



HAL
open science

Conséquences pubertaires de l'allogreffe de moelle osseuse réalisée chez l'enfant pré-pubère après conditionnement myéloablatif par Irradiation Corporelle Totale ou Busulfan : étude rétrospective monocentrique au CHRU de Nancy

Sara Weinhard

► **To cite this version:**

Sara Weinhard. Conséquences pubertaires de l'allogreffe de moelle osseuse réalisée chez l'enfant pré-pubère après conditionnement myéloablatif par Irradiation Corporelle Totale ou Busulfan : étude rétrospective monocentrique au CHRU de Nancy. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297430

HAL Id: hal-03297430

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297430>

Submitted on 18 Oct 2021

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

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et 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 une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2018

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée

par

Sara WEINHARD

le lundi 8 Octobre 2018

Conséquences pubertaires de l'allogreffe de moelle osseuse réalisée chez l'enfant pré-pubère après conditionnement myéloablatif par Irradiation Corporelle Totale ou Busulfan : étude rétrospective monocentrique au CHRU de Nancy

Examineurs de la thèse :

M. Le Professeur CHASTAGNER	Président du Jury
M. Le Professeur SCHWEITZER	Juge
M. Le Professeur DALLE	Juge
Mme Le Docteur LEBON-LABICH	Juge
Mme Le Docteur POCHON	Juge et Directrice de Thèse

2018

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée

par

Sara WEINHARD

le lundi 8 Octobre 2018

Conséquences pubertaires de l'allogreffe de moelle osseuse réalisée chez l'enfant pré-pubère après conditionnement myéloablatif par Irradiation Corporelle Totale ou Busulfan : étude rétrospective monocentrique au CHRU de Nancy

Examineurs de la thèse :

M. Le Professeur CHASTAGNER	Président du Jury
M. Le Professeur SCHWEITZER	Juge
M. Le Professeur DALLE	Juge
Mme Le Docteur LEBON-LABICH	Juge
Mme Le Docteur POCHON	Juge et Directrice de Thèse



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*) Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*) Professeur Francis GUILLEMIN -

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie) Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie) Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie) Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie) Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie) Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique) Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique) Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie) Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Christophe NEMO

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY
(1982)

*Centre de Médecine Préventive,
Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI
(1982)

*Brown University, Providence
(U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN
(1982)

*Vanderbilt University, Nashville
(U.S.A)*

Professeur Théodore H.
SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg
(R.F.A) Université de Pennsylvanie*

(U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA
(1996) *Research Institute for*

*Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK
(1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville
(VIÊTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET
(2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON
(2005)

*Institute of Technology, Atlanta
(USA)*

Professeur Brian BURCHELL
(2007)

*Université de Dundee (Royaume-
Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Président de Jury,

Monsieur le Professeur Pascal CHASTAGNER,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Pédiatrie

Nous vous remercions d'avoir accepté de présider notre Jury et espérons que notre travail sera à la hauteur de vos attentes.

Nous vous sommes reconnaissante de nous avoir fait confiance et de nous avoir soutenue et aidée à chaque étape lorsque nous avons souhaité poursuivre notre formation en Onco-Hématologie Pédiatrique après avoir découvert cette passionnante spécialité dans votre service.

Trouvez ici l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Cyril Schweitzer,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Pédiatrie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail, et espérons qu'il vous donnera satisfaction.

Nous vous remercions également pour votre accompagnement au cours de notre internat, et pour votre écoute attentive et votre soutien dans les moments difficiles lors de nos choix professionnels.

Nous vous exprimons ici notre respect et notre reconnaissance.

A notre juge,

Monsieur le Professeur Jean-Hugues Dalle,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Pédiatrie

Nous connaissons votre expertise en hématologie pédiatrique, et nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous espérons qu'il sera digne de votre intérêt.

Veillez recevoir ici l'expression de notre grande estime et de notre sincère gratitude.

A notre juge,

Madame le Docteur Béatrice Lebon-Labich,

Docteur en Pédiatrie

Nous vous remercions pour votre enthousiasme lorsque nous vous avons présenté notre projet. Vos connaissances des enfants allogreffés et votre aide à l'élaboration de l'étude nous ont été très précieuses.

Nous espérons que notre travail sera conforme à vos attentes.

Trouvez ici l'expression de notre gratitude et de notre respect.

A notre Directrice de Thèse et juge,

Madame le Docteur Cécile Pochon,

Docteur en pédiatrie

Tu m'as témoigné ta confiance lorsque tu as accepté de m'accompagner dans mon travail de thèse et lorsque tu m'as proposé ce projet, j'espère avoir été à la hauteur de tes attentes.

Je te remercie pour ton énergie, ta patience, ta disponibilité, ta rigueur, ton accompagnement solide, tes remarques toujours justes, tes précieux conseils : en travaillant avec toi rien ne paraît impossible.

Je te remercie également pour ton soutien dans les moments difficiles qui ont accompagné mon orientation professionnelle, ton écoute et tes paroles m'ont été d'une aide précieuse.

Enfin, je te remercie pour la suite, parce que je sais que tu n'y es pas étrangère.

Reçois par ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Aux personnes qui m'ont apporté leur aide lors de la réalisation de ce travail, et en particulier :

Madame Sylvie Tarillon, infirmière coordinatrice de greffe. Merci pour ta gentillesse, ta patience, ta bienveillance, ton efficacité, et ton soutien (et tes fichiers si complets et si bien organisés). Merci du temps que tu as passé à fouiller les dossiers médicaux pour moi.

Madame Nathalie Mitre, secrétaire médicale. Merci pour ta bonne humeur et ton efficacité, aussi bien pour la réalisation de ce travail que lors de mes stages dans le service. Et merci également d'assurer encore aujourd'hui le « service après-vente » de mon étude...

Docteur Arnaud Wiedemann. Merci pour ton aide précieuse et efficace dans la réalisation de la partie statistique de ce travail. Merci pour ton écoute au quotidien pendant ce dernier semestre.

Aux personnes croisées lors de mon internat et en particulier :

Aux équipes de Pédiatrie d'Epinal et de Metz, et en particulier au Docteur Popelard. Merci d'avoir accompagné mes premiers (petits) pas et (grandes) angoisses de bébé interne.

Au Docteur Audrey Contet. Grace à toi, j'ai compris que j'avais le droit d'être le docteur que j'avais envie d'être, et que cela ne m'empêcherait pas pour autant d'être peut-être un bon docteur un jour. Merci de m'avoir accordé ta confiance, je suis heureuse d'avoir été « élevée » au secteur 2. J'espère faire aussi bien que toi un jour.

Au Docteur Ludovic Mansuy. Tu sais l'admiration que j'ai pour toi, ton humilité, et la manière dont tu t'occupes des enfants tous les jours. Merci d'avoir essayé de me transmettre un millionième de ce que tu sais.

Au Docteur Aurélie Phulpin, pour la confiance que tu m'as accordée, pour ton soutien lorsque j'ai émis le souhait de poursuivre en Onco-Hématologie pédiatrique.

Au Docteur Fanny Fouyssac, pour ton calme et tes conseils bienveillants.

Aux équipes paramédicales d'Onco-Hématologie Pédiatrique, et en particulier aux filles du secteur 2. Merci pour votre patience, votre énergie, votre bonne humeur et votre accueil (pendant mon semestre dans le service et lors des moments difficiles qui ont suivi). Cela aurait été un honneur pour moi de continuer à travailler avec vous.

Aux Docteurs Marie-Christine Camoin-Schweitzer, Isabelle Vrillon, Hélène Lucas, Rosine Bourquard, et à l'équipe de Néphrologie Pédiatrique. J'ai apprécié mon demi-semestre à vos côtés, merci de m'avoir accueilli avec bienveillance.

Au Docteur Noël Boussard, pour son accueil chaleureux et bienveillant.

Aux équipes du département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent de l'Institut Gustave Roussy, et en particulier :

Au Docteur Dominique Valteau-Couanet. Merci de m'avoir ouvert les portes de votre service avec autant de bienveillance. Ces 6 mois ont été parmi les meilleurs de mon internat, j'ai énormément appris. Merci pour votre soutien pour mon post-internat.

Au Docteur Brice Fresneau. Merci d'avoir accepté d'encadrer mon mémoire, et de m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet.

A Charles, Manon, Marie, Giada, et Sonia. Ce semestre parisien aurait été vraiment moins drôle sans vous !

A l'équipe d'Onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nantes, qui a accepté de m'accueillir, et que je suis ravie et impatiente de rejoindre.

Au Docteur Werner, sans l'aide duquel la pédiatrie ne m'aurait jamais été accessible.

A mes co-internes, et en particulier :

A Loriane, pour ces trois semestres pas toujours faciles, mais ponctués de bonne soirées, passés ensemble.

A Lucile. Ce semestre en onco avec toi a été un réel plaisir, et j'ai été heureuse de te voir prendre de l'assurance petit à petit (un coup de fil par jour max ! ☺).

A Isis, Simon, Emilie, Thibaut, François N., et Mathilde, un bout de l'équipe du premier, soudée dans l'adversité ;) !

A Claire, Jérémy et François B., pour le soutien mutuel indispensable pendant ce dernier semestre.

A Lucie-Marie (même si tu étais ma chef de clinique), pour ton soutien et ta complicité lors de ce dernier semestre de réa. J'espère que tu seras heureuse sur ton île.

A ma famille,

A ma maman,

Avant tout et surtout. J'ai le droit de le dire maintenant, ma plus grande crainte était que tu ne sois pas là aujourd'hui. Je n'en serais jamais arrivée la sans toi, sans ton aide, ta douce exigence, ton soutien, ton amour et ta confiance indéfectibles (et aussi il faut le dire ton « assistance matérielle » quotidienne pendant ces 30 dernières années mais je sais, « ça durera pas toute la vie hein »). Je n'aurais jamais assez de mots pour te dire à quel point je suis fière de toi, et à quel point j'ai de la chance que tu sois ma maman. Je suis admirative de ta force, de ce que tu as surmonté, et de ce que tu fais pour nous trois. Je sais d'où vient notre détermination. Merci de l'éducation que tu m'as donnée et de la manière dont tu m'as appris à regarder le monde (même si je n'ai pas ton idéalisme ni ta confiance dans le genre humain). Ce que je suis aujourd'hui, je te le dois. Je n'aurai jamais assez de temps pour te remercier et pour te rendre tout ce que tu me donnes. Je t'aime Mam'.

A ma sœur,

Merci de n'avoir jamais douté de moi, même si on n'a pas toujours été d'accord sur tout, et même si tu as du mal à supporter mes histoires d'enfants malades et moi tes histoires de vaches malades. Je suis admirative de ton énergie et de ta détermination (ton entêtement ? ;) à réussir tout ce que tu entreprends. Je suis fière de toi et de la femme que tu es devenue, gentille, généreuse et intelligente. Prends confiance en toi et ne renonce pas à tes projets. Et promis, un jour, j'arriverai à t'apprendre à ne rien faire ☺. Je t'aime grosse.

A mon frère,

Merci pour ton soutien au quotidien pendant ces longues années études, et surtout les 6 dernières que nous avons finalement vécues ensemble. Je sais les difficultés que tu as surmontées, et ça me rend encore plus fière de toi et de ce que tu as accompli. Je suis heureuse de te voir enfin heureux et épanoui. Tu es honnête, gentil, intelligent, (bon, un peu toqué aussi, mais ce n'est pas moi qui vais t'en vouloir ;), et tu seras un bon docteur. Je t'aime mon cœur.

A ma mamie,

Merci pour ton amour, ton soutien et ta confiance sans limites (c'est bien parce que tu pensais à nous à chaque fois qu'on a toujours réussi, non ? ;)). Je suis fière d'avoir une mamie comme toi, intelligente, cultivée, qui a appris seule et qui a transmis sa force (et son entêtement un petit peu aussi) aux autres femmes de la famille. Tu as toujours suivi attentivement tout ce que j'ai fait, et je suis heureuse que tu sois de nouveau à mes côtés cette fois-ci. Je t'aime.

A mes amis,

A Camille,

Tu as quitté à contre cœur ton Sud, mais ça m'a permis de rencontrer une personne douce, discrète, gentille, attentive et généreuse, et de trouver une vraie amie. J'admire ta volonté à toute épreuve, l'énergie que tu as dépensée et les sacrifices que tu as faits pour en arriver là. Tu mérites la suite, et je suis sincèrement heureuse pour toi. Merci pour ta présence et ton soutien au quotidien, quelle que soit la situation. C'est plus facile la vie quand tu es là, et je mesure la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés depuis plusieurs années maintenant. Et surtout, je sais que ce n'est pas fini, et je me réjouis de tous les autres bons moments à venir 😊.

A Géraldine,

Tu le sais, je suis admirative de ton parcours et de la volonté dont tu as fait preuve pour devenir pédiatre, et je suis heureuse que tu y parviennes. Nous ne sommes pas d'accord sur tout (et surtout pas sur tout le monde ;)), mais je te remercie de ton écoute et de ta présence attentives et bienveillantes. Je suis heureuse de te compter parmi mes amies 😊.

A Giselle,

Ta gentillesse n'a d'égale que ta patience avec les patients. Je ne vois pas le monde avec les mêmes yeux que toi, mais je suis d'autant plus heureuse de t'avoir rencontrée. Merci d'être là, avec Géraldine, depuis le premier étage, dans les bons comme dans les mauvais moments.

A Antoine.

A Marie,

Tu n'aimes pas les débordements, alors je vais faire simple 😊. Les quinze dernières années n'auront pas suffi à nous séparer malgré tout, alors je pense que maintenant ce n'est plus la peine d'essayer... Merci d'être toujours là pour moi, je sais exactement tout ce que je te dois. Merci d'avoir fait Livia, ce petit rayon de soleil, et merci de faire en sorte qu'elle ne m'oublie pas. Tu sais que tu (vous) es (êtes) parmi les quelques personnes les plus importantes, et je suis là, quelle que soit la distance qui nous sépare.

A Nicolas,

L'homme des « on va faire avec » et des « t'inquiètes pas, on va trouver une solution », celui qui n'est pas parti, ni après avoir compris qui j'étais, ni après l'inter-CHU, ni après ce travail. J'ai de la chance de t'avoir rencontré. Merci de me suivre, au sens propre comme au figuré. Merci pour ton soutien sans faille et pour ton aide, dans ce travail et dans le reste. Merci d'être à mes côtés chaque jour et de rendre ma vie plus douce. Avec toi, je n'ai pas peur (ou presque pas.....). Le plus longtemps possible, dac' ?

SERMENT

« 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 sont 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 ».

TABLE DES MATIÈRES

1	PRESENTATION DU SUJET	24
1.1	LA PUBERTE	25
1.1.1	<i>La puberté normale</i>	25
1.1.2	<i>Les troubles endocriniens gonadiques : définitions (5,6)</i>	27
1.2	GENERALITES SUR LES SEQUELLES A LONG TERME DES TRAITEMENTS POUR CANCER DANS L'ENFANCE	28
1.3	SEQUELLES ENDOCRINIENNES DES TRAITEMENTS POUR CANCER DANS L'ENFANCE : TRAITEMENTS IMPLIQUES ET FACTEURS DE RISQUE	29
1.3.1	<i>Complications endocriniennes gonadiques</i>	30
1.3.2	<i>Complications endocriniennes non gonadiques</i>	32
1.4	GENERALITES SUR L'ALLOGREFFE PEDIATRIQUE.....	33
1.4.1	<i>Indications (27)</i>	33
1.4.2	<i>Le donneur et le greffon (27,29,30)</i>	35
1.4.3	<i>Le conditionnement (31)</i>	35
1.5	COMPLICATIONS A LONG TERME DE L'ALLOGREFFE PEDIATRIQUE.....	37
1.5.1	<i>Généralités et rôle de l'âge</i>	37
1.5.2	<i>Complications non endocriniennes</i>	38
1.5.3	<i>Complications endocriniennes</i>	40
2	ARTICLE SCIENTIFIQUE	44
2.1	ABSTRACT.....	46
2.2	INTRODUCTION	47
2.3	PATIENTS AND METHODS.....	47
2.3.1	<i>Inclusion criteria</i>	47
2.3.2	<i>Patient follow-up</i>	47
2.3.3	<i>Definitions (see supplementary Table)</i>	48
2.3.4	<i>Statistical analysis</i>	48
2.4	RESULTS	49
2.4.1	<i>Cohort description</i>	49
2.4.2	<i>Pubertal outcomes</i>	50
2.4.3	<i>Risk factors for pubertal complications</i>	50
2.5	DISCUSSION	51
2.6	CONCLUSION	54
2.7	TABLES AND FIGURES.....	56
2.8	REFERENCES	60
3	DISCUSSION	64
3.1	ROLE DE L'AGE.....	65
3.1.1	<i>Sur le développement pubertaire</i>	65
3.1.2	<i>Sur la fonction gonadique à l'âge adulte</i>	66
3.2	ROLE DU SEXE	67
3.2.1	<i>Sur le développement pubertaire</i>	67
3.2.2	<i>Sur la fonction gonadique à l'âge adulte</i>	67
3.3	ROLE DU CONDITIONNEMENT	68
3.3.1	<i>Sur le développement pubertaire</i>	68
3.3.2	<i>Sur la fonction gonadique à l'âge adulte</i>	70
3.3.3	<i>Comparaison avec les conditionnements non myéloablatifs</i>	71
3.4	ROLE DE LA MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HOTE	71
3.5	MARQUEURS BIOLOGIQUES.....	72
3.6	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	72
4	BIBLIOGRAPHIE	75

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BMTSS : Bone Marrow Transplant Survivor Study

CCSS : Childhood Cancer Survivor Study

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

FSH : Follicule Stimulating Hormone

GH : Growth Hormone

GnRH : Gonadotrophine-Releasing Hormone

GVH : Réaction du Greffon contre l'Hôte

HLA : Human Leucocyte Antigen

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myéloblastique

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LMMJ : Leucémie Myélo-Monocytaire Juvénile

LH : Lutenizing Hormone

MRD : Minimal Residual Disease

RC1 : Première Rémission Complète

RC2 : Deuxième Rémission Complète

TBI : Total Body Irradiation

1 PRESENTATION DU SUJET

1.1 La puberté

1.1.1 La puberté normale

1.1.1.1 *Définition (1)*

La puberté désigne l'ensemble des phénomènes physiques et psychiques qui définissent le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte, aboutissant à l'acquisition de la taille définitive et de la fonction de reproduction. Cliniquement, elle se caractérise par une accélération de la vitesse de croissance, et par l'apparition des caractères sexuels secondaires (pilosité pubienne et axillaire, développement des seins chez la fille, augmentation du volume testiculaire et de la taille de la verge chez le garçon, en 5 stades définis par la classification de Tanner, du stade 1 (pré-pubère) au stade 5 (adulte).

