



**HAL**  
open science

# Évaluation de la toxicité hypophysaire après irradiation de chondrosarcomes de la base du crâne chez l'adulte

Suzanne Louise, Marie Laroche

## ► To cite this version:

Suzanne Louise, Marie Laroche. Évaluation de la toxicité hypophysaire après irradiation de chondrosarcomes de la base du crâne chez l'adulte. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01621498

**HAL Id: dumas-01621498**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01621498>**

Submitted on 23 Oct 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.

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 146

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation de la toxicité hypophysaire après irradiation de  
chondrosarcomes de la base du crâne chez l'adulte

Présentée et soutenue publiquement  
le 3 octobre 2016

Par

***Suzanne, Louise, Marie LAROCHE***  
Née le 31 mars 1987 à São Paulo (Brésil)

Dirigée par Mme Le Docteur Christel Jublanc, PH et M. Le Docteur Loïc Feuvret, PH

Jury :

M. Le Professeur Eric Bruckert, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Jean-Louis Habrand, PU-PH

M. Le Professeur Michel Polak, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## Remerciements

Aux Dr Christel Jublanc et Loïc Feuvret qui ont dirigé cette thèse. Merci pour ce sujet passionnant et merci pour votre disponibilité, écoute et bienveillance tout au long de ce travail. J'ai hâte de continuer ce projet de recherche avec vous.

Au Dr Alain Beauchet pour la précieuse aide en statistiques, la réalisation des modèles de survie.

A Rémi Dendale, et aux médecins du centre de protonthérapie d'Orsay qui m'ont permis d'accéder aux dossiers de leurs patients. A Cécile Drossart et tout le secrétariat du CPO pour l'aide dans la collecte de données, et la communication avec les patients.

Merci au Pr Chanson de m'avoir donné accès aux dossiers de Bicêtre, ainsi qu'à tous les endocrinologues qui m'ont communiqué des nouvelles de leurs patients.

Aux Prs Bruckert, Polak et Habrand qui ont accepté de faire partie du jury de cette thèse.

A mes maîtres, qui m'ont appris cette fascinante spécialité, ainsi que la rigueur qu'elle requiert: Pr Etienne Larger, Pr Eric Bruckert, Pr Xavier Girerd, Pr Agnès Hartemann, Pr Fabrizio Andreelli, Pr Philippe Chanson, Pr Jacques Young, Pr Laurence Leenhardt, Pr Michel Polak. Au Pr Sébastien Czernichow qui m'a fait découvrir le monde santé publique, et donné le gout de la recherche scientifique.

Aux CCA et médecins qui m'ont tant appris: docteurs Hélène Wucher, Céline Gonfroy, Gaëlle Pellé, Anne Dierrick, Philippe Giral, Ludivine Muzard, Sarah Bathaei, Claire Carette, Chloé Amouyal, Sandrine Moutel, Julie Sarfati, Dinane Samara Boustani, Graziella Pinto, Marion Bretault. A toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler.

A mes formidables co-internes, devenus mes amis, qui ont rendu ces années d'internat si belles : Margot, Franck, Erika, Madina, Lea, Anne-Caroline, Helena, Clotilde, Sophie, Clémence, Sabrina, Anne et Juliette.

A l'équipe d'Endocrinologie de la Pitié Salpêtrière, que j'ai hâte de rejoindre.

A mes amis, à ma famille et mes parents qui m'ont soutenue sans faille dans mon choix professionnel et qui sont à mes côtés à toute heure depuis toujours: Dorothee, Christophe, Vinicius, Maria Alice et Denis.

A Guillaume, *meu porto seguro*.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
<b>PREMIERE PARTIE : RAPPELS.....</b>	<b>9</b>
<b>CHAPITRE 1 : RADIOTHERAPIE CRANIENNE .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1 TECHNIQUES DE RADIOTHERAPIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2 PARCOURS DU PATIENT .....</b>	<b>12</b>
<b>CHAPITRE 2 : EFFETS SECONDAIRES CEREBRAUX DE LA RADIOTHERAPIE.....</b>	<b>15</b>
<b>CHAPITRE 3 : INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSIAIRE POST-RADIQUE. ....</b>	<b>16</b>
<b>3.1 ROLE ET FONCTIONNEMENT DE L'ANTEHYPOPHYSE.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2 INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSIAIRE POST-RADIQUE .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2.1 CHEZ L'ENFANT .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2.2 CHEZ L'ADULTE.....</b>	<b>19</b>
<b>CHAPITRE 4 : CHONDROSARCOMES DE BAS GRADE DE LA BASE DU CRANE. ....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 EPIDEMIOLOGIE ET CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES.....</b>	<b>22</b>
<b>4.2 DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE.....</b>	<b>22</b>
<b>CHAPITRE 5 : OBJECTIFS ET HYPOTHESES .....</b>	<b>23</b>
<b>PARTIE 2 : PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>24</b>
<b>CHAPITRE 1 : ACQUISITION DES DONNEES.....</b>	<b>24</b>
<b>1.1 CONSTITUTION DE L'ECHANTILLON.....</b>	<b>24</b>
<b>1.2 RECUEIL DE DONNEES .....</b>	<b>24</b>
<b>CHAPITRE 2 : EVALUATION DES FONCTIONS ANTEHYPOPHYSIAIRES.....</b>	<b>25</b>
<b>2.1 AXE GONADOTROPE.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2 AXE CORTICOTROPE .....</b>	<b>25</b>
<b>2.3 AXE THYREOTROPE .....</b>	<b>25</b>
<b>2.4 AXE LACTOTROPE .....</b>	<b>25</b>
<b>2.5 AXE SOMATOTROPE.....</b>	<b>26</b>
<b>2.6 PRISE EN COMPTE DES BILANS ENDOCRINOLOGIQUES.....</b>	<b>26</b>
<b>CHAPITRE 3 : PLAN D'ANALYSE STATISTIQUE.....</b>	<b>26</b>
<b>PARTIE 3 : RESULTATS.....</b>	<b>27</b>
<b>CHAPITRE 1 : SELECTION DE LA POPULATION D'ETUDE.....</b>	<b>27</b>
<b>CHAPITRE 2 : DESCRIPTION DE LA POPULATION .....</b>	<b>28</b>
<b>CHAPITRE 3 : SUIVI ENDOCRINOLOGIQUE.....</b>	<b>30</b>
<b>CHAPITRE 4 : EVOLUTION DES FONCTIONS ANTEHYPOPHYSIAIRES APRES RADIOTHERAPIE.....</b>	<b>32</b>
<b>CHAPITRE 5 : FACTEURS PREDICTIFS D'ANOMALIE ANTEHYPOPHYSIAIRE. ....</b>	<b>37</b>
<b>PARTIE 4 : DISCUSSION .....</b>	<b>38</b>

<b>CHAPITRE 1 : PREVALENCE DES ANOMALIES DU BILAN ANTEHYPOPHYSIAIRE .....</b>	<b>38</b>
<b>CHAPITRE 2 : ANALYSE DE CHACUN DES AXES HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAIRES .....</b>	<b>39</b>
<b>CHAPITRE 3 : DELAI D'APPARITION DES ANOMALIES .....</b>	<b>40</b>
<b>CHAPITRE 4 : POINTS FORTS DE L'ETUDE .....</b>	<b>41</b>
<b>CHAPITRE 5 : LIMITES .....</b>	<b>42</b>
<b><u>CONCLUSION.....</u></b>	<b><u>44</u></b>
<b><u>REFERENCES.....</u></b>	<b><u>45</u></b>

## ABBREVIATIONS UTILISEES

ACTH : AdrenoCorticoTrophic Hormone

CPO : Centre de Protonthérapie d'Orsay

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GH : Growth Hormone

GHRH : Growth Hormone Releasing Hormone

GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone

IMC : Indice de Masse Corporelle

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

LH : Luteinizing Hormone

PBS : Pencil Beam Scanning

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

TRH : Thyrotropin Releasing Hormone

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

## Introduction

---

L'insuffisance antéhypophysaire est un effet secondaire classique de la radiothérapie crânienne, dont les symptômes sont peu spécifiques et le diagnostic souvent tardif.

Elle a été décrite initialement chez les patients survivants de cancers cérébraux traités dans l'enfance (1), période de la vie où l'axe hypothalamo-hypophysaire serait particulièrement sensible aux radiations. La dose de rayonnements délivrée semble être le principal facteur de risque (2). L'axe somatotrope est le plus souvent atteint, suivi des axes gonadotrope, corticotrope et thyroïdienne. La physiopathologie des lésions hypophysaires post-radiques n'est pas encore élucidée (1).

Les données concernant l'insuffisance antéhypophysaire de l'adulte, après irradiation de tumeurs cérébrales ou de la base du crâne sont peu nombreuses. Avec l'augmentation de l'espérance de vie résultant d'une prise en charge de plus en plus efficace, se pose la question de la fréquence de l'atteinte des fonctions antéhypophysaires chez ces patients et de ses modalités de surveillance à moyen et à long terme.

Les chondrosarcomes de la base du crâne sont des tumeurs osseuses rares d'excellent pronostic (95% de contrôle local tumoral à 10 ans (3), dont le traitement comporte une irradiation à haute dose après chirurgie (3,4)). Ces patients « guéris » sont suivis pendant plusieurs années voire décennies et présentent potentiellement un fort risque d'insuffisance antéhypophysaire dû à la localisation de leur tumeur et à la dose d'irradiation délivrée.

La protonthérapie est la radiothérapie de choix pour le traitement des chondrosarcomes de la base du crâne (4,5). Jusqu'à ce jour, le centre de protonthérapie d'Orsay constitue le seul centre français de protonthérapie traitant les tumeurs intracrâniennes et l'un des rares en Europe. Ainsi, le recrutement des chondrosarcomes de la base du crâne a été assuré de façon régulière, avec une volonté de suivre les patients une fois traités. Ces patients ont été irradiés avec une technique homogène de radiothérapie et un schéma de suivi clinique et paraclinique préétabli. De par la proximité anatomique de la tumeur et de l'hypophyse, la dose reçue par cette dernière est élevée. Cette stratégie thérapeutique repose sur une balance bénéfique/risque : « obtention d'une guérison avec toxicité *versus* absence de guérison sans toxicité ». Elle est partagée avec les patients.

Ces patients représentent donc une population de choix pour étudier à long terme l'effet de la radiothérapie sur les différents axes antéhypophysaires.

L'objectif de cette étude est d'évaluer le délai de survenue des anomalies du bilan antéhypophysaire dans une cohorte de patients adultes ayant eu une protonthérapie dans le cadre de la prise en charge d'un chondrosarcome de la base du crâne ; de comparer le délai d'apparition des anomalies pour chaque axe antéhypophysaire et de déterminer des facteurs de risque d'insuffisance antéhypophysaire post radiothérapie.

### Chapitre 1 : Radiothérapie crânienne

La radiothérapie utilise des faisceaux de radiations ionisantes (photons, électrons, protons...) produisant des dommages de l'ADN cellulaire dans le but de détruire les cellules tumorales (6). Au sein des traitements oncologiques, les radiations ionisantes occupent une place prépondérante dans la prise en charge des tumeurs crâniennes de l'adulte.

Les innovations en informatique, en imagerie, en mécanique pour les appareils de radiothérapie, en radiobiologie et en recherche clinique ont permis des progrès importants en quelques décennies.

#### **1.1 Techniques de radiothérapie**

Plusieurs techniques d'irradiation sont disponibles pour le traitement des tumeurs du crâne.

