

# Tumeurs cérébrales et hormones

Dr A Amelot, Dr LM Terrier  
Service de Neurochirurgie  
CHU Tours



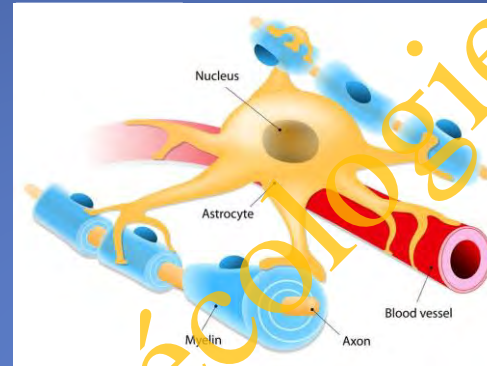
Dr. Harvey Cushing operating before the 16 founding members of The Harvey Cushing Society

# Tumeurs cérébrales

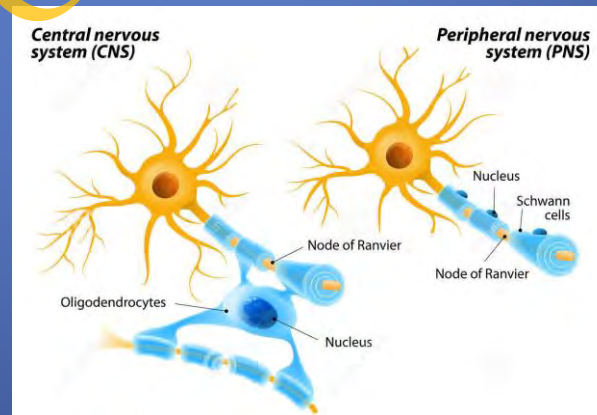
- Nombreuses entités différentes
- Gliomes et méningiomes = 75%
- Incidence 6,5/100 000 habitants (150 cas CHU)
- En augmentation
  - Meilleure diagnostique (IRM)
  - Facteurs de risques intrinsèques/extrinsèques?

# Acteurs cérébraux

- Astrocytes



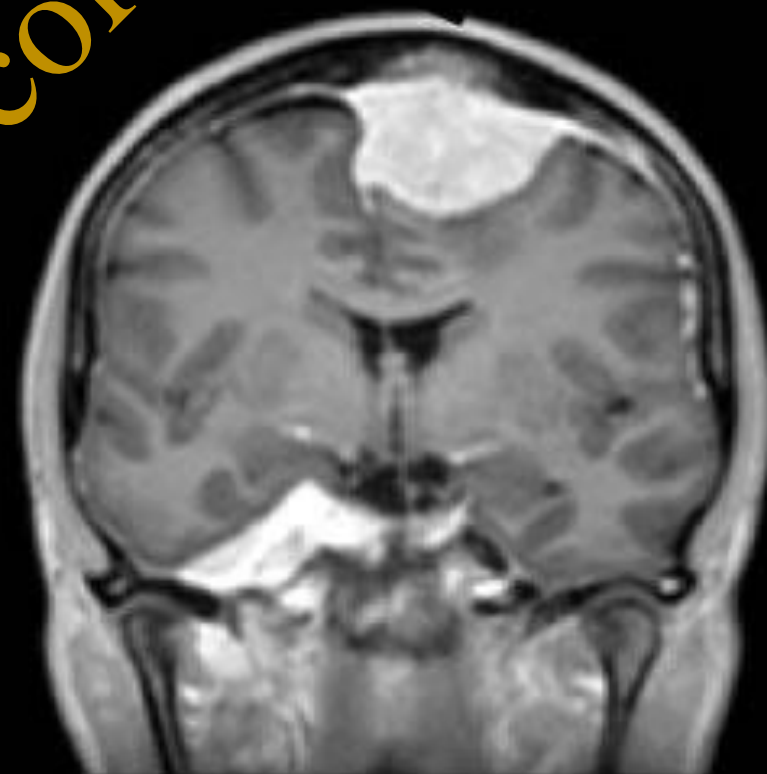
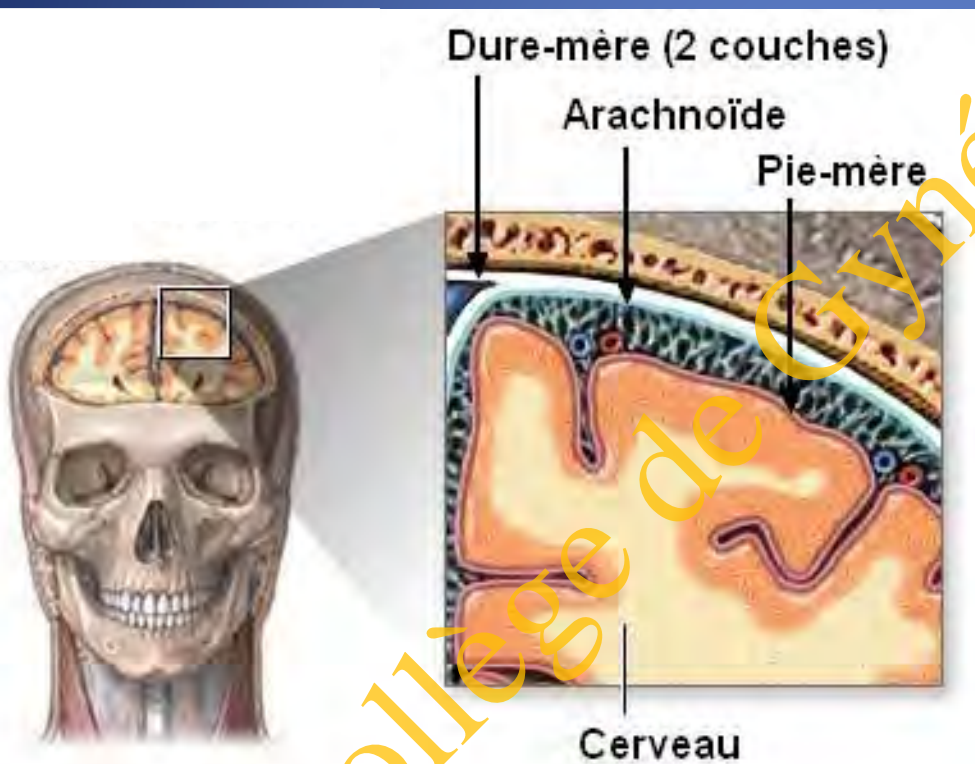
- Oligodendrocytes