Chez la fille, le premier signe de développement pubertaire correspond à l'apparition du bourgeon mammaire. Il survient en moyenne à l'âge de 10.5 ans, et est considéré comme physiologique entre 8 et 13 ans. Les premières règles (ménarche) apparaissent classiquement 2 à 2.5 ans après l'apparition du bourgeon mammaire. Chez le garçon, le premier signe de développement pubertaire correspond à l'augmentation du volume testiculaire au-delà de 4 ml (ou 25 mm). Il survient en moyenne à l'âge de 11.5 ans et est considéré comme physiologique entre 9.5 et 14 ans.

1.1.1.2 L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique

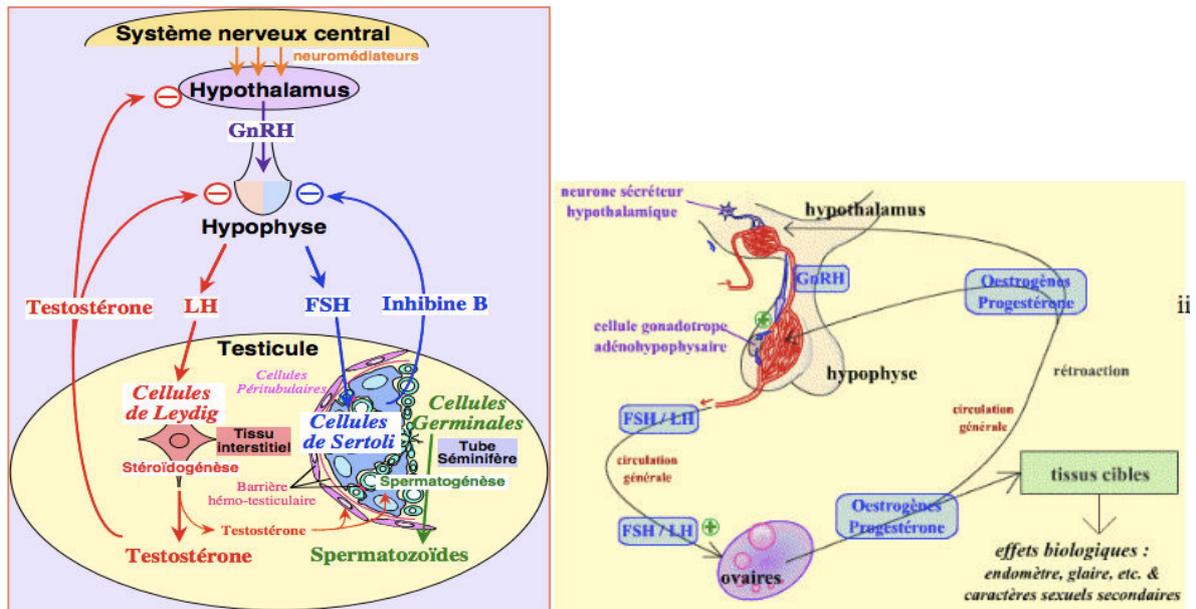


Figure 1: Représentation schématique du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez le garçon et chez la fille <http://aigm.asso.fr/wp/wp-content/upload/2012/12/laxe-HH-testiculaire-1.pdf> / <http://m.20-bal.com/doc/17739/index.html>

On distingue la fonction endocrine, à l'origine de la production des hormones sexuelles et impliquée notamment dans l'initiation de la puberté, et la fonction exocrine, assurée par les cellules germinales, et à l'origine de la production des gamètes et donc impliquée dans la fertilité. Schématiquement : l'hypothalamus produit la GnRH qui stimule la production hypophysaire des gonadotrophines FSH et LH, qui elles-mêmes agissent sur les gonades. Chez le garçon, la LH agit sur les cellules de Leydig pour stimuler la production de testostérone, et la FSH agit sur les cellules de Sertoli pour induire la spermatogénèse. Chez la fille, FSH et LH agissent sur l'ovaire pour induire la production d'œstrogènes et de progestérone, à l'origine de l'acquisition et du maintien des caractères sexuels secondaires d'une part, et de l'ovulation à partir de la réserve folliculaire présente dès la naissance d'autre part. Chez les filles, la production d'hormones sexuelles impose donc la présence de cellules germinales (de follicules primordiaux), et donc l'intégrité des gonades, les fonctions endocrines et exocrines sont de fait liées. A l'inverse, chez le garçon, les fonctions endocrines et exocrines sont distinctes, assurées respectivement par les cellules de Leydig et les cellules de Sertoli (2,3). Ces spécificités expliquent en partie les différences de toxicité gonadique des traitements anti-cancéreux entre les 2 sexes que nous décrivons ci-après. Chez l'homme adulte, le compartiment sertolien représente 70 à 80% du volume testiculaire, celui-ci est donc corrélé à la fonction sertolienne. De fait, une insuffisance sertolienne, et donc un possible défaut de

spermatogénèse, peut être évaluée cliniquement sur la base de la mesure du volume testiculaire (4).

L'initiation de la puberté est le résultat de l'activation de cet axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, et impose l'intégrité de l'ensemble de cet axe, lequel est susceptible d'être atteint à chaque niveau par les traitements utilisés dans la prise en charge des cancers de l'enfant (3).

1.1.2 Les troubles endocriniens gonadiques : définitions (5,6)

Puberté précoce : apparition des caractères sexuels secondaires (augmentation du volume testiculaire > 4 ml ou > 25 mm chez le garçon, développement du bourgeon mammaire chez la fille) avant 9 ans chez le garçon et avant 8 ans chez la fille.

Retard pubertaire : absence d'apparition des caractères sexuels secondaires (augmentation du volume testiculaire > 4 ml ou > 25 mm chez le garçon, développement du bourgeon mammaire chez la fille) après 14 ans révolus chez le garçon et 13 ans révolus chez la fille.

Hypogonadisme hypogonadotrope = hypogonadisme secondaire à une dysfonction hypothalamo-hypophysaire : un taux de testostérone ou d'œstradiol bas (en fonction des normes pour le stade pubertaire) associé à un taux de FSH < 15 UI/l et un taux de LH < 10 UI/l.

Hypogonadisme hypergonadotrope = hypogonadisme secondaire à une dysfonction gonadique : élévation du taux de FSH > 15 UI/l et/ou du taux de LH > 10 UI/l, associée à un taux de testostérone ou d'œstradiol bas (en fonction des normes pour le stade pubertaire). Chez l'homme, une élévation de la FSH et/ou une diminution du volume testiculaire traduit une insuffisance sertolienne, et doit faire craindre une altération de la spermatogénèse. Une élévation de la LH +/- associée à une testostéronémie < 3 ng/ml témoigne d'une insuffisance leydigienne.

Ménopause précoce ou insuffisance ovarienne prématurée : survenue avant l'âge de 40 ans d'une aménorrhée de > 4 mois associée à un taux de FSH élevé sur au moins 2 prélèvements distincts à quelques semaines d'intervalle.

Insuffisance ovarienne primitive : absence de développement des caractères sexuels secondaires associée à un taux de FSH élevé.

1.2 Généralités sur les séquelles à long terme des traitements pour cancer dans l'enfance

Chaque année en France, 2500 enfants et adolescents développent un cancer (2). Grâce aux progrès réalisés ces 50 dernières années dans la prise en charge des cancers pédiatriques, la survie à long terme de cette population est actuellement de 80% (2,7). Mais ces thérapeutiques sont également à l'origine de complications à long terme, qui peuvent se manifester plusieurs mois à années après la fin du traitement, dont la prévalence augmente avec les années, et qui exposent cette population à un sur-risque de morbi-mortalité par rapport à la population générale. En effet, selon les études considérées, on estime que 60 à plus de 90% des adultes traités pour un cancer dans l'enfance vont développer au moins une maladie chronique, et 20 à 80% une complication sévère susceptible de mettre en jeu leur pronostic vital (8–10). Selon les données de la CCSS (*Childhood Cancer Survivor Study*), à l'âge de 50 ans, 53.6% des survivants d'un cancer dans l'enfance auront développé une pathologie sévère ayant entraîné un handicap, une mise en jeu du pronostic vital, voire le décès, contre 19.8% des individus de même âge et de même sexe en population générale. Parmi les sujets atteignant l'âge de 35 ans sans complications, 25.9% développeront une pathologie sévère dans les 10 ans, contre 6% des individus en population générale (8). La mortalité à plus de 5 ans du diagnostic est liée principalement à la rechute du premier cancer, et aux toxicités pulmonaire et cardiaque des traitements (7,11). Elle est estimée à 10 ans toutes causes confondues à 8.8%-10.6%, les cancers (primitif ou secondaires) étant impliqués dans près de 75% des cas (12).

Ces séquelles à long terme des cancers pédiatriques intéressent des domaines très vastes tels que la croissance et le développement, les fonctions cardiaque, respiratoire, endocrinienne, sensorielle, la fertilité, la survenue de seconds cancers, la santé mentale ou encore la qualité de vie. Tous les patients traités pour un cancer dans l'enfance ne présentent pas tous un risque équivalent de développer des complications à l'âge adulte, du fait de l'existence de facteurs de risque auxquels l'exposition est variable. Ces facteurs de risque sont à prendre en compte pour établir le suivi adapté à chaque patient, et peuvent être classés comme suit :

- Facteurs liés à la tumeur : localisation, effets directs sur les tissus avoisinants, dysfonction d'organe induite
- Facteurs liés au traitement : radiothérapie (dose totale, fractionnement, volume irradié, type d'irradiation), chimiothérapie (drogues utilisées, dose-intensité, dose

cumulée), chirurgie, auto ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et ses complications

- Facteurs liés au patient : sexe, âge au diagnostic, syndrome de prédisposition génétique, comorbidités

La reconnaissance de ces complications et de ces facteurs de risque - permise par la multiplication des cohortes de suivi à long terme à l'échelle internationale - parallèlement aux progrès thérapeutiques faits (meilleure compréhension de la biologie des cancers, modification des techniques d'irradiation, amélioration des soins de supports, etc.) a engendré une adaptation des protocoles de traitement, avec comme objectif d'adopter une approche thérapeutique adaptée au risque, défini sur la base de multiples critères cliniques, biologiques, et de plus en plus souvent génétiques. Ainsi, par exemple, entre 1970 et 1999, la diminution des indications de radiothérapie et des doses utilisées dans le traitement des cancers pédiatriques a permis une diminution significative du risque de développement d'un second cancer (13). Ainsi, dans les cohortes de suivi les plus récentes, les complications tardives des traitements susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital sont devenues plus rares, et la mortalité globale décroît régulièrement (7). Cependant, deux nuances peuvent être apportées à ces constatations : premièrement, si les complications à long terme des traitements ne mettent plus nécessairement en jeu le pronostic vital des patients, elles restent source d'altération de la qualité de vie via notamment les séquelles endocriniennes, musculo-squelettiques, et neurologiques ; deuxièmement, cette décroissance dans l'intensité des traitements n'est pas ou peu applicable pour les patients dont la maladie requiert des thérapeutiques intensives multimodales, et en particulier le recours à l'allogreffe de CSH.

1.3 Séquelles endocriniennes des traitements pour cancer dans l'enfance : traitements impliqués et facteurs de risque

Près de 40% des adultes survivant d'un cancer dans l'enfance présentent des séquelles endocriniennes, en rapport avec le cancer primitif, la chirurgie, la radiothérapie, ou la chimiothérapie, avec comme principaux facteurs de risque l'âge au traitement, le temps écoulé depuis le traitement, et le sexe (14).

1.3.1 Complications endocriniennes gonadiques

1.3.1.1 Chimiothérapie : rôle des agents alkylants

Parmi les drogues utilisées dans le traitement des cancers de l'enfant, les agents alkylants sont connus pour être particulièrement gonadotoxiques (2). Les facteurs qui influencent le risque d'atteinte gonadique sont : la dose cumulée d'alkylants reçue, la nature de l'agent alkylant utilisé, la durée de traitement, l'âge de l'enfant et le sexe.

Les agents alkylants considérés comme les plus gonadotoxiques sont notamment le Busulfan, la Procarbazine (15), et le Cyclophosphamide avec pour ces deux dernières drogues lorsqu'elles sont administrées dans l'enfance, une azoospermie définitive chez 90% des hommes adultes, et une ménopause précoce avant l'âge de 30 ans chez 5 à 25% des femmes (16).

Chez le garçon, la fonction leydigienne est le plus souvent préservée, permettant l'initiation spontanée de la puberté et une sécrétion de testostérone normale. La fonction sertolienne, et donc la fertilité, est quant à elle altérée au-delà d'une dose cumulée de Cyclophosphamide $> 5 \text{ g/m}^2$ et/ou un traitement de > 3 mois comportant une association d'agents alkylants (2). Chez le patient pubère, une azoospermie est observée dans la majorité des cas au-delà de 300 mg/kg de Cyclophosphamide (17,18).

Chez la fille, les agents alkylants induisent une déplétion du stock folliculaire. La production hormonale ovarienne étant liée à la maturation des follicules primordiaux, ils ont donc à la fois un impact sur le statut hormonal et sur la fertilité (19). En général, les filles maintiennent une fonction ovarienne jusqu'à des doses d'agents alkylants supérieures aux garçons. Cependant, l'absence d'initiation spontanée de la puberté est plus fréquemment constatée chez les filles que chez les garçons (3), et chez les filles pubères les cas de ménopause précoce ou d'infertilité sont fréquents (14). La dose cumulée de Cyclophosphamide retenue dans la littérature au-delà de laquelle il existe un risque élevé de toxicité gonadique est donc de 5 g/m^2 pour les 2 sexes (2,14,20).

Le statut pré-pubère au moment du traitement ne protège pas de l'atteinte gonadique chez le garçon (2). A l'inverse, du fait de l'existence de la réserve ovarienne folliculaire à l'état quiescent, le statut pré-pubère confère une résistance à la toxicité gonadique des agents alkylants aux petites filles par rapports aux adolescentes pubères et aux femmes adultes (19). A titre d'exemple, une dose de Cyclophosphamide de 25 à 30 g/m^2 administrée à une fille pré-

pubère conduit à une gonadotoxicité équivalente à une dose de 9 g/m² administrée à une femme âgée de 30 à 39 ans (17).

1.3.1.2 Radiothérapie

Irradiation gonadique

L'irradiation gonadique induit une atteinte des cellules germinales dans les 2 sexes, les cellules de Sertoli étant cependant plus sensibles que les follicules primordiaux, avec comme principaux facteurs de risque : l'âge, la dose totale, et le fractionnement (3).

Chez le garçon, de même que ce que l'on observait avec la chimiothérapie, les cellules de Leydig sont plus résistantes aux effets délétères de l'irradiation testiculaire que les cellules de Sertoli (21). La production de spermatozoïdes est réduite de façon dose-dépendante, avec une azoospermie définitive au-delà de 3 Gy chez l'adulte (2). Chez l'adulte, une dose > 14 Gy induira une élévation du taux de LH chez 50% des patients, tandis qu'une dose de 33 Gy sera à l'origine d'une diminution du taux de testostérone dans 50% des cas (22). A la différence de ce que l'on observe chez la fille, le testicule pré-pubère semble plus vulnérable à l'irradiation que le testicule pubère (3,22,23). En effet, chez le garçon pré-pubère, une irradiation testiculaire fractionnée < 12 Gy permet classiquement une production de testostérone, et donc une puberté normale, alors qu'une dose aux testicules > 24 Gy induira une atteinte des cellules de Leydig et donc une insuffisance gonadique complète (2,18,22).

Classiquement, il est décrit qu'une irradiation à 4 Gy détruit 50% des ovocytes (5,21). Chez la fille, de même que ce que l'on observait avec les agents alkylants, le statut pré-pubère confère une meilleure résistance ovarienne à l'irradiation. Classiquement, chez une fille pré-pubère, une irradiation pelvienne > 20 Gy induit une insuffisance ovarienne définitive, et l'initiation spontanée d'une puberté n'est pas possible (2,5). Chez une fille pubère, une irradiation > 10 Gy sur les ovaires expose à un risque très élevé d'insuffisance gonadique, d'autant plus si elle est associée à une chimiothérapie comportant des agents alkylants à forte dose.

Irradiation cérébrale ou cranio-spinale

Le risque de dysfonction gonadique consécutive à une irradiation de la région hypothalamo-hypophysaire est fonction : du volume irradié, de la dose reçue, du fractionnement, et de l'âge au traitement. Une puberté précoce peut-être observée pour une irradiation de 18 à 24 Gy (2), avec comme principaux facteurs de risque le sexe féminin et le

jeune âge (14,24). Pour une irradiation à 25 Gy (irradiation cranio-spinale des Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) en prophylaxie neuro-méningée), les enfants traités avant 7 ans présentent classiquement leur puberté à l'âge normal, alors que ceux traités après 7 ans n'initient pas spontanément leur puberté (3). De même, une absence de puberté spontanée en rapport avec un hypogonadisme hypogonadotrope est constaté au-delà de 30 à 40 Gy (doses utilisées dans le traitement des tumeurs cérébrales) (2,14).

1.3.1.3 Thérapeutiques multimodales

Lorsque des thérapies combinées incluant des agents alkylants et une irradiation hypothalamo-hypophysaire ou gonadique sont employées, on observe classiquement une altération des fonctions sertolienne et leydigienne chez le garçon, et le risque d'insuffisance ovarienne primitive ou de ménopause précoce est significatif chez la fille (2).

1.3.2 Complications endocriniennes non gonadiques

1.3.2.1 Chimiothérapie

Les anti-métabolites (en particulier le méthotrexate) et la corticothérapie sont pourvoyeurs d'ostéoporose (14). L'exposition aux sels de platine prédispose au développement d'une dyslipidémie, de façon d'autant plus fréquente qu'il existe un déficit en GH associé (14).

1.3.2.2 Radiothérapie

Irradiation cérébrale

Au sein de l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'axe somatotrope est le plus sensible, puisqu'il peut être affecté à partir de doses d'irradiation de 18 Gy. Le déficit en GH et la petite taille à l'âge adulte sont donc des complications fréquemment observées dans les suites d'une irradiation cérébrale (14,25). A contrario, l'hypothyroïdie centrale, le déficit corticotrope et l'hyperprolactinémie ne sont observés classiquement que pour des doses excédant les 40 Gy (14). Encore une fois, l'âge est facteur de risque majeur : plus l'enfant est jeune, plus les effets délétères sur l'axe hypothalamo-hypophysaire sont importants.