##### **1.1.1 Au XXe siècle, la radiothérapie conformationnelle tri-dimensionnelle par photons**

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle est la technique d'irradiation la plus fréquemment utilisée, avec laquelle le volume réellement irradié est adapté au volume cible tumoral reconstruit informatiquement en trois dimensions, ce qui nécessite la mise en œuvre de différentes étapes comme l'utilisation de l'imagerie cérébrale et de logiciels sophistiqués de radiothérapie. Elle représente la première étape de la radiothérapie moderne et est réalisée avec un appareil classique de radiothérapie appelé accélérateur linéaire délivrant des photons. Le développement de cette technique a permis une diminution des doses reçues par les tissus sains et une augmentation de la dose au volume tumoral avec l'objectif d'améliorer le contrôle local.

##### **1.1.2 Au XXIe siècle, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par photons**

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité a les mêmes objectifs que la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et constitue aujourd'hui la technique la plus perfectionnée pour délivrer des photons (6). La radiothérapie conformationnelle avec

modulation d'intensité se différencie de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle par l'étape de « planification inverse », par la modulation de l'intensité du faisceau et par l'utilisation de matériel dédié.

#### *1.1.2.1 La « planification inverse »*

Avec la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, les faisceaux sont définis « manuellement » et pas à pas visuellement par les radiophysiciens médicaux. Au contraire, avec la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, la « planification inverse » consiste, après prescription de la dose aux volumes tumoraux et des contraintes de dose aux organes à risque par le radiothérapeute, à laisser le logiciel de dosimétrie étudier grâce à des algorithmes complexes toutes les combinaisons possibles de faisceaux jusqu'à proposer la mieux adaptée à la prescription. La complexité de la technique est si élevée que le cerveau humain ne peut plus créer de plans d'irradiation capable de rivaliser avec ceux produits par les logiciels.

#### *1.1.2.2 La modulation du faisceau*

Dans le cadre de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, le faisceau est constitué d'un flux homogène de photons dont la forme est définie par le bord des lames du collimateur. Pour ce qui est de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, les lames, en plus de constituer la limite des faisceaux, permettent de moduler le flux de photons et donc la dose en se déplaçant au sein du faisceau même. Un avantage majeur de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité est de pouvoir « sculpter » les courbes de doses autour de volumes tumoraux de forme complexe et d'améliorer la qualité de l'irradiation.

#### *1.1.2.3 Modalités de délivrance des photons lors d'une irradiation avec modulation d'intensité*

Au cours de l'irradiation par modulation d'intensité, avec un accélérateur linéaire classique agrémenté d'un collimateur multi-lames, les lames peuvent occuper successivement des positions différentes de manière à ne laisser exposée chaque partie du volume cible que pendant un certain temps. Ces lames peuvent soit se déplacer pendant l'irradiation elle-même (*sliding window*), soit se déplacer pas à pas et permettre l'irradiation une fois leur position atteinte (*step and shoot*). Enfin, les faisceaux d'irradiation peuvent être soit fixes, soit mobiles pendant l'irradiation (technique d'arc thérapie).

### 1.1.3 La radiothérapie conformationnelle avec protons

La protonthérapie est une forme de radiothérapie répondant aux mêmes objectifs que les techniques photons précédemment décrites.

L'utilisation des protons est justifiée par leurs caractéristiques physiques particulières. Leur masse élevée (par rapport aux photons et aux électrons), leur charge, leur type d'interaction avec la matière leur confèrent des caractéristiques balistiques spécifiques (7).

Les protons interagissent avec le noyau et les électrons; cette dernière interaction étant de loin la plus importante. Au fur et à mesure du ralentissement d'un proton, le dépôt d'énergie augmente et ce jusqu'à l'arrêt de la particule. Cela conduit à un dépôt d'énergie sous forme de pic, appelé pic de Bragg (*figure 1*), situé à une profondeur liée à l'énergie incidente de la particule. En raison de leur masse élevée, l'angle de diffusion des protons reste faible, il en résulte une diffusion latérale minimale du faisceau. Au total, le parcours très précis des protons dans la matière permet d'obtenir un gradient de dose important sur une très courte distance (variation de 10-15% de dose en 1 mm), ce qui autorise l'irradiation de volumes très proches d'organes à risque. L'effet radio biologique des protons est très proche de celui des photons. Les deux raisons amenant à l'utilisation des protons sont donc : soit une augmentation de la dose dans la tumeur avec une épargne maximale des tissus sains, soit une diminution de la dose globale aux tissus sains, les deux pouvant se combiner (*figure 2*). La diminution de la dose globale aux tissus sains permet de diminuer le risque de toxicité radio-induite en particulier chez l'enfant (troubles de la croissance et tumeurs radio induites). A ce jour, la forme de protonthérapie la plus aboutie est le Pencil Beam Scanning (PBS), qui cumule les avantages de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité par photons et celles des protons.

Aujourd'hui, les principales indications de la protonthérapie sont les mélanomes oculaires et les tumeurs de la base du crâne (chordomes, chondrosarcomes) (8), les méningiomes de grade II et III. La pédiatrie, domaine dans lequel l'épargne du parenchyme cérébral sain est primordiale, bénéficie également de cette technique (craniopharyngiomes, astrocytomes pilocytiques). De nombreuses études prospectives sont actuellement en cours à travers le monde pour évaluer de nouvelles indications extracrâniennes.

Un des principaux facteurs limitant dans le développement de cette technique reste la lourdeur de sa mise en œuvre, qui nécessite des accélérateurs de pointe aux dimensions imposantes et aux coûts élevés. Il existe en France deux centres utilisant cette technique : Orsay et Nice. Au niveau européen, la Suisse et l'Allemagne, ainsi que l'Italie, la république Tchèque, le Royaume-Uni, et la Pologne sont dotés de centres de protonthérapie. D'ici 2020, de nouveaux

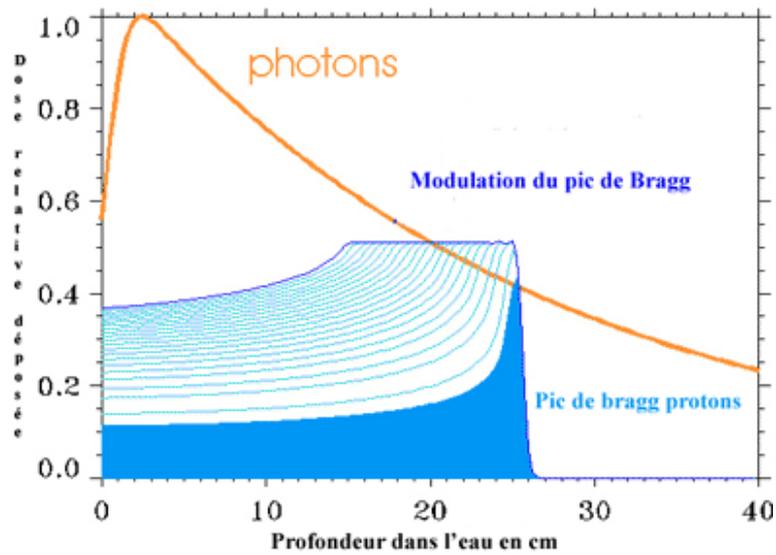
centres débuteront des traitements en Autriche, au Danemark, en Hollande, en république Slovaque et au Royaume-Uni.

## 1.2 Parcours du patient

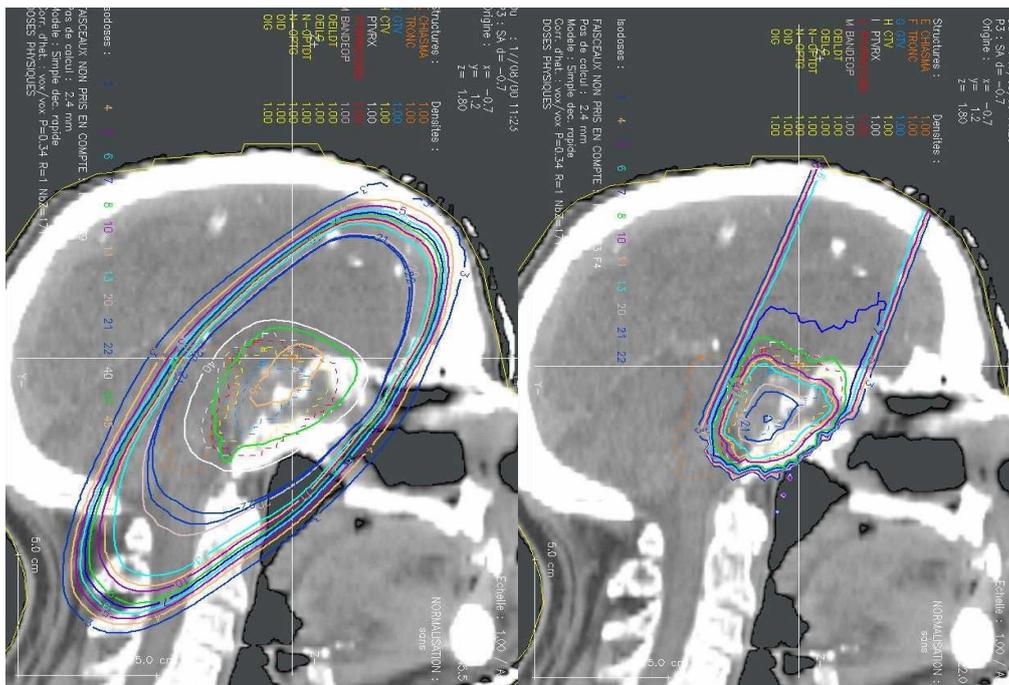
L'indication de radiothérapie est posée par un comité scientifique en réunion de concertation pluridisciplinaire. Une première consultation avec le radiothérapeute a ensuite lieu. Elle permet de s'assurer de la présence de tous les documents nécessaires à la réalisation du traitement (connaissance du patient et de son histoire, les compte rendus opératoires, d'anatomopathologie d'imagerie cérébrale, décision de RCP) et de définir le plan de traitement. Le radiothérapeute définit les volumes tumoraux à irradier, la dose totale à délivrer, le fractionnement (nombre de séances, étalement de la radiothérapie) ainsi que les organes sains à risque à protéger.

Plusieurs étapes primordiales ont lieu avant les séances de radiothérapie. Tout d'abord, un masque de contention thermoformé est réalisé (*figure 3*). Il permettra de maintenir le patient dans une position céphalique stable, reproductible et la plus confortable possible pendant les séances de radiothérapie. Un scanner dosimétrique est ensuite réalisé dans la position de contention. Les images d'une IRM dosimétrique et de ce scanner sont fusionnées. La délimitation des volumes à irradier et des organes à protéger, dont l'hypophyse, est réalisée. Cette délimitation est réalisée à partir de recommandations internationales. Vient ensuite l'étape de dosimétrie, où la répartition de la dose est étudiée, et les différents faisceaux de radiothérapie sont adaptés à la forme de la tumeur. Plus de 95% de la dose doit être délivrée à la cible tumorale, et le risque de toxicité pour les organes sains à risque et à protéger doit être inférieur à 5% à 5 ans, signifiant un risque très faible de toxicité. La dose reçue par chaque structure à risque est évaluée. La dosimétrie est ensuite validée par le radiothérapeute, et un contrôle de qualité radiologique est réalisé juste avant la première séance de radiothérapie.

Les séances de radiothérapie ont ensuite lieu de façon quotidienne, 5 jours sur 7. Elles durent environ 15 minutes. Pour une dose totale de 70,2 Gy pour les chondrosarcomes, la durée totale du traitement est d'environ 7 semaines soit 39 séances. Une visite hebdomadaire avec le radiothérapeute a lieu afin de surveiller la survenue d'effets secondaires.