# Méninges

- Méningiomes



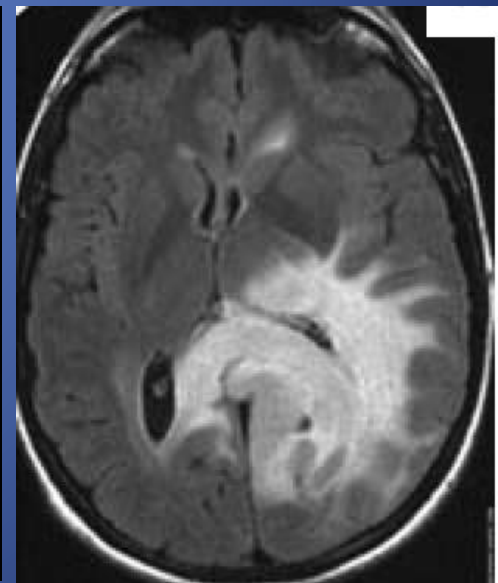
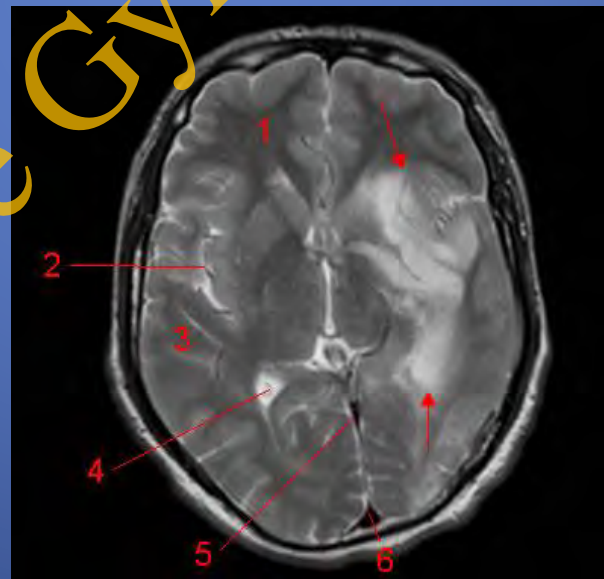
Collège de Gynécologie CVL

# Astrocytome (I-IV OMS)

- Tumeur « bénigne (I) » jusqu'à infiltrante (IV)
- Évolution lente
- Enfant-adulte-veillard(5-70 ans)
- Clinique: épilepsie +++, syndrome topographique



- TDM:
  - Iso/hypodense
- IRM:
  - HypoT1
  - HypoT2
  - Pas de pdc







Collège de Gynécologie CVL

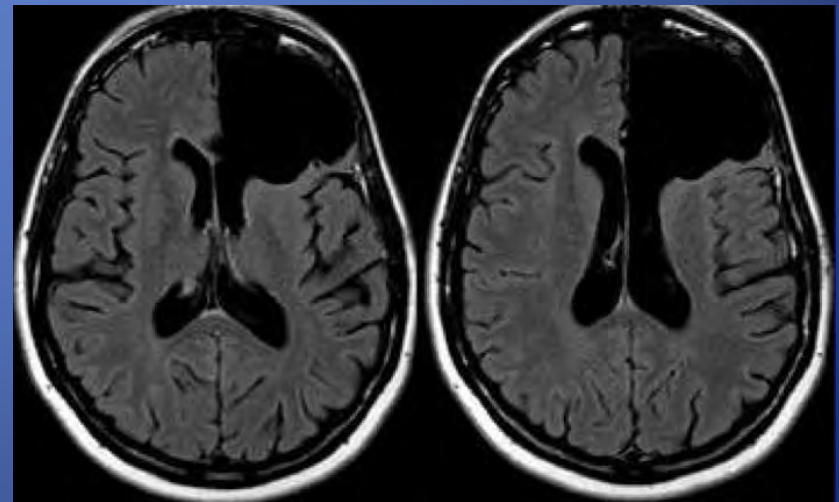
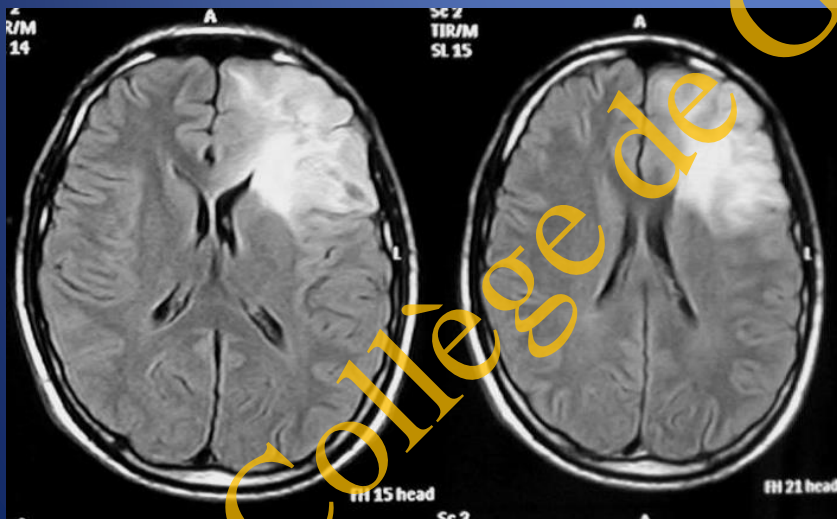
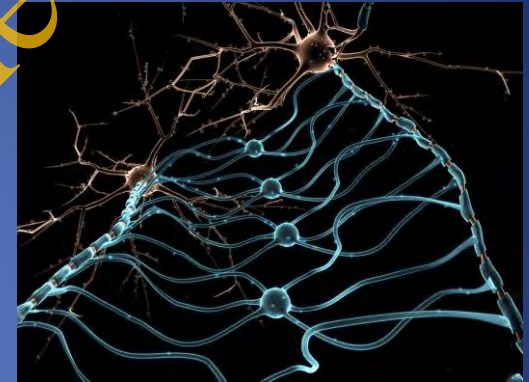
# Astrocytome

- Traitement:
  - Chirurgie
- Pronostique:
  - Astrocytome pilocytique (I): si exérèse complete, survie 100% à 10 ans
  - Astrocytome anaplasique (III): 40% à 5 ans
  - Astrocytome IV : GBM: 1% 5 ans



# Oligodendrogliome

- Tumeur « bénigne », infiltrante
- Évolution lente
- 40 – 50 ans
- Clinique: épilepsie +++, syndrome topographique



