



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Craniopharyngiome

Texte du PNDS

Centre de référence des maladies rares de l'hypophyse

2026

Table des matières

Synthèse à destination du médecin traitant	7
1 Introduction	9
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
3 Diagnostic et évaluation initiale	10
3.1 Objectifs	10
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 Présentation clinique	10
3.3.1 Manifestations cliniques chez l'enfant	10
3.3.2 Manifestations cliniques chez l'adulte	11
3.4 Confirmation du diagnostic	12
3.4.1 Explorations radiologiques	12
3.4.2 Explorations visuelles	13
3.4.3 Explorations biologiques	14
4 Prise en charge thérapeutique	14
4.1 Objectifs	14
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	15
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	15
4.3.1 Traitement chirurgical	15
4.3.1.1 Prise en charge chirurgicale en pédiatrie	15
4.3.1.2 Prise en charge chirurgicale chez l'adulte	16
4.3.2 Analyse anatomo-pathologiques et biologie moléculaire de la pièce opératoire	17
4.3.3 Traitement par radiothérapie	18
4.3.3.1 Indications de radiothérapie en l'absence d'irradiation antérieure	18
4.3.3.2 Réirradiation	18
4.3.3.3 Cas particuliers des complications de la radiothérapie chez l'enfant	19
4.3.4 Traitement par les thérapies ciblées	19
5 Suivi	20
5.1 Objectifs	20
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	20
5.3 Suivi post opératoire	20
5.3.1 Déficits endocriniens chez l'enfant	20
5.3.1.1 Déficits endocriniens dans le suivi post-opératoire immédiat (< 7 j)	20
5.3.1.2 Déficits endocriniens à court terme	21
5.3.1.3 Déficits endocriniens à moyen terme	22
5.3.2 Déficits endocriniens chez l'adulte	23
5.3.2.1 Déficits endocriniens dans le post-opératoire immédiat (< 7 j) et à court terme	23
5.3.2.2 Déficits gonadotrope et grossesse	23
5.3.2.3 Traitement du déficit thyroïdienne	24
5.3.2.4 Traitement du déficit corticotrope	24
5.3.2.5 Traitement du déficit somatotrope	24
5.3.2.6 Prise en charge du déficit en arginine-vasopressine (dAVP) et des troubles hydroélectrolytiques	24
5.3.3 Suivi en Imagerie	25
5.3.3.1 Modalités du suivi	25
5.3.3.2 Fréquence du suivi	25
5.3.4 Suivi ophtalmologique	25
5.4 Complications métaboliques chez l'enfant	26
5.4.1 Obésité hypothalamique	26
5.4.1.1 Histoire naturelle de la prise de poids	26

5. 4 .1 .2	Prise en charge de l'obésité hypothalamique de l'enfant	26
5. 4 .2	Autres complications métaboliques	27
5. 4 .2 .1	Maladie hépatique stéatosique non alcoolique	27
5. 4 .2 .2	Anomalies lipidiques	28
5. 4 .2 .3	Diabète	28
5. 5	Complications métaboliques chez l'adulte	28
5. 5 .1	Obésité hypothalamique chez l'adulte	28
5. 5 .1 .1	Traitement médical de l'obésité hypothalamique	28
5. 5 .1 .2	Chirurgie bariatrique	29
5. 5 .2	Autres complications métaboliques	29
5. 5 .2 .1	Diabète	29
5. 5 .2 .2	Maladie hépatique stéatosique non alcoolique	29
5. 5 .2 .3	Anomalies lipidiques	30
5. 6	Syndrome hypothalamique chez l'enfant et l'adulte	30
5. 6. 1	Les troubles du sommeil et de l'éveil	30
5. 6. 2	Séquelles neurocognitives	31
5. 6. 3	Réadaptation physique et fonctionnelle	31
5. 7	Éducation thérapeutique	32
5. 8	Recours aux associations de patients	32
5. 9	Évolution, suivi et prise en charge à long terme	32
5. 9. 1	Traitements hormonaux et craniopharyngiome sur le long terme	32
5. 9. 2	Évaluation de la qualité de vie à long terme	33
5. 9. 3	Récidive et survie globale	33
5. 10	Prise en charge médicosociale	34
5. 11	Prise en charge au moment de la transition enfant-adulte	36

Liste des abréviations

ACTH	Hormone adrénocorticotrope
ALD	Affection de longue durée
AMH	Hormone anti-müllérienne
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APA	Activité physique adaptée
CCMR	Centre de compétences maladies rares
CP	Craniopharyngiome
CPada	Craniopharyngiome adamantin
CPpap	Craniopharyngiome papillaire
CRMR	Centre de référence maladies rares
dAVP	Déficit en arginine vasopressine
ETP	Education thérapeutique du patient
FSH	« Follicle Stimulating Hormone », Hormone folliculo-stimulante
GH	« Growth Hormone », Hormone de Croissance
GHRH	« Growth Hormone Releasing Hormone », Hormone de libération de GH
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HAS	Haute autorité de santé
HTIC	Hypertension intracranienne
IGF-I	Insulin-like Growth Factor -I
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LH	« Luteinizing hormone », Hormone lutéinisante
MASLD	"Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease", Stéatose hépatique métabolique
ObH	Obésité hypothalamique
OCT	Tomographie par cohérence optique
PAF	Polypose adénomateuse familiale
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
RCMI	Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RT	Radiothérapie
SIADH	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
TDM	Tomodensitométrie
TSH	« Thyroid Stimulating Hormone », thyroostimuline

Synthèse à destination du médecin traitant

Le craniopharyngiome, dont il existe deux sous-types histologiques – *adamantin* et *papillaire* - définit une tumeur à développement hypothalamo-hypophysaire, pouvant se rencontrer chez l'enfant comme chez l'adulte. Contrairement à l'autre type tumoral rencontré dans cette région (les adénomes hypophysaires), les craniopharyngiomes ne s'accompagnent **jamais** d'hypersecretion hormonale hypophysaire (à l'exception parfois d'une hyperprolactinémie, dite « de déconnexion », par compression de la tige pituitaire) mais peuvent, **au contraire des adénomes hypophysaires**, se manifester par un syndrome polyuro-polydipsique témoin d'un déficit en arginine vasopressine (anciennement dénommé diabète insipide). Les craniopharyngiomes sont des tumeurs rares, dont les manifestations cliniques initiales regroupent, chez l'enfant, en premier lieu, un syndrome tumoral hypophysaire (céphalées, troubles visuels, hypertension intracrânienne avec vomissements en jet), et des signes cliniques de déficit(s) hypophysaire(s), au premier plan desquels le retard de croissance/pubertaire peut se rencontrer de même qu'une aménorrhée primaire. Chez l'adulte, le syndrome tumoral hypophysaire (céphalées rétroorbitaires tenaces et allant *crescendo* en intensité et en croissance, amputation du champ visuel) prédomine, accompagné de déficit(s) hypophysaire(s) dont la traduction clinique est variable. Le diagnostic de craniopharyngiome devra systématiquement être évoqué en cas de syndrome polyuro-polydipsique chez un.e patient.e présentant une tumeur hypothalamo-hypophysaire à l'imagerie. Cette dernière se justifiera chez tous patients présentant les points d'appels cliniques énumérés et consistera à réaliser, **en priorité**, une IRM cérébrale centrée sur la selle turcique. Une tomodensitométrie cérébrale peut aider au diagnostic en recherchant des calcifications évocatrices de craniopharyngiome, mais demeure moins précis (et plus irradiant) que l'IRM (qui devra être réalisée dans tous les cas). En imagerie, le craniopharyngiome se caractérise par sa localisation (à proximité de la tige pituitaire, voir envahissant le 3^{ème} ventricule) et son aspect hétérogène en « choux-fleur » avec parfois des composantes kystiques. L'urgence de son diagnostic et de sa prise en charge réside :

1. Dans le diagnostic rapide **d'une insuffisance corticotrope** par compression de l'hypophyse et/ou de la tige pituitaire, responsable d'un déficit en cortisol, mettant en jeu le pronostic vital du patient.
2. Dans le diagnostic rapide **d'une hypertension intracrânienne** avec risque d'engagement cérébral.
3. Dans le diagnostic rapide **d'un trouble visuel**, à type d'amputation du champ visuel par syndrome chiasmatique, qui deviendra irréversible en cas de prise en charge retardée.

Un recours rapide en centre expert régional est toujours nécessaire dès lors que le diagnostic de craniopharyngiome est suspecté à l'imagerie. En centre expert, une collaboration étroite enfant/adulte endocrinologue/neurochirurgien.ne/neuro-ophtalmologue s'établit dès la prise en charge pour :

1. Documenter l'existence de déficits hormonaux et/ou d'un syndrome hypothalamique et débiter les traitements substitutifs urgents (hydrocortisone, desmopressine, levothyroxine...)
2. Evaluer le degré d'impact visuel à l'aide d'examens standardisés qui apprécieront l'acuité visuelle, le champ visuel et l'oculomotricité.
3. Discuter de la prise en charge thérapeutique adéquate, dont le type et l'indication dépendent directement du mode de présentation de la maladie. La prise en charge neurochirurgicale est discutée en priorité avec des modalités qui diffèrent : dérivation ventriculaire (avec mise en place d'un drain et/ou d'un réservoir), exérèse tumorale conservatrice +/- suivie de radiothérapie, vidange de kyste. Il arrive qu'une surveillance rapprochée soit proposée si le craniopharyngiome ne s'accompagne d'aucune complication.

Le risque sur le court, moyen et long terme réside dans la survenue de complications hormonales le plus souvent irréversibles et parfois hypothalamiques, dans le post-opératoire

(déficits hypophysaires, apparition de troubles de la satiété avec survenue d'une obésité hypothalamique et les complications que cette dernière va engendrer – MASLD, SAOS, dyslipidémie, troubles du sommeil).

L'impact scolaire et médico-social de cette pathologie est majeur et doit être atténué au maximum par une prise en charge multidisciplinaire impliquant, services de l'Etat et de sa branche Handicap (projet d'accueil individualisé en milieu scolaire, reconnaissance au titre de l'Affection de longue durée, reconnaissance travailleur handicapé..), services partenaires du monde hospitalier, libéral et périscolaire (médecine physique et rééducative, centre de réadaptation, neuropsychologue, APA), association de patient.

Le rôle du médecin traitant est primordial dans cette pathologie pour les patients :

Au diagnostic

- **Pour évoquer le diagnostic** devant des points d'appel clinique, avec la réalisation d'une imagerie hypophysaire dédiée sans tarder (IRM de préférence).
- Pour **rechercher et traiter en urgence** : un déficit corticotrope par le dosage à 8h (ou à n'importe quel moment de la journée en cas de crise surrénalienne) de la cortisolémie plasmatique, et un trouble de l'ionogramme sanguin (dyskaliémie, dysnatrémie) en cas de vomissements, de diarrhée, de syndrome polyuropolydipsique.
- Pour **relayer la prise en charge** du/de la patient auprès du centre expert régional de proximité et travailler en coopération avec les services d'endocrinologie et de neurochirurgie (enfant ou adulte).

Dans le suivi

- Pour assurer la surveillance clinique et paraclinique des patients traités, identifier les facteurs de fragilité physique (prise de poids, élévation de la pression artérielle, dyspnée d'effort...) psychologique (syndrome dépressif réactionnel) et sociaux (désinsertion professionnelle, isolement).
- Pour optimiser la prise en charge médicale holistique des patients, en lien avec les équipes spécialisées du centre expert, et les collaborateurs de soins impliqués dans le parcours patient (assistance sociale, neuropsychologue, kinésithérapeute, diététicien.ne, opticien.ne des centres basse vision...)
- Pour répondre aux demandes d'aides formulées par le patient tant sur le plan social, qu'administratif (demande de reconnaissance au titre de l'ALD, formulaire handicap MDPH, RQTH) ou médical.

1 Introduction

Le craniopharyngiome (CP) est une tumeur rare à tropisme hypothalamo-hypophysaire, rencontrée chez l'enfant jeune, l'adolescent et l'adulte. Sa prise en charge multidisciplinaire demeure complexe, son caractère agressif, son comportement invasif et sa propension à récidiver nécessitant des attitudes thérapeutiques séquentielles, pondérées et un suivi en centre expert.

L'incidence des CP est de 0,5 à 2,5 nouveaux cas par million d'habitants et par an dans le monde. Les études récentes de registres nationaux retrouvent une incidence annuelle similaire aux USA avec 1,7 cas/million d'habitants ou en Europe (avec respectivement 1,7 et 1,86 cas/million d'habitants en Suède et au Danemark). Seul le Japon semble présenter une incidence plus élevée chez l'enfant (3,8 cas/million d'enfants).

L'incidence annuelle est similaire à celle décrite dans les années 1980 et ne semble pas significativement augmenter au cours des vingt dernières années. On note, toutefois, un meilleur enregistrement de cette pathologie dans les registres. La prévalence estimée est de l'ordre de 1 cas / 50 000. La distribution des CP par âge est bimodale, avec un premier pic d'incidence observé chez les enfants entre 5 et 9 ans et un second, chez les adultes, entre 55 et 69 ans. Aucune différence significative n'a été observée dans les taux d'incidence entre les hommes et les femmes. Les CP représentent environ 1 à 3 % de toutes les tumeurs cérébrales et jusqu'à 5 à 10 % des tumeurs cérébrales rencontrées chez les enfants. Deux sous-types histologiques distincts sont décrits : le sous type adamantin (CPada) et le sous type papillaire (CPpap), qui diffèrent à la fois par leurs caractéristiques histologiques et leurs altérations génétiques. Le CPada est le sous-type le plus répandu et sa fréquence suit la distribution bimodale précédemment décrite. À l'inverse, les CPpap sont presque exclusivement rencontrés chez les adultes entre 40 et 55 ans.

Aucun facteur de risque environnemental pour le développement d'un CP n'a été identifié à ce jour.

Aucun facteur de prédisposition héréditaire n'a été formellement identifié.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de craniopharyngiome. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de craniopharyngiome. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://fr.ap-hm.fr/site/defhy/pnds-du-centre-hypo>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Permettre le diagnostic du craniopharyngiome le plus tôt possible.
- Guider la conduite à tenir pour le bilan diagnostique initial.
- Prioriser l'orientation des patients vers les centres experts (CRMR, CCMR) de la pathologie.
- Mettre en place la prise en charge thérapeutique pour les différents aspects de la maladie et de ses complications.
- Expliquer les résultats d'analyses moléculaires lors du diagnostic et au cours du suivi.
- Présenter les modalités de suivi de la maladie.
- Donner les principales compétences éducatives à acquérir par le patient.
- Informer sur les outils de prise en charge du retentissement psychologique, socioprofessionnel et familial de la maladie.
- Procurer les coordonnées des associations de patients.
- Aider à compléter le formulaire de prise en charge à 100% dès le diagnostic.

3. 2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic du CP peut être suspecté par un médecin généraliste, un endocrinologue, un pédiatre, un ophtalmologue, un neurochirurgien, un interniste devant des symptômes évocateurs. La prise en charge et le suivi seront assurés au sein d'une équipe multidisciplinaire spécialisée (centre de référence ou centre de compétence des maladies rares de l'hypophyse (HYPO), centre de référence maladies rares PRADORT ou CRESCENDO, filières oncologies adultes et enfants). L'évaluation initiale et la prise en charge de la maladie et des complications, le suivi et l'accompagnement du patient et de sa famille nécessitent en effet une coopération pluridisciplinaire qui fait intervenir différents médecins spécialistes et d'autres professionnels du domaine paramédical et social selon les besoins. Ces professionnels travaillent en lien étroit avec le médecin traitant généraliste ou pédiatre pour une prise en charge globale du patient ainsi que les associations de patients.

3. 3 Présentation clinique

3. 3. 1 Manifestations cliniques chez l'enfant

Les signes cliniques devant faire suspecter un craniopharyngiome chez l'enfant sont l'hypertension intracrânienne (HTIC), les céphalées, les troubles visuels, une prise de poids contrastant avec un ralentissement de la vitesse de croissance, un syndrome polyuro-polydipsique, enfin des signes de déficits anté- et/ou post hypophysaire.

Les symptômes les plus fréquents au diagnostic sont les céphalées (43-84%), ou céphalées et vomissements (40 à 77%) secondaires ou non à une hypertension intracrânienne (HTIC). Les troubles visuels, présents dans 36 à 83% des cas selon les cohortes, sont représentés essentiellement par les amputations du champ visuel par compression des voies optiques (nerf(s) optique(s), chiasma, bandelettes), ou la baisse d'acuité visuelle par compression directe ou en lien avec une HTIC (alors possiblement associée à un œdème papillaire). Des

troubles oculomoteurs peuvent aussi être retrouvés au diagnostic du fait d'une HTIC (parésie du VI) ou par compression directe (atteinte du III). Les déficits ou signes neurologiques (déficits moteurs, convulsions) sont peu fréquents (entre 3 et 46% selon les cohortes).

Toutes les cohortes pédiatriques rapportent des troubles de la croissance, signe d'appel dans 15 à 30% des cas. Le déficit somatotrope est l'un des déficits les plus fréquents au diagnostic même s'il est rarement confirmé par un test dynamique initial (cf explorations initiales). Lorsqu'un test de stimulation est réalisé avant chirurgie, le déficit somatotrope est confirmé jusque dans 93% des cas. Les autres axes anté-hypophysaires (thyrotrope, corticotrope et gonadotrope) peuvent également être déficitaires au diagnostic. Plus de la moitié des patients pédiatriques ont au moins un déficit hypophysaire au diagnostic, s'il est spécifiquement recherché. Un diabète insipide central, désormais dénommé déficit en arginine vasopressine (dAVP), parfois responsable d'une énurésie secondaire, est une des autres atteintes pouvant être présente au diagnostic (entre 2 et 24% selon les cohortes). Ce déficit survient le plus souvent ultérieurement dans le temps avec l'évolution du CP, notamment en post-opératoire. Les déficits hypophysaires sont donc très fréquents au diagnostic mais n'en constituent pas le mode de révélation le plus fréquent.

De même, si un tiers des patients sont en situation de surpoids ou d'obésité au diagnostic, le plus souvent contrastant avec un ralentissement de la croissance staturale, ces données auxologiques sont malheureusement rarement le signe d'appel diagnostique initial.

Ainsi, le diagnostic du CP est souvent tardif par rapport aux premiers symptômes (entre 6 à 10 mois de délai moyen entre les premiers symptômes notés a posteriori et le diagnostic). Il est fait parfois des années après, notamment lorsque les premiers symptômes ne sont pas neurologiques, ophtalmologiques ou en lien avec une HTIC. Le diagnostic peut être fortuit au cours de la réalisation d'une IRM cérébrale. Le craniopharyngiome est très rarement diagnostiqué devant un incidentalome hypophysaire. Dans ce cas, les CP sont caractérisés par l'absence de déficits endocriniens, une taille et un IMC normaux, l'absence d'hydrocéphalie et un volume tumoral plus petit au moment du diagnostic par rapport aux craniopharyngiomes diagnostiqués sur des symptômes cliniques.