**Figure 1 - Dépôt d'énergie relative déposée par les photons et les protons en fonction de la profondeur de l'eau (Courbe de Bragg). Site internet du Centre de Protonthérapie d'Orsay**



**Figure 2 - Comparaison dosimétrique photons (à gauche) et protons (à droite) – Images du Centre de Protonthérapie d'Orsay**



**Figure 3 - Masque de contention (photographie prise par le Dr Feuvret)**

## Chapitre 2 : effets secondaires cérébraux de la radiothérapie.

Les complications cérébrales de la radiothérapie peuvent être aiguës (encéphalopathie radique pouvant survenir pendant les séances), aiguës retardées (syndromes de somnolence et troubles cognitifs dans les 6 mois suivant l'irradiation cérébrale) ou tardives (au-delà de 6 mois) (9). Le cerveau étant un tissu à faible renouvellement cellulaire, les effets indésirables de la radiothérapie sont le plus souvent tardifs, apparaissant des années après. Il peut survenir des nécroses cérébrales focales touchant la substance blanche, des troubles cognitifs liés à une leucoencéphalopathie, ainsi que des lésions vasculaires cérébrales (10).

Les pistes physiopathologiques envisagées sont multiples et le développement des lésions dépend de la dose de radiothérapie délivrée ainsi que du délai post-radiothérapie.

Les populations cellulaires les plus sensibles aux radiations sont les cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux ainsi que certaines cellules gliales (oligodendrocytes). Cependant, des atteintes neuronales ont aussi été mises en évidence.

Plusieurs mécanismes sont rapportés. Tout d'abord, les lésions endothéliales, dose-dépendantes, seraient à l'origine d'une altération de l'imperméabilité de la barrière hémato-méningée. Ensuite, l'apoptose des oligodendrocytes entraînerait une démyélinisation. Enfin, certains auteurs décrivent une altération fonctionnelle neuronale, avec une dysfonction axonale et une modification de l'activité synaptique (9). L'inflammation locale jouerait un rôle en créant une altération des processus de régénération neuronaux.

Dans le cadre d'une irradiation hypothalamo-hypophysaire, les neurones des noyaux hypothalamiques sont soumis aux mêmes processus, expliquant la potentielle altération de la sécrétion des neurohormones hypothalamiques.

Hormis le schéma d'irradiation, certains auteurs suggèrent que les « comorbidités » éventuelles du patient, telles qu'une hypertension artérielle ou un diabète, pourraient être des facteurs de risque de mauvaise tolérance du système nerveux central (SNC) à la radiothérapie (10).

## Chapitre 3 : Insuffisance antéhypophysaire post-radique.

### 3.1 Rôle et fonctionnement de l'antéhypophyse.

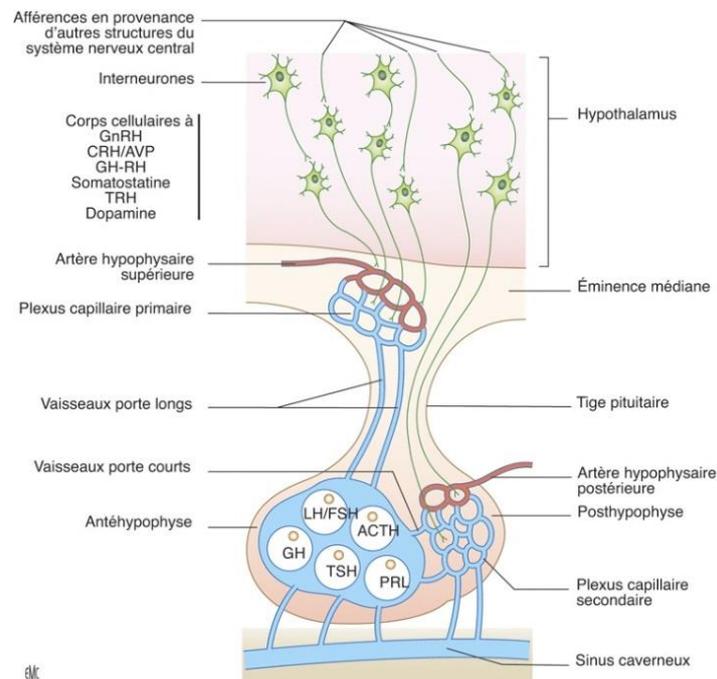
L'hypophyse est une glande endocrine située à la base du crâne, dans la selle turcique. Elle est composée de deux lobes, l'antéhypophyse composée de tissu glandulaire et la post-hypophyse, composée de neurones et de cellules gliales. Elle est étroitement liée à une structure cérébrale, l'hypothalamus, par la tige pituitaire, qui assure une liaison neurovasculaire entre ces deux structures, d'une part avec les axones de neurones issus des noyaux hypothalamiques et d'autre part grâce à un système porte artériel (*figure 4*).

L'antéhypophyse est composée de cinq lignées cellulaires : les cellules somatotropes qui produisent l'hormone de croissance (GH ou Growth Hormone), les cellules gonadotropes qui produisent la (FSH) (Follicle Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone), les cellules thyrotropes qui produisent la TSH (Thyroid Stimulating Hormone), les cellules corticotropes qui produisent la Proopiomélanocortine, dont est issue l'ACTH (AdrenoCorticoTrophic hormone), et les cellules lactotropes qui produisent la prolactine. Par la sécrétion de ces hormones peptidiques, l'antéhypophyse joue un rôle essentiel dans la croissance, le métabolisme (par le biais des hormones thyroïdiennes, surrénaliennes et de la GH), la reproduction et la lactation.

L'activité de l'hypophyse est placée sous le contrôle des neuropeptides hypothalamiques, qui sont synthétisés au sein des noyaux arqués, ventromédians, préoptiques médians, paraventriculaires et périventriculaires. Ces neuropeptides sont la GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), la GnRH (Gonadotrophin releasing hormone), la TRH (thyrotropin-releasing hormone), la CRH (corticotropin-releasing hormone), la somatostatine et la dopamine, cette dernière exerçant un tonus inhibiteur permanent sur la sécrétion de prolactine. Ils sont synthétisés sous l'influence de nombreux neuromédiateurs présents dans le système nerveux central, de facteurs de l'environnement et des hormones périphériques qui agissent par rétrocontrôle. Les neurohormones sont libérées dans le système porte hypothalamo-hypophysaire puis vont exercer leur action sur l'hypophyse (11).

On définit ainsi 5 axes hypothalamo-hypophysaires qui sont les centres de commande des fonctions endocriniennes citées précédemment : l'axe somatotrope, l'axe gonadotrope, l'axe thyrotrope, l'axe corticotrope et l'axe lactotrope. Le fonctionnement de chacun de ces axes

dépend de l'intégrité de l'antéhypophyse, de la commande hypothalamique mais aussi des centres corticaux qui modulent l'activité de l'hypothalamus endocrine.



**Figure 2 - Représentation schématique du complexe hypothalamo-hypophysaire.**

**Schéma tiré de l'EMC Endocrinologie (11)**

### 3.2 Insuffisance antéhypophysaire post-radique

L'insuffisance antéhypophysaire correspond à un défaut de sécrétion d'une ou plusieurs hormones pituitaires. Dans ce chapitre, nous nous intéressons aux défauts de sécrétions provoqués par l'irradiation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, dans le cadre de pathologies cérébrales, ORL ou hypophysaires.

#### 3.2.1 Chez l'enfant

La majorité des données existantes sur l'insuffisance antéhypophysaire post-radique provient des populations d'adultes survivants de cancers de l'enfance, notamment la cohorte Children Cancer Survivor Study mise en place aux Etats-Unis pour évaluer les effets indésirables tardifs des traitements oncologiques utilisés dans l'enfance, regroupant 14 000 participants âgés de 23 ans en moyenne à l'inclusion (12).

L'incidence des atteintes hypothalamo-hypophysaires était variable et dépendait de la dose de radiation utilisée. Dans le cadre de l'irradiation des tumeurs cérébrales la fourchette de dose s'étalait de 30 à 60 Gy.

L'axe somatotrope était le plus fréquemment atteint, pour 100% des enfants avec des doses supérieures à 30 Gy. Pour des doses similaires, 20 à 50% des enfants développaient une insuffisance gonadotrope. L'atteinte des axes corticotrope et thyroïdienne était observée plus rarement, pour des doses plus élevées (50 Gy en moyenne) et concernaient respectivement 27 à 35% des patients pour l'insuffisance corticotrope et seulement 6% des patients pour l'insuffisance thyroïdienne. Peu d'équipes ont étudié l'évolution du taux de prolactine chez les enfants. Pour des doses faibles d'irradiation, l'hyperprolactinémie concernerait moins de 5% des enfants (13) (*figure 5*).

Le délai d'apparition des déficits antéhypophysaires était variable selon les axes. L'axe somatotrope était le premier atteint, avec des tests de stimulation négatifs à partir de 1 an post-radiothérapie, les autres déficits survenant plus tard, entre 4 et 10 ans (13). Ces observations sont à l'origine d'une hypothèse sur une radiosensibilité variable des différents axes antéhypophysaires, avec un axe somatotrope particulièrement sensible chez l'enfant et un axe thyroïdienne plus résistant.

Les principaux facteurs de risque d'insuffisance hypophysaire mis en évidence chez les enfants survivants de cancer étaient la dose totale de radiation délivrée à l'hypophyse, le fractionnement et le délai depuis la radiothérapie. Ils déterminent la « dose équivalente biologique » délivrée à l'hypophyse. Le risque d'insuffisance et la vitesse de développement de celle-ci augmente avec cette dose (1). L'âge jeune (inférieur à 15 ans) a été décrit comme facteur de risque d'insuffisance somatotrope par certaines équipes (13,14), l'axe somatotrope étant plus actif en période de croissance et de ce fait plus sensible aux radiations.

Concernant la physiopathologie des anomalies hypothalamo-hypophysaires mises en évidence chez l'enfant, on ne peut pas privilégier d'hypothèse quant à une atteinte hypothalamique ou hypophysaire première. La localisation des lésions dépendrait de la dose de radiation utilisée. Pour des fortes doses de radiation, tout l'axe hypothalamo-hypophysaire semble atteint. Les avis sont cependant partagés pour les plus faibles doses de radiothérapie. Certains auteurs décrivent une atteinte hypothalamique première, présente dès les faibles doses de radiation, avec notamment une diminution progressive de la sécrétion de GHRH (15). Par ailleurs, dans un échantillon de 200 enfants, les résultats de tests au TRH étaient plutôt en faveur d'une origine hypothalamique du déficit (16). Des travaux plus récents ont cependant mis en évidence que ces tests ne permettent pas de localiser l'origine d'un déficit (17). D'autres

équipes suggèrent au contraire que l'hypophyse serait la première atteinte après la radiothérapie (13).

Des recommandations de bonne pratique réalisées par les sociétés d'oncologie américaines (Children's Oncology Group, dépendant du National Cancer Institute) sont disponibles pour le suivi des enfants ayant eu une radiothérapie cérébrale (18). Ces enfants doivent tous bénéficier d'une évaluation semestrielle de la croissance. Si la dose délivrée est supérieure à 30 Gy, une évaluation annuelle de la fonction gonadotrope et somatotrope est nécessaire; si la dose est supérieure à 40 Gy, une évaluation annuelle de la fonction thyroïdienne et du taux de prolactine est pratiquée en supplément (1). Un suivi au long cours est par ailleurs recommandé, jusqu'à l'âge adulte.