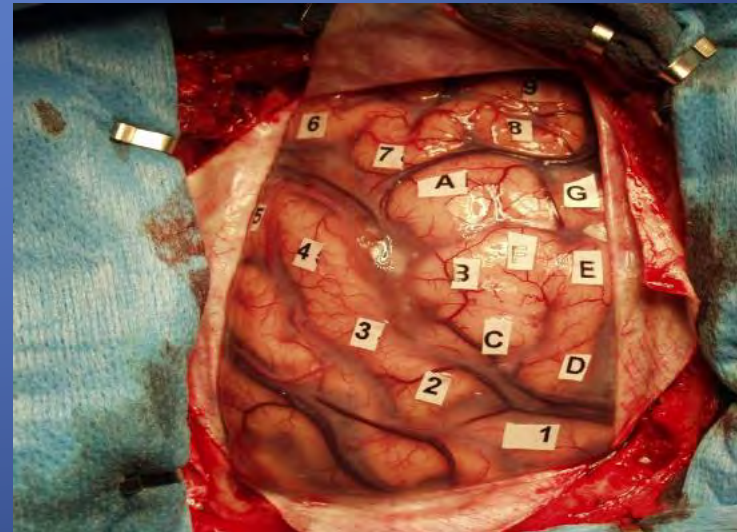
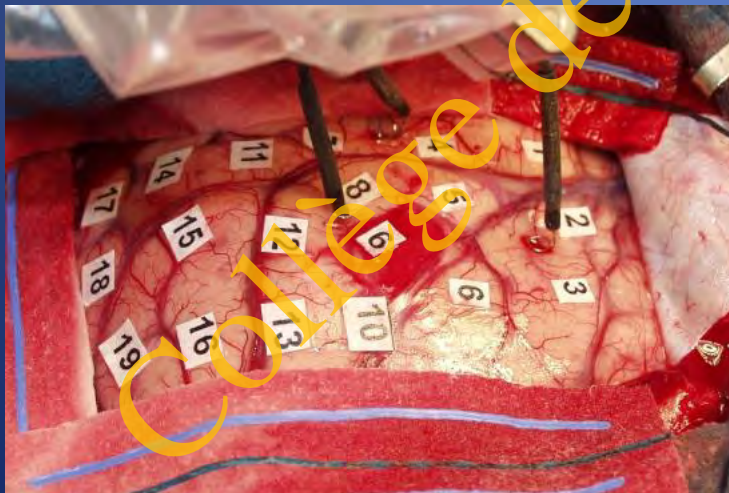


# Oligodendrogliome (II-IV)

- Traitement:
  - Chirurgie la plus complète possible
  - Et +/- radiothérapie
- Pronostic:
  - A 10 ans: 30 %
  - Certaines survies prolongées (40 ans!)

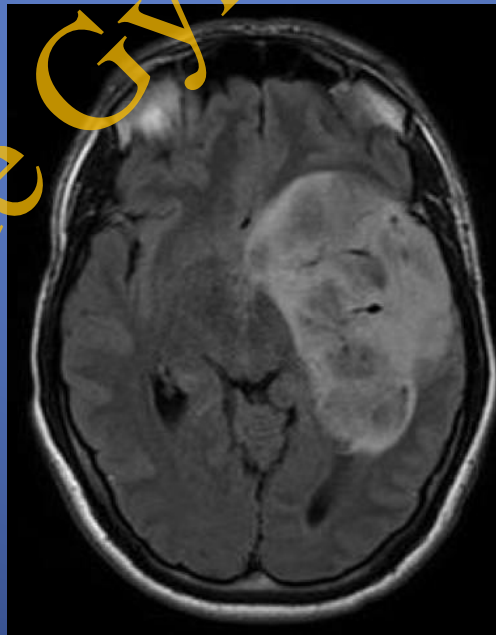
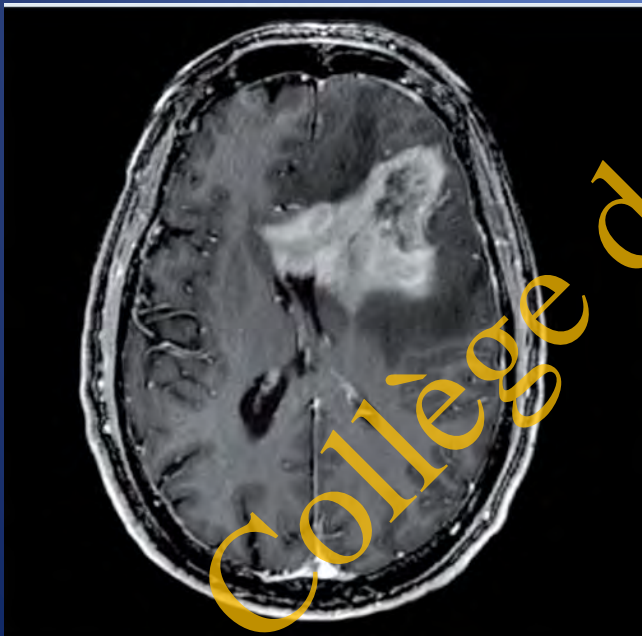
# Chirurgie éveillée

- Cartographie cortico-sous corticale



# Astrocytome grade IV (Glioblastome)

- Tumeur maligne, très agressive et infiltrante
- Évolution très rapide
- Adulte 55ans
- Clinique: HTIC, Épilepsie, déficits,



- IRM:  
HypoS T1  
HyperS T2  
Pdc T1+gado  
Effet de masse  
Oedeme  
Necrose centrale

