

CONSÉQUENCES TARDIVES ET SUIVI À LONG TERME APRÈS UN CANCER DANS L'ENFANCE OU L'ADOLESCENCE

Sibylle Denzler, Maria Otth, Katrin Scheinemann

Traduction Philippe Compagnon



Sibylle Denzler

Le cancer chez les enfants

De nos jours la grande majorité des enfants et adolescents qui développent un cancer peuvent en guérir. En Suisse, le taux de survie à 10 ans des enfants et des adolescents toutes formes de cancer confondues est supérieur à 87%¹⁾. Ce pourcentage varie toutefois considérablement selon le type de tumeur, l'âge et divers facteurs.

Le taux de survie globalement élevé conduit à un nombre croissant de survivants à la suite d'un cancer pédiatrique – actuellement environ 5700 en Suisse¹⁾.

Conséquences tardives

Jusqu'il y a 20 ans de cela, l'objectif principal en oncologie pédiatrique était de guérir le plus grand nombre d'enfants de leur cancer. Dans les deux dernières décennies de plus en plus d'études par observation au long cours ont montré qu'une majorité des survivants développent des effets tardifs, et que ceux-ci deviennent plus fréquents avec l'âge des survivants.

Le traitement du cancer chez les enfants et les adolescents est souvent multimodal (chimiothérapie, irradiation, chirurgie, transplantation de cellules souches). La plupart des approches thérapeutiques n'agissent pas que sur les cellules cancéreuses, mais attaquent aussi les cellules saines. Cela peut conduire à des effets indésirables pendant ou peu de temps après la thérapie, mais aussi à des effets à long terme. Tous les systèmes de l'organisme peuvent être potentiellement touchés par des conséquences tardives. Les conséquences tardives sont fréquentes.

Dans une grande étude américaine, l'incidence cumulée au bout de 30 ans était de 73%²⁾. Dans cette enquête de cohorte basée sur un questionnaire, plus de 10'000 adultes ont été inclus, qui avaient été traités dans l'enfance pour une maladie cancéreuse (dans les années 70 et 80). Parmi les suites lourdes, les cancers secondaires, les maladies cardiovasculaires, les affections rénales, les problèmes musculo-squelettiques et les endocrinopathies étaient plus particulièrement fréquents.

Les groupes à risque de complications tardives lourdes étaient les survivants d'une tumeur du système nerveux central, d'une tumeur osseuse ou d'un lymphome de Hodgkin. Pour ces observations de

longue durée, il faut prendre en compte que pour obtenir des témoignages sur le long terme, il faut bien sûr une longue période d'observation, et donc les résultats actuels d'études et les recommandations se basent sur les données de patients qui ont été traités il y a de nombreuses années.

Les conséquences tardives se manifestent souvent seulement de nombreuses années après la maladie initiale. Beaucoup de ces troubles ne sont pas spécifiques aux anciens patients ayant eu un cancer dans l'enfance (par exemple les coronaropathies ou l'hypertension artérielle), mais elles se produisent plus tôt et plus souvent que dans le reste de la population. Des conséquences diverses peuvent apparaître selon les agents utilisés en chimiothérapie, la localisation de l'irradiation et l'intensité du traitement.

Le tableau 1 donne quelques exemples de possibles complications tardives.

Les conclusions obtenues sont incluses dans la planification de nouvelles stratégies thérapeutiques. Là où c'est possible, on essaie de limiter la toxicité. On donnera ici comme exemple le traitement du lymphome de Hodgkin en oncologie pédiatrique. Comme il a été mentionné plus haut, ces patients avaient, après les thérapies des années 70 et 80, certes un excellent pronostic, mais aussi un risque très élevé d'être atteints de suites lourdes (par exemple, infertilité, cancers secondaires, maladie coronarienne, cardiomyopathie, pneumopathie).