Mean dose to hypothalamus	Time to development of GH deficiency	Effect on LH and FSH	TSH deficiency	ACTH deficiency
10-15 Gy	Unknown			
15-20 Gy	60 months	Precocious puberty, in girls more than in boys	Rare	Rare
25-30 Gy	36 months	Precocious puberty, equally in girls and boys		
30 Gy				
42-60 Gy		LH and FSH deficiency possible CRI doses >30 Gy	Possible	Possible in brain tumour survivors especially, or in patients with other pituitary hormone deficiencies
>60 Gy	12 months		Very likely	

**Figure 5 Toxicité hypophysaire de la radiothérapie cérébrale chez les enfants et les adolescents. Schéma du Lancet Diabetes and Endocrinology(1)**

### 3.2.2 Chez l'adulte

#### 3.2.2.1 Le modèle de l'adénome hypophysaire

La radiothérapie est utilisée pour l'irradiation d'adénomes, avec des doses allant de 20 à 50 Gy (13,19). Une revue systématique de la littérature réalisée en 2011, reprenant une cinquantaine d'études concluait à une incidence d'insuffisance antéhypophysaire de 20 % à 5 ans, et d'environ 80% à 10-15 ans de la fin de la radiothérapie (19).

Les atteintes étaient multiples avec 10 % de panhypopituitarisme à 5 ans de la radiothérapie. Dans le cadre de l'irradiation de l'antéhypophyse, les axes le plus souvent atteints étaient l'axe somatotrope et lactotrope, avec une hyperprolactinémie. Les autres atteintes étaient

variables, en fonction de l'âge, du sexe, de la dose de radiation utilisée et du fractionnement (19). Le délai de survenue de chaque insuffisance n'a pas été étudié. Les facteurs de risque identifiés d'insuffisance antéhypophysaire étaient la dose délivrée à l'hypophyse, l'antécédent de chirurgie hypophysaire, et la taille de l'adénome.

### 3.2.2.2 *Les autres tumeurs*

Les données concernant les adultes ayant eu une radiothérapie cérébrale sont beaucoup moins nombreuses que celles concernant les enfants, notamment parce que la survie est beaucoup moins longue que chez les enfants. En effet, selon un rapport de l'INVS datant de 2013 et étudiant l'évolution de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012, le taux de mortalité standardisé des cancers du SNC passent de moins de 1/100 000 personnes années (PA) chez les sujets de moins de 20 ans, à 3/100 000 PA à l'âge de 40 ans, et à 13/100 000 à l'âge de 60 ans (20). De plus, le suivi endocrinien est variable et non standardisé chez les adultes.

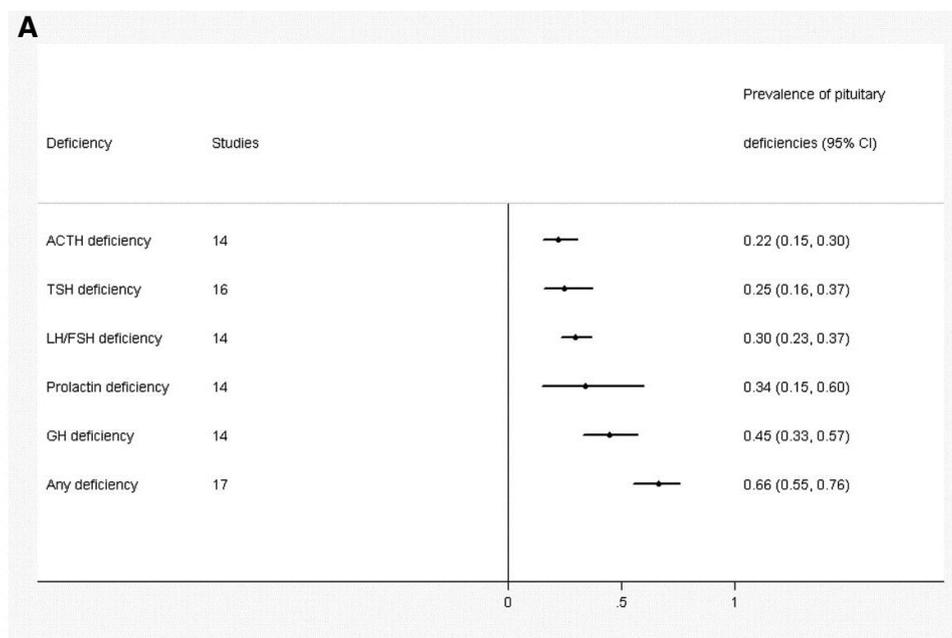
Dans une méta-analyse de 2011, la prévalence de l'insuffisance antéhypophysaire après radiothérapie de tumeurs intracrâniennes non hypophysaires était estimée à 66%, chez 813 patients issus de 18 études (21). Les atteintes étaient variables en fonction de la dose délivrée : de 24 à 100% pour l'axe somatotrope, jusqu'à 60% d'insuffisance corticotrope, 30% d'insuffisances gonadotrope et thyrotrope. Ces différences étaient expliquées par la variabilité des effectifs, et la réalisation de bilans endocriniens hétérogènes et incomplets dans certaines études. L'hyperprolactinémie concernait 30% des patients dans cette étude.

Aucune différence de prévalence n'était observée entre les patients traités pour une tumeur de la base du crâne et les patients traités pour des tumeurs cérébrales à proprement dit. Hormis la dose de radiation, aucun facteur de risque d'insuffisance antéhypophysaire n'a été mis en évidence.

Dans une étude anglaise sur 107 patients ayant eu une radiothérapie pour des tumeurs crâniennes non hypophysaires (dose moyenne de 54 Gy) et ayant eu des bilans endocriniens complets réalisés dans le même service d'endocrinologie, 88,8% des patients présentaient une insuffisance antéhypophysaire. L'axe le plus fréquemment atteint était l'axe somatotrope (86,9% des patients) puis les axes gonadotrope (34,6%), corticotrope (23,4%) et thyrotrope (10%). Quinze pour cent des patients présentaient une hyperprolactinémie (22). Le délai d'apparition des déficits était en moyenne de 3,3 ans (de 2,1 à 5 ans). Aucun effet de la localisation de la tumeur, de l'âge au moment de la radiothérapie, de la dose de radiation n'avait été démontré sur l'apparition des déficits. En 2014, une équipe néerlandaise étudiant

80 patients irradiés exclusivement pour des tumeurs ORL de la base du crâne (dose moyenne de 56,3 Gy délivrée à la tumeur, sans précision pour la dose à l'hypophyse) mettait en évidence une prévalence d'insuffisance antéhypophysaire de 60 % (23). Là aussi l'axe principalement atteint était l'axe somatotrope (33 %), puis les axes corticotrope (31 %), gonadotrope (25 %), thyroïdote (14 %). Une hyperprolactinémie a été mise en évidence pour 20 % des patients.

Ces deux études exclusivement rétrospectives réalisées sur des effectifs réduits de patients très hétérogènes (localisation de la tumeur, dose de radiation) semblent indiquer une sensibilité accrue de l'axe somatotrope aux radiations mais ne permettent pas de statuer sur l'histoire naturelle de la toxicité hypophysaire de la radiothérapie chez l'adulte.



**Figure 6 - Prévalence de l'insuffisance antéhypophysaire post radiothérapie crânienne en méta-analyse. Schéma tiré du JCEM. (21)**

## Chapitre 4 : Chondrosarcomes de bas grade de la base du crâne.

### 4.1 Epidémiologie et caractéristiques histologiques.

Les chondrosarcomes sont des tumeurs malignes rares, dérivées des chondrocytes, et représentant 20% des tumeurs squelettiques chez l'homme (4). Ils sont de composition et de localisations hétérogènes. La majorité d'entre eux se situent au niveau des os longs, mais 2% sont mis en évidence au niveau de la base du crâne (0,1-0,2% des tumeurs de la base du crâne). Ils sont classés en 3 types histologiques, bien différenciés (grade I) à peu différenciés (grade III). Les tumeurs de bas grade (grade I et II) sont lentement évolutives, avec cependant quelques rares cas de tumeurs agressives et métastatiques.

Ces tumeurs sont sporadiques mais peuvent s'inscrire dans le cadre d'une enchondromatose (présence d'enchondromes, tumeurs bénignes dérivées du cartilage dans le tissu osseux, multiples ou maladie d'Ollier), plus ou moins associée à des hémangiomes (syndrome de Maffucci) (24).

### 4.2 Diagnostic et prise en charge.

Le diagnostic est généralement réalisé entre 40 et 70 ans. Les symptômes sont majoritairement neurologiques, en rapport avec la compression des structures avoisinantes de la base du crâne.

La prise en charge recommandée par la Société Française de Neurochirurgie repose sur une exérèse chirurgicale de la tumeur, suivie d'une radiothérapie à haute dose (5). La radiothérapie est systématique en post-opératoire (3). La technique de référence de radiothérapie est actuellement la protonthérapie exclusive ou associée à des photons. Compte tenu de la radiorésistance de ces tumeurs, et la nécessité d'employer de hautes doses de radiation, la protonthérapie permet d'atteindre cet objectif tout en assurant une meilleure préservation des structures avoisinantes.

Les facteurs pronostiques sont mal connus, mais la qualité de la résection tumorale, le grade histologique et la réalisation d'une radiothérapie adjuvante interviendront (3,4,25).

Les patients sont ensuite suivis au long cours, avec des IRM cérébrales régulières dont la fréquence diminue avec le temps.

## Chapitre 5 : Objectifs et hypothèses

L'objectif de cette étude est d'analyser le délai d'apparition d'anomalies du bilan hypophysaire après une radiothérapie pour un chondrosarcome de la base du crâne, de comparer ce délai d'apparition entre les différents axes, et de rechercher des facteurs prédictifs de l'apparition d'une insuffisance antéhypophysaire.

Notre hypothèse est que le délai d'apparition des anomalies varie en fonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire considéré.

### Chapitre 1 : Acquisition des données

#### 1.1 Constitution de l'échantillon

Nous avons réalisé une étude rétrospective à partir des données collectées dans les dossiers de patients ayant eu une radiothérapie pour des chondrosarcomes de la base du crâne au Centre de Protonthérapie d'Orsay (CPO, Institut Curie). Les patients ont été identifiés à partir d'une base de données qui collige tous les cas de chondrosarcomes suivis au CPO.

Les patients éligibles pour l'étude avaient plus de 18 ans, avaient eu une radiothérapie pour un chondrosarcome de la base du crâne, sans insuffisance antéhypophysaire préexistante à la radiothérapie, et avaient des résultats de bilans endocriniens disponibles à plus d'un an post-radiothérapie. Le diagnostic de chondrosarcome était histologiquement prouvé. Les patients ayant des tumeurs intrasellaires visibles à l'IRM en pré ou peropératoire ont été exclus. Les patients ayant eu une corticothérapie pendant la radiothérapie étaient inclus dans l'analyse ; ceux ayant eu une corticothérapie à forte dose au long cours après radiothérapie étaient exclus.

#### 1.2 Recueil de données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients. Les dossiers informatisés ont été utilisés. En cas d'absence de dossier informatisé, le dossier papier a été relu. Les informations recueillies concernaient les antécédents médicaux des patients, les facteurs de risque cardiovasculaires, les traitements en cours, le type et la dose de radiothérapie, le suivi oncologique, le suivi endocrinien et les résultats des bilans hormonaux.

Le recueil de données a eu lieu de juillet 2014 à décembre 2015.

# Chapitre 2 : Evaluation des fonctions antéhypophysaires.

## 2.1 Axe gonadotrope

Chez les femmes non ménopausées, l'insuffisance gonadotrope était définie par un taux plasmatique d'oestradiol bas selon la norme utilisée par le laboratoire ayant analysé le prélèvement, avec des taux de FSH et LH bas ou normaux, ou des troubles des règles. Chez les femmes en âge d'être ménopausées, l'insuffisance gonadotrope était définie par des taux de FSH et LH plus bas que les taux attendus à la ménopause.

Chez l'homme, l'insuffisance gonadotrope était définie par un taux plasmatique de testostérone totale bas, avec des taux de FSH et LH en regard bas ou normaux.