3. 3. 2 Manifestations cliniques chez l'adulte

Les CP étant des tumeurs à développement progressif, le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic chez l'adulte peut ainsi varier de 1 semaine à 30 ans. Les céphalées et les troubles visuels sont les deux symptômes les plus fréquemment retrouvés. Les céphalées (présentes chez la moitié des adultes) sont le plus souvent rétro-orbitaires, ou en casque, parfois au niveau du vertex, d'intensité croissante. Plus rarement, ces dernières peuvent devenir plus intenses, mal calmées par les antalgiques usuels, associées à des nausées et vomissements (un quart environ des adultes), signes d'une HTIC installée ou en voie d'installation. Celle-ci est le plus souvent liée aux volumineuses formes kystiques du CP ou à une hydrocéphalie obstructive, généralement par compression du troisième ventricule (V3) et obstruction des trous de Monro. L'HTIC peut mettre en jeu le pronostic vital à court et à plus long terme, ou encore être responsable d'une atrophie optique pouvant compromettre le pronostic visuel. Les troubles visuels, sont, au diagnostic, plus fréquents chez l'adulte que chez l'enfant (plus de la moitié des patients adultes), même s'ils semblent moins sévères que chez l'enfant. L'atteinte porte autant sur l'acuité visuelle que le champ visuel. L'atteinte du champ visuel est souvent asymétrique, et dépend de la localisation de la compression : une compression d'un nerf optique engendrera une atteinte monoculaire du champ visuel, quand une atteinte chiasmatique sera responsable d'une quadranopsie supérieure bitemporale jusqu'à une hémianopsie bitemporale puis d'une baisse de l'acuité visuelle lorsque le champ visuel central est touché, alors qu'une compression des bandelettes optiques sera responsable d'une hémianopsie latérale homonyme. L'atteinte visuelle est d'autant plus sévère et sa récupération imprévisible, que l'effet de masse est important et la compression ancienne. L'atteinte des autres paires crâniennes est plus rarement observée chez l'adulte. Les signes neurologiques hypothalamiques sont plus rarement au premier plan : somnolence, ralentissement psychomoteur, troubles de l'humeur,

de l'attention et de la concentration, troubles du comportement alimentaire avec prise de poids voire authentique obésité, troubles mnésiques antérogrades. Des crises d'épilepsie, voire des troubles neurologiques plus sévères tels qu'une hémiparésie, ou des troubles de l'équilibre peuvent être exceptionnellement observés. Sur le plan hormonal, plus de 80% des patients atteints de CP ont un déficit endocrinien au moment du diagnostic et c'est l'hypogonadisme qui est au premier plan chez l'adulte, se manifestant par une aménorrhée secondaire chez la femme et des troubles sexuels dans les deux sexes. Le syndrome polyuro-polydipsique, révélant une dAVP est aussi un mode possible de découverte de la lésion (20% des cas). Enfin, une faible proportion des CP, allant de 1 à 4%, serait découverte sur le mode de l'incidentalome. Dans ce dernier cas, comme chez l'enfant, les CP sont caractérisés par l'absence de déficits endocriniens, une taille et un indice de masse corporelle normaux chez les patients, l'absence d'hydrocéphalie et un volume tumoral plus petit au moment du diagnostic, par rapport aux CP diagnostiqués sur des symptômes cliniques.

3. 4 Confirmation du diagnostic

3. 4. 1 Explorations radiologiques

Chez l'enfant comme chez l'adulte, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), est la clef de voute pour le diagnostic des craniopharyngiomes. En l'absence de contre-indication, l'IRM est l'examen de référence pour caractériser la tumeur, évaluer ses rapports avec les structures adjacentes, identifier les signes de gravité tels que l'hydrocéphalie ou la compression des voies visuelles et définir la stratégie chirurgicale (voie d'abord et niveau d'exérèse). Une acquisition IRM 3T est à privilégier pour une meilleure résolution spatiale. La réalisation d'une tomodensitométrie (TDM) cérébrale à la recherche de calcifications, pathognomonique est parfois proposée.

➤ Imagerie Initiale

L'IRM cérébrale et hypophysaire utilise des séquences spécifiques centrées sur la région sellaïre et suprasellaïre :

- Séquences Obligatoires :
 - Sagittal et Coronal T1 sans et avec injection de gadolinium : Coupes fines (≤ 3 mm).
 - Sagittal et Coronal T2 : Séquences en écho de spin turbo (TSE) avec une résolution fine (0.4×0.4 mm).
 - 3D T1-weighted (MPRAGE/SPGR) : Coupes 1-1.5 mm.
 - Axial T2 et T2 FLAIR : Anomalies et complications associées (hydrocéphalie et retentissement de la lésion sur les voies visuelles : nerfs optiques, chiasma, bandelettes optiques).
 - Diffusion (DWI) : pour évaluer les portions solides et kystiques.

- Séquences Optionnelles :

3D fortement pondérée T2 (CISS/FIESTA/HyperCUBE...): Pour une précision de la topographie de la lésion et de ses rapports avec les structures vasculaires de proximité et les nerfs crâniens (Annexe 4), afin de déterminer la voie d'abord chirurgicale et le risque d'adhérences à l'hypothalamus en se basant sur l'une des classifications référentes proposées (Annexe 2).

L'IRM permettra ainsi de rechercher des arguments en faveur d'un CP et d'orienter vers le type anatomopathologique, papillaire ou adamantin. Les CPada sont volontiers volumineux, multiloculés ou solido-kystiques à prédominance kystique avec des parois qui se réhaussent et contiennent des calcifications. Ils se développent typiquement à la jonction de la tige et de l'hypophyse et demeurent volontiers au sein des citernes. Les CPpap sont habituellement tissulaires ou uniloculés, non calcifiés et se développent de façon plus proximale, au sein de l'infundibulum ou du V3.

3. 4. 2 Explorations visuelles

➤ Sémiologie de l'atteinte visuelle

L'atteinte visuelle dans le CP résulte principalement d'une compression des voies visuelles antérieures (pré-géniculées) en raison de la proximité de la tumeur avec les nerfs optiques dans leur portion intracrânienne, le chiasma optique et/ou les bandelettes optiques. Un autre mécanisme à l'origine d'une neuropathie optique est l'hypertension intracrânienne (HTIC) : un œdème papillaire de stase sans prise en charge de l'HTIC évolue typiquement vers une atrophie optique. Les atteintes ophtalmologiques figurent parmi les atteintes les plus fréquentes au moment du diagnostic avec une acuité visuelle altérée chez près de 50% des enfants au moment du diagnostic.

Les déficits du champ visuel sont également fréquents : scotomes centraux par atteinte du nerf optique ; hémianopsies bitemporales par compression chiasmatique et/ou hémianopsies latérales homonymes par compression des bandelettes optiques. L'HTIC entraîne typiquement un élargissement de la tache aveugle et une restriction concentrique des isoptères, pouvant à l'extrême aboutir à une cécité. Les patients peuvent présenter une déviation strabique : strabisme sensoriel (déviation en convergence ou en divergence d'un œil malvoyant) et/ou strabisme paralytique le plus souvent dans le cadre d'une paralysie du VI secondaire à une HTIC. Ces strabismes peuvent s'exprimer par une diplopie binoculaire rapportée par le patient, ou par la constatation d'une déviation strabique, en fonction de l'âge de l'enfant et de la fonction visuelle. Dans certaines situations, chez le jeune enfant, un strabisme peut entraîner une « neutralisation » de l'image de l'œil dévié, évoluant vers une amblyopie strabique, c'est à dire une dégradation de l'acuité visuelle de l'œil dévié, évitable avec une prise en charge adaptée.

Au fond d'œil, les papilles optiques peuvent apparaître cliniquement normales, œdémateuses et/ou atrophiques (pâles). Ces aspects seront quantifiés à l'aide d'une tomographie à cohérence optique (OCT) des papilles.

Les déficits visuels au diagnostic semblent plus fréquemment rapportés chez l'adulte que chez l'enfant, mais plus sévères chez ce dernier. Ceci peut s'expliquer en partie par une absence de verbalisation des symptômes visuels chez l'enfant pouvant engendrer un retard diagnostique et par une plus grande capacité adaptative (compensation) chez l'enfant.

➤ Examens ophtalmologiques

Les manifestations visuelles du CP étant fréquentes, elles justifient la réalisation d'explorations ophtalmologiques fonctionnelles et anatomiques systématiques lors du diagnostic de CP.

La mesure de l'acuité visuelle doit être réalisée en monoculaire et en binoculaire après vérification de la correction optique (sous cycloplégie chez l'enfant). Les échelles d'acuité visuelle doivent être adaptées à l'âge du patient. Un champ visuel monoculaire doit être réalisé afin de mettre en évidence les éventuels déficits précédemment décrits. La réalisation d'une périmétrie cinétique de type Goldmann, et/ou statique automatisée (de type 24-2, c'est-à-dire explorant les 24 degrés centraux) dépend de l'âge et/ou du niveau de compréhension/coopération du patient (elles sont considérées comme fiables à partir de 5 ans et 9 ans respectivement). En cas d'impossibilité de réaliser une périmétrie cinétique ou statique, un champ visuel par confrontation est possible.

Chaque patient doit bénéficier d'un examen du segment antérieur et postérieur à la lampe à fente. Le fond d'œil (FO) permet de mettre en évidence une éventuelle pâleur papillaire ou un œdème de stase qu'il conviendra de décrire selon la classification de Frisen et de documenter. L'OCT est un examen paraclinique anatomique permettant une évaluation des différentes couches composant la rétine. L'OCT *retinal nerve fiber layer* (RNFL) permet de déterminer l'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires selon une coupe circonférentielle centrée sur le nerf optique de 3,45 millimètres de diamètre.

3. 4. 3 Explorations biologiques

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un élément diagnostique « direct » du CP (qui ne sécrète pas d'hormone), ce dernier peut être responsable chez l'enfant comme chez l'adulte, d'un déficit anté ou post-hypophysaire. Au diagnostic, plus de 50% des enfants et 40% des adultes présentent déjà au moins un déficit hypophysaire. L'existence ou l'absence de déficit peut influencer la décision de prise en charge thérapeutique interventionnelle ou non du CP. Par ailleurs, la prise en charge rapide, et notamment le diagnostic rapide d'un déficit corticotrope ou d'une dAVP est essentielle, le pronostic vital pouvant être engagé en l'absence de traitement.

Les explorations biologiques comprennent :

- Un ionogramme sanguin et urinaire avec mesure d'osmolarité pour rechercher une hypernatrémie avec polyurie hypotonique évocatrice d'une dAVP. C'est surtout l'existence d'un syndrome polyuro-polydipsique à urines hypotoniques qui permettra dans le contexte de tumeur hypophysaire de porter le diagnostic d'iAVP même sans hypernatrémie. Le dosage de l'AVP n'est pas recommandé en raison de performance insuffisante des kits de dosage, la mesure de la copeptine n'est à réaliser qu'en cas de doute diagnostique. **La réalisation d'un test de restriction hydrique dans ce contexte est inutile voire dangereuse, la mise en évidence d'une lésion tumorale de la région hypothalamo-hypophysaire dans un contexte de syndrome polyurodipsique suffisant pour faire le diagnostic de dAVP.**
- Un dosage de la cortisolémie et de la corticostimuline (ACTH) idéalement à 8h (en dehors d'une suspicion de déficit corticotrope aiguë) ou à tout moment en situation de stress pour rechercher un déficit corticotrope. Le diagnostic d'insuffisance corticotrope est retenu devant une cortisolémie à 8h $\leq 5 \mu\text{g/dl}$ (138 nmol/l) et peut être exclu devant une cortisolémie $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ (500 nmol/l). Une évaluation dynamique peut s'envisager si la cortisolémie se situe entre 5 et 18 $\mu\text{g/dl}$ (138 à 500 nmol/l).
- Un dosage couplé de la thyroxine libre (T4L) (nécessité de préciser sur l'ordonnance qu'il s'agit d'une recherche d'insuffisance centrale) et de la thyrostimuline (TSH) pour rechercher un déficit thyrotrope : TSH normale ou diminuée en regard d'une T4L diminuée.
- Un dosage des gonadotrophines (LH et FSH) et des stéroïdes sexuels (œstradiol chez la femme en âge de procréer et testostérone totale chez l'homme) pour rechercher un déficit gonadotrope chez les adolescents et les adultes. On peut y associer un dosage de l'inhibine B chez l'adolescent. Des valeurs basses de ces hormones sont en faveur d'un déficit gonadotrope.
- Un dosage de la prolactine pour étayer une déconnexion hypothalamo-hypophysaire (prolactinémie modérément augmentée).
- Enfin, un dosage d'IGF1 peut être réalisé et une valeur basse suffit, dans ce contexte, à affirmer l'insuffisance somatotrope. À l'inverse, sa normalité ne permet pas d'exclure un déficit somatotrope. Le diagnostic reposera alors sur les tests dynamiques de stimulation (sans intérêt thérapeutique au diagnostic du CP). Leur réalisation ne doit pas retarder la confirmation diagnostique et la prise en charge thérapeutique du CP.

4 Prise en charge thérapeutique

4. 1 Objectifs

Le CP est une maladie chronique avec une prise en charge multidisciplinaire complexe, un caractère agressif, un comportement invasif et une propension à récidiver nécessitant des attitudes thérapeutiques séquentielles, pondérées, et un suivi en centre expert. Elle nécessite le plus souvent un traitement au long cours qui peut être particulièrement coûteux. **De ce fait, une prise en charge à 100% en ALD31 est nécessaire.**

Les objectifs de prise en charge sont de :

- Mettre en place et adapter le traitement au patient et à l'évolution de la maladie
- Prévenir et dépister les comorbidités
- Organiser la prise en charge multi-disciplinaire des complications de la maladie
- Vérifier l'observance thérapeutique et dépister les effets secondaires
- Intégrer précocement l'éducation thérapeutique à la prise en charge du patient, de ses parents, de son entourage
- Évaluer et améliorer la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique, les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles.
- Proposer un suivi diététique, psychologique et/ou social s'il s'avère nécessaire. Orienter la famille et le patient vers des associations de patients.
- Organiser le suivi en lien avec le médecin traitant de ville.
- Assurer si nécessaire le lien avec le médecin scolaire/ le médecin du travail

4. 2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire, impliquant le médecin traitant, médecins spécialistes (pédiatre endocrinologue ou endocrinologue -nutritionniste, neurochirurgiens pédiatres et adultes experts en pathologie hypophysaire, oncologue radiothérapeute ou oncologue radiothérapeute pédiatre, Ophtalmologiste, Neuropédiatre ou Neurologue, Médecin physique et Réadaptation, Pédiatre hépatologue ou hépatologue, généticien, radiologue, médecin du travail...), et professionnels du domaine paramédical et social (infirmier(ère), psychologue et neuropsychologue, diététicien(ne), kinésithérapeute, psychomotricien, orthophoniste, ergothérapeute, assistante sociale, Infirmier(e) d'éducation thérapeutique, enseignants en activité physique adaptée (EAPA), ...)

4. 3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

4. 3. 1 Traitement chirurgical

Le traitement neurochirurgical demeure le traitement de référence, et la plupart du temps, de première ligne des CP chez l'enfant et l'adulte. **Il doit être systématiquement discuté dans un centre expert régional.**

L'indication opératoire tiendra compte des différents symptômes précédemment décrits (troubles visuels, HTIC, troubles endocrino-métaboliques).

Il faut souligner qu'un CP découvert fortuitement, ou pauci symptomatique (absence de troubles visuels ou HTIC) pourra être seulement surveillé si l'on juge que la balance bénéfices-risques ne penche pas en faveur de l'intervention. Les données de la littérature s'accordent pour retenir en première ligne la réalisation d'une chirurgie conservatrice (résection subtotale ou de réduction tumorale « debulking »/biopsie) - associée à une vidange de kyste(s) si nécessaire - suivie d'une radiothérapie normofractionnée complémentaire avec comme résultat une amélioration du contrôle local (contrairement à une chirurgie exclusive) et une diminution de la morbidité chirurgicale en particulier hypothalamique (contrairement à une chirurgie maximaliste).

4. 3. 1. 1 Prise en charge chirurgicale en pédiatrie

La prise en charge chirurgicale des CP de l'enfant a fortement évolué depuis le début des années 2000 par la prise de conscience des possibles effets délétères de la chirurgie sur les apprentissages scolaires la construction de la personnalité, le comportement alimentaire et le risque élevé d'obésité morbide en pédiatrie dont les séquelles persistent à l'âge adulte. Le syndrome hypothalamique a été identifié comme le responsable de ces complications qui sont plus importantes chez l'enfant en construction. Les stratégies chirurgicales tiennent compte de l'atteinte radiologique pré-opératoire de l'hypothalamus visant à évaluer le risque

de développer un syndrome hypothalamique en post opératoire. La chirurgie des CP pédiatriques doit être réalisée dans un centre neurochirurgical expert en chirurgie de la région sellaie et supra-sellaie, par voie endoscopique transsphénoïdale et par voie transcrânienne.

Les objectifs de la chirurgie sont :

- Traiter l'urgence en décomprimant les voies optiques et en soulageant une éventuelle HTIC
- Fournir du tissu tumoral pour confirmation histologique
- Réduire le volume tumoral en épargnant l'hypothalamus
- Effondrer les kystes principaux afin d'envisager une radiothérapie complémentaire dans de bonnes conditions

➤ **A la phase aigüe**

Chez l'enfant atteint d'HTIC sur hydrocéphalie obstructive en lien avec un CP, la libération des voies d'écoulement du liquide cébrospinal peut se faire par effondrement d'un ou plusieurs kyste(s) (par voie endoscopique ou pose de cathéter intra-kystique avec réservoir d'Ommaya), par pose d'une dérivation ventriculaire externe, transitoire, par abord direct de l'extension tumorale au sein du 3^{ème} ventricule ou par pose d'une dérivation ventriculo-péritonéale. En cas de compression des voies optiques symptomatique, la priorité est donnée au traitement de l'hydrocéphalie et/ou à une décompression chirurgicale du chiasma par abord ptérional ou une kystostomie endoscopique.

➤ **Après avoir géré l'urgence**

Les CP suprasellaires relèvent d'une chirurgie prudente épargnant l'hypothalamus visant à simplement décompresser les voies visuelles, marsupialiser les kystes en vue d'une radiothérapie complémentaire et/ou libérer les voies d'écoulement du liquide cébrospinal par voie endoscopique trans-ventriculaire, ptérionale ou interhémisphérique transcalleuse antérieure. Toute tentative de traction vers les citernes ou de clivage de la paroi ventriculaire, doit être évitée pour éviter les lésions hypothalamiques induites.

Les CP intrasellaires ne dépassant pas le diaphragme sellaie sont traités par voie endonasale endoscopique ou microscopique. Une alternative pourra être l'abstention thérapeutique sous surveillance radio-clinique régulière ou autre thérapeutique non chirurgicale.

4. 3. 1. 2 Prise en charge chirurgicale chez l'adulte

Cinq grandes catégories de voies d'abord pour la résection d'un CP sont décrites :

- Abord transsphénoïdal standard.
- Abord transsphénoïdal étendu, dit « transsphénoïdal – transtuberculaire ».
- Abord transcrânien supratentorial ou infratentorial adapté à l'exacte localisation du CP.
- Abord transcrânien transventriculaire (transcortical - transfrontal ou interhémisphérique - transcalleux)
- Gestes de décompression-vidange de kyste – dérivation de LCR : dérivation ventriculo-péritonéale, mise en place de drain intrakystique, kysto-ventriculostomie.

L'identification des rapports du CP avec le diaphragme sellaie, le chiasma optique, la tige pituitaire et le plancher du 3^{ème} ventricule (V3) est la première étape majeure qui déterminera le choix de la voie d'abord. Sur le plan pratique, la philosophie chirurgicale est de « rester dans la tumeur », sans en déborder les limites. De même que le CP peut entraîner un syndrome hypothalamique lorsqu'il envahit le plancher du V3, la chirurgie peut induire un syndrome hypothalamique post-opératoire aux conséquences neurologiques et psychiatriques dramatiques lorsqu'elle entraîne une lésion du plancher du V3. En cas d'infiltration de l'hypothalamus, la résection subtotale doit être privilégiée, laissant donc en place un ou des reliquat(s) au contact de l'hypothalamus.

La chirurgie des CP doit être réalisée dans un centre neurochirurgical expert, rompu à la chirurgie de la région sellaire par voie endoscopique transsphénoïdale et par voie transcrânienne. Les données de la littérature ont largement démontré la nécessité d'une prise en charge par des neurochirurgiens expérimentés pour la chirurgie hypophysaire. Compte-tenu de l'incidence plus faible des CP, de la difficulté technique supplémentaire et du risque de lésion de zones éloquentes hautement fonctionnelles aux conséquences graves (syndrome hypothalamique), le recours à des centres neurochirurgicaux experts est d'autant plus indiqué. Une aide à la décision peut être obtenue à l'occasion de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires organisées au plan national ou régional par les Centres de Référence Maladies Rares.

➤ **Imagerie Post-opératoire**

Bien que non réalisé systématiquement, un contrôle par IRM est recommandé dans les 48h après toute chirurgie d'exérèse afin d'évaluer le niveau d'exérèse et diagnostiquer d'éventuelles complications liées à la chirurgie.

4. 3. 2. Analyse anatomo-pathologiques et biologie moléculaire de la pièce opératoire

Ces éléments diagnostiques sont, à ce jour, obtenus par analyse de la pièce opératoire et donc chronologiquement obtenus après le geste chirurgical (Annexe 3). Le diagnostic anatomo-pathologique du CP est basé sur l'étude en microscopie optique après coloration usuelle [Hématoxyline-Éosine-Safran (HES) ou Hématoxyline-Éosine (HE)] du matériel tumoral fixé au formol tamponné. La classification OMS 2021 distingue deux types tumoraux de CP : le craniopharyngiome adamantin (CPada) et le craniopharyngiome papillaire (CPpap). Même si l'aspect caractéristique du CPada permet, dans la plupart des cas, un diagnostic positif aisé (présence de massifs épithéliaux associés à des amas de kératine fantomatique dite « humide »), il est recommandé de réaliser une immunohistochimie anti-béta-caténine afin de confirmer le diagnostic. En effet, les CPada se caractérisent par des mutations activatrices hétérozygotes du gène *CTNNB1* (dans l'exon 3), codant pour la béta-caténine, mutations retrouvées au niveau somatique dans 70 à 95% des cas selon la sensibilité de la technique utilisée. Ces mutations entraînent une translocation nucléaire de la béta-caténine dans une partie restreinte des cellules tumorales, détectable par immunohistochimie. Seule l'immunopositivité nucléaire est spécifique du type adamantin. Le marquage membranaire est quant à lui non-spécifique.