La radiothérapie cérébrale prédispose également de manière indépendante à la survenue d'une obésité et/ou d'un syndrome métabolique, avec un risque majoré lorsqu'il existe une hypothyroïdie centrale et/ou un déficit en GH associé (14). Les principaux facteurs de risque sont de nouveau : l'âge (< 4 ans) au moment du traitement, le sexe féminin, et une dose d'irradiation > 18 Gy (14,26).

Irradiation thyroïdienne

Au-delà de 10 Gy sur la région thyroïdienne, une hypothyroïdie peut être observée, et une irradiation à une dose > 25 Gy prédispose à la survenue de nodules thyroïdiens (14,21).

1.4 Généralités sur l'allogreffe pédiatrique

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une thérapie cellulaire consistant schématiquement à « remplacer » une moelle osseuse malade ou défaillante par une hématopoïèse saine issue d'un donneur, laquelle s'accompagne également d'une reconstitution immunologique avec l'acquisition d'un nouveau répertoire lymphocytaire T (27,28).

Il s'agit d'une thérapeutique lourde, avec un risque élevé de morbi-mortalité iatrogène, en phase aiguë (que nous n'aborderons pas ici), et à long terme. En pédiatrie, des modifications successives des protocoles de conditionnement et des restrictions successives des indications ont été faites ces 30 dernières années afin de limiter la fréquence et la gravité des séquelles à long terme de cette thérapeutique.

1.4.1 Indications (27)

1.4.1.1 Les hémopathies malignes

Les leucémies aiguës, lymphoblastiques (LAL) et myéloblastiques (LAM) représentent actuellement environ 50% des indications d'allogreffe en pédiatrie. Ces indications ont évolué au cours des 30 dernières années avec l'amélioration de la compréhension de la biologie et de la génétique tumorale de la cellule leucémique qui a permis l'identification de nouveaux facteurs de risque de mauvais pronostic, prédictifs de la rechute, venus s'ajouter aux facteurs pronostiques déjà connus. Des stratégies thérapeutiques d'intensité adaptée de plus en plus finement au niveau de risque ont ainsi été établies. Notamment, les progrès de la cytogénétique et la biologie moléculaire ont permis d'établir la notion de « maladie résiduelle » (MRD). L'étude de la MRD permet une évaluation individuelle de la réponse au traitement, une prédiction précoce de la rechute, et donc une adaptation de l'intensité du traitement à la réponse. De même, il est établi que la présence de certaines translocations chromosomiques est associée à un pronostic péjoratif.

Pour les LAL, les critères de mauvais pronostic sont avant tout cliniques, biologiques et caryotypiques : l'âge au diagnostic, le phénotype B ou T, l'existence d'une atteinte du système

nerveux central, la leucocytose, la réponse à la préphase (ou corticosensibilité), la réponse en fin d'induction (ou chimiosensibilité), la ploïdie, et la présence de certaines translocations chromosomiques récurrentes. Ainsi, à titre d'exemple, dans le protocole FRALLE 2000, étaient greffés tous les patients porteurs d'une LAL T en première rémission complète (RC1) corticorésistante et chimiorésistante, ou d'une LAL B hyperleucocytaire chimiorésistante, avec une translocation de mauvais pronostic. Dans le protocole actuel CALLF-01, les indications de greffe en RC1 sont réduites aux patients présentant des critères cliniques de haut risque associés à une cytogénétique très défavorable, ou en cas de mauvaise réponse au traitement évaluée sur l'étude de la MRD à différentes étapes du protocole thérapeutique. Pour les LAL en deuxième rémission complète (RC2), qui étaient par le passé greffées systématiquement en cas d'obtention d'une réponse à la chimiothérapie de ré-induction, les indications ne sont aujourd'hui plus systématiques et sont fonction du délai de la rechute, de la localisation de la rechute, et de la MRD en fin de ré-induction.

Pour les LAM en RC1, dans le protocole ELAM02, tous les enfants étaient greffés systématiquement dès lors qu'il existait un donneur géno-identique, sauf ceux pour lesquels la translocation t(8:21) était présente dans les blastes. Dans le futur protocole MyChild, le niveau de risque sera établi en fonction de critères cytogénétiques et moléculaires : les patients du groupe de risque standard seront exclus du programme de greffe en RC1, ceux du groupe de haut risque seront systématiquement greffés, et ceux du groupe de risque intermédiaire seront greffés ou non selon l'évolution de la MRD. En RC2, en cas d'obtention d'une nouvelle rémission, l'indication de greffe reste systématique.

Les indications de greffe dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) ont considérablement diminué depuis l'emploi systématique des anti-tyrosine kinases. Enfin, dans la leucémie myélo-monocytaire juvénile (LMMJ), l'allogreffe reste le seul traitement potentiellement curatif existant.

1.4.1.2 Les hémopathies non malignes

Il s'agit :

- des aplasies médullaires, constitutionnelles (anémie de Fanconi, anémie de Blackfan-Diamond, Dyskératose congénitale, etc.) et idiopathiques
- des hémoglobinopathies sévères : β -thalassémie majeure et drépanocytose homozygote avec complications vasculaires. En France, l'indication de greffe est consensuellement retenue en cas de l'existence d'un donneur géno-identique.

1.4.1.3 Les autres indications

Elles correspondent principalement chez l'enfant aux maladies métaboliques de surcharge, et aux déficits immunitaires primitifs.

Les indications varient en fonction de l'âge : chez les enfants de 0 à 5 ans, l'allogreffe est réalisée en traitement d'une pathologie non maligne, tels qu'un déficit immunitaire primitif ou une aplasie médullaire constitutionnelle, dans 1/3 des cas. A l'inverse, dans la population des 11-18 ans, l'indication de greffe est posée dans 80% des cas devant une hémopathie maligne (rapport annuel Registre France Greffe de Moelle, Agence de la Biomédecine).

1.4.2 Le donneur et le greffon (27,29,30)

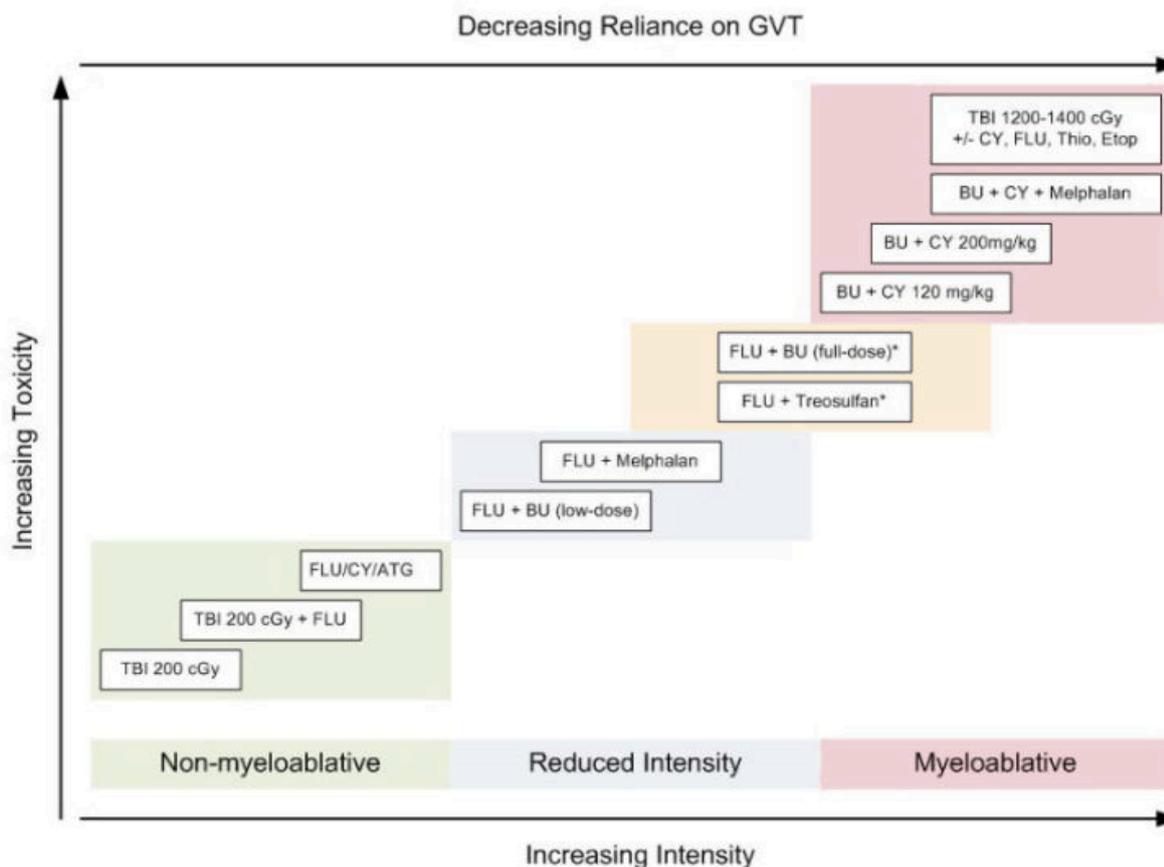
L'allogreffe de CSH impose une compatibilité « absolue » dans le système HLA entre le donneur et le receveur. On distingue ainsi les greffes dites HLA-identiques - où la compatibilité dans le système HLA est de 100%, et où le donneur peut être un membre de la fratrie ou être non apparenté -, des greffes non HLA identiques (ou mismatchées) – où un donneur imparfaitement compatible est choisi, et qui sont associées à une augmentation de la fréquence des complications immunologiques aiguës post-greffe, et donc à la nécessité d'intensifier le traitement immunosuppresseur. Enfin, il existe également des greffes dites haplo-identiques où la compatibilité dans le système HLA est de 50%, avec un donneur parental.

Les CSH peuvent provenir de la moelle osseuse ou du sang périphérique d'un donneur, ou d'une unité de sang placentaire.

1.4.3 Le conditionnement (31)

Il est basé sur une chimiothérapie associée ou non à une radiothérapie. En fonction des associations utilisées et/ou de l'intensité de l'irradiation, on distingue les conditionnements dits myéloablatifs et non myéloablatifs.

Classification of Pediatric Conditioning Regimens



ATG = Antithymocyte globulin
BU = Busulfan
cGy = Centigray

CY = Cyclophosphamide
Etop = Etoposide
FLU = Fludarabine

GVT = Graft-versus-tumor effect
TBI = Total-body irradiation
Thio = Thiotepa

* These two regimens have been associated with lower rates of transplant-related mortality compared with standard myeloablative approaches and are often referred to as reduced toxicity myeloablative regimens.

Figure 2: Intensité du conditionnement en fonction des associations https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84260/#CDR000070000_101_32

Les conditionnements non myéloablatifs ont essentiellement pour but d'induire une immunosuppression (ou lymphodéplétion) et permettre la prise de greffe. Leurs toxicités aiguë et tardive sont nettement inférieures à celles des conditionnements non myéloblatifs, les 20 dernières années ont donc vu leur avènement dans la greffe adulte. Cependant, chez l'enfant, ils n'ont pas fait la preuve d'une efficacité équivalente à celle des conditionnements méyloablatifs dans la prise en charge des hémopathies malignes notamment, du fait d'une incidence supérieure de rechutes. Leur usage reste donc limité essentiellement aux pathologies non malignes, et lorsque le risque de rejet n'est pas élevé (aplasies médullaires par exemple), et aux enfants avec des comorbidités contre-indiquant le recours à un conditionnement myéloablatif (enfants trisomiques 21 par exemple).

L'objectif des conditionnements myéloablatifs est double : avoir un effet immunosuppresseur, pour limiter le risque de rejet du greffon, et avoir un effet anti-tumoral/myéloablatif, pour détruire la MO malade et d'éventuelles cellules tumorales résiduelles persistantes. Il existe 2 principales stratégies myéloablatives, qui peuvent être associées diversement à d'autres drogues en fonction des protocoles : l'irradiation corporelle totale (TBI) à une dose > 8 Gy et le Busulfan à une dose supérieure à 16 mg/kg. En pédiatrie, les conditionnements employant le Busulfan sont classiquement utilisés dans les pathologies non malignes et dans les LAM. Historiquement, la TBI à la dose 12 Gy était utilisée systématiquement dans les LAL, afin d'effectuer dans le même temps la prophylaxie de la rechute neuro-méningée, le Busulfan ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique. Cependant, comme nous allons le voir ci-après, le suivi à long terme des enfants allogreffés a montré une plus grande fréquence et une plus grande sévérité des complications tardives après TBI. L'objectif serait donc de pouvoir éviter le recours à la TBI, sans occasionner une augmentation du taux de rechutes, notamment neuro-méningées, post-greffe. Le protocole actuel de greffe des LAL de l'enfant, baptisé FORUM (For Omitting Radiotherapy Under Majority Age), vise donc à évaluer l'efficacité de l'association Busulfan-Fludarabine-Thiotepa (qui passe la barrière hémato-encéphalique) par rapport à celle de l'association TBI 12 Gy-VP16.

1.5 Complications à long terme de l'allogreffe pédiatrique

1.5.1 Généralités et rôle de l'âge

Selon les données de la cohorte L.E.A, 90.2% des adultes survivant d'une allogreffe réalisée dans l'enfance en traitement d'une leucémie aiguë développent au moins une complication à long terme (avec un nombre moyen de 3.3 complications), contre 70% des adultes survivant d'une leucémie aiguë dans l'enfance traitée par chimiothérapie seule (9). Dans cette population, le risque de complications est particulièrement augmenté, puisque les odd ratios, en comparaison au groupe des patients traités par chimiothérapie seule varient de 4.1 (pour le retard de croissance) à 29.8 (pour l'hypothyroïdie) en fonction de la pathologie considérée (9).

Dans la cohorte BMTSS (*Bone Marrow Transplant Survivor Study*) (33) qui évalue l'état de santé à 2 ans d'une allogreffe, 38.2% des patients présentent au moins une complication et 24% au moins deux complications.

Les adultes allogreffés dans l'enfance sont également exposés à un sur-risque de décès, dont les causes peuvent être multiples. Après une greffe HLA-identique, la mortalité à 5 ans liée à la greffe est estimée à 20% pour les patients ayant présenté une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) chronique et à 5% pour les patients n'ayant pas présenté de GVH (34).

Le jeune âge à la greffe constitue un facteur de risque de complications à long terme. Dans une étude menée en 2016 sur 297 enfants allogreffés avant l'âge de 3 ans, l'incidence cumulée de complications à long terme était de 30%, 52%, 66%, et 72% à 5, 10, 15 et 20 ans de la greffe respectivement, dont 25% de séquelles tardives considérées comme sévères (35). Les incidences cumulées à 20 ans de dysfonction thyroïdienne et de séquelles neurocognitives étaient de 44% et 35% respectivement. Parmi les patients présentant une atteinte neurocognitive sévère, 47% avaient reçu un conditionnement par TBI. Enfin, 8% des patients avaient développé un cancer secondaire, avec un délai médian de 10.3 ans. Selon les données des enfants allogreffés de MO pour une leucémie diagnostiquée avant l'âge de 1 an de la cohorte L.E.A (36), le retard de croissance, le surpoids, et l'hypothyroïdie sont significativement plus fréquents chez les enfants diagnostiqués avant l'âge de 6 mois.

Plus l'enfant est jeune, plus les conséquences d'un conditionnement par TBI sont importantes. Dans une étude menée chez 81 enfants allogreffés avant l'âge de 3 ans (37), dont 19 après conditionnement par TBI, des complications tardives sont retrouvées dans plus de 50% des cas. Parmi les enfants ayant reçu un conditionnement par TBI : 91.7% ont présenté un déficit en GH, 35.7% une hypothyroïdie, et 85% des séquelles neurocognitives. Une autre étude portant sur 42 enfants ayant reçu de la TBI, dont 9 âgés de < 3 ans, retrouvait une insuffisance gonadique chez 78% des garçons et 37% des filles, un syndrome restrictif pulmonaire et une cataracte chez 74% et 78% des enfants respectivement (38).

Des séquelles tardives sévères sont également fréquentes après un conditionnement par Busulfan. Dans une étude menée chez 102 enfants âgés de moins de 2 ans à la greffe, 98%, 83.3% et 64.7% des survivants présentaient au moins 1, 2 ou 3 complications à long terme respectivement, avec des problèmes dentaires, une petite taille, et des troubles cognitifs dans 92.2%, 55.9% et 53.6% des cas respectivement (39).

1.5.2 Complications non endocriniennes

En 2011, la conférence de consensus internationale NCI/NHLBI sur les séquelles à long terme de l'allogreffe pédiatrique a décrit les effets secondaires tardifs suivants (40):

- Altérations des fonctions gastro-intestinale, hépatobiliaire, et pancréatique, constatées chez 16% des allogreffés versus 9% des sujets de même âge et de même sexe en population la générale ($p=0.002$) dans la cohorte BMTSS (33). Ces atteintes sont associées dans la majorité des cas à la GVH chronique (40).
- Maladies rénales chroniques. Une revue de la littérature recensant 28 études portant sur la fonction rénale de 9317 patients adultes et enfants allogreffés de MO retrouvait une maladie rénale chronique (définie comme un débit de filtration glomérulaire $< 24.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) chez en moyenne 16.6% (3.6%-89%) des patients dans la première année post-greffe, et l'incidence cumulée à 5 ans variait de 4.4 à 44.3% (41). Le type de conditionnement ne semblait pas constituer un facteur de risque.
- Pathologies cardiovasculaires. Les facteurs de risques identifiés sont un conditionnement par TBI ou par chimiothérapie haute dose comportant du Cyclophosphamide, un traitement par anthracyclines préalable, un terrain de drépanocytose (40,42). Les adultes allogreffés dans l'enfance présentent également un sur-risque de développer des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'HTA ou le diabète du fait de la TBI, des traitements immunosuppresseurs prolongés, ou encore d'une hypothyroïdie ou d'un déficit en GH associés. Le risque de décès d'origine cardiovasculaire chez ces patients est multiplié par 2 à 4 par rapport à la population générale (43). Une autre étude (42) a mis en évidence une probabilité de 11% +/- 3% de développer des complications cardiovasculaires chez ces patients.
- Pathologies pulmonaires chroniques (40), observées chez 15 à 40% des patients en fonction des études (34). L'atteinte la plus fréquente est la bronchiolite oblitérante. Un syndrome restrictif est fréquemment observé dans les 3 à 6 mois suivant une allogreffe conditionnée par TBI, mais est classiquement asymptomatique (34).