## 2.2 Axe corticotrope

L'insuffisance corticotrope était définie par un pic de cortisolémie insuffisant après un test de stimulation (hypoglycémie insulinique, test au synacthène immédiat, test à la CRH). En cas d'absence de test de stimulation de la fonction corticotrope disponible, un taux basal de cortisol plasmatique inférieur à 138 nmol/L affirmait l'insuffisance corticotrope, (dernières recommandations de la Société Française d'Endocrinologie, *en cours de publication*) avec un taux en regard d'ACTH normal ou bas. Un taux de cortisol basal supérieur ou égal à 500 nmol/L éliminait à l'inverse l'insuffisance corticotrope. Entre ces 2 valeurs de cortisolémie, en l'absence de test de stimulation, il était impossible de conclure.

## 2.3 Axe thyroïdote

L'insuffisance thyroïdote était définie par un taux de T4 libre bas avec en regard un taux de TSH normal, bas ou discrètement élevé (témoignant d'une insuffisance hypothalamique).

## 2.4 Axe lactotrope

L'hyperprolactinémie était définie par une concentration basale de prolactine élevée selon la norme du laboratoire.

## **2.5 Axe somatotrope**

L'insuffisance somatotrope sévère est classiquement définie par l'absence de réponse à un test de stimulation de la GH par hypoglycémie insulinique (taux de GH <10 mUI/L). L'axe somatotrope n'ayant été pris en compte dans quasiment aucun des bilans recueillis, nous ne l'avons pas inclus dans les analyses dans notre étude.

## **2.6 Prise en compte des bilans endocrinologiques**

Chez les patients dont le bilan endocrinien n'était pas disponible, les courriers des endocrinologues étaient relus, et la mention d'une insuffisance antéhypophysaire notée comme telle.

## **Chapitre 3 : plan d'analyse statistique**

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude, leurs comorbidités et la radiothérapie ont d'abord été décrites. Les statistiques descriptives ont été réalisées par le calcul de moyennes et d'écart-types ainsi que de pourcentages.

Dans une deuxième partie, le suivi endocrinologique des participants a été décrit, avec notamment la durée du suivi, le transfert à un endocrinologue, et les bilans réalisés.

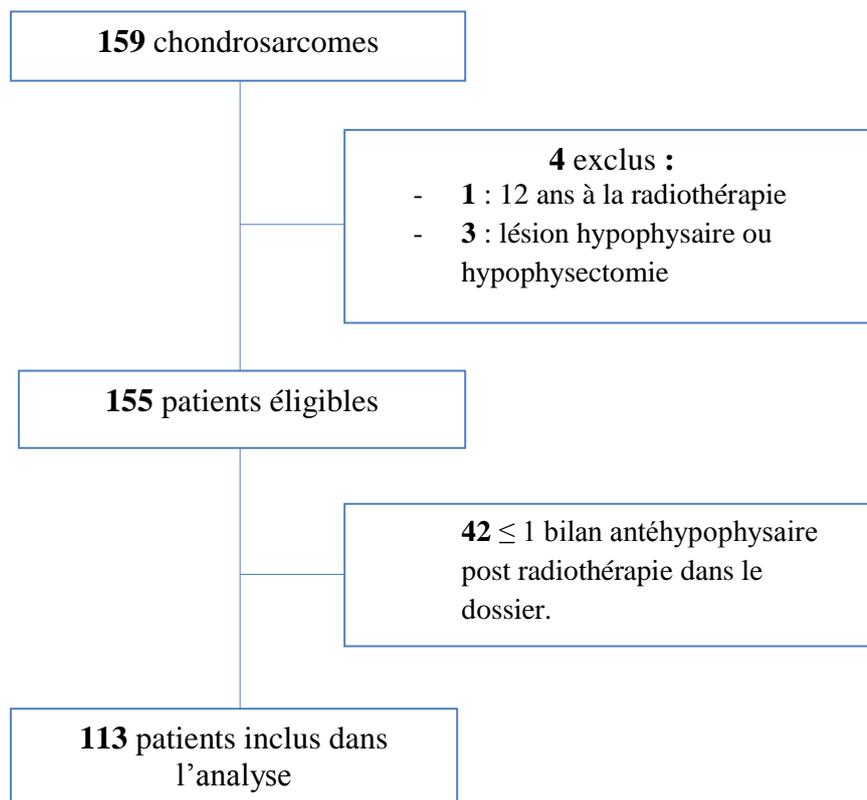
Le délai d'apparition d'une anomalie du bilan antéhypophysaire a ensuite été évalué chez les patients et représenté par une courbe de Kaplan-Meier. Pour comparer le délai d'apparition des atteintes des différents axes, des tests du Log-Rank ont été effectués : entre l'axe lactotrope et les autres axes, l'axe corticotrope et les autres axes ; et l'axe thyroïdienne et les autres axes.

Enfin, pour analyser le lien entre le délai d'apparition d'une insuffisance antéhypophysaire et les facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, dyslipidémie) ainsi que les caractéristiques des participants (âge, sexe), un modèle de Cox a été réalisé. Des tests du Log-Rank ont d'abord été réalisés pour l'analyse univariée, puis les variables prédictives de l'insuffisance antéhypophysaire en analyse univariée ( $p < 0,20$ ) ont été incluses dans le modèle de Cox multivarié final ( $p < 0,05$ ).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels EXCEL© et R©.

### Chapitre 1 : Sélection de la population d'étude.

Sur les 159 dossiers de chondrosarcomes suivis au CPO, nous avons exclu de l'étude quatre patients (un patient de 12 ans lors de la radiothérapie, et trois patients ayant eu une chirurgie hypophysaire) (figure 1). Sur les 155 patients éligibles, 42 ne présentaient pas de bilan hypophysaire post-radiothérapie et ont donc été exclus. Pour l'analyse finale, 113 patients ont été retenus (figure 7).



**Figure 7 - Sélection des patients participant à l'étude**

## Chapitre 2 : Description de la population (Tableau 1)

La population d'étude était une population d'adultes jeunes (âge moyen : 43 ans), en majorité des femmes (55,8%). L'indice de masse corporelle (IMC) moyen avant la radiothérapie était normal. Les facteurs de risque cardiovasculaires les plus fréquents étaient l'HTA (16,8%) et le tabagisme (11,5%). Les caractéristiques des patients, des tumeurs et du traitement sont décrites dans le *tableau 1*.

Concernant le protocole de radiothérapie, l'association photons-protons était majoritairement utilisée (70%). Les volumes cibles tumoraux et les organes à risque étaient systématiquement délinés. L'hypophyse appartenait à la liste des organes à risque. Par contre, les hypothalamus n'étaient pas délinés. La dose moyenne délivrée à la tumeur était élevée (70 Gy), ainsi que celle délivrée à l'hypophyse (60 Gy). La dose totale moyenne était délivrée en fractionnement classique (1,8 Gy par jour 5 fois par semaine à raison de une séance par jour). La dose maximale recommandée et délivrée à l'axe hypothalamo-hypophysaire était de 55 Gy au maximum dans l'optique d'une protection de celui-ci. Mais en aucun cas la qualité de la couverture tumorale par la dose efficace n'était dégradée pour protéger cet axe. Ce risque endocrinien pris était mis en balance avec les excellents résultats obtenus par protonthérapie et était exposé aux patients.

**Tableau 1 Caractéristiques des patients et de la radiothérapie**

	N	%
<b>Sexe</b>		
Femmes	63	55,8
Hommes	50	44,2
<b>Age à la radiothérapie, ans (DS)</b>	43 (16)	
<b>Age minimum</b>	18	
<b>Age maximum</b>	76	
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup>(DS)</b>	24,2 (4,0)	
<b>Facteurs de risque</b>		
HTA	19	16,8
Tabac	13	11,5
Dyslipidémie	8	7,1
Diabète	3	2,7
<b>Maladie d'Ollier</b>	3	2,7
<b>Syndrome de Maffucci</b>	2	1,7
<b>Radiothérapie</b>		
Protons	25	22
Protons + Photons	88	78
<b>Dose moyenne tumeur, Gy (DS)</b>	70 (1,74)	
<b>Dose moyenne hypophyse, Gy (DS)</b>	59(12,0)	
Dose minimale hypophyse, Gy(DS)	50(14,8)	
Dose maximale hypophyse, Gy(SD)	66(11,3)	

## Chapitre 3 : suivi endocrinologique (Tableau 2)

La durée moyenne du suivi endocrinologique était de 7 ans [4-17]. Le transfert à une équipe d'endocrinologie est mentionné dans le dossier pour 52 patients (46 %), dans des délais variables (de 3 à 10 ans après la radiothérapie).

Les bilans endocriniens n'étaient pas réalisés annuellement dans notre échantillon de patients. Le nombre de bilans endocriniens disponibles dans le dossier médical était très faible à 1 et 2 ans post-radiothérapie (4 patients avaient des bilans disponibles pour ces années, *tableau 2*), il était maximal à 4 ans post radiothérapie, avec 72 patients ayant des bilans disponibles, soit 64%, et décroissait ensuite progressivement jusqu'à 17 ans de suivi.

Parmi les bilans hormonaux disponibles (hormis la prolactine), l'axe thyroïdienne était celui pour lequel l'exploration était la plus complète (dosage de T4l associé à un dosage de TSH dans 50 à 100% des cas en fonction des années). Les bilans corticotrope et gonadotrope étaient en revanche rarement exhaustifs, ne comprenant souvent que les dosages des hormones hypophysaires, respectivement ACTH et FSH, LH, sans dosage concomitant de cortisol et d'estradiol ou de testostérone. En effet, les bilans corticotropes étaient complets dans moins de 50 % des cas. De plus, lorsqu'il y avait une indication théorique à la réalisation d'un test de stimulation de l'axe corticotrope, il avait rarement été réalisé (dans 12 à 67 % des cas en fonction des années de suivi). De même, le bilan gonadotrope n'était complet que dans 14 à 67 % des cas.

Au total, nous avons pu exploiter les données pour 102 patients, ayant eu soit un suivi avec des bilans hormonaux complets, soit ayant été pris en charge régulièrement par un endocrinologue.

**Tableau 2 Modalités de suivi endocrinologique des patients (n=113)**

<b>Année post radiothérapie</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15*</b>	<b>17*</b>
<b>Nombre de patients avec bilan hormonal disponible</b>	4	4	23	72	52	45	38	27	18	13	7	5	3	3	4	2
<b>Axe corticotrope</b>																
Bilan complet, %	25	50	35	31	40	51	39	41	39	77	57	20	100	100	25	100
Test de stimulation si indiqué, %	0	-	40	12	29	37	55	57	25	75	50	0	67	67	0	50
<b>Axe thyroïdienne</b>																
Bilan complet, %	100	50	70	96	85	89	84	74	67	77	86	100	100	100	100	100
<b>Axe gonadotrope</b>																
Bilan complet, %	25	25	17	18	31	49	47	37	39	46	14	20	33	67	25	100
<b>Axe lactotrope</b>																
Dosage de prolactine, %	75	75	52	51	81	80	89	59	67	85	86	100	100	100	100	100

\*Aucun bilan disponible pour l'année 16 post-radiothérapie

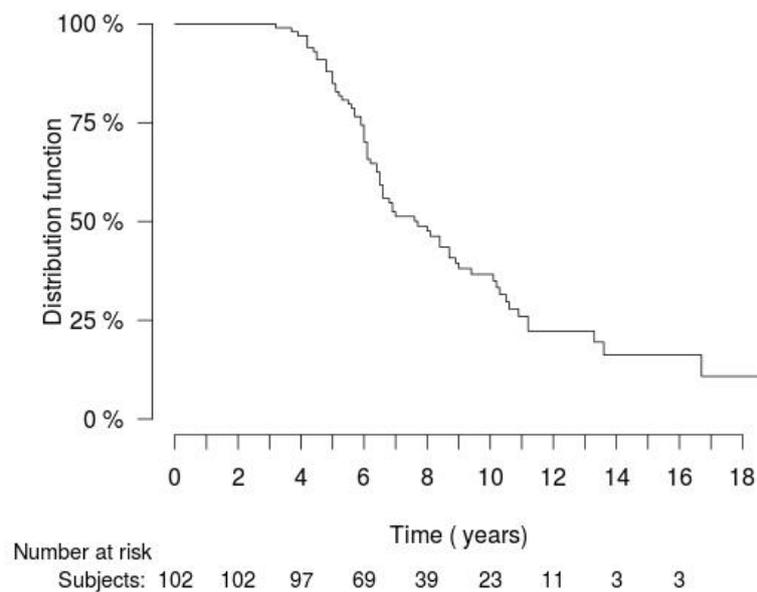
## Chapitre 4 : évolution des fonctions antéhypophysaires après radiothérapie. (Figures 8 à 12)

Une anomalie du bilan hypophysaire est survenue chez 78 patients (69%) (hyperprolactinémie pour 46 patients (40%), insuffisance thyroïdienne pour 41 patients (36 %), insuffisance corticotrope pour 35 patients (31 %) et insuffisance gonadotrope pour 28 patients (25 %)).