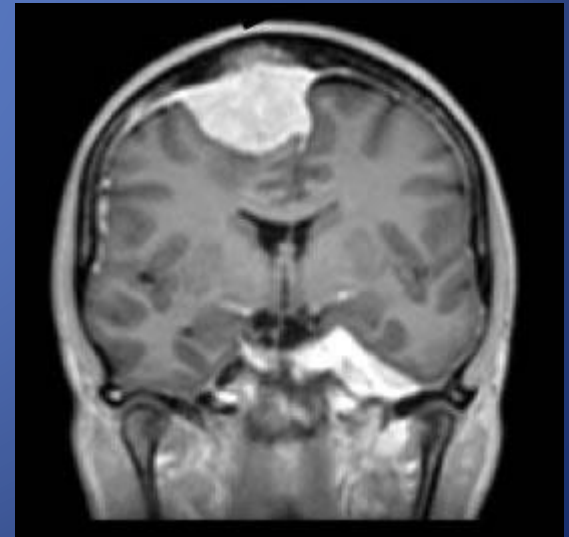
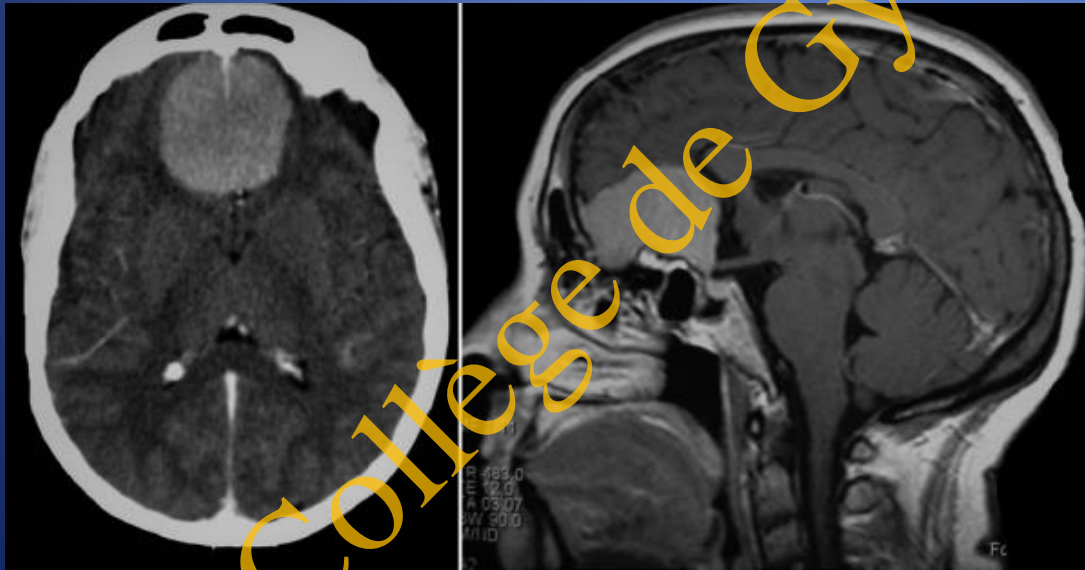


# Glioblastome (IV OMS)

- Traitement:
  - Chirurgie la plus complète possible
  - + Radio/chimiothérapie: STUPP PROTOCOL
  - Soins palliatifs
  - Corticothérapie
- Pronostic sombre:
  - Médiane de survie: 12 mois
  - à 5 ans, quasi nulle.

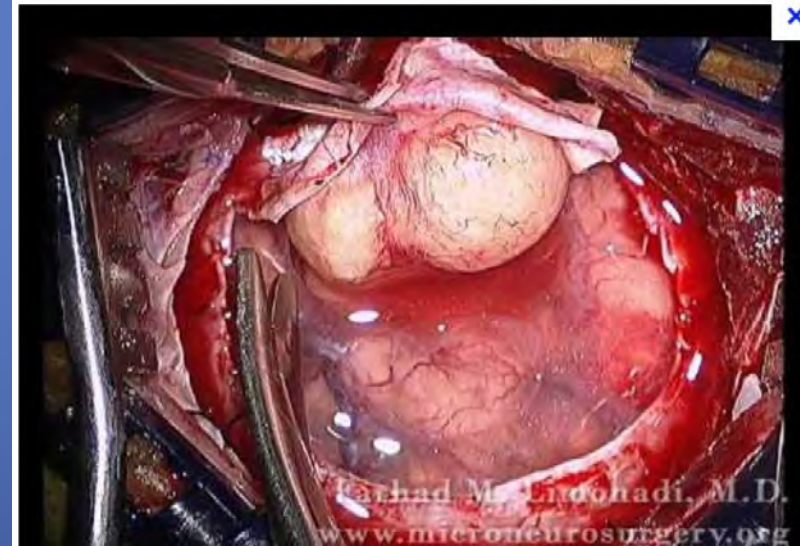
# Méningiomes

- Tumeur (20%) bénigne, extra cérébrale
- Évolution lente
- Femme, 50 ans (Facteurs hormonaux: ménopause, grossesse,...)
- FDR: radiothérapie
- Clinique: déficit, épilepsie++, HTIC



# Méningiomes

- Traitement:
  - Résection chirurgicale complète
  - Surveillance, +/- radiothérapie si récidive
- Pronostic: bon
  - Récidive: 20% à 15 ans
  - Dépend qualité exérèse





# Facteurs de risques reconnus

- Syndromes génétiques
  - Neurofibromatoses (50% croissance pdt la grossesse)
- Radiations ionisantes



# Facteurs de risques suspects

- Expositions chimiques (pesticides, solvants, métaux lourds)
- Agents physiques (champs électromagnétiques non prouvés, trauma crânien non prouvé, GSM)
- Expositions hormones sexuelles
  - Nombreuses études (discordantes +++)
  - Nombreux débats ++++++
  - Séries de petite taille

# Données cliniques

- Progression de méningiomes (in vivo/patients) :
  - Implant contraceptif (*Piper et al. 1994*)
  - Phase lutéal (*Bickerstaff et al 1958*)
  - Durant la grossesse (*Bickerstaff et al 1958, Ismail et al. 1998, Michelsen et al. 1969, Saitoh et al. 1989, Wan et al 1990, Roelvink 1987*)
- Transexuel et traitement hormonal
  - œstrogène (*Deipolyi et al. 2010*),
  - oestro-progestatif (*Gazzeri et al. 2007*),
  - Long cours agoniste de progestérone (MM) et régression à l'arrêt (*Gruber et al. 2004, Vadivelu et al. 2010*)





# Données expérimentales

- Après transplantation de cellules de glioblastome, croissance tumorale plus rapide et survie plus courte parmi les souris mâles comparés aux femelles (Verzat et al. 1990, Plunkett et al. 1999, Barone et al. 2009)
- L'Ovariectomie chez les femelles rats avec gliome entraine une survie comparable aux mâles. L'administration d'œstrogène à ces même femelles ralentit la croissance tumorale et leur survie rejoint celle des femelles avec ovaires intact. (Plunkett et al. 1999)



- Identification de récepteurs hormonaux dans les tumeurs gliales et méningiomes (Carrol et al. 1995, Khalid et al. 1997, Korhonen et al. 2006, Wahab et al. 2003)



ET ?