D'autres études ont permis de décrire d'autres complications à long terme de l'allogreffe pédiatrique :

- Complications osseuses (14), au premier rang desquelles l'ostéoporose/l'ostéopénie (incidence cumulée de 6.8% chez les patients greffés pour LAL versus 1.4% chez les patients traités par chimiothérapie seule, avec comme deux principaux facteurs de risque l'insuffisance gonadique et le sexe féminin (17,33,34,42)) et l'ostéonécrose aseptique (prévalence variant de 1.3% à 14% en fonction des études (17) avec comme facteurs de risque une corticothérapie post greffe supérieure à 2 g/m^2 d'équivalent de prednisone (17,34,42), l'âge supérieur à 10 ans à la greffe et la TBI (17,42)).

- Complications ophtalmologiques, au premier rang desquelles la cataracte, avec comme principal facteur de risque la TBI (33,34,40). L'incidence cumulée de la cataracte après conditionnement par TBI est de 36.4% dans la cohorte BMTSS (33) et augmente avec le temps, de 30% à 5 ans à 78% à 20 ans (versus 12.5% à 15 ans après conditionnement par Busulfan) dans la cohorte LE.A (42). Le rôle de la TBI est également montré dans de larges séries chez l'adulte (44). Une corticothérapie de > 3 mois apparaît également comme un facteur de risque (34), de même que la GVH chronique chez l'adulte notamment (44). A noter également le syndrome sec oculaire, directement lié à l'existence d'une GVH chronique (33,34).
- Anomalies dentaires. Après TBI, sont décrits des troubles du développement mandibulaire à l'origine d'hypoplasies et de défauts d'éruption dentaire (34). L'âge jeune à la greffe est également un facteur de risque majeur, quel que soit le conditionnement (39).

1.5.3 Complications endocriniennes

De nombreux effets tardifs endocriniens et métaboliques sont observés dans les suites d'une allogreffe de CSH, et notamment à 10 ans : la surcharge martiale et ses conséquences (34,40), l'insuffisance gonadique chez 1/3 des patients (16), le retard de croissance, et l'HTA chez 20 à 25% des patients (16), l'hypothyroïdie, les dyslipidémies, et le diabète chez 5 à 10 % des patients (16).

Dans une étude menée en 2016 sur 297 enfants allogreffés avant l'âge de 3 ans, le seul facteur de risque de complications endocriniennes identifié en analyse multivariée était le conditionnement par TBI (35).

1.5.3.1 Atteinte anté-hypophysaire et Croissance

Elle est la conséquence d'un conditionnement par TBI et survient 2 à 10 ans après le traitement. Tel que nous l'avons déjà évoqué, l'axe somatotrope est le plus sensible, et est touché dans 20 à 50% des cas après une TBI, avec comme principale conséquence une petite taille à l'âge adulte (16,17,45). Le retard de croissance avec ou sans déficit en hormone de croissance ou la réduction de la taille finale sont fréquents et souvent dus à l'intrication de multiples facteurs : radiothérapie crânienne préalable (5,34), conditionnement par TBI, âge < 10 ans à la greffe, insuffisance gonadique non substituée, hypothyroïdie, corticothérapie prolongée, etc. (17,42). Dans une étude menée en 2006 sur 50 patients (23), la proportion de patients présentant une taille à l'âge adulte < - 2DS s'élevait à 58%, et la proportion de patients

ayant perdu plus de 2 DS entre leur taille à la greffe et leur taille adulte finale était de 76% des garçons et 100% des filles lorsque l'irradiation avait eu lieu avant l'âge de 8 ans. Dans une étude menée en 1999 sur 73 patients (46), un retard de croissance à 3 ans de la greffe était noté chez 68% des patients ayant reçu de la TBI versus 8% des patients ayant reçu un conditionnement sans TBI. La croissance n'est classiquement pas affectée après un conditionnement par Busulfan (17,18,20,34,47,48), bien que quelques études aient décrit le contraire, avec 35% de troubles de la croissance non expliqués dans une étude (49) et une réduction de taille finale lorsque l'enfant était greffé à un âge > 8 ans dans une autre (50).

Les 2 principaux facteurs de risque de troubles de la croissance clairement identifiés sont le conditionnement par TBI (5,18,21,48,51,52) associé à un âge à la greffe < 10 ans (17,34,35,50). Une étude menée par l'EBMT semble également mettre en évidence le sexe masculin comme facteur de risque (47).

1.5.3.2 Atteinte thyroïdienne

La fréquence de la dysfonction thyroïdienne après allogreffe dans l'enfance varie de 0 à 52% en fonction des études (14,17) – en moyenne de 30% dans les grandes séries (53) – avec comme principaux facteurs de risque un âge à la greffe < 10 ans et le conditionnement par TBI (5,17,35).

Après conditionnement par TBI, 50% des patients développent une hypothyroïdie dans l'année suivant l'irradiation (16), avec une fréquence corrélée à la dose reçue, au fractionnement et au jeune âge au traitement (21). Dans la cohorte BMTSS, une hypothyroïdie est décrite chez 23.2% des patients, qui ont pour la majorité reçu un conditionnement par TBI (33). Dans une cohorte allemande, une hypothyroïdie est retrouvée chez 34% des patients à 36 mois de la greffe (5). D'autres études (dont certaines menées chez des adultes allogreffés) rapportent une fréquence de l'hypothyroïdie à 90% après conditionnement par TBI dose unique et de 14 à 15% après TBI fractionnée. Cette pathologie est plus rare après un conditionnement comportant du Busulfan (18,34,50).

L'incidence cumulative des nodules thyroïdiens à 10 ans de l'irradiation est de 16% (16). Enfin, après TBI, le risque de carcinome papillaire de la thyroïde est multiplié par 3 par rapport à la population générale (16), avec comme principaux facteurs de risque outre la TBI: l'âge < 10 ans au moment du traitement, le sexe féminin, et la GVH chronique.

1.5.3.3 *Syndrome métabolique/Diabète*

Malgré un IMC normal, les adultes allogreffés de MO dans l'enfance présentent des anomalies de la composition corporelle à l'origine d'une augmentation de leur masse grasse et d'une diminution de leur masse maigre (40). Ils développent également plus fréquemment une résistance à l'insuline, voire un diabète, que les sujets de même âge et de même sexe en population générale (40) : 9% des adultes allogreffés versus 3.1% des témoins en population générale dans la cohorte BMTSS (33). L'incidence cumulée des désordres glucidiques est de 11% à 5 ans et 69% à 10 ans post-allogreffe (16). A noter que ces différences ne sont observées que pour les patients ayant reçu un conditionnement par TBI. Par ailleurs, 80% des patients irradiés développeront une insulino-résistance, et 60% une dyslipidémie (16).

Dans la cohorte L.E.A (42), la prévalence du syndrome métabolique chez les enfants ayant reçu un conditionnement par TBI est de 18.6% versus 5.9% chez les enfants greffés sans TBI.

1.5.3.4 *Atteinte gonadique*

La fonction gonadique est très altérée après allogreffe de CSH, les conditionnements myéloablatifs par TBI ou Busulfan étant reconnus comme les plus gonadotoxiques, responsables d'une atteinte indépendamment des autres traitements reçus, et avec des taux variables en fonction des études (16,34,47,50). Une altération de la fonction gonadique est notamment retrouvée chez près de 80% des enfants allogreffés en traitement d'une LAL (54).

Le statut pré-pubère à la greffe est un facteur protecteur contre l'insuffisance gonadique à l'âge adulte bien documenté, en particulier chez les filles, quel que soit le type de conditionnement choisi. Après TBI, 30 à 60% des filles pré-pubères de < 10 ans récupèrent une fonction ovarienne, alors que chez les filles pré-pubères de > 10 ans ou pubères, une insuffisance gonadique définitive est observée dans 100% des cas (5,20,21,23,45,47,54–60). Après conditionnement par Busulfan, une insuffisance gonadique secondaire (aménorrhée secondaire ou augmentation des taux plasmatiques des gonadotrophines) est observée chez la quasi-totalité des filles pubères et est le plus souvent irréversible (34,47,61), alors que 50 à 60% des filles pré-pubères présentent un retard pubertaire (20,39,61).

Chez la fille, la proportion d'insuffisance gonadique est importante, de 54% à 86% en fonction des études (17,62), qu'elles aient reçu un conditionnement par TBI ou par

Busulfan. A l'inverse, chez le garçon, la fonction leydigienne et donc la sécrétion de testostérone est le plus souvent préservée (21,34).

Les données concernant la fertilité à l'âge adulte des patients allogreffés de MO dans l'enfance sont nombreuses dans la littérature. Les chances d'obtention d'une grossesse chez les adultes survivant d'une allogreffe dans l'enfance sont significativement moindre qu'en population générale, aussi bien chez les hommes que chez les femmes (63,64). Dans une étude publiée en 1996, une grossesse n'était constatée que chez 4.5% des femmes adultes (57). Les conditionnements myéloblatifs sont reconnus comme plus délétères, avec obtention chez les femmes d'une grossesse dans 54% des cas après Cyclophosphamide seul, versus 0% et 1.3% après Busulfan-Cyclophosphamide et TBI respectivement, et chez les hommes dans 24%, 6.5% et 1.3% des cas respectivement. De plus, il existe une augmentation du risque de fausse couche, d'accouchement prématuré, de retard de croissance intra-utérin et de recours à la césarienne, en particulier après conditionnement par TBI (2,17).

En revanche, les études concernant la puberté des enfants allogreffés en période pré-pubertaire sont moins nombreuses : si l'on sait que le retard pubertaire est très fréquent dans cette population, de 60 à 80% en fonction des études (17,26,58,65), et si le sexe féminin constitue un facteur de risque de développement pubertaire anormal bien défini (dans une étude menée chez des enfants ayant reçu du Busulfan avant l'âge de 2 ans, 75% de ceux qui présentaient un développement pubertaire anormal étaient des filles (39)), le rôle du type de conditionnement utilisé n'est pas clairement établi. Il n'existe que quelques études comparant la fréquence du retard pubertaire après TBI ou Busulfan, et si elles semblent montrer un sur-risque après TBI chez le garçon, il n'y a pas de différence claire observée chez les filles, et les taux de retard pubertaire constatés sont variables en fonction des études (retard pubertaire chez 28% à 68% des garçons après Busulfan *versus* 41% à 81% après TBI, et chez 48% à 79% *versus* 48 à 71% des filles (18,50)). Il semble donc intéressant d'étudier spécifiquement le développement pubertaire chez les enfants allogreffés en période prépubertaire en comparant l'impact des 2 conditionnements les plus pourvoyeurs de gonadotoxicité : la TBI et le Busulfan.

L'objectif principal de notre étude était donc d'identifier les facteurs de risque d'anomalies du développement pubertaire chez les enfants allogreffés en période pré-pubertaire, et en particulier l'impact du conditionnement par TBI ou Busulfan.

2 Article scientifique

Pubertal outcomes of children transplanted with allogeneic stem cells after myeloablative TBI or busulfan: influence of age and sex and role of chronic GVHD in puberty onset

S. Weinhard*¹, A. Wiedemann², C. Cordero¹, M Detrait³, MT. Rubio³, M. D’Aveni³, A. Contet¹, J. Valduga¹, C. Schmitt¹, P. Chastagner¹, B. Leheup⁴, C. Legagneur⁴, C. Schweitzer⁴, JH. Dalle⁵, B. Lebon Labich⁴, C. Pochon¹

Affiliations

*S. Weinhard is the corresponding author.

¹ CHRU de Nancy, Département d’Onco-Hématologie Pédiatrique, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54500, France

² CHRU de Nancy, Département de Réanimation pédiatrique, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54500, France

³ CHRU de Nancy, Département d’Hématologie, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54500, France

⁴ CHRU de Nancy, Département de Médecine Infantile, Vandœuvre-lès-Nancy, F-54500, France

⁵ Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Universitaire Robert Debré, Département d’Immuno-Hématologie Pédiatrique, 75019 Paris, France

2.1 Abstract

Introduction: Myeloablative conditioning before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) during childhood exposes to serious long-term complications, especially gonadal dysfunction. Pubertal issues are less described than other post-HSCT sequelae in childhood.

Methods: Pubertal development and biological gonadal parameters were assessed in a retrospective monocentric cohort of pre-pubertal patients who underwent HSCT after myeloablative conditioning with Total Body Irradiation (TBI) or Busulfan between 1981 and 2017.

Results: Seventy-four patients (28 girls and 46 boys) were included. No spontaneous pubertal development was found in 50% of girls and 10% of boys ($p < 0.001$) and delayed puberty or no spontaneous pubertal development was found in 57% of girls and 24% of boys ($p = 0.009$). Hormone replacement therapy was used in 82% of girls and 24% of boys ($p < 0.001$). In univariate analysis, TBI conditioning ($p = 0.05$), female sex ($p < 0.001$), acute GVHD ($p = 0.05$), extensive chronic GVHD ($p = 0.021$), steroid treatment > 6 months ($p = 0.016$), and malignant diseases ($p = 0.016$) were associated with no spontaneous pubertal development, whereas TBI conditioning ($p = 0.003$) and extensive chronic GVHD ($p = 0.005$) were associated with delayed puberty. In multivariate analysis, factors independently associated with no spontaneous puberty onset were female sex ($p = 0.001$) and age > 10 years ($p = 0.033$). Factors independently associated with delayed puberty were extensive chronic GVHD ($p = 0.041$) and age > 10 years ($p = 0.031$). TBI was not an independent risk factor for pubertal complications.

Conclusion: This study confirms the toxicity of myeloablative conditioning on pubertal development and the role of older age and female sex in increased pubertal issues, and suggests a possible role of GVHD in delayed puberty.

2.2 Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is currently a standard-of-care treatment for a variety of malignant and non-malignant diseases in children, with an increased long-term survival. However, HSCT exposes to common and serious long-term complications (1–3), including an increased mortality (4) from cardiovascular (3,5–7) or neoplastic diseases. Endocrine dysfunctions have been well described, especially bone abnormalities (2,4,5,8), dysthyroidism (2,4,7–10), short stature (7,8,11), metabolic syndrome and glycemetic disorders (2,3,7), the main risk factors of which are a Total Body Irradiation (TBI)-based conditioning (2,3,5,7,8,12,13) and a young age at the time of treatment (4,8,14–18). Gonadal dysfunction has also been described (19) after myeloablative conditioning (MAC) with Busulfan or TBI (4,8,12,17,20–22), but the role of the type of MAC (TBI or Busulfan) is not clearly established. To our knowledge, only a few studies have compared the occurrence of delayed puberty after TBI and Busulfan in boys and girls. The aim of this study was to specifically analyze pubertal development in a homogeneous cohort of prepubescent transplanted children and to compare the effects of TBI- and Busulfan-based MACs.

2.3 Patients and methods

2.3.1 Inclusion criteria

It was a retrospective study conducted in the HSCT unit of Nancy University Hospital, between 1981 and 2017. All patients who received HSCT before the age of 18 years were included, and then classified. Girls and boys were included in the analysis if they were younger than 13 and 14 years, respectively, at the time of transplantation. All children had a Tanner stage 1 at the time of transplantation, received a MAC either with 12-gray TBI (6 fractions of 2 grays for all patients except 1 boy who received a single dose of 10 grays, and 3 girls who received a single dose of 7.5 grays) or Busulfan (12.8-19.2 mg/kg BW, orally between 1981 and 2005 and then intravenously with systematic pharmacokinetic analysis only in children younger than 2 years). All patients included had to be alive and to reach (at least) the age of 15 years for girls and 16 years for boys at the end of the study (January 2018). Patients who underwent HSCT with a reduced-intensity conditioning or 2 HSCT with Busulfan and TBI were excluded.

2.3.2 Patient follow-up

All patients were followed by the hematology team at least once a year, and by the pediatric endocrinology team once or twice a year during the pubertal period. After the age of 18, patients were followed once a year by the adult endocrinology team of Nancy University

Hospital. Clinical (size, weight, Tanner classification, testis volume) and biological parameters (Follicle Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), estradiol or testosterone levels) were systematically recorded.

Hormone replacement therapy (HRT), i.e. estradiol for girls and testosterone for boys, was proposed to patients who either did not develop spontaneous puberty, experienced delayed puberty, or developed premature menopause.

2.3.3 Definitions (see supplementary Table)

Spontaneous onset of puberty was defined as the spontaneous appearance of secondary sexual features, including: breast buds for girls, testis volume exceeding 25 mm³ (4 ml) and/or pubic pilosity for boys. This parameter was the primary endpoint of this study.

Secondary endpoints were as follows.

Delayed puberty was defined as the absence of any secondary sexual features after the age of 13 years for girls and 14 years for boys.

For girls, *partial hypogonadism* was defined as the absence of menstruations in the 2 years following the appearance of secondary sexual characteristics and/or as high levels of FSH (>30 IU/L) or LH (>10 IU/L) and/or as premature menopause before the age of 40. *Complete hypogonadism* was defined as the absence of spontaneous puberty at the age of 13.

For boys, *partial hypogonadism* (i.e. failure of Sertoli cells to mature) was defined as a too small testis volume (<12 mL) at the end of puberty or as high FSH levels (>15 IU/L) associated with normal LH levels. *Complete hypogonadism* (also referred to as hypergonadotrophic hypogonadism or peripheral/gonadal hypogonadism) was defined as the association of failure of Sertoli cells to mature and Leydig cell insufficiency, and characterized by high FSH (>15 IU/L) and LH (>10 IU/L) levels associated with low testosterone levels (<3 ng/mL).

Final height was the height achieved when puberty was completed, i.e. 4 years after the onset of puberty or after the first prescription of HRT. Height below 2 standard deviations according to Sempe growth curve (23) was considered as growth retardation.

2.3.4 Statistical analysis

Statistical analysis was performed using XLSTAT (v19.01, Addinsoft). Descriptive statistics were used for numerical parametric data such as medians. A Student t-test was used to compare

baseline characteristic according to treatment. A Wilcoxon signed-rank test was used to compare data with non-normally distributed values. Differences in frequencies between groups were determined using the chi-square test or Fisher's exact tests when the sample size was small. Differences were considered significant when p value was <0.05. A multivariate logistic regression analysis was performed for pubertal outcomes after adjustment for risk factors with p value <0.1 for at least one of the outcomes.

