les hémopathies malignes : il s'agit de l'effet GvL (Graft versus Leukemia). Cette alloréactivité peut aussi être responsable d'une complication redoutée de la greffe ; la GvH.

L'orage cytokinique qui accompagne le conditionnement et la prise de greffe est à l'origine de toxicité et de réactions immunologiques aiguës qui peuvent endommager certains organes.

Plusieurs données suggèrent que l'alloréactivité en lien avec la GvH chronique ainsi que les traitements immunosuppresseurs prolongés altèrent les fonctions thyroïdiennes sur le long terme (17).

Différentes complications dysimmunitaires sont décrites après greffe de CSH dans le cadre d'affections non malignes. Il s'agit principalement de manifestations auto-immunes : cytopénies auto-immunes, hépatite et dysthyroïdie. Parfois les signes cliniques y sont difficiles à distinguer de la GvH chronique (27), et la frontière entre dysimmunité est manifestation de la GvH reste floue.

1.5 Greffe de CSH avec conditionnement à intensité réduite

L'objectif du conditionnement est triple. Il assure la myéloablation et vide la niche médullaire pour accueillir le futur greffon, cette étape est assurée par l'irradiation corporelle totale ou des agents de chimiothérapie comme le busulfan. Il prévient le rejet du greffon par l'immunosuppression qu'il induit chez le receveur. Enfin, cette immunosuppression maîtrise l'immunité amenée par le greffon pour limiter les manifestations de GvH.

Différents schémas sont décrits selon la maladie traitée, le type de greffon disponible et les comorbidités du patient receveur. Les conditionnements sont classés en trois catégories selon leur schéma d'administration, les drogues utilisées et leur dosage (28):

- Myéloablatif : dans lesquels la cytopénie induite est si profonde et irréversible que le recours à un support en cellules souches est indispensable. Il s'agit de schémas comprenant des doses d'irradiation corporelle totale unique ≥500 cGY ou des doses fractionnées ≥ 800 cCGY, et de la chimiothérapie haute dose (busulfan > 8 mg / kg, melphalan > 150 mg / m2). Ces traitements sont très toxiques et pourvoyeurs de séquelles au long cours ;

- Non myéloablatif : régime responsable d'une cytopénie minime pouvant se corriger sans apport de cellules souches ;

- Intensité réduite : la cytopénie est de durée variable, peut nécessiter ou pas un support en cellules souches. Les doses d'irradiation et de chimiothérapie sont moindres que dans les conditionnements myélo-ablatifs.

Les équipes de greffes adultes ont développé à partir du milieu des années 1990 des conditionnements d'intensité réduite voire non myéloablatifs (26). Ces conditionnements permettent de proposer une greffe à des patients âgés ou présentant des comorbidités et peuvent également être utilisés avec des greffons alternatifs comme du sang placentaire ou en situation haplo-identique. Leur moindre toxicité tant aiguë qu'au long cours réduit significativement la mortalité liée à la greffe et le risque d'infection (27) (29). Cependant, ces conditionnements augmentent la survenue d'un chimérisme mixte, donc de rejet et expose

au risque de rechute (30). A noter qu'un chimérisme mixte peut néanmoins suffire à corriger l'expression phénotypique d'un déficit immunitaire primitif ou d'une maladie métabolique.

La société Européenne de Greffes de Cellules Souches Hématopoïétiques rapporte un nombre croissant de conditionnements à intensité réduite parmi les procédures d'allogreffe. Entre 1998 et 2001, leur proportion est passée de 1 à 27% (31). Le rapport de la CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) confirme cette également tendance (cf. Annexe 4).

En pédiatrie, de nouvelles modalités d'allogreffe sont aussi explorées, en particulier pour les enfants atteints d'une pathologie non maligne, chez ceux présentant une contre-indication à la réalisation d'une allogreffe myéloablative, et chez les patients atteints de certaines tumeurs solides à un stade avancé qui gardent un pronostic sombre à court ou moyen terme.

Chez l'enfant, les conditionnements à intensité réduite ont montré une amélioration de la survie globale et de la mortalité liée à la greffe dans le traitement des déficits immunitaires primitifs (32) (33), ainsi qu'en situation de comorbidités ou d'anomalie de réparation de l'ADN sous-jacente (34).

L'utilisation de conditionnements d'intensité réduite dans le traitement d'hémopathies malignes en pédiatrie est moins connue (35). Cette option est envisagée dans des situations de comorbidités ou de deuxième procédure de greffe. L'obtention d'un état de tolérance immune permet dans ces cas l'administration secondaire d'une immunité adoptive avec des lymphocytes du donneur T-compétents dans le but d'induire un effet GvL (36).

Les enjeux d'un conditionnement à intensité réduite sont de prévenir le rejet, de maintenir la stabilité de l'hématopoïèse et/ou « l'immunopoïèse » dérivée du donneur et d'assurer un effet GVL (pour les pathologies malignes), tout en diminuant les toxicités à court et long terme.

1.6 Objectifs de l'étude

Les effets secondaires des conditionnements à intensité réduite sont peu étudiés dans la population allogreffée pédiatrique (35) (37).

Cette étude a pour objectif d'évaluer la toxicité des conditionnements d'intensité réduite à l'encontre de la thyroïde, toxicité d'organe bien décrite après les procédures myéloablatives.

L’objectif principal est de décrire les anomalies thyroïdiennes biologiques et échographiques retrouvées chez les enfants allogreffés avec un conditionnement à intensité réduite pour des pathologies non malignes.

L’objectif secondaire est de rechercher les facteurs associés à l’apparition des anomalies thyroïdiennes dans cette population.

2 MATERIEL ET METHODES

2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte descriptive, rétrospective et mono-centrique.

2.2 Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients ayant reçu une allogreffe de CSH à l'hôpital Robert Debré avec des conditionnements d'intensité réduite entre le 1er janvier 2005 et le 31 déc. 2014.

2.3 Critères d'exclusion

Les décès précoces définis par la survenue du décès dans la première année suivant la date de greffe ont été exclus. Nous avons aussi exclu les patients dont la durée du suivi à la date des dernières nouvelles était inférieure à un an. Les patients ayant reçu plus d'une procédure d'allogreffe ont également été exclus.

2.4 Extraction des données

2.4.1 Caractérisation des patients

Les données de greffe ont été extraites de la base de données ProMISe de l'EBMT (Société Européenne de Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques).
Les informations concernant la procédure d'allogreffe qui ont été recueillies sont :

- le diagnostic initial ;
- la date de la greffe ;
- la nature du greffon ;
- la compatibilité HLA ;
- le type de conditionnement et les chimiothérapies reçues ;
- l'irradiation corporelle totale et la dose administrée le cas échéant ;
- l'évolution post greffe : apparition d'une GvH aiguë, d'une GvH chronique ;
- la date d'arrêt du traitement immunosuppresseur.

L'étude des dossiers médicaux informatisés de chaque patient a également permis de recueillir les données épidémiologiques suivantes : l'âge à la greffe (patients répartis en deux groupes : 0-10ans et âge > 10 ans), le sexe, la date des dernières nouvelles, le statut vivant ou décédé aux dernières nouvelles et la cause du décès.

2.4.2 Bilans biologiques

Nous avons analysé l'ensemble des bilans thyroïdiens prélevés à l'hôpital Robert Debré pour chaque patient au cours de son suivi. Ces échantillons étaient techniqués au laboratoire d'hormonologie de l'hôpital Robert Debré et analysés par une méthode d'immunochimiluminescence par l'automate Siemens ADVIA Centaur® CP.

Quatre dosages ont retenu notre intérêt :

- la thyroid stimulating hormone (TSH) : valeur normale entre 0,5 et 5mUI/L ;
- la thyroxine libre (T4L) : valeur normale entre 11 et 21pmol/L ;
- les anticorps anti thyropéroxydase (Ac anti TPO) : valeur normale inférieure à 9UI/ml ;
- les anticorps anti thyroglobuline (Ac antiTG) : valeur normale inférieure à 5 UI/ml.

Les résultats en dehors de ces normes du laboratoire ont été considérés comme anormaux. Les normes du laboratoire n'ont pas été modifiées au cours de notre période d'étude. Les valeurs normales étaient inchangées dans la population pédiatrique selon le laboratoire.

2.4.3 Imageries

Les comptes rendus des échographies thyroïdiennes menées à Robert Debré ont été recueillis pour chaque patient. Toutes les données informatiques étaient accessibles via le logiciel d'exploitation hospitalier Patient Care System (PCS).

2.5 Critères d'observation

2.5.1 Anomalies biologiques

Les éventuelles anomalies biologiques ont été réparties en sous-groupes définis comme suit :

- 0 : bilan normal
- 1 : hypothyroïdie périphérique compensée : TSH élevée et T4L normale ;
- 2 : hypothyroïdie périphérique décompensée : TSH élevée et T4L basse ;
- 3 : hypothyroïdie centrale : TSH normale ou basse et T4L basse ;
- 4 : hyperthyroïdie périphérique compensée: TSH basse isolée, T4L normale ; en l'absence ou en présence d'anticorps.
- 5 : présence d'anticorps positifs isolés : Ac anti-TPO et / ou Ac anti-TG positifs ;
- 6 : hyperthyroïdie périphérique décompensée : TSH normale ou basse et T4L élevée

2.5.2 Anomalies échographiques

Les résultats d'imagerie ont été classés comme suit :

- 0 : échographie normale ;
- 1 : présence d'un nodule isolé, défini par un diamètre supérieur ou égal à 5mm ;
- 2 : plusieurs nodules (soit 2 nodules ou plus) ;
- 3 : présence de micronodule(s) (diamètre inférieur à 5mm) ou kyste(s) ;
- 4 : autres anomalies (asymétrie de la glande, aspect hétérogène du parenchyme sans nodule visualisé)

2.5.3 Consultations d'endocrinologie

Pour chacun des patients, nous avons recherché les comptes rendus des consultations d'endocrinologie menées à l'hôpital Robert Debré au cours de leur suivi. Nous nous sommes ainsi renseignés sur l'existence d'antécédents personnels endocrinologiques des patients inclus et avons cherché l'éventuelle mise en place d'un traitement hormonal thyroïdien en cas de dysthyroïdie. La date des dernières nouvelles a été définie d'après les données ProMISE ou la date du dernier bilan thyroïdien si elle était plus récente.
Le recueil des données s'est achevé en mai 2016.

2.6 Analyse statistique

Nous avons d'abord mené une étude de cohorte descriptive rétrospective.
Nous avons dans un deuxième temps réalisé une étude de type « exposés/non exposés » afin d'étudier les facteurs favorisants l'apparition d'une dysthyroïdie après allogreffe. Le critère de dysthyroïdie retenu était l'apparition d'une anomalie biologique à un moment donné au cours du suivi. Les facteurs associés recherchés étaient le sexe féminin, l'âge à la greffe inférieur à 10 ans, l'irradiation corporelle totale, la présence d'une GvH aiguë, un traitement immunosuppresseur prolongé (défini comme supérieur à 1 an), les patients greffés pour maladie de Fanconi.
Un test du Chi2 a été réalisé via le logiciel « Xlstat » sur Excel®.
Nous avons retenu comme seuil de significativité une valeur $p < 0,05$.