Parmi les insuffisances gonadotropes, 50 % avaient une hyperprolactinémie associée.

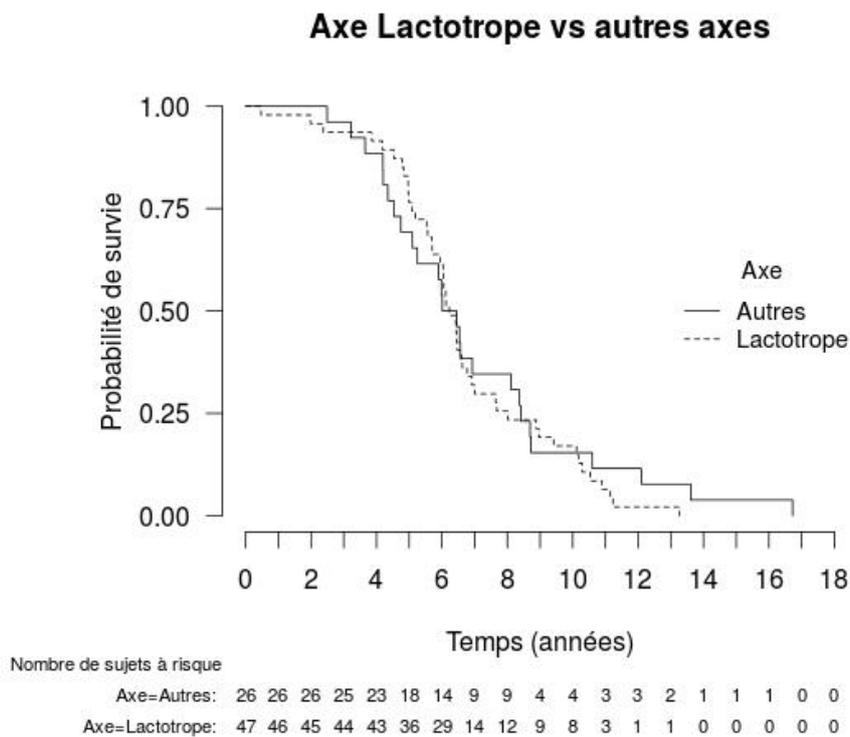
Le délai d'apparition d'une anomalie du bilan hypophysaire était de 4 ans (*Figure 8*)

L'anomalie dont la prévalence était la plus élevée au diagnostic était une hyperprolactinémie (59 % des anomalies), suivie des insuffisances thyroïdienne (33 %), corticotrope (20 %) puis gonadotrope (14 %).



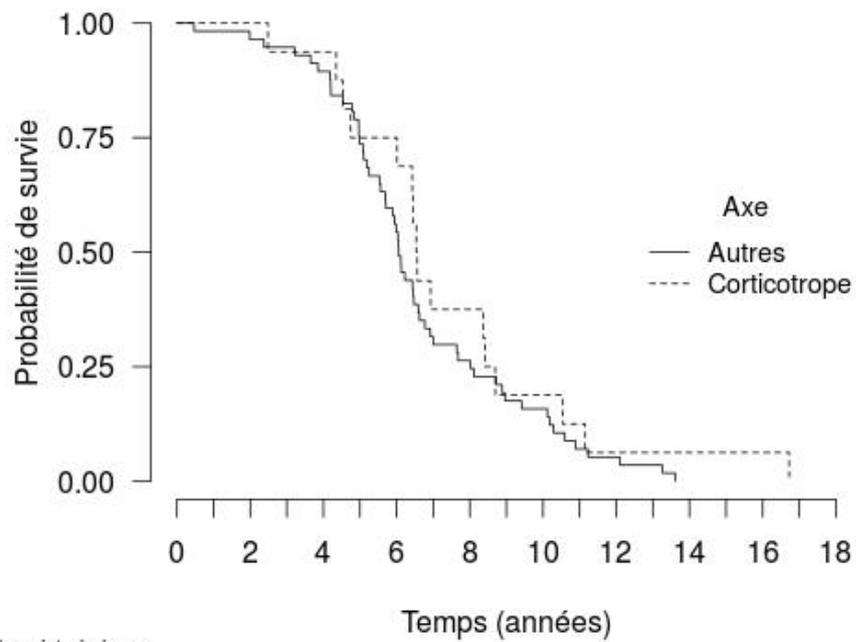
**Figure 8 Délai d'apparition d'une anomalie du bilan antéhypophysaire (n=102)**

Le délai d'apparition des insuffisances a été comparé entre les différents axes. Aucune différence significative de délai d'apparition des anomalies n'a été mise en évidence entre l'axe lactotrope et les autres axes ( $p=0,57$ ), entre l'axe corticotrope et les autres axes ( $p=0,31$ ) et entre l'axe thyroïdrotrope et les autres axes ( $p=0,35$ ) et entre l'axe gonadotrope et les autres axes ( $p=0,18$ ) (Figures 9 à 12)



**Figure 9 Délai d'apparition d'une anomalie de l'axe lactotrope vs les autres axes ( $p=0,57$ )**

### Axe Corticotrope vs autres axes



Nombre de sujets à risque

Axe=Autres:	57	56	55	54	51	42	31	17	15	10	9	4	3	2	0	0	0	0	0	
Axe=Corticotrope:	16	16	16	15	15	12	12	6	6	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0

**Figure10 Délai d'apparition d'une anomalie de l'axe corticotrope vs les autres axes (p=0,31)**

### Axe Thyroïdote vs autres axes

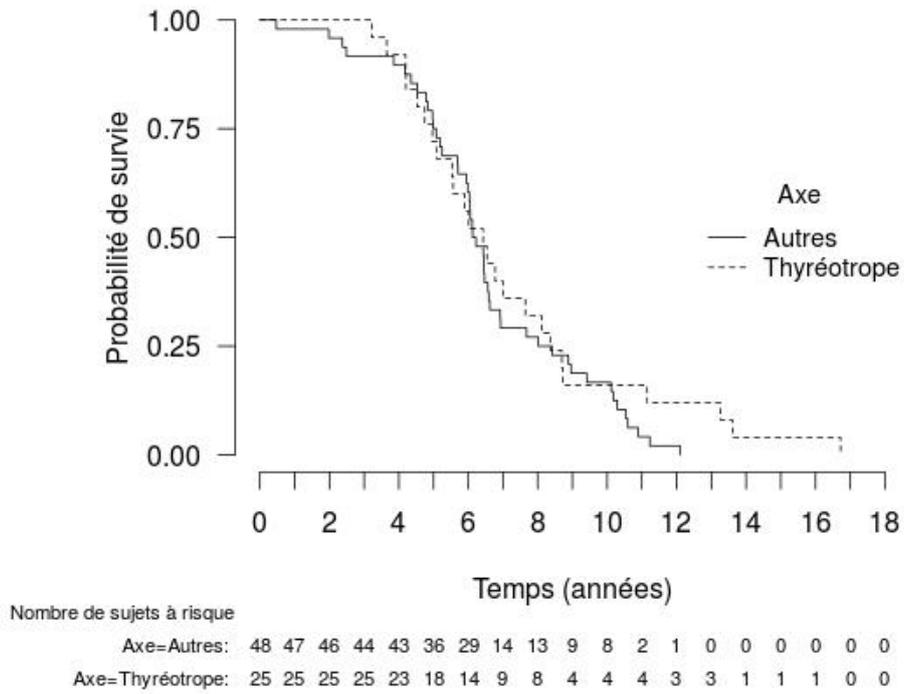
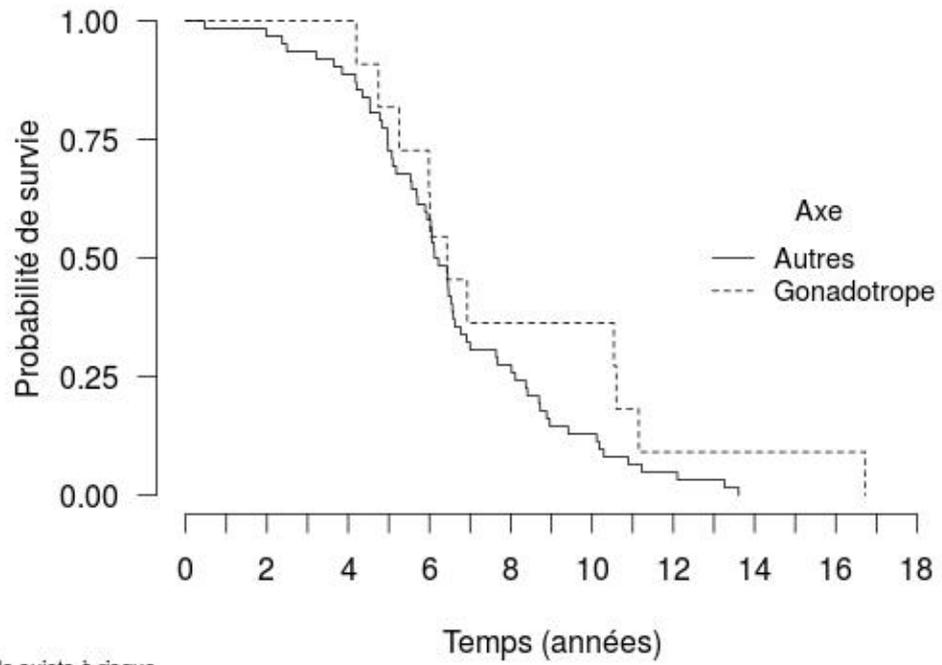


Figure 11 Délai d'apparition d'une anomalie de l'axe thyroïdote vs les autres axes (p=0,35)

### Axe Gonadotrope vs autres axes



Nombre de sujets à risque

Axe=Autres:	62	61	60	58	55	45	36	19	17	9	8	4	3	2	0	0	0	0	0	
Axe=Gonadotrope:	11	11	11	11	11	9	7	4	4	4	4	2	1	1	1	1	1	1	0	0

**Figure 12** Délai d'apparition d'une anomalie de l'axe thyroïdienne vs les autres axes ( $p=0,18$ )

## Chapitre 5 : Facteurs prédictifs d'anomalie antéhypophysaire. (Tableau 3)

Les facteurs prédictifs de survenue d'une anomalie antéhypophysaire (âge, sexe, facteurs de risque cardiovasculaire) ont ensuite été recherchés grâce à la réalisation d'un modèle de Cox. Aucun des facteurs de risque étudiés n'apparaissait comme prédictif en analyse multivariée. (Tableau 3).