Les études d'optimisation des thérapies des 20 dernières années se sont de ce fait concentrées sur la diminution de la toxicité à long terme. Ainsi d'une part la procarbazine, agent de chimiothérapie qui donnait en particulier chez les patients masculins un haut risque d'infertilité, a pu être remplacée par d'autres agents nettement moins gonadotoxiques. Par ailleurs, tous les patients atteints de lymphome de Hodgkin recevaient par le passé une radiothérapie. 30 ans après la thérapie, l'incidence cumulée de cancers secondaires atteignait presque 25%. Le principal facteur de risque dans le traitement est la radiothérapie. Ce fut donc un des objectifs principaux des études de ces vingt dernières années en matière de thérapie de se passer autant que possible de radiothérapie chez les patients ayant une bonne réponse à la chimiothérapie. Dans l'étude EuroNet-PHL-C1, la radiothérapie

Correspondance:
sibylle.denzler
@ksa.ch

Formation continue

a pu être mise de côté chez 50% des patients, avec jusqu'ici tout autant de survie de bonne qualité. Dans l'étude suivante EuroNet-PHL-C2, actuellement en cours, cette attitude est maintenue et l'on essaie pour certains groupes de patients d'atteindre un pourcentage plus élevé par une intensification de la chimiothérapie. L'objectif prévu est de 80% de patients sans radiothérapie³⁾.

Il y a aussi l'espoir que de nouvelles modalités thérapeutiques (par exemple de nouvelles classes de médicaments comme les checkpoint inhibitors) causent moins de toxicité à long terme, ce sur quoi il ne sera possible de se prononcer clairement que dans de nombreuses années.

L'objectif d'un traitement du cancer réussi à l'âge pédiatrique n'est plus aujourd'hui seulement la guérison, mais d'atteindre une guérison avec le moins de conséquences tardives et la meilleure qualité de vie possible. Pour cela, un suivi de longue durée bien structuré et permanent est important. (Tableau 1)

Suivi à long terme

Les protocoles internationaux de traitement, qui sont employés en Suisse pour soigner les enfants et les adolescents, contiennent des recommandations pour le suivi. Cependant, ces recommandations se

concentrent surtout sur l'identification d'une récurrence et moins sur les conséquences à long terme.

Par ailleurs, le plus souvent elles ne donnent des recommandations que pour les 5 à 10 ans après la fin de la thérapie. Pour le suivi à long terme et le screening d'effets tardifs, il existe diverses guidelines nationales, par exemple venant des USA (COG Guidelines) ou des Pays-Bas (SKION LATER). Il y a des efforts au plan international pour harmoniser ces guidelines.

A l'heure actuelle ce sont les COG-Guidelines des USA (Long-Term Follow-Up Guidelines du Children's Oncology Group) qui sont les directives les mieux établies⁴⁾. Les recommandations sont périodiquement mises à jour en fonction des données les plus récentes. La directive dresse une liste de conséquences tardives possibles, regroupées par classe de substances, région irradiée, transplantation de cellules-souches et intervention chirurgicale, et elle donne des conseils pour les dépistages (questions spécifiques, examen clinique, examens de laboratoire, et autres investigations (par exemple échocardiographie ou audiométrie).

De plus, divers instruments pour l'établissement d'un récapitulatif individuel de la thérapie et du plan

Organe – Conséquences	Substance / Irradiation causale
Cœur (cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, valvulopathie, coronaropathie, troubles du rythme cardiaque)	• Anthracyclines: daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine, Mitoxantron • Irradiation thoracique, abdominale ou spinale
Reins (tubulopathie, insuffisance rénale, très rarement insuffisance rénale terminale)	• Agents alkylants: ifosfamide, dérivés du platine: cisplatine, carboplatine • Irradiation abdominale, TBI
Audition (perte auditive, acouphènes, vertige)	• Dérivés du platine: cisplatine, carboplatine • Irradiation crânienne (en particulier si ≥ 30 Gy)
Hypophyse (insuffisance ou défaillance totale d'un ou plusieurs axes endocriniens, au pire: panhypopituitarisme)	• Irradiation crânienne, TBI
Thyroïde (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, nodules et tumeurs de la thyroïde)	• Irradiation crânienne, cervicale, spinale, TBI
Néoplasies secondaires	• Agents alkylants, dérivés du platine, inhibiteurs de la topoisomérase, anthracycline: myélodysplasie, leucémie myéloïde aiguë • Irradiation en général (selon le champ d'irradiation, par exemple tumeurs de la peau et des os, cancer du sein, tumeurs du SNC) • Transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues: myélodysplasie, leucémie myéloïde aiguë

Tableau 1. Quelques exemples de suites tardives et les modalités thérapeutiques en cause; TBI: total body irradiation (irradiation corporelle totale)

de suivi ont été tirés de ces études (par exemple «Passport for Care®», St. Jude's survivorship care plan). L'Europe actuellement développe son propre outil (Survivorship Passport).