3 RESULTATS

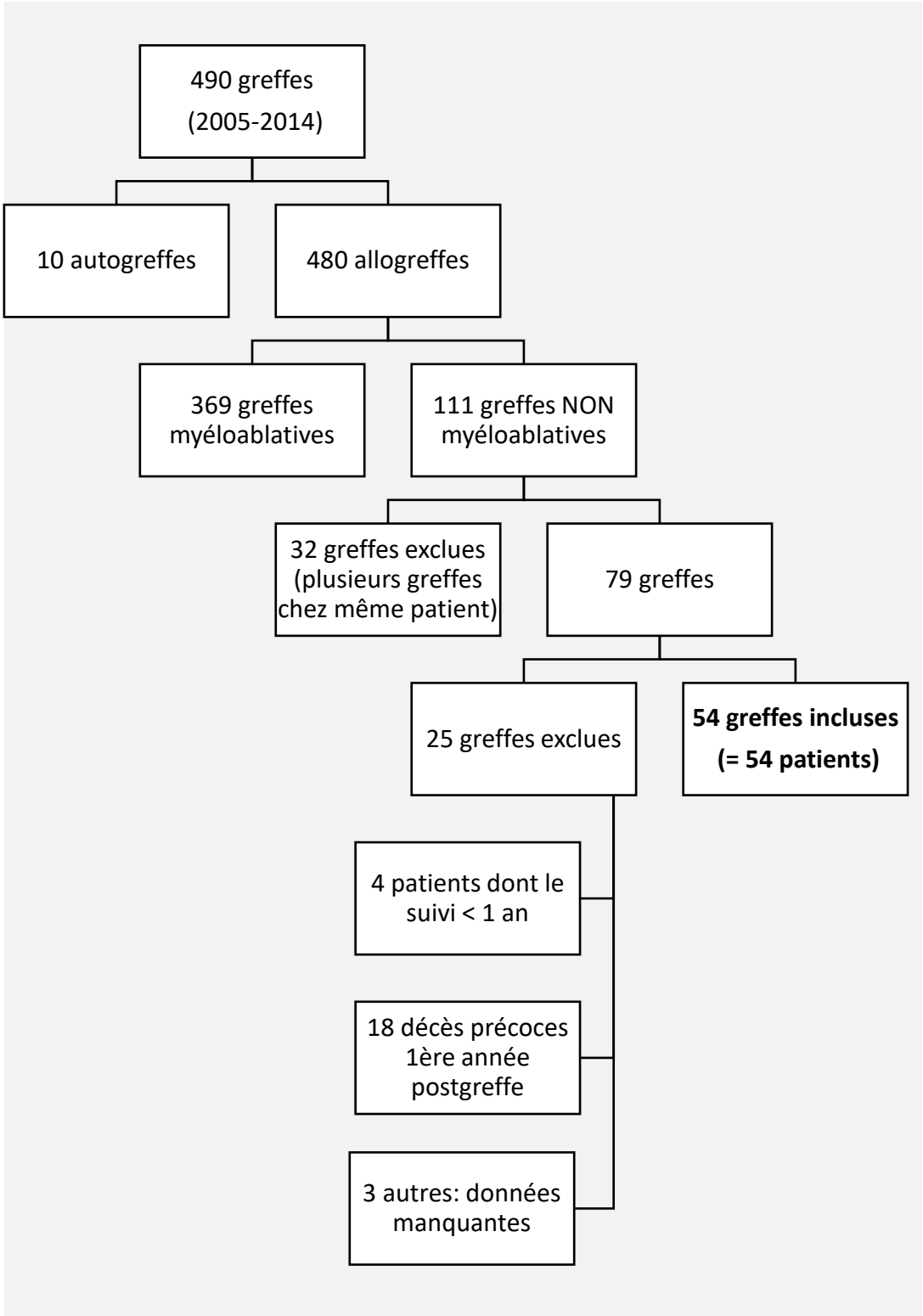
3.1 Flow chart

L'extraction des données retrouvait 490 greffes de CSH dont 480 allogreffes menées à l'hôpital universitaire Robert Debré entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2014.

La majorité d'entre elles étaient précédées d'un conditionnement myéloablatif. Nous avons retenu les patients recevant une première allogreffe précédée d'un conditionnement à intensité réduite, soit 79 patients parmi 111 procédures non myéloablatives. Parmi ces 79 allogreffes : 18 conduisent à un décès dans la première année post greffe, 4 ont un suivi inférieur à 1 an et 3 autres greffes n'ont pas été incluses faute de données suffisantes.

Nous avons donc inclus dans notre étude 54 greffes qui concernent 54 patients différents.

Figure 1: Flow Chart



3.2 Description de la population

Tableau 1: Caractéristiques des patients

Variables	n=54	(%)
Sex ratio (M/F)	**26/28**	
Age médian au diagnostic, années (valeurs extrêmes)	**5,7** (0 - 17,6)	
Age médian à l'allogreffe, années (valeurs extrêmes)	**7,5** (0,7- 18,8)	
Age à la greffe		
<10 ans	35	(65)
>10 ans	19	(35)
Diagnostic		
IM	**52**	**(96,3)**
AMC	4	(8)
Fanconi	21	(40)
AMI	25	(48)
Déficit ADN ligase IV	1	(2)
Inconnu	1	(2)
DIP	**2**	**(3,7)**
DICS	1	
Syndrome IPEX	1	
Nature du greffon		
MO	44	(81,5)
USP	6	(11)
SCP	3	(5,5)
MO + USP	1	(2)
Statut HLA		
Géno-identique	30	(55,5)
Phéno-identique	17	(31,5)
Haplo-identique	3	(5,5)
Non apparenté mismatché	3	(5,5)
Syngénique	1	(2)
Conditionnement		
BuFluCySAL	17	(31,4)
CySAL	14	(26)
FluCySAL	7	(13)
FluCySAL + ICT	3	(5,5)
FluCy	4	(7,4)
Autres	8	(13)
Donnée manquante	1	(3,7)

IM : insuffisance médullaire, DIP : déficit immunitaire primitif, AMC : aplasie médullaire constitutionnelle, AMI : aplasie médullaire idiopathique, DICS : déficit immunitaire combiné sévère, MO : moelle osseuse, USP : unité de sang placentaire, CSP : cellules souches périphériques, BU : busulfan, Flu : fludarabine, Cy : cyclophosphamide, SAL : sérum anti lymphocytaire, ICT : irradiation corporelle totale, IPEX sd : immunodeficiency polyendocrinopathy enteropathy, X linked syndrome.

Notre cohorte de 54 patients incluait 26 garçons et 28 filles. L'âge médian à la greffe était de 7,5 ans (0,7-18,8ans) et 65% des enfants étaient greffés avant l'âge de 10 ans.

Les pathologies rencontrées étaient très majoritairement des insuffisances médullaires (96,3% de la cohorte), parmi lesquelles des aplasies médullaires idiopathiques qui représentaient la moitié de la cohorte (n=25), des maladies de Fanconi (n=21) et des aplasies d'origine constitutionnelle (n=4). Deux allogreffes concernaient des patients atteints de déficits immunitaires primitifs.

La source du greffon était de la moelle osseuse pour la majorité (81,5%), on retrouvait 6 greffons d'origine placentaire, 3 greffons de cellules souches périphériques, et un greffon mixte de moelle osseuse et de sang placentaire.

La majorité des enfants ont reçu un greffon compatible ; 55% d'entre eux ont reçu un greffon géno-identique, 31,5% un greffon phéno-identique. Trois patients ont reçu un greffon non apparenté avec 1 à 2 mismatch(s) HLA, 3 autres ont reçu un greffon haplo- identique. Un patient a reçu une greffe syngénique (AMI, conditionnement BuFluCySAL).

La majorité des conditionnements (57%) comprenaient de la fludarabine et du cyclophosphamide, tantôt seul (n=4, FluCy) ou bien associés à du sérum anti lymphocytaire et du busulfan (n=17, BuFluCySAL) ou du sérum anti lymphocytaire seul (n=10 dont 3 avec ICT). 26% des patients (n=14) ont reçu un conditionnement par cyclophosphamide et sérum antilymphocytaire (CySAL).

Parmi les 8 patients regroupés dans le sous-groupe « Autres » on retrouvait :

- Deux patients traités par busulfan, fludarabine et sérum anti lymphocytaire ;
- Un patient traité par busulfan, fludarabine et cyclophosphamide ;
- Un patient traité par busulfan, cyclophosphamide et sérum anti lymphocytaire ;
- Un patient traité par OKT3 (anticorps monoclonal anti CD3), fludarabine, thiotepa et melphalan
- Un patient traité par cyclophosphamide seul
- Un patient avait reçu – sans succès- deux cures de sérum anti lymphocytaire et ciclosporine dans le cadre d'une aplasie médullaire idiopathique sévère.
- Un enfant allogreffé pour un SCID n'a pas reçu de conditionnement

Trois patients ont été irradiés dans le cadre de leur conditionnement. Il s'agissait de 2 enfants atteints de maladie de Fanconi et d'un autre connu pour une aplasie médullaire idiopathique. La dose d'irradiation corporelle totale administrée était de 2 Gy. La chimiothérapie associée comprenait de la fludarabine, du cyclophosphamide et du sérum anti lymphocytaire.

3.3 Suivi post allogreffe

Tableau 2: Evolution post greffe

Variable	n=54	(%)
Suivi médian en années (valeurs extrêmes)	**3,2** (1-10,5)	
Durée médiane du traitement immunosuppresseur en mois (valeurs extrêmes)	**11,7** (6,9-30,4)	
Durée > 1 an	**22**	**(40,7)**
Durée < 1 an	**25**	
Donnée manquante	7	
Chimérisme		
Complet donneur	31	(57,4)
Mixte	18	(33,3)
Donnée manquante	5	(9,3)
a-GvH	**31**	**(52)**
I-II	25	
III-IV	6	
c-GvH	**7**	**(13)**
Limitée	4	
Extensive	2	
Donnée manquante	1	
Statut à la date des dernières nouvelles		
Vivant	52	(96,3)
Décédé	2	(3,7)

a-GvH GvH aiguë, c-GvH : GvH chronique

Le suivi médian était de 3,2 ans. Le taux de mortalité à 3 ans de la greffe était de 3,7%. Les deux patients décédés au cours du suivi étaient traités pour des aplasies médullaires - idiopathique pour l'une et non caractérisée pour l'autre- diagnostiquées à l'âge de 32 et 24 mois respectivement. Le patient traité pour AMI est décédé d'un choc septique à *Enterobacter Cloacae*, 22 mois après l'allogreffe. Le deuxième patient est décédé 25 mois après la greffe de GvH chronique extensive compliquée d'infections à adénovirus et à CMV.

54,7% des patients présentaient un chimérisme complet donneur, tandis que 33,3% d'entre eux avaient un chimérisme mixte.
La durée médiane du traitement immunosuppresseur post greffe était de 11 ,7 mois.
40,7% des patients ont reçu un traitement prolongé défini par une durée supérieure à 1 an. Parmi eux, 3 enfants étaient en cours de décroissance à la date des dernières nouvelles.
L'incidence brute de GvH aiguë dans notre cohorte était de 52%.
L'incidence brute de la GvH chronique était de 13%.

3.4 Dysthyroïdies biologiques

3.4.1 Bilans pré-greffe

Au total, 43 patients sur les 54 qui constituent la cohorte ont eu un bilan thyroïdien prélevé avant la procédure de greffe (soit 80% des patients). Parmi eux, 37 patients avaient un bilan thyroïdien pré-greffe normal et six présentaient des anomalies. Ainsi, 14 % des bilans pré-greffe étaient en dehors des normes du laboratoire. Tous ces bilans se sont corrigés au cours du suivi.

Tableau 3: Bilans biologiques pré-greffe

Type d'anomalie pré greffe	Nombre de patients
Hypothyroïdie périphérique compensée	2
Hyperthyroïdie périphérique compensée	1
Présence d'anticorps positifs	2
Hyperthyroïdie périphérique compensée avec Ac positifs	1
Total	6

3.4.2 Au cours du suivi

Le nombre médian de bilans biologiques réalisés pour un même patient était de 4 (valeurs extrêmes : 1-9).

Parmi les 49 patients évalués en post allogreffe par des bilans thyroïdiens, 16 d'entre eux ont eu au cours de leur suivi, un bilan biologique thyroïdien anormal. Le taux de dysthyroïdie rapporté était donc de 32,6%.

Cinq patients n'ont pas eu de bilan thyroïdien prélevés après la greffe, ils avaient par contre tous des bilans pré-greffe normaux.

Le délai médian entre date de la greffe et la fin du recueil de données (mai 2016) pour ces patients est de 5,25 années (4,02 – 6,73).

Le délai médian d'apparition de la première anomalie par rapport à la date de greffe était de 14,7 mois (0,6-49).

Deux patients présentaient des anticorps positifs associés à une hyperthyroïdie périphérique compensée pour l'un et décompensée pour l'autre.

Tableau 4: Résultats globaux des dysthyroïdies biologiques

Type d'anomalie	**Nombre de patients**
Hyperthyroïdie périphérique	**8**
- **compensée**	5
- **décompensée**	3
Hypothyroïdie périphérique compensée	**5**
Présence d'anticorps positifs	**3**
Total	**16**

Parmi les 16 patients ayant présenté un bilan biologique thyroïdien anormal au cours de leur suivi on retrouvait :

- Des anomalies uniques au cours du suivi :

Neuf patients, soit 18,3% des patients évalués en post-greffe, ont eu un bilan anormal à une seule reprise.

Tableau 5: Anomalies biologiques uniques

Type d'anomalie	**Nombre de patients**
Hyperthyroïdie périphérique	**4**
- **compensée**	3
- **décompensée**	1
Hypothyroïdie périphérique compensée	**4**
Présence d'anticorps positifs	**1**
Total	**9**

- Plusieurs anomalies au cours du suivi :

Sept patients ont présenté un bilan anormal à plusieurs reprises au cours du suivi.
A la date des dernières nouvelles, seul un patient gardait un bilan anormal. Il s'agissait du patient 4, greffé avec une moelle géno-identique dans le cadre d'une aplasie médullaire idiopathique après un conditionnement associant du cyclophosphamide et du sérum anti lymphocytaire. Cette patiente a présenté dans un premier temps une hyperthyroïdie compensée, puis secondairement des anticorps positifs de façon isolée. Ce tableau biologique pourrait s'expliquer par l'existence d'une thyroïdite.