2.4 Results

2.4.1 Cohort description

A total of 374 children under 18 years were transplanted in Nancy University Hospital between 1981 and 2017. Seventy patients (29 girls and 41 boys) were excluded according to the age inclusion criteria. Also, 44 girls and 75 boys (dead or lost to follow-up) under 15 and 16, respectively, were excluded. Girls (n=25) and boys (n=30) who had not reached the age of respectively 15 and 16 years at the end of the study (January 1, 2018) were excluded. Fifteen other patients who received a reduced dose of conditioning and 6 patients who underwent 2 HSCT with Busulfan and TBI were excluded. Twenty-eight patients with missing data and 7 patients who were already pubescent at the time of transplantation were also excluded. Finally, 74 children (28 girls and 46 boys) were included. The median age of the last endocrine assessment was 19 years (19 years in boys and 23 years in girls). Patients characteristics are shown in Table 1.

In the univariate analysis, the distribution of age, diseases (with a trends towards a higher frequency of acute lymphoblastic leukemia [ALL] in boys), disease status, and transplantations characteristics were similar between girls and boys. The only statistical difference was the history of testis radiotherapy in boys (no history of ovarian radiotherapy in girls) (Table 1).

The differences between TBI and Busulfan distributions in the univariate analysis are also detailed in Table 1. Almost a third of patients who received TBI were older than 10 years, compared to only 6% of children who received Busulfan (p=0.009). ALL (p <0.001) and CNS involvement (p=0.04) were more common in TBI-treated patients, and they had a longer history of chemotherapy before HSCT because they were more often transplanted after at least one relapse (p <0.001).

2.4.2 Pubertal outcomes

Fifty percent of girls and 10% of boys did not have spontaneous pubertal development after HSCT and this difference was statistically significant in the univariate analysis ($p < 0.001$). Also, 57% of girls and 24% of boys had either delayed puberty or no spontaneous pubertal development ($p = 0.009$). More precisely, 60% and 38.5% of TBI- and Busulfan-treated girls did not develop spontaneous puberty, *versus* 19% and 4% of boys.

Partial or complete hypogonadism was found in 70% of boys and 86% of girls, but this difference did not reach significance ($p = 0.116$).

Finally, 82% of girls and 24% of boys received HRT (ethinyl-oestradiol or testosterone) ($p < 0.001$).

Regarding other hormonal disturbances, there was no difference in growth hormone replacement therapy (GHRT) (21.4% versus 21.7% in girls and boys, respectively, $p = 0.975$) nor in thyroid hormone replacement therapy (THRT) (32.1% versus 19.6%, in girls and boys, respectively, $p = 0.221$) (Table 2).

Figure 1 represents the pubertal outcomes in girls and boys according to the spontaneous onset of puberty. Interestingly, 2 girls treated with HRT due to an absence of spontaneous puberty could finally discontinue it because they had spontaneous menstruations and recovered a complete and normal hormonal function.

Three women reported a pregnancy (1 newborn, 1 premature birth, and 1 extra-uterine pregnancy).

2.4.3 Risk factors for pubertal complications

2.4.3.1 Univariate analysis

In the univariate analysis (Table 3), the risk factors for the absence of spontaneous puberty identified were: TBI conditioning (OR=3.014 [1.028-8.839], $p = 0.05$), female sex (OR= 8.2 [2.598-25.879], $p < 0.001$), age younger than 10 years at the time of transplantation (OR= 0.3 [0.1-0.9], $p = 0.035$), acute GVHD (OR=5.2 [1.3-21.9], $p = 0.05$), extensive chronic GVHD (OR= 3.717 [1.203-11.487], $p = 0.021$), steroid treatment for more than 6 months (OR= 3.667 [1.267-10.609], $p = 0.016$), and the presence of malignant diseases (OR=11.1 [1.9-63.9], $p = 0.016$). Cranial and testis irradiation were unfavorable for puberty onset but were not statistically significant, probably due to the small number of patients. The absence of spontaneous onset of puberty was associated with HRT (OR= 3.254 [1.125-9.41], $p = 0.029$).

The type of malignant disease, and especially ALL, the treatment of which included cyclophosphamide and sometimes cranial irradiation, did not influence pubertal outcomes, probably because of the small number of patients.

The sex was not associated with a delayed onset of puberty, whereas TBI conditioning (OR=4.8 [1.6-13.8], p=0.003), age younger than 10 years (OR=0.2 [0.04-0.6], p=0.01), chronic extensive GVHD (OR=4.8 [1.6-14.8], p=0.005), GHRT (OR=4.0 [1.3-12.5], p=0.014) and the presence of malignant diseases (OR=3.9 [1.1-14.0], p=0.067) were associated with delayed puberty.

2.4.3.2 Multivariate analysis

All factors statistically associated with the onset of puberty in the previous univariate analysis were included in a multivariate analysis (cf. Table 4).

Two factors were independently associated with the absence of spontaneous onset of puberty, and with HRT: the female sex (OR=23.9 [3.5-162.0], p=0.001 and OR=115.1 [9.5-1401], p=0.0002, respectively) and (protective) age under 10 years (OR=0.1 [0.01-0.8], p=0.033 and OR=0.05 [0.006-0.54], p=0.014, respectively). The presence of malignant diseases was also associated with HRT (OR=22.7 [1.2-417.8], p=0.036).

TBI was not an independent factor for spontaneous onset of puberty.

GHRT was independently associated with gonadal HRT (OR=13.7 [1.3-144.5], p=0.036).

Regarding delayed puberty, 2 independent risk factors were identified: chronic extensive GVHD (OR=7.3 [1.1-48.9], p=0.041) and protective age under 10 years (OR=0.16 [0.03-0.8], p=0.031).

2.5 Discussion

Pubertal complications are very common after MAC and allogeneic HSCT in childhood. In our study, 25.7% of patients (50% of girls and 10.9% of boys) did not develop spontaneous puberty. In addition, 82% of girls and 23% of boys required HRT after HSCT. These rates are in accordance with those reported in other studies: in 2 studies published in 1998 and 1999, delayed puberty occurred in respectively 52% and 33.3% of girls (5,22). In 2014, Bresters *et al.* have reported a need in HRT to induce puberty in 44% of patients (24). Three other studies have reported no spontaneous onset of puberty or incomplete puberty in 57% of girls and 53% of boys who were prepubescent at the time of HSCT (8,21).

As already described, a young age under 10 years was a protective factor for preventing pubertal complications after myeloablative HSCT. This factor was independently associated with the absence of spontaneous onset of puberty, delayed puberty and need in H<RT in the univariate and multivariate analyses. This finding is in line with all the previous reports: the independent protective effect of a young age is well described after TBI-based conditioning (Jadoul *et al.* have reported an absence of spontaneous onset of puberty in 100% of children older than 10 years *versus* 60% in children younger than 10 years (25)) and after Busulfan-based conditioning (spontaneous puberty occurred in 72% of children who were transplanted before the age of 2 years (17)). In 2 other studies, the girls who developed normal puberty were significantly younger at the time of transplantation than those with a pubertal development disorder after TBI (7.2 years *versus* 11.1 years, $p = 0.04$ (26)) and after Busulfan (2.5 years *versus* 8.7 years), in a cohort of β -thalassemic patients (27). Finally, for Vatanen *et al.*, an advanced age at the time of transplantation was the only risk factor for menarche failure in a multivariate analysis (28).

This study has stressed the high toxicity of MAC, even of Busulfan-based with alkylants, on puberty onset in prepubescent children, especially in girls. The female sex was an independent risk factor for the absence of onset of puberty and for the need in HRT after myeloablative HSCT (OR=20.8 and 23.9 in the univariate and multivariate analyses), and this concept has already been largely reported: the absence of spontaneous onset of puberty has been previously described in 43-52.6% of girls *versus* in 18-24.1% of boys (28–31). To note, in our study, girls were less often treated for ALL than boys (25% *versus* 45.7%, $p=0.07$) but experienced more often pubertal complications than boys. Several studies have even described spontaneous and complete puberty in boys regardless of the conditioning regimen used, provided they did not previously receive testicular irradiation (32,33).

This difference between boys and girls was not so obvious with regards to delayed puberty and hypogonadism. Biological abnormalities, which were as common in boys as in girls, appeared to be less significant in boys, because it seemed that they had less clinical consequences on puberty onset than in girls. This concept has also been previously reported by others: gonadal damage is more severe in girls, regardless of the conditioning regimen used (8,21,34,35) because in boys, it is usually limited to reduced testicular volume and azoospermia related to Sertoli cell failure to mature with a preserved Leydig cell function (4,11,31,32,34,36,37). In contrast with our study, hypogonadism is more commonly described in girls in many studies, ranging from 56 to 80% (depending on studies) according to the

pubertal status and age at the time of transplantation, and to the conditioning regimen (8,25,27). This difference could be explained by our choice to describe premature menopause in the group of girls with partial gonadal failure, i.e. into the same category as Sertoli cell failure to mature in boys. However, if Sertoli cell insufficiency has long-term consequences, especially on fertility, premature menopause, besides resulting in infertility, it also leads to other severe endocrine complications such as osteoporosis, increased cardiovascular risk, potential sexual difficulties, and requires HRT. Therefore, hypogonadism is probably more deleterious in women, and it would be reductive to conclude that women who achieved a spontaneous puberty with partial hypogonadism were not more affected than men who received MAC.

In our study, TBI-based conditioning was more frequently associated with the absence of spontaneous pubertal development and with delayed puberty than Busulfan-based with alkylants conditioning in the univariate analyses, as previously reported: puberty development abnormalities have been described in 66.7-71.4% of patients after TBI *versus* 31.2-34% of patients after Busulfan (29,35,38,39). However, TBI was not independently associated with pubertal complications in the multivariate analyses in our study. Indeed, TBI was more often administered to older children, who were at higher risk of pubertal complications, and to children with CNS involvement and hematological malignancies (ALL) in relapse before HSCT. It could therefore be assumed that the toxicity of TBI could be similar than that of busulfan-based with alkylants on gonadal exocrine function. This assumption is in accordance with 2 other studies published in 2014 and 2017, that have found no significant difference between TBI and Busulfan on pubertal outcomes in multivariate analyses (18,29).

Interestingly, some studies have reported a higher susceptibility to TBI compared to Busulfan in boys, while the outcomes after Busulfan and TBI were similar in girls. In 2004, Sanders *et al.* (10) have reported a differential impact of the conditioning regimen in boys (81% after single-dose TBI *versus* 68% after Busulfan), but not in girls (71% *versus* 79%). Similarly, in a review published in 2011 by Dvorak *et al.* (8,40,41), TBI conditioning appeared to be more deleterious than Busulfan in boys (81% after a single dose of 10 Gy of TBI *versus* 48% after Busulfan), but not in girls (71% after a single dose of 10 Gy of TBI *versus* 72% after Busulfan). Finally, similar results have been described in another study conducted in 2008 in 155 children by Sanders *et al.* (41% after TBI *versus* 28% after Busulfan in boys and 48% in both groups in girls) (18). Therefore, in our study, in addition to an older age of our patients, another explanation to the fact that TBI was not an independent risk factor for pubertal complications could be the

confounding predictive role of the female sex in the multivariate analysis. Indeed, in our study, girls had a 1.6-fold increased rate of absence of spontaneous onset of puberty after TBI compared to Busulfan (60% *versus* 38.5%), while this rate was increased by 4.7 in boys after TBI (19% *versus* 4%).

In the prepubertal period, the intensity of the conditioning regimen correlates with pubertal development abnormalities (8,41,42), and pubertal development disorders are significantly rarer after non-MAC compared to MAC (29) in several studies: e.g., after 200 mg/kg of isolated cyclophosphamide, pubertal complications occurred in 16% of girls and 14% of boys, *versus* 72% of girls and 48% of boys in case of MAC combining Busulfan (16 mg/kg) and cyclophosphamide (120-200 mg/kg). In 2015, Panasiuk *et al* have reported spontaneous puberty in 56% *versus* 90% of girls and 89 *versus* 90% of boys after Busulfan *versus* Fludarabine-Melphalan, respectively (38). Finally, Madden *et al.* have reported a single case of absence of spontaneous onset of puberty after non-MAC for non-malignant diseases, and therefore in patients who did not receive prior gonadotoxic treatment, while all girls who were pubescent at the time of transplantation maintained a normal ovarian function (43).

Another unexpected concept was the relationship between GVHD, and especially chronic extensive GVHD, and delayed puberty. This could be due to the toxicity of immune suppressive agents, or even to alloimmune ovarian (or Sertoli cell) failure. The association between GVHD and women infertility due to ovarian failure, and even impaired follicular hormone production in mice, has already been discussed (44).

2.6 Conclusion

Our study has some limitations, including the small sample size due to stringent inclusion criteria, its retrospective design, the long study period which leads to confounding factors such as changes in practices (fractionated TBI, IV Busulfan, GVHD treatment), and the mix of patients treated for malignant and non-malignant diseases. In addition, we have not used biological parameters (AMH for girls (45) and inhibine B for boys (46)) even if there are early markers of gonadal insufficiency because this data was not available for many patients.

However, this study highlighted the toxicity of MAC in prepubescent children, the confounding role of TBI which was associated with higher rates of pubertal complications. This could be due to the fact that children who received TBI were older and had more advanced diseases rather than because of TBI toxicity itself, especially in girls. This study confirms the impact of an age older than 10 years and of the female sex on abnormal pubertal outcomes. Finally, it

suggests a potential role of GVHD in delayed puberty, possibly due to allo-immune ovarian disorders.

2.7 Tables and Figures

Table 1. Comparison between girl and boy characteristics, and between TBI and Busulfan groups.

	All patients (n=74)	Girls (n=28)	Boys (n=46)	P value	Busulfan (n=38)	TBI (n=36)	P value
Age at the time of HSCT							
Median age (years)	7 (0-13)	8 (1-13)	7 (0-12)	0.69	5 (0-12)	9 (1-13)	<0.001
>10 years (%)	16.2	17.9	15.2	0.765	5.3	27.8	0.009
BMI at the time of HSCT (SD)							
	0.04	-0.02	0.1	0.645			
Disease (%)							
ALL	37.8	25	45.7	0.07	5.3	72.2	<0.001
AML	17.6	25	13	0.19	21	13.9	0.418
Other malignancy	14.9	21.4	10.9	0.216	15.8	13.9	0.818
Non-malignant disease	29.7	28.6	30.4	0.865	57.9	0	<0.001
CNS involvement before HSCT (%)							
	14.9	17.9	13	0.572	5.3	25	0.04
Cranial irradiation (%)							
	5.4	3.6	6.5	0.989	5.3	5.6	0.646
Pelvis irradiation (ovary/testis) (%)							
	12.2	0	19.6	0.033	5.3	19.4	0.131
Disease status (ALL and AML) (%)							
CR1	29.7	26.8	30.4	0.867	23.7	36.1	0.242
≥CR2	28.4	26.8	28.3	0.977	2.6	55.6	<0.001
Myeloablative conditioning (%)							
TBI-based	48.6	53.6	45.7	0.509		-	-
Busulfan-based	51.4	46.4	53.3	0.509		-	-
Donor (%)							
MSD	71.6	78.6	67.4	0.301	76.4	66.7	0.357
MUD	17.6	14.3	19.6	0.792	10.5	25	0.184
MMUD	9.5	7.1	10.9	0.903	10.5	8.3	0.940
Haploidentical	1.3	0	2.1	0.801	2.6	0	0.978
Graft (%)							
BM	89.2	89.3	89.1	0.715	89.5	88.9	0.935
PBSC	5.4	7.1	4.4	0.989	2.6	8.3	0.569
CB	5.4	3.6	6.5	0.989	7.9	2.8	0.646

ALL: Acute lymphoblastic leukemia, **AML:** Acute myeloblastic leukemia, **BM:** Bone marrow, **BMI:** Body Mass Index, **CB:** Cord blood, **CNS:** Central nervous system, **CR:** Complete remission, **MMUD:** Mismatched unrelated donor (9/10 or 4-5/6 for cord blood), **MSD:** Matched sibling donor, **MUD:** Matched Unrelated Donor (10/10 or 6/6 for cord blood), **PBSC:** Peripheral blood stem cell.

Table 2. Hormonal outcomes in boys and girls

	All patients (n=74)	Girls (n=28)	Boys (n=46)	P value
No spontaneous onset of puberty (%)	25.7	50	10.9	<0.001
Delayed puberty (%)	31.1	42.9	23.9	0.088
No spontaneous onset of puberty or delayed puberty (%)	36.4	57.1	23.9	0.009
Complete hypogonadism (%)	33.8	42.9	28.3	0.198
Partial hypogonadism	41.9	42.9	41.3	0.896
Hormone replacement therapy (%)	45.9	82.1	23.9	<0.001
Growth retardation (final height <2SD) (%)	32.4	28.6	34.8	0.580
Growth hormone replacement therapy (%)	21.6	21.4	21.7	0.975
Thyroid hormone replacement therapy (w. or w/o thyroidectomy) (%)	32.4	42.9	26	0.135

Fig 1. Flowchart of pubertal outcomes.