Un résumé de la thérapie et un plan individuel de suivi aident les différents spécialistes à établir un suivi bien structuré, mais ils aident aussi le patient. Ils peuvent être employés en consultation pour informer le patient de son risque individuel et discuter de possibles mesures préventives. Un patient bien informé vient davantage à ses rendez-vous de suivi et peut en cas de symptômes correspondants réagir de manière ciblée. Il est important, dans la discussion avec le patient de soupeser le risque individuel et d'évaluer ce que chaque patient veut savoir des possibles conséquences tardives.

Transition

La transition en matière de suivi au long cours veut dire le passage d'une prise en charge purement pédiatrique à un suivi commun avec des médecins de l'adulte ou la transmission complète à des médecins de l'adulte. Le plus souvent la transition a lieu vers 18 ans et tombe ainsi dans un âge en soit assez difficile, marqué par la puberté et d'autres événements de la vie comme la fin de la scolarité ou de l'apprentissage ou le déménagement vers un logement à soi. C'est justement aussi pourquoi il est important de bien préparer la transition, de s'adapter individuellement à l'évolution du jeune et de garantir une continuité de traitement⁵.

Suivi à long terme en Suisse

Il existe différents modèles d'organisation du suivi à long terme. Ainsi le suivi peut être assuré par des oncologues d'adultes ou par des médecins de famille. Dans quelques pays il existe des cliniques spécialisées dans le suivi, où celui-ci est assuré par des équipes interdisciplinaires. En Suisse le suivi à long terme, en particulier à l'âge adulte, est conduit de manière très hétérogène.

Jusqu'il y a environ 10 ans, le suivi était assuré pendant les 5-10 premières années par l'oncologue pédiatre et ensuite la plupart des patients étaient remis aux soins des pédiatres et des médecins de famille ou des oncologues d'adultes. Il n'y avait pas encore à l'époque de recommandations claires pour le suivi. Beaucoup de ces survivants plus âgés ne reçoivent plus aucun suivi spécifique⁶.

Actuellement les neuf centres d'oncologie pédiatrique en Suisse proposent tous une consultation de suivi dans les premières années après la fin du traitement. La plupart de ces neuf centres ont aussi un modèle de transition pour le transfert vers la médecine d'adultes. Quatre centres proposent une consultation interdisciplinaire avec des spécialistes de l'adulte (Aarau, Berne, Genève et l'hôpital cantonal de Bâle-Campagne à Liestal). Beaucoup de ces consultations sont ouvertes à des patients de toute la Suisse.

Cette année le Pediatric Swiss LTFU working group a écrit un document de synthèse au sujet du suivi à

long terme en Suisse⁷. Les objectifs établis en commun sont: l'harmonisation des recommandations de suivi et des outils employés, un résumé de la thérapie et un plan individuel de suivi pour chaque survivant, et une transition bien structurée.

Malheureusement à l'heure actuelle le suivi à long terme n'est pas rémunéré de façon satisfaisante, et il y a un manque de spécialistes. Les soins psychosociaux en particulier ainsi que le soutien à l'intégration dans la vie professionnelle ne peuvent pas être couverts de façon satisfaisante dans tous les centres. Que la mise au point de plans individuels de suivi soit maintenant rémunérée par les caisses d'assurance-maladie est un premier succès.

Consultation de transition à l'hôpital cantonal d'Aarau: exemple d'une patiente

L'exemple fictif suivant d'une patiente illustre comment se déroule la consultation de transition chez nous à l'hôpital cantonal d'Aarau:

Maïa Modèle est tombée malade en 2003, à l'âge de 6 ans. Elle a eu une leucémie aiguë lymphoblastique. Il s'en est suivi une chimiothérapie selon le protocole ALL-BFM 95, dans le bras «risque standard» pendant deux ans en tout. Une rémission a été obtenue, et aucune complication significative n'est survenue pendant la thérapie.