Les autres patients ont présenté des anomalies biologiques transitoires au cours du suivi.

Les bilans thyroïdiens se répartissaient comme suit :

Tableau 6: Anomalies biologiques multiples

Type d'anomalie	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
Hyperthyroïdie périphérique compensée			X X X X	X X			
Hyperthyroïdie périphérique décompensée						X X	X
Hypothyroïdie périphérique compensée		X X					
Présence d'anticorps positifs	X X			X X	X X X X		X X

X = 1 bilan thyroïdien

3.4.3 A la date des dernières nouvelles

5 patients sur 49 soit 10,2% des patients évalués en post greffe avaient un bilan biologique anormal aux dernières nouvelles. Le délai médian des derniers bilans biologiques par rapport à la date de greffe était de 34 mois (2,7- 116). Il s'agissait des anomalies suivantes :

Tableau 7: Anomalies biologiques à la date des dernières nouvelles

Type d'anomalie	Nombre de patients
Hypothyroïdie périphérique compensée	1
Hyperthyroïdie périphérique compensée	1
Hyperthyroïdie périphérique décompensée	1
Présence d'anticorps positifs	2
Total	5

3.5 Anomalies échographiques

3.5.1 Bilan pré-greffe

Vingt-trois patients sur 54 ont bénéficié d'une échographie thyroïdienne pré-greffe, soit 42,6% de la cohorte. Parmi celles-ci, 20 étaient normales et 3 montraient des anomalies soit un taux d'imagerie anormale de 13% en pré-greffe. Les anomalies décrites étaient les suivantes :

- Chez 2 patients des micronodules ou des kystes étaient visualisés en pré greffe puis l'échographie se normalisait secondairement ;

- Une patiente présentait des nodules multiples sur l'échographie pré-greffe. Nous n'avons pas retrouvé de bilan biologique pré-greffe, mais au cours du suivi elle a présenté un tableau de thyroïdite biologique précédemment évoqué (hyperthyroïdie périphérique compensée puis présence d'anticorps positifs), auquel s'associait un parenchyme thyroïdien hétérogène à l'imagerie. Ce tableau a été identifié comme étant une thyroïdite par le médecin endocrinologue qui l'a rencontré en consultation. Une surveillance clinico-biologique a été préconisée, elle n'a pas reçu de traitement médicamenteux.

3.5.2 Au cours du suivi

Sur les 32 patients explorés après la greffe, 10 ont présenté une échographie anormale au cours du suivi. Le taux d'échographie anormale au cours du suivi était donc de 31,2%.

Le délai médian d'apparition de la première anomalie échographique était de 20,4 mois (0,24-78,6). Treize patients, soit un quart de la cohorte, n'ont jamais eu d'échographie thyroïdienne enregistrés à Robert Debré au cours du suivi. Les anomalies échographiques se répartissaient comme suit :

- Une seule échographie anormale : quatre patients présentaient une anomalie unique. Pour tous, il s'agissait de l'échographie à la date des dernières nouvelles.

Tableau 8 : Anomalies échographiques uniques

Type d'anomalie	Nombre de patients
Micronodule ou kyste	3
Autre (asymétrie de la taille de la glande)	1
Total	4

- Plusieurs échographies anomales : Six patients ont présenté des échographies anormales à plusieurs reprises au cours de leur suivi.

Tableau 9 : Anomalies échographiques multiples

Type d'anomalie	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Nodule isolé					X	
Plusieurs nodules			X			
Micronodules ou kystes	X X	X X		X	X	X X
Autre (asymétrie, glande hétérogène)			X X	X		

X = 1 échographie thyroïdienne

3.5.3 A la date des dernières nouvelles

Dix patients ont présenté des anomalies échographiques à la date des dernières nouvelles. Le délai médian de réalisation des dernières échographies était de 25,8 mois (0,36-116,2).

Tableau 10 : Anomalies échographiques à la date des dernières nouvelles

Type d'anomalie	Nombre de patients
Micronodule ou kyste	7
Autre (asymétrie, parenchyme hétérogène)	3
Total	10

On note qu'aucune tumeur thyroïdienne n'a été visualisée au cours du suivi échographique.

3.6 Consultations d'endocrinologie

Trente patients parmi les 54 enfants de la cohorte ont rencontré un médecin endocrinologue à l'hôpital Robert Debré au cours de leur suivi. D'après les comptes rendus de consultations étudiés, aucun patient n'a manifesté de signe clinique patent de dysthyroïdie. Il n'y a pas eu besoin d'instaurer de traitement médicamenteux hormonal substitutif thyroïdien au cours du suivi post greffe de CSH.

On note que la plupart des consultations étaient motivées par la découverte ou le suivi d'insuffisances gonadiques.

3.7 Remarques

Une patiente était déjà suivie sur le plan endocrinien avant la greffe. Il s'agissait d'une petite fille atteinte d'une maladie de Fanconi associée à un hypopituitarisme responsable d'une hypothyroïdie centrale. Une substitution médicamenteuse en hormone thyroïdienne (Levothyrox ®) et hormone de croissance était mise en place avant la procédure de greffe. Les bilans biologiques au cours du suivi ont montré un axe thyroïdien équilibré. Dans notre cohorte, aucun patient n'a présenté de bilan compatible avec une hypothyroïdie centrale.

3.8 Corrélation anomalies échographique et biologiques

Sur les 10 patients présentant des anomalies échographiques après la greffe, 7 d'entre eux soit 70% montraient des dysthyroïdies biologiques associées.

3.9 Analyse statistique : test d'association du Chi2

Les variables nominatives étudiées étaient le sexe féminin, l'âge à la greffe inférieur à 10ans, la durée du traitement immunosuppresseur supérieure à 1 an, la présence d'une GvH aiguë au décours de l'allogreffe et le diagnostic de maladie de Fanconi. Pour chaque variable analysée, nous avons réalisé un tableau de contingence (cf. Annexe 5).

Afin de ne pas surestimer l'association entre les variables étudiées et l'apparition d'une dysthyroïdie biologique, nous avons classés les données manquantes de la façon suivante :

- Les patients pour lesquels l'apparition d'une GvH aiguë était inconnue ont été considérés comme négatif au regard de cette variable.

- De même quand la durée totale du traitement immunosuppresseur était inconnue, nous avons supposé qu'elle fût inférieure à 1 an.

Un test du Chi2 a permis de calculer les Odds ratios correspondants.

Tableau 11 : Odds ratios

	Odds ratio	**IC95%**	**p**
Sexe féminin	1,77	(0,54-5,8)	0,35
Age < 10ans	0,64	(0,19-2,12)	0,48
IS >1 an	0,88	(0,28- 2,99)	0,88
a-GvH	2	(0,612-7)	0,25
Fanconi	1,05	(0,31 – 3,5)	0,94

IS : durée du traitement immunosuppresseur

Le sexe féminin et la présence d'une GvH aiguë étaient associés à l'apparition d'une dysthyroïdie biologique au cours du suivi (Odds ratio > 1).
Aucun de ces résultats n'était cependant statistiquement significatif, car les p étaient tous supérieurs à 0,05.
Il n'a pas été possible de réaliser un test du Chi2 pour rechercher des facteurs associés à l'apparition d'anomalies échographiques car les effectifs dans les sous-groupes étaient trop faibles (inférieurs à 5) pour la plupart.

3.10 Tableau récapitulatif

Tableau 12: Récapitulatif des résultats principaux

	Bilan prégreffe	**Au cours du suivi**	**A la date des dernières nouvelles**
Incidence des anomalies biologiques	14% (n=6/43)	32,6% (n=16/49)	10,2% (n=5/45)
Incidence des anomalies échographiques	13% (n=3/23)	31,2% (n=10/32)	31,2% (n=10/32)

4 DISCUSSION

Notre étude présente l'intérêt d'évaluer les anomalies thyroïdiennes biologiques et échographiques chez des enfants allogreffés avec un conditionnement à intensité réduite. Ces effets secondaires endocriniens sont jusqu'ici peu connus dans la population pédiatrique.

4.1 Commentaires de nos résultats

4.1.1 Anomalies biologiques

Au cours du suivi, nous avons montré que 32,6% des patients de notre cohorte présentaient une dysthyroïdie biologique, ce qui correspond à une part considérable d'enfants. Ces données sont comparables aux taux d'anomalies thyroïdiennes observés dans des contextes d'allogreffe avec des conditionnements myéloablatifs avec ou sans irradiation corporelle totale (9) (16) (38). *Slatter* (39) rapporte un taux de dysthyroïdie moins élevé de 10,8% chez des enfants survivants après une greffe myéloablative sans irradiation dans le traitement de déficits immunitaires primitifs. *Socié et al.* (40) décrit un taux d'hypothyroïdie de 9% +/- 8% dans un groupe de traitement myéloablatif par busulfan et cyclophosphamide contre 43% +/- 15% dans le groupe irradiation corporelle totale ($p < 0,02$).

Parmi les dysfonctions thyroïdiennes dans notre cohorte, les hyperthyroïdies (8 patients) sont plus fréquentes que les hypothyroïdies (5 patients). Les données de la littérature rapportent en revanche majoritairement des hypothyroïdies périphériques (17) (41) (42). Le délai d'apparition de l'anomalie thyroïdienne est de 14,7 mois (0,6-49) chez nos patients, ce qui est en cohérence avec les autres études. En effet *Bailey et al.* (42) et *Katsani et al.* (43) rapportent des délais de 22,8 mois (8,4-99) et 12,3 mois (4-30) respectivement.

Les conditionnements à intensité réduite ont montré des toxicités endocriniennes moindres que dans les préparations à la greffe myéloablatives (44) tout en assurant une bonne prise de greffe (45). Nos résultats à la date des dernières nouvelles sont proches de l'évaluation de Myers et al. (46) qui a étudié l'apparition de désordres endocriniens après allogreffe avec conditionnement à intensité réduite sans irradiation chez des jeunes patients connus pour des pathologies non malignes. En effet, dans cette étude, 11% des patients présentent une hypothyroïdie.

Les conditionnements à intensité réduite, s'ils limitent le risque de toxicités secondaires ne mettent pas le patient allogreffé à l'âge pédiatrique à l'abri de désordres thyroïdiens.

4.1.1.1 Caractère transitoire

L'évaluation des données biologiques et échographiques tout au long du suivi des patients présente l'avantage de nous donner une vision globale longitudinale. La majorité des anomalies biologiques sont transitoires et à la date des dernières nouvelles le taux de dysthyroïdie diminue autour de 10%. Plusieurs études ne précisent pas dans leur méthodologie le nombre de points d'évaluation ni le caractère permanant ou transitoire des anomalies décrites, ce qui rend difficile la comparaison des résultats (42).

4.1.1.2 Hypothèse d'explication d'anomalie thyroïdienne transitoire

Les anomalies biologiques transitoires rencontrées au cours du suivi se sont résolues à la date des dernières nouvelles sans qu'il n'y ait d'intervention thérapeutique. Peu d'articles précisent cette notion d'anomalie transitoire lorsqu'ils exposent « leurs » cas de dysthyroïdie après greffe de CSH. On peut mettre en doute la significativité clinique d'une anomalie biologique lorsqu'elle ne dure pas dans le temps, il parait alors difficile de la retenir comme étant une réelle séquelle de la greffe à moyen ou long terme.

Nous avons cherché une explication possible à ces anomalies transitoires. Une entité décrite dans la littérature pourrait les expliquer; le «syndrome euthyroïdien» (ESS pour Euthyroid Sick Syndrom) (47). Il s'agit d'une altération des taux d'hormones thyroïdiennes, observée chez des patients au cours de situations de stress aigu sans notion de maladie de la glande thyroïdienne sous-jacente. Cet état d'adaptation parait à la fois physiologique et pathologique. Les anomalies décrites sont définies par une T3 basse, une TSH normale et une T4 abaissée si cet état se prolonge (48).

Les mécanismes responsables de l'ESS semblent complexes et font intervenir plusieurs voies du métabolisme thyroïdien. L'altération de la iodothyronine desiodase, de protéines de transports plasmatiques, de récepteurs nucléaires aux hormones thyroïdiennes ou encore les variations de sécrétion de la TSH en sont autant d'exemples. Le débat sur l'indication d'un traitement médical n'est pas tranché dans cette situation. Il n'a pas été démontré de bénéfice à la substitution hormonale dans ce contexte. L'ESS a été évoqué après greffe de CSH sans irradiation corporelle totale. Le taux d'ESS a été évalué à 48% puis 20% à 3 mois et 24 mois de la greffe respectivement (49). La survie globale était significativement moins bonne dans le groupe de patients ESS (50).