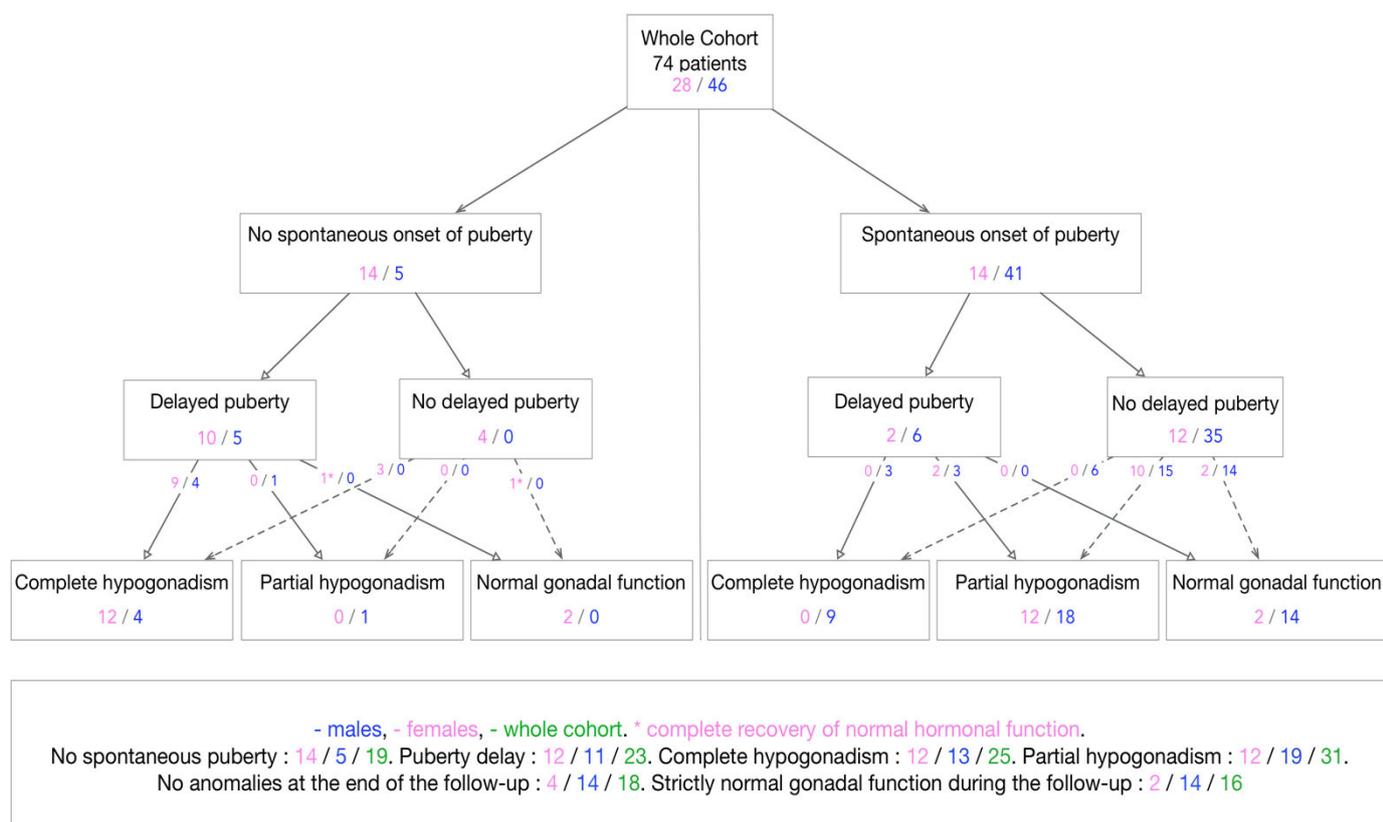


Table 3. Risk factors for the absence of puberty, delayed puberty and need in HRT in all patients

	No onset of puberty		Delayed puberty		HRT	
	OR [95%IC]	P value	OR [95%IC]	P value	OR [95%IC]	P value
Female sex	8.2 [2.6-25.9]	<0.001	2.4 [0.9-6.4]	0.088	14.6 [4.7-45.9]	<0.001
Age <6 years	0.5 [0.2-1.4]	0.186	0.5 [0.2-1.5]	0.254	0.6 [0.2-1.5]	0.310
Age <10 years	0.3 [0.1-0.9]	0.035	0.2 [0.04-0.6]	0.01	0.1 [0.03-0.5]	<0.01
ALL	1.3 [0.4-3.6]	0.656	1.8 [0.7-4.9]	0.352	2.1 [0.8-5.3]	0.132
CNS involvement	1.8 [0.5-6.7]	0.613	1.3 [0.4-4.8]	0.685	3.8 [1.0-14.5]	0.109
History of cranial irradiation	3.1 [0.5-19.5]	0.578	0.7 [0.1-5.2]	0.775	NA	NA
History of testis irradiation	2.7 [0.7-10.5]	0.333	1.9 [0.5-7.5]	0.589	2.6 [0.7-10.6]	0.330
Status ≥CR2	1.7 [0.6-5.0]	0.343	1.6 [0.5-4.4]	0.412	1.4 [0.5-3.9]	0.484
TBI-based conditioning	3.0 [1.0-8.8]	0.045	4.8 [1.6-13.8]	0.003	4.3 [1.7-11.3]	<0.01
Acute GVHD	5.2 [1.3-21.9]	0.050	2.0 [0.6-5.9]	0.244	1.9 [0.7-5.3]	0.196
Chronic (extensive) GVHD	3.7 [1.2-11.5]	0.021	4.8 [1.6-14.8]	0.005	2.0 [0.7-5.7]	0.225
Immunosuppressive treatment for more than 6 months post HSCT	1.4 [0.5-4.0]	0.508	1.0 [0.4-2.8]	0.924	0.6 [0.2-1.4]	0.251
Steroid treatment for more than 6 months post HSCT	3.7 [1.3-10.6]	0.016	2.2 [0.8-6.0]	0.125	1.6 [0.6-4.2]	0.316
GHRT	3.0 [0.9-9.3]	0.062	4.0 [1.3-12.5]	0.014	4.9 [1.5-16.3]	0.019
THRT	3.2 [1.1-9.4]	0.029	2.0 [0.7-5.6]	0.173	2.7 [1.0-7.3]	0.048
Malignant diseases	11.1 [1.9-63.9]	0.016	3.9 [1.1-14.0]	0.067	6.1 [1.9-19.6]	0.004

CR: complete remission; GHRT: growth hormone replacement therapy; HRT: hormone replacement therapy; GVHD: graft versus host disease; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; TBI: total body irradiation; THRT: thyroid hormone replacement therapy.

Table 4. Multivariate analysis of risk factors for pubertal complications (no onset of puberty, delayed puberty and need in HRT)

	No onset of puberty		Delayed puberty		HRT	
	OR [95%IC]	P value	OR [95%IC]	P value	OR [95%IC]	P value
Female sex	23.9 [3.5-162.0]	0.001	2.5 [0.7-9.3]	0.160	115.1 [9.5-1401]	0.0002
Age <10 years	0.1 [0.01-0.8]	0.03	0.16 [0.03-0.8]	0.031	0.05 [0.006-0.54]	0.014
TBI-based conditioning	0.65 [0.1-4.6]	0.668	2.2 [0.4-13.3]	0.395	1.04 [0.1-9.5]	0.975
Acute GVHD	2.9 [0.3-24.6]	0.341	0.7 [0.13-3.5]	0.650	0.6 [0.07-5.2]	0.661
Chronic extensive GVHD	2.3 [0.3-17.1]	0.412	7.3 [1.1-48.9]	0.041	1.3 [0.11-14.4]	0.846
Steroids for >6 months	4.3 [0.6-33.8]	0.164	0.5 [0.09-3.0]	0.476	0.74 [0.1-6.1]	0.776
GHRT	1.9 [0.3-11.6]	0.506	2.5 [0.5-11.3]	0.237	13.7 [1.3-144.5]	0.030
THRT	2.5 [0.5-13.9]	0.288	0.9 [0.2-3.6]	0.871	1.1 [0.2-5.8]	0.948
Malignant diseases	1.9 [0.2-20.2]	0.595	1.5 [0.2-11.4]	0.706	22.7 [1.2-417.8]	0.036

GHRT: growth hormone replacement therapy; HRT: hormone replacement therapy; GVHD: graft versus host disease; TBI: total body irradiation; THRT: thyroid hormone replacement therapy.

Supplementary Table: Example of hormonal levels according to age.

	1-3 years	4-8 years	≥9 years			
			P1	P2	P3-P4	P5
FSH (UI/l) In girls	3.2-12.6	0.5-1.7	1.0-3.2	1.8-8.5	1.4-8.6	2.5-7.3
LH (UI/l) In girls	<0.1-1.6	<0.1-0.4	<0.1-1.0	<0.1-3.1	0.1-5.3	1.6-8.9
FSH (UI/l) In boys	<0.5-3.7	<0.5-2.0	0.5-1.5	0.5-2.8	0.5-5.2	2.2-7.6
LH (UI/l) In boys	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1-0.5	<0.1-2.6	1.2-6.2
Testosterone (ng/ml) In boys	<0.05-0.3	<0.05-0.3	<0.05-1.2	0.2-3.0	1.2-7.0	1-3.7

<https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/TESTOSTERONE.pdf>.

https://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/biochimie_endocrinienne_de_la_puberte_50223/article.phtml?tab=images

2.8 References

1. 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*. 1 juill 2013;19(7):1065-72.
2. 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*. déc 2010;24(12):2039-47.
3. Nieder ML, McDonald GB, Kida A, Hingorani S, Armenian SH, Cooke KR, et al. NCI, NHLBI First International Consensus Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Long Term Organ Damage and Dysfunction Following Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. nov 2011;17(11):1573-84.
4. Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 1 mai 2003;101(9):3373-85.
5. de Berranger E, Jubert C, Michel G. Séquelles post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Bull Cancer (Paris)*. 1 juill 2015;102(7):648-55.
6. Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, Cushing-Haugen KL, Flowers MED, Martin PJ, et al. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med*. 5 juill 2011;155(1):21-32.
7. Vantghem 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 [Internet]*. 29 oct 2014 [cité 29 avr 2018];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243320/>
8. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, et al. NCI, NHLBI/PBMTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Endocrine Challenges--Thyroid Dysfunction, Growth Impairment, Bone Health, & Reproductive Risks. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. déc 2011;17(12):1725-38.
9. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report from the Children's Oncology Group. *Horm Res Paediatr*. 2008;69(2):65-74.
10. Sanders JE. Endocrine complications of high-dose therapy with stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 1 juin 2004;8(s5):39-50.
11. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child*. sept 1992;67(9):1107-10.
12. Matthes-Martin S, Lamche M, Ladenstein R, Emminger W, Felsberger C, Topf R, et al. Organ toxicity and quality of life after allogeneic bone marrow transplantation in pediatric patients: a single centre retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. mai 1999;23(10):1049-53.

13. Shalitin S, Phillip M, Stein J, Goshen Y, Carmi D, Yaniv I. Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.* juin 2006;37(12):1109-17.
14. Bresters. Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters | *Bone Marrow Transplantation* [Internet]. 2016 [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/bmt2016139>
15. Gandemer V, Bonneau J, Oudin C, Berbis J, Bertrand Y, Tabone M-D, et al. Late effects in survivors of infantile acute leukemia: a study of the L.E.A program. *Blood Cancer J.* janv 2017;7(1):e518.
16. Levy JM, Tello T, Giller R, Wilkening G, Quinones R, Keating A, et al. Late Effects of Total Body Irradiation and Hematopoietic Stem Cell Transplant in Children Under Three Years of Age. *Pediatr Blood Cancer.* avr 2013;60(4):700-4.
17. Allewelt H, El-Khorazaty J, Mendizabal A, Taskindoust M, Martin PL, Prasad V, et al. Late Effects after Umbilical Cord Blood Transplantation in Very Young Children after Busulfan-Based, Myeloablative Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 sept 2016;22(9):1627-35.
18. Sanders JE. Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Marrow Transplant.* janv 2008;41(2):223-7.
19. Müller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2002;16(1):91-103.
20. Hudson MM. Reproductive Outcomes for Survivors of Childhood Cancer. *Obstet Gynecol.* nov 2010;116(5):1171-83.
21. Brennan BMD, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Haematol.* 118(1):58-66.
22. Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Espérou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant.* févr 1998;21(3):287-90.
23. Sempe M. [SUPERVISION OF GROWTH IN CHILDREN. PRACTICAL REFERENCES]. *Concours Med.* 24 oct 1964;43:1-52.
24. Bresters D, Emons JAM, Nuri N, Ball LM, Kollen WJW, Hannema SE, et al. Ovarian insufficiency and pubertal development after hematopoietic stem cell transplantation in childhood: Ovarian Insufficiency After SCT in Childhood. *Pediatr Blood Cancer.* nov 2014;61(11):2048-53.
25. Jadoul P, Anckaert E, Dewandeleer A, Steffens M, Dolmans M-M, Vermeylen C, et al. Clinical and biologic evaluation of ovarian function in women treated by bone marrow transplantation for various indications during childhood or adolescence. *Fertil Steril.* 1 juill 2011;96(1):126-133.e3.
26. Matsumoto M, Shinohara O, Ishiguro H, Shimizu T, Hattori K, Ichikawa M, et al. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch Dis Child.* mai 1999;80(5):452-4.
27. Rahal I, Galambrun C, Bertrand Y, Garnier N, Paillard C, Frange P, et al. Late effects after hematopoietic stem cell transplantation for β -thalassemia major: the French national experience. *Haematologica.* juill 2018;103(7):1143-9.
28. Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgström B, Gustafsson B, Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM,

- et al. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2 janv 2014;170(2):211-8.
29. Shalitin S, Pertman L, Yackobovitch-Gavan M, Yaniv I, Lebenthal Y, Phillip M, et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(2):108-21.
30. Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, Sklar C. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr.* 1 févr 1997;130(2):210-6.
31. Wilhelmsson M, Vatanen A, Borgström B, Gustafsson B, Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, et al. Adult testicular volume predicts spermatogenetic recovery after allogeneic HSCT in childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer.* 1 juin 2014;61(6):1094-100.
32. Frisk P, Arvidson J, Gustafsson J, Lönnerholm G. Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* janv 2004;33(2):205-10.
33. Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, Walenkamp MJE, Vossen JM, Wit JM. Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. *Bone Marrow Transplant.* mai 2004;33(10):1049-56.
34. 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.* 11 juin 2008;41(S2):S43-8.
35. Afify Z, Shaw PJ, Clavano-Harding A, Cowell CT. Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukaemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* mai 2000;25(10):1087-92.
36. Shalet SM, Didi M, Ogilvy-Stuart AL, Schulga J, Donaldson MDC. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 42(4):333-9.
37. Bakker B, Massa GG, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Vossen JM, Wit JM. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Eur J Pediatr.* févr 2000;159(1-2):31-7.
38. 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.* 1 sept 2015;170(5):719-26.
39. Bernard F, Auquier P, Herrmann I, Contet A, Poiree M, Demeocq F, et al. Health status of childhood leukemia survivors who received hematopoietic cell transplantation after BU or TBI: an LEA study. *Bone Marrow Transplant.* mai 2014;49(5):709-16.
40. 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.* 8 janv 2009;113(2):306-8.

41. Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Hoffmeister PA, Deeg HJ, et al. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 4 août 2011;118(5):1421-8.
42. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*. 1 avr 1996;87(7):3045-52.
43. 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*. 1 août 2016;22(8):1467-72.
44. Shimoji S, Hashimoto D, Tsujigiwa H, Miyawaki K, Kato K, Takahashi S, et al. Graft-versus-host disease targets ovary and causes female infertility in mice. *Blood*. 02 2017;129(9):1216-25.
45. Laporte S, Couto-Silva A-C, Trabado S, Lemaire P, Brailly-Tabard S, Espérou H, et al. Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of gonadal function after hematopoietic cell transplantation during childhood. *BMC Pediatr*. 25 févr 2011;11:20.
46. Condorelli RA, Cannarella R, Calogero AE, La Vignera S. Evaluation of testicular function in prepubertal children. *Endocrine*. 7 juill 2018;

The authors have no conflicts of interests to declare.

3 DISCUSSION

Dans notre étude, nous nous sommes intéressée au devenir endocrinien gonadique, et avant tout au développement pubertaire, des patients allogreffés en période pré-pubertaire, toutes indications de greffe confondues : pathologies hématologiques malignes et non malignes, pathologies malignes non hématologiques, maladies métaboliques de surcharge. Nous avons mis en évidence un trouble du développement pubertaire chez 36.5% des patients : 25.7% des patients (50% des filles et 10.9% des garçons) n'ont pas présenté de puberté spontanée, et 31.1% (42.9% des filles et 23.9% des garçons) ont eu un retard pubertaire. Le recours à un traitement hormonal substitutif a été nécessaire chez 45.9% des patients (82% des filles et 23% des garçons). Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature : dans 3 études, 57% des filles et 53% des garçons pré-pubères à la greffe ne présentaient pas de puberté spontanée ou développaient une puberté incomplète (17,26) ; une étude menée en 1999 sur 73 patients dont 18 filles pré-pubères retrouvait un taux de retard pubertaire de 33.3% (46) ; une petite série portant sur 31 jeunes filles publiée en 1998 décrivait un retard pubertaire dans 52% des cas (58) ; Bresters *et al.* en 2014 montraient la nécessité de recourir à un traitement hormonal substitutif pour induire la puberté chez 44% des filles de l'étude (62). Ces études ont rapporté des taux de troubles pubertaires plus fréquents que notre étude, potentiellement parce que nous avons aussi inclus des patients ayant été greffés pour des pathologies non malignes, et donc ne présentant pas l'effet gonadotoxique surajouté des thérapeutiques antérieures (chimiothérapie et radiothérapie).

3.1 Rôle de l'âge

3.1.1 Sur le développement pubertaire

Tel que précédemment décrit, l'âge inférieur à 10 ans à la greffe constituait dans notre étude un facteur protecteur indépendant contre le développement d'anomalies gonadiques après conditionnement myéloablatif. Les troubles du développement pubertaire étaient significativement moins fréquents chez les enfants traités avant l'âge de 10 ans par rapport à ceux traités au-delà de 10 ans : 68.4% d'absence d'initiation spontanée de la puberté chez les < 10 ans *versus* 89.1% chez les plus de 10 ans ($p=0.035$) ; 65.2% de retard pubertaire chez les < 10 ans *versus* 92.2% chez les > 10 ans ($p=0.010$) ; les OR étaient respectivement à 0.010 et 0.16 en analyse multivariée. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature, où le rôle protecteur du jeune âge est bien décrit : 100% d'absence d'initiation spontanée de la puberté chez les enfants de plus de 10 ans *versus* 60% chez les enfants de moins de 10 ans après conditionnement par TBI chez Jadoul *et al.* en 2014 (54) ; après conditionnement par Busulfan chez des enfants de moins de 2 ans, une puberté spontanée était observée dans 72% des cas

(59% des filles et 85.7% des garçons) (39) ; de la même manière, les filles qui développaient une puberté normale après un conditionnement par TBI étaient significativement plus jeunes à la greffe que celles qui présentaient un trouble du développement pubertaire (7.2 ans versus 11.1 ans, $p = 0.04$) dans l'étude de Matsumoto *et al.* en 1999 (59) ; dans le même sens, dans une étude menée chez des enfants allogreffés de CSH en traitement d'une B-thalassémie en période pré-pubertaire et ayant en majorité reçu un conditionnement par Busulfan, les filles ayant développé une puberté normale étaient significativement plus jeunes à la greffe que celles n'ayant pas initié spontanément leur puberté (âge médian 2.5 ans *versus* 8.7 ans)(65). Chez Vatanen *et al.*, qui étudiaient en 2014 le développement pubertaire des filles après conditionnement par TBI, l'âge avancé à la greffe constituait en analyse multivariée le seul facteur de risque d'absence de survenue spontanée de la ménarche (66).