Actuellement Madame Modèle a 23 ans, et s'est décidée à passer du suivi purement oncologique pédiatrique à notre consultation de transition. Elle est à 15 ans de la fin de son traitement et n'a développé aucune comorbidité ni complication tardive, en dehors d'un léger surpoids.

Pour préparer la consultation, nous prenons connaissance de l'ancien dossier de la patiente, à l'époque encore sous forme de papiers conservés dans des classeurs. A partir des anciennes prescriptions nous calculons les doses cumulatives pour tous les médicaments de chimiothérapie injectés par voie veineuse et rédigeons le résumé de traitement. Le plan individuel de suivi en découle. Chez Mme Modèle, la majorité des recommandations consiste en des questions ciblées à l'anamnèse ainsi qu'en des examens cliniques orientés (voir Tableau 2, exemple Anthracyclines).

Comme la patiente se trouve déjà à 15 ans de la fin de sa thérapie, il y a peu d'examens de routine, de tests de laboratoire ou autres investigations à prévoir. Le but est de demander des examens complémentaires en cas de symptômes ou dans des situations à risque et non de mener à bien de manière rigide une batterie d'examens de laboratoire et autres procédures dans le cadre des bilans annuels. A la fin du plan de suivi sont donnés par ailleurs des conseils généraux de promotion de la santé.

La consultation proprement dite a lieu en commun avec les oncologues pédiatriques et d'adultes. Elle comprend une anamnèse exhaustive et un examen cli-

Formation continue

nique. Lors de la consultation nous discutons par ailleurs du résumé de la thérapie et du plan de suivi, ceci étant adapté aux besoins de Mme Modèle.

Nombre de patients désirent connaître très précisément tous les risques, d'autres souhaitent en fait entendre qu'actuellement tout va bien. En conclusion de la consultation, nous discutons avec Mme Modèle des prochaines étapes diagnostiques. Puisqu'elle a reçu pendant longtemps des glucocorticoïdes ainsi que du méthotrexate à haute dose, ce qui fait courir un risque accru d'ostéopénie et d'ostéoporose, nous recommandons une mesure unique de la densité osseuse, à titre d'évaluation de son état actuel. On peut chez Mme Modèle se passer d'échographies à intervalles réguliers (dose cumulative d'anthracycline < 250mg/m², âge lors du traitement > 5 ans, dernière échocardiographie > 10 ans après la fin de la thérapie: normale)⁸.

La patiente a toutefois été informée que des contrôles deviennent à nouveau nécessaires en cas de grossesse ou de symptômes. Qui plus est, des questions sont posées sur les symptômes cliniques lors de chaque consultation, ou alors la patiente se présente à la consultation au cas où ils apparaîtraient avant le prochain rendez-vous. Si lors de la consultation le besoin d'une autre consultation spécialisée se fait sentir, par exemple un avis à la consultation fertilité, nous faisons notre possible pour l'obtenir. A la suite de la consultation Mme Modèle est pesée et mesurée. La tension artérielle est prise et un prélèvement de sang a lieu. Une fois tous les résultats obtenus,

nous en informons Mme Modèle et envoyons le rapport de consultation à son médecin traitant.

Le premier rendez-vous de la consultation de transition a lieu à l'hôpital cantonal d'Aarau dans le cadre familial de la clinique pour enfants et adolescents. Un an plus tard la consultation de transition aura lieu pour Mme Modèle dans un nouveau contexte, dans le bâtiment de l'Oncologie-Hématologie Adulte et sera menée à nouveau conjointement par les oncologues pédiatriques et d'adultes. Par la suite, avec l'accord de Mme Modèle, les contrôles seront assumés par l'Oncologie Adulte.