**Tableau 3** Age, sexe, facteurs de risque cardiovasculaires et délai d'apparition de l'insuffisance antéhypophysaire. Modèle de Cox (n=113)

	<i>Analyse uni variée</i>	<i>Analyse multi variée</i>	
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>Hazard Ratio</i>
<b>Age</b>	0.62		
<b>Sexe</b>	<b>0.15</b>	0.27	0,82
<b>Tabagisme</b>	0.47		
<b>HTA</b>	<b>0.09</b>	0.15	0,98
<b>Dyslipidémie</b>	0.79		
<b>Diabète</b>	0.21		

## Partie 4 : discussion

---

Dans cette étude, il est rapporté une prévalence élevée de toxicité hypophysaire, avec une anomalie des bilans hormonaux chez 78 % des patients jeunes (40 ans), suivis en moyenne 7 ans pour un chondrosarcome de bas grade de la base du crâne, d'excellent pronostic, traité selon un protocole homogène de radiothérapie par protons (dose moyenne de 59 Gy à l'hypophyse) dans le même centre. Le délai d'apparition de cette toxicité était de 4 ans. L'hyperprolactinémie était la première anomalie à apparaître, présente chez 59 % des patients au diagnostic. Elle était aussi l'anomalie la plus fréquente, suivie du déficit thyroïdienne, corticotrope puis gonadotrope. Enfin, ni l'âge, ni le sexe, ni les facteurs de risque cardiovasculaires n'apparaissent prédictifs de l'apparition d'une insuffisance antéhypophysaire.

### Chapitre 1 : prévalence des anomalies du bilan antéhypophysaire

Dans notre étude, nous avons mis en évidence une forte prévalence d'insuffisance antéhypophysaire post-radique (78%). La prévalence d'insuffisance antéhypophysaire est concordante avec les résultats observés dans la littérature. La méta-analyse d'Appelman-Dijkstra *et al.* réalisée en 2011 décrivait une prévalence d'insuffisance antéhypophysaire de 25 à 100 % après radiothérapie de tumeurs crâniennes et du cou, et plus importante (77 %) pour les tumeurs cérébrales (21). Deux études plus récentes, s'intéressant à des tumeurs crâniennes ou cérébrales non hypophysaires, mettaient en évidence des prévalences d'anomalies antéhypophysaires variables. Pour une dose moyenne d'irradiation à l'hypophyse de 56,3 Gy, Appelman-Dijkstra *et al* rapportaient une prévalence de 62 % (23). Dans l'étude de Kyriakakis *et al.*, la prévalence était de 88,8% sans toutefois préciser la dose reçue par l'hypophyse (22). Notre prévalence d'insuffisance antéhypophysaire se situe entre celles de ces deux études. Les doses délivrées à l'hypophyse dans la première étude étaient moindres que dans la nôtre, ce qui pourrait expliquer la prévalence moins élevée d'anomalies du bilan antéhypophysaire. De plus, dans ces deux études, les localisations intracrâniennes et les natures histologiques différentes (méningiomes, glioblastomes...) des tumeurs traitées

faisaient que la dose d'irradiation délivrée était très variable dans les tumeurs et dans l'hypophyse pouvant aussi expliquer la variabilité des prévalences. Le pronostic de certaines tumeurs comme le glioblastome (14,6 mois de médiane de survie) (26) ne permettait pas d'avoir un suivi suffisant.

## Chapitre 2 : analyse de chacun des axes hypothalamo-hypophysaires

L'anomalie du bilan antéhypophysaire la plus fréquente dans notre étude était l'hyperprolactinémie, qui concernait 40 % des patients. Cette prévalence est concordante avec les chiffres de la méta-analyse d'Appelman-Dijkstra et al. qui observaient 2 à 100 % d'hyperprolactinémie (21). Par contre, elle est nettement supérieure aux prévalences rapportées par Appelman-Dijkstra et al. et Kyriakakis et al. dans leurs séries de patients adultes irradiés pour une tumeur de la base du crâne ou cérébrale (respectivement de 21 % et 15 %) (22,23). La différence observée entre notre étude et la littérature ne semble pas être expliquée par le suivi endocrinologique. En effet, la prolactine a été dosée régulièrement chez nos patients, et dans les deux autres études elle a aussi été prélevée de façon systématique dans un service d'endocrinologie. Le suivi était par ailleurs aussi long dans les deux autres études. Cette différence de prévalence pourrait être expliquée par la dose de radiation plus élevée apportée à l'hypophyse chez nos patients. Darzy et al. décrivaient en effet dans une revue de la littérature une prévalence plus importante d'hyperprolactinémie chez les patients exposés à des doses supérieures à 40 Gy (13). Nos résultats suggèrent un effet dose, avec une augmentation du taux d'hyperprolactinémie pour des niveaux de doses de radiation élevées, qui n'ont cependant pas été décrits dans la littérature.

Concernant la prévalence des autres déficits antéhypophysaires, les résultats concordent aussi en partie avec la littérature. En effet, la prévalence de 31 % d'insuffisance corticotrope observée dans notre étude est similaire à celle de la méta-analyse citée précédemment qui mentionne une prévalence d'insuffisance corticotrope de 0 à 50 % pour les tumeurs nasopharyngiennes (TNP) (21). De même, les 37 % d'insuffisance thyroïdienne observés ici se situent dans les 0 à 67 % de prévalence décrits pour les TNP dans la méta-analyse. Les deux études plus récentes mettaient cependant en évidence des prévalences moindres d'insuffisance

thyroïdienne, avec 14 % pour Apelman-Dijkstra et al. et 10 % pour Kyriakakis et al (22,23). Par ailleurs, le taux d'insuffisance gonadotrope observé dans notre étude (25 %) était plus faible que celui observé dans la méta-analyse (30 à 82 % pour les TNP) mais proche des prévalences annoncées par les deux autres études. Cette divergence de résultats pourrait être expliquée par un biais de classement (entre patients malades et non malades) probable lié à la réalisation de bilans incomplets et non réguliers dans notre étude, à l'origine d'une sous-estimation des prévalences des déficits, notamment de la prévalence d'insuffisance gonadotrope.

La prévalence des atteintes est différente de celle observée chez les enfants. En effet, l'axe lactotrope et thyroïdienne semblent les plus fréquemment atteints chez nos patients, contre une atteinte gonadotrope préférentielle chez les enfants (27). Là encore cette différence de prévalence peut être expliquée par le biais de classement cité précédemment.

## Chapitre 3 : délai d'apparition des anomalies

D'après nos résultats, les premières anomalies du bilan antéhypophysaire apparaîtraient dès 4 ans après la radiothérapie. Si l'hyperprolactinémie est l'anomalie la plus fréquemment mise en évidence au diagnostic, aucune différence significative de délai d'apparition des anomalies n'a été mise en évidence pour les différents axes. Ces résultats sont similaires aux observations réalisées sur les populations d'enfants, pour qui les déficits survenaient de 4 à 10 ans après la fin de la radiothérapie (13). Ils doivent cependant être interprétés avec prudence. En effet, les bilans hormonaux étant débutés pour la plupart 3 ou 4 ans après la radiothérapie, il est possible que certaines anomalies aient été présentes avant et n'aient pas été prises en compte dans la courbe de Kaplan-Meier. Cette hypothèse est cependant rendue peu probable par le fait que la majorité des bilans à 4 ans étaient normaux. A notre connaissance, la seule étude ayant analysé le délai d'apparition des anomalies du bilan hypophysaire chez l'adulte est celle de Littley *et al.* en 1989 (2). Chez 251 patients suivis majoritairement pour des tumeurs hypophysaires, âgés de 16 à 77 ans au moment de la radiothérapie et ayant reçu des doses de radiothérapie moindres que celles nos patients (20-40 Gy à la tumeur), le délai d'apparition des déficits semblait être plus court (dès la première année), et l'évolution plus rapide. A 5 ans par exemple, 40 % des patients ayant reçu 40 Gy présentaient une insuffisance corticotrope versus 25 % environ dans notre étude. A la même période, 50 % des patients

présentaient une insuffisance thyroïdienne contre 20 % seulement dans notre étude. Cependant le délai d'apparition des anomalies observé dans notre étude est similaire au délai d'apparition d'insuffisance antéhypophysaire (ou axe somatotrope) observé chez l'enfant (13).

Nous n'avons par ailleurs pas mis en évidence de radiosensibilité variable des différentes lignées antéhypophysaires contrairement aux études faites chez l'enfant, peut-être à cause de la forte dose délivrée à tous les patients. En effet, chez l'enfant des doses très diverses de radiothérapie ont été étudiées, avec des toxicités très variables dans ce contexte.

La fréquence plus importante d'hyperprolactinémie au diagnostic pourrait être en faveur d'une toxicité hypothalamique première, l'hyperprolactinémie étant provoquée par la diminution du tonus inhibiteur dopaminergique des neurones hypothalamiques sur l'hypophyse. On ne peut cependant pas statuer sur la physiopathologie de l'insuffisance antéhypophysaire au vu de ces résultats. Une analyse non présentée ici de l'évolution du taux de prolactine chez les patients décrits ici n'a pas permis de déterminer de tendance statistique de l'évolution de la hyperprolactinémie : diminution en faveur d'une atteinte hypophysaire secondaire, ou stabilité en faveur d'une atteinte hypothalamique seule.

## Chapitre 4 : points forts de l'étude

Le premier point fort de notre étude est l'échantillon de patients que nous avons étudié. En effet, il s'agit d'un échantillon homogène de sujets présentant la même pathologie de la base du crâne, ayant eu des doses similaires et fortes délivrées à l'hypophyse, et qui ont bénéficié du même suivi pendant une durée longue. Par ailleurs, le CPO étant l'un des rares centres à traiter ces patients, on peut considérer que notre population est représentative des patients suivis pour un chondrosarcome de la base du crâne en France. Notre étude est à ce jour celle qui a étudié le plus grand nombre de patients adultes, et donc présente une puissance statistique intéressante pour étudier la toxicité hypophysaire de la radiothérapie dans cette population.

Un deuxième point fort est l'analyse du délai d'apparition des différents déficits antéhypophysaires par une méthode adaptée (analyse de survie), ce qui a été fait dans une seule autre étude. De plus, même si les facteurs prédictifs de la survenue d'une anomalie hormonale liés au traitement et à la tumeur avaient déjà été étudiés auparavant, notre étude est la première à avoir recherché des comorbidités prédictives d'anomalies du bilan

antéhypophysaire chez l'adulte. L'étude des facteurs de risque cardiovasculaires était motivée par le fait que les processus de la toxicité neurologique de la radiothérapie étant entre autres vasculaires, et que l'atteinte hypothalamo-hypophysaire pouvait elle aussi être dépendante de ces processus (9). Nous n'avons cependant pas mis en évidence d'association significative entre l'un de ces facteurs et l'apparition d'une anomalie antéhypophysaire. Ce résultat pourrait être expliqué par un manque de puissance lié à la rareté de la pathologie ou encore par une absence réelle de liens entre les comorbidités étudiées et l'insuffisance antéhypophysaire.

## Chapitre 5 : limites

Notre étude présente plusieurs limites qu'il convient de signaler. Tout d'abord il s'agissait d'une étude rétrospective dont environ 30 % des patients étaient perdus de vue (moins d'un bilan hypophysaire disponible), ce qui peut être à l'origine d'un biais de sélection. Les bilans n'étaient pas annuels et ils étaient incomplets, ce qui peut conduire d'une part à la sous-estimation de la prévalence des anomalies du bilan antéhypophysaire dans notre étude, et d'autre part à un biais de classement dans le délai d'apparition des événements. Cependant, 46% des patients étaient adressés à un endocrinologue dont les courriers ont été pris en compte, notifiant l'existence d'anomalies hormonales, permettant ainsi de minimiser ce biais. De plus, même si la délimitation de l'hypophyse n'est pas difficile en soi puisqu'elle est localisée dans la selle turcique, aucune revue n'a été faite par un neuroradiologue. La délimitation de l'hypothalamus aurait pu être une information importante mais cette structure ne faisait pas partie des structures à risque systématiquement délimitées à l'époque des traitements réalisés.