3.1.2 Sur la fonction gonadique à l'âge adulte

Outre son impact sur le développement pubertaire, l'âge < 10 ans est également un facteur protecteur contre l'insuffisance gonadique à l'âge adulte avec dans notre étude un recours à un traitement hormonal substitutif qui était de 70.6% chez les < 10 ans *versus* 95% chez les > 10 ans ($p < 0.01$), avec un OR à 0.05 en analyse multivariée. Nos résultats sont cohérents avec les nombreuses données de la littérature qui identifient le statut pré-pubère et l'âge < 10 ans à la greffe comme des facteurs protecteurs contre l'insuffisance ovarienne à l'âge adulte en post-greffe (62) : après TBI, 30 à 60% des filles pré-pubères de moins de 10 ans ont récupéré une fonction ovarienne, alors que chez les filles pré-pubères de plus de 10 ans ou pubères, une insuffisance gonadique définitive était observée dans 100% des cas (5,20,21,23,45,47,54–60) ; après conditionnement par Busulfan, une insuffisance gonadique secondaire (aménorrhée secondaire ou augmentation des taux plasmatiques des gonadotrophines) était observée chez la quasi-totalité des filles pubères et était le plus souvent irréversible (34,47,61), alors que « seulement » 50 à 60% des filles pré-pubères présentaient un retard pubertaire (20,39,61) ; de la même manière, plusieurs études menées chez les patients thalassémiques ont montré une plus grande fréquence de l'insuffisance gonadique à distance lorsque la greffe était réalisée au-delà de l'âge de 7 ans (65).

3.2 Rôle du sexe

3.2.1 Sur le développement pubertaire

Dans notre étude, les filles étaient plus touchées par un trouble du développement pubertaire que les garçons (57.1% filles *versus* 23.9% garçons, $p = 0.009$), et le sexe féminin constituait un facteur de risque indépendant d'absence de puberté spontanée (OR 8.2, $p < 0.001$ en analyse univariée, et 23.9, $p = 0.001$ en analyse multivariée). Cette notion a déjà été largement rapportée avec, en fonction des études, une absence d'initiation spontanée de la puberté décrite chez 43 à 52.6% des filles *versus* 18 à 24.1% des garçons (4,56,66,67), et un retard pubertaire chez 63% des filles *versus* 14% des garçons (65). Chez Bresters *et al.* qui évaluaient en 2016 les complications de l'allogreffe chez l'enfant de moins de 3 ans, le seul facteur de risque identifié de trouble du développement pubertaire était le sexe féminin (35). Plusieurs études décrivaient même une puberté spontanée et complète chez tous les garçons quel que soit le conditionnement utilisé, à condition qu'ils n'aient pas reçu d'irradiation testiculaire préalable (49,68). De manière plus précise dans notre étude, si l'absence d'initiation spontanée de la puberté était plus fréquente chez les filles (50.0% des filles *versus* 10.9% garçons ($p < 0.001$)), nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les sexes en ce qui concernait le retard pubertaire (42.9% filles *versus* 23.9% garçons ($p = 0.088$)), ceci possiblement par manque de puissance.

3.2.2 Sur la fonction gonadique à l'âge adulte

Tel que largement décrit antérieurement (17,20,26,38), le sexe féminin constituait également dans notre étude un facteur de risque de fréquence et de sévérité de l'insuffisance gonadique à l'âge adulte, puisque 92.9% des filles auront présenté au moins une anomalie gonadique et 82.1% auront eu recours à un traitement substitutif *versus* 69.6% et 23.9% des garçons ($p = 0.039$ et $p < 0.001$ respectivement, avec OR de recours au traitement hormonal substitutif à 115.1, $p = 0.0002$ en analyse multivariée) quel que soit le conditionnement utilisé, alors même qu'elles n'étaient pas davantage traitées pour des pathologies malignes que les garçons, et alors qu'aucune n'avait reçu d'irradiation gonadique, à la différence des garçons. Dans le même sens, il est largement rapporté que l'atteinte gonadique chez le garçon se limite le plus souvent à une réduction du volume testiculaire et à une azoospermie liées à l'insuffisance sertolienne, avec une fonction leydigienne préservée (4,21,34,45,47,68,69).

Par contre, nous ne mettons pas en évidence de différence en fonction du sexe (41.9% filles *versus* 42.9% garçons, $p = 0.896$ pour l'atteinte partielle et 42.9% *versus* 28.3%, $p = 0.198$ pour l'atteinte complète) en ce qui concernait l'hypogonadisme, alors qu'il est

classiquement décrit dans la littérature comme plus fréquent chez les filles, variant de 56% à 80% selon les études en fonction du statut pubertaire et de l'âge à la greffe, et en fonction du conditionnement (17,54,65). Cette différence peut s'expliquer par le fait de définitions différentes, puisque nous avons fait le choix de décrire la ménopause précoce chez la fille dans le groupe des insuffisances gonadiques partielles, soit dans la même catégorie que l'insuffisance sertolienne chez le garçon. Or, si l'insuffisance sertolienne a des conséquences principalement sur la fertilité, la ménopause précoce, outre engendrer une infertilité, est également à l'origine d'autres complications endocriniennes telles que l'ostéoporose, une augmentation du risque cardiovasculaire, des difficultés sexuelles potentielles, et impose un traitement hormonal substitutif. Il semble donc réducteur de mettre ces troubles gonadiques sur le même plan, et de conclure au fait que les femmes ne sont pas davantage touchées que les hommes après un conditionnement myéloablatif.

3.3 Rôle du conditionnement

3.3.1 Sur le développement pubertaire

Nous rapportons une absence d'initiation spontanée de la puberté chez 36.1% des patients du groupe TBI *versus* 15.8% des patients du groupe Busulfan ($p=0.045$), et un retard pubertaire chez 44.4% *versus* 15.8% des patients ($p=0.007$). En analyse univariée, la TBI constituait un facteur de risque d'absence d'initiation spontanée de la puberté (OR 3, $p=0.045$) et de retard pubertaire (OR 4.8, $p=0.003$). Ces résultats sont cohérents avec : ceux de Afify *et al.* et Grigg *et al.* en 2000 (20,70) qui montraient une augmentation des chances de puberté spontanée chez le garçon après Busulfan par rapport à la TBI ; celui publié par Bernard *et al.* en 2009, qui retrouvaient des troubles du développement pubertaire chez 66.7% des patients après TBI *versus* 31.2% après Busulfan ($p=0.01$) dans une cohorte de 58 patients allogreffés pour une LA (71) ; celui publié en 2018 par Shalitin *et al.* sur une cohorte de 178 patients greffés pour des pathologies malignes et non malignes, dont 139 enfants pré-pubères, qui retrouvaient une absence d'initiation spontanée de la puberté chez 71.4% des patients après TBI *versus* 34% après Busulfan ($p=0.004$) (67).

Dans le groupe TBI de notre étude, tous les patients avaient reçu une irradiation fractionnée (dose totale de 12 Gy), à l'exception de trois filles et un garçon qui avaient reçu respectivement 7.5 Gy (protocole TAM 24), et 10 Gy en dose unique. Or il est classiquement décrit que le fractionnement de l'irradiation réduit la toxicité de la TBI, et notamment sur la

fonction gonadique et le développement pubertaire. Une étude comparant les conditionnements retrouvait un retard pubertaire chez 57% des garçons et 58% des filles après TBI 12 Gy fractionnée *versus* chez 71% des garçons et 81% des filles après TBI 10 Gy dose unique (17).

Cependant, en analyse multivariée, le type de conditionnement myéloablatif avec ou sans TBI n'était pas un facteur de risque indépendant d'absence de puberté spontanée. Il y a 2 explications possibles à ce résultat dans notre étude : premièrement, le fait que les enfants ayant eu une TBI étaient significativement plus âgés à la greffe que ceux ayant reçu du Busulfan, l'âge pourrait donc être le facteur étiologique principal de la plus grande fréquence de troubles du développement pubertaire observée dans notre étude en analyse univariée. Deuxièmement, certaines études mettent en évidence le fait que les filles développeraient des troubles pubertaires de façon équivalente après TBI et Busulfan, contrairement aux garçons qui seraient plus touchés par la TBI : en 2004 Sanders *et al.* (18) relevaient une différence chez les garçons (81% après TBI monodose *versus* 68% après Busulfan), mais pas chez les filles (71% *versus* 79%) ; de même, dans une revue publiée en 2011 par Dvorak *et al.* (17) collectant les données de 2 études (53,72), le conditionnement par TBI semblait plus délétère que le Busulfan chez les garçons (81% après TBI 10 Gy dose unique *versus* 48% après Busulfan), mais pas chez les filles (71 % après TBI 10 Gy dose unique *versus* 72% après Busulfan) ; enfin, des constatations équivalentes étaient retrouvées dans une autre étude menée en 2008 sur 155 enfants par Sanders *et al.* (41% après TBI *versus* 28% après Busulfan chez les garçons, alors que 48% dans les 2 groupes chez les filles) (50). Ceci se vérifie également dans notre étude : les filles présentaient un risque 1.6 fois supérieur de ne pas développer spontanément leur puberté après TBI par rapport au Busulfan (60% *versus* 38.5%), tandis que chez les garçons, ce risque était 4.7 fois supérieur (19% *versus* 4%). La seconde explication au fait que la TBI n'est pas un facteur de risque indépendant dans notre étude pourrait donc être le fait que le sexe féminin dont l'OR est très élevé « écrase » le risque lié à la TBI.

Certaines séries récentes de la littérature (avec des enfants ayant certainement reçu en majorité une radiothérapie fractionnée) vont dans le sens de nos conclusions : dans leur étude comparant la fréquence des complications chez 240 enfants allogreffés pour une LA en fonction du conditionnement par TBI ou Busulfan publiée en 2014, Bernard *et al.* ne mettaient pas en évidence de différence significative en analyse univariée sur ce point (48.1% après TBI *versus* 53.9% après Busulfan, $p=0.47$) (73). De la même manière, Vatanen *et al.* ne retrouvaient

pas de différence dans l'incidence de la survenue d'une puberté spontanée selon le conditionnement par TBI ou Busulfan dans une cohorte de filles (66). De même, si Shalitin *et al.* retrouvaient une association entre les conditionnements myéloablatifs (TBI et Busulfan) et les troubles du développement pubertaire par rapport aux conditionnements non myéloablatifs (67), aucune différence entre TBI et Busulfan n'était mise en évidence. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude ayant retrouvé l'un ou l'autre de ces deux conditionnements comme facteur de risque ou comme facteur protecteur vis-à-vis des troubles du développement pubertaire en analyse multivariée.

L'un des messages principaux de cette étude est donc que les conséquences pubertaires du Busulfan (associé à au moins un autre alkylant en particulier le Cyclophosphamide) ne sont en aucun point négligeables sur le développement gonadique ultérieur, surtout des filles et des enfants de plus de 10 ans.

3.3.2 Sur la fonction gonadique à l'âge adulte

En s'intéressant à la fonction gonadique en général (développement pubertaire inclus), nous montrions une gonadotoxicité supérieure de la TBI par rapport au Busulfan puisque nous ne retrouvions aucune anomalie gonadique chez 36.8% des patients après Busulfan, versus 5.6% après TBI ($p=0.03$). Cependant, les données de la littérature sont discordantes sur ce point. En 2011, Jadoul *et al.* identifiaient la TBI comme facteur de risque d'insuffisance ovarienne persistante à l'âge adulte dans une étude menée sur 35 filles (78% après TBI versus 29% après conditionnement sans irradiation) (54) ; une revue décrivait un taux d'insuffisance gonadique de 35% après Cyclophosphamide + Busulfan, 65% après TBI 10 Gy, et 80% en cas d'irradiation testiculaire (16) ; chez l'enfant pubère et chez l'homme adulte, une azoospermie était décrite dans 85.4% et 50% des cas après conditionnement par TBI et Busulfan respectivement, avec la récupération d'une spermatogénèse dans 50% et 17% des cas respectivement, dans un délai de 1 à 9 ans (74). A l'inverse, Bresters *et al.* en 2014 ne mettaient pas évidence de différence d'incidence cumulée d'insuffisance ovarienne selon le conditionnement reçu (57% après irradiation *versus* 55% après chimiothérapie seule, $p = 0.70$) (62).

Qu'il existe ou non une différence, le Busulfan demeure très gonadotoxique : après conditionnement par Busulfan, une étude menée en 1999 décrivait à l'âge adulte une insuffisance gonadique chez 66% des filles et 33% des garçons pré-pubères et chez 80% des filles et 67% des garçons pubères à la greffe (61). Une étude menée sur 21 filles autogreffées retrouvait une insuffisance gonadique chez 100% des patientes qui avaient reçu du Busulfan

(15). Chez des enfants n'ayant reçu aucun traitement gonadotoxique préalable (49), une insuffisance gonadique était constatée dans 50% des cas.

3.3.3 Comparaison avec les conditionnements non myéloablatifs

L'intensité myéloablative du conditionnement reçu par les 74 enfants de notre étude explique le taux élevé de troubles pubertaires constatés. La réduction de l'intensité des conditionnements (conditionnement à intensité réduite) est associée à une moindre fréquence des troubles du développement pubertaire (67). En effet, selon les données de plusieurs études (17,57,72), chez les enfants allogreffés en période pré-pubertaire, le risque de présenter des anomalies du développement pubertaire est de 16% pour les filles et 14% pour les garçons après Cyclophosphamide seul 200 mg/kg, 72% pour les filles et 48% pour les garçons après Busulfan 16 mg/kg + Cyclophosphamide 120-200 mg/kg, 71% pour les filles et 81% pour les garçons après TBI 10 Gy dose unique, et 57% pour les filles et 58% pour les garçons après TBI 12 Gy fractionnée.

En ce qui concerne le Busulfan, il est communément décrit que sa gonadotoxicité est nettement supérieure à celle des conditionnements non myéloablatifs, en particulier chez les filles. En 2015, Panasiuk *et al.* comparaient les conséquences sur le développement pubertaire d'un conditionnement par Busulfan *versus* un conditionnement non myéloablatif par Fludarabine-Melphalan et retrouvaient une puberté spontanée chez 56 *versus* 90% des filles et 89 *versus* 90% des garçons respectivement (75). Dans une étude portant sur 43 enfants allogreffés après conditionnements non myéloablatifs pour des pathologies non malignes, et n'ayant donc pas reçu de traitement gonadotoxique antérieur, 1 seul cas d'absence de puberté spontanée était décrit, et toutes les filles greffées après la puberté présentaient une fonction ovarienne normale (76). En 2003, Kyriacou *et al.* ne mettaient pas évidence de différence de gonadotoxicité chez l'homme entre différents conditionnements non myéloablatifs, avec une fonction sertolienne classiquement atteinte (77).

3.4 Rôle de la maladie du Greffon contre l'Hôte

De manière surprenante, la GVH, et en particulier dans sa forme chronique extensive était liée à l'absence d'initiation spontanée de la puberté et au retard pubertaire en analyse univariée (OR 3.7, $p=0.021$ et OR 4.8, $p=0.005$ respectivement), et constituait un facteur de risque indépendant de retard pubertaire (OR 7.3, $p=0.041$), ce qui n'est classiquement pas décrit dans la littérature : chez Vatanen *et al.*, le rôle de la GVH chronique était étudié, et

n'apparaissait pas comme un facteur de risque de trouble du développement pubertaire dans une cohorte de filles (66). Ceci pourrait être lié à la toxicité des traitements immunosuppresseurs (prolongés en cas de GVH chronique extensive), ou à une insuffisance ovarienne (ou sertolienne) d'origine auto-immune. Chez la souris, une association entre GVH et infertilité par insuffisance ovarienne, et entre GVH et altération de la production hormonale folliculaire, a déjà été décrite (78).

3.5 Marqueurs biologiques

Nous avons peu utilisé les marqueurs biologiques au cours de cette étude pour prédire et décrire les atteintes gonadiques, en particulier chez les filles, du fait notamment des variations hormonales du taux d'œstradiol qui en rend l'interprétation difficile. Une étude, parmi de nombreuses autres, suggère l'intérêt du dosage de l'AMH pour évaluer la réserve folliculaire ovarienne, et donc prédire une insuffisance gonadique primitive (79). Chez les garçons, la fonction sertolienne peut être évaluée cliniquement par le volume testiculaire, tel que nous l'avons fait dans cette étude. Sur un plan biologique, l'inhibine B constitue un marqueur de la fonction sertolienne (80). Plusieurs études ont montré qu'un taux bas d'inhibine B est associé chez l'homme adulte à l'insuffisance sertolienne, et permet chez le garçon un diagnostic précoce des troubles du développement pubertaire et de l'atteinte gonadique primitive (81). Il aurait donc été intéressant d'étudier ce paramètre, ce qui n'a pas été possible du fait de l'ancienneté de notre cohorte (donnée manquante pour de nombreux patients).

3.6 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude comporte plusieurs limites : le faible nombre de patients inclus, lié aux critères d'inclusion restrictifs ; son caractère rétrospectif ; l'hétérogénéité de la population étudiée qui incluait à la fois des patients traités pour des pathologies malignes et non malignes, et qui exposait à un risque de biais du fait des thérapeutiques gonadotoxiques potentiellement reçues avant la greffe ; la longue période de suivi (1981-2017) qui a comporté des modifications majeures des pratiques au cours du temps (modalités d'irradiation - fractionnée ou non -, ou d'administration du Busulfan, - IV, *per os* -, modalités de traitement de la GVH).

Dans notre étude, nous mettons en évidence une fréquence élevée de troubles du développement pubertaire dans les suites d'un conditionnement myéloablatif en période pré-

pubertaire, avec comme principaux facteurs de risque identifiés, en analyse univariée, la TBI, le sexe féminin, l'âge > 10 ans à la greffe, et la GVH chronique extensive. En analyse multivariée apparaissaient comme facteurs de risque le sexe féminin, l'âge > 10 ans, et la GVH chronique extensive, mais pas le type de conditionnement. Si ce résultat est également décrit dans d'autres études, suggérant que si la TBI est associée à une plus grande fréquence de troubles du développement pubertaire, c'est probablement plus du fait de l'âge supérieur des enfants greffés, et de maladies plus avancées chez les enfants recevant de la TBI que du fait de sa toxicité propre. Par ailleurs, notre résultat confirmait la gonadotoxicité du Busulfan (associé à au moins un autre alkylant) dans les deux sexes, et particulièrement chez les filles.