Au cas où les patients ne se sentent pas prêts après la première consultation de transition à changer pour la médecine des adultes, d'autres consultations peuvent encore avoir lieu dans la clinique pour enfants et adolescents. Le changement de lieu et le passage vers la médecine des adultes peut ainsi n'avoir lieu qu'au bout de 2-3 ans. Dans les cas qui s'y prêtent, le suivi à long terme peut se faire aussi auprès d'un médecin de famille engagé. (Tableau 2)

Liens se rapportant au thème «effets tardifs et suivi»

- <http://www.survivorshipguidelines.org/>

Site web officiel du Children's Oncology Group sur le thème des effets tardifs et du suivi. Il est possible d'y télécharger gratuitement les guidelines du COG Long-Term Follow-Up (actuellement Version 5.0) gratuitement au format pdf. On y trouve par ailleurs des informations pour les patients au sujet des

Possibles conséquences tardives de la chimiothérapie Exemple: Anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine)	
Moëlle osseuse: myélodysplasie, leucémie myéloïde aigüe	Cœur: cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque
Recommandations de screening – Anamnèse	
Rechercher une sensation de fatigue accrue ou des signes de saignement: tous les ans	Rechercher dyspnée, intolérance à l'effort, oedèmes, orthopnée, douleurs thoraciques, palpitations: tous les ans
Recommandations de screening – Examen clinique	
Examen de la peau: tous les ans	Examen du cœur: tous les ans
Recommandations de screening – Laboratoire et autres investigations	
Numération et formule sanguine	Echocardiographie/ECG: vu les faibles doses d'anthracycline reçues, d'une dernière échocardiographie sans particularités et puisque à plus de 10 ans de la fin du traitement, pas d'échocardiographie périodique à réaliser uniquement si cliniquement indiqué ou en cas de grossesse

Tableau 2. Possibles conséquences tardives de la chimiothérapie et investigations recommandées pour Mme Modèle 15 ans après la fin de son traitement. Exemple des anthracyclines administrées (daunorubicine, doxorubicine)

conséquences tardives, regroupées par appareil (en anglais ou en espagnol).

• **<https://www.cancer.de/enfant-en-suisse>**

Plateforme d'information pour les patients et leurs familles, entre autres sur le thème du suivi, le portrait des «Childhood Cancer Survivors Switzerland», un groupe d'intérêt de patients devenus adultes, qui ont été atteints d'un cancer dans l'enfance ou l'adolescence. Diverses annonces d'événements.

Referenzen

- 1) Belle F, Pfeiffer V, Redmond S, Spycher B, Kuehni C. Swiss Childhood Cancer Registry: Annual Report 2017/2018.
- 2) Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(15): 1572-82.
- 3) Koerholz D, Wallace WH, Landman-Parker J. EuroNet-PHL-C2. European Network-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Study Group Second International Inter-Group Study for Classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents. Version: Final 5.0, 2017-07-31.
- 4) Monrovia CA, Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers, Version 5.0. 2018. Available on-line: survivorshipguidelines.org.
- 5) Rosenberg-Yunger ZR, Klassen AF, Amin L, Granek L, D'Agostino NM, Boydell KM et al. Barriers and Facilitators of Transition from Pediatric to Adult Long-Term Follow-Up Care in Childhood Cancer Survivors. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2013 Sep;2(3): 104-111.
- 6) Rebholz CE, von der Weid NX, Michel G, Niggli FK, Kuehni CE, Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG). Follow-up care amongst long-term childhood cancer survivors: a report from the Swiss Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Cancer* 2011;47(2): 221-9.
- 7) Tinner EM, Gurny-Pause F, Diezi M, Bergsträsser E, Hengartner H, Eisenreich B et al. Long-term follow-up after childhood cancer in Switzerland: a position paper from the pediatric Swiss LTFU working group. *Schweizer Krebsbulletin* 2019;(3): 212-15.
- 8) Ramjaun A, AlDuhaiby E, Ahmed S, Wang L, Yu E, Nathan PC et al. Echocardiographic Detection of Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors: How Long Is Screening Required? *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(12): 2197-203.

Auteurs

Dr. med. Sibylle Denzler, Abteilung für Pädiatrische Onkologie-Hämatologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Aarau

Dr. med. Maria Otth, Abteilung für Pädiatrische Onkologie-Hämatologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Aarau

Dr. med. Katrin Scheinermann, Abteilung für Pädiatrische Onkologie-Hämatologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Aarau / Abteilung für Onkologie-Hämatologie, Universitätskinderspital beider Basel und Universität Basel / McMaster Children's Hospital and McMaster University, Hamilton Canada

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.