# Données épidémiologiques

- Sex ratio méningiomes 3F : 1M, surtout lors de la période de reproduction (Helseth et al. 1989, Preston et al. 1989)
- Sex ratio gliomes 2H : 1F, tendance débute à l'adolescence et décroît après 50 ans (ménop?). Rôle protecteur des hormones féminines et/ou nocif des hormones mâles? (Mc Kinley et al. 2000)
- Association entre méningiome et neo du sein (incidence augmentée si ATCD). Mutation gène BCRA1 associée risque neo sein et méningiome (Seal et al. 2006, Bethke et al. 2008)



# Gliomes/Méningiomes – Vie reproductive

✓ Age de ménarche



✓ Contraception orale



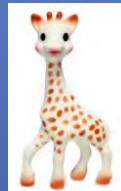
✓ Ménopause



✓ THS



✓ Grossesse



✓ Allaitement



# Gliomes – Ménarche



- Age de la ménarche:
  - Risque augmentée quand âge retardée (5 études mais résultats contradictoires dans 2 études *Huang et al.*, *Wigertz et al.*)

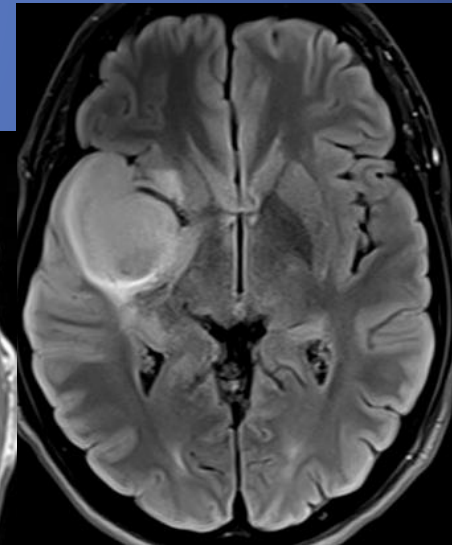
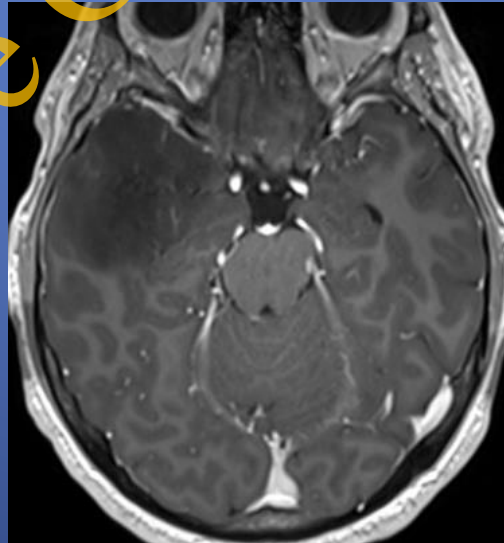
Collège de Gynécologie

# Gliomes-contraception orale



- 7/9 études: réduction significative du risque de gliome (de 7 à 35%)

*Felini et al.* a montré que le risque était diminué de 52% après plus de 10 ans d'utilisation



Collège de Gynécologie



# Gliomes-THS



- 7 études : diminution de risque de développer un gliome (post ménopause ou non)
- Pas de lien avec durée d'utilisation, ni âge de la première prise.
- Prises d'hormones pour pb gyneco (menstruation irrégulière, métrorragie)
  - Pas d'effet

Collège de Gynécologie

# Gliomes – Ménopause



- Rôle de la ménopause : études contradictoires
  - Risque significativement augmenté de 62% (*Schleofer et al.*)
  - Risque non significatif augmenté de 10 à 77% (*Felini et al., Silevra et al., Wigertz et al., Kabat et al.*)
  - Risque non significatif diminué de 10 à 15% (*Hatch et al., Cicuttini et al.*)

Pas d'association avec âge ou type de ménopause

# Gliomes –grossesse(s)

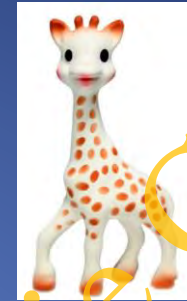


- La plupart des études (9 études *Benson et al.*, *Hatch et al.*, *Cantor et al.*, *Felini et al.*, *Huang et al.*, *Lambe et al.*, *Silvera et al.*, *Wigertz et al.*, *Kabat et al.*) **pas corrélation** avec le nombre de naissances/grossesses, ou l'âge de la première grossesse.
- 2 études montrent significativement une baisse du risque parmi les femmes ayant au moins 1 enfant (*Cantor et al.*, *Lamber et al.*)
- 2 études montrent significativement une baisse du risque parmi les femmes ayant 5 enfants ou plus (*Hatch et al.*, *Lambe et al.*)

Collège de Gynécologie CVL



# Gliomes – grossesse(s)



## **Pregnancy increases the growth rates of World Health Organization grade II gliomas.**

Pallud J<sup>1</sup>, Mandonnet E, Deroulers C, Fontaine D, Badoual M, Capelle L, Guillet-May F, Page P, Peruzzi P, Jouanneau E, Frenay M, Cartalat-Carel S, Duffau H, Taillandier L; Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie (SFNC); Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF).

J Neurosurg. 2017 Mar 3:1-11. doi: 10.3171/2016.10.JNS16710. [Epub ahead of print]

## **Interactions between glioma and pregnancy: insight from a 52-case multicenter series.**

Peeters S<sup>1,2</sup>, Pagès M<sup>2,3</sup>, Gauchotte G<sup>4</sup>, Miquel C<sup>5</sup>, Cartalat-Carel S<sup>6</sup>, Guillamo JS<sup>7</sup>, Capelle L<sup>8,9</sup>, Delattre JY<sup>10</sup>, Beauchesne P<sup>11</sup>, Debouverie M<sup>7</sup>, Fontaine D<sup>12,9</sup>, Jouanneau E<sup>13</sup>, Stecken J<sup>14</sup>, Menei P<sup>15</sup>, De Witte O<sup>16</sup>, Colin P<sup>17,9</sup>, Frappaz D<sup>18</sup>, Lesimple T<sup>19</sup>, Bauchet L<sup>20,9</sup>, Lopes M<sup>21</sup>, Bozec L<sup>22</sup>, Moyal E<sup>23</sup>, Deroulers C<sup>24</sup>, Varlet P<sup>2,3,25</sup>, Zanello M<sup>1,2</sup>, Chretien F<sup>2,3</sup>, Oppenheim C<sup>2,26,25</sup>, Duffau H<sup>20,9</sup>, Taillandier L<sup>7,9</sup>, Pallud J<sup>1,2,9,25</sup>; for the Club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie and the Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française.