Le CPpap se caractérise par une architecture « bourgeonnante » avec formation de papilles larges et grossières, souvent agglomérées. Ces papilles présentent un axe fibro-vasculaire recouvert d'un épithélium malpighien non-kératinisant « standard », sans atypie. Il n'y a pas de « réticulum stellaire » ou d'amas de kératine « humide ». Le CPpap est en général dépourvu des remaniements inflammatoires complexes, similaires à ceux observés dans le CPada. Le CPpap se caractérise par une mutation V600E du gène *BRAF* dans virtuellement tous les cas. L'analyse moléculaire intra-tumorale pour rechercher la mutation p.V600E du gène *BRAF* est donc recommandée pour poser le diagnostic de CPpap, et recommandée systématiquement si un traitement par thérapie ciblée anti-BRAF/anti-MEK est envisagée (l'utilisation de l'immunomarquage anti-BRAF V600E (clone VE1) n'est pas recommandée dans cette situation diagnostique).

Si le bilan moléculaire est négatif, une remise en question du diagnostic histologique de CP doit être discutée avec relecture du cas dans un centre expert régional.

Enfin, il faut noter que les CP sont, dans la quasi-totalité des cas, des tumeurs sporadiques provoquées par des mutations somatiques dites mutations « driver », sans prédisposition génétique héréditaire. Il faudra toutefois garder à l'esprit que dans la polypose adénomateuse familiale (PAF), maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, la voie Wnt est activée à la suite de l'inactivation du gène suppresseur de tumeur *APC*, un régulateur négatif de cette voie. Ceci aboutit une translocation nucléaire de la beta-caténine sans que celle-ci soit mutée. Quelques observations de CPada associés à la PAF sont rapportées dans la littérature, souvent avec une location ectopique, cérébellopontine du CP. De la sorte, en présence d'un CPada sans mutation somatique de *CTNNB1* et avec au

moins l'une des conditions suivantes : localisation ectopique, antécédents personnels ou familiaux de CP ou de tumeurs du spectre de la PAF (cancer colique, ostéomes, kyste épidermoïdes, tumeurs desmoïdes...), la recherche d'une mutation germinale du gène APC devrait être envisagée au décours d'une consultation d'onco-génétique.

4. 3. 3 Traitement par radiothérapie

La technique d'irradiation de référence pour la prise en charge des CP de l'enfant et de l'adulte est la radiothérapie conformationnelle normofractionnée (avec modulation d'intensité recommandée par photons ou par faisceaux de protons). L'indication et la modalité de la radiothérapie doivent donc être déterminées au sein d'un comité multidisciplinaire de lutte contre les tumeurs.

4. 3. 3 .1 Indications de radiothérapie en l'absence d'irradiation antérieure

➤ Radiothérapie conformationnelle normofractionnée

Lorsqu'une exérèse complète est à risque de morbidité notamment sur l'hypothalamus, les voies visuelles ou les structures vasculaires, la combinaison chirurgie subtotale du CP suivie de radiothérapie normofractionnée complémentaire permet d'obtenir un contrôle local similaire, tout en diminuant la morbidité chirurgicale d'une chirurgie maximaliste. La radiothérapie suit généralement la chirurgie mais elle peut être différée dans certains cas sous couvert d'IRM rapprochées : très jeune âge (< 5 ans), cinétique tumorale lente. La radiothérapie sera, dans ce cas, proposée en cas d'évolution tumorale.

L'association chirurgie partielle / radiothérapie post-opératoire assure une survie sans progression médiane de 60 mois et à 5 ans d'environ 70%. L'indication d'une radiothérapie postopératoire n'est pas retenue après une chirurgie macroscopiquement complète.

La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) est la technique la plus utilisée à présent. Les volumes cibles d'intérêt seront au mieux définis en collaboration avec l'équipe de neurochirurgie et de radiologie.

En cas de composante kystique :

- Un effondrement maximaliste des kystes doit être discuté avec le neurochirurgien en première intention afin d'éviter le risque d'évolution kystique en cours de traitement qui justifierait une adaptation des contours volumétriques et/ou une reprise chirurgicale avec arrêt de l'irradiation en cas de symptômes
- De même, plusieurs imageries de contrôle (TDM ou IRM) sont nécessaires pendant la radiothérapie permettant d'adapter les contours des volumes cibles et de la dosimétrie, aux variations de volume de la composante kystique. Les organes à risque à contourner sont le chiasma optique, les nerfs optiques, le tronc cérébral, les hippocampes, les lobes temporaux et les cochlées.

Alternativement à radiothérapie par photons, la protonthérapie constitue une technique d'irradiation de radiothérapie efficace pour le traitement des CP, qui optimise la protection des tissus sains en comparaison des photons. Chez l'enfant, elle peut être proposée pour un meilleur impact sur le devenir cognitif.

➤ Radiothérapie stéréotaxique à dose unique ou hypofractionnée

L'indication d'une radiothérapie stéréotaxique à dose unique ou hypofractionnée doit être discutée au cas par cas en RCP dédiée pour des lésions de plus faibles volumes, à distance des structures critiques. Elle ne constitue pas, à ce jour, une modalité de radiothérapie préférentielle de première intention pour le traitement des CP.

4. 3. 3 .2 Réirradiation

En cas de réirradiation, il est nécessaire de tenir compte des doses reçues antérieurement par les organes à risque, et plus particulièrement les voies visuelles. Il est proposé une méthode de calcul des doses à délivrer après une radiothérapie antérieure dans les

recommandations de la *Société Française de Radiothérapie Oncologique* (SFRO). Le choix de la technique de radiothérapie est à discuter au cas par cas en centre expert.

4. 3. 3.3 Cas particuliers des complications de la radiothérapie chez l'enfant

La radiothérapie, en particulier lorsqu'elle est pratiquée à l'âge pédiatrique, peut exposer le patient à un risque tardif de déficits endocriniens (à l'exception de l'dAVP jamais générée par la radiothérapie), de tumeurs radio-induites, de troubles cognitifs, de complications vasculaires (thromboses vasculaires, Moya-Moya induit avec risques d'accidents ischémiques, cavernomes...). La plupart des études rétrospectives évaluant les risques de la radiothérapie ont été réalisées avec des modalités plus anciennes. Les modalités les plus récentes telles que protonthérapie, radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique représentent des outils prometteurs qui méritent d'être davantage évalués dans le contexte spécifique des CP. Les progrès réalisés avec la protonthérapie pourraient conduire à privilégier cette modalité à l'avenir car elle pourrait réduire le risque d'effets secondaires sur les structures situées à distance des volumes cibles, en particulier le parenchyme cérébral.

4. 3. 4 Traitement par les thérapies ciblées

« Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
 - Le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
 - La mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
 - La prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée¹.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation² ».

Les thérapies ciblées constituent un essor thérapeutique émergeant pour le traitement des CP, en particulier des CPpap. La présence d'une mutation *BRAFV600E* ouvre la voie à un traitement combinant des thérapies ciblées antiBRAF et AntiMEK dont l'efficacité, spectaculaire, a récemment été démontrée, seul ou en association à la radiothérapie. On ne dispose malheureusement pas d'équivalent théranostique à ce jour pour les CPada.

Initialement réservée au cas de CPpap en échec du traitement standard, l'intérêt d'un traitement par antiBRAF/antiMEK en première ligne d'une CPpap dont le sous type histologique aura préalablement été démontré par une biopsie, gagne de l'importance par l'épargne lésionnelle qu'il permet. L'indication d'un traitement par thérapies ciblées, doit être systématiquement discutée au cas par cas et validée au décours d'une RCP dédiée (RCP

¹ Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

² Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

CRANIOCARE CRMH HYPO ou RCP interrégionale de cancérologie pédiatrique et de neuro-oncologie adulte).

5 Suivi

5. 1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge l'évolution tumorale (récidence, extension)
- Surveiller l'efficacité, la tolérance et l'observance des traitements des déficits endocriniens
- Dépister et prendre en charge le syndrome hypothalamique et les conséquences neurocognitives et nutritionnelles ? de la tumeur ou des traitements
- Évaluer régulièrement les connaissances sur le CP du patient et/ou de sa famille
- Poursuivre l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille
- Apprécier le retentissement psychologique et assurer un soutien si nécessaire
- Apprécier le retentissement social et assurer un soutien si nécessaire : scolaire, socioprofessionnel ; reconnaissance d'un éventuel handicap Informer médecin traitant et autres spécialistes (suivi multidisciplinaire)

5. 2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les différents professionnels impliqués dans le suivi ont déjà été listés dans les parties concernant l'évaluation initiale et la prise en charge thérapeutique. Le suivi est multidisciplinaire, assuré par l'endocrinologue ou l'endocrinologue pédiatre, le neurochirurgien, le radiothérapeute, et l'ophtalmologue, en collaboration avec le médecin traitant avec les autres médecins spécialistes impliqués, et les professionnels du domaine paramédical et social. Ce suivi est adapté à l'évolution de la maladie, les modalités et la fréquence étant personnalisées aux besoins du patient.

5. 3 Suivi post opératoire

5. 3. 1 Déficits endocriniens chez l'enfant

5. 3. 1. 1 Déficits endocriniens dans le suivi post-opératoire immédiat (< 7 j)

Une évaluation hormonale précoce est nécessaire (< 7 jours) :

- Fonction corticotrope : le dosage de la cortisolémie doit être réalisé en priorité (préférentiellement à 8h). Une substitution systématique par hydrocortisone est prescrite, en particulier en cas de tumeur volumineuse ou de chirurgie complexe.
- Troubles hydro-électrolytiques : chez l'enfant, l'équilibration hydroélectrolytique en période post-opératoire est parfois délicate et nécessite de connaître le poids antérieur et quotidien de l'enfant, les apports hydriques totaux per-oraux et intraveineux, la diurèse, la natrémie, l'osmolalité plasmatique et urinaire en post-opératoire immédiat, puis toutes les 4 à 8 heures, initialement.
- En post-opératoire, une évolution triphasique des troubles de la natrémie peut survenir avec une phase de dAVP précoce post-opératoire (J0 à J3-J5) suivie d'une phase de syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIADH) (survient entre J6 et J10 en général), puis d'une dAVP permanente. Un avis d'expert est nécessaire.
- La prise en charge du SIADH repose sur l'arrêt rapide de la desmopressine éventuellement introduite en post-opératoire immédiat, associé à une restriction hydrique voire plus rarement à une perfusion de soluté salé hypertonique à 3% en cas d'hyponatrémie sévère symptomatique. De rares observations de syndrome de perte de sel sont rapportées en post opératoire chez des enfants associant déshydratation, hyponatrémie avec diurèse normale ou légèrement augmentée et natriurèse inadaptée (*cerebral salt wasting*). Le traitement repose sur un apport en

NaCl par voie intraveineuse en cas d'hyponatrémie sévère ou symptomatique, dans un service de soins continus. Le patient conscient doit pouvoir accéder à l'eau librement dans cette période critique.

- **Fonction thyroïdienne** : le bilan thyroïdien post-opératoire immédiat peut sous-estimer l'existence et la profondeur d'un déficit thyroïdien d'installation récente en raison de la demi-vie plasmatique de la levothyroxine d'environ 7 jours. Son dosage est néanmoins utile dès J2 pour dépister l'apparition d'un déficit thyroïdien profond ou une franche aggravation d'un déficit pré-existant, à contrôler vers J7.

5. 3. 1. 2 Déficits endocriniens à court terme

Chez l'enfant, il est nécessaire, en plus de la surveillance clinique, d'effectuer une surveillance de l'ionogramme sanguin et une exploration hormonale de base de tous les axes hypophysaires. Cette exploration est généralement organisée 1 à 3 mois après l'intervention thérapeutique (chirurgie seule, radiothérapie, ou chirurgie + radiothérapie) mais peut être rapprochée au cas par cas. Le traitement des déficits sur le court terme s'organise comme suit :

➤ Traitement du déficit thyroïdien

Le traitement du déficit thyroïdien suit les recommandations générales des patients souffrant de ce trouble quelle qu'en soit la cause, en visant une T4I dans le tiers ou la moitié supérieure de la norme du laboratoire (sans utilité de mesurer la TSH). En cas de déficit corticotrope associé, la substitution corticotrope doit précéder la substitution thyroïdienne. Le taux de T4I peut diminuer après substitution d'un déficit somatotrope et/ou gonadotrope associé(s), et, par conséquent, nécessiter une augmentation de la posologie de levothyroxine.

➤ Traitement du déficit corticotrope

Le traitement repose en première intention sur l'utilisation d'hydrocortisone à dose substitutive en condition de base de 8 à 10 mg/m² selon le poids théorique, répartie en 2 à 3 prises par jour. La surveillance du traitement est clinique, à la recherche de signes de sur- ou de sous-dosage. Elle est plus délicate chez les patients atteints de CP, du fait de l'asthénie ou de l'obésité hypothalamique parfois associées, sans lien avec la supplémentation en hydrocortisone. Il est fondamental que le patient et/ou son entourage (parents) puisse(nt) bénéficier d'une éducation thérapeutique dédiée à la gestion de l'insuffisance corticotrope et des situations à risque de décompensation. Une carte ministérielle d'urgence pour les patients porteurs d'un déficit corticotrope est disponible auprès des CRMR.

➤ Prise en charge du déficit en arginine-vasopressine (dAVP)

Le traitement repose sur l'administration de la desmopressine (ddAVP) sans différence de mode d'administration, de posologie ou de modalités de surveillance par rapport aux autres cas de dAVP, sauf dans le cas de dAVP adipsique. Chez l'enfant, la titration de la desmopressine a pour objectif d'obtenir une diurèse de 20-100 ml/kg/j chez le nourrisson, 20-50 ml/kg/j chez l'enfant de plus de 2 ans, en regard d'apports per os constants, correspondants aux besoins hydriques physiologiques pour le poids et l'âge. La présence d'un déficit corticotrope et l'opothérapie par hydrocortisone peuvent modifier les posologies de ddAVP.

Le dAVP adipsique est défini par la diminution ou l'absence du ressenti de la soif. La prise en charge du diabète adipsique nécessite de connaître le poids en période de normonatrémie, qui correspond au poids cible. Elle repose sur la titration du ddAVP pour obtenir une diurèse normale en regard d'apports per os constants (apports correspondants aux besoins hydriques physiologiques pour le poids et l'âge). La surveillance initiale repose sur un poids quotidien, la diurèse des 24h, et la natrémie.

L'éducation sur le dAVP doit être réalisée auprès du patient et de son entourage. Une carte ministérielle d'urgence pour les patients porteurs d'un dAVP est disponible.

5. 3. 1. 3 Déficits endocriniens à moyen terme

➤ Traitement du déficit en GH

Le déficit en GH (GHD) est très fréquent au diagnostic et devient quasi-constant après le traitement chirurgical ou après la radiothérapie. Les données de la littérature ne permettent pas de déterminer clairement si un test de stimulation de la GH est nécessaire pour confirmer ou infirmer un déficit somatotrope. Dans le cas du CP, la probabilité de déficit étant élevée, un dosage normal d'IGF-I ne permet pas d'exclure un déficit et il peut alors être indiqué de poursuivre l'exploration par un test de stimulation de la GH. Si le taux d'IGF1 d'IGF-I est bas, la nécessité de réaliser un test est laissée à l'appréciation des équipes médicales.

Les études observationnelles ne montrent pas d'augmentation du risque de récurrence ou de progression d'un reliquat tumoral chez les enfants traités par GH. En revanche, ce traitement chez l'enfant a montré son efficacité sur la taille finale. Le traitement peut être débuté dès 6 mois après la fin du traitement du CP, après vérification de sa stabilité sur deux IRM successives espacées de 3 mois. Le délai pourra être modulé selon le besoin après avis de la RCP expert. L'objectif est d'obtenir une croissance satisfaisante et un taux d'IGF1 d'IGF-I (dosé tous les 2-3 mois pendant la titration puis tous les 6 mois) dans la norme pour l'âge et le stade pubertaire. Des doses de GH plus faibles sont rapportées chez les patients avec CP comparées aux autres indications (0.028 mg/kg/j en moyenne allant de ; 0.011 mg/kg/j à 0.037 mg/kg/j). Il n'y a pas de données à ce jour permettant de recommander (ou non) l'utilisation de la GH hebdomadaire dans le CP.

La croissance est parfois conservée en cas de GHD post-craniopharyngiome dans un contexte d'obésité hypothalamique le plus souvent. Les données actuelles de la littérature suggèrent une amélioration des paramètres métaboliques mais semblent insuffisantes pour affirmer un franc bénéfice du traitement en l'absence d'infléchissement de la croissance. Les effets à long terme sur l'IMC et sur la qualité de vie ne sont pas clairement établis. Dans ces situations, le traitement par GH doit être discuté au cas par cas après prise en charge des facteurs aggravant l'obésité ou aggravés par l'obésité, et selon une réflexion bénéfice-risque. Les patients substitués par la GH ne nécessitent pas de surveillance radiologique accrue de la tumeur par rapport à ceux qui ne reçoivent pas de substitution.

Le traitement par GH doit être arrêté en cas de récurrence ou de progression du CP jusqu'à la stabilisation du reliquat. Une reprise du traitement au cas par cas à distance de la stabilisation de la lésion est discutée chez l'enfant après concertation multidisciplinaire.

➤ Traitement du déficit gonadotrope

L'évaluation de l'axe gonadotrope sera réalisée chez les enfants en âge de démarrer leur puberté par un suivi clinique. En période pubertaire, le diagnostic d'hypogonadisme s'appuiera sur un faisceau d'arguments cliniques et hormonaux avec des mesures basales (Testostérone totale/oestradiol, inhibine B, AMH, LH et FSH). Le test à la LHRH ou la mesure des gonadotrophines urinaires n'est pas systématique et pourrait être utile en cas d'amorce pubertaire peu évolutive.

Avant induction pubertaire, il peut être utile de réaliser un dosage d'inhibine B chez le garçon pour évaluer la fonction sertolienne.

Il n'y a pas de particularité du traitement du déficit gonadotrope lié au craniopharyngiome.

Chez la jeune fille, l'induction de la puberté repose sur l'administration seule de faibles doses de 17 β -estradiol par voie orale ou transdermique, augmentées progressivement sur une période de 2 à 3 ans. Après cette période d'induction, un traitement par progestatifs sera associé au traitement oestrogénique, le plus souvent pour une durée de 10 jours par mois.

Chez les garçons, l'induction pubertaire peut se faire selon 2 modalités : (1) un traitement par testostérone par voie IM, à doses croissantes, en débutant à 50 mg/mois (ou 25 mg/15 jours) avec une augmentation tous les 6 à 12 mois sur 3 ans jusqu'à une dose adulte (250 mg/mois ou /21 jours), ou (2) un traitement par gonadotrophines. Il n'y a pas à l'heure actuelle de données permettant de confirmer l'effet bénéfique d'une induction pubertaire par

gonadotrophines sur la spermatogénèse à l'âge adulte. La modalité d'induction pubertaire doit être défini selon le choix du patient et l'expertise du praticien.

➤ Déficit en ocytocine

Il n'y a pas de données à ce jour concernant le possible déficit en ocytocine.

5. 3. 2 Déficits endocriniens chez l'adulte

5. 3. 2 .1 Déficits endocriniens dans le post-opératoire immédiat (< 7 j) et à court terme

Chez l'adulte, en plus de l'examen clinique, de la surveillance de la balance hydrique, il faut surveiller le ionogramme sanguin et les axes hypophysaires en base. L'exploration comprendra le dosage de la cortisolémie à 8h, TSH et T4L, FSH/LH et hormone périphérique (œstradiol chez la femme en âge de procréer, testostérone totale chez l'homme), IGF-1 et prolactine. Une substitution systématique par hydrocortisone est prescrite, en particulier en cas de tumeur volumineuse ou de chirurgie complexe. Comme chez l'enfant, la période post-opératoire peut être marquée par une évolution triphasique. Des troubles de la natrémie peuvent survenir avec une phase de dAVP précoce post-opératoire (J0 à J3-J5) suivie d'une phase de syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIADH) (survient entre J6 et J10 en général), puis d'une dAVP permanente. Un avis d'expert est nécessaire. La survenue d'un SIADH est beaucoup plus rare.

5. 3. 2 .2 Déficits gonadotrope et grossesse

Le déficit gonadotrope concerne 29 à 74 % des patients adultes au diagnostic, et jusqu'à 57 à 94 % des patients après traitement du CP.

Il n'y a pas de spécificité du traitement chez les hommes ou chez les femmes ayant un CP par rapport aux autres causes d'insuffisance gonadotrope, si ce n'est la profondeur du déficit gonadotrope qui justifiera souvent, en cas de désir de paternité, un traitement plus prolongé par les gonadotrophines. Chez la femme, on notera tout de même que le choix du traitement substitutif devra tenir compte de la présence d'un surpoids ou d'une obésité, ainsi que des facteurs de risques vasculaires artériels et veineux. La voie transdermique sera privilégiée pour l'apport en estrogènes. Au-delà de l'âge physiologique de la ménopause, la poursuite du traitement rentrera alors dans le cadre d'un traitement hormonal de la ménopause et devra être discutée avec la patiente en fonction de la balance bénéfices-risques.

Chez une femme désireuse d'une grossesse, une évaluation métabolique, hormonale et tumorale est indispensable (cas rapportés de croissance tumorale pendant la grossesse) et le dossier doit être discuté en RCP attachée à un centre de compétence ou de référence maladies rares en cas de situation complexe. L'induction de l'ovulation a pour objectif l'obtention d'une mono-ovulation et est obtenue par l'administration concomitante de FSH et de LH pendant la phase folliculaire (sous forme d'hMG ou de gonadotrophines recombinantes). L'administration pulsatile de GnRH par pompe est inefficace en cas de destruction des cellules gonadotropes hypophysaires (comme dans le cas des CP intrasellaires). Le recours à un test de stimulation à la GnRH (LHRH) peut aider au diagnostic du niveau lésionnel. Après l'ovulation, un soutien de phase lutéale est nécessaire, par des injections répétées d'hCG ou par l'administration de progestérone. Il n'existe pas de données suffisantes pour privilégier une voie d'accouchement. Il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement quand celui-ci est possible en l'absence d'insuffisance lactotrope.

Chez l'homme désireux d'une paternité, une induction de la spermatogénèse est possible par administration de gonadotrophines. Le dosage de l'inhibine B, dans ce contexte, permet d'évaluer la fonction sertolienne résiduelle.

5. 3. 2 .3 Traitement du déficit thyroïdote

Il concerne 23 à 56 % des patients au diagnostic, puis 68 à 92 % d'entre eux après traitement. Il n'existe pas de particularité liée au CP pour le traitement du déficit thyroïdote. La surveillance se fait sur la T4L (sans utilité de mesurer la TSH) avec l'objectif d'obtenir une T4L dans la moitié supérieure de la norme. En cas de déficit corticotrope associé, la substitution corticotrope doit précéder la substitution thyroïdote. Le taux de T4L peut diminuer après substitution d'un déficit somatotrope et/ou gonadotrope associé(s), et, par conséquent, nécessiter une augmentation de la posologie de lévothyroxine.

5. 3. 2 .4 Traitement du déficit corticotrope

Présent chez 16 à 58 % des patients au diagnostic, sa fréquence augmente à 74-88 % après traitement. Il n'existe pas de particularité liée au CP pour le traitement du déficit corticotrope. Le traitement repose en première intention sur l'utilisation d'hydrocortisone. La dose substitutive recommandée en condition de base est de 5,7-7,4 mg/m² de surface corporelle par jour chez l'adulte répartie en 2 à 3 prises par jour. La surveillance du traitement est clinique, à la recherche de signes de sur- ou de sous-dosage. Il est vivement recommandé que le patient et/ou son entourage bénéficie (nt) d'une éducation thérapeutique dédiée à la gestion de l'insuffisance corticotrope et aux injections sous-cutanées d'hydrocortisone. Une carte ministérielle d'urgence pour les patients porteurs d'une insuffisance corticotrope complète est disponible.

Une substitution en hydrocortisone devra toujours précéder l'instauration de levothyroxine et/ou d'analogues de la vasopressine (desmopressine).

5. 3. 2 .5 Traitement du déficit somatotrope

L'existence d'un déficit somatotrope au diagnostic d'un CP chez l'adulte restent mal évaluée car peu de patients font l'objet d'un test dynamique de stimulation au moment du diagnostic. L'expérience prouve, en effet, que l'axe somatotrope est quasiment toujours déficitaire lorsque les autres axes hypophysaires le sont également, rendant inutile le recours à un test dynamique de stimulation. S'il existe un risque théorique de croissance d'un reliquat lésionnel sous GH (les cellules du CP expriment le récepteur de la GH qui stimule leur croissance in vitro), les études observationnelles ne montrent pas d'augmentation du risque de récurrence ou de progression d'un reliquat tumoral chez les adultes traités par GH. Le traitement par GH chez l'adulte a montré son bénéfice pour l'amélioration des paramètres métaboliques. Les effets à long terme sur l'IMC et sur la qualité de vie ne sont pas clairement établis. Dans ces situations le traitement par GH doit être discuté au cas par cas après prise en charge des facteurs aggravant l'obésité ou aggravés par l'obésité, et selon la balance bénéfice-risque. Le traitement repose sur l'administration de GH recombinante par voie sous-cutanée. L'objectif est d'obtenir un taux d'IGF-1 (dosé tous les 2-3 mois pendant la titration puis tous les 6 mois) dans la norme pour l'âge. Le traitement par GH doit être arrêté en cas de récurrence ou de progression du CP jusqu'à la stabilisation du reliquat. L'autorisation récente de mise sur le marché des formes hebdomadaires de traitement par hormone de croissance mérite d'être évaluée dans cette indication.

5. 3. 2 .6 Prise en charge du déficit en arginine-vasopressine (dAVP) et des troubles hydroélectrolytiques

Le dAVP est une complication fréquente du CP au diagnostic (4 à 23 % selon les séries). Sa fréquence augmente après la prise en charge thérapeutique (25 à 88 %). Le traitement repose sur l'administration de ddAVP sans différence de mode d'administration, de posologie ou de modalités de surveillance. La surveillance clinique et biologique du dAVP nécessite d'être plus rapprochée en cas de situations à risque de déshydratation (difficultés d'accès à l'eau, troubles de la soif). Le patient et de son entourage doivent bénéficier d'une éducation sur le dAVP. Une carte ministérielle d'urgence pour les patients porteurs d'un dAVP est disponible.

Le dAVP adipsique est défini par la diminution ou l'absence du ressenti de la soif, apprécié par l'utilisation d'une échelle visuelle analogique d'évaluation de la soif et peut s'observer après prise en charge d'un CP. On suspecte un DIA devant l'absence de sensation de soif au-delà d'une natrémie ≥ 145 mmol/l. La prise en charge du DIA nécessite de connaître le poids en période de normo-natrémie, qui correspond au poids cible. Elle repose sur la surveillance du poids, de l'apport hydrique, de la diurèse de 24h, de la natrémie aussi souvent que possible. Chez l'adulte la titration de la desmopressine a pour objectif d'obtenir une diurèse de 1.5 à 2 litres par jour en regard d'apports hydriques constants, l'apport hydrique étant adapté pour maintenir le poids cible (- 0.5 kg du poids en normo-natrémie = + 500 ml d'eau).

Bien qu'un déficit en ocytocine ne puisse être exclu dans un contexte d'atteinte post-hypophysaire, avec de possibles impacts sur le comportement alimentaire et les compétences socio-émotionnelles, il n'y a pas actuellement de données suffisamment étayées pour justifier d'une substitution en pratique clinique.

5. 3. 3 Suivi en Imagerie

5. 3. 3 .1 Modalités du suivi

Le suivi évolutif par IRM (cubeT2/FLAIR) se concentre sur la mesure des composantes solides et kystiques, leurs rapports avec les voies visuelles et l'hypothalamus. Pour la population pédiatrique, selon les recommandations RAPNO, la mesure des lésions doit inclure des évaluations bi-dimensionnelles pour les composantes solides et kystiques, considérées ensemble ou séparément selon le contexte clinique. Un suivi en 3D est recommandé pour les essais cliniques afin de permettre une évaluation plus précise du volume tumoral.

5. 3. 3 .2 Fréquence du suivi

On ne dispose pas d'études permettant de déterminer un schéma consensuel pour la fréquence des IRM de suivi.

Le schéma suivant est recommandé :

	Pédiatrie	Adulte
IRM #1	Tous les 3 mois en post-opératoire pendant 1 an	2-4 mois post-opératoire
IRM #2		12 mois post-opératoire
IRM #3		Annuellement pendant 4 ans
IRM #4		
IRM > #4	Tous les 3-6 mois (à l'appréciation du neurochirurgien) pendant 5 ans	Tous les 2 ans après 5 ans de stabilité
IRM de suivi à moyen-long terme	Annuellement après 5 ans de stabilité jusqu'à 10 ans, puis tous les 2 ans après	

Certaines équipes ont proposé un algorithme de suivi spécifique à la population pédiatrique.

- Après GTR (Résection Totale) : IRM à 0, 9, 15, 36, 48, et 60 mois post-opératoire.
- Après STR (Résection Subtotale) sans radiothérapie : IRM à 0, 3, 6, 12, 18, et 24 mois.
- Après STR suivi de radiothérapie : IRM à 0, 3, 12, 72, 96, et 120 mois.

5. 3. 4 Suivi ophtalmologique

Une évaluation ophtalmologique comprenant acuité visuelle, fond d'œil, OCT papillaire, champ visuel et examen oculomoteur devra être réalisée dans le cadre du bilan initial. Dès que l'âge le permet, le patient est instruit de la manière de réaliser une auto-surveillance régulière, en cachant un œil puis l'autre, de façon à dépister une atteinte visuelle unilatérale.

Cette évaluation sera répétée à un rythme et pendant une durée déterminée en réunion de concertation pluridisciplinaire : les consultations sont souvent trimestrielles ou semestrielles au début de la prise en charge, puis annuelles à vie. La fréquence du suivi devra être adaptée dans les situations cliniques suivantes : œdème papillaire de stase ; amblyopie ou risque d'amblyopie chez l'enfant de moins de 8 ans.

Une évaluation systématique supplémentaire est nécessaire dans les situations suivantes : pré- et post- opératoire (exérèse, valves) ; pré- et post- irradiation, ou devant tout signe fonctionnel visuel, notamment en cas de baisse d'acuité visuelle constatée par le patient au cours de son auto-surveillance.

5. 4 Complications métaboliques chez l'enfant

5. 4 .1 Obésité hypothalamique

5. 4 .1 .1 Histoire naturelle de la prise de poids

Chez l'enfant, l'atteinte hypothalamique liée au CP, pouvant survenir dès le diagnostic ou secondairement à la suite de sa prise en charge en particulier chirurgicale, est responsable d'une obésité rapide et massive. La prise de poids résulte d'une dysrégulation de l'appétit et d'une modification de la dépense énergétique. Le surpoids ou l'obésité sont présents dans 25% des cas au diagnostic. L'obésité peut survenir rapidement dans les semaines qui suivent le traitement de la tumeur, en association avec le degré d'atteinte hypothalamique au moment du diagnostic et avec l'étendue de la chirurgie. L'obésité sévère aurait plus de risque de se développer en post-opératoire en cas d'obésité présente au moment du diagnostic, et en cas de prédisposition des deux parents à l'obésité.

L'enfant, l'adolescent et sa famille doivent être prévenus du risque de prise de poids en post opératoire, et orientés dans un parcours de soin offrant les conditions de prévention du développement ou de l'aggravation de l'obésité et des troubles du comportement alimentaire.

5. 4 .1 .2 Prise en charge de l'obésité hypothalamique de l'enfant

La prise de poids en cas de CP est secondaire à l'atteinte hypothalamique qui combine souvent une altération du comportement alimentaire et une réduction de la dépense énergétique. D'autres facteurs peuvent contribuer à ces déséquilibres de la balance énergétique (troubles du sommeil, troubles cognitifs, difficultés psychosociales).

Les conseils nutritionnels, à débiter dès la période post-opératoire immédiate, doivent suivre les recommandations générales et s'adapter ensuite à chaque patient. Plus précisément, il peut s'agir de contrôler les accès à la nourriture, réguler le comportement alimentaire en adoptant un mode alimentaire structuré et bienveillant et en instaurant un rythme et un cadre alimentaire (cf. PNDS Obésité de causes rares). Le contrôle des apports énergétiques totaux peut être nécessaire du fait de la réduction de la dépense énergétique. Il est important que l'entourage (famille ou structure médico-sociale) soit impliqué dans ces mesures de prévention et de soins.

La diminution de la dépense énergétique peut résulter, d'une part, d'une diminution de la dépense énergétique de repos, d'autre part, d'une diminution de l'activité physique. L'augmentation de la dépense énergétique est un objectif prioritaire dans la prévention ou le traitement de l'obésité hypothalamique. La substitution hormonale des déficits anté-hypophysaires contribue à améliorer la dépense énergétique de repos tout comme la prise en charge des troubles du sommeil. L'activité physique peut être favorisée par des prescriptions d'activité physique adaptée. Une orientation vers des enseignants en activité physique adaptée (EAPA) peut se faire via des associations sport santé, maison de santé, ou salle d'activité physique.

➤ **Agonistes du récepteur MC4**

Le setmelanotide est le premier agoniste du MC4R autorisé dans le traitement de l'obésité hypothalamique génétique et lésionnelle. Il est administré quotidiennement par voie sous-cutanée. Le setmelanotide (IMCIVREE®) a fait l'objet d'une étude de phase 2 chez 13 patients d'âge pédiatrique (au-delà de 6 ans) et 5 adultes ayant une ObH. La dose de 3 mg / jour était progressivement atteinte. Après 16 semaines de traitement, 72% des patients (13 sur 18 patients) obtiennent une réduction d'IMC > 10%. Les principaux effets secondaires sont des nausées, des vomissements et une pigmentation cutanéomuqueuse (n=6). L'hyperpigmentation est due à la stimulation par le setmelanotide du récepteur MC1R au niveau de la peau et des phanères. En vraie vie, elle concerne 100 % des patients traités. Un examen clinique préalable au traitement par un dermatologue est nécessaire. Une protection contre le soleil (chapeau, crème, manches longues) et une surveillance régulière sont nécessaires.

Une étude de phase 3 est terminée mais non encore publiée à ce jour.

Le setmelanotide bénéficie depuis le 27 juillet 2023, d'une autorisation d'accès précoce dans l'indication « *traitement de l'obésité et du contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une lésion confirmée de l'hypothalamus chez les adultes et enfants âgés de 6 ans et plus* ». Nous recommandons l'initiation de ces traitements dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluriprofessionnelle sous l'égide des centres de référence HYPO, CRESCENDO et PRADORT.

➤ **Analogues du GLP-1**

Les analogues du GLP-1 comme dans l'obésité commune ont actuellement une AMM à partir de 6 ans (Liraglutide) 12 ans (Sémaglutide) et sans remboursement. Dans le cadre de la prise en charge du craniopharyngiome de l'enfant, le sémaglutide est en cours d'évaluation (PHRC-22-0079) et pourrait justifier un remboursement spécifique en cas de bénéfice.

➤ **Chirurgie bariatrique**

On dispose de très peu d'expérience de la chirurgie bariatrique dans l'obésité secondaire au CP chez l'enfant. Cette approche n'a donc pas sa place dans la prise en charge de l'obésité secondaire au CP de l'enfant.

5. 4 .2 Autres complications métaboliques

5. 4 .2 .1 Maladie hépatique stéatosique non alcoolique

Il n'existe pas d'étude spécifique chez l'enfant et l'adolescent avec CP décrivant la prévalence de la MASLD (Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease) aux âges pédiatriques. La MASLD est cependant une complication métabolique fréquente (50%) du jeune adulte atteint de CP pendant l'enfance. Chez l'enfant, le diagnostic de la MASLD est un diagnostic d'élimination et nécessite d'éliminer les causes de maladie chronique du foie (hépatite B, C, alcool, etc) et/ou une iatrogénie médicamenteuse.

Chez l'enfant et adolescent en situation d'obésité secondaire à un CP, les propositions du PNDS Obésités de causes rares s'appliquent avec :

- Échographie hépatique à la recherche d'une stéatose et si possible elastométrie pour évaluer l'élasticité du parenchyme.
- Bilan hépatique avec ALAT, ASAT, GGT (rechercher une cytolysse ≥ 1.5 et < 5 N à prédominance d'ALAT)

Le patient devra être adressé à un pédiatre hépatologue en cas de cytolysse > 5 N.

5. 4 .2 .2 Anomalies lipidiques

On manque de données spécifiquement pédiatriques sur les anomalies du bilan lipidique de l'enfant et de l'adolescent atteint de CP. Chez l'enfant et l'adolescent en situation d'obésité secondaire à un CP, la réalisation d'un bilan lipidique de dépistage, en même temps que le dépistage du diabète de type 2 se justifie et devra être répété lors du suivi d'obésité.

5. 4 .2 .3 Diabète

La prévalence du diabète de type 2 chez l'adulte atteint d'un CP est importante. Lorsque le CP est diagnostiqué pendant l'enfance, cette prévalence est 3 à 6 fois plus élevée.

Chez l'enfant et l'adolescent en situation d'obésité secondaire à un CP, nous recommandons un dépistage systématique du diabète de type 2 (glycémie à jeun, HbA1c), notamment en cas de phase ascendante de poids, tous les 6-12 mois dès l'âge de 4 ans.

En absence d'obésité, le dépistage du diabète doit être systématique pour tout patient ≥ 15 ans atteint de CP avec la réalisation annuelle d'une glycémie veineuse à jeun et d'une HbA1c.

5. 5 Complications métaboliques chez l'adulte

5. 5 .1 Obésité hypothalamique chez l'adulte

Chez l'adulte également, l'un des effets indésirables à long terme les plus importants du CP et de son traitement est la prise de poids et le développement d'une obésité hypothalamique (ObH). L'ObH a un impact négatif majeur sur la santé, la qualité de vie et l'estime de soi.

Le patient et son entourage doivent être prévenus du risque de prise de poids dès la prise en charge initiale. Au moment du diagnostic du CP, la prévalence de l'ObH varie entre 4 et 15 %. La prise de poids survient principalement dans la première année voire dans les 6 premiers mois après le traitement, suivie d'une phase de plateau pondéral généralement.

Sont identifiés comme facteurs de risque d'ObH, le degré d'atteinte hypothalamique au moment du diagnostic, l'IMC préopératoire, l'âge jeune au moment du diagnostic, la dosimétrie reçue en radiothérapie et l'étendue de la chirurgie /le degré d'atteinte hypothalamique en post-opératoire. Ceci renforce l'importance cruciale de l'épargne hypothalamique et la nécessaire évaluation et prise en charge thérapeutique (en particulier chirurgicale) de ces patients dans des centres experts. La physiopathologie de l'ObH est complexe. L'atteinte hypothalamique va entraîner une altération de la régulation homéostatique des apports énergétiques avec une hyperphagie tandis que le déséquilibre de la balance sympatho-vagale entraîne un hyperinsulinisme. La diminution de la dépense énergétique de repos et la diminution de l'activité physique elle-même multifactorielle, l'altération du rythme veille sommeil, les troubles du sommeil et les troubles neuropsychologiques peuvent participer à la physiopathologie de cette ObH. Une substitution inadéquate des déficits antéhypophysaires peut l'aggraver.

5. 5 .1 .1 Traitement médical de l'obésité hypothalamique

Le patient souffrant d'obésité hypothalamique après traitement d'un CP doit être orienté dans un parcours de soins offrant les conditions de prévention du développement ou de l'aggravation de l'obésité et des troubles des conduites alimentaires.

➤ **Modifications du mode de vie**

Les études évaluant l'impact des modifications du mode de vie sont rares et peu contributives. Les conseils nutritionnels, à débiter dès la période post-opératoire, doivent suivre les recommandations générales et s'adapter ensuite à chaque patient. Un travail sur les ressentis et le comportement alimentaire doit être fait en se basant sur le ressenti physique (plénitude gastrique) et à l'aide d'aliments satiétogènes.

On ne dispose, à ce jour, d'aucune étude sur l'effet de thérapies cognitivo-comportementales ou d'autres thérapies sur le comportement alimentaire, pas plus que sur l'effet d'un programme d'activité physique adaptée.

➤ **Analogues du GLP-1**

Les analogues du GLP-1 utilisés dans l'obésité commune ont fait l'objet d'études randomisées contrôlées dans l'ObH. L'exenatide hebdomadaire a été évalué dans une étude contre placebo chez des adolescents et jeunes adultes ayant une ObH, essentiellement liée au CP. Il n'est pas observé dans le groupe traité de diminution significative de l'IMC mais un ralentissement de l'augmentation de la masse grasse, une diminution du tour de taille et des effets favorables sur le comportement alimentaire. L'étude CRANIOEXE qui a étudié l'exenatide forme courte chez des adultes atteints d'ObH exclusivement liée au traitement du CP donne des résultats similaires. Les données de vraie vie et les données rétrospectives avec le semaglutide sont intéressantes en termes de perte de poids. Récemment, une étude multicentrique française « en vraie vie » a montré une perte pondérale moyenne de $4.6 \pm 12\%$ chez des patients traités par semaglutide (près de 28% des patients présentaient une perte pondérale $\geq 10\%$) sur un suivi moyen de 44 mois. La présence de récepteurs du GLP-1 dans des régions cérébrales extra-hypothalamiques impliquées dans la régulation de la prise alimentaire permet d'expliquer les effets bénéfiques des analogues du GLP-1 dans ce contexte d'ObH. L'atteinte hypothalamique ne semble pas constituer un frein à l'efficacité de ces molécules. Les effets secondaires ne sont pas différents de ceux trouvés dans les populations souffrant d'obésité commune. Une attention particulière sera portée aux patients souffrant de déficits endocriniens (en particulier corticotrope) présentant des effets secondaires digestifs avec les analogues du GLP-1.

➤ **Agonistes du récepteur MC4**

L'expérience de l'étude de phase 2 avec 5 cas adultes, les résultats de la phase 3 non encore publiés et l'analyse des données en vraie vie doivent faire envisager un traitement par setmélanotide dans le cadre des réunions de concertation pluridisciplinaires sous l'égide des centres de référence HYPO, CRESCENDO et PRADORT.

5. 5 .1 .2 Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique doit s'envisager dans des centres experts et être discutée en réunion de concertation pluriprofessionnelle. L'efficacité est moins bonne que dans l'obésité commune.

5. 5 .2 Autres complications métaboliques

5. 5 .2 .1 Diabète

La prévalence du diabète paraît bien supérieure à celle attendue par rapport au niveau d'obésité, avec une estimation entre 10 à 20% des adultes opérés d'un CP et un rapport d'incidence standardisée compris entre 4 et 6.

Lorsque le CP est diagnostiqué pendant l'enfance, le diabète est 3 à 6 fois plus fréquent qu'il ne l'est chez les enfants de même IMC. La prise en charge du diabète se fait selon les recommandations de la Société Francophone du Diabète, avec des objectifs aussi stricts que pour tout patient, et la réalisation annuelle du bilan des complications chez l'adulte.

5. 5 .2 .2 Maladie hépatique stéatosique non alcoolique

Peu d'études se sont intéressées à la prévalence de la MASLD (Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease) chez les patients avec un CP. La prévalence de la MASLD semble plus importante en cas de déficit en hormone de croissance. Il est recommandé de dépister systématiquement la MASLD, et notamment la fibrose hépatique,

chez tous les sujets adultes avec un CP. Il est proposé de réaliser un bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL), un dépistage de la fibrose à l'aide d'un test biologique non invasif (scores FIB-4 ou NFS [NAFLD Fibrosis Score]), et d'une échographie hépatique, en cas d'élévation persistante des transaminases.

5. 5 .2 .3 Anomalies lipidiques

L'efficacité des traitements hypolipémiants n'a jamais été évaluée spécifiquement chez des patients avec un CP. Il n'existe cependant pas d'argument pour prendre en charge différemment que dans la population générale, la dyslipidémie d'un patient avec un craniopharyngiome.

5. 6 Syndrome hypothalamique chez l'enfant et l'adulte

Le syndrome hypothalamique regroupe l'ensemble des manifestations liées à la destruction hypothalamique par la tumeur elle-même et/ou son/ses traitement(s) par chirurgie, radiothérapie, protonthérapie. Parmi ces manifestations, on retrouve l'obésité, les déficits endocriniens, les troubles dysautonomiques (régulation de la température, de la soif, de la sudation), les troubles neuropsychologiques et les troubles du sommeil. Van Santen et al. ont proposé récemment des critères diagnostiques pour le syndrome hypothalamique chez l'enfant avec un score permettant de dépister précocement ces manifestations et donc de les prendre en charge rapidement. Au total, environ 50% des patients atteints de CP présentent un syndrome hypothalamique.

5. 6. 1 Les troubles du sommeil et de l'éveil

Dans le cadre du syndrome hypothalamique secondaire aux craniopharyngiomes, les troubles du sommeil constituent une composante fréquente (jusqu'à 70 %) et doivent faire l'objet d'une attention particulière et d'un dépistage systématique. En effet l'identification précoce des troubles du sommeil participe à l'amélioration de la qualité de vie, des performances cognitives et du fonctionnement psychosocial des patients. Les lésions tumorales et/ou iatrogènes de l'hypothalamus, en particulier des noyaux suprachiasmatiques (horloge circadienne) et des structures impliquées dans la régulation veille-sommeil (aires orexinergiques hypothalamique et connexions hypothalamo-thalamiques), peuvent entraîner une désorganisation du rythme circadien et une plainte d'hypersomnolence diurne d'origine centrale. Des tableaux de narcolepsie secondaire, parfois associés à un déficit en orexine, ou de troubles du rythme veille-sommeil en cas d'atteintes des noyaux supra-chiasmatiques, ont été décrits après chirurgie ou radiothérapie hypothalamique et nécessite, en cas de symptomatologie évocatrice, une exploration en centre de compétence ou de référence « hypersomnie rare ».

Une fragmentation du sommeil nocturne, des troubles du rythme veille-sommeil de type syndrome de retard de phase ou rythme veille-sommeil irrégulier, ainsi qu'une fatigue chronique sont également rapportés.

Par ailleurs, l'obésité hypothalamique fréquente dans ce contexte, augmente le risque de syndrome d'apnées obstructives du sommeil justifiant une recherche systématique des symptômes évocateurs (échelles de dépistage du SAOS : Berlin/ STOP Bang, etc.). Enfin, il peut être nécessaire en cas d'obésité avec un IMC>40 de rechercher une hypoventilation alvéolaire nocturne dans le cadre de syndrome obésité hypoventilation.

La prise en charge des différents troubles du sommeil repose sur une évaluation graduée et spécialisée du sommeil (agenda du sommeil/actimétrie, polygraphie ventilatoire ou polysomnographie, exploration circadienne et/ou Test Itératifs de latence d'endormissement) ainsi que sur des interventions combinant mesures comportementales, chronothérapie/luminothérapie et traitements pharmacologiques ciblés selon la symptomatologie bien qu'aucune thérapeutique médicamenteuse n'ait fait l'objet d'évaluation spécifique dans ce contexte.

5. 6. 2 Séquelles neurocognitives

Les troubles cognitifs, comportementaux et/ou du sommeil sont fréquents, conséquences de la tumeur elle-même ou de ses traitements, et participent à l'impact négatif sur la qualité de vie, les apprentissages en âge pédiatrique et la vie socioprofessionnelle.

Les facteurs de risque pour ces atteintes sont : le jeune âge au diagnostic, l'atteinte hypothalamique par le CP, la radiothérapie à un jeune âge ou impliquant les lobes temporaux et l'hippocampe, une tentative de résection radicale d'un CP avec atteinte hypothalamique ou des chirurgies itératives et les complications vasculaires post-traitement. Les dommages hypothalamiques ont un impact sur les systèmes neuronaux de récupération de la mémoire dans le cortex préfrontal médian, impliqué dans le réseau du « mode par défaut », indiquant une utilisation moins efficace d'une zone impliquée dans les processus de contrôle.

Alors que le QI est dans la norme pour la majorité des patients, des troubles cognitifs sont décrits, y compris à long terme. Il s'agit principalement de déficits touchant la mémoire épisodique (mémoire d'épisodes, événements vécus par le sujet, pour lesquels il peut rappeler le contexte spatio-temporel et émotionnel de survenue), mais aussi la mémoire de travail (mémoire permettant le maintien temporaire de l'information « à court terme » et sa manipulation), la vitesse de traitement cognitif, les fonctions exécutives (syndrome dysexécutif ou frontal), l'attention, le langage. Des troubles neurocomportementaux, de la socialisation (retrait relationnel, isolement), émotionnels (dépression, anxiété, impulsivité) et des difficultés scolaires ou professionnelles sont fréquents. Chez l'enfant et l'adulte, une évaluation neuropsychologique approfondie est indiquée de façon systématique au diagnostic du CP puis à distance du diagnostic dans un délai à évaluer selon l'âge du patient au diagnostic du CP, selon les traitements réalisés et selon les plaintes du patient.

5. 6. 3 Réadaptation physique et fonctionnelle

L'enfant après traitement d'un CP peut présenter outre l'obésité et les déficiences visuelles, des déficits neurologiques en lien avec la localisation de la lésion et les traitements invasifs de celle-ci ainsi que leur impact sur les structures cérébrales adjacentes. Aussi, ces enfants peuvent souffrir d'une qualité de vie réduite en raison des déficits physiques, cognitifs, et émotionnels.

Principe de l'évaluation en réadaptation pédiatrique

Si l'enfant présente conjointement des déficiences multiples (outre la désadaptation à l'effort) comme des difficultés cognitives, une fatigabilité cognitive, ou des difficultés motrices impactant ses activités (difficultés d'apprentissage, difficultés à courir...) et sa participation sociale (difficultés scolaires, difficultés à se rendre à ses activités de loisir, arrêt de sport...), il est important d'adresser celui-ci et sa famille à une équipe de Médecine Physique et Réadaptation (MPR) pédiatrique. Celle-ci pourra proposer une évaluation pluridisciplinaire (évaluation neuropsychologique, ergothérapeutique, activité physique adaptée...) en fonction de la situation fonctionnelle évaluée par le médecin de MPR selon la Classification Internationale du Fonctionnement (CIF) (WHO 2001 <https://iris.who.int/handle/10665/42418>). Cette évaluation et la lecture de la situation de l'enfant en lien avec la CIF permettra de dégager d'éventuels accompagnements : accompagnement de l'équipe pédagogique, rééducation neurocognitive, activité physique adaptée et autres accompagnements rééducatifs...

Principe de l'évaluation en réadaptation adulte

Chez l'adulte, les principes de prise en charge en réadaptation sont similaires à ceux des enfants avec une orientation des patients vers des centres de prise en charge des patients cérébrolésés. Dans cette optique les services MPR, les UEROS (Unité d'Evaluation, de réentraînement et d'orientations socio-professionnelles) représentent des plateformes de soins médicales et sociales de premier ordre. L'apport des Centres Spécialisés de l'Obésité

(CSO) permet également d'optimiser la prise en charge pondérale des patients avec des mises en lien vers les centres de remise en forme et de réadaptation.

5. 7 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) fait partie intégrante de la prise en charge et du parcours de soin des patients porteurs d'un CP, enfant, adolescent ou adulte. L'ETP peut être proposée à ces patients à tout moment de leur parcours et a notamment pour les aider à acquérir ou maintenir des compétences d'auto-soins et d'adaptation dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Des programmes d'ETP ciblés sur les pathologies hypophysaires ont été développés récemment au sein des centres de référence et de compétences nationaux HYPO. Sans être focalisés de façon spécifique sur le CP, ils incluent des patients porteurs de cette pathologie endocrinienne rare. La participation à un programme d'ETP peut aider les patients porteurs de CP à maintenir ou améliorer leur qualité de vie et peut s'avérer très bénéfique pour vivre et gérer au mieux la maladie et ses conséquences (métaboliques, déficits hypophysaires, diabète insipide...), tout en sortant le patient de son isolement social (échanges avec des patients à différentes étapes de leur prise en charge, intégration socio-professionnelle). Il est intéressant d'y impliquer les proches mais aussi des associations de patients et des patients experts.

5. 8 Recours aux associations de patients

Dès le diagnostic de la maladie, les professionnels de santé doivent informer les patients de l'existence des associations de patients. L'association nationale de patients « Craniopharyngiome Solidarité » (<https://www.craniopharyngiome-solidarite.org/>), association à but non lucratif (loi 1901), a pour objectif de contribuer à une meilleure prise en charge globale des patients et de mettre en contact les familles concernées par le CP, les informer et organiser une entraide.

5. 9 Évolution, suivi et prise en charge à long terme

5. 9. 1 Traitements hormonaux et craniopharyngiome sur le long terme

La récupération à distance des axes hypophysaires après intervention thérapeutique est rare, particulièrement après chirurgie. La recherche d'une récupération secondaire dans le suivi du patient, surtout sur le long terme et *a fortiori* en cas d'insuffisance hypophysaire complète n'est souvent pas utile. En cas de progression d'un reliquat lésionnel et/ou d'un traitement adjuvant, il faudra rechercher un déficit hypophysaire non présent jusqu'alors. Une réévaluation des besoins en hormone substitutive devra être aussi réalisée après toute nouvelle intervention thérapeutique et tous les 6 à 12 mois selon l'âge du patient au long cours après radiothérapie. Le suivi de la bonne substitution des axes déficitaires en dehors de nouvelles interventions thérapeutiques est réalisé au moins de manière biannuelle jusqu'à la fin de la croissance et de la puberté chez l'enfant, de manière biannuelle ou annuelle chez l'adulte en fonction du contexte.

La prévalence d'au moins un déficit antéhypophysaire en postopératoire d'un CP varie selon les études entre 60% et 100% des cas. Les déficits sont le plus souvent combinés (50 à 60% des cas). L'dAVP transitoire peut disparaître quelques semaines après la chirurgie. S'il persiste, il est appelé déficit en AVP permanent. Une étude anglaise, avec des enfants et adultes suivis pendant 10 ans a montré que les pourcentages de déficits en GH (GHD), LH/FSH (GD), ACTH (ACTHD) et TSH (TSHD) étaient respectivement de 88%, 90%, 86% et 80%. Le dAVP était présent chez 65% des patients. Ces données convergent avec une étude multicentrique française dont 87,5% des patients avec un CP avaient au moins 3 déficits hormonaux. Dans le suivi hormonal des patients adultes avec un antécédent de CP, la masse osseuse doit être évaluée régulièrement, en raison d'un risque accru d'ostéopénie,

même chez les femmes avec un IMC élevé. Un avis spécialisé peut être nécessaire pour envisager des traitements à visée anti-ostéoporotique, en plus du Traitement Hormonal Substitutif (THS) ou lorsque le THS est contre indiqué. Une vigilance est nécessaire pour éviter un surdosage corticotrope et donc aggraver le risque d'ostéopénie et/ou d'ostéoporose et majorer le poids.

Les effets du traitement substitutif par GH chez l'adulte ayant un antécédent de CP sont discutés. Les études sont globalement rassurantes car elles ne montrent pas de récurrence du CP. Cependant, il est possible que le traitement par GH ait été proposé à des patients ayant des tumeurs moins agressives. La présence d'une récurrence du CP nécessite d'arrêter le traitement par GH.

Les traitements hormonaux substitutifs au long cours sont importants car ils permettent, non seulement une amélioration de la qualité de vie, une éventuelle fertilité mais aussi une diminution des risques osseux ainsi qu'une diminution significative du risque cardiovasculaire. Ainsi, un suivi dans un centre spécialisé multidisciplinaire est recommandé pour les patients ayant eu un CP afin de pouvoir adapter leurs différentes thérapies hormonales substitutives, tout au long de leur vie.

5. 9. 2 Evaluation de la qualité de vie à long terme

Une revue systématique de la littérature publiée en 2022 regroupant 25 publications totalisant 2025 patients conclut à une moindre qualité de vie des patients par rapport à la population générale. L'atteinte hypothalamique est un facteur prédictif majeur d'altération de la qualité de vie. Le retentissement sur la qualité de vie est similaire à celui observé dans d'autres pathologies impliquant l'hypothalamus. D'autres facteurs ont été identifiés de façon moins constante comme prédictifs d'une mauvaise qualité de vie : le genre féminin, une reprise chirurgicale ou une radiothérapie, des déficits visuels, un IMC élevé, et un hypopituitarisme. Les résultats sont discordants à long terme (moyenne ou médiane de suivi entre 16 et 21 ans), certaines études objectivant une tendance à rejoindre la qualité de vie de la population générale, d'autres montrant la persistance d'une altération de la qualité de vie.

5. 9. 3 Récurrence et survie globale

Une surveillance de l'imagerie (en IRM idéalement) est nécessaire sur le moyen et le long terme comme suit

Les sociétés savantes pédiatriques ou adultes proposent un suivi rapproché la première année post-opératoire avec un bilan hormonal à 2-4 mois puis 12 mois post-opératoires.

- Chez l'enfant, la surveillance en imagerie s'organisera tous les 3 mois la première année, puis tous les 3 à 6 mois jusqu'à 5 ans post-opératoire. En cas de stabilité à 5 ans post-opératoire, une surveillance annuelle peut s'envisager jusqu'à 10 ans post-opératoire puis tous les 2 ans ensuite. En cas de radiothérapie chez l'enfant, une surveillance à très long terme, conformément aux recommandations de la SFCE (Société Française Cancers Enfant), est recommandée.
- Chez l'adulte, la surveillance en imagerie doit se faire à 3 mois et au plus tard à 12 mois post-opératoires puis tous les ans pendant 5 ans. En cas de stabilité à 5 ans post-opératoires, la surveillance s'espacera tous les 2 ans puis tous les 3 à 5 ans à partir de 10 ans de stabilité.
- La fréquence de surveillance et l'anticipation d'une nouvelle imagerie doit tenir compte du contexte (reliquat existant, évolutif, apparition/recrudescence de signes cliniques, radiothérapie, thérapie ciblée).

	Pédiatrie	Adulte
IRM #1	Tous les 3 mois post-opératoire pendant 1 an	2-4 mois post-opératoire
IRM #2		12 mois post-opératoire
IRM #3		Annuellement pendant 4 ans
IRM #4		
IRM > #4	Tous les 3-6 mois (à l'appréciation du neurochirurgien) pendant 4 ans	Tous les 2 ans après 5 ans de stabilité
IRM de suivi à moyen-long terme	Annuellement après 5 ans de stabilité	

Les récurrences locales de CP sont fréquentes même après une exérèse décrite comme complète, variant de 0 à 57%. Elles peuvent être symptomatiques (céphalées, troubles visuels) ou diagnostiquées sur une imagerie dans le cadre de la surveillance. Tout point d'appel visuel doit immédiatement conduire à une évaluation ophtalmologique.

Le risque de récurrence varie selon le traitement : moindre en cas d'exérèse totale, intermédiaire en cas d'exérèse subtotale et radiothérapie, et le plus important en cas d'exérèse subtotale seule. Les signes d'agressivité de la tumeur et le type anatomopathologique de CPada sont aussi associés à un risque augmenté de récurrence. De nombreuses études sont rassurantes sur l'absence d'augmentation du risque de récurrence en cas de traitement substitutif hormone de croissance.

Les récurrences surviennent le plus souvent dans les 5 premières années suivant la chirurgie (délais moyens de 26 à 96 mois), mais des récurrences très tardives sont possibles. De rares cas de récurrences ectopiques, parfois tardives, ont été décrits soit sur le trajet chirurgical, soit via le LCR. Aucun cas de récurrence ectopique n'a été décrit après chirurgie transsphénoïdale.

Bien que les CP soient des tumeurs bénignes, on observe chez les patients un excès de mortalité, plus important chez les patients âgés de plus de 65 ans, les femmes, en cas d'atteinte hypophysaire et chez les enfants, qui semble s'améliorer au cours du temps. La survie à 5 et 10 ans est estimée selon les études respectivement à 81-94% et 70-93% pour les adultes et à 83 à 96% et 65 à 100% pour les séries pédiatriques. La plupart des études ne rapportent pas de différence de mortalité selon la technique chirurgicale adoptée ou la localisation du CP (18–20).

Chez l'adulte, les causes de mortalité sont rarement détaillées mais les plus souvent rapportées sont d'origine cardio-vasculaire (24 à 56%) (et plus spécialement les accidents vasculaires cérébraux) ou respiratoire. Les causes de surmortalité rapportées en cas de diagnostic dans l'enfance, regroupent : la progression tumorale, les effets secondaires des traitements, le syndrome hypothalamique et ses conséquences, les déficits endocriniens, l'épilepsie, les maladies cardiovasculaires, la stéatohépatite non alcoolique, la survenue d'autres tumeurs, d'infections sévères, d'AVC.

La surmortalité présente chez les patients traités pour un CP étant principalement cardio-vasculaire, il est recommandé de dépister et traiter les facteurs de risque cardio-vasculaire modifiables et de substituer de façon optimale les insuffisances anté- et post-hypophysaires (y compris gonadotrope chez la femme).

5. 10 Prise en charge médico-sociale

Les dimensions médico-sociales des patients enfants et adultes atteints de CP et de leur entourage revêtent une importance fondamentale car elles conditionneront le vécu pour le patient et sa famille, sur le long terme, de la pathologie et de ses conséquences, pour la plupart, irréversibles. Chez l'enfant, comme chez l'adulte, les conséquences psycho-médico-sociales des CP ont principalement été étudiées de façon longitudinale, après chirurgie d'exérèse et/ou radiothérapie. Les patients concernés doivent être considérés comme des patients cérébrésés, ce qui implique une prise en charge post-opératoire fléchée et spécifique.

La prise en charge d'un CP est responsable chez les enfants et les adultes d'une diminution significative de la qualité de vie avec un impact différent selon l'âge au diagnostic. Une évaluation de la qualité de vie, à l'aide d'échelles et de questionnaires validés, doit être systématiquement réalisée chez tous les patients atteints de CP ainsi qu'une évaluation neuropsychologique, si possible au diagnostic du CP puis, en systématique à distance du diagnostic dans un délai à évaluer selon l'âge du patient au diagnostic du CP, selon les traitements réalisés et selon les plaintes du patient.

Chez l'enfant, sur le plan social, peuvent être demandées :

- Une prise en charge au titre de l'affection de longue durée 31 (ALD hors liste), réalisée par le pédiatre ou le médecin traitant, afin de garantir un accès aux soins quelles que soient les conditions de ressource.
- L'exonération du ticket modérateur et la carte d'invalidité, qui sont également deux demandes à remplir par le médecin
- Les aides financières suivantes pour la compensation du handicap de l'enfant :
 - L'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) et la prestation de compensation du handicap (PCH), demande auprès de la Maison Départementale pour les Personnes Handicapées (MDPH) <https://www.monparcours handicap.gouv.fr/aides/lallocation-deducation-de-lenfant-handicape-aeeh>

Il existe un questionnaire de qualité de vie disponible sur le site de FIRENDO à joindre au dossier d'AEEH : <https://www.firendo.fr/prise-en-charge-du-patient/vivre-avec-une-maladie-rare>

- Les parents peuvent augmenter leur temps de présence parentale en demandant un congé de présence parentale ou une allocation journalière de présence parentale (AJPP), demande à effectuer auprès de la caisse d'allocation familiale

Sur le plan scolaire, un GEVA-sco (Guide d'évaluation des besoins de compensation en matière de scolarisation) sera réalisé pour permettre la mise en place d'un projet personnalisé de scolarisation. La nécessité de présence d'un accompagnant d'un élève en situation de handicap (AESH) sera systématiquement évaluée. Il sera complété par un PAI (projet d'accueil individualisé) relatif à l'adaptation nécessaire pour la gestion des **traitements et/ou les régimes médicaux à prendre en période scolaire et périscolaire et de la gestion des risques** (<https://www.monparcours handicap.gouv.fr/scolarité>). Dans beaucoup d'établissements (secondaires et supérieurs), des référents handicaps permettent de faciliter le parcours d'orientation des enfants et adolescents concernés.

Pour les enfants, l'objectif est de coordonner et de réévaluer la pertinence des prises en charge rééducatives afin d'éviter la surcharge des emplois du temps, fixer l'intensité, la chronologie des prises en charge parmi l'ensemble des problèmes identifiés et l'impact sur la famille.

La prise en charge est pluriprofessionnelle : elle implique un neuropédiatre et, si possible, un pédiatre spécialisé en MPR à l'hôpital et/ou au sein de structures médicoéducatives (SESSAD, CAMPS, IEM, IES, IME, ITEP). La priorité de la prise en charge médico-sociale est de privilégier le maintien au domicile, d'assurer les meilleures conditions d'accueil pour son intégration scolaire et sociale, son accès à la sphère éducative et son épanouissement personnel, en tenant compte du handicap physique (endocrinologique, visuel) et comportemental. Les associations de patients représenteront une aide pour accompagner le patient pris en charge pour un craniopharyngiome et ses proches.

Dans le cadre de l'obésité hypothalamique, une prise en charge médico-sociale peut faire appel à la prescription d'une activité physique adaptée (APA) et de soins de psychomotricité grâce à la Fédération Française de Sport adaptée pour les personnes en situation de handicap mental et à la Fédération Française de Handisport pour les personnes en situation

de handicap physique (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/synthese_prescription_apa_vf.pdf).

Ces derniers ne sont pas remboursés, à ce jour, par l'Assurance Maladie. (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/synthese_prescription_apa_vf.pdf)(<https://www.monparcours handicap.gouv.fr/actualite/sport-sur-ordonnance-pour-qui-pourquoi-comment>).

En cas de déficience visuelle, un support de prise en charge spécialisée peut être proposé par des associations de patients (https://www.unadev.com/le-handicap-visuel/les-aides/?utm_source=chatgpt.com)

5. 11 Prise en charge au moment de la transition enfant-adulte

Chez les patients atteint de CP, la continuité des soins entre l'enfance et l'âge adulte, à travers une transition multidisciplinaire, est essentielle.

Les objectifs de suivi pendant la transition comprennent la surveillance de la tumeur, des troubles visuels, des troubles endocriniens hypothalamiques et hypophysaires, des comorbidités cardiométaboliques et des troubles neuropsychologiques/comportementaux.

- Traitement de la tumeur : la surveillance après la première intervention neurochirurgicale est essentielle. En présence de résidus tumoraux, la « transition neurochirurgicale » est essentielle. En cas de radiothérapie, une surveillance prolongée des séquelles potentielles à long terme sera nécessaire.

- L'existence de séquelles visuelles et neurologiques : Les séquelles visuelles nécessitent également une prise en charge neuro-ophtalmologique continue. Leur évolution après le traitement initial est imprévisible, surtout en cas de reprises chirurgicales multiples et après irradiation

- Insuffisances hypophysaires : la supplémentation en somatotropine, lévothyroxine, hydrocortisone, gonadotrophines ou hormones sexuelles et desmopressine suit les mêmes principes chez l'adolescent que chez l'adulte. La taille adulte atteinte avec le traitement par hormone de croissance est généralement conforme à la taille cible génétique, avec des doses standard d'hormone de croissance (souvent inférieures à 30 µg/kg/jour). Une fois la taille adulte atteinte, l'hormone de croissance a un profil de sécurité éprouvé, et reste utile pour acquérir le pic de masse osseuse et optimiser la composition corporelle chez les jeunes adultes.

- Comorbidités métaboliques : La transition est une période clé pour la prévention ou le traitement du surpoids/de l'obésité associés au syndrome hypothalamique. Une prise en charge multidisciplinaire, en particulier de la nutrition et la promotion de l'activité physique, est essentielle.

- Troubles neuropsychologiques et comportementaux. Une évaluation des fonctions cognitives et mnésiques devrait être proposée lors de la transition, afin de proposer une rééducation ciblée et, pour les jeunes adultes, une aide à l'intégration dans la vie socioprofessionnelle.

Les jeunes patients doivent pouvoir comprendre et expliquer leur maladie, leur traitement et l'importance du suivi à long terme. L'augmentation de l'anxiété et la diminution de l'estime de soi doivent également être recherchées pendant cette période et peuvent justifier un suivi spécialisé et une prise en charge psychologique. L'éducation thérapeutique joue un rôle fondamental dans cette période. La prise en charge globale et personnalisée des jeunes patients doit être basée sur la discussion, la prise en compte de leurs émotions, l'adaptation à leurs priorités et à leur mode de vie, avec la mise en place d'un parcours spécifique.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Thomas Cuny (CRMR HYPO) et le Pr Blandine Gatta-Cherifi (CRMR PRADORT) pour la partie adulte, le Pr Rachel Reynaud (CRMR HYPO) et le Pr Pascal Barat (CRMR PRADORT) pour la partie pédiatrique, Dr Haïfa Rahabi (CRMR HYPO) en tant que cheffe de projet.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- P^r Thomas Cuny, Endocrinologie, Marseille
- P^r Rachel Reynaud, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- P^r Blandine Gatta-Cherifi, Endocrinologie, Bordeaux
- P^r Pascal Barat, Endocrinologie pédiatrique, Bordeaux
- D^r Frédérique Albarel, Endocrinologie, Marseille
- D^r Aude Brac, Endocrinologie, Lyon
- D^r Claire Briet, Endocrinologie, Angers
- D^r Sarah Castets, Endocrinologie pédiatrique, Marseille
- P^r Sophie Christin-Maitre, Endocrinologie, Paris
- P^r Régis Coutant, Endocrinologie pédiatrique, Angers
- P^r Henry Dufour, Neurochirurgie, Marseille
- P^r Stéphanie Espiard, Endocrinologie, Lille
- D^r Solange Grunewald, Endocrinologie, Toulouse
- D^r Laurence Guignat, Endocrinologie, Paris Cochin
- D^r Jean-François Hak, Neuroradiologie, Marseille
- D^r Dulanjalee Kariyawasam, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- D^r Nicolas Pianton, Ophtalmologie, Lyon
- Dr Haïfa Rahabi, Pharmacienne, Marseille
- D^r Matthieu Robert, Ophtalmologie, Paris
- D^r Pauline Romanet, Biologie Moléculaire, Marseille
- D^r Dinane Samara Boustani, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- P^r Didier Scavarda, Neurochirurgie infantile, Marseille
- D^r Camille Sergeant, Endocrinologie, Lyon
- D^r Cécile Teinturier, Endocrinologie pédiatrique, Paris
- D^r Carine Villanueva, Endocrinologie pédiatrique, Lyon

Relecteurs

- D^r Claire Alapetite, Radiothérapie, Paris
- D^r Thibaut Bahougne, Endocrinologie, Strasbourg
- D^r Bertrand Baussart, Neurochirurgie, Paris
- P^r Kévin Beccaria, Neurochirurgie pédiatrique, Paris
- D^r Natacha Bouhours, Endocrinologie pédiatrique, Angers
- P^r Philippe Chanson, Endocrinologie, Paris
- D^r Anne-Gaelle Decoux-Poullot, Endocrinologie, Nice
- D^r Pierre Desvergne, Médecine du sommeil, Bordeaux
- P^r Francois Doz, Oncologie pédiatrique, Paris
- P^r Beatrice Dubern, Nutrition et Gastro-entérologie pédiatrique, Paris
- P^r Thomas Graillon - Neurochirurgie – Marseille
- D^r Anne-Flore Herrou - Endocrinologue – Rennes
- D^r Céline Mouly, Endocrinologue, Toulouse
- P^r Laetitia Padovani, Radiothérapeute, Marseille
- D^r Kevin Perge, Endocrinologie pédiatrique, Lyon
- P^r Gérald Raverot - Endocrinologie – Lyon
- D^r Emeline Renard, Endocrinologie pédiatrique, Nancy
- D^r Emmanuel Sonnet, Endocrinologie, Brest

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le [site internet](#) du centre de référence HYPO.

Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

➤ Centres de référence des maladies rares de l'hypophyse (HYPO)

❖ Centre coordonnateur

Pr Thierry Brue

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (APHM)
Hôpital de la Conception, Service d'Endocrinologie, Pôle ENDO
147 Boulevard Baille, 13385 Marseille cedex 5
Tél : 04.91.38.36.49
hypo@ap-hm.fr

❖ Sites constitutifs

Dr Luigi Maione

Hôpitaux universitaires Paris Sud (APHP),
Hôpital Kremlin Bicêtre, Service d'Endocrinologie
78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre
Tél : 01.45.21.33.98

Pr Gérald Raverot

Groupement Hospitalier Est- Hospices Civils de Lyon59
Fédération d'Endocrinologie
Boulevard Pinel, 69677 BRON CEDEX
Tél : 04 27 85 66 66

Pr Régis Coutant

CHU d'ANGERS
Service d'endocrinologie pédiatrique
4, rue Larrey, 49933 ANGERS Cedex
Tél : 02.41.35.79.30

➤ Centres de compétences des maladies rares de l'hypophyse (HYPO) publiés au Journal officiel du 15 décembre 2017 mis à jour

- ❖ APHP, site Robert Debré, Caroline Storey-London
- ❖ APHP, site Saint Antoine, Sophie Christin-Maitre
- ❖ APHP, site Ambroise Paré, Marie-Laure Raffin-Sanson
- ❖ APHP, site Cochin, Guillaume Assié
- ❖ APHP, site Necker, Dinane Samara-Boustani
- ❖ APHP, site Pitié Salpêtrière, Christel Jublanc
- ❖ APHP, site Lariboisière, Bertrand Baussart
- ❖ CHU Amiens, Rachel Dessailoud
- ❖ CHU Besançon, Franck Schillo
- ❖ CHU Bordeaux, Antoine Tabarin
- ❖ CHU Brest, Philippe Thuillier
- ❖ CHU Caen, Virginie Ribault
- ❖ CHU Clermont-Ferrand, Igor Tauveron
- ❖ CHU Dijon, Bruno Verges
- ❖ CHU Grenoble, Marie Muller
- ❖ CHU De la Guadeloupe, Fritz-Line Velayoudom
- ❖ CHU Lille, Stéphanie Espiard
- ❖ CHU Limoges, Marie-Pierre Teissier
- ❖ CHU Montpellier, Isabelle Raingeard
- ❖ CHU Nancy, Eva Feigerlova
- ❖ CHU Nantes, Sabine Baron
- ❖ CHU Nice, Nicolas Chevalier
- ❖ CHU Reims, Bénédicte Decoudier
- ❖ CHU Rennes, Patricia Vaduva
- ❖ CHU Réunion (Saint-Pierre), Muriel Cogne

- ❖ CHU Rouen, Hervé Lefebvre
- ❖ CHU Saint-Etienne, Natacha Germain
- ❖ CHU Strasbourg, Nathalie Jeandidier
- ❖ CHU Toulouse, Céline Mouly
- ❖ CHU Tours, Peggy Renoult-Pierre

➤ Association de patients

❖ Association Craniopharyngiome Solidarité

L'association "craniopharyngiome solidarité" est une association à but non lucratif (loi 1901) qui a été créée en 2004 ayant pour objet de mettre en contact les familles concernées par le craniopharyngiome, les informer et organiser une entraide.

Adresse de l'association : 45, rue Clarac, TARBES, 65000

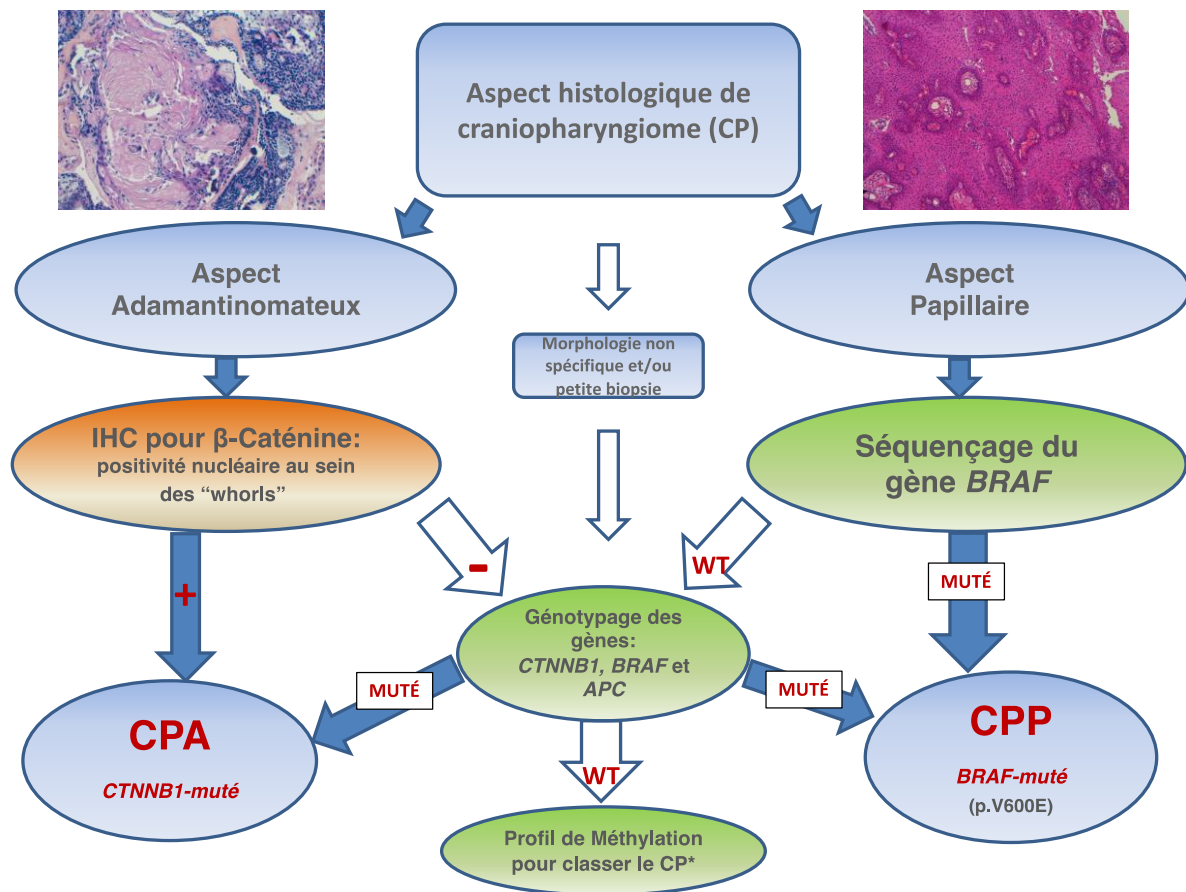
Site web : <https://www.craniopharyngiome-solidarite.org/>

Téléphone : 06 28 33 64 74

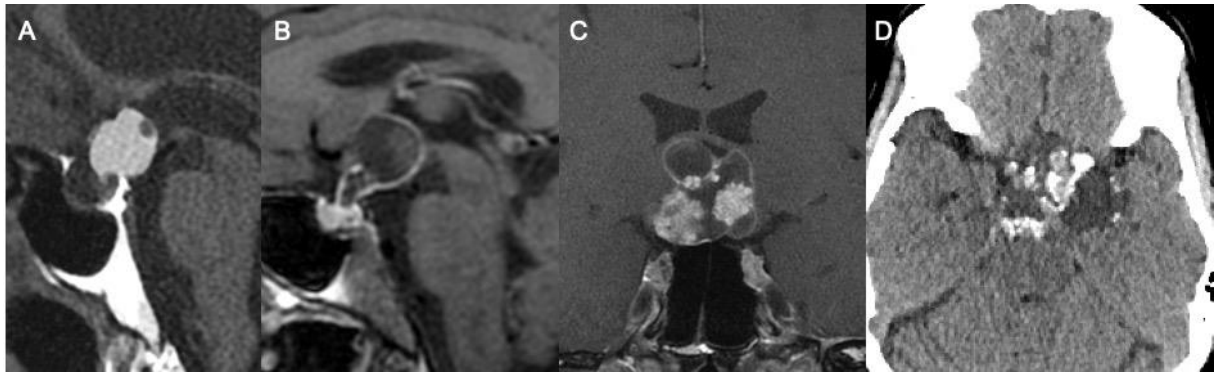
Annexe 3. Démarche diagnostique en anatomopathologie des craniopharyngiomes

CPP: craniopharyngiome papillaire, **CPA:** craniopharyngiome adamantin, **IHC:** immunohistochimie, **WT:** wild-type

*A discuter après relecture en centre expert

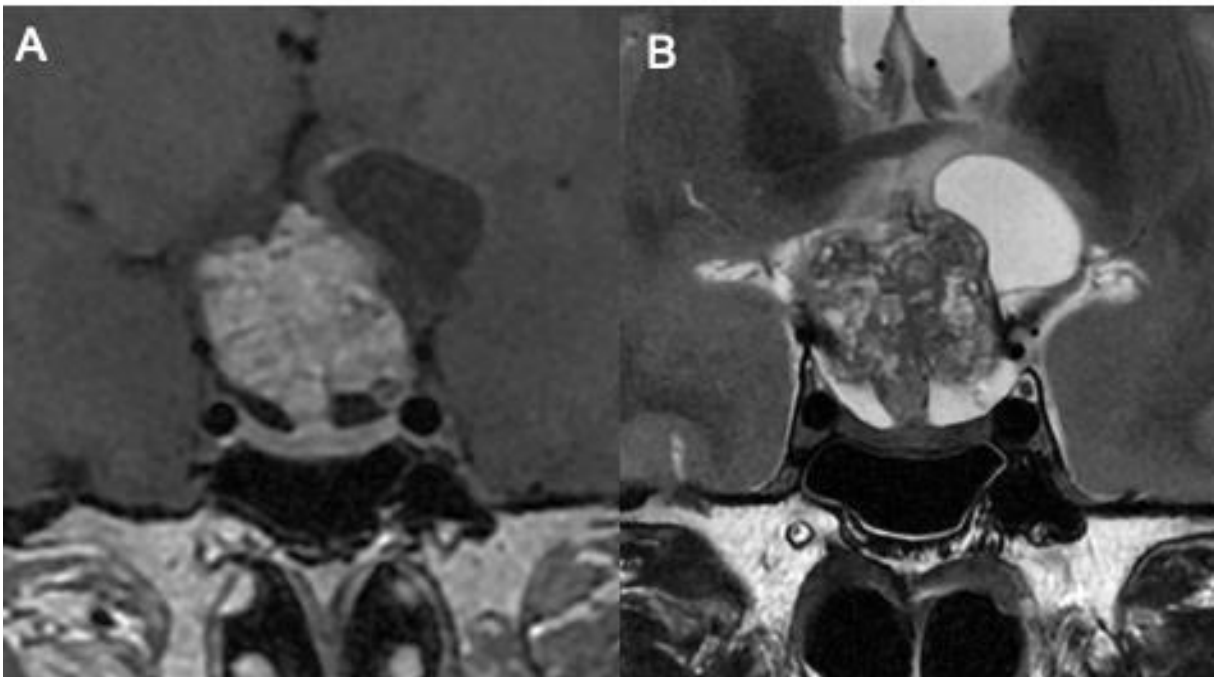


Annexe 4. Aspects à l'imagerie des craniopharyngiomes



Exemples de craniopharyngiomes adamantins.

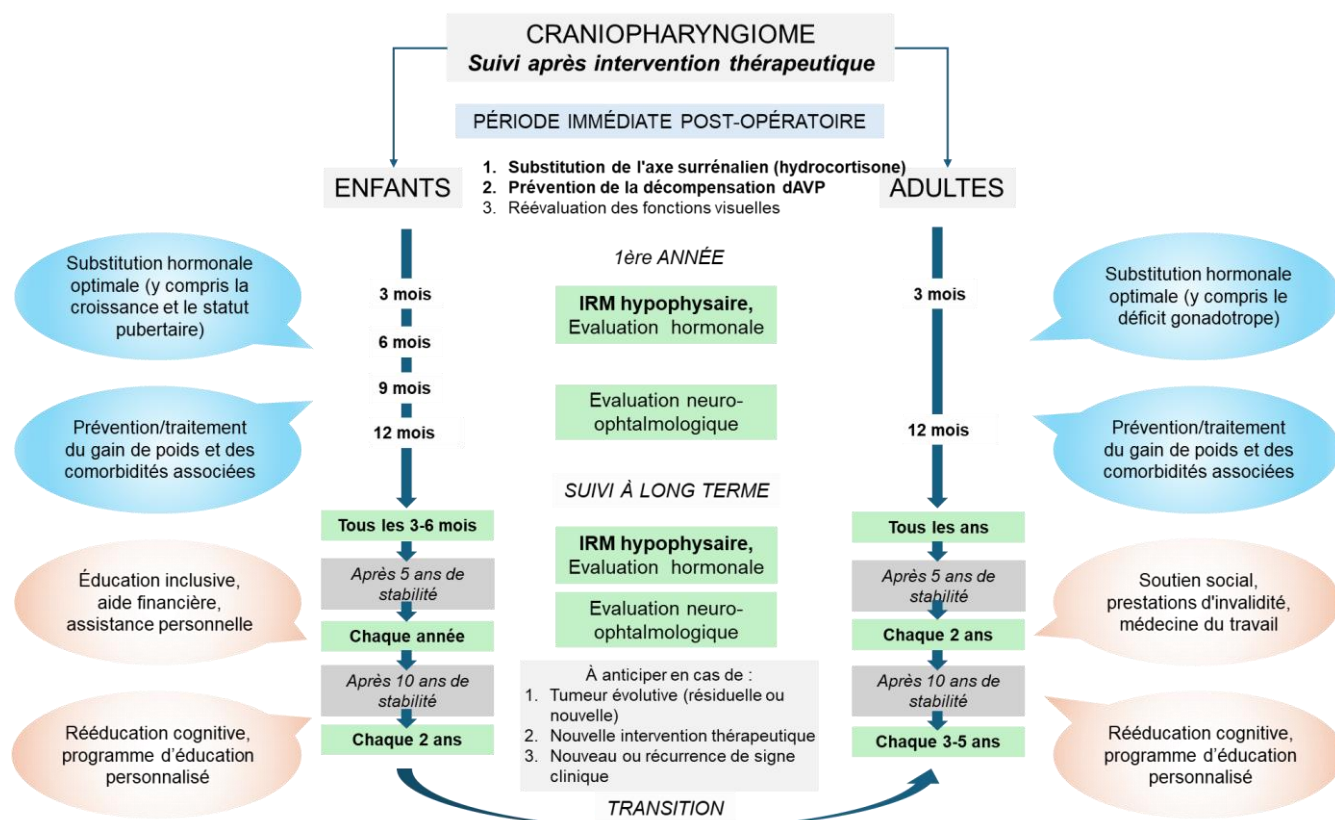
A : lésion kystique uniloculée en hypersignal T1 spontané, B : lésion kystique uniloculée en hyposignal T1 spontané avec paroi rehaussée. C : Lésion solido-kystique multiloculée. D : Calcifications au scanner.



Craniopharyngiome papillaire.

Formation solido-kystique. A : importante composante tissulaire rehaussée en coronal T1 injecté. B : Kyste latéral et œdème périphérique.

Annexe 5. Schéma du suivi recommandé par les directives actuelles pour la prise en charge des enfants et des adultes atteints de craniopharyngiomes.



Références bibliographiques

1. Müller HL, Merchant TE, Warmuth-Metz M, Martinez-Barbera JP, Puget S. Craniopharyngioma. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. déc 2019 [cité 22 déc 2021];5(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41572-019-0125-9>
2. Green AL, Yeh JS, Dias PS. Craniopharyngioma in a mother and daughter. *Acta Neurochir (Wien)*. avr 2002;144(4):403-4.
3. Boch AL, van Effenterre R, Kujas M. Craniopharyngiomas in two consanguineous siblings: case report. *Neurosurgery*. nov 1997;41(5):1185-7.
4. Momin AA, Recinos MA, Cioffi G, Patil N, Soni P, Almeida JP, et al. Descriptive epidemiology of craniopharyngiomas in the United States. *Pituitary*. août 2021;24(4):517-22.
5. Gittleman H, Ostrom QT, Farah PD, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. Descriptive epidemiology of pituitary tumors in the United States, 2004–2009: Clinical article. *JNS*. sept 2014;121(3):527-35.
6. Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson IL, Nilsson AG, Johannsson G. Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: a population-based study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2015;100(2):467-74.
7. Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsgaard L, Kristensen LØ, Astrup J, Jørgensen JO, et al. Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n = 189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. *J Neurooncol*. sept 2011;104(3):755-63.
8. Zacharia BE, Bruce SS, Goldstein H, Malone HR, Neugut AI, Bruce JN. Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the surveillance, epidemiology and end results program. *Neuro-Oncology*. 1 août 2012;14(8):1070-8.
9. Asirvatham JR, Deepti AN, Chyne R, Prasad MSN, Chacko AG, Rajshekhar V, et al. Pediatric tumors of the central nervous system: a retrospective study of 1,043 cases from a tertiary care center in South India. *Childs Nerv Syst*. août 2011;27(8):1257-63.
10. Kumamoto Brain Tumor Group, Makino K, Nakamura H, Yano S,

- Kuratsu J, Ichihara T. Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. *Childs Nerv Syst.* août 2010;26(8):1029-34.
11. Hong CS, Omuro A, An Y, Inzucchi SE, Kohli AA, McGuone D, et al. Sporadic adamantinomatous craniopharyngioma with double-hit somatic APC mutations. *Neuro-Oncology Advances* [Internet]. 1 janv 2021 [cité 24 juill 2025];3(1). Disponible sur: <https://academic.oup.com/noa/article/doi/10.1093/noajnl/vdab124/6359705>
12. Zucchini S, Di Iorgi N, Pozzobon G, Pedicelli S, Parnagoli M, Driul D, et al. Management of Childhood-onset Craniopharyngioma in Italy: A Multicenter, 7-Year Follow-up Study of 145 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 17 févr 2022;107(3):e1020-31.
13. Hoffmann A, Boekhoff S, Gebhardt U, Sterkenburg AS, Daubenbüchel AMM, Eveslage M, et al. History before diagnosis in childhood craniopharyngioma: associations with initial presentation and long-term prognosis. *European Journal of Endocrinology.* déc 2015;173(6):853-62.
14. Fouda MA, Scott RM, Marcus KJ, Ullrich N, Manley PE, Kieran MW, et al. Sixty years single institutional experience with pediatric craniopharyngioma: between the past and the future. *Childs Nerv Syst.* févr 2020;36(2):291-6.
15. Lena G, Paredes AP, Scavarda D, Giusiano B. Craniopharyngioma in children: Marseille experience. *Childs Nerv Syst.* août 2005;21(8-9):778-84.
16. Fouda MA, Day EL, Staffa SJ, Scott RM, Marcus KJ, Baird LC. Postoperative MR imaging surveillance of pediatric craniopharyngioma: new institutional guidelines. *Childs Nerv Syst.* mars 2021;37(3):853-61.
17. Van Schaik J, Schouten-van Meeteren AYN, Vos-Kerkhof E, Janssens GO, Porro GL, Fiocco M, et al. Treatment and outcome of the Dutch Childhood Craniopharyngioma Cohort study: First results after centralization of care. *Neuro-Oncology.* 8 déc 2023;25(12):2250-61.
18. Rovani S, Butler V, Samara-Boustani D, Pinto G, Gonzalez-Briceno L, Nguyen Quoc A, et al. Long-term weight gain in children with craniopharyngioma. *European Journal of Endocrinology.* 2 mai 2024;190(5):363-73.
19. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CBT, Richards P,

- Ansorge O, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clinical Endocrinology*. avr 2005;62(4):397-409.
20. Mende KC, Kellner T, Petersenn S, Honegger J, Evangelista-Zamora R, Droste M, et al. Clinical Situation, Therapy, and Follow-Up of Adult Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 2020;105(1):dgz043.
21. Van Effenterre R, Boch AL. Craniopharyngioma in adults and children: a study of 122 surgical cases. *J Neurosurg*. juill 2002;97(1):3-11.
22. Memon F, Humayun KN, Riaz Q, Arif M, Huda NU, Laghari AA, et al. Pediatric craniopharyngioma: a 20-year study on epidemiological features, clinical presentation, and survival outcomes in a tertiary care center from LMIC. *Childs Nerv Syst*. févr 2024;40(2):427-34.
23. Şıklar Z, Özsu E, Kızılcan Çetin S, Özen S, Çizmecioglu-Jones F, Gül Balkı H, et al. Comprehensive Insights into Pediatric Craniopharyngioma: Endocrine and Metabolic Profiles, Treatment Challenges, and Long-term Outcomes with a Multicenter Approach. *Jcrpe*. 26 avr 2024;0-0.
24. Magerman C, Boros E, Preziosi M, Lhoir S, Gilis N, De Witte O, et al. Childhood craniopharyngioma: a retrospective study of children followed in Hôpital Universitaire de Bruxelles. *Front Endocrinol* [Internet]. 19 juin 2024 [cité 25 juill 2025];15. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2024.1297132/full>
25. Gan HW, Morillon P, Albanese A, Aquilina K, Chandler C, Chang YC, et al. National UK guidelines for the management of paediatric craniopharyngioma. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. sept 2023;11(9):694-706.
26. Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Strasburger CJ, et al. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 août 2018;103(8):3083-93.
27. Atila C, Refardt J, Christ-Crain M. Arginine vasopressin deficiency: diagnosis, management and the relevance of oxytocin deficiency. *Nat Rev Endocrinol*. août 2024;20(8):487-500.
28. Chen C, Okera S, Davies PE, Selva D, Crompton JL. Craniopharyngioma: a review of long-term visual

- outcome. Clinical Exper Ophthalmology. juin 2003;31(3):220-8.
29. Lee GI, Kim Y, Park KA, Oh SY, Kong DS, Hong SD. Parafoveal and peripapillary vessel density in pediatric and juvenile craniopharyngioma patients. Sci Rep [Internet]. 30 mars 2022 [cité 25 juill 2025];12(1). Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-09391-7>
30. Cossu G, Jouanneau E, Cavallo LM, Elbabaa SK, Giammattei L, Starnoni D, et al. Surgical management of craniopharyngiomas in adult patients: a systematic review and consensus statement on behalf of the EANS skull base section. Acta Neurochir (Wien). mai 2020;162(5):1159-77.
31. Pang JC, Chung DD, Wang J, Abiri A, Lien BV, Himstead AS, et al. Characteristics and Outcomes in Pediatric Versus Adult Craniopharyngiomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurosurgery. juin 2023;92(6):1112-29.
32. Elliott RE, Jane JA, Wisoff JH. Surgical Management of Craniopharyngiomas in Children: Meta-analysis and Comparison of Transcranial and Transsphenoidal Approaches. Neurosurgery. sept 2011;69(3):630-43.
33. Figueredo LF, Martínez AL, Suarez-Meade P, Marengo-Hillebrand L, Salazar AF, Pabon D, et al. Current Role of Endoscopic Endonasal Approach for Craniopharyngiomas: A 10-Year Systematic Review and Meta-Analysis Comparison with the Open Transcranial Approach. Brain Sciences. 23 mai 2023;13(6):842.
34. Prieto R, Barrios L, Pascual JM. Papillary Craniopharyngioma: A Type of Tumor Primarily Impairing the Hypothalamus – A Comprehensive Anatomico-Clinical Characterization of 350 Well-Described Cases. Neuroendocrinology. 2022;112(10):941-65.
35. Palavani LB, Silva GM, Borges PGLB, Ferreira MY, Sousa MP, Leite MGHSJ, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in craniopharyngiomas: A systematic review and single arm meta-analysis. J Neurooncol. mai 2024;167(3):373-85.
36. Kohli G, Gabriel PJ, Brady M, Fang CH, Eloy JA, Liu JK. The role of endoscopic endonasal salvage surgery in recurrent or residual craniopharyngioma after a transcranial approach:

- a systematic review. *Acta Neurochir.* 2 mars 2024;166(1):120.
37. Campbell PG, McGettigan B, Luginbuhl A, Yadla S, Rosen M, Evans JJ. Endocrinological and ophthalmological consequences of an initial endonasal endoscopic approach for resection of craniopharyngiomas. *FOC.* avr 2010;28(4):E8.
38. Netson KL, Conklin HM, Wu S, Xiong X, Merchant TE. Longitudinal Investigation of Adaptive Functioning Following Conformal Irradiation for Pediatric Craniopharyngioma and Low-Grade Glioma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* avr 2013;85(5):1301-6.
39. Tan TSE, Patel L, Gopal-Kothandapani JS, Ehtisham S, Ikazoboh EC, Hayward R, et al. The neuroendocrine sequelae of paediatric craniopharyngioma: a 40-year meta-data analysis of 185 cases from three UK centres. *European Journal of Endocrinology.* mars 2017;176(3):359-69.
40. Chiou SM, Lunsford LD, Niranjana A, Kondziolka D, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of residual or recurrent craniopharyngioma, after surgery, with or without radiation therapy. *Neuro-Oncology.* 1 juill 2001;3(3):159-66.
41. Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, Pinto G, Samara-Boustani D, Thalassinos C, et al. Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2013;98(6):2376-82.
42. Schoenfeld A, Pekmezci M, Barnes MJ, Tihan T, Gupta N, Lamborn KR, et al. The superiority of conservative resection and adjuvant radiation for craniopharyngiomas. *J Neurooncol.* mai 2012;108(1):133-9.
43. Laffond C, Dellatolas G, Alapetite C, Puget S, Grill J, Habrand JL, et al. Quality-of-life, mood and executive functioning after childhood craniopharyngioma treated with surgery and proton beam therapy. *Brain Inj.* 2012;26(3):270-81.
44. Solari D, d'Avella E, Agresta G, Catapano D, D'Ecclesia A, Locatelli D, et al. Endoscopic endonasal approach for infradiaphragmatic craniopharyngiomas: a multicentric Italian study. *J Neurosurg.* 1 févr 2023;138(2):522-32.
45. Laurent C, Gaillard S, Baussart B. Expanded endoscopic endonasal approach for the resection of midline

- craniopharyngiomas with hypothalamic involvement. *Acta Neurochir (Wien)*. déc 2022;164(12):3291-6.
46. Jeswani S, Nuño M, Wu A, Bonert V, Carmichael JD, Black KL, et al. Comparative analysis of outcomes following craniotomy and expanded endoscopic endonasal transsphenoidal resection of craniopharyngioma and related tumors: a single-institution study. *J Neurosurg*. mars 2016;124(3):627-38.
47. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2 août 2021;23(8):1231-51.
48. Sekine S, Shibata T, Kokubu A, Morishita Y, Noguchi M, Nakanishi Y, et al. Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations. *Am J Pathol*. déc 2002;161(6):1997-2001.
49. Hölsken A, Sill M, Merkle J, Schweizer L, Buchfelder M, Flitsch J, et al. Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. *Acta Neuropathol Commun*. 29 févr 2016;4:20.
50. Goschzik T, Gessi M, Dreschmann V, Gebhardt U, Wang L, Yamaguchi S, et al. Genomic Alterations of Adamantinomatous and Papillary Craniopharyngioma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1 févr 2017;76(2):126-34.
51. Martinez-Gutierrez JC, D'Andrea MR, Cahill DP, Santagata S, Barker FG, Brastianos PK. Diagnosis and management of craniopharyngiomas in the era of genomics and targeted therapy. *Neurosurg Focus*. déc 2016;41(6):E2.
52. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet*. févr 2014;46(2):161-5.
53. Brastianos PK, Shankar GM, Gill CM, Taylor-Weiner A, Nayyar N, Panka DJ, et al. Dramatic Response of BRAF V600E Mutant Papillary Craniopharyngioma to Targeted Therapy. *J Natl Cancer Inst*. févr 2016;108(2):djv310.
54. Gabel BC, Cleary DR, Martin JR, Khan U, Snyder V, Sang U H. Unusual and Rare Locations for

Craniopharyngiomas:
Clinical Significance and
Review of the Literature.
World Neurosurg. févr
2017;98:381-7.

55. Dahl NA, Pratt D,
Camelo-Piragua S,
Kumar-Sinha C, Mody
RJ, Septer S, et al.
Pediatric
craniopharyngioma in
association with familial
adenomatous polyposis.
Fam Cancer. juill
2019;18(3):327-30.

56. De Alcubierre D,
Gkasdaris G, Mordrel M,
Joncour A, Briet C,
Almairac F, et al. BRAF
and MEK inhibitor
targeted therapy in
papillary
craniopharyngiomas: a
cohort study. Eur J
Endocrinol. 5 août
2024;191(2):251-61.

57. Passos J, Quidet
M, Brahimi A, Flament C,
Gibier JB, Caron S, et al.
Familial adenomatous
polyposis associated
craniopharyngioma
secondary to both
germline and somatic
mutations in the APC
gene. Acta Neuropathol.
déc 2020;140(6):967-9.

58. Merchant TE,
Hoehn ME, Khan RB,
Sabin ND, Klimo P, Boop
FA, et al. Proton therapy
and limited surgery for
paediatric and adolescent
patients with
craniopharyngioma
(RT2CR): a single-arm,
phase 2 study. Lancet
Oncol. mai
2023;24(5):523-34.

59. Beddok A, Scher
N, Alapetite C, Baussart
B, Bentahila G, Bielle F,
et al. Proton therapy for
adult craniopharyngioma:
Experience of a single
institution in 91
consecutive patients.
Neuro Oncol. 6 avr
2023;25(4):710-9.

60. Rutenberg MS,
Holtzman AL, Indelicato
DJ, Huh S, Rao D,
Fiester PJ, et al. Disease
Control after
Radiotherapy for Adult
Craniopharyngioma:
Clinical Outcomes from a
Large Single-Institution
Series. J Neurooncol. mai
2022;157(3):425-33.

61. Wang G, Zhang X,
Feng M, Guo F.
Comparing survival
outcomes of gross total
resection and subtotal
resection with
radiotherapy for
craniopharyngioma: a
meta-analysis. J Surg
Res. juin 2018;226:131-9.

62. Brastianos PK,
Twohy E, Geyer S,
Gerstner ER, Kaufmann
TJ, Tabrizi S, et al.
BRAF-MEK Inhibition in
Newly Diagnosed
Papillary
Craniopharyngiomas. N
Engl J Med. 13 juill
2023;389(2):118-26.

63. Lambert F, Guillon
E, Gatta-Cherifi B,
CranioGLP1_FORCE
Group, Soula H, Poitou
C, et al. Effectiveness
and safety of GLP-1
receptor agonists in
craniopharyngioma
patients with obesity: A

multicentre real-world study. *Diabetes Obes Metab.* janv 2026;28(1):443-51.

64. Calvanese F, Jacquesson T, Manet R, Vasiljevic A, Lasolle H, Ducray F, et al. Neoadjuvant B-Raf and MEK Inhibitor Targeted Therapy for Adult Papillary Craniopharyngiomas: A New Treatment Paradigm. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:882381.

65. Prieto R, Pascual JM, Rosdolsky M, Barrios L. Preoperative Assessment of Craniopharyngioma Adherence: Magnetic Resonance Imaging Findings Correlated with the Severity of Tumor Attachment to the Hypothalamus. *World Neurosurg.* févr 2018;110:e404-26.

66. Otte A, Müller HL. Childhood-onset Craniopharyngioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 27 sept 2021;106(10):e3820-36.

67. Tiulpakov AN, Mazerkina NA, Brook CGD, Hindmarsh PC, Peterkova VA, Gorelyshev SK. Growth in children with craniopharyngioma following surgery. *Clinical Endocrinology.* déc 1998;49(6):733-8.

68. Karavitaki N, Warner JT, Marland A, Shine B, Ryan F, Arnold

J, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. *Clinical Endocrinology.* mai 2006;64(5):556-60.

69. Heinks K, Boekhoff S, Hoffmann A, Warmuth-Metz M, Eveslage M, Peng J, et al. Quality of life and growth after childhood

craniopharyngioma: results of the multinational trial KRANIOPHARYNGEOM 2007. *Endocrine.* févr 2018;59(2):364-72.

70. Hussein Z, Glynn N, Martin N, Alkrekshi A, Mendoza N, Nair R, et al. Temporal trends in craniopharyngioma management and long-term endocrine outcomes: A multicentre cross-sectional study. *Clinical Endocrinology.* févr 2021;94(2):242-9.

71. Boekhoff S, Bogusz A, Sterkenburg AS, Eveslage M, Müller HL. Long-term effects of growth hormone replacement therapy in childhood-onset craniopharyngioma:

results of the German Craniopharyngioma Registry (HIT-Endo). *European Journal of Endocrinology.* nov 2018;179(5):331-41.

72. Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Cohen LE, Gebauer J, Higham C, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and

- intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. *European Journal of Endocrinology*. 1 juin 2022;186(6):P35-52.
73. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, Ibáñez L, Carlsson M, et al. Safety and Efficacy of Pediatric Growth Hormone Therapy: Results From the Full KIGS Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 25 nov 2022;107(12):3287-301.
74. Nguyen Quoc A, Beccaria K, González Briceño L, Pinto G, Samara-Boustani D, Stoupa A, et al. GH and Childhood-onset Craniopharyngioma: When to Initiate GH Replacement Therapy? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 14 juill 2023;108(8):1929-36.
75. Boguszewski MCS, Cardoso-Demartini AA, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Higham CE, Johannsson G, et al. Safety of growth hormone (GH) treatment in GH deficient children and adults treated for cancer and non-malignant intracranial tumors—a review of research and clinical practice. *Pituitary*. oct 2021;24(5):810-27.
76. Müller HL, Gebhardt U, Schröder S, Pohl F, Kortmann RD, Faldum A, et al. Analyses of Treatment Variables for Patients with Childhood Craniopharyngioma – Results of the Multicenter Prospective Trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after Three Years of Follow-Up. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(3):175-80.
77. Geffner M, Lundberg M, Koltowska-Häggström M, Abs R, Verhelst J, Erfurth EM, et al. Changes in Height, Weight, and Body Mass Index in Children with Craniopharyngioma after Three Years of Growth Hormone Therapy: Analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2004;89(11):5435-40.
78. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR, Danish RK, Burghen GA, et al. Risk Factors for the Development of Obesity in Children Surviving Brain Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. févr 2003;88(2):611-6.
79. Castinetti F, Guignat L, Bouvattier C, Samara-Boustani D, Reznik Y. Group 4: Replacement therapy for adrenal insufficiency. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2017;78(6):525-34.
80. Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K, Kremenevskaja N,

- Bengtsson BÅ, Jakobsson KE, et al. Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up. *European Journal of Endocrinology*. juin 2012;166(6):1061-8.
81. Losa M, Castellino L, Pagnano A, Rossini A, Mortini P, Lanzi R. Growth Hormone Therapy Does Not Increase the Risk of Craniopharyngioma and Nonfunctioning Pituitary Adenoma Recurrence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 mai 2020;105(5):1573-80.
82. Verweij T, Slagboom TNA, Van Varsseveld NC, Van Der Lely AJ, Drent ML, Van Bunderen CC. Cardiovascular risk profile in growth hormone-treated adults with craniopharyngioma compared to non-functioning pituitary adenoma: a national cohort study. *European Journal of Endocrinology*. 1 déc 2021;185(6):793-801.
83. Du C, Leng Y, Zhou Q, Xiao JX, Yuan XR, Yuan J. Relationship between postoperative hypothalamic injury and water and sodium disturbance in patients with craniopharyngioma: A retrospective study of 178 cases. *Front Endocrinol*. 2 sept 2022;13:958295.
84. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 nov 2016;101(11):3888-921.
85. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Adipsic diabetes insipidus in adult patients. *Pituitary*. juin 2017;20(3):372-80.
86. Hoffman LM, Jaimes C, Mankad K, Mirsky DM, Tamrazi B, Tinkle CL, et al. Response assessment in pediatric craniopharyngioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) Working Group. *Neuro-Oncology*. 14 févr 2023;25(2):224-33.
87. Calandrelli R, Pilato F, Massimi L, D'Apolito G, Grimaldi A, Chiloire S, et al. Pediatric craniopharyngiomas: magnetic resonance imaging assessment for hypothalamus-pituitary axis dysfunction and outcome prediction. *Pediatr Radiol*. 29 nov 2023;54(1):157-69.
88. Hayes AG, Jonker B, Teng C, Lemech C, Killen AJ, Sim HW, et al. Approach to the Patient:

New Era Emerges for Craniopharyngioma Management. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 15 oct 2024;109(11):2986-96.

89. Müller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, et al. Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial

KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. European Journal of Endocrinology. juill 2011;165(1):17-24.

90. Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Daubenbüchel AMM, Müller HL. Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes. Neuro-Oncology. 1 juill 2015;17(7):1029-38.

91. Van Iersel L, Brokke KE, Adan RAH, Bulthuis LCM, Van Den Akker ELT, Van Santen HM. Pathophysiology and Individualized Treatment of Hypothalamic Obesity Following Craniopharyngioma and Other Suprasellar Tumors: A Systematic Review. Endocrine

Reviews. 1 févr 2019;40(1):193-235.

92. Scarano E, Solari D, Riccio E, Arianna R, Somma T, Cavallo LM, et al. Craniopharyngioma and Metabolic Syndrome: A 5-Year Follow-Up Single-Center Experience. Front Neurol. 9 mars 2022;13:783737.

93. Hoffmann A, Bootsvelde K, Gebhardt U, Daubenbüchel AMM, Sterkenburg AS, Müller HL. Nonalcoholic fatty liver disease and fatigue in long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma.

European Journal of Endocrinology. sept 2015;173(3):389-97.

94. Wijnen M, Olsson DS, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Hammarstrand C, Janssen JAMJL, Van Der Lely AJ, et al. The metabolic syndrome and its components in 178 patients treated for craniopharyngioma after 16 years of follow-up. European Journal of Endocrinology. janv 2018;178(1):11-22.

95. Wu J, Fu J, Huang ZJ, Xie SH, Tang B, Wu X, et al. Postoperative hypothalamic damage predicts postoperative weight gain in patients with adult-onset craniopharyngioma. Obesity. juill 2022;30(7):1357-69.

96. Van Iersel L, Meijneke RWH, Schouten-van Meeteren

- AYN, Reneman L, De Win MM, Van Trotsenburg ASP, et al. The development of hypothalamic obesity in craniopharyngioma patients: A risk factor analysis in a well-defined cohort. *Pediatric Blood & Cancer*. mai 2018;65(5):e26911.
97. Rakhshani N, Jeffery AS, Schulte F, Barrera M, Atenafu EG, Hamilton JK. Evaluation of a Comprehensive Care Clinic Model for Children With Brain Tumor and Risk for Hypothalamic Obesity. *Obesity*. sept 2010;18(9):1768-74.
98. Roth CL, Perez FA, Whitlock KB, Elfers C, Yanovski JA, Shoemaker AH, et al. A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with hypothalamic obesity. *Diabetes Obesity Metabolism*. févr 2021;23(2):363-73.
99. Gatta-Cherifi B, Mohammedi K, Cariou T, Poitou C, Touraine P, Raverot G, et al. Impact of exenatide on weight loss and eating behavior in adults with craniopharyngioma-related obesity: the CRANIOEXE randomized placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 30 mars 2024;190(4):257-65.
100. Svendsstrup M, Rasmussen AK, Kistorp C, Klose M, Andreassen M. Semaglutide treatment of hypothalamic obesity - a real-life data study. *Pituitary*. oct 2024;27(5):685-92.
101. Wang X, Ma H, Wang F, Long H, Li C, Nie M, et al. The Efficacy of Semaglutide on Hypothalamic Obesity Caused by Craniopharyngioma Surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. sept 2025;103(3):359-65.
102. Roth CL, Scimia C, Shoemaker AH, Gottschalk M, Miller J, Yuan G, et al. Setmelanotide for the treatment of acquired hypothalamic obesity: a phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. juin 2024;12(6):380-9.
103. Faucher P, Carette C, Jannot AS, Gatta-Cherifi B, Van Straaten A, Piquet MA, et al. Five-Year Changes in Weight and Diabetes Status After Bariatric Surgery for Craniopharyngioma-Related Hypothalamic Obesity: a Case-Control Study. *OBES SURG*. juill 2022;32(7):2321-31.
104. Cuny T, Reynaud R, Raverot G, Coutant R, Chanson P, Kariyawasam D, et al. Diagnosis and management of children and adult craniopharyngiomas: A French Endocrine Society/French Society for Paediatric Endocrinology & Diabetes

- Consensus Statement. *Annales d'Endocrinologie.* févr 2025;86(1):101631.
105. Van Santen HM, Van Schaik J, Van Roessel IMAA, Beckhaus J, Boekhoff S, Müller HL. Diagnostic criteria for the hypothalamic syndrome in childhood. *European Journal of Endocrinology.* 14 févr 2023;188(2):214-25.
106. Müller HL, Bruhnken G, Emser A, Faldum A, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, et al. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst.* nov 2005;21(11):975-80.
107. Bawden HN, Salisbury S, Eskes G, Morehouse R. Neuropsychological functioning following craniopharyngioma removal. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* janv 2009;31(1):140-4.
108. Lo AC, Howard AF, Nichol A, Sidhu K, Abdulsatar F, Hasan H, et al. Long-Term Outcomes and Complications in Patients With Craniopharyngioma: The British Columbia Cancer Agency Experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* avr 2014;88(5):1011-8.
109. Fjalldal S, Holmer H, Rylander L, Elfving M, Ekman B, Österberg K, et al. Hypothalamic Involvement Predicts Cognitive Performance and Psychosocial Health in Long-term Survivors of Childhood Craniopharyngioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* août 2013;98(8):3253-62.
110. Müller HL, Handwerker G, Wollny B, Faldum A, Sörensen N. Melatonin Secretion and Increased Daytime Sleepiness in Childhood Craniopharyngioma Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 août 2002;87(8):3993-6.
111. Daubenbüchel AMM, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Sterkenburg AS, Müller HL. Hydrocephalus and hypothalamic involvement in pediatric patients with craniopharyngioma or cysts of Rathke's pouch: impact on long-term prognosis. *Eur J Endocrinol.* mai 2015;172(5):561-9.
112. Di Pinto M, Conklin HM, Li C, Merchant TE. Learning and Memory Following Conformal Radiation Therapy for Pediatric Craniopharyngioma and Low-Grade Glioma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* nov 2012;84(3):e363-9.
113. Jacola LM, Conklin HM, Scoggins MA,

- Ashford JM, Merchant TE, Mandrell BN, et al. Investigating the Role of Hypothalamic Tumor Involvement in Sleep and Cognitive Outcomes Among Children Treated for Craniopharyngioma. *J Pediatr Psychol.* juill 2016;41(6):610-22.
114. Gautier A, Godbout A, Grosheny C, Tejedor I, Coudert M, Courtillot C, et al. Markers of Recurrence and Long-Term Morbidity in Craniopharyngioma: A Systematic Analysis of 171 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* avr 2012;97(4):1258-67.
115. Merchant TE, Dangda S, Hoehn ME, Wu S, Li Y, Wang F, et al. Pediatric Craniopharyngioma: The Effect of Visual Deficits and Hormone Deficiencies on Long-Term Cognitive Outcomes After Conformal Photon Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2023;115(3):581-91.
116. Fjalldal S, Follin C, Svärd D, Rylander L, Gabery S, Petersén Å, et al. Microstructural white matter alterations and hippocampal volumes are associated with cognitive deficits in craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* juin 2018;178(6):577-87.
117. Dho YS, Kim YH, Se YB, Han DH, Kim JH, Park CK, et al. Endoscopic endonasal approach for craniopharyngioma: the importance of the relationship between pituitary stalk and tumor. *J Neurosurg.* sept 2018;129(3):611-9.
118. Kang J, Cao L, Yuan T, Jin L, He Y, Liu X, et al. Fornix alterations induce the disruption of default mode network in patients with adamantinomatous craniopharyngiomas. *Neuroimage Clin.* 2022;36:103215.
119. Crowley RK, Woods C, Fleming M, Rogers B, Behan LA, O'Sullivan EP, et al. Somnolence in adult craniopharyngioma patients is a common, heterogeneous condition that is potentially treatable. *Clin Endocrinol (Oxf).* juin 2011;74(6):750-5.
120. O'Gorman CS, Simoneau-Roy J, Pencharz P, MacFarlane J, MacLusky I, Narang I, et al. Sleep-disordered breathing is increased in obese adolescents with craniopharyngioma compared with obese controls. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2010;95(5):2211-8.
121. Guignat L, Proust-Lemoine E, Reznik Y, Zenaty D. Group 6. Modalities and frequency of monitoring of patients with adrenal insufficiency. Patient education. *Ann*

- Endocrinol (Paris). déc 2017;78(6):544-58.
122. Andela CD, Repping-Wuts H, Stikkelbroeck NMML, Pronk MC, Tiemensma J, Hermus AR, et al. Enhanced self-efficacy after a self-management programme in pituitary disease: a randomized controlled trial. Eur J Endocrinol. juill 2017;177(1):59-72.
123. Albarel F, Pellegrini I, Rahabi H, Baccou C, Gonin L, Rochette C, et al. Evaluation of an individualized education program in pituitary diseases: a pilot study. Eur J Endocrinol. déc 2020;183(6):551-9.
124. Memmesheimer RM, Lange K, Dölle M, Heger S, Mueller I. Psychological well-being and independent living of young adults with childhood-onset craniopharyngioma. Dev Med Child Neurol. août 2017;59(8):829-36.
125. Kayadjanian N, Hsu EA, Wood AM, Carson DS. Caregiver Burden and Its Relationship to Health-Related Quality of Life in Craniopharyngioma Survivors. J Clin Endocrinol Metab. 21 déc 2023;109(1):e76-87.
126. Frič R, König M, Due-Tønnessen BJ, Ramm-Petersen J, Berg-Johnsen J. Long-term outcome of patients treated for craniopharyngioma: a single center experience. Br J Neurosurg. févr 2025;39(1):52-60.
127. González Briceño LG, Kariyawasam D, Samara-Boustani D, Giani E, Beltrand J, Bolle S, et al. High Prevalence of Early Endocrine Disorders After Childhood Brain Tumors in a Large Cohort. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 19 avr 2022;107(5):e2156-66.
128. Merchant TE, Edmonston DY, Wu S, Li Y, Boop FA, Lustig RH. Endocrine outcomes after limited surgery and conformal photon radiation therapy for pediatric craniopharyngioma: Long-term results from the RT1 protocol. Neuro-Oncology. 1 déc 2022;24(12):2210-20.
129. Holmer H, Popovic V, Ekman B, Follin C, Siversson AB, Erfurth EM. Hypothalamic involvement and insufficient sex steroid supplementation are associated with low bone mineral density in women with childhood onset craniopharyngioma. European Journal of Endocrinology. juill 2011;165(1):25-31.
130. Johannsson G, Touraine P, Feldt-Rasmussen U, Pico A, Vila G, Mattsson AF, et al. Long-term Safety of Growth Hormone in Adults With Growth

Hormone Deficiency: Overview of 15 809 GH-Treated Patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 16 juin 2022;107(7):1906-19.

131. Atila C, Holze F, Murugesu R, Rommers N, Hutter N, Varghese N, et al. Oxytocin in response to MDMA provocation test in patients with arginine vasopressin deficiency (central diabetes insipidus): a single-centre, case-control study with nested, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. juill 2023;11(7):454-64.

132. Umeda T, Otani Y, Fujii K, Ishida J, Hirano S, Suruga Y, et al. Identification of factors related to functional prognoses in craniopharyngiomas. J Neurooncol. avr 2025;172(2):471-9.

133. Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, Hammarstrand C, Janssen JAMJL, van der Lely AJ, et al. Excess morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma: a hospital-based retrospective cohort study. Eur J Endocrinol. janv 2018;178(1):93-102.

134. Yuen KCJ, Mattsson AF, Burman P, Erfurth EM, Camacho-Hubner C, Fox JL, et al.

Relative Risks of Contributing Factors to Morbidity and Mortality in Adults With Craniopharyngioma on Growth Hormone Replacement. J Clin Endocrinol Metab. 1 févr 2018;103(2):768-77.

135. Edmonston DY, Wu S, Li Y, Khan RB, Boop FA, Merchant TE. Limited surgery and conformal photon radiation therapy for pediatric craniopharyngioma: long-term results from the RT1 protocol. Neuro Oncol. 1 déc 2022;24(12):2200-9.

136. Beckhaus J, Friedrich C, Müller HL. Vascular Morbidity and Mortality in Craniopharyngioma Patients-A Scoping Review. Cancers (Basel). 8 mars 2024;16(6):1099.

137. Müller HL, Bueb K, Bartels U, Roth Ch, Harz K, Graf N, et al. Obesity after childhood craniopharyngioma - German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life. Klin Padiatr. août 2001;213(4):244-9.

138. Pedreira CC, Stargatt R, Maroulis H, Rosenfeld J, Maixner W, Warne GL, et al. Health Related Quality of Life and Psychological Outcome in Patients Treated for Craniopharyngioma in Childhood. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism

[Internet]. janv 2006 [cité 9 sept 2025];19(1). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2006.19.1.15/html>

139. Verhelst J, Kendall-Taylor P, Erfurth EM, Price DA, Geffner M, Koltowska-Häggström M, et al. Baseline Characteristics and Response to 2 Years of Growth Hormone (GH) Replacement of Hypopituitary Patients with GH Deficiency due to Adult-Onset Craniopharyngioma in Comparison with Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenoma: Data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. août 2005;90(8):4636-43.

140. Waber DP, Pomeroy SL, Chiverton AM, Kieran MW, Scott RM, Goumnerova LC, et al. Everyday Cognitive Function After Craniopharyngioma in Childhood. *Pediatric Neurology*. janv 2006;34(1):13-9.

141. Gapstur R, Gross CR, Ness K. Factors Associated With Sleep-Wake Disturbances in Child and Adult Survivors of Pediatric Brain Tumors: A Review. *Oncology Nursing Forum*. 1 nov 2009;36(6):723-31.

142. Giese H, Haenig B, Haenig A, Unterberg A, Zweckberger K.

Neurological and neuropsychological outcome after resection of craniopharyngiomas. *Journal of Neurosurgery*. mai 2020;132(5):1425-34.