Une des limites de cette hypothèse est qu'aucune dysthyroïdie biologique observée dans notre cohorte ne correspond strictement à la définition de l'ESS. Ceci étant, ce modèle d'anomalie transitoire dont le caractère pathologique reste flou apporte une réflexion intéressante à l'interprétation de nos résultats.

4.1.1.3 Dysimmunité thyroïdienne et greffe de CSH

Nous avons observé des anticorps positifs chez 5 patients dans notre cohorte, soit 9,2% des enfants. La plupart d'entre eux conservaient un axe thyroïdien équilibré et la présence isolée d'anticorps ne revêtait donc pas de caractère pathologique. Un patient a présenté dans un premier temps une hyperthyroïdie compensée, puis secondairement des anticorps positifs de façon isolée. Ce tableau biologique pourrait révéler une thyroïdite.

La prévalence des anticorps anti-TPO dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne associée est de 12%. La prévalence chez le sujet « sain » est d'environ 10 % chez les femmes et 3 % chez les hommes (à faible concentration). Aux Etats-Unis, on retrouve des anticorps anti-thyroïde chez plus de 10% de la population générale et chez près de 25% des femmes de plus de 60 ans, avec des différences selon les ethnies (51). Notre taux d'anticorps positifs est donc sensiblement comparable aux données dans la population générale.

Des maladies auto immunes sont malgré tout décrites après greffe de CSH. Leur physiopathologie est mal connue et la frontière entre auto-immunité et GvH est parfois floue. Plusieurs explications peuvent être avancées :

- L'immunité adoptive, par la transmission d'anticorps du donneur chez le receveur (52). *Berisso et al.* (53) décrit un cas de maladie de Basedow chez une jeune fille à deux ans d'une allogreffe de cellules souches périphériques pour le traitement d'une leucémie aiguë myéloblastique. La sœur de la patiente qui était la donneuse était elle-même suivi pour une maladie de Basedow avant le don. Son axe thyroïdien était équilibré au moment du recueil de cellules souches. La recherche d'anticorps thyroïdien chez le donneur n'est pas systématique et nous n'avons pas pu avoir accès à cette information dans notre cohorte. La notion d'anticorps positifs chez un donneur potentiel ne représente pas une contre-indication au don, et n'implique pas de suivi spécifique chez le receveur à ce jour.

- L'immunité acquise au cours de la phase de reconstitution immunitaire. L'hypothèse d'une dysrégulation est avancé par *Williams* qui a décrit trois situations de dysimmunité thyroïdienne chez des patients drépanocytaires allogreffés avec un conditionnement comprenant de l'alemtuzumab (54), sans qu'aucun donneur ne soit connu pour avoir des anticorps positifs. *Matthes* rapporte 3 cas de thyroïdite à 1 an et 2 ans d'une allogreffe géno-identique chez des patients drépanocytaires (55).

- Enfin, les enfants atteints de déficits immunitaires primitifs constituent une population à risque de développer des maladies auto-immunes. L'apparition d'anticorps après une procédure de greffe pourrait s'inscrire dans le phénotype de la pathologie initiale et non pas être un effet secondaire de la greffe.

4.1.2 Anomalies échographiques

4.1.2.1 Nodules

Nous avons relevé un taux d'anomalies échographiques toutes confondues de 31,2% au cours du suivi et à la date des dernières nouvelles. Ce résultat élevé s'explique par le fait que les kystes et micronodules ont été comptabilisés comme des anomalies à l'imagerie.

Dans notre cohorte, un seul patient a présenté un nodule au cours du suivi échographique sur les 32 enfants explorés (3% des patients). L'incidence des nodules est donc très faible dans notre étude, ce qui est à analyser en tenant compte du faible délai de suivi.

Une étude s'est intéressée à l'apparition de nodules thyroïdiens après allogreffe et irradiation corporelle totale pour hémopathie maligne, donc le plus souvent après conditionnement myéloablatif et ICT 12 Gy. 28% des patients avaient au moins un nodule, et un tiers d'entre eux étaient de nature maligne (56). Le délai médian entre la greffe et l'apparition du nodule était de 9,9 ans et le risque de nodule augmentait avec le temps.

4.1.2.2 Tumeurs secondaires

Aucun patient de la cohorte n'a développé de cancer thyroïdien secondaire au cours de la période d'étude. Ce résultat s'explique en partie par la durée relativement courte de notre suivi médian. En effet une période de latence de plusieurs années est habituellement observée dans les événements de cancers secondaires. De plus, aucun de nos patients n'était greffé pour une pathologie maligne. Il s'agit donc d'un profil de patient différent que ceux évoqués dans la plupart des articles.

Tout déficit immunitaire expose à un risque accru de néoplasie mais compte-tenu de notre effectif de 2 patients greffé pour déficit immunitaire primitif, on ne peut rien conclure quant à la « protection » qu'offrirait la greffe en corrigeant le dit déficit.
Les tumeurs secondaires au sens large concernent 21% des survivants à 30 ans du traitement d'un premier cancer à l'âge pédiatrique. Ce risque persiste après 40 ans de survie, mais les néoplasies secondaires sont toutefois généralement diagnostiquées dans les deux premières décennies qui suivent le cancer initial.

Les cancers thyroïdiens sont parmi les tumeurs malignes secondaires les plus fréquentes après greffe de CSH (26). Une étude rétrospective de l'EBMT concernant des patients traités pour maladies malignes et bénignes rapporte une incidence standardisée de carcinome thyroïdien secondaire de 3,26 (IC95% 2,23-4,6) par rapport à la population européenne générale (23). Les facteurs de risque étaient : un âge inférieur à 10 ans au moment de la greffe, le sexe

féminin et la GvH chronique. Plus de la moitié des patients (66%) étaient euthyroïdes au moment du diagnostic de la tumeur secondaire. Le délai médian entre la greffe et le diagnostic de tumeur était de 8,5 ans. La cohorte française de suivi LEA rapporte l'apparition d'une néoplasie thyroïdienne chez 5,2% des patients (19).
Les cancers secondaires thyroïdiens rencontrés sont majoritairement des carcinomes papillaires, on retrouve en deuxième position des carcinomes folliculaires, bien moins fréquents (57).

Les facteurs de risque de cancers thyroïdiens secondaires sont connus, il s'agit de :

- Facteurs épidémiologiques : sexe féminin et âge jeune au premier cancer ;
- Facteurs liés au traitement : la greffe de CSH, l'irradiation, la chimiothérapie (alkylants, inhibiteurs de la topoisomérase II, anthracyclines) et la GvH chronique.

L'existence de comorbidités et de prédispositions génétiques aux cancers doit être recherchée en plus de ces facteurs de risque connus.

Il parait important de maintenir des études prospectives de suivi sur le long terme pour évaluer les effets secondaires des nouvelles modalités de radiothérapie.

Les études qui ont aujourd'hui beaucoup de recul sur l'évolution de leurs patients ne permettent pas encore d'évaluer les séquelles engendrées par les traitements novateurs (58).

4.1.2.3 Echographies thyroïdiennes dans la population générale

La prévalence des nodules thyroïdiens est plus rare chez l'enfant que chez l'adulte. Elle est estimée à 1–1,5% à la palpation et 3% au dépistage échographique. Cette prévalence augmente avec l'âge et après la puberté (59). Chez l'adulte, les nodules thyroïdiens sont en effet plus fréquents et retrouvés chez 50 à 60% de la population générale (60), la plupart du temps chez des personnes asymptomatiques et euthyroïdes (61) (62).

L'enjeu de l'évaluation d'un nodule est de dépister d'éventuels signes de malignité. Le risque de cancer parait indépendant de la taille du nodule (63). Les facteurs de risque de malignité d'un nodule sont : un âge inférieur à 14 ans, le sexe masculin, un antécédent d'irradiation et le caractère ferme et isolé (59) (64).

4.1.2.4 Quelle prise en charge des nodules thyroïdiens ?

En France, l'attitude consensuelle devant un nodule thyroïdien est d'évaluer les facteurs de risque de malignité associés (59). Un nodule dont le diamètre est supérieur à 10 mm sera ponctionné à l'aiguille fine pour analyse cytologique. Si le diamètre mesure entre 7 et 10 mm, la cytoponction ne sera indiquée qu'en cas de contexte à risque.

Les recommandations américaines sont superposables à peu de chose près. Si un nodule à l'échographie a un diamètre compris entre 5 et 10 mm et que le patient présente un facteur de risque de cancer thyroïdien, l'attitude préconisée est également la réalisation d'une cytoponction à aiguille fine (65).

Le seul enfant de la cohorte chez qui un nodule a été visualisé n'a pas été ponctionné, certainement car le contrôle échographique à 1 an montrait alors simplement un micronodule.

4.1.3 Hypothèses de carcinogenèse thyroïdienne

4.1.3.1 Rôle de la TSH

La TSH est le régulateur principal de la différenciation et de la prolifération des thyréocytes, cellules folliculaires sécrétrices des hormones thyroïdiennes (66). Cette hormone protéique synthétisée par la glande pituitaire interagit dans la cellule via un récepteur couplé aux protéines G transmembranaires.

Elle semble impliquée dans plusieurs voies de signalisation intracellulaire dont l'activation inappropriée pourrait être un facteur conduisant à la transformation cancéreuse de la cellule thyroïdienne. Des mutations activatrices du récepteur de la TSH ont d'ailleurs été décrites dans des nodules thyroïdiens.

On peut donc s'interroger ici sur l'implication des dysthyroïdies biologiques dans l'avènement du phénomène cancéreux. Si elles ne déterminent pas à elles seules la transformation tumorale, elles semblent toutefois y participer.

4.1.3.2 Irradiation

L'apparition de cancers secondaires dans les années 70 chez les survivants des bombes atomiques de 1945 confirmait l'idée déjà pressentie selon laquelle les radiations ionisantes sont responsables de dommages tissulaires. L'accident nucléaire de Tchernobyl en 1986 a causé de nombreux cancers thyroïdiens chez l'enfant, et un effet dose a pu être mis en évidence (67).

L'irradiation est donc un facteur de risque bien connu du cancer de la thyroïde. Il a été démontré que l'incidence des cancers secondaires augmente de façon linéaire jusqu'à une dose de rayonnement d'environ 10 Gy, se stabilise à une dose entre 10 et 30 Gy puis diminue

avec un rayonnement > 30 Gy (24) (25). Le risque de cancer de la thyroïde reste cependant augmenté à une dose de rayonnement > 50 Gy.

Le réarrangement du proto-oncogène *RET* joue un rôle dans la pathogénie des carcinomes papillaires de la thyroïde (68). Le lien entre l'irradiation externe et l'apparition du réarrangement de ce gène a été établi, ce qui amène une piste de réflexion dans la tumorogenèse des carcinomes papillaires après irradiation externe (69). Ce réarrangement est également rencontré dans les nodules thyroïdiens bénins chez les patients irradiés, et dans une moindre mesure, chez les non irradiés.

4.1.4 Dysthyroïdies infra-cliniques

4.1.4.1 Risques et Prévalence

L'intérêt d'une substitution hormonale dans les dysthyroïdies dites compensées, quand le dosage de T4L est normal et en l'absence de signe clinique de dysthyroïdie, n'est pas clairement établi.

La prévalence de l'hypothyroïdie périphérique infra-clinique est de 4 à 20% dans la population générale adulte et augmente avec l'âge (70). Ces anomalies peuvent être transitoires ou devenir patentes.

Il est important d'éliminer une fausse hypothyroïdie - c'est-à-dire non liée à une pathologie thyroïdienne sous-jacente - avant d'envisager un traitement substitutif par excès. Il convient de prendre en compte l'ethnie, l'âge, l'IMC et certains médicaments.
A contrario, plusieurs effets néfastes associés aux dysthyroïdies infra-cliniques sont décrits (71) :

- Cardiovasculaire : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque et maladie coronarienne ;
- Métabolique : dyslipidémie, athérosclérose ;
- Troubles cognitifs.

4.1.4.2 Quelles recommandations de traitement ?

Biondi et al. (71) recommandent de traiter par L-thyroxine les hypothyroïdies infra-cliniques quand le taux de TSH est ≥ 10mU/mL. Il n'existe pas de consensus lorsque le taux est inférieur à 10mUI/L et les décisions se prennent au cas par cas.

L'étude européenne TRUST (Thyroid hormone Replacement for Untreated older adults with Subclinical hypothyroidism : a randomised placebo-controlled Trial) devrait permettre de clarifier les indications de dépistage et de traitement dans les cas d'hypothyroïdie infra-clinique, au moins dans la population étudiée. Il s'agit d'un essai clinique multicentrique européen randomisé comparant l'administration de L-thyroxine versus placebo toujours en cours aujourd'hui.

4.1.4.3 Dysthyroïdie infra-clinique et post greffe de CSH

Différents auteurs évoquent l'intérêt d'un traitement substitutif en cas de dysthyroïdie compensée afin de prévenir l'apparition de nodules, réduire leur activité et réduire le risque de carcinome papillaire après une procédure d'allogreffe (72) (73)(38). D'après *Ishiguro et al.* (74), l'intérêt principal de la substitution hormonale des patients asymptomatiques serait à la fois de diminuer le risque de carcinome et d'optimiser le pronostic de taille finale.

D'après *Wémeau et al.* (59), la TSH joue un rôle dans l'apparition et le développement des dystrophies et des nodules thyroïdiens. L'objectif du traitement freinateur par la lévothyroxine serait de diminuer la concentration de la TSH afin d'arrêter la croissance des nodules thyroïdiens bénins existants et de prévenir l'apparition de nouveaux nodules dans le contexte des dystrophies plurinodulaires, alors que leur disparition est anecdotique.

D'après *Sherman et al*. (75) l'objectif d'un traitement hormonal post thyroïdectomie pour carcinome thyroïdien serait d'amener une substitution mais aussi d'abaisser le taux de TSH pour prévenir la récurrence de carcinome folliculaire et papillaire. Les traitements freinateurs prolongés sont à manier avec précautions, en abaissant la TSH en dessous des valeurs usuelles, ils peuvent entraîner une thyrotoxicose infra-clinique et un risque de complications cardiaques (fibrillation auriculaire, augmentation de la morbidité et mortalité cardiovasculaires).

Dans notre cohorte, la majorité des dysthyroïdies observées étaient compensées et aucun enfant n'a manifesté de signes cliniques patents de dysthyroïdie. Aucun enfant n'a bénéficié d'un traitement substitutif au cours du suivi. Ces données peuvent s'expliquer par le caractère souvent discret et transitoire des anomalies thyroïdiennes. L'attitude de suivi suggérée dans les situations d'hypothyroïdie compensée pourrait être de répéter les dosages à un rythme plus rapproché tous les 3 à 6 mois, et d'instaurer un traitement substitutif hormonal si la TSH reste haute ou augmente.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre une dysthyroïdie biologique et l'apparition de nodules à l'échographie.

4.1.5 Analyse statistique

Nous avons cherché à établir un lien entre l'apparition d'une dysthyroïdie biologique et les facteurs de risque déjà connus dans les situations d'allogreffes myéloablatives. Une étude de cohorte « exposés/non exposés » a permis de réaliser des tableaux de contingence pour calculer des odds ratio via des tests du Chi2. Ces résultats ne sont cependant pas statistiquement significatifs, leur interprétation reste donc limitée.

Deux facteurs pourraient être associés à l'apparition d'une dysthyroïdie biologique ; il s'agit du sexe féminin et de la présence d'une GvH aiguë. D'autres études montrent que le sexe féminin est associé à la fois aux dysthyroïdies et au cancers secondaires (9) (16) (23). La GvH chronique, l'âge jeune et l'irradiation sont également des facteurs de risque bien connus.

Notre analyse n'a pas permis d'associer aux dysthyroïdies un âge inférieur à 10 ans au moment de la greffe. Les effectifs réduits dans notre étude ont rendu impossible l'analyse de l'irradiation corporelle totale et de la GvH chronique.

4.2 Commentaires méthodologiques

4.2.1 Population d'intérêt

4.2.1.1 Procédure de greffe unique et pathologies non malignes

Notre population d'étude concerne des enfants atteints de pathologies exclusivement non malignes. Ces patients présentent l'avantage d'être, dans la majorité des cas, naïfs de toute thérapeutique lourde avant la greffe. L'analyse des toxicités post allogreffe dans ce contexte permet de s'affranchir de potentiels biais de confusion. La population d'intérêt est donc homogène, ce qui est une force dans notre travail et permet d'extrapoler nos résultats aux insuffisances médullaires au sens large.

Nous avons exclu de notre étude les patients ayant reçu plusieurs procédures de greffes. Ceux-ci correspondaient à des enfants traités pour des hémopathies malignes en rechute après une première allogreffe et à des enfants suivis pour des insuffisances médullaires ou des maladies métaboliques greffées plusieurs fois devant des rejets de greffon et/ou des chimérismes mixtes.

On retrouve alors principalement dans notre cohorte des patients suivis pour des insuffisances médullaires et deux enfants connus pour des déficits immunitaires primitifs. Cela s'explique car ces patients sont les candidats aux préparations à la greffe non myéloablatives à l'âge

pédiatrique. En effet, l'objectif de l'allogreffe dans les pathologies non malignes est d'induire un état de tolérance immune pour maintenir une hématopoïèse et/ou une synthèse enzymatique permettant de corriger le phénotype de la maladie donc d'assurer la prise et secondairement d'empêcher le rejet du greffon. Le but de la chimiothérapie du conditionnement n'est donc pas d'obtenir une myéloablation pour éradiquer toutes les cellules malades du patient ni d'empêcher la rechute.

De plus, chez certains patients atteints de déficits immunitaires primitifs, la maladie initiale peut être responsable d'atteintes d'organes parfois sévères qui représentent des comorbidités et contre indiquent une chimiothérapie myéloablative.

Dans notre cohorte, aucun patient n'est atteint d'hémoglobinopathie. Lorsqu'une allogreffe est indiquée, ces patients sont préparés avec des régimes myéloablatifs à l'hôpital Robert Debré. L'intérêt des conditionnements à intensité réduite dans cette population est cependant bien étudié et plusieurs travaux récents rapportent de très bons résultats en terme de survie sans événement, d'incidence de GvH chronique et de prise de greffe (55) (77) (76).

4.2.2 Maladie de Fanconi

4.2.2.1 Généralités

Notre cohorte de patients comprend 21 enfants suivis pour une maladie de Fanconi, ce qui correspond à plus d'un tiers de la population d'étude. Ces malades présentent des particularités qui méritent quelques précisions.

La maladie de Fanconi est une affection génétique de transmission autosomique récessive (sauf une forme liée à l'X), responsable d'anomalies des mécanismes de réparation de l'ADN ; ce qui conduit à un état de fragilité chromosomique et de réponse anormale au stress oxydatif.

Le phénotype clinique est très variable et associe un retard de croissance, un syndrome polymalformatif ainsi qu'une atteinte hématologique caractérisée par une pancytopénie dont les risques évolutifs sont l'aplasie médullaire, la myélodysplasie et la leucémie. Enfin, ces malades présentent une prédisposition aux tumeurs solides qui affecte lourdement leur pronostic à moyen et long terme (78).

4.2.2.2 Désordres endocriniens dans la maladie de Fanconi

Les troubles endocriniens sont fréquents dans cette population. On estime qu'environ 80% des malades présentent au moins une anomalie endocrinienne (79) en l'absence de transplantation.

Les dysthyroïdies sont bien décrites dans la littérature ; environ 60% des individus déclarent une hypothyroïdie périphérique. Celle-ci est plus fréquente dans la population pédiatrique où la supplémentation en hormone thyroïdienne semble améliorer le pronostic de la taille finale. Son mécanisme d'apparition n'est pas bien déterminé mais la nature auto-immune n'est en général pas retenue. Les anomalies de réparation des lésions d'ADN en réponse au stress oxydatif pourraient conduire à l'apoptose des cellules thyroïdiennes (80). Il existe également chez ces patients un risque d'insuffisance pituitaire, responsable d'hypothyroïdie centrale et d'hypogonadisme hypogonadotrope (81).

Ces notions imposent un suivi annuel du bilan endocrinien et métabolique au long cours.

4.2.2.3 Cancers

L'âge médian d'apparition d'un cancer chez une personne atteinte de la maladie de Fanconi est de 16 ans contre 68 ans dans la population générale (82). La probabilité cumulée de développer une tumeur solide est de 76% à l'âge de 45 ans. Les tumeurs solides, notamment les carcinomes épidermoïdes affectent le plus fréquemment la sphère ORL, notamment la bouche, la gorge et l'œsophage mais touchent aussi les voies génitales féminines.

Sur le plan hématologique, ces patients présentent un risque majeur d'évolution vers la myélodysplasie et la leucémie aiguë myéloblastique. Les traitements anti-cancéreux doivent prendre en compte leur sensibilité aux agents alkylants et aux radiations ionisantes.

4.2.2.4 Greffe de CSH dans la maladie de Fanconi

L'allogreffe est indiquée en cas de dépendance transfusionnelle, d'état pré leucémique ou de leucémie avérée. Elle représente la seule option curative de l'insuffisance médullaire.
La mortalité post greffe est directement associée à l'apparition de cancers secondaires et à la GvH chronique. Les facteurs de risque de cancers secondaires retrouvés chez ces patients sont : une greffe indiquée sur l'apparition d'une clonalité médullaire, un âge à la greffe > 10 ans, une source de cellules souches périphérique et la GvH chronique.

Chez un patient greffé on retrouve 4,4 fois plus de cancers épidermoïdes que chez les patients non greffés et leur survenue est plus précoce. Le délai médian d'apparition des carcinomes épidermoïdes est de 7 ans post HSCT et serait d'autant plus précoce en cas de GvH chronique et de dose de cyclophosphamide ≥ à 100 voire même 20mg/kg dose totale pour certains auteurs (83).

Le devenir des patients est globalement meilleur en cas de greffe géno-identique, avant l'âge de 10 ans, avant l'évolution clonale et en l'absence d'irradiation corporelle totale dans le conditionnement (84). Les résultats sont meilleurs pour les patients greffés après 2003 ce qui suggère une meilleure prise en charge, en particulier dans le suivi à long terme et l'amélioration de la survie globale chez ces patients aux problématiques spécifiques.

4.2.2.5 Implications dans nos résultats

On retrouve dans notre cohorte 21 patients Fanconi soit 38,9% de la population d'étude. Parmi eux, une patiente avait une atteinte thyroïdienne centrale substituée avant la greffe. La proportion de patients Fanconi parmi les dysthyroïdies biologiques et les anomalies échographiques au cours du suivi étaient de 37,5% et 60% respectivement, ce qui montre que cette catégorie de malades semble à risque de dysthyroïdie post greffe.

L'analyse statistique ne retient cependant pas ce diagnostic comme un facteur favorisant l'apparition des dysthyroïdies biologiques, faute d'effectif suffisant. Nous n'avons retrouvé ni nodule ni cancer secondaire à l'imagerie. Cela s'explique probablement par le faible recul de notre analyse et par les effectifs limités.

Il est clair que ces patients restent à très haut risque de néoplasie secondaire malgré un conditionnement à intensité réduite. Leur profil de risque implique un dépistage annuel systématique de tumeur thyroïdienne et un contrôle régulier de la fonction thyroïdienne.

4.2.3 Commentaires sur les groupes d'âge des patients

Nous avons choisi de répartir les patients selon leur âge le jour de la greffe, en distinguant deux groupes ; les patients greffés avant l'âge de 10 ans et ceux greffés à partir de l'âge de 10 ans et plus. Cette limite d'âge a été choisie au regard des données retrouvées dans la littérature.

4.2.3.1 Age inférieur à 10 ans à la greffe et dysfonctions endocriniennes

Les toxicités endocriniennes comme le retard de croissance, les dysthyroïdies et les complications osseuses sont plus souvent rencontrées chez les survivants greffés dans la petite enfance.

Dans les procédures de greffes myéloablatives, les dysfonctions thyroïdiennes sont plus fréquemment décrites chez les patients allogreffés à l'âge pédiatrique comparés à ceux greffés à l'âge adulte. L'âge inférieur à 10 ans à la greffe est ainsi un facteur de risque indépendant de dysfonction thyroïdienne (8) (9) (38). Ces données suggèrent que la glande thyroïde

immature de l'enfant est plus sensible que celle de l'adulte aux agressions radiochimiques du conditionnement. Les dysfonctions thyroïdiennes après un conditionnement à intensité réduite sont moins bien connues (44).

Le risque d'insuffisance gonadique chez la femme est en revanche plus important en cas d'allogreffe après la puberté et augmente avec l'âge, probablement en raison du stock d'ovocytes qui diminue de façon physiologique avec le temps (10) (16). C'est donc l'âge supérieur à 10 ans qui représente ici un facteur de risque d'insuffisance ovarienne (12), la jeune fille pré pubère tolérant des doses de cyclophosphamide plus importantes que la femme après 20 ou 30 ans (9).

La fertilité représente un enjeu majeur dans le devenir long terme des survivants à la greffe de CSH. La fonction ovarienne semble mieux conservée chez la femme traitée selon des schémas de conditionnement à intensité réduite, un déclenchement pubertaire spontané est observé chez 90% des femmes (85). Chez l'homme, il n'y a pas eu de différence démontrée dans l'atteinte du testis.