# Gliomes -Allaitement



- Pas d'association entre allaitement et gliome

Collège de Gynécologie

# En pratique pour les gliomes

- Patientes suivies pour gliomes (bas grade)

Pas CI prise contraceptifs oraux , THS, pas effet MenoP

Grossesse possible: patientes prévenues, discuter une IRM précoce trimestrielle

- Patientes suivies pour gliomes (haut grade)

CI la grossesse (téatogénie des chimioT) et Espérance Vie

- Hormones et gliomes dans la vie

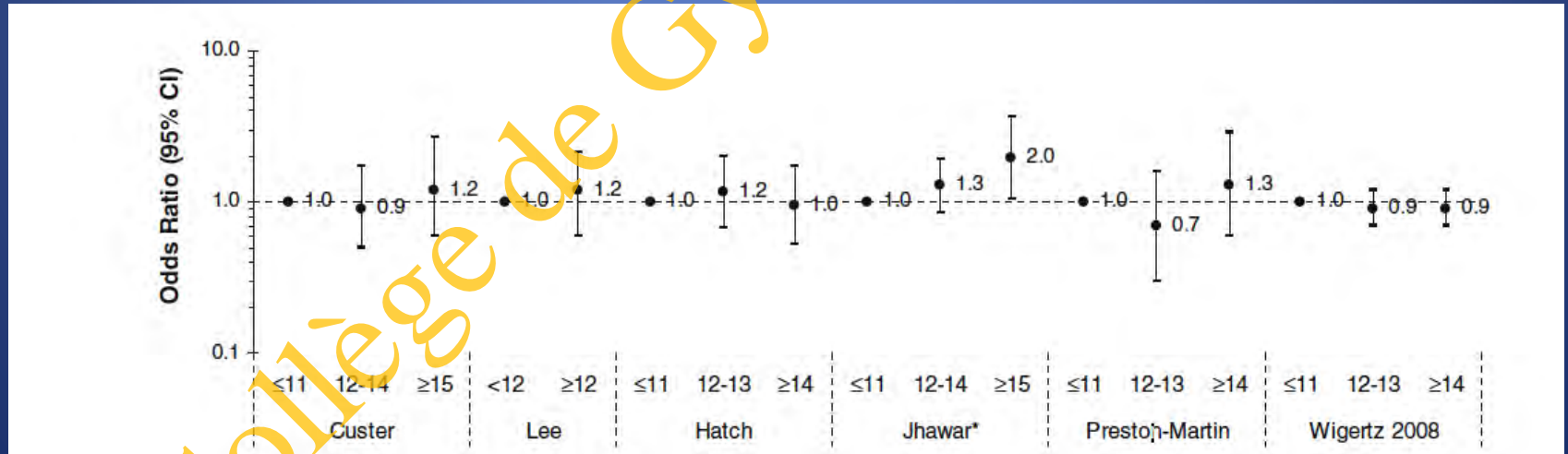
Rien n'est prouvé



# Méningiomes-ménarche



- 6 études: 1 augmentation du risque non significatif avec l'âge de la ménarche (*Jhawar et al.*)



# Méningiomes- contraception orale



- (le bazar!!!!!!!!)
- 7 études se sont intéressées au rôle potentiel des CO dans la survenue des méningiomes
  - 3: aucune association (*Benson et al., Hatch et al., Wigertz et al.*)
  - 2: risque diminué pour prise > 3 ans (*Lee et al., Preston et al.*)
  - 1: risque augmenté non significatif (*Custer et al.*)
  - 1: biais car CO ancienne génération et CO new géné (*Jhawar et al.*)

# Méningiomes-grossesse



- (Grand Bazard!!!!)
  - Légère augmentation du risque de 20 à 30% parmi les femmes avec enfants (*Benson et al., Hatch et al., Schlehofer et al., Wigertz et al.*), et jusqu'à 2 fois plus de risque selon *Jhawar et al.* et *Custer et al.* mais non significatif
  - 2 études montrent au contraire une réduction de risque avec la grossesse (*significatif : Lee et al., non significatif : Preston et al.*)
  - 1 étude ne montre pas de différence entre femme avec enfant ou sans enfant (*Lambe et al.*)
  - Sur 4 études, 1 seule montre une réduction du risque associée au nombre de grossesse (*Lee et al.*)
  - Age de la première grossesse non influent

# Méningiomes-grossesse

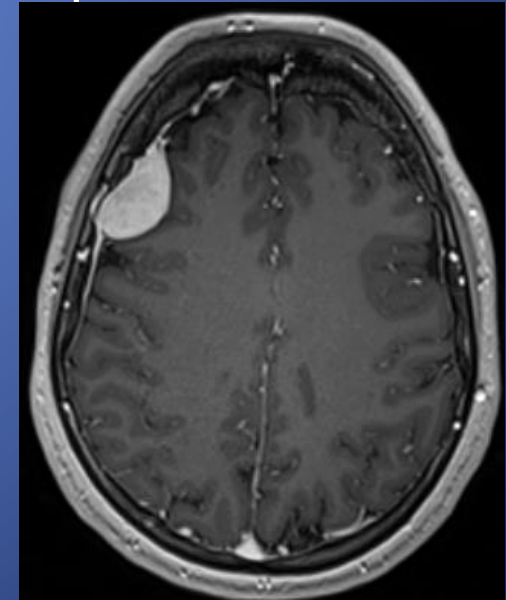


- Patientes avec méningiome connue

Prévenir de la croissance possible même si débattue *Terrier et al.*

Si volumineux, chirurgie avant la grossesse

Prévenir d'une croissance qui peut en post partum diminuer



Collège de Gynécologie



# Méningiomes-allaitement



- 2 études montrent une réduction de risque de 16 à 30% mais non significatif.