## Chapitre 6 : perspectives

De multiples perspectives sont envisagées à la suite de ce premier travail.

Un suivi prospectif des patients ayant eu une radiothérapie pour une tumeur cérébrale ou de la base du crâne et présentant une espérance de vie suffisante est indispensable. Une prise en

charge par un endocrinologue est à mettre en place, en parallèle avec celle du radiothérapeute, avec réalisation d'un examen clinique et d'un bilan endocrinien annuel complet et standardisé. Les mêmes analyses pourraient ainsi être réalisées en prospectif, permettant une évaluation plus précise, notamment quant aux facteurs prédictifs d'anomalies du bilan hypophysaire.

Par ailleurs, une évaluation plus précise de l'atteinte hypothalamique serait réalisée. En effet, les fonctions métaboliques de l'hypothalamus n'ont pas été étudiées dans ce travail, ni dans la littérature. Les tumeurs hypothalamiques telles que les craniopharyngiomes, et la chirurgie de l'hypothalamus sont grevées d'une morbidité métabolique importante, avec notamment des troubles de la satiété, une diminution de la dépense énergétique de repos à l'origine d'une prise de poids souvent très importante (28). Or cela ne semble pas être le cas dans notre échantillon de patients, même avec une forte dose de radiothérapie certainement délivrée à l'hypothalamus, alors que les neurones sécrétant les hormones hypothalamiques sont irradiés. Une étude plus précise de la toxicité hypothalamique de la radiothérapie doit donc être envisagée. A cet effet, depuis la réalisation de notre travail, un contournage systématique de l'hypothalamus a été mis en place lors de la préparation de la radiothérapie. La dose de radiations administrée à l'hypothalamus est ainsi évaluée. Le suivi prospectif pourrait comprendre un suivi régulier du poids des patients, ainsi que des dosages des hormones régulant l'appétit.

Une analyse de la fonction post-hypophysaire est elle-aussi envisagée.

Sur un plan clinique et éducatif, un suivi prospectif permettrait d'informer le patient précisément sur la toxicité hypophysaire de la radiothérapie, et sur les signes cliniques à surveiller (apprentissage des signes d'insuffisance antéhypophysaire) facilitant un diagnostic plus précoce.

## Conclusion

---

En conclusion, notre étude montre que dans cette population de patients suivis pour des chondrosarcomes de la base du crâne traités par radiothérapie à forte dose, la prévalence d'anomalies antéhypophysaires est élevée, dominée par l'hyperprolactinémie et semble apparaître à partir de 4 ans post-radiothérapie. Un dépistage régulier et prolongé des anomalies antéhypophysaires est donc indispensable chez ces patients dont la survie du point de vue tumorale est à l'heure actuelle excellente. Un suivi prospectif sur un échantillon plus large de patients est nécessaire pour confirmer ces résultats, et mettre en place des recommandations de suivi endocrinologique, qui permettraient d'éviter tout retard diagnostic.

## Références

---

1. **Crowne E, Gleeson H, Benghiat H, Sanghera P, Toogood A.** Effect of cancer treatment on hypothalamic-pituitary function. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):568–576.
2. **Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML.** Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1989;31(3):363–373.
3. **Feuvret L, Bracci S, Calugaru V, Bolle S, Mammari H, De Marzi L, Bresson D, Habrand J-L, Mazon J-J, Dendale R, Noël G.** Efficacy and Safety of Adjuvant Proton Therapy Combined With Surgery for Chondrosarcoma of the Skull Base: A Retrospective, Population-Based Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016;95(1):312–321.
4. **Awad M, Gogos AJ, Kaye AH.** Skull base chondrosarcoma. *J. Clin. Neurosci.* 2016;24:1–5.
5. **PRISE EN CHARGE DES CHONDROSARCOMES DE LA BASE DU CRANE - Neurochirurgie.** Available at: <http://www.neurochirurgie.fr/spip.php?article131>. Accessed July 4, 2016.
6. **Feuvret L, Martin V.** Radiothérapie des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte. *EMC - Neurol.* 2012;9(4):1–12.
7. **Bouyon-Monteau A, Habrand J-L, Datchary J, Alapetite C, Bolle S, Dendale R, Feuvret L, Helfre S, Calugaru V, Cosset J-M, Bey P.** La protonthérapie : avenir de la radiothérapie ? Première partie : aspects cliniques. *Cancer/Radiothérapie* 2010;14(8):727–738.
8. **Hug EB, Slater JD.** Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2000;11(4):627–638.
9. **Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon J-J, Psimaras D, Delattre J-Y.** CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet Lond. Engl.* 2009;374(9701):1639–1651.
10. **Haberer S, Assouline A, Mazon J-J.** [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: brain and hypophysis]. *Cancer Radiothérapie J. Société Fr. Radiothérapie Oncol.* 2010;14(4–5):263–268.
11. **Contrôle hypothalamique des sécrétions hormonales antéhypophysaires - EM Premium.** Available at: <https://www-em--premium-com.frodon.univ-paris5.fr/article/996904>. Accessed April 28, 2016.
12. **Robison LL, Mertens AC, Boice JD, Breslow NE, Donaldson SS, Green DM, Li FP, Meadows AT, Mulvihill JJ, Neglia JP, Nesbit ME, Packer RJ, Potter JD, Sklar CA, Smith MA, Stovall M, Strong LC, Yasui Y, Zeltzer LK.** Study design and cohort

- characteristics of the childhood cancer survivor study: A multi-institutional collaborative project. *Med. Pediatr. Oncol.* 2002;38(4):229–239.
13. **Darzy KH.** Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2009;5(2):88–99.
  14. **Clayton PE, Shalet SM.** Dose dependency of time of onset of radiation-induced growth hormone deficiency. *J. Pediatr.* 1991;118(2):226–228.
  15. **Schmiegelow, Lassen, Poulsen, Feldt-Rasmussen, Schmiegelow, Hertz, Müller.** Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: Growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000;53(2):191–197.
  16. **Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA, Li H, Hudson MM, Kun LE, Heideman RL.** Diagnosis of Hidden Central Hypothyroidism in Survivors of Childhood Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(12):4472–4479.
  17. **Pavord SR, Girach A, Price DE, Absalom SR, Falconer-Smith J, Hewlett TA.** A retrospective audit of the combined pituitary function test, using the insulin stress test, TRH and GnRH in a district laboratory. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1992;36(2):135–139.
  18. **Children’s Oncology Group.** Available at: <http://www-survivorshipguidelines.org/>. Accessed June 24, 2016.
  19. **Loeffler JS, Shih HA.** Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(7):1992–2003.
  20. **Estimation nationale de l’incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil.** Available at: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>. Accessed July 4, 2016.
  21. **Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, Neelis KJ, Biermasz NR, Romijn JA, Smit JWA, Pereira AM.** Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(8):2330–2340.
  22. **Kyriakakis N, Lynch J, Orme SM, Gerrard G, Hatfield P, Loughrey C, Short SC, Murray RD.** Pituitary dysfunction following cranial radiotherapy for adult-onset nonpituitary brain tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2016;84(3):372–379.
  23. **Appelman-Dijkstra NM, Malgo F, Neelis KJ, Coremans I, Biermasz NR, Pereira AM.** Pituitary dysfunction in adult patients after cranial irradiation for head and nasopharyngeal tumours. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2014;113(1):102–107.
  24. **Noël G, Feuvret L, Calugaru V, Hadadi K, Baillet F, Mazon J, Habrand J.** Chondrosarcomas of the base of the skull in Ollier’s disease or Maffucci’s syndrome Three Case Reports and Review of the Literature. *Acta Oncol.* 2004;43(8):705–710.

25. **Weber DC, Malyapa R, Albertini F, Bolsi A, Kliebsch U, Walser M, Pica A, Combescure C, Lomax AJ, Schneider R.** Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2016. doi:10.1016/j.radonc.2016.05.011.
26. **Wen PY, Kesari S.** Malignant Gliomas in Adults. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(5):492–507.
27. **Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, Stovall M, Yasui Y, Nicholson HS, Wolden S, McNeil DE, Mertens AC, Robison LL, Childhood Cancer Survivor Study.** Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003;97(3):663–673.
28. **Müller HL.** Craniopharyngioma. *Endocr. Rev.* 2014;35(3):513–543.

## **Evaluation de la toxicité hypophysaire après irradiation de chondrosarcomes de la base du crâne chez l'adulte**

**Résumé (français) :** L'insuffisance antéhypophysaire est une complication tardive de la radiothérapie des tumeurs cérébrales et de la base du crâne. L'objectif de cette étude était d'évaluer la toxicité antéhypophysaire dans une cohorte de patients adultes ayant eu une radiothérapie pour des chondrosarcomes de la base du crâne.

Les dossiers de 113 patients ont été revus de façon rétrospective. L'âge moyen lors de la radiothérapie était de 43 ans (18 à 76). L'irradiation a délivré une dose moyenne de 67 Gy à la tumeur, et 59 Gy à l'hypophyse. La durée moyenne du suivi endocrinologique était de 7 ans (4 à 17). Une anomalie du bilan hypophysaire est survenue chez 78 patients (69%) à 4 ans de la radiothérapie. La prévalence des anomalies était de 40 % pour l'hyperprolactinémie, de 36 % pour l'insuffisance thyrotrope, de 31 % pour l'insuffisance corticotrope et 25 % pour l'insuffisance gonadotrope. Le délai d'apparition des anomalies pour les différents axes n'était pas significativement différent. En analyse multivariée, les facteurs de risque pouvant augmenter l'atteinte artérielle secondaire à la radiothérapie (sexe, âge, tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie ou diabète sucré) n'étaient pas associés à un sur-risque d'insuffisance hypophysaire.

La toxicité hypothalamo-hypophysaire de la radiothérapie est donc fréquente après 4 ans dans cette étude. Du fait de l'hyperprolactinémie se pose la question d'une atteinte hypothalamique première. Un suivi prospectif est nécessaire pour confirmer ces résultats et proposer des recommandations.

**Mots clés (français) :** radiothérapie cérébrale, protonthérapie, toxicité, hypophyse, chondrosarcome de la base du crâne.

**Titre en anglais:** Evaluation of pituitary toxicity after radiotherapy for cerebral chondrosarcomas in adult patients.

### **Abstract (english) :**

Pituitary dysfunction is a late-delayed side effect of cranial radiotherapy. The object of this study was to evaluate radiation induced pituitary toxicity of proton beam therapy in a cohort of adult chondrosarcoma patients.

The files of 113 patients were reviewed retrospectively. Mean age at the beginning of radiotherapy was 43 years old (18 to 76). Mean dose delivered to the tumor was 67 Gy and mean dose delivered to the pituitary gland was 59 Gy. Mean post radiotherapy follow up time was 7 years. 78 patients (69 %) presented with a pituitary dysfunction including hyperprolactinemia (40 %), thyrotrophic insufficiency (36 %), corticotrophic insufficiency (31 %) and gonadotropic insufficiency (25 %). Pituitary anomalies were developed in more or less 4 years and no significant differences were shown between the axes for this delay. No cardiovascular risk factor was associated with pituitary insufficiency.

Pituitary toxicity of radiotherapy is frequent after 4 years in this study. The high prevalence of hyperprolactinemia on diagnosis pinpoints a possible hypothalamic origin of post radiotherapy pituitary insufficiency. A prospective follow up is necessary to complete these observations.

**Keywords (English) :** cranial radiotherapy, proton beam therapy toxicity, pituitary, skull base chondrosarcoma

**Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06**