L'insuffisance ovarienne précoce reste cependant une complication très fréquente de la greffe de CSH malgré un conditionnement allégé. Il apparaît que les patientes traitées pour des affections non malignes ont de meilleures chances de concevoir que celles greffées pour des hémopathies malignes, soulignant très probablement le rôle des chimiothérapies antérieures dont la toxicité s'ajoute à celle de la greffe (86).

4.2.3.2 Age < 10 ans à la greffe et tumeurs secondaires

Il est largement démontré que les patients allogreffés dans la première décennie de leur vie sont plus à risque de développer des tumeurs secondaires, qu'elles soient bénignes ou malignes et ce jusqu'à plus de 20 ans après la greffe (15) (16) (17).
Les tumeurs thyroïdiennes secondaires sont donc plus fréquentes chez l'enfant allogreffé avant l'âge de 10 ans.
La répartition des patients selon leur âge à la greffe (avant ou après 10 ans) nous permet d'harmoniser nos données avec celle de la littérature, ce qui facilite la comparaison de résultats entre différentes études.

4.2.4 Commentaires sur les critères d'observations

4.2.4.1 Valeurs biologiques d'intérêt

Dans le cadre du dépistage des dysthyroïdies, l'HAS recommande les dosages suivants : la TSH en première intention, puis la T4 libre et les anticorps en deuxième intention. Devant une

suspicion d'hypothyroïdie il est précisé que le dosage de la T3L est inutile. Celle-ci peut en revanche être utile dans les opothérapies difficiles à équilibrer.

Nous avons donc retenu ces mêmes dosages thyroïdiens dans le recueil de données. La majorité des bilans thyroïdiens ne comprenait pas de dosage de la T3L.

4.2.4.2 Valeurs normales en pédiatrie et bilan thyroïdien

Plusieurs études s'intéressent aux variations physiologiques des dosages hormonaux thyroïdiens au cours de la vie. Les normes chez l'enfant et l'adolescent ont été établies selon l'âge (87)(88)(89). Les annexes 6 et 7 en reprennent quelques données. On note que la TSH est plus élevée dans la première année de vie.

Les valeurs normales retenues par le laboratoire d'hormonologie de l'hôpital Robert Debré étaient les suivantes : TSH (0,5 - 5mUI/L), T4L (11 - 21pmol/L). Elles sont comparables à celles retrouvées dans la littérature.

4.2.4.3 Groupes de dysthyroïdie

Nous avons classé les dysthyroïdies en sous-catégories en nous référant aux classifications retrouvées dans plusieurs articles. Nos critères d'hypothyroïdie étaient les mêmes que ceux de la cohorte de suivi LEA (7). Les critères d'hyperthyroïdie étaient identiques à ceux de *Sanders et al*. (35)

4.2.4.4 Classification des anomalies échographiques

Un nodule est une hypertrophie localisée du parenchyme thyroïdien. L'échographie en est l'imagerie de référence (59).

La Société Française d'Endocrinologie recommande de négliger les nodules de grand diamètre inférieur à 5 mm (qui sont dits micronodules), ceux-ci sont fréquents, le plus souvent transitoires et sans risque. La nature kystique d'une image échographique est quant à elle évocatrice de bénignité. Les recommandations américaines préconisent de surveiller par échographie les nodules inférieurs à 5mm de diamètre et de réaliser une cytoponction à l'aiguille fine uniquement si le diamètre du nodule est supérieur à 5mm et qu'il est associé à des facteurs de risque de cancer thyroïdien comme un âge inférieur à 14 ans ou un antécédent d'irradiation (65).

L'article de *Vivanco et al*. s'intéresse à l'apparition de nodules thyroïdiens après irradiation corporelle totale chez l'enfant et retenait comme critère de significativité une diamètre supérieur ou égal à 4mm (56).

A la lumière de ces données, il nous a paru pertinent de distinguer chez nos patients les nodules d'au moins 5mm de diamètre et de regrouper entre eux les lésions d'aspect évocateur de bénignité comme les kystes ou les micronodules.

4.3 Limites de l'étude

Plusieurs limites sont à souligner dans notre travail :

- Le caractère rétrospectif de l'étude entraine une faiblesse méthodologique. Nous avons inclus les survivants à un an des greffes à intensité réduite menées ces dix dernières années à l'hôpital Robert Debré. L'effectif de notre population d'étude reste cependant limité et les sous-groupes de patients dans l'analyse statistique en sont d'autant plus réduits ;
- Certaines données manquent à notre analyse. Nous n'avons par exemple pas tracé les doses de chimiothérapie reçues au cours du conditionnement ;
- Par ailleurs, le suivi médian est assez court ce qui nous donne peu de recul après la procédure de greffe ;
- Le groupe des dysthyroïdies que nous décrivons comporte des anomalies biologiques hétérogènes. Les anticorps positifs isolés par exemple, ou les dysthyroïdies infra-cliniques ne témoignent pas systématiquement d'un état pathologique.

Cependant, un des points fort de notre méthodologie réside dans le fait que tous les bilans thyroïdiens étaient techniqués dans le même laboratoire d'hormonologie, sans que la méthode d'analyse n'ait changée au cours de notre période d'étude.
Cette étude présente un aperçu des dysfonctions thyroïdiennes rencontrées après une allogreffe de CSH avec un conditionnement à intensité réduite à l'âge pédiatrique, ce qui reste peu décrit à ce jour dans la littérature.

5 CONCLUSION

Les conditionnements à intensité réduite trouvent leur place en pédiatrie dans la prise en charge de pathologies non malignes. Un des enjeux principaux est de limiter les séquelles de la procédure d'allogreffe afin d'assurer un état de santé général et une qualité de vie les meilleurs possibles aux survivants à long terme.

Si les toxicités endocriniennes sont moins souvent rencontrées que dans les greffes de CSH myéloablatives, il parait justifié d'organiser un suivi spécialisé. La présence d'anomalies thyroïdiennes est possible et leur découverte peut faire discuter la mise en place d'un traitement substitutif, même si elles restent infra-cliniques. Nous proposons de maintenir une évaluation thyroïdienne biologique et échographique annuelle initialement (90). Ces examens pourraient être espacés en cas de normalité. Enfin, les patients atteints de maladie de Fanconi présentent des risques spécifiques à la fois de désordres endocriniens et de cancers secondaires thyroïdiens qui justifient une surveillance plus étroite.

Il parait nécessaire de maintenir des suivis prospectifs de cohortes de patients greffés à l'âge pédiatrique avec des conditionnements à intensité réduite pour évaluer plus précisément les dysfonctions thyroïdiennes et permettre de dégager des facteurs de risque significatifs.

Dans tous les cas, un suivi multidisciplinaire prolongé voire à vie chez ces patients à risque de séquelles sur le long terme est incontournable (91) afin de mettre en place des stratégies de dépistage de prévention précoces.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Andrykowski MA, Bishop MM, Hahn EA, Cella DF, Beaumont JL, Brady MJ, et al. Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005 Jan 20;23(3):599–608.

2. Tremolada M, Bonichini S, Pillon M, Messina C, Carli M. Quality of life and psychosocial sequelae in children undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: a review. Pediatr Transplant. 2009 Dec;13(8):955–70.

3. Baker KS, Ness KK, Weisdorf D, Francisco L, Sun C-L, Forman S, et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Leukemia. 2010 Dec;24(12):2039–47.

4. Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2003 May 1;101(9):3373–85.

5. plan_greffe-2.indd - 2012_plan_greffe_vdef2.pdf [Internet]. [cited 2016 Jul 13]. Available from: http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012_plan_greffe_vdef2.pdf

6. Sun C-L, Kersey JH, Francisco L, Armenian SH, Baker KS, Weisdorf DJ, et al. Burden of morbidity in 10+ year survivors of hematopoietic cell transplantation: report from the bone marrow transplantation survivor study. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2013 Jul;19(7):1073–80.

7. Berbis J, Michel G, Chastagner P, Sirvent N, Demeocq F, Plantaz D, et al. A French Cohort of Childhood Leukemia Survivors: Impact of Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Health Status and Quality of Life. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 juillet;19(7):1065–72.

8. Madden LM, Ngwube AI, Shenoy S, Druley TE, Hayashi RJ. Late Toxicity of a Novel Allogeneic Stem Cell Transplant Using Single Fraction Total Body Irradiation for Hematologic Malignancies in Children. J Pediatr Hematol Oncol. 2015 Mar;37(2):e94–101.

9. 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. 2011 Dec;17(12):1725–38.

10. Orio F, Muscogiuri G, Palomba S, Serio B, Sessa M, Giudice V, et al. Endocrinopathies after Allogeneic and Autologous Transplantation of Hematopoietic Stem Cells. Sci World J [Internet]. 2014 [cited 2016 Jan 10];2014. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4032698/

11. 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). 2007 Jul;86(4):215–24.

12. de Berranger E, Michel G, Fahd M, Gandemer V, Jubert C, Marie-Cardine A, et al. Prise en charge des séquelles après greffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant : recommandations de la SFGM-TC. Pathol Biol. 2014 août;62(4):212–7.

13. Tauchmanovà L, Selleri C, Rosa GD, Pagano L, Orio F, Lombardi G, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. Cancer. 2002 Sep 1;95(5):1076–84.

14. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Yasui Y, Whitton JA, Robison LL, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Pediatr Blood Cancer. 2009 Sep;53(3):432–7.

15. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. Endocr Relat Cancer. 2010 Sep;17(3):R141–59.

16. 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. 2008 Jun;41 Suppl 2:S43–8.

17. Vantyghem M-C, Cornillon J, Decanter C, Defrance F, Karrouz W, Leroy C, et al. Management of endocrino-metabolic dysfunctions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:162.

18. Savani BN, Koklanaris EK, Le Q, Shenoy A, Goodman S, Barrett AJ. Prolonged chronic graft-versus-host disease is a risk factor for thyroid failure in long-term survivors after matched sibling donor stem cell transplantation for hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2009 Mar;15(3):377–81.

19. Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, Chastagner P, Kanold J, Poirée M, et al. Late thyroid complications in survivors of childhood acute leukemia. An L.E.A. study. Haematologica. 2016 Jun;101(6):747–56.

20. Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NKC, Neglia JP, Robison LL. New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2003 Apr 1;21(7):1352–8.

21. Bomken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. Child Basel Switz. 2015;2(2):146–73.

22. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. J Clin Endocrinol Metab. 1993 Aug;77(2):362–9.

23. Cohen A, Rovelli A, Merlo DF, van Lint MT, Lanino E, Bresters D, et al. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007 Jun 10;25(17):2449–54.

24. Bhatti P, Veiga LHS, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, et al. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. Radiat Res. 2010 Dec;174(6):741–52.

25. Veiga LHS, Lubin JH, Anderson H, de Vathaire F, Tucker M, Bhatti P, et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. Radiat Res. 2012 Oct;178(4):365–76.

26. Wijnen M, van den Heuvel-Eibrink MM, Medici M, Peeters RP, van der Lely AJ, Neggers SJCMM. Risk factors for subsequent endocrine-related cancer in childhood cancer survivors. Endocr Relat Cancer. 2016 Jun;23(6):R299–321.

27. Khalil A, Zaidman I, Bergman R, Elhasid R, Ben-Arush MW. Autoimmune complications after hematopoietic stem cell transplantation in children with nonmalignant disorders. ScientificWorldJournal. 2014;2014:581657.

28. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2009 Dec;15(12):1628–33.

29. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. Blood. 1998 Feb 1;91(3):756–63.

30. Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Haematologica. 2007 Apr;92(4):533–41.

31. Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, Urbano-Ispizua A, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Accreditation Committee. Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: report of the 2001 EBMT activity survey. Bone Marrow Transplant. 2002 Dec;30(12):813–31.

32. Rao K, Amrolia PJ, Jones A, Cale CM, Naik P, King D, et al. Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using a reduced-intensity conditioning regimen. Blood. 2005 Jan 15;105(2):879–85.

33. Horn B, Baxter-Lowe L-A, Englert L, McMillan A, Quinn M, Desantes K, et al. Reduced intensity conditioning using intravenous busulfan, fludarabine and rabbit ATG for children with nonmalignant disorders and CML. Bone Marrow Transplant. 2006 Feb;37(3):263–9.

34. Straathof KC, Rao K, Eyrich M, Hale G, Bird P, Berrie E, et al. Haemopoietic stem-cell transplantation with antibody-based minimal-intensity conditioning: a phase 1/2 study. Lancet Lond Engl. 2009 Sep 12;374(9693):912–20.

35. Satwani P, Cooper N, Rao K, Veys P, Amrolia P. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and nonmalignant diseases. Bone Marrow Transplant. 2008 Jan;41(2):173–82.

36. Slavin S, Aker M, Shapira MY, Resnick I, Bitan M, Or R. Reduced-intensity conditioning for the treatment of malignant and life-threatening non-malignant disorders. Clin Transpl. 2003;275–82.

37. Cornillon J, Vantyghem M-C, Couturier MA, de Berranger E, François S, Hermet E, et al. Suivi et prise en charge des troubles endocriniens en post-greffe de cellules souches hématopoïétiques : dyslipidémie et thyropathie. Pathol Biol. 2013 août;61(4):168–70.

38. Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, Richard O, Devergie A, Galambrun C, et al. Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. Bone Marrow Transplant. 2005 May;35(10):991–5.

39. Slatter MA, Gennery AR, Cheetham TD, Bhattacharya A, Crooks BNA, Flood TJ, et al. Thyroid dysfunction after bone marrow transplantation for primary immunodeficiency without the use of total body irradiation in conditioning. Bone Marrow Transplant. 2004 May;33(9):949–53.

40. 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. 1997 Jun;15(6):2238–46.

41. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. Blood. 2009 Jan 8;113(2):306–8.

42. Bailey HK, Kappy MS, Giller RH, Gralla J. Time-course and risk factors of hypothyroidism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children conditioned with fractionated total body irradiation. Pediatr Blood Cancer. 2008 Sep;51(3):405–9.

43. Katsanis E, Shapiro RS, Robison LL, Haake RJ, Kim T, Pescovitz OH, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation: long-term follow-up of 80 pediatric patients. Bone Marrow Transplant. 1990 May;5(5):335–40.

44. Madden LM, Hayashi RJ, Chan KW, Pulsipher MA, Douglas D, Hale GA, et al. Long-Term Follow-Up after Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplantation for Childhood

Nonmalignant Disorders. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2016 Aug;22(8):1467–72.

45. Mahadeo KM, Weinberg KI, Abdel-Azim H, Miklos DB, Killen R, Kohn D, et al. A reduced-toxicity regimen is associated with durable engraftment and clinical cure of nonmalignant genetic diseases among children undergoing blood and marrow transplantation with an HLA-matched related donor. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2015 Mar;21(3):440–4.

46. Myers KC, Howell JC, Wallace G, Dandoy C, El-Bietar J, Lane A, et al. Poor growth, thyroid dysfunction and vitamin D deficiency remain prevalent despite reduced intensity chemotherapy for hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults. Bone Marrow Transplant. 2016 Mar 14;

47. Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome. Compr Physiol. 2016;6(2):1071–80.

48. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 2014 Oct;24(10):1456–65.

49. Toubert ME, Socié G, Gluckman E, Aractingi S, Espérou H, Devergie A, et al. Short- and long-term follow-up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. Br J Haematol. 1997 Aug;98(2):453–7.

50. Jung YJ, Jeon YJ, Cho WK, Lee JW, Chung N-G, Jung MH, et al. Risk factors for short term thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation in children. Korean J Pediatr. 2013 Jul;56(7):298–303.

51. Orgiazzi J. [Thyroid autoimmunity]. Bull Académie Natl Médecine. 2013 Jan;197(1):43–59; discussion 60–3.

52. Aldouri MA, Ruggier R, Epstein O, Prentice HG. Adoptive transfer of hyperthyroidism and autoimmune thyroiditis following allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol. 1990 Jan;74(1):118–9.

53. Berisso GA, van Lint MT, Bacigalupo A, Marmont AM. Adoptive autoimmune hyperthyroidism following allogeneic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling with Graves' disease. Bone Marrow Transplant. 1999 May;23(10):1091–2.

54. Williams KM, Dietzen D, Hassoun AA, Fennoy I, Bhatia M. Autoimmune thyroid disease following alemtuzumab therapy and hematopoietic cell transplantation in pediatric patients with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer. 2014 décembre;61(12):2307–9.

55. Matthes-Martin S, Lawitschka A, Fritsch G, Lion T, Grimm B, Breuer S, et al. Stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for sickle cell disease. Eur J Haematol. 2013 Apr;90(4):308–12.

56. Vivanco M, Dalle J-H, Alberti C, Lescoeur B, Yakouben K, Carel J-C, et al. Malignant and benign thyroid nodules after total body irradiation preceding hematopoietic cell transplantation during childhood. Eur J Endocrinol. 2012 Aug 1;167(2):225–33.

57. Cohen A, Rovelli A, van Lint MT, Merlo F, Gaiero A, Mulas R, et al. Secondary thyroid carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation during childhood. Bone Marrow Transplant. 2001 Dec;28(12):1125–8.

58. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, et al. Endocrine Abnormalities in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016 Jul 5;

59. Wémeau J-L, Sadoul J-L, d'Herbomez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leteurtre E, et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. Ann Endocrinol. 2011 Sep;72(4):251–81.

60. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. Am Fam Physician. 2003 Feb 1;67(3):559–66.

61. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005 Sep;34(3):725–44, x.

62. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Dec;22(6):901–11.

63. Mihailescu DV, Schneider AB. Size, Number, and Distribution of Thyroid Nodules and the Risk of Malignancy in Radiation-Exposed Patients Who Underwent Surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jun;93(6):2188–93.

64. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. Endocr Relat Cancer. 2006 Jun;13(2):427–53.

65. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2006 Feb;12(1):63–102.

66. Rivas M, Santisteban P. TSH-activated signaling pathways in thyroid tumorigenesis. Mol Cell Endocrinol. 2003 Dec 31;213(1):31–45.

67. Suzuki K, Yamashita S. Low-dose radiation exposure and carcinogenesis. Jpn J Clin Oncol. 2012 Jul;42(7):563–8.

68. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, et al. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jul;86(7):3211–6.

69. Bounacer A, Wicker R, Schlumberger M, Sarasin A, Suárez HG. Oncogenic rearrangements of the ret proto-oncogene in thyroid tumors induced after exposure to ionizing radiation. Biochimie. 1997 Oct;79(9-10):619–23.

70. Wilson GR, Curry RW. Subclinical thyroid disease. Am Fam Physician. 2005 Oct 15;72(8):1517–24.

71. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012 Aug;26(4):431–46.

72. Al-Fiar FZ, Colwill R, Lipton JH, Fyles G, Spaner D, Messner H. Abnormal thyroid stimulating hormone (TSH) levels in adults following allogeneic bone marrow transplants. Bone Marrow Transplant. 1997 May;19(10):1019–22.

73. Borgström B, Bolme P. Thyroid function in children after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1994 Jan;13(1):59–64.

74. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, Shinagawa T, Shimizu T, Morimoto T, et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Dec;89(12):5981–6.

75. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet Lond Engl. 2003 Feb 8;361(9356):501–11.

76. Bhatia M, Jin Z, Baker C, Geyer MB, Radhakrishnan K, Morris E, et al. Reduced toxicity, myeloablative conditioning with BU, fludarabine, alemtuzumab and SCT from sibling donors in children with sickle cell disease. Bone Marrow Transplant. 2014 Jul;49(7):913–20.

77. King AA, Kamani N, Bunin N, Sahdev I, Brochstein J, Hayashi RJ, et al. Successful matched sibling donor marrow transplantation following reduced intensity conditioning in children with hemoglobinopathies. Am J Hematol. 2015 Dec;90(12):1093–8.

78. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. Cancer. 2003 Jan 15;97(2):425–40.

79. Petryk A, Kanakatti Shankar R, Giri N, Hollenberg AN, Rutter MM, Nathan B, et al. Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Mar;100(3):803–11.

80. Rose SR, Myers KC, Rutter MM, Mueller R, Khoury JC, Mehta PA, et al. Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. Pediatr Blood Cancer. 2012 Oct;59(4):690–6.

81. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jul;92(7):2624–31.

82. Rosenberg PS, Socié G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. Blood. 2005 Jan 1;105(1):67–73.

83. Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S, Bitencourt M, Loth G, Koliski A, et al. Long-term Survival, Organ Function, and Malignancy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2016 Jul;22(7):1257–63.

84. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle J-H, Aljurf M, Korthof ET, Svahn J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Blood. 2013 Dec 19;122(26):4279–86.

85. Panasiuk A, Nussey S, Veys P, Amrolia P, Rao K, Krawczuk-Rybak M, et al. Gonadal function and fertility after stem cell transplantation in childhood: comparison of a reduced intensity conditioning regimen containing melphalan with a myeloablative regimen containing busulfan. Br J Haematol. 2015 Sep;170(5):719–26.

86. Assouline E, Crocchiolo R, Prebet T, Broussais F, Coso D, Gamerre M, et al. Impact of reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation on women's fertility. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013 Dec;13(6):704–10.

87. Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L, Panse R. Establishment of reference ranges for thyrotropin, triiodothyronine, thyroxine and free thyroxine in neonates, infants, children and adolescents. Eur J Clin Chem Clin Biochem J Forum Eur Clin Chem Soc. 1993 May;31(5):277–88.

88. Chaler EA, Fiorenzano R, Chilelli C, Llinares V, Areny G, Herzovich V, et al. Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. Clin Chem Lab Med. 2012 May;50(5):885–90.

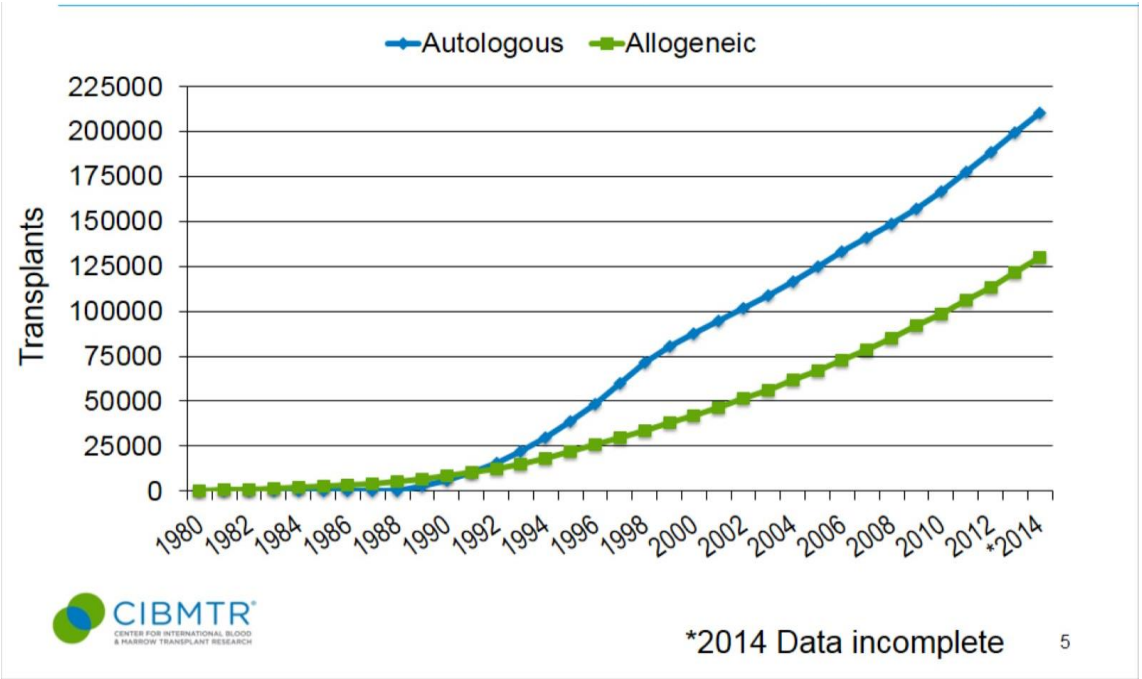
89. Elmlinger MW, Kühnel W, Lambrecht HG, Ranke MB. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). Clin Chem Lab Med. 2001 Oct;39(10):973–9.

90. Majhail NS, Douglas Rizzo J, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2012 Jan;5(1):1–30.

91. American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology Children's Oncology Group. Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. Pediatrics. 2009 Mar;123(3):906–15.

7 ANNEXES

Annexe 1 : Incidence cumulée des greffes de cellules souches hématopoïétiques aux Etats-Unis selon le type de greffon



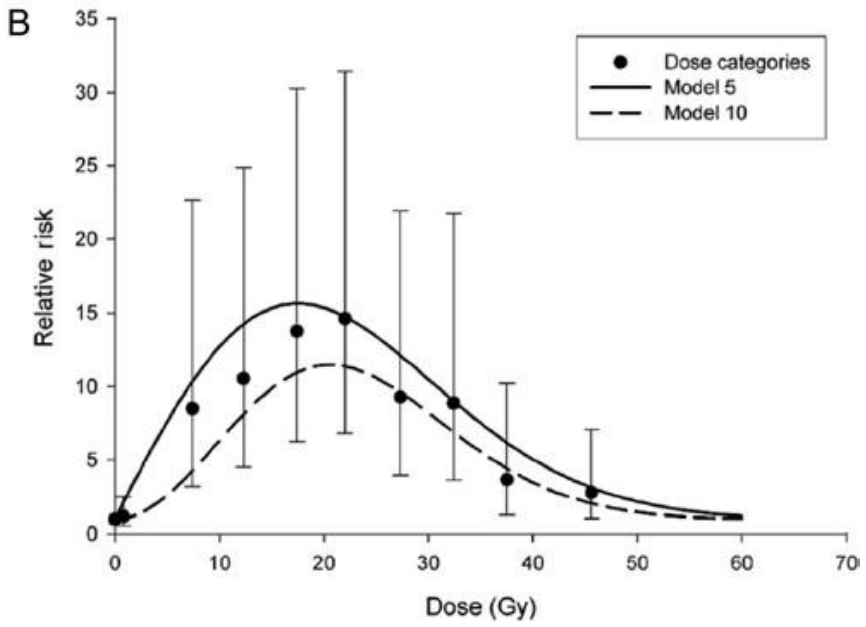
Source : Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Available at http://www.ibmtr.org/infoserv, accessed june 2016

	Reference	Incidence of TD	Number	Disease	Conditioning	F/U Median (range)	Risk Factors
Michel et al. 1997	5	9%	26	AML	BU + CY	5.9 yrs (1–9)	None
Afify et al. 2000	6	0%	23	AML only	BU + CY	4.9 yrs (2–10)	None
Slatter et al. 2004	7	11%	83	PID only	BU + CY	NR (2–4.5)	Autoimmunity?
Ishiguro et al. 2004	4	30%	147	Varied	Varied	11.1 yrs (5.8–21.5)	Age <10 yrs
Berger et al. 2005	8	27%	101	ALL only	FTBI + Chemo	8.5 yrs (5–16.5)	Age <10 yrs; Transplant in >CR1
		29%	14	ALL only	BU + Chemo		
Leung et al. 2007	9	34%	155	Varied	Varied	9 yrs (3.1–15.9)	Young age; higher dose TBI
Sanders et al. 2008	2	32%	538	Varied	FTBI + CY	NR (1–30)	Age <10 yrs; Malignancy
		23%	108	Varied	BU + Chemo		
Dvorak et al. 2008	10	8%	25	Varied	Varied	6.5 yrs (1–15)	Only seen in FTBI recipients
Bailey et al. 2008	3	52%	33	Mainly malignancy	FTBI + Chemo	4 yrs (0.5–8.5)	Unrelated Donors
Sanders et al. 2011	11	12%	137	SAA only	CY/CY + TBI	21.8 yrs (1–38.1)	TBI

AML Acute Myeloblastic Leukemia , ALL Acute Lymphoblastic Leukemia SAA Severe Aplastic Anemia PID Primary Immunodeficiency BU Busulfan
CY yclophosphamide FTBI Fractionated Total Body Irradiation NR Not Reported

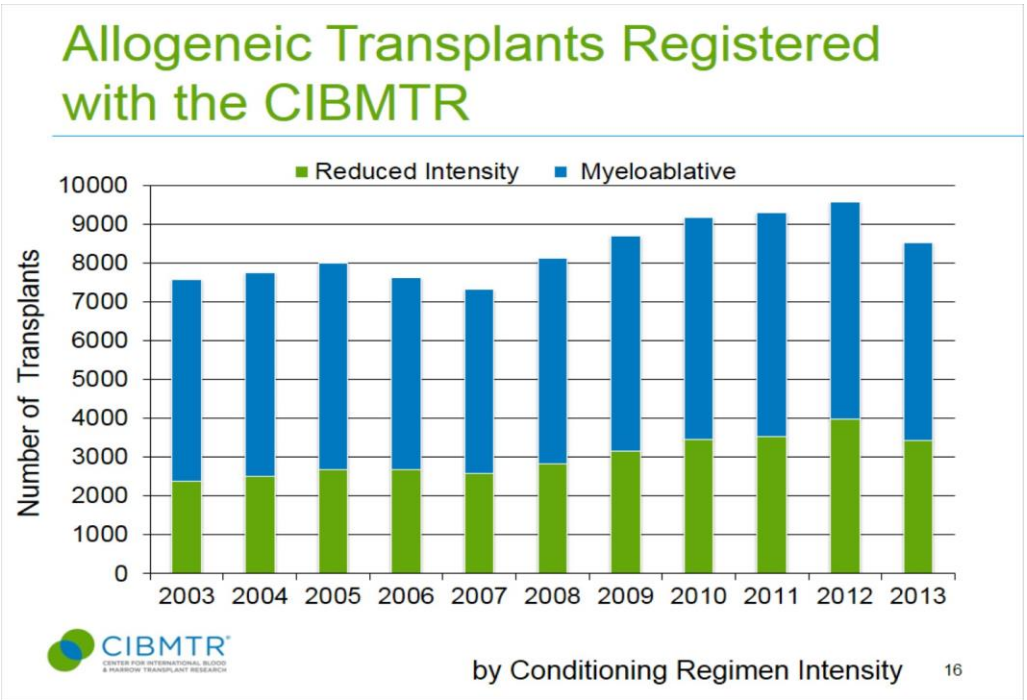
Source : Dvorak et al. (9).

Annexe 3 : Relation dose-effet entre irradiation thyroïdienne et risque relatif de cancer secondaire



Source : Bhatti et al. (24)

Annexe 4 : Allogreffes enregistrées dans le CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) selon le type de conditionnement



Source : Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Available at http://www.ibmtr.org/infoserv, accessed june 2016

Annexe 5 : Tableaux de contingence

1. Sexe féminin :

	CAS	TEMOINS	TOT
sexe F +	10	16	26
sexe F -	6	17	23
TOTAL	16	33	49

0dds ratio : 1,49

IC95% (0,46 – 4,81)

p-value : 0,515

2. Age à la greffe < 10 ans

	CAS	TEMOINS	TOT
âge<10ans	9	22	31
âge>10ans	7	11	18
TOTAL	16	33	49

Odds ratio : 0,73

IC 95% (0,23 - 2,34)

p-value : 0,60

3. Durée du traitement immunosuppresseur > 1 an

	CAS	TEMOINS	TOT
IS>1 an	6	12	18
IS<1 an	11	20	31
TOTAL	16	33	49

Odds ratio : 0,9

IC 95% (0,28 – 2,99)

p-value : 0,88

4. Présence d'une GvH aiguë

	CAS	TEMOINS	TOT
a GvH +	11	17	28
a GvH -	5	16	21
TOTAL	16	33	49

Odds ratio : 2,46

IC 95% (0,74 – 8,19)

p-value : 0,15

5. Maladie de Fanconi

	CAS	TEMOINS	TOT
Fanconi	6	12	18
Non Fanconi	10	21	31
TOTAL	16	33	49

Odds ratio : 1,05

IC 95% (0,31 – 3,5)

p-value : 0,94

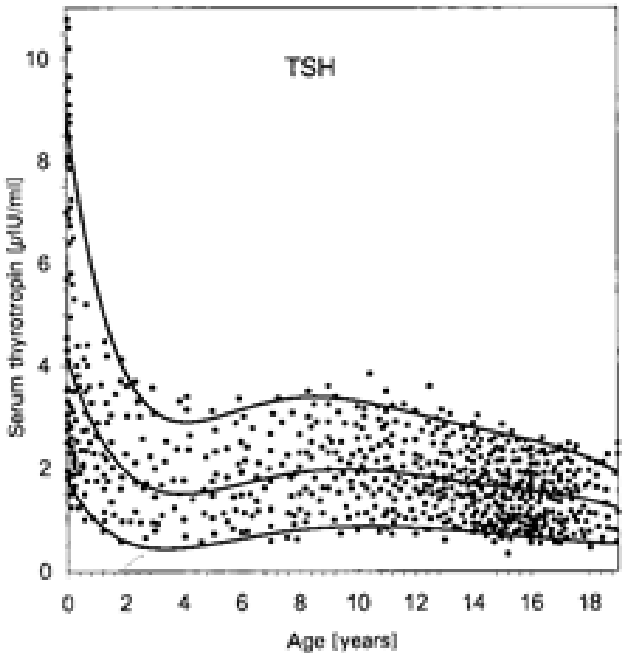
Annexe 6 : Percentiles (2,5ème, 50ème, 97,5ème) des taux de TSH sérique, T3, T4 et fT4 (=T4L) par groupe d'âge

Age, n	TSH, µIU/L mIU/L			T3, nmol/L			T4, nmol/L			fT4, pmol/L		
	2.5th	50th	97.5t	2.5th	50th	97.5t	2.5th	50th	97.5t	2.5th	50th	97.5t
1 w–3 m (241)	0.92	2.30	4.38	1.4	2.4	3.5	91.4	150.6	230.4	13.0	17.2	26.8
>3 m–6 m (144)	0.79	2.24	4.23	1.6	2.7	3.7	96.5	146.7	216.2	11.6	16.3	23.3
>6 m–12 m (274)	0.84	2.37	4.31	1.6	2.6	3.5	81.1	131.3	203.4	11.1	16.2	24.4
>1 y–3 y (849)	0.97	2.46	4.35	1.5	2.6	3.5	86.2	132.6	186.6	11.4	16.3	24.8
>3 y–6 y (977)	0.97	2.49	4.38	1.6	2.5	3.4	88.8	127.4	173.8	12.0	16.6	25.0
>6 y–9 y (1266)	0.82	2.36	4.74	1.5	2.4	3.3	86.2	124.8	164.7	11.7	16.2	24.6
>9 y–12 y (1493)	0.88	2.53	4.76	1.3	2.3	3.2	82.4	118.4	158.3	10.9	16.0	25.2
>12 y–15 y (1256)	0.88	2.28	4.65	1.2	2.1	3.1	81.1	106.8	150.6	10.4	14.9	24.7
>15 y–20 y (1081)	0.71	1.86	4.88	1.1	1.8	2.6	78.5	106.8	142.9	9.6	14.8	25.0

m, months; w, week; y, years. To convert thyroid hormone values to metric units use the following factors: T3 nmol/L ÷ 1.538: T3 ng/mL; T4 nmol/L ÷ 12.87: T4 µg/dL and fT4 pmol/L ÷ 12.87: fT4 ng/mL.

Source : Chaler et al. (88)

Annexe 7 : Intervalles de référence des valeurs ajustées de la TSH selon l'âge



Source : Elmlinger et al. (89)

8 SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

INTRODUCTION : Le nombre de patients survivants après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) réalisée à l'âge pédiatrique ne cesse de croître. Il est donc indispensable de s'intéresser aux toxicités à moyen et long terme d'un tel traitement. Un des enjeux des conditionnements à intensité réduite est de diminuer ces toxicités. Les dysfonctionnements endocriniens sont un exemple de séquelles parmi les plus fréquents et bien connus des conditionnements classiques. Notre objectif principal est de décrire les anomalies thyroïdiennes biologiques et échographiques chez les enfants allogreffés avec un conditionnement à intensité réduite. L'objectif secondaire est de rechercher les facteurs associés à l'apparition de ces anomalies.

MATERIEL ET METHODES : Il s'agit d'une étude de cohorte descriptive, rétrospective et mono-centrique. Nous avons inclus les patients survivants un an après une allogreffe de CSH avec des conditionnements d'intensité réduite entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2014. Pour chaque patient, nous avons analysé l'ensemble des bilans biologiques et échographiques thyroïdiens réalisés au cours du suivi. Dans un deuxième temps, les facteurs associés à l'apparition d'anomalies thyroïdiennes biologiques ont été recherchés par un test du Chi2. Nous avons retenu comme seuil de significativité une valeur $p < 0,05$.

RESULTATS : 54 patients ont été inclus. L'âge médian à la greffe était de 7,5 ans (0,7-18,8). La durée médiane du suivi était de 3,2 ans (1-10,5). Les pathologies rencontrées étaient des insuffisances médullaires (n=52) et des déficits immunitaires primitifs (n=2). L'incidence des dysthyroïdies biologiques et échographiques au cours du suivi étaient de 32,6% et 31,2% respectivement. La majorité des anomalies biologiques étaient transitoires. Nous n'avons pas retrouvé de cancer thyroïdien secondaire. Aucun patient n'a manifesté de signes cliniques de dysthyroïdie ni reçu de traitement médicamenteux hormonal. Les facteurs associés à l'apparition d'une dysthyroïdie biologique étaient le sexe féminin et la présence d'une GvH aiguë. Ces résultats n'étaient cependant pas statistiquement significatifs.

CONCLUSION : Des toxicités endocriniennes de l'allogreffe sont retrouvées malgré un conditionnement à intensité réduite. La présence d'une anomalie thyroïdienne même infra-clinique peut faire discuter la mise en place d'un traitement substitutif. Un suivi multidisciplinaire prolongé voire à vie chez ces patients à risque de séquelles sur le long terme est incontournable. L'étude de cohortes prospectives sur le long terme permettrait de dégager des facteurs d'association significatifs.