Collège de Gynécologie

# Méningiomes – Ménopause



– 8 études

- 2: Risque augmenté non significatif dans 2 études (*Hatch et al., Schlehofer et al.*)
- 3: Risque augmenté et significatif dans 3 études (*Custer et al., Lee et al., Preston et al.*)
- 2: Risque diminué de 48 à 60% dans 2 études (significatif 1 seule) (*Schlehofer et al., Jawar et al.*)
- 1: Pas d'association (*Wigertz et al.*)

Collège de

Gynécologie

# Méningiomes-THS



- 4: risque significatif augmenté
  - 1 étude ne montre aucun effet (*Custer et al.*)
  - 3 études montrent un léger effet protecteur non significatif (*Lee et al., Preston et al., Hochberg et al.*)
- Pas de relation avec durée de prise

# Problème de toutes ces études

>>> petites ou moyenne série

En 2012, Etude rétrospective population de 2 171 287 avec cohorte de 745 patients porteur de méningiomes  
(Cea-Soriano et al., *Cancer epidemiology*, 2012)

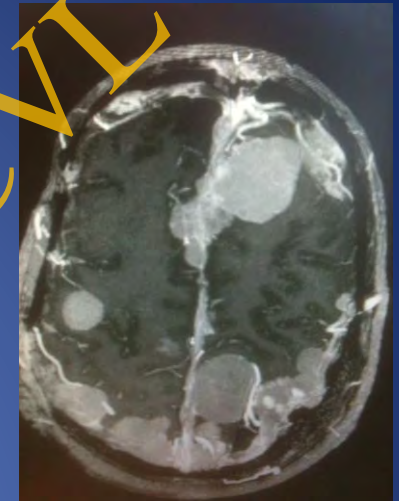
>>> pas d'augmentation de risque chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux, ni THS, ni faible dose d'acetate de ciproterone

>>> augmentation de risque chez les hommes/femmes utilisant de forte d'acetate de ciproterone



# Méningiomes multiples

- Prépondérance féminine importante (70 à 90%)
- Récepteurs à la progestérone retrouvés dans plus de 80% des méningiomes mais rôle fonctionnel pas clair.
- La présence de progestérone, sans agir directement sur l'effet prolifératif des cellules, pourrait augmenter la sensibilité des cellules méningiomateuses à un facteur de mitoses spécifiques (EGF)
- Plusieurs cas sous Androcure



# En pratique pour les méningiomes

- Patientes suivies pour Méningiomes

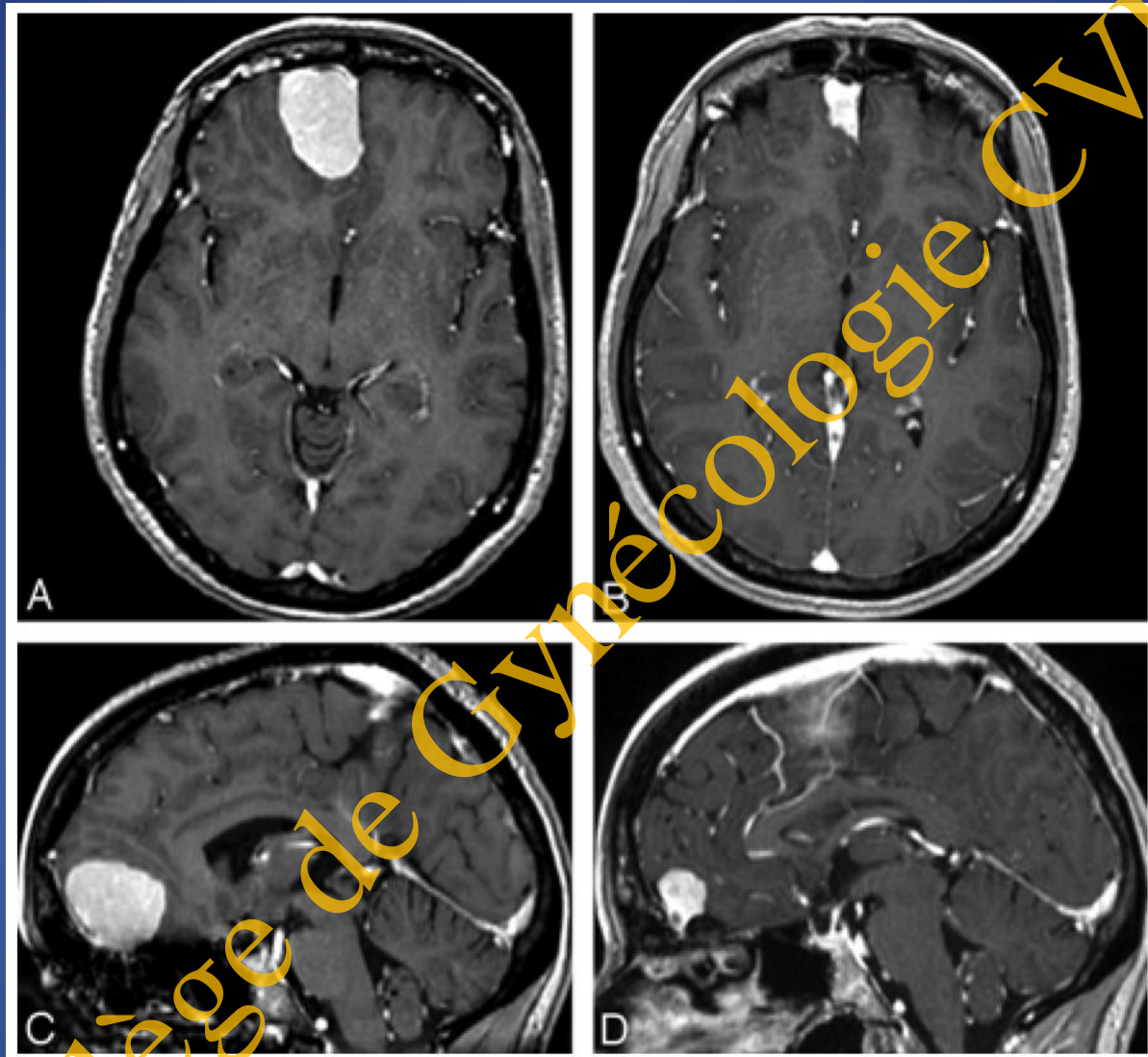
Pas CI prise contraceptifs oraux , THS,

Grossesse possible: chir avant selon taille, ou prévenue du risque d'augmentation pour les petits

- Facteurs de risques Méningiomes

Pas de CI contraceptifs oraux, THS, pas d'effet ménopause, allaitement,

- Cas particulier: Androcure!!!!!!



Gonzalves et al., AJNR, 2010

Baisse de 90% à 6 mois d'arrêt de l'Androcur

**Insuffisant renal :**

Aucune donnée ne suggère la nécessité d'ajuster la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale.

**DC CONTRE-INDICATIONS** ([début page](#))

- Affections hépatiques sévères, tumeurs hépatiques (sauf métastases d'un cancer de la prostate), syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor.
- Tuberculose et maladies cachectisantes (hors cancer de la prostate).
- Existence ou antécédents d'accidents thromboemboliques.