Sont donc confirmés dans notre étude les rôles connus du sexe féminin et d'un âge avancé à la greffe sur le haut risque de survenue de troubles du développement pubertaire. Notre étude suggère également un possible rôle de la GVH sur le retard pubertaire, peut être en rapport avec une atteinte gonadique (ovarienne ou leydigienne) d'origine allo-immune.

Il est largement décrit dans la littérature que si en terme de toxicité gonadique la différence entre la TBI et le Busulfan n'est pas évidente, la TBI reste significativement plus pourvoyeuse que le Busulfan de nombreuses autres complications tardives aussi bien endocriniennes (déficit en GH, retard de croissance, petite taille finale, dysthyroïdie, syndrome métabolique, diabète, dyslipidémies, etc.) que non endocriniennes (pathologies cardiovasculaires, cataracte, néoplasies secondaires et notamment thyroïdiennes, dentaires, etc.). Il est donc tout à fait logique de chercher à éviter le recours à la TBI pour tous les enfants ayant une indication d'allogreffe de CSH, sans cependant majorer le risque de rechute de la maladie initiale. Les résultats du protocole européen FORUM, s'ils sont ceux espérés, à savoir une équivalence des 2 conditionnements avec et sans radiothérapie en termes de contrôle de la maladie et de tolérance à court terme, apporteront les éléments nécessaires à l'abandon quasi généralisé de la radiothérapie myéloablative en allogreffe pédiatrique.

Concernant la gonadotoxicité du Busulfan, une étude préclinique menée sur des souris publiée en 2018 suggérait que le Treosulfan, qui représente une alternative au Busulfan dans le cadre des conditionnements myéloablatifs, mais qui n'est pas disponible en France, aurait une gonadotoxicité moindre chez le mâle que le Busulfan. Par contre, la toxicité sur l'ovaire serait sévère, et comparable à celle du Busulfan (82).

Malgré l'évolution des stratégies thérapeutiques, la gonadotoxicité et notamment les conséquences pubertaires des conditionnements myéloablatifs reste majeure. La poursuite

des cohortes de suivi à long terme des enfants allogreffés, et la systématisation des consultations spécialisées d'endocrinologie pédiatrique et adulte dans le suivi à moyen et long terme de ces patients est indispensable. Enfin, les troubles du développement pubertaire et les risques d'insuffisance gonadique étant intimement liés, la préservation de la fertilité chez ces enfants pré-pubères, qui est un autre sujet primordial, doit évoluer parallèlement avec le développement récent des techniques de laboratoire, et doit systématiquement être discuté, conformément aux recommandations de la nouvelle loi française de bioéthique.

4 BIBLIOGRAPHIE

1. SFEndocrino [Internet]. [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=246#item38>
2. Hudson MM. Reproductive Outcomes for Survivors of Childhood Cancer. *Obstet Gynecol.* nov 2010;116(5):1171-83.
3. Müller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 mars 2002;16(1):91-103.
4. Wilhelmsson M, Vatanen A, Borgström B, Gustafsson B, Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, et al. Adult testicular volume predicts spermatogenetic recovery after allogeneic HSCT in childhood and adolescence. *Pediatric Blood & Cancer.* 1 juin 2014;61(6):1094-100.
5. Shalitin S, Phillip M, Stein J, Goshen Y, Carmi D, Yaniv I. Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplantation.* juin 2006;37(12):1109-17.
6. Christin-Maitre S, Pasquier M, Donadille B, Bouchard P. L'insuffisance ovarienne prématurée. *Annales d'Endocrinologie.* déc 2006;67(6):557-66.
7. Armstrong GT, Pan Z, Ness KK, Srivastava D, Robison LL. Temporal trends in cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 1 mars 2010;28(7):1224-31.
8. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, Stratton K, Stovall M, Hudson MM, et al. Aging and Risk of Severe, Disabling, Life-Threatening, and Fatal Events in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 20 avr 2014;32(12):1218-27.
9. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 1 juill 2013;19(7):1065-72.
10. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet.* 9 déc 2017;390(10112):2569-82.
11. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA.* 14 juill 2010;304(2):172-9.
12. Mertens AC, Yong J, Dietz A, Kreiter E, Yasui Y, Bleyer A, et al. Conditional Survival in Pediatric Malignancies: Analysis of data from the Childhood Cancer Survivor Study and the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Cancer.* 1 avr 2015;121(7):1108-17.
13. Turcotte LM, Liu Q, Yasui Y, Arnold MA, Hammond S, Howell RM, et al. Temporal trends in treatment and subsequent neoplasm risk among five-year survivors of childhood cancer, 1970-2015. *JAMA.* 28 févr 2017;317(8):814-24.
14. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, Hudson MM, Meacham L. Endocrine Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report from the Children's Oncology Group. *HRP.* 2008;69(2):65-74.
15. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E, Bougneres P. Ovarian function

after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplantation*. nov 1998;22(10):989-94.

16. 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* [Internet]. 29 oct 2014 [cité 29 avr 2018];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243320/>
17. Dvorak CC, Gracia CR, Sanders JE, Cheng EY, Baker KS, Pulsipher MA, et al. NCI, NHLBI/PBMTTC 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*. déc 2011;17(12):1725-38.
18. Sanders JE. Endocrine complications of high-dose therapy with stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation*. 1 juin 2004;8(s5):39-50.
19. Johnston RJ, Wallace WHB. Normal ovarian function and assessment of ovarian reserve in the survivor of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. août 2009;53(2):296-302.
20. Afify Z, Shaw PJ, Clavano-Harding A, Cowell CT. Growth and endocrine function in children with acute myeloid leukaemia after bone marrow transplantation using busulfan/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplantation*. mai 2000;25(10):1087-92.
21. Shalet SM, Didi M, Ogilvy-Stuart AL, Schulga J, Donaldson MDC. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation. *Clinical Endocrinology*. 42(4):333-9.
22. Izard MA. Leydig cell function and radiation: a review of the literature. *Radiotherapy and Oncology*. 1 janv 1995;34(1):1-8.
23. Couto-Silva AC, Trivin C, Thibaud E, Esperou H, Michon J, Brauner R. Factors affecting gonadal function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplantation*. juill 2001;28(1):67-75.
24. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL, et al. Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. avr 2008;50(4):854-8.
25. Sanders JE, Pritchard S, Mahoney P, Amos D, Buckner CD, Witherspoon RP, et al. Growth and development following marrow transplantation for leukemia. *Blood*. 1 nov 1986;68(5):1129-35.
26. Brennan BMD, Shalet SM. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *British Journal of Haematology*. 118(1):58-66.
27. Dalle J-H. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en 2012 : pour qui ? Comment ? Dans quelles conditions ? <http://www.em-premium.com/data/revues/0929693X/v20i4/S0929693X13000389/> [Internet]. 25 mars 2013 [cité 21 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/796177/resultatrecherche/40>
28. Forcade É, Meunier M, Carre M. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Partie 1. *Hématologie*. 1 juill 2013;19(4):288-96.
29. Michallet M. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. <http://www.em-premium.com/data/revues/12467820/v18i2/S1246782011000577/> [Internet]. 15 avr 2011 [cité 21 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/286826/resultatrecherche/8>

30. Dhédin N, Vernant J-P. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. <http://www.em-premium.com/data/traites/sa/13-51289/> [Internet]. 11 janv 2010 [cité 21 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/239021/resultatrecherche/33>
31. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralto S, Lazarus H, Ho V, et al. DEFINING THE INTENSITY OF CONDITIONING REGIMENS : working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* déc 2009;15(12):1628-33.
32. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Hematopoietic Cell Transplantation (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84260/>
33. 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.* déc 2010;24(12):2039-47.
34. Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 1 mai 2003;101(9):3373-85.
35. Bresters. Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters | Bone Marrow Transplantation [Internet]. 2016 [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/bmt2016139>
36. Gandemer V, Bonneau J, Oudin C, Berbis J, Bertrand Y, Tabone M-D, et al. Late effects in survivors of infantile acute leukemia: a study of the L.E.A program. *Blood Cancer J.* janv 2017;7(1):e518.
37. Levy JM, Tello T, Giller R, Wilkening G, Quinones R, Keating A, et al. Late Effects of Total Body Irradiation and Hematopoietic Stem Cell Transplant in Children Under Three Years of Age. *Pediatr Blood Cancer.* avr 2013;60(4):700-4.
38. Faraci M, Barra S, Cohen A, Lanino E, Grisolia F, Miano M, et al. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics.* 1 déc 2005;63(5):1568-75.
39. Allewelt H, El-Khorazaty J, Mendizabal A, Taskindoust M, Martin PL, Prasad V, et al. Late Effects after Umbilical Cord Blood Transplantation in Very Young Children after Busulfan-Based, Myeloablative Conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 1 sept 2016;22(9):1627-35.
40. Nieder ML, McDonald GB, Kida A, Hingorani S, Armenian SH, Cooke KR, et al. NCI, NHLBI First International Consensus Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Long Term Organ Damage and Dysfunction Following Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* nov 2011;17(11):1573-84.
41. Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kanbay M, Kambay M, Patel UD. Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. *Am J Transplant.* nov 2008;8(11):2378-90.
42. de Berranger E, Jubert C, Michel G. Séquelles post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Bulletin du Cancer.* 1 juill 2015;102(7):648-55.
43. Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, Cushing-Haugen KL, Flowers MED, Martin PJ, et al. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell

transplantation. *Ann Intern Med.* 5 juill 2011;155(1):21-32.

44. Socié G, Clift RA, Blaise D, Devergie A, Ringden O, Martin PJ, et al. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood.* 15 déc 2001;98(13):3569-74.
45. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child.* sept 1992;67(9):1107-10.
46. Matthes-Martin S, Lamche M, Ladenstein R, Emminger W, Felsberger C, Topf R, et al. Organ toxicity and quality of life after allogeneic bone marrow transplantation in pediatric patients: a single centre retrospective analysis. *Bone Marrow Transplantation.* mai 1999;23(10):1049-53.
47. Cohen A, Békássy AN, Gaiero A, Faraci M, Zecca S, Tichelli A, et al. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplantation.* 11 juin 2008;41(S2):S43-8.
48. Giorgiani G, Bozzola M, Locatelli F, Picco P, Zecca M, Cisternino M, et al. Role of Busulfan and Total Body Irradiation on Growth of Prepubertal Children Receiving Bone Marrow Transplantation and Results of Treatment With Recombinant Human Growth Hormone. :8.
49. Bakker B, Oostdijk W, Bresters D, Walenkamp MJE, Vossen JM, Wit JM. Disturbances of growth and endocrine function after busulphan-based conditioning for haematopoietic stem cell transplantation during infancy and childhood. *Bone Marrow Transplantation.* mai 2004;33(10):1049-56.
50. Sanders JE. Growth and development after hematopoietic cell transplant in children. *Bone Marrow Transplantation.* janv 2008;41(2):223-7.
51. Ranke MB, Schwarze CP, Dopfer R, Klingebiel T, Scheel-Walter H-G, Lang P, et al. Late effects after stem cell transplantation (SCT) in children – growth and hormones. *Bone Marrow Transplantation.* 1 mars 2005;35(S1):S77-81.
52. Boers AC-D, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Van den Broeck J, Wit JM, Vossen JM. Final height and hormonal function after bone marrow transplantation in children. *The Journal of Pediatrics.* 1 oct 1996;129(4):544-50.
53. 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.* 8 janv 2009;113(2):306-8.
54. Jadoul P, Anckaert E, Dewandeleer A, Steffens M, Dolmans M-M, Vermynen C, et al. Clinical and biologic evaluation of ovarian function in women treated by bone marrow transplantation for various indications during childhood or adolescence. *Fertility and Sterility.* 1 juill 2011;96(1):126-133.e3.
55. 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.* juin 1997;15(6):2238-46.
56. Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, Sklar C. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *The Journal of Pediatrics.* 1 févr

1997;130(2):210-6.

57. Sanders JE, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*. 1 avr 1996;87(7):3045-52.
58. Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Espérou H, Michon J, Brauner R. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplantation*. févr 1998;21(3):287-90.
59. Matsumoto M, Shinohara O, Ishiguro H, Shimizu T, Hattori K, Ichikawa M, et al. Ovarian function after bone marrow transplantation performed before menarche. *Arch Dis Child*. mai 1999;80(5):452-4.
60. Sanders JE, Buckner CD, Amos D, Levy W, Appelbaum FR, Doney K, et al. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *JCO*. 1 mai 1988;6(5):813-8.
61. Legault L, Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. *Pediatric Transplantation*. 1 févr 1999;3(1):60-6.
62. Bresters D, Emons JAM, Nuri N, Ball LM, Kollen WJW, Hannema SE, et al. Ovarian insufficiency and pubertal development after hematopoietic stem cell transplantation in childhood: Ovarian Insufficiency After SCT in Childhood. *Pediatric Blood & Cancer*. nov 2014;61(11):2048-53.
63. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 1 juin 2009;27(16):2677-85.
64. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 10 janv 2010;28(2):332-9.
65. Rahal I, Galambrun C, Bertrand Y, Garnier N, Paillard C, Frange P, et al. Late effects after hematopoietic stem cell transplantation for β -thalassemia major: the French national experience. *Haematologica*. juill 2018;103(7):1143-9.
66. Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgström B, Gustafsson B, Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, et al. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2 janv 2014;170(2):211-8.
67. Shalitin S, Pertman L, Yackobovitch-Gavan M, Yaniv I, Lebenthal Y, Phillip M, et al. Endocrine and Metabolic Disturbances in Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(2):108-21.
68. Frisk P, Arvidson J, Gustafsson J, Lönnerholm G. Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation*. janv 2004;33(2):205-10.
69. Bakker B, Massa GG, Oostdijk W, Van Weel-Sipman MH, Vossen JM, Wit JM. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies. *Eur J Pediatr*. févr 2000;159(1-2):31-7.
70. Grigg AP, McLachlan R, Zaja J, Szer J. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg). *Bone Marrow Transplant*.

71. Bernard F, Bordigoni P, Simeoni M-C, Barlogis V, Contet A, Loundou A, et al. Height growth during adolescence and final height after haematopoietic SCT for childhood acute leukaemia: the impact of a conditioning regimen with BU or TBI. *Bone Marrow Transplantation*. avr 2009;43(8):637-42.
72. Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Hoffmeister PA, Deeg HJ, et al. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 4 août 2011;118(5):1421-8.
73. Bernard F, Auquier P, Herrmann I, Contet A, Poiree M, Demeocq F, et al. Health status of childhood leukemia survivors who received hematopoietic cell transplantation after BU or TBI: an LEA study. *Bone Marrow Transplantation*. mai 2014;49(5):709-16.
74. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, Costa M, Conte N, Copello F, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplantation*. oct 2002;30(7):447-51.
75. 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. *British Journal of Haematology*. 1 sept 2015;170(5):719-26.
76. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1 août 2016;22(8):1467-72.
77. Kyriacou C, Kottaridis PD, Eliahoo J, Mckeag N, Bomford J, McGarrigle HH, et al. Germ cell damage and Leydig cell insufficiency in recipients of nonmyeloablative transplantation for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplantation*. janv 2003;31(1):45-50.
78. Shimoji S, Hashimoto D, Tsujigiwa H, Miyawaki K, Kato K, Takahashi S, et al. Graft-versus-host disease targets ovary and causes female infertility in mice. *Blood*. 02 2017;129(9):1216-25.
79. Laporte S, Couto-Silva A-C, Trabado S, Lemaire P, Brailly-Tabard S, Espérou H, et al. Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of gonadal function after hematopoietic cell transplantation during childhood. *BMC Pediatr*. 25 févr 2011;11:20.
80. Kelsey TW, Miles A, Mitchell RT, Anderson RA, Wallace WHB. A Normative Model of Serum Inhibin B in Young Males. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0153843.
81. Condorelli RA, Cannarella R, Calogero AE, La Vignera S. Evaluation of testicular function in prepubertal children. *Endocrine*. 7 juill 2018;
82. Levi M, Stemmer SM, Stein J, Shalgi R, Ben-Aharon I. Treosulfan induces distinctive gonadal toxicity compared with busulfan. *Oncotarget*. 10 avr 2018;9(27):19317-27.

RESUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Après un conditionnement myéloablatif, les séquelles à long terme d'une allogreffe de moelle osseuse réalisée dans l'enfance, et en particulier l'atteinte gonadique, sont fréquentes et sévères. L'objectif de l'étude est d'évaluer les conséquences pubertaires de ces conditionnements.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique incluant les patients pré-pubères ayant reçu une allogreffe de moelle osseuse après conditionnement myéloablatif par Irradiation Corporelle Totale (TBI) ou Busulfan au CHRU de Nancy entre 1981 et 2017. Le développement pubertaire et les dosages des gonadotrophines ont été recueillis.

Résultats : Soixante-quatorze patients (28 filles et 46 garçons) ont été inclus. Une absence de puberté spontanée était retrouvée chez 50% des filles et 10% des garçons ($p < 0.001$) et un retard pubertaire ou une absence de puberté spontanée chez 57% des filles et 24% des garçons ($p = 0.009$). 82% des filles et 24% des garçons ($p < 0.001$) ont reçu un traitement hormonal substitutif. En analyse univariée, la TBI ($p = 0.05$), le sexe féminin ($p < 0.001$), la GVH aiguë ($p = 0.05$), la GVH chronique extensive ($p = 0.021$), une corticothérapie > 6 mois ($p = 0.016$), et les pathologies malignes ($p = 0.016$) étaient associés à l'absence de puberté spontanée, tandis que la TBI ($p = 0.003$) et la GVH chronique extensive ($p = 0.005$) étaient associés au retard pubertaire. En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés à l'absence de puberté spontanée étaient le sexe féminin ($p = 0.001$) et l'âge > 10 ans ($p = 0.03$), et ceux associés au retard pubertaire étaient la GVH chronique extensive ($p = 0.04$) et l'âge > 10 ans ($p = 0.03$). La TBI n'était pas un facteur de risque indépendant de complications pubertaires.

Conclusions : Cette étude confirme la toxicité des conditionnements myéloablatifs sur le développement pubertaire et le rôle du sexe féminin et de l'âge > 10 ans dans l'augmentation du risque de complications pubertaires, et suggère une association GVH et retard pubertaire.

TITRE EN ANGLAIS : Pubertal outcome of prepubescent children who received myeloablative stem cell transplantation with TBI or Busulfan : A monocentric retrospective study in Nancy University Hospital

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE, ANNÉE 2018

MOTS CLÉS : Pubertal development, Myeloablative conditioning regimen, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Female sex, GVHD

INTITULÉ ET ADRESSE :
UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex