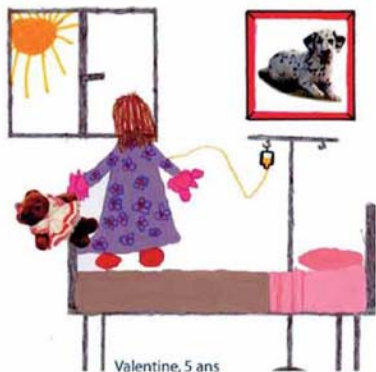


Danièle Sommelet,  
Jacqueline Clavel,  
Brigitte Lacour

# Épidémiologie des cancers de l'enfant



Valentine, 5 ans



Manon, 10 ans



Valentin, 12 ans

# Épidémiologie des cancers de l'enfant

**Springer**

*Paris*

*Berlin*

*Heidelberg*

*New York*

*Hong Kong*

*Londres*

*Milan*

*Tokyo*

D. Sommelet, J. Clavel, B. Lacour

# Épidémiologie des cancers de l'enfant

 Springer

Danièle Sommelet

Hôpital d'Enfants

Rue du Morvan

54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

Jacqueline Clavel

INSERM UMR-S754

Épidémiologie environnementale des cancers

16, avenue Paul-Vaillant-Couturier

94807 Villejuif Cedex

Brigitte Lacour

CHU Nancy

Registre national des tumeurs solides de l'enfant

Faculté de Médecine

9, avenue de la Forêt-de-Haye

BP 184

54505 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

ISBN-13 : 978-2-287-78336-4 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, 2009

Imprimé en France

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant les paiements des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright. L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc., même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun. La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emploi. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

*Maquette de couverture : Jean-François Montmarché*

*Mise en page : S-PAO Service, Caroline Trabouyer – Saint-Galmier (42)*

Les illustrations de la couverture ont été réalisées dans le cadre d'un concours de dessin « L'enfant et la maladie » organisé lors du congrès de la SFP (Nancy, mai 2003).



## Liste des auteurs

Mounira Amor-Guéret  
UMR 2027 CNRS  
Section de Recherche  
Institut Curie  
Bâtiment 110, Centre Universitaire  
91405 Orsay Cedex

Geneviève Baujat  
Service de génétique médicale  
Hôpital Necker-Enfants Malades  
149, rue de Sèvres  
75743 Paris Cedex 15

Stéphanie Bellec  
INSERM UMR-S754  
Épidémiologie environnementale des cancers  
Registre national des hémopathies malignes  
de l'enfant  
16, avenue Paul-Vaillant-Couturier  
94807 Villejuif Cedex

Lilia Ben Slama  
Centre de Référence déficits immunitaires  
héréditaires  
Hôpital Necker-Enfants Malades  
149, rue de Sèvres  
75743 Paris Cedex 15

Catherine Bonaiti-Pellié  
INSERM U535  
Bâtiment Leriche  
Hôpital Paul-Brousse  
12, avenue Paul-Vaillant-Couturier  
BP 1000  
94817 Villejuif

Gaëlle Bougeard  
INSERM U614  
Laboratoire de génétique moléculaire  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
22, boulevard Gambetta  
76183 Rouen Cedex 1

Franck Bourdeaut  
INSERM U830  
Laboratoire de génétique et biologie  
des cancers  
Institut Curie  
26, rue d'Ulm  
75248 Paris Cedex 05

Service d'héματο-oncologie pédiatrique  
Hôpital de la Mère et de l'Enfant  
7, quai Moncousu  
44000 Nantes Cedex 05

Pauline Brosselin  
INSERM UMR-S754  
Épidémiologie environnementale des cancers  
Registre national des hémopathies malignes  
de l'enfant  
16, avenue Paul-Vaillant-Couturier  
94807 Villejuif Cedex

Jacqueline Clavel  
INSERM UMR-S754  
Épidémiologie environnementale des cancers  
16, avenue Paul-Vaillant-Couturier  
94807 Villejuif Cedex

Valérie Cormier-Daire  
Université Paris Descartes  
INSERM U781  
Département de génétique  
Hôpital Necker-Enfants Malades  
149, rue de Sèvres  
75743 Paris Cedex 15

Jérôme Couturier  
Service de génétique oncologique  
Institut Curie  
26, rue d'Ulm  
75248 Paris Cedex 05

Marianne Debré  
Service d'immunologie et hématologie  
Hôpital Necker-Enfants Malades  
149, rue de Sèvres  
75743 Paris Cedex 15

Olivier Delattre  
INSERM U830  
Laboratoire de génétique et biologie  
des cancers  
Institut Curie  
26, rue d'Ulm  
75248 Paris Cedex 05

Emmanuel Désandes  
Registre national des tumeurs solides de  
l'enfant  
Faculté de Médecine  
9, avenue de la Forêt-de-Haye  
BP 184  
54505 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

Claire Faure  
INSERM UMR-S754  
Épidémiologie environnementale des cancers  
Registre national des hémopathies malignes  
de l'enfant  
16, avenue Paul-Vaillant-Couturier  
94807 Villejuif Cedex

Thierry Frébourg  
Service de génétique  
CHU Charles-Nicolle  
1, rue de Germont  
76183 Rouen Cedex 1  
INSERM U614  
Laboratoire de génétique moléculaire  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
22, boulevard Gambetta  
76183 Rouen Cedex 1

Marion Gauthier-Villars  
Service de génétique oncologique  
Institut Curie  
26, rue d'Ulm  
75248 Paris Cedex 05

Christine Gicquel  
Epigenetics in Human Health and Disease  
Laboratory  
Baker Medical Research Institute  
Melbourne  
Australie

Sophie Giraud  
Service de génétique  
Hôpital Édouard-Herriot  
Hospices Civils de Lyon  
Place d'Arsonval  
69437 Lyon Cedex 03

Aurélie Guyot-Goubin  
INSERM UMR-S754  
Épidémiologie environnementale des cancers  
Registre national des hémopathies malignes  
de l'enfant  
16, avenue Paul-Vaillant-Couturier  
94807 Villejuif Cedex

Nadine Hanna  
Laboratoire de biochimie et génétique  
moléculaire  
Hôpital Beaujon  
100, boulevard du Général-Leclerc  
92118 Clichy Cedex

Cécile Jeanpierre  
INSERM U574  
Néphropathies héréditaires et rein  
en développement  
Hôpital Necker-Enfants Malades  
149, rue de Sèvres  
75743 Paris Cedex 15

Brigitte Lacour  
CHU Nancy  
Registre national des tumeurs solides de  
l'enfant  
Faculté de Médecine  
9, avenue de la Forêt-de-Haye  
BP 184  
54505 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

Dominique Laurier  
Laboratoire d'épidémiologie  
Institut de radioprotection et de sûreté  
nucléaire  
31, avenue de la Division-Leclerc  
BP 17  
92262 Fontenay-aux-Roses Cedex

Thierry Leblanc  
Service de pédiatrie à orientation  
hématologique  
Hôpital Saint-Louis  
1, avenue Claude-Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

Laurence Legeai-Mallet  
INSERM U781  
Département de génétique  
Hôpital Necker-Enfants Malades  
149, rue de Sèvres  
75743 Paris Cedex 15

Florence Menegaux  
INSERM UMR-S754  
Épidémiologie environnementale  
des cancers  
16, avenue Paul-Vaillant-Couturier  
94807 Villejuif Cedex

Romain Micol  
Centre de Référence déficits immunitaires  
héréditaires  
Hôpital Necker-Enfants Malades  
149, rue de Sèvres  
75743 Paris Cedex 15

Sylviane Olschwang  
INSERM U891  
Centre de recherches en cancérologie  
Institut Paoli-Calmettes  
232, boulevard Sainte-Marguerite  
13009 Marseille Cedex

Béatrice Parfait  
Laboratoire de biochimie et génétique  
moléculaire  
Hôpital Beaujon  
100, boulevard du Général-Leclerc  
92118 Clichy Cedex

Nicole Philip  
Département de génétique médicale  
Hôpital de la Timone-Enfants  
264, rue Saint-Pierre  
13385 Marseille Cedex 5

Stéphane Richard  
Centre pilote Tumeurs rares AP-HP  
et Réseau national INCa « Maladie de VHL  
et prédispositions héréditaires au cancer  
du rein »  
Service d'urologie  
Hôpital de Bicêtre  
78, rue du Général-Leclerc  
94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex

Sylvie Rossignol  
INSERM U515  
Service d'explorations fonctionnelles  
endocriniennes  
Hôpital Armand-Trousseau  
26, avenue du Docteur-Arnold-Netter  
75571 Paris Cedex 12

Jérémie Rudant  
INSERM UMR-S754  
Épidémiologie environnementale des cancers  
Registre national des hémopathies malignes  
de l'enfant  
16, avenue Paul-Vaillant-Couturier  
94807 Villejuif Cedex

Alexandra Salmon  
Département d'hémo-oncologie pédiatrique  
et de transplantation médullaire  
Hôpital d'Enfants - CHU de Nancy  
rue du Morvan  
54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

Alain Sarasin  
FRE 2939 CNRS  
Laboratoire Génomes et Cancers  
Institut Gustave-Roussy  
39, rue Camille-Desmoulins  
94805 Villejuif Cedex

Jean-Christophe Saurin  
Service d'hépto-gastroentérologie  
Centre hospitalier Lyon Sud  
69495 Pierre-Bénite Cedex

Danièle Sommelet  
Hôpital d'Enfants  
Rue du Morvan  
54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

Jean Soulier  
Service d'hématologie biologique  
Hôpital Saint-Louis  
1, avenue Claude-Vellefaux  
75475 Paris Cedex 10

Marc-Henri Stern  
INSERM U830  
Service de génétique oncologique  
Institut Curie  
26, rue d'Ulm  
75248 Paris Cedex 05

Dominique Stoppa-Lyonnet  
Université Paris Descartes  
et Service de génétique oncologique  
Institut Curie  
26, rue d'Ulm  
75248 Paris Cedex 05

Laurence Valeyrie-Allanore  
Service de dermatologie  
Hôpital Henri-Mondor  
51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-  
Tassigny  
94010 Créteil Cedex

Florent de Vathaire  
INSERM U605  
Épidémiologie des cancers  
Institut Gustave-Roussy  
39, rue Camille-Desmoulins  
94805 Villejuif Cedex

Michel Vidaud  
Laboratoire de biochimie et génétique  
moléculaire  
Hôpital Beaujon  
100, boulevard du Général-Leclerc  
92118 Clichy Cedex

Pierre Wolkenstein  
Service de dermatologie  
Hôpital Henri-Mondor  
51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-  
Tassigny  
94010 Créteil Cedex



# SOMMAIRE

<b>Avant-propos</b> <i>D. Sommelet</i> .....	13
<b>ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE</b> <i>(coordinateur : B. Lacour)</i>	
<b>MÉTHODOLOGIE</b>	
<b>Sources de données et méthodes</b> <i>B. Lacour et J. Clavel</i> .....	19
<b>INCIDENCE DES CANCERS DE L'ENFANT</b>	
<b>Incidence globale</b> <i>B. Lacour</i> .....	31
<b>Les hémopathies malignes</b> <i>A. Guyot-Goubin et J. Clavel</i> .....	49
<b>Les tumeurs solides</b> <i>E. Désandes et B. Lacour</i> .....	55
<b>Variations géographiques et temporelles de l'incidence des cancers de l'enfant</b> <i>B. Lacour et J. Clavel</i> .....	67
<b>Hétérogénéité spatiale et agrégats de cancers (clusters)</b> <i>J. Clavel et S. Bellec</i> .....	71
<b>SURVIE DES ENFANTS ATTEINTS DE CANCERS</b>	
<b>Décès</b> <i>B. Lacour</i> .....	81
<b>Survie à 5 ans par type de cancers, âge et sexe</b> <i>A. Guyot-Goubin, E. Désandes, J. Clavel et B. Lacour</i> .....	83
<b>Variations géographiques et temporelles de la survie</b> <i>B. Lacour</i> .....	87
<b>Notion de guérison. Séquelles et complications tardives, suivi à long terme</b> <i>D. Sommelet</i> .....	91

**CANCERS DE L'ADOLESCENT**

**Cancers de l'adolescent**

*E. Désandes* ..... 107

**FACTEURS DE RISQUE DES CANCERS DE L'ENFANT**

*(coordinateur : J. Clavel)*

**MISE EN ÉVIDENCE DE FACTEURS DE RISQUE**

**Méthodes épidémiologiques**

*J. Clavel et B. Lacour* ..... 127

**FACTEURS DE RISQUE GÉNÉTIQUES**

**Introduction aux prédispositions génétiques**

*M. Gauthier-Villars*..... 135

**Le rétinoblastome : le modèle de la prédisposition génétique**

*M. Gauthier-Villars*..... 139

***PATHOLOGIES PÉDIATRIQUES ASSOCIÉES À UNE PRÉDISPOSITION AU CANCER***

***Les hamartomatoses***

**Hamartomatoses digestives chez l'enfant : polypose adénomateuse familiale (APC), polypose juvénile (SMAD4, BMPR1A), maladie de Peutz-Jeghers (STK11)**

*J.-C. Saurin et S. Olschwang*..... 149

**Neurofibromatose de type 1**

*L. Valeyrie-Allanore et P. Wolkenstein*..... 161

**Neurofibromatose de type 2**

*D. Sommelet*..... 177

**Maladie de von Hippel-Lindau**

*S. Giraud et S. Richard*..... 179

**Sclérose tubéreuse de Bourneville**

*D. Sommelet*..... 183

**Syndrome de Gorlin-Gotz**

*D. Sommelet*..... 185

***Les anomalies du développement***

**Anomalies du développement dans le cadre des altérations du gène *WT1***

*C. Jeanpierre* ..... 189

**Risque tumoral dans les syndromes avec croissance excessive**

*S. Rossignol, C. Gicquel et G. Baujat* ..... 195

<b>Voie Ras-MAPK et anomalies du développement : syndromes de Noonan, Costello, cardio-facio-cutané et LEOPARD</b>	
<i>N. Hanna, B. Parfait, N. Philip et M. Vidaud.....</i>	203
<b>Maladie des exostoses multiples</b>	
<i>L. Legeai-Mallet et V. Cormier-Daire.....</i>	213
<b><i>Les anomalies de la réparation de l'ADN avec ou sans déficit immunitaire</i></b>	
<b>Ataxie-télangiectasie et syndromes apparentés</b>	
<i>D. Stoppa-Lyonnet, M. Debré, R. Micol, L. Ben Slama, J. Couturier et M.-H. Stern...</i>	219
<b>Anémie de Fanconi</b>	
<i>T. Leblanc et J. Soulier.....</i>	229
<b>Syndrome de Bloom</b>	
<i>M. Amor-Guéret.....</i>	237
<b>Xeroderma pigmentosum : réparation de l'ADN et cancer</b>	
<i>A. Sarasin.....</i>	241
<b>Déficits immunitaires primitifs : syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de lymphoprolifération lié à l'X, syndrome lymphoprolifératif auto-immun, syndrome d'hyper-IgE, déficit en CD40 ligand</b>	
<i>A. Salmon.....</i>	251
<b>Syndrome de Li-Fraumeni</b>	
<i>G. Bougeard et T. Frébourg.....</i>	257
<b><i>Les anomalies chromosomiques</i></b>	
<b>Trisomie 21</b>	
<i>J. Couturier.....</i>	273
<b>Syndrome de Turner avec chromosome Y</b>	
<i>J. Couturier.....</i>	279
<b><i>Syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes</i></b>	
<i>F. Bourdeaut et O. Delattre.....</i>	281
<b><i>Carcinome médullaire de la thyroïde et néoplasies endocriniennes multiples (NEM)</i></b>	
<i>D. Sommelet.....</i>	287
<b><i>Concentrations familiales non fortuites en cours d'exploration</i></b>	
<b>Cas familiaux de néphroblastomes et de neuroblastomes</b>	
<i>C. Bonaïti-Pellié.....</i>	291
<b>Cas familiaux d'hémopathies malignes</b>	
<i>J. Clavel et J. Rudant.....</i>	295

**Une tumeur, plusieurs prédispositions génétiques : l'exemple du médulloblastome**

*M. Gauthier-Villars*..... 299

**FACTEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX**

**Facteurs maternels reproductifs**

*F. Menegaux et J. Clavel*..... 309

**Caractéristiques périnatales**

*F. Menegaux et J. Clavel*..... 313

**Facteurs de risque infectieux et immuno-allergiques**

*J. Clavel* ..... 319

**Radiations ionisantes et non ionisantes**

*J. Clavel et D. Laurier*..... 327

**Exposition aux pesticides, agriculture, résidence dans une ferme**

*J. Clavel, P. Brosselin, J. Rudant et F. Menegaux* ..... 333

**Tabagisme passif - Alimentation maternelle, consommation d'alcool et de drogues**

*J. Clavel, F. Menegaux et J. Rudant*..... 337

**Benzène, hydrocarbures polycycliques, pollution atmosphérique**

*J. Clavel, P. Brosselin et C. Faure*..... 343

**Facteurs iatrogènes**

*D. Sommelet et F. de Vathaire*..... 347

**TABLEAUX RÉCAPITULATIFS**

**Facteurs de risque des cancers de l'enfant**

*J. Clavel* ..... 363

**PERSPECTIVES**

**Réflexion et perspectives**

*D. Sommelet*..... 367

# Avant-propos

D. Sommelet

*Savoir pour prévoir afin de pouvoir.*  
Auguste Comte

L'épidémiologie des cancers de l'enfant répond, comme chez l'adulte, aux objectifs suivants :

- disposer d'un outil de surveillance sanitaire permettant de suivre l'incidence globale et la distribution par sites et types histologiques, les fluctuations temporelles et spatiales, les taux de survie à moyen et long terme, les taux et les causes de mortalité ;
- promouvoir la recherche étiologique grâce à des études écologiques, des études de cohorte, des études cas-témoins, portant sur le rôle des facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que leur interaction ;
- participer à des actions de santé publique : évaluation de la qualité des soins, des séquelles, de la qualité de la vie, ainsi que des études médico-économiques.

Les sources épidémiologiques les plus fiables sont représentées par les registres cancérologiques de population, réalisant l'enregistrement continu et exhaustif des cas de cancers, quel que soit le lieu de prise en charge des malades et, ce, à des fins de surveillance et de recherche. C'est un outil de production de connaissances, d'expertise scientifique et de formation. Alors que le premier registre des cancers de l'enfant a été créé dès 1953 à Manchester, c'est seulement en 1983 que fut créé le premier registre régional des cancers pédiatriques en Lorraine. En dépit de la création de quatre autres registres régionaux, il est apparu rapidement que la faible incidence des cancers de l'enfant imposait la mise en place d'une structure nationale. Cette proposition n'a été rendue possible qu'à partir de 1995 pour le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE) et, de 1999, pour le Registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE). Ces deux structures constituent un ensemble cohérent en lien étroit avec les unités/centres référents de cancérologie pédiatrique et les laboratoires de recherche de transfert, ainsi que le réseau Francim regroupant l'ensemble des registres généraux et spécialisés des cancers de l'adulte et les structures internationales de recueil de données épidémiologiques concernant l'enfant. En comparaison avec les pays anglo-saxons, le retard pris par la France dans le développement de l'épidémiologie dans ce

domaine s'explique par une reconnaissance longue et difficile de l'intérêt de cette thématique ; mais l'appui apporté par certains instituts, notamment l'Institut de veille sanitaire et l'Inserm, a permis d'encourager la ténacité des responsables des premiers travaux, en leur apportant leur agrément officiel et en acceptant d'en financer les besoins de fonctionnement.

Cet ouvrage fait le point sur les données validées recueillies en France et à l'étranger. Les professionnels y trouveront le rappel des maladies génétiques et des syndromes malformatifs nécessitant une surveillance spécifique. Ils comprendront que le rôle des facteurs environnementaux ne peut être établi que sur des études dépourvues de biais, que les connaissances sont en perpétuelle évolution et que l'information transmise aux parents et aux malades doit être précise et transparente.

La synthèse des données présentées illustre l'existence d'équipes françaises concourant au développement des connaissances descriptives et de la recherche en cancérologie pédiatrique, et je tiens tout particulièrement à remercier Jacqueline Clavel (directeur de l'Unité Inserm d'épidémiologie environnementale des cancers UMR-S754 et directeur du RNHE, Villejuif) et Brigitte Lacour (médecin épidémiologiste, directeur du RNTSE, Nancy), sans lesquelles ce travail n'aurait pu aboutir. Nous exprimons aussi notre reconnaissance aux nombreux auteurs ayant participé à la rédaction de tous les chapitres qui, par leur diversité, objectivent l'importance des connaissances et des liens interdisciplinaires qui doivent exister pour transmettre des messages issus des études françaises au sein des travaux internationaux. Nous remercions particulièrement Dominique Stoppa-Lyonnet et Marion Gauthier-Villars (service de génétique oncologique, Institut Curie) pour leur investissement dans la coordination du chapitre concernant les facteurs génétiques prédisposant aux cancers. Enfin, nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements à Françoise Piron (assistante médicale au RNTSE) qui a assuré la gestion administrative, le recueil et la mise en page du contenu de cet ouvrage.

On ne peut que souhaiter la pérennité des moyens mis à notre disposition dès avant le lancement du premier Plan Cancer ; ils devraient témoigner de l'intérêt de l'Institut national du cancer pour ce domaine. En effet, certains cancers de l'enfant constituent des modèles, tant dans le champ des cancers héréditaires et des syndromes de prédisposition aux cancers, que dans les nombreuses questions que se pose la population sur le rôle possible de certains facteurs environnementaux, dont l'interaction avec des facteurs génétiques est d'ailleurs possible.

Les auteurs et l'éditeur remercient les parents d'avoir autorisé la publication des dessins de leurs enfants, réalisés dans le cadre d'un concours de dessin « L'enfant et la maladie », organisé lors du congrès de la SFP, à Nancy en mai 2003.

# **Épidémiologie descriptive**

*(coordinateur : B. Lacour)*

# **Méthodologie**



# Sources de données et méthodes

B. Lacour et J. Clavel

## Enregistrement des cancers en France

L'enregistrement des cancers est réalisé par des registres qui recensent tous les cas de cancers survenant dans la population d'une zone donnée, quels que soient le mode et le lieu de traitement. Ils collectent plusieurs types d'information permettant de connaître le nombre de cas incidents, la nature histologique des tumeurs diagnostiquées, le type de prise en charge de ces différentes tumeurs, la survie des sujets atteints d'un cancer.

## Réseau Francim

En France, les registres du cancer sont nés d'initiatives locales à partir de la fin des années 1970. Souhaitant encadrer ce phénomène et procéder à une évaluation de ces structures, le gouvernement a créé, par arrêté en 1986, le Comité national des registres (CNR), placé sous la double tutelle de l'Inserm et de la Direction générale de la santé, puis de l'Institut de veille sanitaire (InVS). Depuis 1999, les registres sont soumis à une procédure de qualification, accèdent à un financement public et sont évalués tous les 4 ans. Jusqu'en 1982, limités au nombre de 5, ils réalisaient des travaux individuels et essentiellement descriptifs. L'augmentation régulière de leur nombre et la nécessité de développer des collaborations ont amené leurs responsables à se regrouper en 1991 en un réseau des registres de cancer : Francim. Ce réseau comprenait alors 16 registres agréés par le CNR : 8 registres généraux enregistrant la totalité des cancers survenant à l'échelle d'un département (Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Martinique et Tarn) et 8 registres spécialisés dans une localisation cancéreuse (cancers digestifs, hématologiques, gynécologiques) ou une population particulière (pédiatrique).

Le réseau Francim a eu pour premier objectif d'harmoniser les pratiques d'enregistrement et de codification, préalable indispensable à l'étude des varia-

tions géographiques ou temporelles des différents indicateurs et à la réalisation d'études collaboratives. Ensuite, de nombreux travaux coopératifs ont été entrepris dans le domaine de l'épidémiologie descriptive, aboutissant à des publications conjointes. Citons plus particulièrement les rapports réguliers sur l'estimation nationale des cancers (1-3) et sur la survie des patients atteints de cancer en France (4).

Actuellement, le réseau Francim est constitué de 11 registres généraux, de 10 registres spécialisés et des 2 registres nationaux des cancers de l'enfant, auxquels il convient d'ajouter 3 registres en cours d'étude de faisabilité et 5 registres généraux dans les départements, régions et collectivités d'outre-mer. Le réseau Francim a créé une base de données commune gérée par le service de statistiques des Hospices Civils de Lyon, servant aux études d'incidence et de survie. Afin de garantir la fiabilité de cette base, la démarche qualité se poursuit au sein du réseau avec la rédaction et la diffusion de référentiels d'enregistrement et de codage, des audits de pratique dans les registres ; des formations destinées à leurs personnels sont dispensées annuellement depuis 2005, en collaboration avec l'InVS et, depuis 2007, l'École européenne de formation en cancérologie. Parallèlement au développement des études d'incidence, Francim structure et coordonne des études dites « haute résolution », sur la base d'échantillons représentatifs et portant sur certaines localisations, l'objectif étant de fournir des informations plus détaillées : par exemple, sur la prise en charge ou les déterminants de la survie.

## Registres régionaux des cancers de l'enfant

Par rapport aux cancers de l'adulte, les cancers de l'enfant (0-14 ans) sont caractérisés par leur faible incidence (1 700 cancers de l'enfant pour 320 000 cancers de l'adulte en 2005, soit 0,5 % de l'ensemble des cancers), leurs caractères histo-pathologiques (fréquence des tumeurs embryonnaires, rareté des carcinomes), leur origine possible à partir de sites anatomiques multiples, leur chimiosensibilité, leur évolution sur un organisme en croissance, la centralisation de leur prise en charge. L'activation de registres spécifiques des cancers de l'enfant peut seule garantir l'exhaustivité et la qualité des informations recueillies ; ils utilisent une classification différente de celle de l'adulte, fondée à la fois sur le type histologique et le site primaire : l'*International Classification of Childhood Cancer* (ICCC) (5, 6) ; ils permettent un suivi à long terme d'un nombre de plus en plus élevé de malades grâce aux progrès thérapeutiques. Ces registres pédiatriques ont été initialement créés à l'échelon régional, en Lorraine en 1983, en région Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse en 1984, puis en Auvergne en 1986 (étendu au Limousin en 1994), en Rhône-Alpes en 1987 et en Bretagne en 1991. Ces 5 registres couvrent ainsi 30 % du territoire métropolitain ; leur intérêt consiste en une méthodologie affinée au cours des années, l'ancienneté et la continuité de leur enregistrement, l'usage de classifi-

cations spécifiques et validées. Leurs principales limites sont leurs faibles effectifs (de 45 à 145 nouveaux cas de cancers par an), le manque d'appui sur des équipes de recherche et l'absence de couverture nationale. Ils ont néanmoins permis de fournir des données françaises en termes d'incidence et de survie des cancers de l'enfant par la publication de leurs données individuelles (7-9) et surtout par la réalisation de travaux communs sur l'incidence (10) et sur la survie (11) qui constituent jusqu'alors la référence française.

## **Registre national des hémopathies malignes de l'enfant et Registre national des tumeurs solides de l'enfant**

### **Mise en place**

Pour contribuer efficacement aux missions de santé publique (surveillance et alerte) et conduire un programme de recherche d'envergure internationale, la couverture nationale s'imposait, ce qui a justifié la création des deux registres pédiatriques nationaux.

Dans le cadre de son programme de recherche, l'unité 754 de l'Inserm a mis en place en 1995 le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant, avec une reconstitution rétroactive des inclusions à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1990. Sa première qualification a été obtenue en 1998.

En 1999, le Registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE) a été mis en place en s'appuyant sur le mode de fonctionnement du RNHE et son réseau de recueil, en collaboration avec les registres régionaux de façon à poursuivre parallèlement un recueil exhaustif de référence. Le RNTSE a été qualifié par le CNR dès 1999 ; il inclut depuis 2000 tous les cas de tumeurs solides malignes.

Ces deux registres pédiatriques nationaux s'appuient sur l'organisation à la fois concentrée et très collaborative des soins d'oncologie pédiatrique et de la recherche thérapeutique. En effet, les enfants atteints de cancer sont en règle traités par une trentaine d'équipes travaillant en réseau et réunies au sein de la Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE). Les liens forts entre les registres et la SFCE sont un élément déterminant de la réussite de l'enregistrement et des travaux épidémiologiques.

Les registres nationaux sont régulièrement évalués, leur qualification a été renouvelée en 2006 et ils s'inscrivent dans une politique de soutien pluriannuel de l'InVS et de l'Inserm, relayé en 2008 par l'Institut national du cancer (INCa).

## Objectifs

La mission de ces registres est d'assurer la surveillance de l'incidence des cancers de l'enfant en France métropolitaine, c'est-à-dire :

- produire des taux de référence nationale sur l'incidence générale des cancers de l'enfant et leur distribution histologique ;
- détecter d'éventuelles tendances temporelles ;
- fournir des taux de survie en population générale, sans qu'interagissent les critères de sélection des essais thérapeutiques.

Ils contribuent également aux recherches sur les facteurs de risque des cancers de l'enfant, constituant un support à la réalisation d'enquêtes épidémiologiques à grande échelle : études écologiques, études cas-témoins en population générale. L'analyse des filières de soins et la mise en place de cohortes d'enfants suivis à long terme constituera également une aide à l'évaluation des soins.

## Méthodologie

Sont *inclus* tous les enfants atteints d'un cancer entrant dans le cadre nosologique défini par le CIRC (6), âgés de moins de 15 ans à la date du premier diagnostic de certitude, et dont le domicile habituel au moment de ce diagnostic est situé en France métropolitaine : le RNHE enregistre spécifiquement les cas d'hémopathies malignes (leucémies et lymphomes) et le RNTSE les cas de tumeurs solides.

*Le recueil* est effectué par des enquêteurs communs aux deux registres, par recherche active dans les unités d'onco-hématologie pédiatrique, mais aussi dans les services d'adultes prenant parfois en charge des enfants atteints de cancer (neurochirurgie, endocrinologie...). Ce recueil est complété par la sollicitation annuelle des départements d'Information médicale des Centres hospitaliers universitaires et des Centres de lutte contre le cancer, et des responsables des études et essais thérapeutiques.

*Les informations recueillies* systématiquement sont les identifiants et le lieu de résidence des cas au diagnostic, les diagnostics précis, les traitements suivis et les filières de soin. Les diagnostics sont codés selon la troisième édition de la Classification internationale des maladies en oncologie (ICD-O) (12) et regroupés selon l'ICCC (6). Le statut vital est mis à jour par l'accès au Répertoire national d'identification des personnes physiques qu'autorise le décret n° 98-37 du 16 janvier 1998.

*La qualité des données* est régulièrement évaluée par des procédures de recherche des doublons et des contrôles de cohérence ; l'enregistrement et le codage sont réalisés conformément aux manuels de recommandations établis dans le cadre du réseau Francim.

## Résultats et valorisation

Les données rendues anonymes des deux registres nationaux sont transmises annuellement à l'InVS et au CIRC dans le cadre du programme européen ACCIS (*Automated Childhood Cancer International System*) (13).

Des données d'incidence sont disponibles sur le site internet de chaque registre, mis à jour régulièrement (RNHE : <http://www.u754.idf.inserm.fr/page.asp?page=1528> ; RNTSE : <http://www.chu-nancy.fr/rntse>). Grâce à son antériorité, le RNHE a pu publier les données d'incidence des leucémies et des lymphomes pour la période 1990-1999 (14). Une publication commune aux deux registres nationaux est en cours, portant sur les données d'incidence de l'ensemble des cancers de l'enfant de 0 à 14 ans pour la période 2000 à 2004 ; ces données servent de base aux résultats figurant dans cet ouvrage. En revanche, les cancers de l'adolescent (15-19 ans), touchant une population frontière en termes de pathologies et de filières de prise en charge, ne sont actuellement pas enregistrés par les registres pédiatriques nationaux. C'est pourquoi, les données épidémiologiques de cette tranche d'âge reposent en France sur les registres généraux du cancer de neuf départements pour la période 1988-1997 (15, 16).

## Enregistrement des cancers de l'enfant dans le monde

L'Angleterre a été la première dans le domaine des registres pédiatriques, créant en 1954 le *Manchester Children's Tumour Registry* (17), ayant pour base un million d'enfants. Leurs responsables, Marsden et Birch, ont défini des règles de classification (18), à l'origine de la classification internationale des cancers de l'enfant (5, 6) appliquée par tous les registres pédiatriques. D'autres registres régionaux ont ensuite été créés, dans les régions du Nord, de l'Ouest et du Yorkshire, et le rassemblement de leurs données, enrichies par celles des registres généraux, a permis de constituer le *National Registry of Childhood Tumours* (19). Les publications émanant de ces registres de population, rendues possibles par le recul et la qualité des données, constituent, depuis la fin des années 1970, un modèle d'épidémiologie descriptive (20-22) et analytique (23).

Les pays scandinaves ont une expérience ancienne, avec des registres généraux nationaux à partir desquels sont exploitées les données pédiatriques : depuis 1942 pour le Danemark (24), 1952 pour la Finlande (25) et la Norvège (26), 1958 pour la Suède (27), mais leur couverture est relativement faible : de 1 à 1,6 millions d'enfants selon les pays.

L'exemple du registre pédiatrique allemand (*Deutsches Kinderkrebsregister*) est intéressant car initié sous forme d'un registre hospitalier, il est actuellement

présenté comme un registre de population (28). Créé en 1980, il couvre une population de 10 millions d'enfants de l'ex-Allemagne de l'Ouest, auxquels s'ajoutent (depuis 1991) 3,4 millions d'enfants de l'ex-Allemagne de l'Est. La source d'information essentielle provient des études et essais cliniques menées par les équipes spécialisées ; les équipes médicales doivent en outre déclarer tous les nouveaux cas de cancers de l'enfant, dont 90 % sont traités dans les 46 centres et établissements pédiatriques les plus importants (29). L'intrication forte entre épidémiologie et recherche clinique (gestion des essais cliniques et du registre par le même institut de statistique) garantit la qualité des données. Cet outil national permet aux Allemands de répondre aux questions de surveillance sanitaire (30, 31) et de mener des études analytiques avec des effectifs importants (32-35).

Aux États-Unis, il n'existe pas de registre national, mais certains états et grands groupes thérapeutiques ont constitué des registres dont le volume et la qualité des données permettent de disposer de données épidémiologiques extrêmement fiables. Le *Greater Delaware Valley Pediatric Tumor Registry* a été créé en 1972 à l'initiative de l'Hôpital d'Enfants de Philadelphie pour faciliter les études de survie et la recherche étiologique des cancers de l'enfant. L'enregistrement des cas est basé sur le signalement volontaire des hôpitaux de la région et de 10 centres spécialisés extra-régionaux (36). Ce registre couvre une population de 1,8 millions d'enfants répartis dans 31 comtés (totalité de l'état de Delaware et certaines parties des états de Pennsylvanie, New Jersey et Maryland). Le *SEER program (Surveillance, Epidemiology and End Results program)*, initié en 1972, émane du *National Cancer Institute*. Les participants ont été sélectionnés sur leur aptitude à réaliser un enregistrement spécifique de population : 5 états (Iowa, Connecticut, Utah, New Mexico et Hawaï) et 4 métropoles (Seattle, San Francisco, Détroit et Atlanta). Ce programme couvre 10 % de la population des États-Unis, dont 4,5 millions d'enfants. Ses objectifs sont de suivre les taux d'incidence et de survie en fonction des caractéristiques sociales et démographiques de la population et d'identifier des facteurs étiologiques et pronostiques. La monographie du *SEER program (1975-1995)* portant sur 29 659 enfants, publiée en 1999 demeure un modèle d'épidémiologie des cancers de l'enfant (37) ; elle constitue la référence de base, actualisée annuellement sur le site Internet <http://seer.cancer.gov/statistics/>. À côté de ces enregistrements sur base populationnelle, de nombreuses études épidémiologiques analytiques cas-témoins sont activées par le *Children's Oncology Group (COG)*, auquel sont affiliées presque toutes les structures de prise en charge clinique aux États-Unis (plus de 95 % des cancers pédiatriques) (38).

Au Canada, chaque province réalise l'enregistrement de tous les cas de cancer et les données sont centralisées dans le *National Cancer Incidence Reporting System*, couvrant ainsi la totalité de la population, dont 5,6 millions d'enfants. Il n'y a pas d'enregistrement spécifique des cancers de l'enfant, mais depuis 1985, avec la collaboration des oncopédiatres, l'enregistrement des cas pédiatriques a été amélioré pour atteindre 95 % d'exhaustivité dans la plupart des provinces (39).

En Australie, le Registre des cancers de l'enfant du Queensland, créé en 1977, couvre une population de 600 000 enfants. Ses sources d'informations proviennent essentiellement des unités d'oncologie des deux principaux hôpitaux d'enfants. La notification est réalisée par le registre général du cancer du Queensland et un complément d'informations est ensuite demandé aux praticiens assurant la prise en charge de ces enfants (40).

Les données de l'ensemble de ces registres ont fait l'objet de deux publications par le CIRC, la première en 1988 (41), la deuxième en 1998 (42).

## Méthodes statistiques

### Taux d'incidence et standardisation

Le taux d'incidence brut, exprimé par million, est le nombre de cas de cancers diagnostiqués en un an rapporté à l'effectif de la population à risque :

$$\frac{\text{nombre de cas diagnostiqués}}{\text{effectif de la population}} \times 1\,000\,000$$

Les taux spécifiques pour l'âge sont établis de façon identique en considérant les cas d'une tranche d'âge et la population correspondante.

Les taux standardisés permettent de comparer les données entre des pays différents, en tenant compte de la structure par âge des populations. Ces taux sont calculés selon la méthode directe en prenant comme référence la population mondiale (tableau I).

**Tableau I** – Population mondiale standardisée (42).

Tranche d'âge	Population
< 1 an	2 400
1-4 ans	9 600
5-9 ans	10 000
10-14 ans	9 000
0-14 ans	31 000

Le taux cumulé donne une approximation du risque d'être atteint d'un cancer donné avant un âge choisi, dans le cas présent avant l'âge de 15 ans, en l'absence de cause compétitive de décès. Il correspond ainsi à un taux standardisé sur l'âge, où chaque taux spécifique pour l'âge a le même poids (43). Il est estimé par la somme, sur chaque année d'âge, des taux d'incidence spécifiques,

évalués entre deux limites d'âge. Comme les taux spécifiques sont connus par tranches d'âge de 5 ans, ce taux cumulé est égal à :

$$r_0 + (4 \times r_1) + (5 \times r_2) + (5 \times r_3)$$

## Indices de distribution

L'âge moyen représente la moyenne arithmétique des âges des enfants. L'âge médian est défini par l'âge au-dessus et au-dessous duquel se situent 50 % des enfants. Le sex-ratio est le rapport du taux d'incidence brut masculin sur le taux d'incidence brut féminin. La fréquence relative est le rapport entre l'effectif pour un type de cancer donné et le total des cas enregistrés. Elle est exprimée en pourcentage et permet de noter l'importance des différents types de cancers.

## Survie

L'évaluation de la survie repose le plus souvent sur la survie globale, qui prend en compte tous les décès, quelle qu'en soit la cause. En effet, chez l'enfant, comme la mortalité liée à une autre cause est très faible, la survie globale est très proche de la survie spécifique (décès dû au cancer ou à son traitement) et il n'est pas nécessaire de calculer une survie relative, ainsi qu'il est fait chez l'adulte.

La survie est étudiée par la méthode de Kaplan-Meier (44), qui permet de prendre en compte tous les sujets, quelle que soit la durée du suivi. Les taux de survie sont estimés par un calcul de probabilités conditionnelles pour des intervalles définis par la survenue d'un décès. La probabilité cumulée de survie  $S_t$  (S pour la survie et t pour le temps) est égale au produit des taux de survie conditionnels calculés à chaque décès :

$$S_t = \frac{N_1 - D_1}{N_1} \times \dots \times \frac{N_i - D_i}{N_i}$$

avec :  $N_1 \dots N_i$  = nombre de sujets exposés au risque de décéder,

$D_1 \dots D_i$  = nombre de décès dans chaque intervalle.

La comparaison de plusieurs courbes de survie se fait par le test du logrank (45). C'est un test du  $\chi^2$  comparant dans chacun des groupes le nombre observé et le nombre attendu de décès.



## Références

1. Réseau Francim (1998) Le cancer en France : Incidence et Mortalité. Situation en 1995 et évolution entre 1975 et 1995. Documentation Française, Paris
2. Remontet L, Buemi A, Velten M *et al.* (2002) Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de Veille Sanitaire, Paris
3. Remontet L, Buemi A, Velten M *et al.* (2008) Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Institut de Veille Sanitaire, Paris
4. Réseau Francim (2007) Survie des patients atteints de cancer en France. Étude des registres du réseau Francim. Springer Verlag, Paris
5. Kramarova E, Stiller CA (1996) The International Classification of Childhood Cancer. *Int J Cancer* 68: 759-65
6. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Lacour B *et al.* (2005) International Classification of Childhood Cancer, Third edition. *Cancer* 103: 1457-67
7. Gembara P, Dechelotte P, Chauvin F *et al.* (1995) Les cancers de l'enfant dans la région Auvergne : étude rétrospective de 1986 à 1991. *Arch Pediatr* 2: 622-7
8. Lacour B, Désandes E, Mallol N, Sommelet D (2005) Le registre lorrain des cancers de l'enfant : incidence, survie 1983-1999. *Arch Pediatr* 12: 1577-86
9. Berger C, Trombert-Paviot B, Mitton N *et al.* (2006) Les cancers de l'enfant de la région Rhône-Alpes : incidence et survie 1987-1999. *Arch Pediatr* 13: 121-9
10. Désandes E, Clavel J, Berger C *et al.* (2004) Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 43: 749-57
11. Désandes E, Berger C, Tron I *et al.* (2008) Childhood cancer long-term survival in France, 1990-1999. *Eur J Cancer* 44: 205-15
12. Fritz A, Percy C, Jack A *et al.* (2000). International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition. World Health Organization, Genève
13. Automated Childhood Cancer Information System (ACCIS). A system of provision, presentation and interpretation of data on cancer incidence and survival of children and adolescents in Europe. <http://www-dep.iarc.fr/accis.htm>
14. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF *et al.* (2004) Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 13: 97-103
15. Désandes E, Lacour B, Sommelet D *et al.* (2004) Cancer incidence among adolescents in France. *Pediatr Blood Cancer* 43: 742-8
16. Désandes E, Lacour B, Sommelet D *et al.* (2006) Cancer survival in adolescents in France. *Eur J Cancer* 42: 402-9
17. Birch JM, Marsden HB, Swindell R (1980) Incidence of malignant disease in childhood: a 24-year review of the Manchester Children's Tumour Registry data. *Br J Cancer* 42: 215-23
18. Birch JM, Marsden HB (1987) A classification scheme for childhood cancer. *Int J Cancer* 40: 620-4
19. Stiller CA, Allen MB, Eatock EM (1995) Childhood cancer in Britain: the National Registry of Childhood Tumours and incidence rates 1978-1987. *Eur J Cancer* 31A: 2028-34
20. Blair V, Birch JM (1994) Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children: I. Leukemia and Lymphoma. *Eur J Cancer* 30A: 1490-8
21. Blair V, Birch JM (1994) Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children: II. Solid Tumours of Childhood. *Eur J Cancer* 30A: 1498-511
22. Stiller CA, Bunch KJ (1990) Trends in survival for childhood cancer in Britain diagnosed 1971-85. *Br J Cancer* 62: 806-15
23. Hartley AL, Birch JM, McKinney PA *et al.* (1988) The inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): a case control study of children with bone and soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 58: 838-42
24. de Nully Brown P, Hertz H, Olsen JH *et al.* (1989) Incidence of childhood cancer in Denmark 1943-1984. *Int J Epidemiol* 18: 546-55

25. Teppo L, Salonen T, Hakulinen T (1975) Incidence of childhood cancer in Finland. *J. Natl Cancer Inst* 55: 1065-7
26. Windham GC, Bjerkedal T, Langmark F (1985) A population-based study of cancer incidence in twins and in children with congenital malformations or low birth weight, Norway, 1967-1980. *Am J Epidemiol* 121: 49-56
27. Ericsson JL, Karnström L, Mattsson B (1978) Childhood cancer in Sweden, 1958-1974. I- Incidence and mortality. *Acta Paediatr Scand* 67: 425-32
28. Kaatsch P, Haaf G, Michaelis J (1995) Childhood malignancies in Germany - methods and results of a nationwide registry. *Eur J Cancer* 31A: 993-9
29. Kaatsch P, Spix C (2008) Annual Report 2006/07 (1980-2006) – German Childhood Cancer Registry (GCCR). Deutsches Kinderkrebsregister, Mainz
30. Steiner M, Burkart W, Grosche B *et al.* (1998) Trends in infant leukemia in West Germany in relation to in utero exposure due to Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 37: 87-93
31. Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J (1998) An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants. *Cancer Causes Control* 9: 529-33
32. Michaelis J, Schuz J, Meinert M *et al.* (1997) Childhood leukemia and electromagnetic fields: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes Control* 8: 167-74
33. Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R *et al.* (1998) German case control study on childhood leukaemia - basic considerations, methodology and summary of the results. *Klin Padiatr* 210: 185-91
34. Meinert R, Schuz J, Kaletsch U *et al.* (2000) Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 151: 639-46; discussion 647-50
35. Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P *et al.* (2001) Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol* 36: 274-82
36. Bunin GR, Feuer EJ, Witman PA, Meadows AT (1996) Increasing incidence of childhood cancer: report of 20 years experience from the greater Delaware Valley Pediatric Tumor Registry. *Paediatr Perinat Epidemiol* 10: 319-38
37. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG *et al.* (1999) Cancer Incidence and Survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda
38. Robison LL, Buckley JD, Bunin G (1995) Assessment of environmental and genetic factors in the etiology of childhood cancers: the Childrens Cancer Group epidemiology program. *Environ Health Perspect* 103: 111-6
39. Gaudette LA, Go RN, Jean-Marie F, Brazeau A (1998) Canadian cancer registry, 1982-1991. In: Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ *et al.* (eds) *International Incidence of Childhood Cancer Vol II*. IARC Scientific Publications, Lyon 1998, p 101-2
40. Mc Whirter WR, Petroschevsky AL (1990) Childhood Cancer Incidence in Queensland, 1979-1988. *Int J Cancer* 45: 1002-5
41. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ *et al.* (1988) *International incidence of childhood cancer*. IARC Scientific Publications, Lyon
42. Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ *et al.* (1998) *International incidence of childhood cancer, Vol II*. IARC Scientific Publications, Lyon
43. Day NE (1992) Cumulative rate and cumulative risk. In: Parkin DM, Muir CS, Whelan SL *et al.* (eds) *Cancer Incidence in Five Continents Vol VI*. IARC Scientific Publications, Lyon, p 862-4
44. Kaplan E, Meier P (1958) Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 53: 457-81
45. Peto R, Pike MC, Armitage P *et al.* (1977) Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II- Analysis and examples. *Br J Cancer* 35: 1-39

# **Incidence des cancers de l'enfant**

# Incidence globale

B. Lacour

En France, comme dans les autres pays industrialisés, environ un enfant sur 500 est atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans. Le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) et le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) recensent chaque année 1 700 nouveaux cas de cancers dans la population des enfants de moins de 15 ans domiciliés en France métropolitaine, estimée par l'INSEE à 11,2 millions d'enfants en 2006. Ces cancers représentent environ 0,5 % des 320 000 nouveaux cas de cancers diagnostiqués chaque année dans l'ensemble de la population française, tous âges confondus (1). Bien que rares, ils constituent la deuxième cause de mortalité entre 1 et 14 ans après les accidents, avec 20 % des décès (2).

Sur la période 2000 à 2004, les deux registres nationaux pédiatriques ont recensé 8 473 nouveaux cas de cancers de l'enfant de moins de 15 ans, ce qui correspond à une incidence brute annuelle de 152,3 cas par million. La distribution des cas et les taux d'incidence brut, standardisé et cumulé sont présentés dans le tableau I pour les 12 groupes diagnostiques définis par l'*International Classification of Childhood Cancer* (ICCC) (3). Les cancers les plus fréquents sont les leucémies (29 % des cas), les tumeurs du système nerveux central (SNC) (23 %) et les lymphomes (12 %). Le sex ratio est en moyenne de 1,2 garçons pour 1 fille, mais il varie selon le type de cancer : les lymphomes (surtout les lymphomes de Burkitt), les médulloblastomes, les sarcomes des tissus mous et les tumeurs osseuses prédominent nettement chez les garçons, alors que les tumeurs germinales et les tumeurs épithéliales (mélanomes, carcinomes thyroïdiens) sont plus fréquentes chez les filles.

Le taux d'incidence varie avec l'âge (fig. 1), la moitié des cancers de l'enfant survient avant l'âge de 5 ans. Les tumeurs embryonnaires sont particulièrement précoces alors que les lymphomes, les tumeurs osseuses et les tumeurs épithéliales surviennent essentiellement après 5 ans (fig. 2).

La répartition des cas par tranches d'âge dépend du type de cancer (tableau II). Avant l'âge d'un an, les tumeurs du SNC, les leucémies et les tumeurs du SNC prédominent. Entre 1 et 5 ans, les leucémies sont les plus fréquentes avec les tumeurs du SNC, les tumeurs du SNC et les tumeurs rénales. Entre 5 et 9 ans, les leucémies et les tumeurs du SNC demeurent les cancers les plus diagnostiqués, avec les lymphomes. Entre 10 et 14 ans, ces 3 types de cancer restent majoritaires devant les tumeurs osseuses.

**Tableau I** – Nombre de cas (N), fréquence (%), incidence annuelle brute, standardisée et cumulée (par million), et sex ratio (M/F) des cancers de l'enfant en France (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant et Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, 2000-2004).

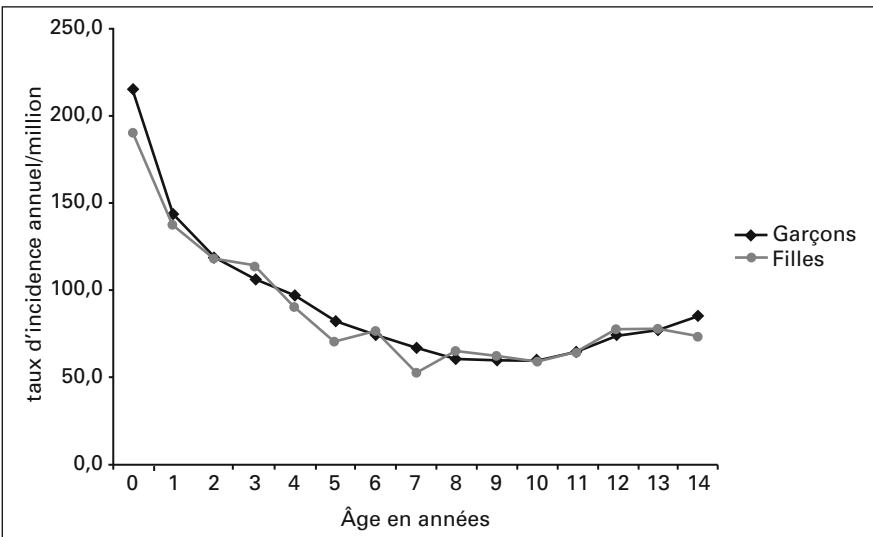
Groupes et sous-groupes diagnostiques	N	%	Incidence			Sex ratio
			brute	standardisée	cumulée	
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	2 435	28,7	43,8	45,9	659,9	1,2
Ia. Leucémies lymphoïdes	1 882		33,8	35,7	511,2	1,2
Ia1. Leucémies à cellules immatures	1 799		32,3	34,2	488,7	1,1
Ia2. Leucémies à cellules B matures	82		1,5	1,5	22,3	3,8
Ia3. Leucémies à cellules T matures et Natural Killer	1		0,0	0,0	0,3	-
Ia4. Leucémies lymphoïdes à cellules non précisées	0		0,0	0,0	0,0	-
Ib. Leucémies aiguës myéloïdes	393		7,1	7,2	105,7	1,1
Ic. Syndromes myéloprolifératifs chroniques	45		0,8	0,7	12,0	1,0
Id. Syndromes myélodysplasiques et autres syndromes myéloprolifératifs	68		1,2	1,3	18,4	1,7
Ie. Leucémies sans autres indications	47		0,8	0,9	12,7	2,6
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	1 011	11,9	18,2	17,1	270,7	1,8
IIa. Lymphomes de Hodgkin	423		7,6	6,7	112,1	1,2
IIb. Lymphomes non hodgkiniens (sauf lymphome de Burkitt)	296		5,3	5,1	79,5	1,7
IIb1. Lymphomes à cellules immatures	122		2,2	2,1	32,7	2,7
IIb2. Lymphomes à cellules B matures (sauf lymphome de Burkitt)	74		1,3	1,2	19,8	1,5
IIb3. Lymphomes à cellules T matures ou Natural Killer	92		1,7	1,6	24,8	1,2
IIb4. Lymphomes non hodgkiniens à cellules non précisées	8		0,1	0,1	2,2	1,0
IIc. Lymphomes de Burkitt	255		4,6	4,5	69,2	5,4
IId. Néoplasmes réticulo-endothéliaux	36		0,6	0,7	9,7	1,1
IIe. Lymphomes sans autres indications	1		0,0	0,0	0,3	0,0
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	1 976	23,3	35,5	36,2	534,3	1,2
IIIa. Ependymomes et tumeurs du plexus choroïde	195		3,5	3,8	52,8	1,3
IIIa1. Ependymomes	138		2,5	2,6	37,5	1,2
IIIa2. Tumeurs du plexus choroïde	57		1,0	1,1	15,3	1,7
IIIb. Astrocytomes	743		13,4	13,6	200,9	1,1
IIIc. Tumeurs embryonnaires du système nerveux central	417		7,5	7,8	113,1	1,5
IIIc1. Médulloblastomes	309		5,6	5,7	83,9	1,8
IIIc2. cPNET	60		1,1	1,1	16,3	1,1
IIIc3. Médulloépipithéliomes	1		0,0	0,0	0,3	-
IIIc4. Tumeurs rhabdoïdes/tératoïdes atypiques	47		0,8	0,9	12,7	1,1
IIId. Autres gliomes	269		4,8	4,8	72,7	0,9
IIId1. Oligodendrogliomes	85		1,5	1,5	22,8	1,2
IIId2. Gliomes mixtes	181		3,3	3,3	49,1	0,8
IIId3. Tumeurs gliales neuroépipithéliales d'origine incertaine	3		0,1	0,1	0,8	-
IIIe. Autres tumeurs du système nerveux central	320		5,8	5,6	86,2	1,3
IIIe1. Adénomes et carcinomes hypophysaires	7		0,1	0,1	1,9	-
IIIe2. Crâniopharyngiomes	96		1,7	1,7	26,0	1,3
IIIe3. Tumeurs parenchymateuses pinéales	12		0,2	0,2	3,2	0,7
IIIe4. Tumeurs neurogliales mixtes	172		3,1	3,0	46,2	1,5
IIIe5. Méningiomes	33		0,6	0,6	8,8	0,9
IIIf. Tumeurs du système nerveux central non précisées	32		0,6	0,6	8,6	1,0

Groupes et sous-groupes diagnostiques	N	%	Incidence			Sex ratio
			brute	standardisée	cumulée	
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	715	8,4	12,9	14,5	192,7	1,0
IVa. Neuroblastomes et ganglioneuroblastomes	703		12,6	14,3	189,5	1,0
IVb. Autres tumeurs du système nerveux sympathique	12		0,2	0,2	3,2	1,0
V. Rétinoblastomes	244	2,9	4,4	5,0	65,7	0,9
VI. Tumeurs rénales	479	5,7	8,6	9,7	130,1	1,0
VIa. Néphroblastomes et autres tumeurs non épithéliales	458		8,2	9,3	124,5	0,9
VIa1. Néphroblastomes	434		7,8	8,8	118,0	0,9
VIa2. Tumeurs rénales rhabdoïdes	7		0,1	0,1	1,9	-
VIa3. Sarcomes rénaux	16		0,3	0,3	4,3	1,7
VIa4. pPNET rénales	1		0,0	0,0	0,3	-
VIb. Carcinomes rénaux	21		0,4	0,3	5,6	2,0
VIc. Tumeurs rénales non précisées	0		0,0	0,0	0,0	-
VII. Tumeurs hépatiques	70	0,9	1,3	1,4	18,9	1,5
VIIa. Hépatoblastomes	59		1,1	1,2	15,9	1,5
VIIb. Carcinomes hépatiques	11		0,2	0,2	2,9	1,8
VIIc. Tumeurs hépatiques non précisées	0		0,0	0,0	0,0	-
VIII. Tumeurs malignes osseuses	407	4,8	7,3	6,7	108,5	1,3
VIIIa. Ostéosarcomes	203		3,6	3,3	53,9	1,1
VIIIb. Chondrosarcomes	11		0,2	0,2	2,90	1,8
VIIIc. Tumeurs d'Ewing	169		3,0	2,8	45,3	1,6
VIII d. Autres tumeurs malignes osseuses	19		0,3	0,3	5,1	0,9
VIII d1. Tumeurs fibreuses malignes osseuses	1		0,0	0,0	0,3	-
VIII d2. Chordomes	15		0,3	0,2	4,0	1,1
VIII d3. Tumeurs malignes odontogéniques	0		0,0	0,0	0,0	-
VIII d4. Autres tumeurs malignes osseuses	3		0,1	0,0	0,8	-
VIII e. Tumeurs malignes osseuses non précisées	5		0,1	0,1	1,3	-
IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux	526	6,2	9,5	9,6	141,8	1,4
IXa. Rhabdomyosarcomes	288		5,2	5,5	78,2	1,7
IXb. Fibrosarcomes, tumeurs des gaines des nerfs périph. et autres tumeurs fibreuses	39		0,7	0,7	10,4	1,8
IXb1. Tumeurs fibroblastiques ou myofibroblastiques	26		0,5	0,5	6,91	1,9
IXb2. Tumeurs des gaines des nerfs	13		0,2	0,2	3,4	1,6
IXb3. Autres tumeurs fibreuses	0		0,0	0,0	0,0	-
IXc. Sarcome de Kaposi	3		0,1	0,1	0,8	-
IXd. Autres sarcomes des tissus mous	156		2,8	2,7	41,7	1,2
IXd1-2. Tumeurs d'Ewing et pPNET des tissus mous	62		1,1	1,1	16,6	1,0
IXd3. Tumeurs rhabdoïdes extrarénales	10		0,2	0,2	2,7	2,3
IXd4. Liposarcomes	3		0,1	0,1	0,8	-
IXd5. Tumeurs fibrohistiocytaires	17		0,3	0,3	4,5	0,5
IXd6. Léiomyosarcomes	6		0,1	0,1	1,6	-
IXd7. Sarcomes synoviaux	40		0,7	0,7	10,6	1,5
IXd8. Sarcomes des vaisseaux sanguins	3		0,1	0,1	0,8	-
IXd9. Ostéosarcomes et chondrosarcomes extra-osseux	3		0,1	0,0	0,8	-
IXd10. Sarcomes alvéolaires	1		0,0	0,0	0,3	-
IXd11. Autres sarcomes des tissus mous	11		0,2	0,2	3,0	1,8
IXe. Sarcomes des tissus mous non précisés	40		0,7	0,7	10,7	0,8
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	329	3,9	5,9	6,0	87,8	0,8
Xa. Tumeurs germinales du système nerveux central	119		2,1	2,1	31,8	1,6
Xa1. Germinomes du système nerveux central	49		0,9	0,8	13,0	2,1
Xa2. Tératomes du système nerveux central	39		0,7	0,7	10,5	1,4

Groupes et sous-groupes diagnostiques	N	%	Incidence			Sex ratio
			brute	standardisée	cumulée	
Xa3. Carcinomes embryonnaires du système nerveux central	0		0,0	0,0	0,0	-
Xa4. Tumeurs vitellines du système nerveux central	6		0,1	0,1	1,6	-
Xa5. Choriocarcinomes du système nerveux central	7		0,1	0,1	1,9	-
Xa6. Tumeurs germinales mixtes du système nerveux central	18		0,3	0,3	4,8	1,0
Xb. Tumeurs germinales malignes extragonadiques et extracrâniennes	85		1,5	1,7	22,7	0,4
Xb1. Germinomes malins extragonadiques et extracrâniens	1		0,0	0,0	0,3	-
Xb2. Tératomes malins extragonadiques et extracrâniens	38		0,7	0,8	10,1	0,5
Xb3. Carcinomes embryonnaires malins extragonadiques et extracrâniens	0		0,0	0,0	0,0	-
Xb4. Tumeurs vitellines malignes extragonadiques et extracrâniennes	28		0,5	0,6	7,6	0,2
Xb5. Choriocarcinomes malins extragonadiques et extracrâniens	4		0,1	0,1	1,1	-
Xb6. Tumeurs germinales mixtes malignes extragonadiques et extracrâniennes	14		0,3	0,3	3,7	0,8
Xc. Tumeurs germinales malignes gonadiques	115		2,1	2,0	30,7	0,7
Xc1. Germinomes malins gonadiques	22		0,4	0,3	5,8	0,2
Xc2. Tératomes malins gonadiques	29		0,5	0,5	7,7	0,5
Xc3. Carcinomes embryonnaires malins gonadiques	2		0,0	0,0	0,5	-
Xc4. Tumeurs vitellines malignes gonadiques	23		0,4	0,4	6,2	1,9
Xc5. Choriocarcinomes malins gonadiques	1		0,1	0,0	0,3	-
Xc6. Tumeurs germinales mixtes malignes gonadiques	38		0,7	0,7	10,1	0,8
Xd. Carcinomes gonadiques	5		0,1	0,1	1,3	-
Xe. Autres tumeurs gonadiques ou non précisées	5		0,1	0,1	1,3	-
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	263	3,1	4,7	4,3	70,0	0,7
XIa. Adénocarcinomes de la corticosurrénale	16		0,3	0,3	4,3	0,1
XIb. Carcinomes de la thyroïde	118		2,1	1,9	31,4	0,6
XIc. Carcinomes du nasopharynx	20		0,4	0,3	5,3	3,0
XId. Mélanomes malins	48		0,9	0,8	12,8	1,0
XIe. Carcinomes cutanés	16		0,3	0,3	4,3	0,8
XIf. Autres carcinomes	45		0,8	0,7	11,9	0,7
XI f1. Carcinomes des glandes salivaires	17		0,3	0,3	4,5	0,9
XI f2. Carcinomes colo-rectaux	1		0,0	0,0	0,3	-
XI f3. Carcinomes de l'appendice	4		0,1	0,1	1,0	-
XI f4. Carcinomes pulmonaires	5		0,1	0,1	1,3	-
XI f5. Carcinomes du thymus	0		0,0	0,0	0,0	-
XI f6. Carcinomes du sein	0		0,0	0,0	0,0	-
XI f7. Carcinomes du col de l'utérus	1		0,0	0,0	0,3	-
XI f8. Carcinomes de la vessie	5		0,1	0,1	1,3	-
XI f9. Carcinomes oculaires	0		0,0	0,0	0,0	-
XI f10. Carcinomes d'autres sites précisés	15		0,3	0,2	4,0	0,9
XI f11. Carcinomes d'autres sites non précisés	2		0,0	0,0	0,5	-
XII. Autres tumeurs malignes	18	0,2	0,3	0,3	4,8	1,3
XIIa. Autres tumeurs malignes précisées	12		0,2	0,2	3,2	0,7
XIIa1. Tumeurs stromales gastrointestinales	3		0,1	0,0	0,8	-
XIIa2. Pancréatoblastomes	4		0,1	0,1	1,1	-
XIIa3. Blastomes pulmonaires et pleuropulmonaires	4		0,1	0,1	1,1	-
XIIa4. Tumeurs stromales mixtes ou composites	0		0,0	0,0	0,0	-
XIIa5. Mésothéliomes	1		0,0	0,0	0,3	-
XIIa6. Autres tumeurs malignes précisées	0		0,0	0,0	0,0	-
XIIb. Autres tumeurs malignes non précisées	6		0,1	0,1	1,6	-
Total	8 473	100,0	152,3	156,6	2 285,2	1,2

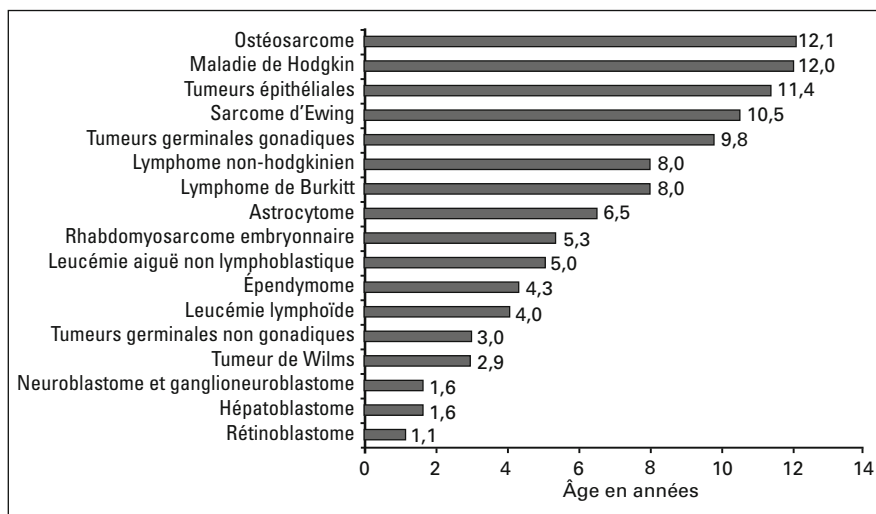
**Tableau II** – Incidence (par million) par groupe diagnostique et tranche d'âge des cancers de l'enfant en France (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant et Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, 2000-2004).

Groupes et sous-groupes diagnostiques	Tranches d'âge				
	< 1an	1-4 ans	5-6 ans	10-14 ans	0-14 ans
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	34,6	73,0	38,3	28,4	43,8
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	5,8	8,7	17,3	28,7	18,2
III. Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales	35,7	42,8	36,1	29,4	35,5
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	75,1	21,7	4,5	1,6	12,9
V. Rétinoblastomes	29,1	8,3	0,6	0,2	4,4
VI. Tumeurs rénales	20,4	20,3	4,6	1,2	8,6
VII. Tumeurs hépatiques	4,2	2,5	0,3	0,6	1,3
VIII. Tumeurs malignes osseuses	0,5	1,9	6,3	13,8	7,3
IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux	13,0	11,3	8,1	8,6	9,5
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	20,9	4,8	2,7	6,9	5,9
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales	3,2	1,4	3,3	8,9	4,7
XII. Autres tumeurs malignes	0,3	0,5	0,1	0,4	0,3
Total	242,8	197,2	122,2	128,6	152,3



**Fig. 1** - Incidence des cancers de l'enfant selon l'âge en France (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant et Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, 2000-2004).





**Fig. 2** - Âge médian d'apparition des différents types de cancers de l'enfant en France (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant et Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, 2000-2004).

Le tableau III présente les effectifs et les taux d'incidence annuels par âge et sexe des cancers de l'enfant enregistrés en France métropolitaine, par classe de diagnostic de l'ICCC (3<sup>e</sup> édition étendue) (3). Ces données servent de base aux chapitres suivants, traitant des particularités de chaque groupe diagnostique.

**Tableau III** – Nombre de cas et taux d'incidence par million bruts, standardisés et cumulés par diagnostic, âge et sexe (données françaises, 2000-2004).

Diagnostic	Sexe	Nombre de cas					Incidence par âge				Incidence		
		< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans	< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	brute	standardisée	cumulée
Tous cancers	M+F	918	2891	2206	2458	8473	242,81	197,16	122,18	128,57	152,35	156,60	2285,22
	M	492	1534	1253	1334	4613	254,25	204,34	135,55	136,39	162,05	166,29	2431,32
	F	426	1357	953	1124	3860	230,81	189,63	108,16	120,37	142,17	146,43	2132,01
I. Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	M+F	131	1070	691	543	2435	34,6	73,0	38,3	28,4	43,8	45,9	659,9
	M	65	575	375	314	1329	33,6	76,6	40,6	32,1	46,7	48,7	703,3
	F	66	495	316	229	1106	35,8	69,2	35,9	24,5	40,7	42,9	614,4
Ia. Leucémies lymphoïdes	M+F	54	901	564	363	1882	14,3	61,4	31,2	19,0	33,8	35,7	511,2
	M	22	487	302	217	1028	11,4	64,9	32,7	22,2	36,1	37,9	545,1
	F	32	414	262	146	854	17,3	57,9	29,7	15,6	31,5	33,4	475,6
Ia1. Leucémies à cellules immatures	M+F	54	873	531	341	1799	14,3	59,5	29,4	17,8	32,3	34,2	488,7
	M	22	466	275	199	962	11,4	62,1	29,7	20,3	33,8	35,6	510,1
	F	32	407	256	142	837	17,3	56,9	29,1	15,2	30,8	32,7	466,2
Ia2. Leucémies à cellules B matures	M+F	0	28	32	22	82	0,0	1,9	1,8	1,2	1,5	1,5	22,3
	M	0	21	26	18	65	0,0	2,8	2,8	1,8	2,3	2,3	34,5
	F	0	7	6	4	17	0,0	1,0	0,7	0,4	0,6	0,6	9,5
Ia3. Leucémies à cellules T matures et Natural Killer	M+F	0	0	1	0	1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,3
	M	0	0	1	0	1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,5
	F	0	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0,0
Ia4. Leucémies lymphoïdes à cellules non précisées	M+F	0	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	M	0	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	F	0	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ib. Leucémies aiguës myéloïdes	M+F	56	125	89	123	393	14,8	8,5	4,9	6,4	7,1	7,2	105,7
	M	29	63	49	61	202	15,0	8,4	5,3	6,2	7,1	7,3	106,2
	F	27	62	40	62	191	14,6	8,7	4,5	6,6	7,0	7,2	105,2
Ic. Syndromes myéloprolifératifs chroniques	M+F	1	5	8	31	45	0,3	0,3	0,4	1,6	0,8	0,7	12,0
	M	1	2	2	17	22	0,5	0,3	0,2	1,7	0,8	0,7	11,4
	F	0	3	6	14	23	0,0	0,4	0,7	1,5	0,8	0,8	12,6
Id. Syndromes myélodysplasiques et autres myéloprolifératifs	M+F	16	22	18	12	68	1,5	1,0	0,6	1,2	1,3	18,4	
	M	11	13	11	8	43	5,7	1,7	1,2	0,8	1,5	1,6	22,7
	F	5	9	7	4	25	2,7	1,3	0,8	0,4	0,9	1	13,9
Ie. Leucémies sans autres indications	M+F	4	17	12	14	47	1,1	1,2	0,7	0,7	0,8	0,9	12,7
	M	2	10	11	11	34	1,0	1,3	1,2	1,1	1,2	1,2	17,9
	F	2	7	1	3	13	1,1	1,0	0,1	0,3	0,5	0,5	7,2

Diagnostic	Sexe	Nombre de cas					Incidence par âge				Incidence		
		< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans	< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	brute	standardisée	cumulée
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	M+F	22	128	312	549	1011	5,8	8,7	17,3	28,7	18,2	17,1	270,7
	M	10	86	246	311	653	5,2	11,5	26,6	31,8	22,9	21,8	343,0
	F	12	42	66	238	358	6,5	5,9	7,5	25,5	13,2	12,1	194,9
IIa. Lymphomes de Hodgkin	M+F	0	11	90	322	423	0,0	0,8	5,0	16,8	7,6	6,7	112,1
	M	0	9	72	150	231	0,0	1,2	7,8	15,3	8,1	7,3	120,4
	F	0	2	18	172	192	0,0	0,3	2,0	18,4	7,1	6,1	103,4
IIb. Lymphomes non hodgkiniens (sauf Burkitt)	M+F	4	46	99	147	296	1,1	3,1	5,5	7,7	5,3	5,1	79,5
	M	2	24	69	93	188	1,0	3,2	7,5	9,5	6,6	6,2	98,7
	F	2	22	30	54	108	1,1	3,1	3,4	5,8	4,0	3,8	59,3
IIb1. Lymphomes à cellules immatures	M+F	3	21	38	60	122	0,8	1,4	2,1	3,1	2,2	2,1	32,7
	M	2	11	33	43	89	1,0	1,5	3,6	4,4	3,1	3,0	46,7
	F	1	10	5	17	33	0,5	1,4	0,6	1,8	1,2	1,2	18,1
IIb2. Lymphomes à cellules B matures (sauf Burkitt)	M+F	1	7	22	44	74	0,3	0,5	1,2	2,3	1,3	1,2	19,8
	M	0	4	13	27	44	0,0	0,5	1,4	2,8	1,5	1,4	23,0
	F	1	3	9	17	30	0,5	0,4	1,0	1,8	1,1	1,0	16,4
IIb3. Lymphomes à cellules T matures ou Natural Killer	M+F	0	18	35	39	92	0,0	1,2	1,9	2,0	1,7	1,6	24,8
	M	0	9	21	21	51	0,0	1,2	2,3	2,1	1,8	1,7	26,9
	F	0	9	14	18	41	0,0	1,3	1,6	1,9	1,5	1,5	22,6
IIb4. Lymphomes non hodgkiniens à cellules non précisées	M+F	0	0	4	4	8	0,0	0,0	0,2	0,2	0,1	0,1	2,2
	M	0	0	2	2	4	0,0	0,0	0,2	0,2	0,1	0,1	2,1
	F	0	0	2	2	4	0,0	0,0	0,2	0,2	0,1	0,1	2,2
IIc. Lymphomes de Burkitt	M+F	1	57	120	77	255	0,3	3,9	6,6	4,0	4,6	4,5	69,2
	M	1	45	103	66	215	0,5	6,0	11,1	6,7	7,6	7,4	113,9
	F	0	12	17	11	40	0,0	1,7	1,9	1,2	1,5	1,5	22,2
IId. Néoplasmes réticulo-endothéliaux	M+F	17	14	3	2	36	4,5	1,0	0,2	0,1	0,6	0,7	9,7
	M	7	8	2	2	19	3,6	1,1	0,2	0,2	0,7	0,7	10,0
	F	10	6	1	0	17	5,4	0,8	0,1	0,0	0,6	0,7	9,3
IIe. Lymphomes sans autres indications	M+F	0	0	0	1	1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,3
	M	0	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	F	0	0	0	1	1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,5
III. Tumeurs du système nerveux central	M+F	135	627	652	562	1976	35,71	42,76	36,11	29,40	35,53	36,19	534,29
	M	85	327	357	301	1070	43,93	43,56	38,62	30,78	37,59	38,28	565,14
	F	50	300	295	261	906	27,09	41,92	33,48	27,95	33,37	34,00	501,95
IIIa. Ependymomes et tumeurs du plexus choroïde	M+F	30	89	46	30	195	7,93	6,07	2,55	1,57	3,51	3,77	52,80
	M	21	46	23	20	110	10,85	6,13	2,49	2,04	3,86	4,13	58,03
	F	9	43	23	10	85	4,88	6,01	2,61	1,07	3,13	3,39	47,32

Diagnostic	Sexe	Nombre de cas					Incidence par âge				Incidence		
		< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans	< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	brute	standardisée	cumulée
IIIa1. Ependymomes	M+F	11	65	39	23	138	2,91	4,43	2,16	1,20	2,48	2,64	37,46
	M	7	34	19	14	74	3,62	4,53	2,06	1,43	2,60	2,76	39,17
	F	4	31	20	9	64	2,17	4,33	2,27	0,96	2,36	2,52	35,66
IIIa2. Tumeurs du plexus choroïde	M+F	19	24	7	7	57	5,03	1,64	0,39	0,37	1,02	1,13	15,34
	M	14	12	4	6	36	7,23	1,60	0,43	0,61	1,26	1,37	18,86
	F	5	12	3	1	21	2,71	1,68	0,34	0,11	0,77	0,87	11,65
IIIb. Astrocytomes	M+F	41	243	242	217	743	10,84	16,57	13,40	11,35	13,36	13,59	200,90
	M	26	113	133	110	382	13,44	15,05	14,39	11,25	13,42	13,61	201,82
	F	15	130	109	107	361	8,13	18,17	12,37	11,46	13,30	13,57	199,94
IIIc. Tumeurs embryonnaires du système nerveux central	M+F	33	152	147	85	417	8,73	10,37	8,14	4,45	7,50	7,80	113,13
	M	18	99	88	48	253	9,30	13,19	9,52	4,91	8,89	9,30	134,19
	F	15	53	59	37	164	8,13	7,41	6,70	3,96	6,04	6,23	91,05
IIIc1. Médulloblastomes	M+F	20	95	124	70	309	5,29	6,48	6,87	3,66	5,56	5,69	83,85
	M	13	69	73	42	197	6,72	9,19	7,90	4,29	6,92	7,16	104,44
	F	7	26	51	28	112	3,79	3,63	5,79	3,00	4,13	4,16	62,26
IIIc2. cPNET	M+F	4	28	17	11	60	1,06	1,91	0,94	0,58	1,08	1,14	16,28
	M	1	16	10	4	31	0,52	2,13	1,08	0,41	1,09	1,17	16,50
	F	3	12	7	7	29	1,63	1,68	0,79	0,75	1,07	1,12	16,05
IIIc3. Médullo-épendymomes	M+F	0	1	0	0	1	0,00	0,07	0,00	0,00	0,02	0,02	0,27
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	1	0	0	1	0,00	0,14	0,00	0,00	0,04	0,04	0,56
IIIc4. Tumeurs rhabdoïdes/téartoïdes atypiques	M+F	9	28	6	4	47	2,38	1,91	0,33	0,21	0,85	0,94	12,73
	M	4	14	5	2	25	2,07	1,86	0,54	0,20	0,88	0,97	13,25
	F	5	14	1	2	22	2,71	1,96	0,11	0,21	0,81	0,91	12,17
IIId. Autres gliomes	M+F	7	71	100	91	269	1,85	4,84	5,54	4,76	4,84	4,81	72,71
	M	2	34	44	48	128	1,03	4,53	4,76	4,91	4,50	4,44	67,49
	F	5	37	56	43	141	2,71	5,17	6,36	4,60	5,19	5,20	78,20
IIId1. Oligodendrogliomes	M+F	3	20	24	38	85	0,79	1,36	1,33	1,99	1,53	1,49	22,83
	M	1	11	10	25	47	0,52	1,47	1,08	2,56	1,65	1,58	24,57
	F	2	9	14	13	38	1,08	1,26	1,59	1,39	1,40	1,39	21,02
IIId2. Gliomes mixtes	M+F	4	50	74	53	181	1,06	3,41	4,10	2,77	3,25	3,26	49,05
	M	1	23	33	23	80	0,52	3,06	3,57	2,35	2,81	2,82	42,38
	F	3	27	41	30	101	1,63	3,77	4,65	3,21	3,72	3,73	56,05
IIId3. Tumeurs gliales neuroépendymales d'origine incertaine	M+F	0	1	2	0	3	0,00	0,07	0,11	0,00	0,05	0,06	0,83
	M	0	0	1	0	1	0,00	0,00	0,11	0,00	0,04	0,03	0,54
	F	0	1	1	0	2	0,00	0,14	0,11	0,00	0,07	0,08	1,13

Diagnostic	Sexe	Nombre de cas					Incidence par âge				Incidence		
		< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans	< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	brute	standardisée	cumulée
IIIe. Autres tumeurs du système nerveux central	M+F	18	65	109	128	320	4,76	4,43	6,04	6,70	5,75	5,63	86,15
	M	15	32	66	68	181	7,75	4,26	7,14	6,95	6,36	6,24	95,26
	F	3	33	43	60	139	1,63	4,61	4,88	6,43	5,12	4,99	76,60
IIIe1. Adénomes et carcinomes hypophysaires	M+F	0	0	2	5	7	0,00	0,00	0,11	0,26	0,13	0,11	1,86
	M	0	0	1	2	3	0,00	0,00	0,11	0,20	0,11	0,09	1,56
	F	0	0	1	3	4	0,00	0,00	0,11	0,32	0,15	0,13	2,17
IIIe2. Crâniopharyngiomes	M+F	3	23	43	27	96	0,79	1,57	2,38	1,41	1,73	1,73	26,04
	M	2	14	22	16	54	1,03	1,86	2,38	1,64	1,90	1,90	28,57
	F	1	9	21	11	42	0,54	1,26	2,38	1,18	1,55	1,54	23,38
IIIe3. Tumeurs parenchymateuses pinéales	M+F	3	3	3	3	12	0,79	0,20	0,17	0,16	0,22	0,22	3,23
	M	3	1	1	0	5	1,55	0,13	0,11	0,00	0,18	0,20	2,62
	F	0	2	2	3	7	0,00	0,28	0,23	0,32	0,26	0,25	3,86
IIIe4. Tumeurs neurogliales mixtes	M+F	12	33	52	75	172	3,17	2,25	2,88	3,92	3,09	3,01	46,19
	M	10	15	39	39	103	5,17	2,00	4,22	3,99	3,62	3,54	54,19
	F	2	18	13	36	69	1,08	2,52	1,48	3,86	2,54	2,46	37,80
IIIe5. Méningiomes	M+F	0	6	9	18	33	0,00	0,41	0,50	0,94	0,59	0,56	8,84
	M	0	2	3	11	16	0,00	0,27	0,32	1,12	0,56	0,51	8,31
	F	0	4	6	7	17	0,00	0,56	0,68	0,75	0,63	0,61	9,39
III f. Tumeurs du système nerveux central non précisées	M+F	6	7	8	11	32	1,59	0,48	0,44	0,58	0,58	0,58	8,59
	M	3	3	3	7	16	1,55	0,40	0,32	0,72	0,56	0,56	8,35
	F	3	4	5	4	16	1,63	0,56	0,57	0,43	0,59	0,61	8,84
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	M+F	284	318	82	31	715	75,12	21,69	4,54	1,62	12,86	14,47	192,68
	M	148	158	39	16	361	76,48	21,05	4,22	1,64	12,68	14,27	189,94
	F	136	160	43	15	354	73,69	22,36	4,88	1,61	13,04	14,67	195,56
IVa. Neuroblastomes et ganglioneuroblastomes	M+F	284	316	79	24	703	75,12	21,55	4,38	1,26	12,64	14,27	189,48
	M	148	156	37	14	355	76,48	20,78	4,00	1,43	12,47	14,06	186,77
	F	136	160	42	10	348	73,69	22,36	4,77	1,07	12,82	14,48	192,31
IVb. Autres tumeurs du système nerveux sympathique	M+F	0	2	3	7	12	0,00	0,14	0,17	0,37	0,22	0,20	3,21
	M	0	2	2	2	6	0,00	0,27	0,22	0,20	0,21	0,21	3,17
	F	0	0	1	5	6	0,00	0,00	0,11	0,54	0,22	0,19	3,24
V. Rétinoblastomes	M+F	110	121	10	3	244	29,09	8,25	0,55	0,16	4,39	5,03	65,66
	M	57	54	3	1	115	29,46	7,19	0,32	0,10	4,04	4,64	60,36
	F	53	67	7	2	129	28,72	9,36	0,79	0,21	4,75	5,44	71,21
VI. Tumeurs rénales	M+F	77	297	83	22	479	20,37	20,26	4,60	1,15	8,61	9,67	130,13
	M	38	145	38	15	236	19,64	19,32	4,11	1,53	8,29	9,27	125,12
	F	39	152	45	7	243	21,13	21,24	5,11	0,75	8,95	10,08	135,38

Diagnostic	Sexe	Nombre de cas					Incidence par âge				Incidence		
		< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans	< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	brute	standardisée	cumulée
Vla. Néphroblastomes et autres tumeurs non épithéliales	M+F	77	296	74	11	458	20,37	20,19	4,10	0,58	8,23	9,32	124,48
	M	38	145	33	6	222	19,64	19,32	3,57	0,61	7,80	8,83	117,82
	F	39	151	41	5	236	21,13	21,10	4,65	0,54	8,69	9,83	131,48
Vla1. Néphroblastomes	M+F	70	285	71	8	434	18,51	19,44	3,93	0,42	7,80	8,84	118,02
	M	32	140	31	4	207	16,54	18,65	3,35	0,41	7,27	8,26	109,95
	F	38	145	40	4	227	20,59	20,26	4,54	0,43	8,36	9,46	126,48
Vla2. Tumeurs rénales rhabdoïdes	M+F	3	3	1	0	7	0,79	0,20	0,06	0,00	0,13	0,14	1,89
	M	2	1	1	0	4	1,03	0,13	0,11	0,00	0,14	0,16	2,11
	F	1	2	0	0	3	0,54	0,28	0,00	0,00	0,11	0,13	1,66
Vla3. Sarcomes rénaux	M+F	4	8	2	2	16	1,06	0,55	0,11	0,10	0,29	0,32	4,32
	M	4	4	1	1	10	2,07	0,53	0,11	0,10	0,35	0,39	5,25
	F	0	4	1	1	6	0,00	0,56	0,11	0,11	0,22	0,24	3,34
Vla4. pPNET rénales	M+F	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,05	0,02	0,02	0,26
	M	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,10	0,04	0,03	0,51
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Vlb. Carcinomes rénaux	M+F	0	1	9	11	21	0,00	0,07	0,50	0,58	0,38	0,35	5,64
	M	0	0	5	9	14	0,00	0,00	0,54	0,92	0,49	0,44	7,31
	F	0	1	4	2	7	0,00	0,14	0,45	0,21	0,26	0,25	3,90
Vlc. Tumeurs rénales non précisées	M+F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
VII. Tumeurs hépatiques	M+F	16	37	6	11	70	4,23	2,52	0,33	0,58	1,26	1,38	18,86
	M	9	21	4	8	42	4,65	2,80	0,43	0,82	1,48	1,60	22,09
	F	7	16	2	3	28	3,79	2,24	0,23	0,32	1,03	1,15	15,48
VIIa. Hépatoblastomes	M+F	16	36	4	3	59	4,23	2,46	0,22	0,16	1,06	1,20	15,94
	M	9	20	3	3	35	4,65	2,66	0,32	0,31	1,23	1,38	18,46
	F	7	16	1	0	24	3,79	2,24	0,11	0,00	0,88	1,02	13,30
VIIb. Carcinomes hépatiques	M+F	0	1	2	8	11	0,00	0,07	0,11	0,42	0,20	0,18	2,92
	M	0	1	1	5	7	0,00	0,13	0,11	0,51	0,25	0,22	3,63
	F	0	0	1	3	4	0,00	0,00	0,11	0,32	0,15	0,13	2,17
VIIc. Tumeurs hépatiques non précisées	M+F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
VIII. Tumeurs malignes osseuses	M+F	2	28	114	263	407	0,53	1,91	6,31	13,76	7,32	6,66	108,52
	M	2	18	68	143	231	1,03	2,40	7,36	14,62	8,11	7,44	120,51
	F	0	10	46	120	176	0,00	1,40	5,22	12,85	6,48	5,85	95,95
VIIIa. Ostéosarcomes	M+F	1	7	48	147	203	0,26	0,48	2,66	7,69	3,65	3,26	53,91
	M	1	4	24	79	108	0,52	0,53	2,60	8,08	3,79	3,39	56,02
	F	0	3	24	68	95	0,00	0,42	2,72	7,28	3,50	3,12	51,71

Diagnostic	Sexe	Nombre de cas					Incidence par âge				Incidence		
		< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans	< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	brute	standardisée	cumulée
VIIIb. Chondrosarcomes	M+F	0	1	1	9	11	0,00	0,07	0,06	0,47	0,20	0,18	2,90
	M	0	1	1	5	7	0,00	0,13	0,11	0,51	0,25	0,22	3,63
	F	0	0	0	4	4	0,00	0,00	0,00	0,43	0,15	0,12	2,14
VIIIc. Tumeurs d'Ewing	M+F	1	19	60	89	169	0,26	1,30	3,32	4,66	3,04	2,85	45,34
	M	1	12	40	50	103	0,52	1,60	4,33	5,11	3,62	3,42	54,11
	F	0	7	20	39	66	0,00	0,98	2,27	4,18	2,43	2,25	36,15
VIId. Autres tumeurs malignes osseuses	M+F	0	1	5	13	19	0,00	0,07	0,28	0,68	0,34	0,31	5,06
	M	0	1	3	5	9	0,00	0,13	0,32	0,51	0,32	0,29	4,71
	F	0	0	2	8	10	0,00	0,00	0,23	0,86	0,37	0,32	5,42
VIId1. Tumeurs fibreuses malignes osseuses	M+F	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,05	0,02	0,02	0,26
	M	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,10	0,04	0,03	0,51
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
VIId2. Chordomes	M+F	0	1	4	10	15	0,00	0,07	0,22	0,52	0,27	0,24	4,00
	M	0	1	3	4	8	0,00	0,13	0,32	0,41	0,28	0,26	4,20
	F	0	0	1	6	7	0,00	0,00	0,11	0,64	0,26	0,22	3,78
VIId3. Tumeurs malignes odontogéniques	M+F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
VIId4. Autres tumeurs malignes osseuses	M+F	0	0	1	2	3	0,00	0,00	0,06	0,10	0,05	0,05	0,80
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	1	2	3	0,00	0,00	0,11	0,21	0,11	0,10	1,64
VIIIe. Tumeurs malignes osseuses non précisées	M+F	0	0	0	5	5	0,00	0,00	0,00	0,26	0,09	0,08	1,31
	M	0	0	0	4	4	0,00	0,00	0,00	0,41	0,14	0,12	2,04
	F	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,11	0,04	0,03	0,54
IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux	M+F	49	166	146	165	526	12,96	11,32	8,09	8,63	9,46	9,62	141,83
	M	31	106	85	88	310	16,02	14,12	9,20	9,00	10,89	11,19	163,46
	F	18	60	61	77	216	9,75	8,38	6,92	8,25	7,96	7,98	119,14
IXa. Rhabdomyosarcomes	M+F	17	125	94	52	288	4,50	8,52	5,21	2,72	5,18	5,46	78,23
	M	12	81	59	29	181	6,20	10,79	6,38	2,97	6,36	6,74	96,10
	F	5	44	35	23	107	2,71	6,15	3,97	2,46	3,94	4,11	59,48
IXb. Fibrosarcomes, tumeurs des gaines des nerfs périphériques et autres tumeurs fibreuses	M+F	17	5	3	14	39	4,50	0,34	0,17	0,73	0,70	0,72	10,35
	M	11	4	2	8	25	5,68	0,53	0,22	0,82	0,88	0,91	12,99
	F	6	1	1	6	14	3,25	0,14	0,11	0,64	0,52	0,52	7,59
IXb1. Tumeurs fibroblastiques ou myofibroblastiques	M+F	16	4	1	5	26	0,27	0,06	0,26	0,47	0,51	0,51	6,91
	M	10	3	0	4	17	5,17	0,40	0,00	0,41	0,60	0,64	8,81
	F	6	1	1	1	9	3,25	0,14	0,11	0,11	0,33	0,36	4,91
IXb2. Tumeurs des gaines des nerfs	M+F	1	1	2	9	13	0,26	0,07	0,11	0,47	0,23	0,21	3,44
	M	1	1	2	4	8	0,52	0,13	0,22	0,41	0,28	0,27	4,18
	F	0	0	0	5	5	0,00	0,00	0,00	0,54	0,18	0,16	2,68

Diagnostic	Sexe	Nombre de cas					Incidence par âge				Incidence		
		< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans	< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	brute	standardisée	cumulée
IXb3. Autres tumeurs fibreuses	M+F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
IXc. Sarcome de Kaposi	M+F	1	1	1	0	3	0,26	0,07	0,06	0,00	0,05	0,06	0,81
	M	0	1	1	0	2	0,00	0,13	0,11	0,00	0,07	0,08	1,07
	F	1	0	0	0	1	0,54	0,00	0,00	0,00	0,04	0,04	0,54
IXd. Autres sarcomes des tissus mous	M+F	11	27	37	81	156	2,91	1,84	2,05	4,24	2,80	2,69	41,71
	M	7	15	17	45	84	3,62	2,00	1,84	4,60	2,95	2,83	43,81
	F	4	12	20	36	72	2,17	1,68	2,27	3,86	2,65	2,54	39,50
IXd1-2. Tumeurs d'Ewing et pPNET des tissus mous	M+F	4	13	12	33	62	1,06	0,89	0,66	1,73	1,11	1,07	16,56
	M	3	6	5	17	31	1,55	0,80	0,54	1,74	1,09	1,05	16,14
	F	1	7	7	16	31	0,54	0,98	0,79	1,71	1,14	1,10	16,99
IXd3. Tumeurs rhabdoïdes extra-rénales	M+F	2	3	4	1	10	0,53	0,20	0,22	0,05	0,18	0,19	2,72
	M	2	3	2	0	7	1,03	0,40	0,22	0,00	0,25	0,27	3,71
	F	0	0	2	1	3	0,00	0,00	0,23	0,11	0,11	0,10	1,67
IXd4. Liposarcomes	M+F	1	0	0	2	3	0,26	0,00	0,00	0,10	0,05	0,05	0,79
	M	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,10	0,04	0,03	0,51
	F	1	0	0	1	2	0,54	0,00	0,00	0,11	0,07	0,07	1,08
IXd5. Tumeurs fibro-histiocytaires	M+F	2	2	4	9	17	0,53	0,14	0,22	0,47	0,31	0,29	4,54
	M	1	2	1	2	6	0,52	0,27	0,11	0,20	0,21	0,22	3,15
	F	1	0	3	7	11	0,54	0,00	0,34	0,75	0,41	0,37	5,99
IXd6. Léiomyosarcomes	M+F	0	3	1	2	6	0,00	0,20	0,06	0,10	0,11	0,11	1,62
	M	0	2	1	2	5	0,00	0,27	0,11	0,20	0,18	0,18	2,63
	F	0	1	0	0	1	0,00	0,14	0,00	0,00	0,04	0,04	0,56
IXd7. Sarcomes synoviaux	M+F	2	1	11	26	40	0,53	0,07	0,61	1,36	0,72	0,65	10,65
	M	1	1	6	16	24	0,52	0,13	0,65	1,64	0,84	0,77	12,47
	F	1	0	5	10	16	0,54	0,00	0,57	1,07	0,59	0,54	8,73
IXd8. Sarcomes des vaisseaux sanguins	M+F	0	2	0	1	3	0,00	0,14	0,00	0,05	0,05	0,06	0,81
	M	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,10	0,04	0,03	0,51
	F	0	2	0	0	2	0,00	0,28	0,00	0,00	0,07	0,09	1,12
IXd9. Ostéosarcomes et chondrosarcomes extra-osseux	M+F	0	0	1	2	3	0,00	0,00	0,06	0,10	0,05	0,05	0,80
	M	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,10	0,04	0,03	0,51
	F	0	0	1	1	2	0,00	0,00	0,11	0,11	0,07	0,07	1,10
IXd10. Sarcomes alvéolaires	M+F	0	0	1	0	1	0,00	0,00	0,06	0,00	0,02	0,02	0,28
	M	0	0	1	0	1	0,00	0,00	0,11	0,00	0,04	0,03	0,54
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
IXd11. Autres sarcomes des tissus mous	M+F	0	3	3	5	11	0,00	0,20	0,17	0,26	0,20	0,19	2,96
	M	0	1	1	5	7	0,00	0,13	0,11	0,51	0,25	0,22	3,63
	F	0	2	2	0	4	0,00	0,28	0,23	0,00	0,15	0,16	2,25



Diagnostic	Sexe	Nombre de cas					Incidence par âge				Incidence		
		< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans	< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	brute	standardisée	cumulée
IXe. Sarcomes des tissus mous non précisés	M+F	3	8	11	18	40	0,79	0,55	0,61	0,94	0,72	0,70	10,73
	M	1	5	6	6	18	0,52	0,67	0,65	0,61	0,63	0,63	9,49
	F	2	3	5	12	22	1,08	0,42	0,57	1,29	0,81	0,77	12,02
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	M+F	79	71	48	131	329	20,90	4,84	2,66	6,85	5,92	5,96	87,82
	M	44	31	11	59	145	22,74	4,13	1,19	6,03	5,09	5,17	75,37
	F	35	40	37	72	184	18,96	5,59	4,20	7,71	6,78	6,79	100,87
Xa. Tumeurs germinales du système nerveux central (SNC)	M+F	9	22	26	62	119	2,38	1,50	1,44	3,24	2,14	2,05	31,80
	M	7	13	10	43	73	3,62	1,73	1,08	4,40	2,56	2,44	37,94
	F	2	9	16	19	46	1,08	1,26	1,82	2,03	1,69	1,65	25,37
Xa1. Germinomes du SNC	M+F	0	1	10	38	49	0,00	0,07	0,55	1,99	0,88	0,78	12,98
	M	0	1	5	27	33	0,00	0,13	0,54	2,76	1,16	1,02	17,04
	F	0	0	5	11	16	0,00	0,00	0,57	1,18	0,59	0,53	8,73
Xa2. Tératomes du SNC	M+F	8	17	5	9	39	2,12	1,16	0,28	0,47	0,70	0,75	10,49
	M	6	9	2	6	23	3,10	1,20	0,22	0,61	0,81	0,86	12,05
	F	2	8	3	3	16	1,08	1,12	0,34	0,32	0,59	0,63	8,86
Xa3. Carcinomes embryonnaires du SNC	M+F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Xa4. Tumeurs vitellines du SNC	M+F	1	1	3	1	6	0,26	0,07	0,17	0,05	0,11	0,11	1,63
	M	1	1	1	1	4	0,52	0,13	0,11	0,10	0,14	0,15	2,10
	F	0	0	2	0	2	0,00	0,00	0,23	0,00	0,07	0,07	1,13
Xa5. Choriocarcinomes du SNC	M+F	0	1	2	4	7	0,00	0,07	0,11	0,21	0,13	0,12	1,87
	M	0	1	1	2	4	0,00	0,13	0,11	0,20	0,14	0,14	2,10
	F	0	0	1	2	3	0,00	0,00	0,11	0,21	0,11	0,10	1,64
Xa6. Tumeurs germinales mixtes du SNC	M+F	0	2	6	10	18	0,00	0,14	0,33	0,52	0,32	0,30	4,82
	M	0	1	1	7	9	0,00	0,13	0,11	0,72	0,32	0,28	4,65
	F	0	1	5	3	9	0,00	0,14	0,57	0,32	0,33	0,32	5,00
Xb. Tumeurs germinales malignes extra-gonadiques (extraG) et extra-crâniennes (extraC)	M+F	51	28	1	5	85	13,49	1,91	0,06	0,26	1,53	1,73	22,71
	M	19	2	1	3	25	9,82	0,27	0,11	0,31	0,88	0,97	12,96
	F	32	26	0	2	60	17,34	3,63	0,00	0,21	2,21	2,53	32,94
Xb1. Germinomes malins extraG et extraC	M+F	0	1	0	0	1	0,00	0,07	0,00	0,00	0,02	0,02	0,27
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	1	0	0	1	0,00	0,14	0,00	0,00	0,04	0,04	0,56
Xb2. Tératomes malins extraG et extraC	M+F	32	4	1	1	38	8,46	0,27	0,06	0,05	0,68	0,77	10,09
	M	11	0	1	1	13	5,68	0,00	0,11	0,10	0,46	0,50	6,74
	F	21	4	0	0	25	11,38	0,56	0,00	0,00	0,92	1,05	13,61
Xb3. Carcinomes embryonnaires malins extraG et extraC	M+F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Xb4. Tumeurs vitellines malignes extraG et extraC	M+F	9	18	0	1	28	2,38	1,23	0,00	0,05	0,50	0,58	7,55
	M	2	2	0	0	4	1,03	0,27	0,00	0,00	0,14	0,16	2,10
	F	7	16	0	1	24	3,79	2,24	0,00	0,11	0,88	1,02	13,27

Diagnostic	Sexe	Nombre de cas					Incidence par âge				Incidence		
		< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans	< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	brute	standardisée	cumulée
Xb5. Choriocarcinomes malins extraG et extraC	M+F	4	0	0	0	4	1,06	0,00	0,00	0,00	0,07	0,08	1,06
	M	2	0	0	0	2	1,03	0,00	0,00	0,00	0,07	0,08	1,03
	F	2	0	0	0	2	1,08	0,00	0,00	0,00	0,07	0,08	1,08
Xb6. Tumeurs germinales mixtes extraG et extraC	M+F	6	5	0	3	14	1,59	0,34	0,00	0,16	0,25	0,27	3,74
	M	4	0	0	2	6	2,07	0,00	0,00	0,20	0,21	0,22	3,09
	F	2	5	0	1	8	1,08	0,70	0,00	0,11	0,29	0,33	4,41
Xc. Tumeurs germinales malignes gonadiques	M+F	19	20	19	57	115	5,03	1,36	1,05	2,98	2,07	2,02	30,65
	M	18	15	0	13	46	9,30	2,00	0,00	1,33	1,62	1,72	23,94
	F	1	5	19	44	69	0,54	0,70	2,16	4,71	2,54	2,32	37,68
Xc1. Germinomes malins gonadiques	M+F	0	0	1	21	22	0,00	0,00	0,06	1,10	0,40	0,34	5,77
	M	0	0	0	3	3	0,00	0,00	0,00	0,31	0,11	0,09	1,53
	F	0	0	1	18	19	0,00	0,00	0,11	1,93	0,70	0,60	10,21
Xc2. Tératomes malins gonadiques	M+F	9	1	8	11	29	2,38	0,07	0,44	0,58	0,52	0,52	7,75
	M	9	0	0	0	9	4,65	0,00	0,00	0,00	0,32	0,36	4,65
	F	0	1	8	11	20	0,00	0,14	0,91	1,18	0,74	0,68	10,99
Xc3. Carcinomes embryonnaires malins gonadiques	M+F	0	0	0	2	2	0,00	0,00	0,00	0,10	0,04	0,03	0,52
	M	0	0	0	2	2	0,00	0,00	0,00	0,20	0,07	0,06	1,02
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Xc4. Tumeurs vitellines malignes gonadiques	M+F	3	12	3	5	23	0,79	0,82	0,17	0,26	0,41	0,44	6,21
	M	3	12	0	0	15	1,55	1,60	0,00	0,00	0,53	0,62	7,94
	F	0	0	3	5	8	0,00	0,00	0,34	0,54	0,29	0,27	4,38
Xc5. Choriocarcinomes malins gonadiques	M+F	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,05	0,02	0,02	0,26
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,11	0,04	0,03	0,54
Xc6. Tumeurs germinales mixtes malignes gonadiques	M+F	7	7	7	17	38	1,85	0,48	0,39	0,89	0,68	0,67	10,15
	M	6	3	0	8	17	3,10	0,40	0,00	0,82	0,60	0,60	8,79
	F	1	4	7	9	21	0,54	0,56	0,79	0,96	0,77	0,75	11,57
Xd. Carcinomes gonadiques	M+F	0	0	0	5	5	0,00	0,00	0,00	0,26	0,09	0,08	1,31
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	0	5	5	0,00	0,00	0,00	0,54	0,18	0,16	2,68
Xe. Autres tumeurs gonadiques ou non précisées	M+F	0	1	2	2	5	0,00	0,07	0,11	0,10	0,09	0,09	1,35
	M	0	1	0	0	1	0,00	0,13	0,00	0,00	0,04	0,04	0,53
	F	0	0	2	2	4	0,00	0,00	0,23	0,21	0,15	0,14	2,21



Diagnostic	Sexe	Nombre de cas					Incidence par âge				Incidence		
		< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	0-14 ans	< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	brute	standardisée	cumulée
XI f7. Carcinomes du col de l'utérus	M+F	0	0	1	0	1	0,00	0,00	0,06	0,00	0,02	0,02	0,28
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	1	0	1	0,00	0,00	0,11	0,00	0,04	0,04	0,57
XI f8. Carcinomes de la vessie	M+F	0	0	1	4	5	0,00	0,00	0,06	0,21	0,09	0,08	1,32
	M	0	0	0	2	2	0,00	0,00	0,00	0,20	0,07	0,06	1,02
	F	0	0	1	2	3	0,00	0,00	0,11	0,21	0,11	0,10	1,64
XI f9. Carcinomes oculaires	M+F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
XI f10. Carcinomes d'autres sites précisés	M+F	0	0	3	12	15	0,00	0,00	0,17	0,63	0,27	0,24	3,97
	M	0	0	2	5	7	0,00	0,00	0,22	0,51	0,25	0,22	3,64
	F	0	0	1	7	8	0,00	0,00	0,11	0,75	0,29	0,25	4,32
XI f11. Carcinomes d'autres sites non précisés	M+F	0	0	0	2	2	0,00	0,00	0,00	0,10	0,04	0,03	0,52
	M	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,10	0,04	0,03	0,51
	F	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,11	0,04	0,03	0,54
XII. Autres tumeurs malignes	M+F	1	8	2	7	18	0,26	0,55	0,11	0,37	0,32	0,33	4,83
	M	1	6	0	3	10	0,52	0,80	0,00	0,31	0,35	0,38	5,25
	F	0	2	2	4	8	0,00	0,28	0,23	0,43	0,29	0,28	4,39
XII a. Autres tumeurs malignes précisées	M+F	0	4	1	7	12	0,00	0,27	0,06	0,37	0,22	0,21	3,20
	M	0	2	0	3	5	0,00	0,27	0,00	0,31	0,18	0,17	2,60
	F	0	2	1	4	7	0,00	0,28	0,11	0,43	0,26	0,25	3,83
XII a1. Tumeurs stromales gastro-intestinales	M+F	0	0	1	2	3	0,00	0,00	0,06	0,10	0,05	0,05	0,80
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	1	2	3	0,00	0,00	0,11	0,21	0,11	0,10	1,64
XII a2. Pancréatoblastomes	M+F	0	1	0	3	4	0,00	0,07	0,00	0,16	0,07	0,07	1,06
	M	0	1	0	2	3	0,00	0,13	0,00	0,20	0,11	0,10	1,56
	F	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,11	0,04	0,03	0,54
XII a3. Blastomes pulmonaires et pleuro-pulmonaires	M+F	0	3	0	1	4	0,00	0,20	0,00	0,05	0,07	0,08	1,08
	M	0	1	0	1	2	0,00	0,13	0,00	0,10	0,07	0,07	1,04
	F	0	2	0	0	2	0,00	0,28	0,00	0,00	0,07	0,09	1,12
XII a4. Tumeurs stromales mixtes ou composites	M+F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
XII a5. Mésothéliomes	M+F	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,05	0,02	0,02	0,26
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	0	1	1	0,00	0,00	0,00	0,11	0,04	0,03	0,54
XII a6. Autres tumeurs malignes précisées	M+F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	M	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	F	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
XII b. Autres tumeurs malignes non précisées	M+F	1	4	1	0	6	0,26	0,27	0,06	0,00	0,11	0,12	1,63
	M	1	4	0	0	5	0,52	0,53	0,00	0,00	0,18	0,21	2,65
	F	0	0	1	0	1	0,00	0,00	0,11	0,00	0,04	0,04	0,57

# Les hémopathies malignes

A. Guyot-Goubin et J. Clavel

Les hémopathies malignes représentent environ 40 % de la totalité des cancers avant l'âge de 15 ans. L'ICCC (3) individualise deux groupes : « les leucémies et syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques », d'une part, et « les lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux », d'autre part. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) lymphoblastiques sont actuellement considérés comme des présentations différentes d'une même maladie (classification OMS 2000), et le classement en LAL ou LNH est basé sur le degré d'envahissement médullaire. En France, le consensus des registres de Francim est de classer en LAL les LNH dont le myélogramme montre un envahissement médullaire de 20 % ou plus.

## Les leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques

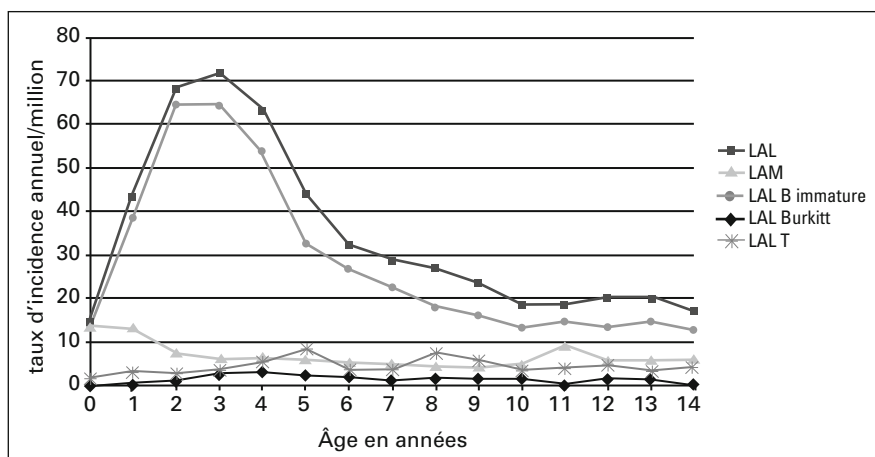
Très majoritairement, les leucémies se développent aux dépens des précurseurs des lignées lymphoïdes (tableau I). D'après les données du RNHE, l'incidence brute annuelle de ce groupe diagnostique est de 43,8 cas par million d'enfants, ce qui représente entre 450 et 500 nouveaux cas chaque année. Il s'agit presque uniquement de leucémies aiguës. Les leucémies lymphoïdes chroniques ne se voient pas chez l'enfant et les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et les leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC) sont extrêmement rares (0,6 et 0,7 cas par million par an).

Les LAL représentent environ 80 % des cas de leucémie aiguë, et plus de 80 % d'entre elles sont des LAL B dites communes, dont les cellules affichent les marqueurs des étapes précoces de la différenciation B (tableau IV). La distribution des LAL B décrit un pic maximum vers l'âge de 2-3 ans, plus marqué chez les garçons que chez les filles, et encore nettement visible un peu après 6 ans. Le pic ne concerne que les LAL B communes (fig. 3). Le sex ratio est de 1,2 garçons pour 1 fille.

**Tableau IV** – Répartition des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, 2000-2004).

Type	Nombre	%
B immatures (LAL pro-B, communes et pré-B)	1 548	82,3
B matures	82	4,4
T	232	12,3
SAI*	20	1,0
Total	1 882	100,0

\* Sans autre indication

**Fig. 3** - Incidence des leucémies aiguës selon l'âge en France (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, 2000-2004).

Les LAL T et les LAL de type Burkitt constituent respectivement 12 % et 4 % des LAL. Au contraire des LAL communes, leur incidence varie peu avec l'âge. Les garçons sont plus atteints que les filles, avec un sex ratio respectivement de 2,9 et 3,6.

L'incidence des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) est plus élevée chez les enfants de moins d'un an, puis elle diminue nettement et varie peu à partir de 5 ans. Les LAM sont le plus souvent de type myéloblastique M1/M2 ou monocyttaire M4/M5. Environ 10 % des LAM sont promyélocytaires (M3) ou mégacaryoblastiques (M7). Les LAM de type M0 (indifférenciée) ou M6 (érythroblastiques) sont beaucoup plus rares (environ 2 à 3 cas par an chacun en France) (tableau V).

Les LMC représentent près de 90 % des syndromes myéloprolifératifs chroniques. Les 38 LMC diagnostiquées en France sur la période 2000-2004 présentaient toutes un chromosome Philadelphie correspondant à la translocation  $t(9;22)(q34;q11)$ . Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont très rares chez l'enfant. Leur incidence, de 0,5 cas par million par an, ne varie pas en fonction de l'âge, et leur sex ratio est de 1,4 garçons pour 1 fille.

**Tableau V** – Répartition des types cytologiques des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, 2000-2004).

Type cytologique	Nombre	%
LAM M0	13	3,3
LAM M1	30	7,6
LAM M2	91	23,2
LAM M3	38	9,7
LAM M4	40	10,2
LAM M5	95	24,2
LAM M6	9	2,3
LAM M7	38	9,7
LAM SAI*	39	9,9
Total	393	100,0

La trisomie 21 étant un facteur de risque majeur de leucémie aiguë, elle se retrouve chez environ 2 % des cas enregistrés (les leucémies transitoires néonatales ne sont pas incluses). D'après les données 2000-2004 du RNHE, les cas de LAL avec une trisomie 21 sont pratiquement toutes des LAL B communes, pour plus de 60 % diagnostiquées avant l'âge de 5 ans (tableau VI). Les LAM associées à une trisomie 21 représentent environ 3 % des LAM et la quasi-totalité d'entre elles survient avant l'âge de 3 ans. Ces LAM sont de type LAM7 dans plus de 60 % des cas, et 22 % des LAM7 sont associées à une trisomie 21.

Les leucémies secondaires, survenant après traitement d'un premier cancer, représentent 0,5 % des cas de leucémies et de SMD ; il s'agit en grande majorité de LAM.

**Tableau VI** – Répartition des cas de trisomie 21 selon le type de leucémie et l'âge (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, 2000-2004).

Tranches d'âge	LAL B commune		LAM 7		Autres LAM	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
< 1 an	0	0	2	17	2	5
1-4 ans	12	1	6	26	2	2
5-9 ans	5	1	0	0	0	0
10-14 ans	10	4	0	0	1	1
Total	27	2	8	22	5	1

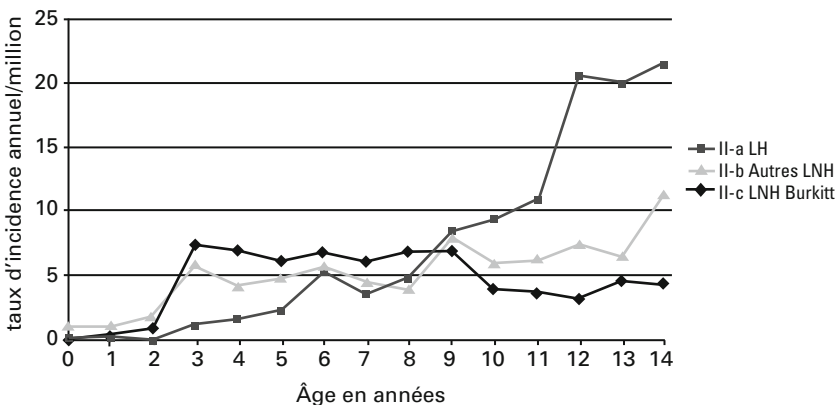
## Comparaison avec les données internationales

L'incidence standardisée des leucémies en France (45,9 cas par million d'enfants de 0 à 14 ans par an) est proche de l'incidence européenne moyenne (44,8 cas par million par an) (4) et de celle des États-Unis (47,8 cas par million par an) (5). L'incidence des LAL est en règle plus élevée dans les pays industrialisés. En Europe, elle est plus faible dans les pays de l'Est, avec un pic d'incidence vers 2-3 ans moins prononcé, mais cette différence tend à s'amoin-drir. Des taux d'incidence très bas sont aussi observés en Afrique pour les LAL (6), probablement pas uniquement du fait d'un sous-enregistrement ou de

causes concurrentes de décès, et le pic d'incidence y est particulièrement peu marqué. Aux États-Unis, le taux d'incidence des LAL est nettement moins élevé chez les noirs que chez les blancs (5). Au début des années 1990, l'incidence de LAL était également plus faible dans les pays asiatiques que dans les pays occidentaux, et l'incidence des LAM, moins variable toutefois que celle des LAL, était plus élevée chez les maoris de Nouvelle-Zélande et les Hawaïens.

## Les lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux

L'incidence annuelle des lymphomes de Hodgkin (LH) est d'environ 7 cas par million d'enfants d'après les données du RNHE (tableau I). Moins de 3 % des cas surviennent avant l'âge de 5 ans et l'incidence augmente fortement avec l'âge (tableau III et fig. 4). Le sex ratio, très élevé avant 10 ans (4 garçons pour 1 fille), devient proche de 1 à 15 ans. La distribution des types histologiques diffère selon l'âge et le sexe (tableau VII). Les types scléronodulaires et à cellularité mixte représentent 75 % des LH. Leurs proportions s'inversent avec l'âge : la proportion de cas de LH scléronodulaires augmente, passant de 47 % chez les enfants de moins de 10 ans à 70 % chez les enfants de 10 à 14 ans, alors que celle des LH à cellularité mixte diminue, de 19 % chez les enfants de moins de 10 ans à 9 % chez ceux de 10 à 14 ans.



**Fig. 4** - Incidence des lymphomes selon l'âge en France (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, 2000-2004).

L'incidence annuelle des LNH est de l'ordre de 9 cas par million (tableau I), et nulle avant l'âge d'un an. Globalement, les lymphomes de Burkitt, qui impliquent des cellules B matures, représentent environ la moitié des LNH, et les lymphomes lymphoblastiques T et B, développés aux dépens des précur-



seurs des lymphocytes, représentent respectivement 17 % et 5 % des cas. Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules constituent 14 % des cas et les lymphomes diffus à grandes cellules 10 % des cas. Les autres types de lymphomes rencontrés chez l'adulte ne touchent pas l'enfant. Le lymphome de Burkitt est le type histologique le plus fréquent chez les enfants de 3 à 8 ans, mais son incidence diminue chez les enfants plus âgés, alors que celle des autres LNH continue de croître avec l'âge (fig. 4).

Tous les LNH prédominent chez les garçons, et tout particulièrement les lymphomes de Burkitt dont le sex ratio est de l'ordre de 5 garçons pour une fille.

Les histiocytoses langerhansiennes (LCH) disséminées représentent 95 % des cas de la catégorie des « néoplasmes réticulo-endothéliaux » de l'ICCC. Leur taux d'incidence annuel est de 0,6 cas par million par an. Plus de 90 % des cas surviennent avant l'âge de 5 ans, et environ la moitié avant l'âge d'un an. D'après les données du RNHE sur la période 2000-2004 (7), les LCH disséminées représentent 14 % de l'ensemble des LCH. Les formes unifocales (57 % des cas) et multifocales des LCH ne sont pas considérées par l'ICCC.

**Tableau VII** – Nombre de cas (N) de lymphomes hodgkiniens selon l'âge, le sexe et le type histologique ; taux d'incidence annuel brut (TI) et standardisé sur l'âge (ASR) par million (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, 2000-2004).

Type histologique	Sexe	1-4 ans		5-9 ans		10-14 ans		0-14 ans		
		N	TI	N	TI	N	TI	N	TI	ASR
Cellularité mixte	M	1	0,1	16	1,7	18	1,8	35	1,2	1,1
	F	1	0,1	1	0,1	12	1,3	14	0,5	0,5
	M+F	2	0,1	17	0,9	30	1,6	49	0,9	0,8
Poppema-Lennert	M	2	0,3	11	1,2	24	2,5	37	1,3	1,2
	F	0	0,0	3	0,3	5	1,5	8	0,3	0,3
	M+F	2	0,1	14	0,8	29	1,5	45	0,8	0,7
Scléro-nodulaire	M	6	0,8	30	3,2	94	9,6	130	4,6	4,1
	F	1	0,1	10	1,1	133	14,2	144	5,3	4,5
	M+F	7	0,5	40	2,2	227	11,9	274	4,9	4,3
Autres	M	0	0,0	15	1,6	14	1,4	29	1,0	0,9
	F	0	0,0	4	1,5	22	2,4	26	1,0	0,8
	M+F	0	0,0	19	1,1	36	1,9	55	1,0	0,9

## Comparaison avec les données internationales

L'incidence standardisée en France des lymphomes hodgkiniens (6,7 cas par million par an) et non hodgkiniens (10,3 par million par an) est comparable à l'incidence moyenne européenne (respectivement de 5,8 et 9,4 cas par million par an) (8, 9) et à l'incidence observée aux États-Unis (respectivement de 5,3 et 9,5 cas par million) (5). En Europe, les LH sont plus fréquents dans les pays de l'Est (8,0 cas par million par an), avec une plus forte proportion de formes

à cellularité mixte, alors que les LNH sont plus fréquents dans les régions du Sud de l'Europe (Italie, Espagne, Slovénie, Turquie). En dehors de l'Europe, on retrouvait au début des années 1990s des taux d'incidence annuels très élevés au Koweït (12,0 cas par million), au Costa Rica (10,8 cas par million) et au Brésil (8,7 cas par million) et, au contraire, des taux extrêmement faibles au Japon (0,7 cas par million) et dans les autres pays d'Asie (6). De telles variations peuvent difficilement s'expliquer par des différences de qualité de l'enregistrement ou par une hétérogénéité des règles de codage et de classification. L'évolution de l'incidence des LH en fonction de l'âge est variable selon les pays. Dans les pays industrialisés occidentaux, l'incidence augmente régulièrement de 0 à 15 ans, et poursuit son augmentation au-delà pour atteindre un pic chez l'adulte jeune, vers l'âge de 30 ans. En Amérique du Sud et au Moyen-Orient où le taux d'incidence est très élevé chez l'enfant, cette augmentation n'est pas visible. Ces différences traduisent les différences de statut des jeunes enfants vis-à-vis de l'infection par le virus Epstein Barr (EBV), à l'origine d'au moins une partie des cas, l'infection survenant plus tardivement dans les pays les plus développés. Le lymphome de Burkitt, quant à lui, est très fréquent en Afrique tropicale où le paludisme, endémique, favorise la lymphomagenèse par EBV (36,1 cas par million par an en Ouganda où cette tumeur a été originellement décrite ; 18,0 cas par million par an au Nigeria) (6). L'incidence des autres LNH est plus élevée dans les pays méditerranéens et faible au Japon.

Les études descriptives publiées sur les LCH sont peu nombreuses et portent sur un nombre de LCH tous types confondus d'une centaine de cas au maximum. Une étude suédoise a estimé l'incidence annuelle des LCH disséminées à 0,9 cas par million, mais cette estimation ne repose que sur 3 cas (10).

# Les tumeurs solides

E. Désandes et B. Lacour

## Les tumeurs du système nerveux central

Les tumeurs du système nerveux central (SNC) représentent à peu près 20 % de l'ensemble des cancers de l'enfant et constituent ainsi les tumeurs solides les plus fréquentes avant l'âge de 15 ans dans les pays industrialisés. Il s'agit d'un ensemble hétérogène de tumeurs bénignes et malignes issues de tissus différents, dont le point commun est de se développer dans le cerveau ou la moelle épinière. La classification des tumeurs du SNC (11), chez l'enfant comme chez l'adulte, est élaborée selon des critères histologiques, morphologiques (type cellulaire) et pronostiques (système de *grading*). En outre, chez l'enfant, les tumeurs du SNC sont décrites selon l'ICCC (3), dont elles constituent le groupe III « Tumeurs du SNC et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales », à l'exception des lymphomes, tumeurs mésoenchymateuses non méningothéliales et tumeurs germinales qui sont classés dans les groupes morphologiques correspondants (II, IX et X respectivement). Soulignons que dans le groupe III et le sous-groupe Xa, les tumeurs du SNC sont incluses quel que soit leur comportement (bénin ou malin).

Les tumeurs du SNC pédiatriques diffèrent de celles de l'adulte par leur morphologie et par leur topographie : chez l'enfant, il s'agit surtout de tumeurs sous-tentorielles plutôt bien différenciées, alors que chez l'adulte prédominent les gliomes de haut grade et les méningiomes. Chez l'enfant, les types histologiques les plus fréquents sont les astrocytomes (de 38 à 50 %), les tumeurs neuro-ectodermiques primitives centrales (cPNET) incluant les médulloblastomes (16 à 25 %) et les épendymomes (6 à 10 % des cas). Cinquante-sept pour cent des tumeurs du SNC sont malignes, 36 % sont des tumeurs d'évolution difficilement prévisible (astrocytomes pilocytiques dans plus de 71 % des cas) et 7 % sont des tumeurs bénignes (tumeurs neuro-épithéliales dysembryoplasiques [DNET] dans 60 % des cas).

En France, d'après les données du RNTSE, le taux d'incidence brut annuel des tumeurs du SNC est de 35,5 cas par million d'enfants (tableau I). Le sex

ratio est de 1,2 mais la prédominance masculine est plus marquée pour les médulloblastomes, les tumeurs des plexus choroïdes et les tumeurs neurogliales (DNET, gangliogliomes.....).

Trente-neuf pour cent des tumeurs du SNC sont diagnostiquées chez des enfants âgés de moins de 5 ans. La distribution selon l'âge diffère selon le groupe diagnostique : l'incidence des épendymomes et des tumeurs embryonnaires diminue progressivement avec l'âge, alors que celle des astrocytomes et des autres gliomes est plus stable, avec seulement un léger pic entre 2 et 7 ans (tableau III et fig. 5).

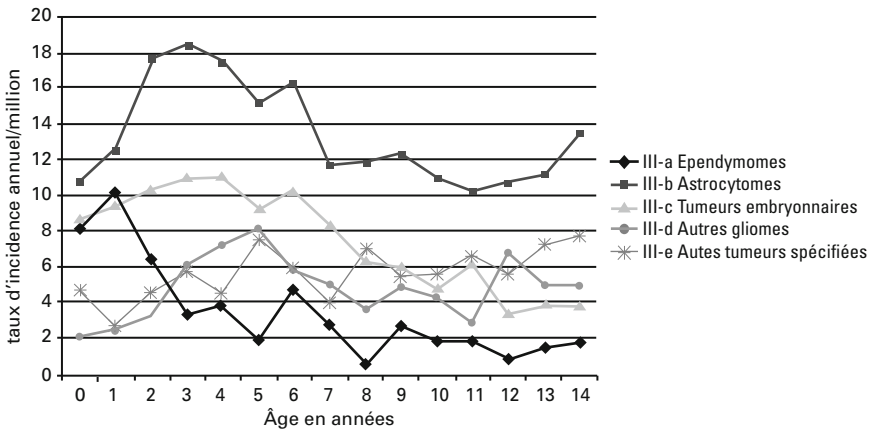


Fig. 5 - Incidence des tumeurs cérébrales selon l'âge en France (Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, 2000-2004).

## Comparaison avec les données internationales

L'incidence standardisée des tumeurs du SNC en France (36,2 cas par million par an) est comparable à celle observée dans toute l'Europe (29,9 cas par million par an) (12) et aux États-Unis (31,9 cas par million par an) (5). Les données 2000-2004 du RNTSE révèlent néanmoins une incidence un peu plus élevée que celle publiée par les registres pédiatriques régionaux français pour la période 1990-1999 : 36,2 versus 29,1 cas par million (13). Ceci peut être rapproché de l'augmentation d'incidence observée en Europe entre 1978 et 1997 (+ 1,7 % par an) (12) et aux États-Unis entre 1973 et 2003 (+ 1,3 % par an) (5). Elle peut être expliquée en partie par l'amélioration des techniques diagnostiques (14). Ainsi, l'incidence nettement plus élevée rapportée par les pays scandinaves, comportant une forte proportion de tumeurs non malignes, peut traduire le recours aux méthodes modernes d'imagerie diagnostique (tomodensitométrie et IRM). Néanmoins, on doit insister sur le rôle des différences de pratiques de codage et l'amélioration de l'enregistrement au cours du

temps, ainsi que les modifications de classification des tumeurs cérébrales (12). Les faibles taux d'incidence observés en Asie, en Amérique du Sud et surtout en Afrique sont certainement liés, au moins en partie, aux différences d'accès aux techniques diagnostiques et aux méthodes d'enregistrement.

## Les tumeurs du système nerveux sympathique

Les tumeurs du système nerveux sympathique (SNS) comportent deux sous-groupes :

- le sous-groupe IVa de l'ICCC (3), les plus fréquentes chez l'enfant, représentées par le neuroblastome (tumeur embryonnaire) et des tumeurs apparentées (ganglioneuroblastomes et ganglioneuromes). Ces tumeurs naissent à partir des cellules de la crête neurale qui colonisent les ganglions sympathiques et la médullosurrénale durant la vie fœtale et occupent le second rang des tumeurs solides de l'enfant, après les tumeurs du SNC. Elles sont caractérisées par une hétérogénéité clinique et biologique, avec des formes spontanément régressives chez le fœtus et le très jeune enfant, et au contraire des formes potentiellement agressives et/ou d'emblée disséminées chez l'enfant de plus d'un an ;
- le sous-groupe IVb comprend les phéochromocytomes, les paragangliomes et les esthésioneuroblastomes (localisés au niveau des fosses nasales), beaucoup plus rares.

En France, d'après les données du RNTSE, le taux d'incidence brut annuel des tumeurs du SNS est de 12,9 cas par million d'enfants (tableau I). Les garçons sont aussi souvent touchés que les filles (sex ratio = 1). Quatre vingt cinq pour cent des neuroblastomes sont observés avant l'âge de 5 ans (tableau III).

## Comparaison avec les données internationales

L'incidence standardisée des tumeurs du SNS est plus élevée en France (14,5 cas par million par an) que dans l'ensemble de l'Europe (10,9 cas par million par an) (15) et qu'aux États-Unis (9,8 cas par million par an) (5). La différence porte essentiellement sur l'incidence avant l'âge d'un an (73,7 cas par million par an en France pour environ 50 cas en Europe et aux États-Unis) et peut être due, en partie, aux variations d'enregistrement des neuroblastomes spontanément régressifs qui sont l'apanage du très jeune enfant. Une incidence de cet ordre a été observée dans les régions où des expériences de dépistage (dosages répétés des métabolites urinaires des catécholamines) ont été menées à partir des années 1990s (Allemagne, Japon, Nord de la Grande-Bretagne, Canada). Cette augmentation de l'incidence avant l'âge d'un an n'a néanmoins pas permis de diminuer celle des neuroblastomes des enfants plus âgés, ni de limiter les formes métastatiques et le taux de mortalité. Il a été démontré que

le dépistage aboutissait au sur-diagnostic de cas qui auraient spontanément régressé, ce qui a motivé son abandon en 1998.

L'incidence du neuroblastome est très faible en Afrique, (sous-diagnostic possible, mais aussi rôle de facteurs ethniques), comme le montrent les données du *SEER Program* (6).

Au cours du temps, l'incidence reste stable aux États-Unis entre 1973 et 2003 (5), tandis qu'elle augmente annuellement de 1,5 % en Europe entre 1978 et 1997 (15), plus particulièrement chez les enfants de moins d'un an (+ 2,3 % par an) et pour la tranche d'âge 1-4 ans (+ 1,6 % par an). Là encore, cette augmentation apparente s'explique par les actions de dépistage menées dans certains pays d'Europe, et plus généralement par un meilleur accès aux techniques de diagnostic, comme cela doit être le cas en France pour la période 2000-2004.

## Les rétinoblastomes

Le rétinoblastome est une tumeur embryonnaire de la rétine, survenant chez le très jeune enfant. Il est rare, représentant 3 à 4 % des cancers pédiatriques. Il constitue le groupe V de la classification ICCC (3).

Chaque année, en France, sont diagnostiqués environ 50 cas de rétinoblastomes, soit un taux d'incidence brut annuel de 4,8 par million d'enfants. D'après les données du RNTSE sur la période 2000-2004, le pourcentage de cas unilatéraux est de 68 %, l'âge médian étant de 2 ans ; le pourcentage de cas bilatéraux est de 32 % et l'âge médian est alors d'un an. Ces âges médians sont valables dans les pays garantissant l'accès rapide au diagnostic ; environ 45 % des rétinoblastomes apparaissent avant l'âge d'un an et 95 % avant l'âge de 5 ans (tableau III). Ils sont exceptionnels après 5 ans.

Toutes les formes bilatérales ou unilatérales multifocales (soit environ 10 à 15 % des rétinoblastomes unilatéraux) sont héréditaires, de transmission autosomique dominante, avec le plus souvent un fort degré de pénétrance. L'anomalie responsable est une mutation du gène suppresseur de tumeur *RBI* qui se produit soit *de novo* (situation la plus fréquente), soit est héritée de l'un des deux parents (forme familiale). Les formes héréditaires prédisposent aussi à un risque de cancer secondaire (cf chapitre « Facteurs de risque génétiques »).

Le sex ratio de 0,9 est légèrement en faveur des filles.

## Comparaison avec les données internationales

Le taux d'incidence annuel standardisé est légèrement plus élevé en France (5,4 cas par million) qu'en Europe (4,1 cas par million) (16) ou aux États-Unis (3,9 cas par million) (5). Les données européennes montrent néanmoins des différences selon le type d'enregistrement, le taux d'incidence annuel étant plus

faible dans les registres pédiatriques (3,8 cas par million) que dans les registres généraux (4,7 cas par million) ; un sous-enregistrement dans les registres pédiatriques est probable, quand les enfants sont pris en charge directement et uniquement dans les services d'ophtalmologie. L'incidence obtenue par le RNTSE sur la période 2000-2004, effectivement plus élevée que celle publiée antérieurement par les registres pédiatriques régionaux (13), est en faveur d'une meilleure exhaustivité de recueil, du fait d'une assez forte centralisation de leur prise en charge. L'incidence est sensiblement plus élevée dans les populations noires d'Afrique et des États-Unis (6), mais cette sur-incidence correspondrait surtout à des formes unilatérales.

Au cours du temps, on observe une évolution annuelle de l'incidence de 1 % en Europe entre 1978 et 1997 (16), mais cette tendance n'est significative que dans les registres généraux.

## Les tumeurs rénales

Les tumeurs rénales malignes représentent 6 % des cancers de l'enfant et constituent le groupe VI de la classification ICCC (3).

Le néphroblastome (ou tumeur de Wilms) est la forme la plus fréquente chez l'enfant (plus de 90 %). Dans la majorité des cas, cette tumeur est solitaire, mais environ 5 à 7 % des enfants présentent des formes bilatérales. Dans 10 % des cas, le néphroblastome est associé à des malformations : malformations génitales et urinaires, aniridie, hypertrophie d'une partie du corps. L'association de plusieurs ces malformations a permis d'identifier 5 syndromes différents fréquemment associés au néphroblastome ; il s'agit des syndromes WAGR (tumeur de Wilms-Aniridie-anomalies Génito-urinaires-Retard mental), de Denys-Drash, de Wiedemann-Beckwith et de Perlman. Ces syndromes sont liés à des anomalies situées sur le chromosome 11 et sont décrits dans le chapitre « Facteurs de risque génétiques ».

Le sarcome à cellules claires et la tumeur rhabdoïde sont plus rares et plus agressifs.

Le carcinome rénal, classique chez l'adulte, est très rare chez l'enfant ; il est parfois associé à un syndrome de prédisposition (maladie de Von Hippel-Lindau).

En France, d'après les données du RNTSE sur la période 2000-2004, le taux d'incidence brut annuel des tumeurs rénales est de 9 cas par million d'enfants ; il s'agit dans 90 % des cas de néphroblastomes (tableau I), dont près de 6 % sont des formes bilatérales. Seize pour cent touchent l'enfant de moins d'un an et 78 % surviennent avant 5 ans (tableau III). Ils touchent autant les garçons que les filles (sex ratio = 0,9), alors que les sarcomes du rein et surtout les carcinomes du rein sont plus fréquents chez les garçons.

## Comparaison avec les données internationales

Le taux d'incidence annuel standardisé des tumeurs rénales est légèrement supérieur en France (9,7 cas par million) à la moyenne européenne (8,8 cas par million). L'incidence est plus élevée dans les pays européens du Nord (9,1 cas par million) et de l'Ouest (9,5 cas par million) (17). Les États-Unis affichent un taux sensiblement inférieur, de 7,8 cas par million (5). Entre 1978 et 1997, l'incidence a été stable dans le temps aux États-Unis et dans les pays du Nord et de l'Ouest de l'Europe, alors qu'elle a augmenté dans les pays européens du Sud (+ 3,2 % par an) et de l'Est (+ 1,6 % par an) (17). Les taux d'incidence les plus faibles (entre 2 et 4 cas par million par an) sont observés dans les pays asiatiques, alors que dans les populations noires d'Afrique et des États-Unis, les taux d'incidence sont généralement supérieurs à 10 cas par million par an (6).

## Les tumeurs hépatiques

Les cancers primitifs du foie représentent environ 1 % des tumeurs malignes pédiatriques. Quatre vingt dix pour cent sont d'origine épithéliale, provenant des hépatocytes ; ils comprennent les hépatoblastomes et les carcinomes hépatocellulaires, et représentent le groupe VII de l'ICCC (3). Les sarcomes du foie représentent 10 %, et sont classés dans le groupe des tumeurs mésenchymateuses malignes.

L'hépatoblastome survient avant l'âge de 5 ans et est parfois associé à un syndrome prédisposant, comme le syndrome de Wiedemann-Beckwith ou la polypose colique familiale. L'hépatocarcinome, chez l'enfant plus âgé, peut survenir sur une cirrhose ou une hépatopathie pré-existante (responsabilité du virus de l'hépatite B en l'absence d'une vaccination bien conduite).

En France, d'après les données du RNTSE sur la période 2000-2004, le taux d'incidence brut annuel des tumeurs hépatiques malignes est de 1,3 par million d'enfants. La très grande majorité des tumeurs hépatiques (83,8 %) est représentée par les hépatoblastomes, dont l'incidence est de 1,1 cas par million par an, les autres tumeurs étant des hépatocarcinomes (16,2 %). On observe une prédominance masculine (sex ratio = 1,5), particulièrement pour l'hépatoblastome (tableau I).

Environ 25 % des hépatoblastomes apparaissent avant l'âge d'un an et 75 % avant l'âge de 5 ans (tableau III). À l'inverse, la majorité des hépatocarcinomes (73 %) sont diagnostiqués après l'âge de 10 ans.

## Comparaison avec les données internationales

Le taux d'incidence standardisé annuel des tumeurs hépatiques malignes est comparable en France (1,4 cas par million) et sur l'ensemble de l'Europe (1,5 cas



par million) (18). L'incidence la plus élevée est observée en Norvège (2,9 cas par million), proche de celle des États-Unis (2,5 par million) où l'incidence a augmenté depuis la fin des années 90 (5). En Europe, on n'observe aucune tendance significative de l'incidence. Dans les régions où l'incidence des tumeurs malignes du foie est forte chez l'adulte, comme c'est le cas en Afrique, on observe également une incidence plus élevée chez les enfants, liée à la forte proportion d'infections par le virus de l'hépatite B.

## Les tumeurs malignes osseuses

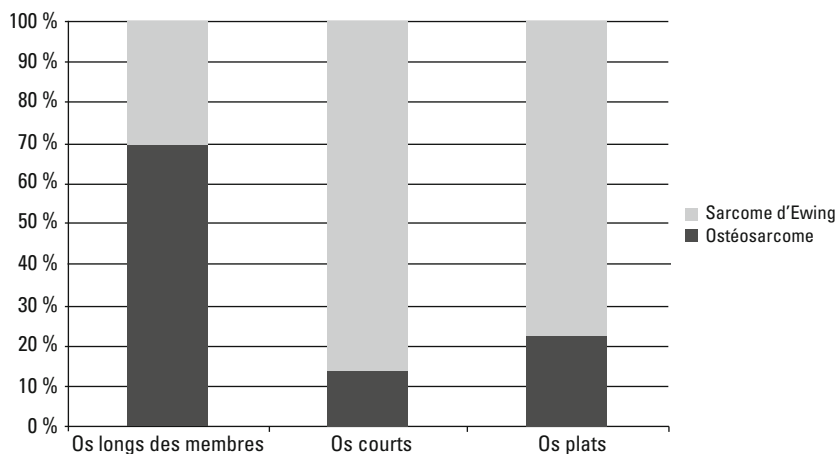
Les tumeurs malignes osseuses représentent 3 à 5 % des cancers diagnostiqués chez l'enfant. Elles comprennent plus de 20 types histologiques différents, classés selon le tissu reproduit par la tumeur (par exemple : cartilagineuse dans les chondrosarcomes, vasculaire dans les angiosarcomes). Il s'agit avant tout d'ostéosarcomes et de tumeurs d'Ewing (tumeur d'origine neuro-ectodermique), ayant un fort potentiel métastatique.

En France, le taux d'incidence brut annuel des tumeurs malignes osseuses est de 7,3 cas par million d'enfants (tableau I). L'ostéosarcome est la tumeur la plus fréquente (50,2 % des cas) avec une incidence de 3,6 cas par million par an, et la tumeur d'Ewing représente 41,6 % des cas avec une incidence de 3 cas par million par an. Le sex ratio est de 1,3 pour la quasi-totalité des types histologiques. Les tumeurs malignes osseuses sont très rares avant l'âge de 5 ans (7,4 % des cas) et 64,3 % d'entre elles sont observées chez l'enfant de plus de 10 ans (tableau III). L'ostéosarcome survient un peu plus tardivement que la tumeur d'Ewing, classiquement au moment du pic de croissance de l'adolescence ; de ce fait, le pic d'incidence de l'ostéosarcome est un peu plus précoce chez les filles (13-14 ans) que chez les garçons (15-16 ans). Les ostéosarcomes se développent préférentiellement au niveau des os longs (surtout le fémur), alors que les tumeurs d'Ewing touchent préférentiellement les os courts et les os plats (fig. 6).

## Comparaison avec les données internationales

Le taux d'incidence standardisé des tumeurs malignes osseuses est comparable en France (6,7 cas par million) et aux États-Unis (6,3 cas par million) (5), un peu plus élevé que la moyenne européenne (5,5 cas par million). En Europe, l'incidence des tumeurs d'Ewing est un peu plus élevée dans le Sud, alors que l'ostéosarcome présente peu de variations géographiques. Les tumeurs d'Ewing sont rares chez les enfants noirs, aux États-Unis comme en Afrique, avec des taux environ 10 fois moins importants que ceux de la population blanche (6).

Alors que l'on avait observé une augmentation de l'incidence globale des tumeurs osseuses à la fin des années 70 aux États-Unis (20), aucune tendance n'est notée au cours des 30 dernières années, tant aux États-Unis (5) qu'en Europe (19).



**Fig. 6** - Répartition des ostéosarcomes et des tumeurs d'Ewing selon la localisation (Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, 2000-2004).

## Les sarcomes des tissus mous et extra-osseux

Les sarcomes des tissus mous constituent un groupe de tumeurs ubiquitaires, très hétérogènes, développées à partir des tissus de soutien : tissu conjonctif, vasculaire, nerveux ou adipeux.

Ils représentent 7 à 8 % des cancers de l'enfant et sont subdivisés en deux groupes : les rhabdomyosarcomes (RMS) (60 %) et les non-rhabdomyosarcomes (non-RMS) reproduisant les sarcomes des tissus mous de l'adulte (40 %) : fibrosarcomes, neurofibrosarcomes, angiosarcomes, liposarcomes...

Les RMS se développent plus fréquemment dans la région tête/cou et au niveau du pelvis (organes génito-urinaires), alors que les tumeurs non-RMS se rencontrent préférentiellement au niveau des membres (fig. 7).

En France, d'après les données du RNTSE sur la période 2000-2004, le taux d'incidence brut annuel des sarcomes des tissus mous est de 9,5 cas par million d'enfants. La moitié d'entre eux sont des RMS (5,2 cas par million). Les tumeurs d'Ewing extra-osseuses et les autres tumeurs neuro-ectodermiques primitives périphériques (pPNET) (1,1 cas par million par an), les sarcomes synoviaux (0,7 cas par million par an) et les fibrosarcomes (0,7 cas par million par an) sont nettement plus rares. Le sex ratio est de 1,4.

Avant l'âge d'un an, les types histologiques les plus fréquents sont les RMS et les fibrosarcomes. C'est dans la tranche d'âge 1-4 ans que les RMS sont les plus fréquents (représentant 43,3 % des cas) puis ils diminuent progressivement avec l'âge. A l'inverse, la proportion de sarcomes synoviaux augmente avec l'âge. Les tumeurs d'Ewing extra-osseuses et autres pPNET sont en proportion équivalente dans les 3 premières tranches d'âge, puis leur fréquence augmente à partir de 10 ans (tableau III).

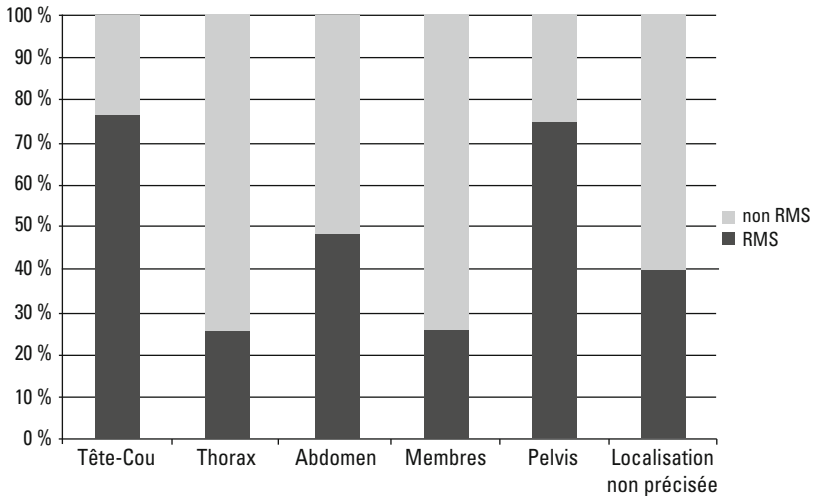


Fig. 7 - Répartition des rhabdomyosarcomes et des tumeurs non rhabdomyosarcomateuses selon la localisation (Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, 2000-2004).

## Comparaison avec les données internationales

Le taux d'incidence annuel standardisé des sarcomes des tissus mous est comparable en France (9,6 cas par million), dans l'ensemble de l'Europe (9,1 cas par million) (21) et aux États-Unis (10,7 cas par million) (5). En Europe, l'incidence est plus élevée dans les pays nordiques, avec un risque particulièrement élevé de fibrosarcomes, surtout chez les enfants de moins d'un an et de 10 à 14 ans. Ceci peut s'expliquer par des différences de diagnostic, de classification et d'enregistrement de ces tumeurs très complexes. Citons par exemple la difficulté du diagnostic différentiel entre fibrosarcome et fibromatose chez le jeune enfant, ou entre les formes bénignes et malignes de neurofibromatose. Il n'est pas exclu que le groupe des fibrosarcomes soit sur-représenté dans les pays du Nord par classement de certaines tumeurs bénignes en tumeurs malignes. Inversement, la plus faible incidence des sarcomes des tissus mous dans les pays de l'Est peut être le résultat d'un défaut de classement de certains cas n'ayant pas eu de confirmation histologique (21). En dehors de l'Europe, l'incidence de ces tumeurs est plus faible dans les pays d'Asie du Sud-Est. Par ailleurs, le sarcome de Kaposi, classé dans ce groupe de tumeurs, est observé essentiellement chez les enfants d'Afrique où il peut représenter la majorité des tumeurs des tissus mous, comme c'est le cas en Ouganda (6).

L'analyse temporelle montre une augmentation de l'incidence en Europe de 1,8 % par an, particulièrement pour les RMS, à l'exception des pays de l'Ouest. Cette augmentation est retrouvée aux États-Unis (20, 22) ; l'évolution des classifications ne peut à elle seule expliquer cette augmentation, qui concerne tous les types histologiques.

## Les tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques

Les tumeurs germinales sont biologiquement diverses et histologiquement hétérogènes. Elles proviennent des cellules germinales primordiales totipotentes, qui peuvent ensuite avoir une différenciation germinomateuse ou embryonnaire. Les cellules germinales primordiales sont présentes dans le sac vitellin au quatrième mois de la phase embryonnaire et leur migration durant l'embryogénèse du sac vitellin aux gonades peut expliquer certaines localisations extra-gonadiques (cerveau, médiastin ou région sacro-coccygienne). Selon le degré de spécialisation des cellules, on distingue différents types de tumeurs germinales regroupés grossièrement en deux grands groupes :

- les tumeurs séminomateuses : séminomes (testicules), dysgerminomes (ovaire), germinomes (autres localisations, notamment cérébrale) ;
- les tumeurs non séminomateuses : carcinomes embryonnaires, tumeurs du sac vitellin, choriocarcinomes, tératomes (matures, immatures, avec transformation maligne).

S'ajoute à ces deux groupes un nombre non négligeable de tumeurs mixtes associant plusieurs types de tissus.

Les tumeurs germinales représentent 3 à 5 % des cancers pédiatriques. Il existe deux pics de fréquence : le premier chez le nourrisson et le très jeune enfant, constitué essentiellement de cas de tératomes, et le second après la puberté, plutôt constitué de tumeurs séminomateuses ou de tumeurs mixtes. Peu d'informations concernent les facteurs favorisant ces tumeurs. On ne retrouve que très rarement un syndrome de Klinefelter (génotype XXY, fréquence estimée à 1/500) ou un syndrome de Swyer (modification du gène SRY, porté par le chromosome X, responsable d'une apparence féminine en dépit d'un caryotype XY). La trisomie 21 favorise également la survenue de cancer du testicule (séminomes) chez l'adolescent (cf chapitre « Trisomie 21 »).

La classification ICCC (3) classe ces tumeurs dans le groupe X « Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques » selon leur localisation (cérébrale, extra-crânienne et extra-gonadique, gonadique), puis selon le type histologique. Figurent également dans ce groupe les carcinomes gonadiques, très rares chez l'enfant.

D'après les données du RNTSE sur la période 2000-2004, le taux d'incidence brut annuel des tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques est de 5,9 cas par million d'enfants (tableau I).

Les tumeurs germinales gonadiques représentent 36,7 % des cas et se répartissent en tumeurs mixtes dans un tiers des cas, et en tératomes immatures, germinomes ou séminomes, et tumeurs vitellines dans 20 % des cas. À l'exception des tumeurs vitellines, les tumeurs germinales gonadiques sont plus fréquentes chez les filles.

Les tumeurs germinales du SNC représentent 34,7 % des cas (2 cas par million par an). Ce sont principalement des germinomes (45,8 % des cas) ou

des tératomes (25,2 % des cas, dont 96 % de tératomes matures). Contrairement aux localisations gonadiques, il existe une prédominance masculine des tumeurs germinales du SNC (sex ratio = 1,6) et ceci pour l'ensemble des sous-types histologiques.

Les autres localisations, qui représentent 25,3 % des cas, sont essentiellement sacro-coccygiennes et médiastinales. Les types histologiques sont principalement des tératomes immatures et des tumeurs vitellines, préférentiellement chez les filles (sex ratio = 0,4).

La répartition selon l'âge (tableau III) montre avant l'âge d'un an une prédominance de tératomes (36 % des cas), le plus souvent sacro-coccygiens, et de tumeurs gonadiques (26 %). Après 5 ans, les localisations se répartissent de manière à peu près équivalente en localisations gonadiques (surtout ovariennes) et cérébrales.

## Comparaison avec les données internationales

Le taux d'incidence annuel standardisé des tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques est comparable en France (6 cas par million) et aux États-Unis (5,5 cas par million) (5). Dans les pays européens, l'incidence standardisée est un peu plus faible (4,2 par million), surtout pour les localisations cérébrales (13).

## Les mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales

La classification ICCC (3) subdivise ces tumeurs en six sous-groupes :

- les adénocarcinomes corticosurrénaux ;
- les carcinomes thyroïdiens ;
- les carcinomes du nasopharynx ;
- les mélanomes malins ;
- les carcinomes cutanés ;
- les autres tumeurs épithéliales.

Fréquentes chez l'adulte, elles représentent à peine 5 % de l'ensemble des cancers de l'enfant.

D'après les données du RNTSE sur la période 2000-2004, le taux d'incidence brut annuel des tumeurs épithéliales et mélanomes malins est de 4,7 cas par million d'enfants.

Les carcinomes de la thyroïde sont les plus fréquents (45,8 % des cas), avec une incidence de 2 cas par million par an. Les formes papillaires prédominent (67 % des cas), alors que les formes vésiculaires sont très rares avant 15 ans

(7 %). Les carcinomes médullaires représentent un quart des cas ; il s'agit dans la grande majorité de formes familiales.

Les mélanomes malins représentent 19 % des cas, de localisation cutanée (81 %) mais aussi méningée (8 %) et oculaire (6 %).

Les carcinomes du nasopharynx sont rares (7,9 % des cas), avec un taux d'incidence de 0,4 cas par million par an ; il en est de même des corticosurrénales (5,9 %), survenant plus fréquemment chez le nourrisson de moins d'un an (tableau III). Plusieurs syndromes génétiques augmentent le risque de corticosurrénales : le syndrome de Li-Fraumeni avec mutation du gène *p53* (cf chapitre « Le syndrome de Li-Fraumeni »), le syndrome de Wiedemann-Beckwith avec surexpression du gène *IGF2* ou la néoplasie endocrine multiple de type 1.

Hormis le corticosurrénales, les autres tumeurs épithéliales se voient essentiellement chez le grand enfant et l'adolescent.

## Comparaison avec les données internationales

Le taux d'incidence standardisé annuel des tumeurs malignes épithéliales est comparable en France (4,3 cas par million) et pour l'ensemble de l'Europe (4,1 cas par million) (23). Aux États-Unis il est légèrement plus élevé (5,7 cas par million) (5), surtout pour les mélanomes malins (2,1 cas par million). Ceci pourrait témoigner d'un sous-enregistrement par les registres pédiatriques européens des tumeurs cutanées de l'enfant prises en charge par des dermatologues et des chirurgiens libéraux non contactés. Le croisement des données des registres pédiatriques avec celles des registres généraux départementaux des cancers tend à confirmer cette hypothèse en France.

Les cancers du nasopharynx sont rares dans les pays occidentaux (0,4 cas par million par an en France). Ils se rencontrent préférentiellement en Afrique du Nord et dans la population noire des États-Unis (6).

Pour les cancers thyroïdiens, le taux d'incidence annuel standardisé estimé par le RNTSE (1,9 par million) est plus élevé que la moyenne européenne (0,7 cas par million) (24). Mais cette moyenne cache des disparités importantes avec, en premier lieu, un taux d'incidence 20 fois plus élevé au Belarus que dans le reste de l'Europe, représenté essentiellement par les cancers de type papillaire dont le lien avec l'accident de Tchernobyl a été clairement démontré (25). Si l'on exclut la situation tout à fait particulière du Belarus, on observe dans le reste de l'Europe un taux d'incidence plus faible dans les registres pédiatriques que dans les registres généraux, ce qui est probablement révélateur d'un sous-enregistrement dans les registres pédiatriques, les filières de prise en charge des tumeurs thyroïdiennes étant celles de l'adulte. Le taux d'incidence du RNTSE témoigne de l'effort particulier porté sur la sollicitation des structures de prise en charge, mises en évidence dans l'étude de faisabilité du renforcement de la surveillance des cancers thyroïdiens sur le plan national (26).

# Variations géographiques et temporelles de l'incidence des cancers de l'enfant

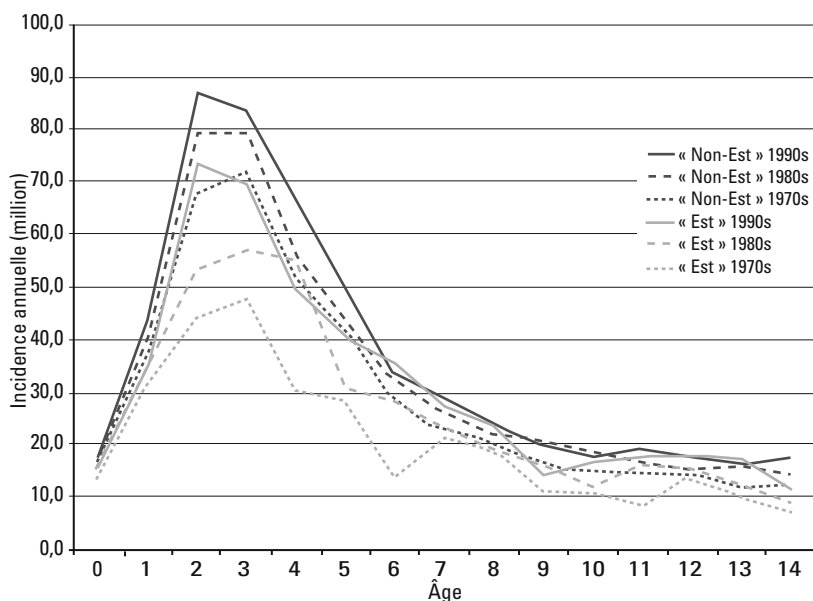
B. Lacour et J. Clavel

L'incidence des cancers de l'enfant varie peu d'un pays à l'autre, et se situe dans une fourchette allant de 100 à 160 nouveaux cas par million par an. Les variations observées pour les différents groupes diagnostiques ont été exposées plus haut. Certains types de cancers présentent des variations d'incidence avérées, comme les lymphomes de Burkitt, plus fréquents dans les pays où le paludisme est endémique, ou les leucémies, plus fréquentes dans les pays industrialisés que dans les pays en développement. D'autres variations sont plus difficiles à interpréter, comme la plus faible incidence des tumeurs cérébrales en Afrique, plutôt liée à des différences de diagnostic et d'enregistrement.

Au sein des pays européens, les fluctuations sont également assez marquées : la Grande-Bretagne affiche le taux le plus bas (131,1 cas par million) et les pays nordiques le taux le plus élevé (160,1 cas par million) (23). Les disparités sont assez hétérogènes : l'incidence des hémopathies est plus élevée dans les pays du Sud (Italie, Espagne, Slovénie, Turquie), celle des tumeurs du SNC plus élevée dans les pays nordiques. Pour ce dernier groupe de tumeurs, l'hétérogénéité de l'enregistrement des tumeurs bénignes explique en partie les différences. Les variations d'incidence sont peu marquées pour les autres types de cancers, et notamment pour les tumeurs embryonnaires. À noter l'incidence particulièrement élevée des carcinomes dans les pays de l'Est, due à l'épidémie de cancers thyroïdiens au Bélarus à la suite de l'explosion de la centrale nucléaire de Tchernobyl (25).

Sur la période 1978-1997, la majorité des pays d'Europe et d'Amérique du Nord ont constaté une augmentation des cancers de l'enfant de 1 à 3 % par an ; elle concerne surtout les LAL et les tumeurs du SNC dont la progression peut atteindre 4 % par an (22, 27, 28). Pour ces dernières, le rôle de l'amélioration des techniques diagnostiques a été bien établi (14) ; pour les autres tumeurs, il est difficile de faire la part de l'amélioration du diagnostic, des modifications des classifications et de la qualité de l'enregistrement. En effet, les données européennes d'ACCIS (29) reposent sur des registres très hétérogènes et de nombreuses sources de variations de l'enregistrement ont accompagné les variations temporelles observées sur cette période de 20 ans.

Pour la « Région Ouest » qui inclut l'Allemagne, la France, les Pays-Bas et la Suisse, l'intégralité des données 1978-1982 provenait des registres généraux de France (65 %), des Pays-Bas (26 %) et de Suisse (8 %). En revanche, au cours de la période 1993-1997, 85 % des données étaient fournies par le registre national allemand des cancers de l'enfant, 8 % par les registres pédiatriques français et 7 % par les registres généraux. La couverture des registres n'est donc pas identique au début et à la fin de la période 1978-1997. De plus, l'inclusion des données d'autres registres au cours du temps entraîne des différences dans la part contributive de chaque région européenne. L'analyse des variations géographiques et temporelles d'incidence a néanmoins l'intérêt d'amener les registres à se comparer et à réduire leurs sources de variation artefactuelles ; elle peut aussi apporter des indications étiologiques. Ainsi, l'augmentation progressive du pic d'incidence des leucémies avec le temps et les contrastes observés entre les pays les moins riches et les plus riches, également visibles en Europe (fig. 8), ont fait évoquer la responsabilité de facteurs liés à l'hygiène dans les leucémies communes.

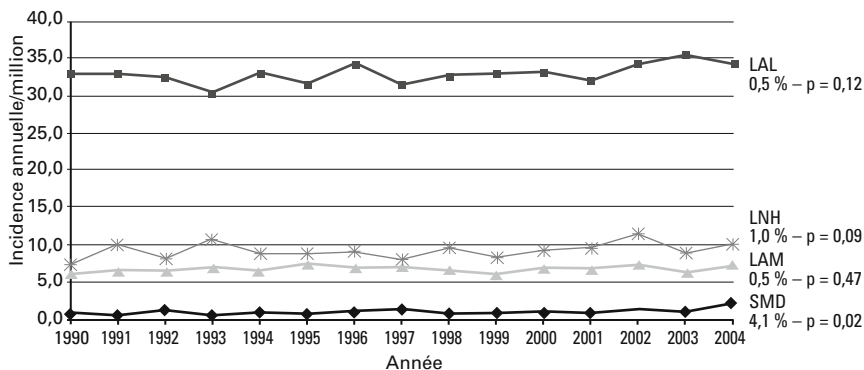


**Fig. 8** - Incidence des leucémies selon l'âge en Europe : évolution par période (années 1970s, 1980s et 1990s) dans les pays de l'Est de l'Europe (Estonie, Belarus, Slovaquie, Hongrie, Slovaquie, Turquie) et dans les autres pays couverts par ACCIS (Islande, Norvège, Danemark, Finlande, Grande-Bretagne, Irlande, Allemagne, France, Suisse, Espagne, Italie, Malte) (28).

Pour la France seule, aucune augmentation de l'incidence n'a été observée sur la période 1990-1999, qu'il s'agisse des données des registres pédiatriques régionaux (13) ou de celles du RNHE (30). Des données actualisées du RNHE



sur la période 1990-2004 montrent en revanche une augmentation annuelle de 0,7 % ( $p = 0,01$ ) du groupe des « leucémies, syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs » (fig. 9). Cette augmentation concerne spécifiquement l'incidence des SMD (+ 4,1 % par an) et elle est vraisemblablement due à l'amélioration des méthodes de recueil des données et d'enregistrement de ces hémopathies. L'incidence des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens reste stable.



**Fig. 9** - Variation de l'incidence des leucémies et lymphomes non hodgkiniens entre 1990 et 2004 en France (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant).

# Hétérogénéité spatiale et agrégats de cancers (clusters)

J. Clavel et S. Bellec

## Hétérogénéité spatiale

Au cours des 20 dernières années, l'hétérogénéité spatiale et spatio-temporelle des leucémies aiguës de l'enfant (LA) a fait l'objet d'études dans plusieurs pays (31-39), en particulier en Grande-Bretagne. Bien qu'elles ne soient pas toutes concordantes, elles semblent démontrer que les leucémies présentent une légère tendance générale à l'agrégation spatio-temporelle. Une étude des variations géographiques et temporelles de l'incidence des LA en France métropolitaine, sur la période 1990-2000, a été réalisée à partir des données du RNHE (40). Dans un premier temps, la recherche d'une hétérogénéité spatiale ou spatio-temporelle globale a été réalisée par différentes méthodes dites « de *clustering* » (41-43). Les résultats sont compatibles avec la présence d'une légère hétérogénéité spatiale des cas les plus jeunes de LA, en particulier de LAL, qui semble s'accompagner d'une interaction spatio-temporelle. Cette hétérogénéité pourrait s'expliquer soit par la présence de facteurs de risque environnementaux localisés dans l'espace et/ou le temps, soit par l'existence de facteurs infectieux (cf chapitre « Facteurs de risque infectieux et immuno-allergiques »). Par contre, aucune hypothèse particulière ne semble expliquer les résultats observés pour les enfants de plus de 10 ans. Dans un second temps, une recherche d'agrégats de cas de LA localisés dans l'espace et/ou le temps a été envisagée, en considérant une méthode de détection de clusters (44). Un cluster de LA a été détecté pour les 0-14 ans et les 5-9 ans, uniquement sur la période 1995-1999. Ces deux agrégats sont situés dans la région Rhône-Alpes et se recoupent pour la majorité des communes concernées, mais aucune hypothèse particulière ne permet actuellement d'expliquer cet excès de LA. À noter toutefois que les cas ont été localisés dans l'espace à l'aide des coordonnées cartésiennes des mairies des communes de résidence au moment du diagnostic, et non par les coordonnées individuelles, ce qui peut avoir induit des biais. Des analyses plus

précises pourront bientôt être réalisées, les adresses exactes des cas inclus dans le RNHE étant en cours de géocodage.

## **Problématique des agrégats de cancers**

Les investigations des agrégats, en particulier de cancers, représentent un problème de santé publique majeur dans de nombreux pays, y compris en France. Certaines investigations de clusters ont permis l'identification de nouveaux facteurs de risque, et notamment de substances carcinogènes pour l'homme. La majorité de ces clusters a été observée en milieu professionnel où l'exposition est souvent importante et spécifique, rendant les observations de cas particulièrement informatives. Les situations où un facteur de risque non infectieux est identifié par l'investigation d'un cluster restent cependant exceptionnelles en population générale.

Dans tous les cas, l'apparition d'un agrégat de cas de cancers de l'enfant est souvent très anxiogène et la mise en œuvre d'une investigation scientifique doit tenter d'apporter rapidement, aux autorités et à la population locale, des réponses crédibles concernant la réalité ou non de l'excès de cas observés et ses possibles déterminants.

## **Investigation d'agrégats de cancers : éléments de cadrage statistique**

En utilisant le découpage géographique réel du territoire français, la répartition des cas de cancer de l'enfant attendue sous l'hypothèse d'absence d'hétérogénéité spatiale de l'incidence ( $H_0$ ) a été étudiée à l'aide de simulations. En d'autres termes, sous l'hypothèse  $H_0$ , le taux d'incidence des cancers de l'enfant dans chaque commune est égal au taux d'incidence de la France entière (taux de référence) et le nombre de cas suit une loi de Poisson de moyenne égale au nombre de cas attendus. Les écarts éventuels entre les nombres de cas observés et attendus dans les communes ne sont dus alors qu'aux fluctuations aléatoires.

Le nombre de cas de cancer de l'enfant attendus dans chaque commune sur la période 1990-2003, sous l'hypothèse  $H_0$ , a été calculé à partir des estimations de population pour cette période et des taux d'incidence de référence fournis par les registres locaux de cancers de l'enfant sur la période 1990-1999 (13). Au total, 20 342 cancers de l'enfant seraient ainsi attendus sur toute la France.

Ces 20 342 cas ont été répartis dans les communes françaises, à l'aide d'une distribution multinomiale dont les probabilités dépendent de la taille des populations des communes. L'hétérogénéité du nombre de cas de cancer de

l'enfant attendus dans chaque commune sur la période 1990-2003 reflète la répartition très hétérogène de la population sur le territoire français (tableau VIII). On peut noter ainsi que 75 % des communes attendent au maximum 0,33 cas sur toute la période, sous l'hypothèse H0.

**Tableau VIII** – Distribution du nombre de cas de cancer de l'enfant (0-14 ans) attendus dans les communes sous l'hypothèse de non hétérogénéité spatiale de l'incidence (période 1990-2003).

Moyenne	Mini	p5 <sup>(1)</sup>	p25 <sup>(1)</sup>	Médiane	p75 <sup>(1)</sup>	p95 <sup>(1)</sup>	Maxi
0,56	0,001	0,02	0,06	0,13	0,33	1,75	591,2

(1) p5, p25, p75, p95 : quantiles à 5 %, 25 %, 75 % et 95 % de la distribution.

## Caractère surprenant d'un excès de cas de cancer de l'enfant

Bien que les configurations étudiées aient été construites sous l'hypothèse H0, des écarts importants ont été observés dans certaines communes du simple fait des fluctuations aléatoires du nombre de cas observés autour du nombre de cas attendus (tableau IX). Ainsi, dans 114 communes, 2 cas de cancer en moyenne ont été observés sous H0 alors que 0,2 cas étaient attendus ( $0,1 < E \leq 0,25$ ), ce qui correspond à un rapport d'incidence standardisé (SIR) de l'ordre de 10.

Les simulations permettent également d'estimer la probabilité qu'au moins une commune d'une taille donnée, exprimée en nombre de cas attendus sur 1990-2003, soit associée à un agrégat de 0 cas ou plus (tableau X). La probabilité d'observer au moins 3 cas dans au moins une commune où l'on attend entre 0,05 et 0,1 cas est estimée à 0,38. De même, la probabilité que 4 cas ou plus apparaissent dans au moins une commune de la strate  $0,1 < E \leq 0,25$  est de 0,32 et de 0,95 pour la strate suivante ( $0,25 < E \leq 0,5$ ). Ces situations concernent des communes de petite taille, la population d'enfants pour ces deux strates étant en moyenne de 90 et 190 enfants. Dans de telles situations, les SIR seraient supérieurs à 10. Comme le montre le tableau X, des excès de cas peuvent également être observés, sous l'hypothèse H0, dans les communes de taille plus importante.

Lors des investigations d'agrégats, se pose fréquemment la question de la significativité de l'excès. Rappelons qu'un test statistique mis en place après l'observation d'un cluster ne serait pas valide du fait du choix *a posteriori* de la zone géographique et de la période auxquelles l'agrégat serait rapporté. La probabilité de Poisson considérée lors du test statistique dépend en effet du nombre de cas attendus qui varie en fonction du cadre statistique considéré.

**Tableau IX** – Distribution des cas de cancer de l'enfant (0-14 ans) sous l'hypothèse d'absence d'hétérogénéité spatiale de l'incidence : nombre moyen de communes avec 0 cas observés et E cas attendus (période 1990-2003).

E	Nb. com <sup>(1)</sup>	Nombre de cas observés (O)																
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10-15	15-20	20-30	30-50	50-100	>100
≤ 0,01	879	874	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]0,01;0,05]	7157	6944	209	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]0,05;0,1]	7068	6572	478	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]0,1;0,25]	9747	8296	1330	114	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]0,25;0,5]	5172	3654	1260	227	28	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]0,5;1,5]	4100	1850	1415	594	183	46	10	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]1,5;2,5]	881	133,6	246,5	233,80	149,80	73,68	29,56	10,02	2,98	0,84	0,19	0,04	0,01	0	0	0	0	0
]2,5;3,5]	376	21,08	59,24	85,25	82,81	61,08	36,29	18,02	7,88	2,93	0,98	0,32	0,13	0	0	0	0	0
]3,5;4,5]	193	3,75	14,51	28,90	37,48	37,34	29,28	20,19	11,39	5,77	2,69	1,12	0,59	0	0	0	0	0
]4,5;5,5]	102	0,80	3,74	8,93	14,59	18,06	17,78	14,70	10,29	6,42	3,54	1,81	1,34	0,01	0	0	0	0
]5,5;6,5]	104	0,29	1,70	4,78	9,54	14,23	16,73	16,61	14,19	10,39	6,89	4,20	4,38	0,06	0	0	0	0
]6,5;7,5]	75	0,07	0,57	1,73	4,09	6,90	9,70	11,33	11,25	9,73	7,48	5,18	6,80	0,18	0	0	0	0
]7,5;8,5]	58	0,01	0,16	0,59	1,66	3,28	5,23	7,07	8,09	7,97	7,17	5,73	10,48	0,55	0,01	0	0	0
]8,5;9,5]	39	0,01	0,05	0,22	0,59	1,34	2,47	3,72	4,61	5,29	5,07	4,51	10,33	0,78	0,02	0	0	0
]9,5;10,5]	40	0	0,02	0,09	0,30	0,77	1,53	2,61	3,67	4,51	4,90	5,06	14,68	1,82	0,06	0	0	0
]10,5;15,5]	124	0	0,01	0,04	0,19	0,60	1,32	2,67	4,40	6,46	8,80	10,94	59,06	25,55	3,96	0	0	0
]15,5;20,5]	48	0	0	0	0	0,01	0,02	0,07	0,14	0,30	0,59	1	13,64	20,40	11,65	0,20	0	0
]20,5;30,5]	38	0	0	0	0	0	0	0	0	0,02	0,04	0,06	2,02	8,61	21,75	5,49	0	0
]30,5;50,5]	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,13	4,38	22,58	2,91	0
>50,5	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,17	9,63	4,20

<sup>(1)</sup> nombre total de communes de la strate E

**Tableau X** – Probabilité qu'au moins une commune d'une taille donnée, donc de E cas attendus, soit associée à 0 cas ou plus sur la période 1990-2003, sous l'hypothèse d'absence d'hétérogénéité spatiale de l'incidence des cancers de l'enfant (les probabilités en italique sont celles qui sont mentionnées dans le texte).

E	O cas observés ou plus																			
	≥1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	20	25	30	40	≥50
≤0,01	1	0,03	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]0,01;0,05]	1	0,97	0,04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]0,05;0,1]	1	1	0,38	0,01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]0,1;0,25]	1	1	1	0,32	0,02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]0,25;0,5]	1	1	1	0,95	0,22	0,02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]0,5;1,5]	1	1	1	1	1	0,89	0,34	0,05	0,01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]1,5;2,5]	1	1	1	1	1	1	0,99	0,68	0,24	0,06	0,02	0	0	0	0	0	0	0	0	0
]2,5;3,5]	1	1	1	1	1	1	1	0,98	0,78	0,35	0,10	0,03	0,01	0	0	0	0	0	0	0
]3,5;4,5]	1	1	1	1	1	1	1	1	0,98	0,77	0,42	0,16	0,06	0,01	0	0	0	0	0	0
]4,5;5,5]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,95	0,72	0,42	0,17	0,06	0,03	0	0	0	0	0
]5,5;6,5]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,99	0,89	0,63	0,34	0,15	0	0	0	0	0
]6,5;7,5]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,97	0,83	0,59	0,29	0	0	0	0	0
]7,5;8,5]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,97	0,87	0,64	0,03	0	0	0	0
]8,5;9,5]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,99	0,94	0,80	0,03	0	0	0	0
]9,5;10,5]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,96	0,13	0	0	0	0
]10,5;15,5]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,33	0,02	0	0
]15,5;20,5]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,97	0,29	0	0
]20,5;30,5]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,29	0
]30,5;50,5]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,99
>50,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

## Intérêt d'une étude cas-témoins

Dans un contexte psychologique et sociétal soucieux d'une réponse rapide aux questions posées, les autorités sanitaires peuvent envisager de mener une étude cas-témoins pour rechercher une explication environnementale à un agrégat observé, une telle source étant souvent incriminée au moment du signalement. Cependant, même si elle peut à court terme donner l'impression de satisfaire la demande de connaissance de la population, la mise en place d'une étude cas-témoins n'est que rarement justifiée dans ce contexte. S'il existe localement un facteur de risque candidat et si l'exposition peut être mesurée à l'échelle individuelle, une étude cas-témoins est envisageable. Mais un calcul statistique simple montre que la puissance de l'étude, c'est-à-dire sa capacité à mettre en évidence une association réelle, est insuffisante lorsque peu de cas sont observés et/ou lorsque le risque relatif associé au facteur de risque est faible. Il est fina-

lement parfois plus informatif d'étudier l'association suspecte à une plus grande échelle, éventuellement hors du cluster initial, si l'exposition est suffisamment répandue dans le reste du pays.

## Conclusion

Les situations d'agrégats, en particulier lorsqu'elles concernent des enfants atteints de cancer, sont très délicates à gérer du fait de l'inquiétude qu'elles génèrent au sein de la population. La plupart des investigations de clusters signalés s'arrêtent à des étapes précoces, aucune exposition particulière de la population locale n'étant mise en évidence. L'explication la plus plausible de l'apparition de l'agrégat observé est alors un effet du hasard. En l'absence d'hétérogénéité spatiale de l'incidence des cancers de l'enfant, la probabilité d'observer plusieurs cas dans de très petites communes est faible. À l'échelle nationale, ces situations ne sont cependant pas si rares et la probabilité qu'au moins une commune d'une taille donnée soit associée sous  $H_0$  à plusieurs cas de cancer de l'enfant peut être non négligeable dans des situations où l'excès pourrait surprendre.

## Références

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, *et al.* (2008) Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 56: 159-75
2. Haut Comité de la Santé Publique (1977) Santé des enfants, santé des jeunes - Rapport adressé à la Conférence nationale de santé 1997 et au Parlement. Ecole Nationale de Santé Publique, Paris
3. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P (2005) International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 103: 1457-6
4. Coebergh JW, Reedijk AM, de Vries E, *et al.* (2006) Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 2019-36
5. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, *et al.* (2006) SEER Cancer Statistic Review, 1975-2003. National Cancer Institute, Bethesda ()
6. Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ, *et al.* (1998) International Incidence of Childhood Cancer, volume II. IARC Scientific Publications, Lyon
7. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barlapio M, *et al.* (2008) Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer* 51: 71-5
8. Clavel J, Steliarova-Foucher E, Berger C, *et al.* (2006) Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 2037-49
9. Izarzugaza MI, Steliarova-Foucher E, Martos MC, Zivkovic S (2006) Non-Hodgkin's lymphoma incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 2050-63
10. Stalemark H, Laurencikas E, Karis J, *et al.* (2008) Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children : A population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 51: 76-81



11. Kleihues P, Sobin LH (2000) World Health Organization classification of tumors. *Cancer* 88: 2887
12. Peris-Bonet R, Martinez-Garcia C, Lacour B, *et al.* (2006) Childhood central nervous system tumours - incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 2064-80
13. Desandes E, Clavel J, Berger C, *et al.* (2004) Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 43: 749-57
14. Smith ma, Freidlin b, Ries LA, Simon R (1998) Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. *J Natl Cancer Inst* 90: 1269-77
15. Spix C, Pastore G, Sankila R, *et al.* (2006) Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 2081-91
16. MacCarthy A, Draper GJ, Steliarova-Foucher E, Kingston JE (2006) Retinoblastoma incidence and survival in European children (1978-1997) : report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 2092-102
17. Pastore G, Znaor A, Spreafico F, *et al.* (2006) Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 2103-14
18. Stiller CA, Pritchard J, Steliarova-Foucher E (2006) Liver cancer in European children: incidence and survival, 1978-1997 : report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 2115-23
19. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E (2006) Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997 : report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 2124-35
20. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, *et al.* (1999) Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, National Institute of Health, Bethesda
21. Pastore G, Peris-Bonet R, Carli M, *et al.* (2006) Childhood soft tissue sarcomas incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 2136-49
22. Gurney JG, Davis S, Severson RK, *et al.* (1996) Trends in Cancer Incidence among Children in The US. *Cancer* 78: 532-41
23. Stiller CA, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, *et al.* (2006) Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988–1997 : report from the Automated Childhood Cancer Information System project.. *Eur J Cancer* 42: 1952-60
24. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Pukkala E, *et al.* (2006) Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 2150-69
25. Cardis E, Krewski D, Boniol M, *et al.* (2006) Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 119: 1224-35
26. Lacour B, réseau Francim (2006) Renforcement de la surveillance des cancers thyroïdiens chez l'enfant et l'adolescent sur le plan national: étude de faisabilité. *BEH* 7: 55-7
27. Dalmasso P, Pastore G, Zuccolo L, *et al.* (2005) Temporal trends in the incidence of childhood leukaemia, lymphomas and solid tumors in north-west Italy, 1967-2001. A report of the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Haematologica* 90: 1197-1204
28. Kroll ME, Stiller CA (2007) Time trends in incidence 1966-2000. In: Stiller C (ed) *Childhood cancer in Britain. Incidence, survival, mortality.* Oxford University Press, New York, p 116-30
29. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Kaatsch P, *et al.* (2004) Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *Lancet* 364: 2097-105
30. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, *et al.* (2004) Incidence of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in France – National Registry of Childhood leukemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 13: 97-103



31. Petridou E, Alexander FE, Trichopoulos D, *et al.* (1997) Aggregation of childhood leukemia in geographic areas of Greece. *Cancer Causes Control* 8: 239-45
32. Alexander FE, Boyle P, Carli PM, *et al.* (1998) Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project. *Br J Cancer* 77: 818-24
33. Alexander FE (1991) Investigations of localised spatial clustering and extra-Poisson variation. In: Draper GJ (ed) *The geographical epidemiology of childhood leukaemia and non-Hodgkin lymphomas in Great Britain, 1966-83*. HMSO, Londres, p 69-76
34. Alexander FE, Chan LC, Lam TH, *et al.* (1997) Clustering of childhood leukaemia in Hong Kong: association with the childhood peak and common acute lymphoblastic leukaemia and with population mixing. *Br J Cancer* 75: 457-63
35. Gilman EA, McNally RJ, Cartwright RA (1999) Space-time clustering of acute lymphoblastic leukaemia in parts of the UK (1984-1993). *Eur J Cancer* 35: 91-6
36. Birch JM, Alexander FE, Blair V, *et al.* (2000) Space-time clustering patterns in childhood leukaemia support a role for infection. *Br J Cancer* 82:1571-6
37. Glass AG, Mantel N, Gunz FW, Spears GF (1971) Time-space clustering of childhood leukemia in New Zealand. *J Natl Cancer Inst* 47: 329-36
38. Gustafsson B, Carstensen J (2000) Space-time clustering of childhood lymphatic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas in Sweden. *Eur J Epidemiol* 16: 1111-6
39. McNally RJ, Alexander FE, Birch JM (2002) Space-time clustering analyses of childhood acute lymphoblastic leukaemia by immunophenotype. *Br J Cancer* 87: 513-5
40. Bellec S, Hemon D, Rudant J, *et al.* (2006) Spatial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: a nationwide study. *Br J Cancer* 94: 763-70
41. Porthoff RF, Whittinghill M (1966) Testing for homogeneity. II- The Poisson distribution. *Biometrika* 53: 183-90
42. Rogerson PA (1999) The detection of clusters using spatial version of the Chi-Square goodness-of-fit statistic. *Geogr Anal* 31: 130-47
43. Knox E (1964) The detection of space-time interactions. *Applied stats* 13: 25-29
44. Kulldorff M, Nagarwalla N (1995) Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med* 14: 799-810

# **Survie des enfants atteints de cancers**

# Décès

B. Lacour

Avec 320 décès en 2005, le cancer représente 7,7 % de la mortalité chez l'enfant entre 0 et 14 ans, après les affections néonatales (33 %), les malformations congénitales (16 %), les accidents (12 %) et les cause inconnues (12 %), incluant la mort subite (1). Cette répartition est très différente entre la première année de la vie et la tranche d'âge 1-14 ans. Avant l'âge d'un an, les cancers représentent 0,7 % des décès et 22 % entre 1 et 14 ans, ce qui en fait la deuxième cause de décès après les accidents (32 %) dans cette dernière classe d'âge. La répartition selon le type de cancers est difficile à établir car la classification utilisée pour les certificats de décès repose sur la topographie des cancers et ne permet pas d'identifier les entités comme les tumeurs du système nerveux sympathique, les sarcomes des tissus mous ou les tumeurs germinales. Les principales localisations responsables de décès sont le cerveau (37 % des décès par cancers), les leucémies (33 %) et les tumeurs osseuses (7 %) (2). La mortalité pour l'ensemble des cancers a diminué régulièrement, passant de 6,7 pour 100 000 en 1980 à 2,9 pour 100 000 en 2005 ; c'est dans les leucémies que la diminution est la plus marquée. Les décès iatrogènes, inévitablement induits par l'agressivité des traitements, sont également en baisse, comme le montre l'étude récemment publiée par Freycon *et al.* (3). La comparaison de deux périodes, 1987-1992 et 1996-1999, fait état de la diminution du nombre de décès iatrogènes survenant précocement, c'est-à-dire dans les 5 ans suivant le diagnostic. Leur incidence cumulée à 5 ans passe de 7,9 % à 4,1 %, tandis que la survie globale augmente de 71 à 77,2 %. Cette diminution du taux de décès iatrogènes touche les tumeurs solides (10 fois moins), notamment les tumeurs cérébrales, mais pas les leucémies, que les patients soient ou non greffés. Pour les auteurs, ces progrès semblent largement influencés par le respect de recommandations thérapeutiques formalisées et la qualité de l'observance du traitement.

# Survie à 5 ans par type de cancers, âge et sexe

A. Guyot-Goubin, E. Désandes, J. Clavel et B. Lacour

Les données de survie actuellement disponibles en France proviennent d'une part des registres régionaux pédiatriques pour l'ensemble des cancers de l'enfant sur la période 1990-1999 (4), et d'autre part du Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE) pour les hémopathies malignes sur la période 1990-2000 (5). Le Registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE), a débuté son enregistrement en 2000 et ne dispose pas encore d'un recul suffisant pour produire des chiffres de survie.

La survie globale à 5 ans des enfants atteints de cancer a été estimée à 75 % sur la période 1990-1999, tous types de cancer et tous âges confondus. Elle varie selon le groupe diagnostique, de 65 % pour les tumeurs du système nerveux central (SNC) à 97 % pour les rétinoblastomes (tableau I). Les lymphomes et les rétinoblastomes ont les meilleurs pronostics vitaux, avec des survies de 89 % et 97 % respectivement à 5 ans et de 87 % et 97 % respectivement à 10 ans. À l'inverse, la survie à 5 ans des tumeurs du système nerveux sympathique (SNS) et des sarcomes des tissus mous n'atteint pas 70 %. Pour la plupart des types de cancer, environ 90 % des décès surviennent dans les 5 années suivant le diagnostic (4), et 35 % au cours de la première année.

La survie à 5 ans n'est pas homogène à l'intérieur d'un groupe diagnostique (tableau I), et varie selon le type histologique.

Dans le groupe des leucémies, la survie des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) B immatures est de 85 %, tous âges confondus, tandis que celle des LAL T est de 67 % et celle des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) de 58 %. Au sein des LAM, le pronostic est aussi très contrasté, la survie à 5 ans atteignant 83 % pour les LAM3 (promyélocyaires) alors qu'elle n'est que de 40 % environ pour les types cytologiques M6 (érythrocytaires) et M7 (mégacaryocytaires). La survie des cas de LAL porteurs d'une trisomie 21 s'est améliorée mais elle reste moins bonne (66 %) que celle des autres cas. En revanche, la trisomie 21 n'influence pas la survie des cas de LAM (6).

Dans le groupe des lymphomes, la survie à 5 ans des cas de lymphomes de Hodgkin a été estimée à 96 %, celles des lymphomes de Burkitt à 92 % et celle des lymphomes lymphoblastiques T à 80 %.

Dans le groupe des tumeurs du SNC, le sous-groupe des « autres tumeurs du SNC » a le meilleur pronostic (survie de 89 %) en raison du comportement majoritairement non malin des tumeurs qui le composent (craniopharyngiomes, tumeurs dysembryoplasiques, gangliogliomes, tumeurs de la glande pinéales, méningiomes). Les astrocytomes, le plus souvent pilocytiques, ont un taux de survie de 78 %. Les autres types histologiques de tumeurs du SNC ont un pronostic nettement moins favorable : 56 % de survie pour les médulloblastomes, 27 % pour les PNET supratentorielles, 32 % pour les autres gliomes (essentiellement gliomes du tronc cérébral et oligodendrogliomes).

Parmi les tumeurs sarcomateuses, il existe peu de différences de survie entre ostéosarcomes et tumeurs d'Ewing (68 % et 74 %), et entre rhabdomyosarcomes (RMS) et tumeurs non RMS (65 % et 72 %).

Contrairement à ce qui a pu être rapporté dans le passé, notamment pour les LAL (7, 8), le sexe n'est pas actuellement un facteur pronostique des cancers de l'enfant, et ce quel que soit le type histologique considéré. La survie globale à 5 ans est de 75 % pour les garçons et 76 % pour les filles (tableau II).

La survie à 5 ans est globalement très liée à l'âge au diagnostic, mais avec d'importantes variations selon le type de cancer. Ainsi, le pronostic des leucémies aiguës est nettement plus sombre avant l'âge d'un an, avec une survie à 5 ans de 46 %. La survie à 5 ans des LAM dans cette tranche d'âge s'est beaucoup améliorée entre le début et la fin des années 1990, passant de 33 à 57 %, si bien que l'âge n'apparaît plus comme un facteur pronostique significatif dans les LAM (5). Les enfants de moins d'un an atteints de tumeurs du SNC, notamment d'astrocytomes et de tumeurs embryonnaires, survivent également moins bien (45 %) que les enfants plus âgés. Au contraire, le pronostic des neuroblastomes survenus avant l'âge d'un an est très favorable (86 %). La survie à 5 ans des cas de leucémie, d'astrocytome et de sarcome des tissus mous est meilleure pour les enfants âgés de 1 à 4 ans et tend à diminuer avec l'âge. En revanche, les cas de tumeur embryonnaire cérébrale âgés de 10 à 14 ans ont un meilleur pronostic que les cas plus jeunes (63 %).

Le pronostic des lymphomes et des tumeurs solides dépend également du stade d'extension de la maladie au moment du diagnostic. La survie à 5 ans toutes tumeurs confondues est en moyenne de 80 % pour les stades localisés (stades I, II, III) et de 52 % pour les stades étendus (stade IV = atteinte méningée dans les lymphomes non hodgkiniens, atteinte diffuse d'un ou plusieurs viscères dans les lymphomes de Hodgkin, présence d'une métastase viscérale pour les tumeurs solides) (4).

**Tableau I** – Survie globale à 1 an, 5 ans et 10 ans des enfants atteints de cancer en France, par groupes diagnostiques.