- Existence ou antécédents de méningiomes.
- Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients.

**DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** ([début page](#))

Androcur peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement. Des cas d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités à des doses de 100 mg et plus.

De très rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital ont été observés après utilisation d'Androcur. En cas de plaintes sévères au niveau abdominal, d'hypertrophie du foie ou en cas de signe d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être évoquée.

Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement. L'apparition d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (par exemple : nausées ou vomissements, ictère, démangeaisons intenses, urines foncées, douleurs abdominales) doit aussi conduire à effectuer un bilan biologique hépatique.

Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les patients atteints :

- d'affections hépatiques chroniques (cf Effets indésirables),
- de diabète ou d'intolérance au glucose.

La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.

La survenue d'événements thromboemboliques a été rapportée chez des patients sous Androcur, sans que la responsabilité d'Androcur soit établie. Les patients ayant des antécédents d'événements thrombotiques/thromboemboliques artériels ou veineux (comme une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde) ou d'accidents cérébrovasculaires ou souffrant de maladie maligne avancée ont un risque thromboembolique augmenté (cf Contre-indications).

Dans tous les cas, il est impératif d'interrompre le traitement en cas de survenue de :

- ictère ou élévation des transaminases ;
- troubles oculaires (perte de vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine) ;
- accidents thromboemboliques veineux ou artériels ;
- céphalées importantes

Des cas d'anémie ont été rapportés avec Androcur chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement.

Pendant le traitement à fortes doses ( $\geq 100$  mg par jour), il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale, les données précliniques suggérant une possible suppression due à l'effet « corticoïd-like » d'Androcur.

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'Androcur à des doses de 25 mg par jour et plus.

Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par Androcur, le traitement devra être arrêté (cf Contre-indications).

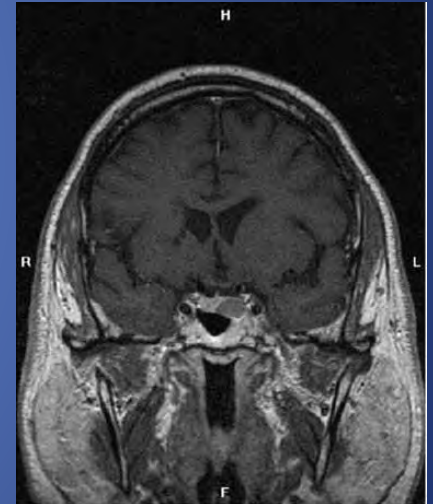
Dans l'indication réduction des pulsions sexuelles dans les nanophilies :



# Prolactinome

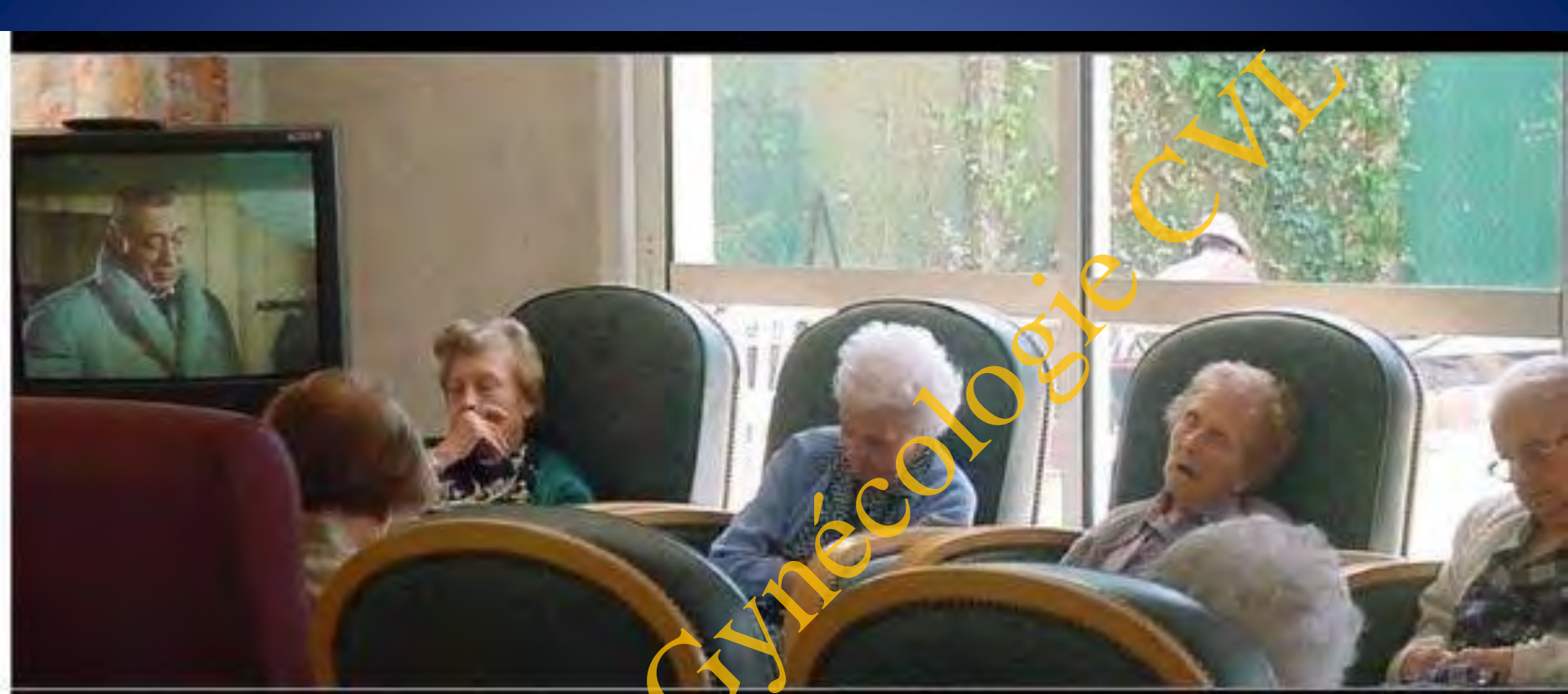
- Macroprolactome

- Si risque voies optiques: chirurgie programmée avt grossesse
- Si pas de risque VO discuter: Chir preventive, ou surveillance étroite IRM trimestrielle



- Microprolactinome

- Surveillance trimestrielle clinico-radiologique +/- Parlodel  
si augmentation chir/parlodel



*Merci de votre attention*

Collège de Gynécologie CMI