Groupes diagnostiques	Survie à 1 an (%) [IC 95 %]	Survie à 5 ans (%) [IC 95 %]	Survie à 10 ans (%) [IC 95 %]
Leucémies aiguës <sup>a</sup>	91,2 [90,3-92,0]	77,0 [75,9-78,3]	
Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	94,4 [93,6-95,1]	81,7 [80,4-82,9]	
LAL B immature	96,0 [95,3-96,6]	84,8 [83,5-86,1]	
LAL B mature	89,3 [83,3-93,2]	85,3 [79,9-91,0]	
LAL T immature	89,1 [86,3-91,3]	67,0 [63,1-70,8]	
LAL non précisée	80,7 [70,4-87,7]	63,1 [52,2-73,9]	
Leucémie aiguë myéloïde (LAM)	77,9 [74,8-80,6]	57,7 [54,3-61,1]	
LAM0	82,1 [66,0-91,0]	58,4 [42,8-74,1]	
LAM1/2	82,7 [77,3-86,9]	62,1 [55,9-68,2]	
LAM3	88,9 [76,9-94,8]	83,2 [73,2-93,2]	
LAM4/5	77,1 [71,9-81,6]	58,6 [53,0-64,3]	
LAM6	68,4 [42,8-84,4]	41,4 [19,0-63,9]	
LAM7	67,4 [56,4-76,2]	38,3 [28,0-48,6]	
LAM non précisée	69,3 [57,6-78,4]	48,0 [36,7-59,3]	
Lymphomes <sup>b</sup>	94,9 [92,8-97,0]	89,3 [86,4-92,2]	86,8 [83,5-90,1]
Lymphome de Hodgkin <sup>b</sup>	99,4 [98,1-100,0]	96,1 [93,0-99,2]	95,3 [91,9-98,7]
Lymphome malin non hodgkinien (LNH) <sup>a</sup>	92,6 [90,9-93,9]	87,1 [85,2-89,1]	
Lymphome de Burkitt	92,5 [89,9-94,5]	92,1 [89,8-94,4]	
Autres LNH à cellules B	94,3 [90,2-96,7]	87,5 [83,0-92,0]	
LNH lymphoblastiques à cellules T	91,7 [86,9-94,9]	78,5 [72,7-84,3]	
LNH anaplasiques	95,2 [89,5-97,8]	86,3 [80,2-92,3]	
LNH non précisés	86,4 [76,8-92,2]	76,4 [67,2-85,7]	
Tumeurs du système nerveux central (SNC) <sup>b</sup>	82,2 [79,6-84,9]	64,8 [61,4-68,1]	61,3 [57,9-64,8]
Épendymomes	81,6 [74,1-89,0]	60,8 [51,3-70,3]	55,1 [45,2-64,9]
Astrocytomes	86,6 [83,0-90,3]	77,8 [73,3-82,3]	75,2 [70,5-80,0]
Tumeurs embryonnaires	76,0 [69,3-82,6]	48,6 [40,7-56,4]	43,4 [35,5-51,3]
Médulloblastomes	82,9 [76,1-89,7]	56,2 [47,2-65,2]	52,4 [43,2-61,6]
cPNET supratentorielle	53,7 [38,4-69,0]	26,8 [13,3-40,3]	17,6 [5,2-30,0]
Autres gliomes	64,2 [54,4-74,0]	31,5 [21,9-41,0]	30,1 [20,7-39,6]
Autres tumeurs du SNC	96,9 [93,4-100,0]	88,5 [82,2-94,9]	84,9 [77,5-92,2]
Tumeurs du système nerveux sympathique <sup>b</sup>	89,5 [86,1-92,9]	69,8 [64,7-74,9]	67,8 [62,7-73,0]
Neuroblastomes	89,6 [86,3-93,0]	69,9 [64,7-75,0]	67,9 [62,6-73,1]
Rétinoblastomes <sup>b</sup>	99,0 [97,1-100,0]	97,0 [93,6-100,0]	97,0 [93,6-100,0]
Tumeurs rénales <sup>b</sup>	94,6 [91,7-97,6]	86,6 [82,1-91,1]	85,7 [81,1-90,3]
Tumeurs de Wilms	94,4 [91,4-97,5]	87,0 [82,5-91,5]	86,1 [81,4-90,7]
Tumeurs hépatiques <sup>b</sup>	84,6 [73,3-95,9]	71,8 [57,7-85,9]	71,8 [57,7-85,9]
Hépatoblastomes	81,8 [68,7-95,0]	75,8 [61,1-90,4]	75,8 [61,1-90,4]
Tumeurs malignes osseuses <sup>b</sup>	94,2 [90,9-97,5]	71,6 [65,2-78,0]	64,5 [57,5-71,4]
Ostéosarcomes	95,6 [91,4-99,8]	68,1 [58,6-77,7]	61,0 [50,8-71,2]
Sarcomes d'Ewing	94,2 [89,3-99,1]	74,4 [65,2-83,6]	66,3 [55,9-76,6]
Sarcomes des tissus mous <sup>b</sup>	92,6 [88,9-96,3]	67,7 [61,1-74,4]	65,0 [58,1-71,9]
Rhabdomyosarcomes	95,3 [91,3-99,3]	64,5 [55,4-73,5]	62,0 [52,6-71,4]
Non rhabdomyosarcomes	92,7 [87,0-98,3]	72,0 [62,2-81,7]	70,5 [60,5-80,4]
Tumeurs germinales et gonadiques <sup>b</sup>	92,4 [87,7-97,2]	83,9 [77,3-90,6]	79,8 [72,3-87,2]
Tumeurs germinales du SNC	86,5 [75,5-97,5]	78,4 [65,1-91,6]	70,0 [63,8-86,2]
Tumeurs germinales gonadiques	100,0	90,4 [81,5-99,3]	87,9 [77,9-97,9]
Carcinomes <sup>b</sup>	96,8 [93,2-100,0]	86,8 [79,9-93,8]	81,2 [72,7-89,6]
Carcinomes de la thyroïde	100,0	100,0	96,8 [90,6-100,0]
Tous cancers <sup>b</sup>	90,3 [89,4-91,3]	75,2 [73,8-76,6]	72,2 [70,7-73,7]

<sup>a</sup> : données de Goubin *et al.* (2) ; <sup>b</sup> : données de Désandes *et al.* (3)

**Tableau II** – Survie globale à 5 ans des enfants atteints de cancer en France, par groupes diagnostiques, sexe et tranches d'âge (2, 3).

Groupes diagnostiques	Sexe		Tranches d'âge				
	Garçons	Filles	< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	
<b>Leucémies aiguës<sup>a</sup></b>	76,7 [75,0-78,2]	78,4 [76,6-80,0]	46,1 [39,9-52,0]	83,6 [82,0-85,1]	79,8 [77,6-81,8]	68,5 [65,4-71,4]	**
LAL	80,7 [79,0-82,3]	83,0 [81,1-84,8]	47,8 [38,3-56,6]	86,8 [85,1-88,2]	82,8 [80,5-84,8]	72,3 [68,8-75,4]	**
LAM	56,1 [51,1-60,8]	59,4 [54,4-64,0]	45,4 [36,8-53,7]	61,7 [55,4-67,3]	61,3 [54,0-67,7]	57,3 [50,5-63,5]	**
<b>Lymphomes<sup>b</sup></b>	89,0 [85,4-92,6]	89,9 [84,9-94,9]	84,2 [75,6-92,8]		91,8 [87,7-95,9]	89,4 [85,0-93,8]	
Lymphome de Hodgkin <sup>b</sup>	97,9 [95,1-100,0]	93,0 [86,3-99,6]	100,0				
Lymphomes non hodgkiniens <sup>a</sup>	88,4 [86,0-90,5]	84,2 [79,9-87,7]	85,4 [80,2-89,3]		89,7 [86,5-92,2]	85,5 [81,8-88,5]	
<b>Tumeurs du système nerveux central<sup>b</sup></b>	66,4 [61,8-70,9]	63,0 [58,1-67,9]	45,0 [32,4-57,6]	64,5 [58,4-70,6]	65,6 [59,9-71,4]	69,6 [63,7-75,6]	**
Épendymomes	64,8 [51,6-77,9]	56,9 [43,3-70,5]	45,5 [24,6-66,3]	63 [49,1-77,0]	63,0 [39,5-86,6]	71,4 [50,2-92,7]	
Astrocytomes	79,7 [73,6-85,8]	75,8 [69,1-82,4]	69,2 [44,1-94,3]	88,7 [82,3-95,0]	77,1 [69,1-85,2]	70,1 [61,6-78,5]	**
Tumeurs embryonnaires	48,4 [38,5-58,2]	48,9 [36,1-61,7]	28,6 [4,9-52,2]	32,7 [19,5-45,8]	58,3 [46,2-70,3]	62,9 [45,4-80,3]	**
<b>Tumeurs du système nerveux sympathique<sup>b</sup></b>	67,8 [60,6-74,9]	72,0 [64,8-79,2]	85,5 [79,1-91,8]	62,3 [54,8-69,8]	47,8 [27,4-68,3]	61,5 [35,1-88,0]	**
Neuroblastomes	68,0 [60,8-75,3]	71,8 [64,6-79,0]	85,5 [79,1-91,8]	63,1 [55,6-70,6]	47,8 [27,4-68,3]	44,4 [12,0-76,9]	**
<b>Rétinoblastomes<sup>b</sup></b>	96,3 [91,3-100,0]	97,8 [93,6-100,0]	100,0	94,2 [87,9-100,0]	100,0	100,0	
<b>Tumeurs rénales<sup>b</sup></b>	82,4 [74,6-90,2]	89,5 [84,3-94,7]	83,3 [71,2-95,5]	89,3 [84,0-94,6]	86,1 [75,7-96,4]	71,4 [47,8-95,1]	
Tumeurs de Wilms	82,6 [74,5-90,6]	90,0 [84,8-95,2]	83,3 [71,2-95,5]	89,3 [84,0-94,6]	85,7 [75,1-96,3]	71,4 [38,0-100,0]	
<b>Tumeurs hépatiques<sup>b</sup></b>	74,1 [57,5-90,6]	66,7 [40,0-93,3]	90,9 [73,9-100,0]	72,7 [54,1-91,4]	50,0 [0,0-100,0]	25,0 [0,0-67,4]	
Hépatoblastomes	78,3 [61,4-95,1]	70,0 [41,6-98,4]	90,9 [73,9-100,0]	71,4 [52,2-90,6]	0,0	-	
<b>Tumeurs osseuses<sup>b</sup></b>	71,4 [62,8-80,1]	71,8 [62,2-81,3]	100,0	68,8 [46,0-91,5]	66,0 [52,4-79,5]	73,8 [66,1-81,5]	
Ostéosarcomes	72,2 [60,3-84,2]	67,6 [52,5-82,7]	-	50,0 [0,0-100,0]	64,3 [39,2-89,4]	69,3 [58,9-79,9]	
Sarcomes d'Ewing	76,7 [64,1-89,4]	72,1 [58,7-85,5]	100,0	76,9 [54,2-99,6]	64,5 [47,7-81,3]	82,9 [71,4-94,4]	
<b>Sarcomes des tissus mous<sup>b</sup></b>	67,3 [58,5-76,0]	68,4 [58,1-78,6]	60,1 [40,9-79,3]	80,8 [70,0-91,5]	63,2 [50,6-75,7]	63,6 [50,9-76,4]	
Rhabdomyosarcomes	67,7 [56,1-79,4]	60,0 [45,7-74,3]	44,4 [12,0-76,9]	78,1 [65,4-90,7]	62,2 [46,5-77,8]	50,0 [28,1-71,9]	
Non rhabdomyosarcomes	66,7 [53,3-80,0]	79,4 [65,8-93,0]	68,8 [46,0-91,5]	90,9 [73,9-100,0]	65,0 [44,1-85,9]	71,4 [56,5-86,4]	
<b>Tumeurs germinales<sup>b</sup></b>	79,7 [68,4-90,9]	87,0 [79,0-94,9]	74,8 [57,3-92,3]	86,2 [73,7-98,8]	76,9 [54,0-99,8]	88,7 [80,2-97,2]	
Tumeurs germinales gonadiques	81,9 [63,4-100,0]	96,0 [88,3-100,0]	100,0	100,0	100,0	84,0 [69,6-98,4]	
<b>Carcinomes<sup>b</sup></b>	87,3 [77,8-96,8]	86,3 [76,2-96,5]	100,0	75,0 [45,0-100,0]	88,5 [76,2-100,0]	87,4 [78,6-96,1]	
Carcinomes de la thyroïde	100,0	100,0	-	100,0	100,0	100,0	
<b>Tous cancers<sup>b</sup></b>	74,8 [72,9-76,7]	75,7 [73,6-77,8]	69,9 [65,3-74,5]	76,3 [73,9-78,6]	76,2 [73,5-78,9]	75 [72,2-77,7]	

<sup>a</sup> : données de Goubin *et al.* (2) ; <sup>b</sup> : données de Désandes *et al.* (3)

Test du Log-rank: \* &lt; 0,05 ; \*\* &lt; 0,01

# Variations géographiques et temporelles de la survie

B. Lacour

Les pourcentages de survie à 5 ans estimés en France (75 % tous types confondus sur la période 1990-1999) (4, 5) sont proches des chiffres observés aux États-Unis (9) et des estimations moyennes européennes (72 % tous types confondus sur la période 1988-97) (10). Malgré l'amélioration considérable de la survie des cancers de l'enfant observée au cours des dernières décennies, des différences importantes persistent au sein de l'Europe (10). Ainsi, pour la période 1988-1997, la survie variait de 77 % dans les pays nordiques à 62 % dans les pays de l'Est, tous âges et toutes tumeurs confondus (hors carcinomes : ceux-ci incluent en effet les cancers de la thyroïde de très bon pronostic, plus fréquents dans les pays d'Europe de l'Est). La survie s'est toutefois beaucoup améliorée dans ces pays entre 1978 et 1997, et l'écart avec le reste de l'Europe tend à se réduire (11). Les taux de survie élevés observés dans les pays nordiques concernent particulièrement les tumeurs cérébrales (72 %), les neuroblastomes (67 %), les tumeurs rénales (91 %) et les tumeurs hépatiques (83 %). Les différences sont moins nettes pour les leucémies (78 %) et pour les lymphomes (88 %). En Grande-Bretagne, plus de 75 % des enfants sont traités dans les centres affiliés à l'*UK Children's Cancer Study Group* (UKCCSG), mais, en dépit d'un taux d'inclusion élevé dans les essais thérapeutiques nationaux et internationaux (12, 13), la survie était significativement plus faible (71 %) que dans les pays nordiques (77 %) et d'une façon générale dans les pays de l'Europe de l'Ouest (75 %). Cet écart pourrait s'expliquer par une intervention plus limitée des pédiatres dans le système de soins britannique, tant au moment du diagnostic que lors du suivi des enfants réalisé en grande majorité par les infirmières (14). Ainsi, 27 % des tumeurs de Wilms incluses dans l'essai clinique SIOP 93-01/GPOH sont diagnostiquées lors d'examens de routine faits par les pédiatres alors que c'est le cas pour seulement 10 % des cas britanniques (15).

Aux États-Unis, la survie globale à 5 ans était estimée à 75 % par le *SEER program* pour la période 1985-1999 (9), très proche de la moyenne européenne (72 %). La survie des patients atteints de neuroblastomes est plus élevée aux États-Unis qu'en Europe (66 versus 59 %), se rapprochant toutefois de celle des pays de l'Europe de l'Ouest (67 %). Les pourcentages de survie estimés par



le *SEER program* sont également supérieurs à la moyenne européenne pour les tumeurs rénales (90 versus 84 %), les tumeurs osseuses (68 versus 61 %) et les sarcomes des tissus mous (73 versus 65 %) ; ils sont similaires à ceux des pays nordiques (91, 66 et 74 % respectivement) (10).

En France, pour l'ensemble des cancers de l'enfant, la survie globale à 5 ans est passée de 72 % pour la période 1990-1994 à 78 % pour la période 1995-1999, ce qui correspond à une amélioration de 1,2 % par an (fig. 1). Cette progression, plus marquée pour le groupe d'âge 10-14 ans (1,9 % par an) (4), s'observe essentiellement pour les leucémies (1,5 % par an) et les tumeurs osseuses (4,8 % par an). Entre la première et la seconde moitié des années 1990, la survie des LAL est ainsi passée de 77 à 84 %, celle des LAM de 42 à 58 %, et celle des tumeurs d'Ewing de 63 à 82 % (4).

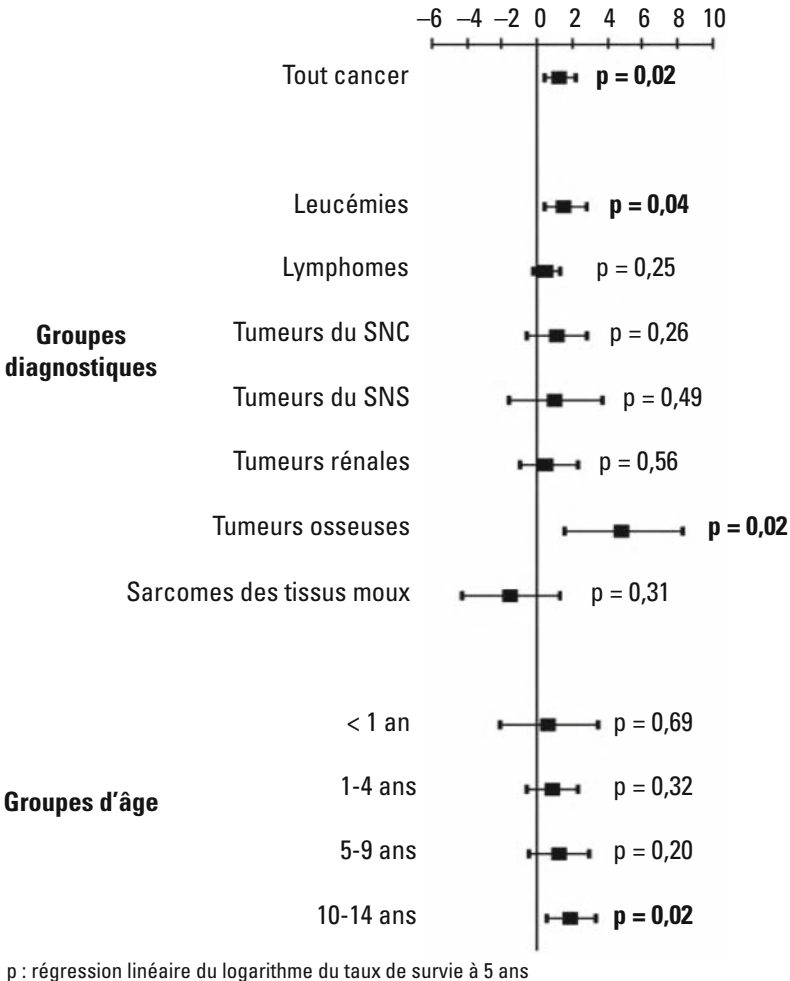


Fig. 1 - Pourcentage d'évolution annuelle de la survie à 5 ans, 1990-1999 (3).

En Europe, le risque de décès par cancer s'est réduit de près de 50 % du risque de décès entre 1978 et 1997 (11). L'amélioration a été plus rapide dans les pays de l'Est, tendant à réduire les écarts avec les autres pays, comme le montre l'étude Eurocare-3 (16). Elle concernait tous les types de cancers, y compris ceux dont la survie était déjà élevée à la fin des années 1970, comme le rétinoblastome, les lymphomes de Hodgkin et les carcinomes. En revanche, si la survie des enfants atteints de tumeurs du SNC s'est un peu améliorée, elle demeure inférieure à 70 % et reflète les difficultés de traitement de certaines tumeurs (PNET, gliomes du tronc cérébral).

La survie tend encore à augmenter ces dernières années, comme le suggère l'étude Eurocare-4, avec un risque de décès diminuant de 8 % entre la période 1995-1999 et la période 2000-2002 (17), particulièrement pour les leucémies et les tumeurs cérébrales. L'augmentation de la survie au cours du temps est la conséquence de l'accessibilité à des soins de qualité dans une spécialité de mieux en mieux structurée. En outre, les progrès thérapeutiques liés au développement précoce d'une recherche multicentrique nationale et internationale, fondée sur la connaissance des caractéristiques biologiques des cancers et l'individualisation des sous-groupes pronostiques, permet de renforcer ou au contraire de diminuer l'agressivité du traitement.

La survie à 5 ans ne résume pas de façon satisfaisante le devenir après un cancer survenu dans l'enfance, en raison du risque de décès par rechute, second cancer ou séquelle(s) à long terme plus de 15 ans après le diagnostic. Cependant, les données de survie à 20 ou 25 ans sont pénalisées par une forte mortalité dans les 5 premières années et ne reflètent pas les effets bénéfiques récents de l'amélioration de la prise en charge. Brenner et Gefeller (18) ont proposé une estimation de la survie à long terme basée sur une analyse par période qui utilise les données les plus récentes de survie pour chaque période de suivi (0-5 ans, 10-15 ans...). L'application de cette méthode aux données du *SEER program* a permis d'estimer la survie à 10 ans à 75 % pour la période 1995-1999, soit 5 % de plus qu'avec la méthode habituelle (19). Cette analyse a également été utilisée par les registres allemand, italien et canadien (20-23) et, plus récemment, pour les données européennes d'ACCIS (24). De cette façon, la survie globale à 10 ans a été estimée à 71 % pour la période 1995-1999 pour l'Europe, variant de 59 % pour les pays de l'Est à 76 % pour les pays nordiques.

## Références

1. CépiDc, Causes médicales de décès pour l'année 2005 (<http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/cgi-bin/broker.exe>)
2. Hill C, Doyon F (2007) La fréquence des cancers en France : mortalité en 2003, évolution depuis 1968 et cancers de l'enfant. *Bull Cancer* 94: 7-13

3. Freycon F, Trombert-Pavio B, Casagrande L *et al.* (2008) Trends in treatment-related deaths (TRDs) in childhood cancer and leukemia over time: a follow-up of patients included in the childhood cancer registry of the Rhône-Alpes Region in France (ARCERRA). *Pediatr Blood Cancer* 50: 1213-20
4. Désandes E, Berger C, Tron I *et al.* (2008) Childhood cancer long-term survival in France, 1990-1999. *Eur J Cancer* 44: 205-15
5. Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A *et al.* (2006) Survival in France after childhood acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma (1990-2000). *Eur J Cancer* 42: 534-41
6. Gams AS (2005) Acute myeloid leukemia and Down syndrome evolution of modern therapy – state of the art review. *Pediatr Blood Cancer* 44: 13-20
7. Coebergh JW, Pastore G, Gatta G *et al.* (2001) Variation in survival of European children with acute lymphoblastic leukaemia, diagnosed in 1978-1992: the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 37: 687-94
8. Pui CH, Boyett JM, Relling MV *et al.* (1999) Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 17: 818-24
9. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M *et al.* (2006) SEER Cancer Statistic Review, 1975-2003. National Cancer Institute, Bethesda ([http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2000](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000), 2003)
10. Sankila R, Martos Jimenez MC *et al.* (2006) Geographical comparison of cancer survival in European children (1988-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 1972-80
11. Magnani C, Pastore G, Coebergh JW *et al.* (2006) Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978-1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS). *Eur J Cancer* 42: 1981-2005
12. Mott MG, Mann JR, Stiller CA (1997) The United Kingdom Children's Cancer Study Group the first 20 years of growth and development. *Eur J Cancer* 33: 1448-52
13. Ablett S, Pinkerton CR, United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) (2003) Recruiting children into cancer trials role of the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). *Br J Cancer* 88: 1661-5
14. Craft A (2007) Are health services in England failing our children? *BMJ* 335: 268-9
15. Graf N, Reinhard H, Aliani S, Engelmann D, Leuschner I, Semler O (2003) Wilms' tumour with or without tumour related symptoms at diagnosis. (Abstract). *Med Pediatr Oncol* 41: 266
16. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C *et al.* (2005) Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. *J Clin Oncol* 23: 3742-51
17. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R *et al.* (2008) Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer*: soumis à publication
18. Brenner H, Gefeller O (1996) An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer* 78: 2004-10
19. Brenner H (2003) Up-to-date survival curves of children with cancer by period analysis. *Br J Cancer* 88: 1693-7
20. Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T *et al.* (2001) Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium. *Cancer* 92: 1977-83
21. Burkhardt-Hammer T, Spix C, Brenner H *et al.* (2002) Long-term survival of children with neuroblastoma prior to the neuroblastoma screening project in Germany. *Med Pediatr Oncol* 39: 156-62
22. Zuccolo L, Dama E, Maule MM *et al.* (2006) Updating long-term childhood cancer survival trend with period and mixed analysis: good news from population-based estimates in Italy. *Eur J Cancer* 42: 1135-42
23. Ellison LF, Pogany L, Mery LS (2007) Childhood and adolescent cancer survival: a period analysis of data from the Canadian Cancer Registry. *Eur J Cancer* 43: 1967-75
24. Brenner H, Steliarova-Foucher E, Arndt V (2007) Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: Methodology and application to all forms of cancer combined. *Ann Oncol* 18: 1561-8

# **Notion de guérison**

## **Séquelles et complications tardives, suivi à long terme**

D. Sommelet

Un enfant atteint de cancer est considéré comme « guéri » lorsque son espérance de vie est identique à celle d'une population comparable, indemne de la même pathologie. Le délai nécessaire est en moyenne de 5 ans après le diagnostic ou de 3 ans après l'arrêt du traitement, cette donnée méritant d'être révisée selon le type de cancer ou en cas de rechute. Après un cancer, le terme de guérison doit cependant être utilisé avec prudence en raison d'un taux accru de mortalité, de séquelles et de complications tardives, souvent évolutives, organiques et psychosociales, responsables de handicap(s) plus ou moins sévère(s) retentissant sur la qualité de la vie. C'est pourquoi les études concernant le suivi prolongé des malades « guéris » les considèrent souvent comme des « survivants à long terme » (1, 2). On comprend d'emblée les conséquences d'une information médicale trop exhaustive, incompatible avec une survie sereine, ou, au contraire, de l'affirmation d'une guérison, certes rassurante pour le patient et valorisante pour les soignants, mais contribuant à l'absence de suivi prolongé ou à son arrêt prématuré.

Dès 1974, Meadows et D'Angio (3) développent à Philadelphie les premières approches diagnostiques des effets secondaires et introduisent le concept de suivi à long terme, en formalisant un livret individuel d'information sur le cancer, le traitement reçu, les complications présentes ou potentielles et les modalités de la surveillance.

À cette époque, dans les pays industrialisés, le taux de « guérison » était d'environ 30 à 35 %, alors qu'il se situe actuellement entre 75 et 85 %. Depuis 30 ans, de très nombreuses publications se sont attachées à décrire les complications observées (4-16). Celles-ci dépendent du type de cancer et de son siège, de l'âge au diagnostic, des modalités thérapeutiques, ainsi que d'autres facteurs : prédispositions génétiques, qualité des traitements à visée curative et des soins de support, soutien psychologique et accompagnement socio-familial. Le développement précoce des essais thérapeutiques multicentriques nationaux et internationaux a permis de progresser rapidement dans la connaissance des

facteurs pronostiques, autorisant la désescalade, mais aussi l'alourdissement des méthodes de traitement, et introduisant de ce fait des biais dans l'évaluation de la qualité de la « guérison » ; l'objectif de ces essais a été et est encore l'augmentation du taux de guérison au moindre prix et quelques critères de surveillance à court et moyen termes sont proposés dans les protocoles. L'avantage est aussi, grâce à l'enregistrement de plus de 60 % des malades dans un ou plusieurs essais thérapeutiques, de disposer de données précises sur les traitements reçus et de faciliter en théorie leur suivi. Toutefois, la majorité des études publiées sur les effets secondaires concernent souvent de faibles effectifs et/ou sont ciblées sur une catégorie précise de complications et/ou sont transversales, précisant l'état de santé d'une population à un moment précis. Certains travaux, en dépit d'un nombre élevé de patients, pèchent par le taux élevé (jusqu'à 15 %) de patients perdus de vue, malgré des relances successives, ou par le recueil incomplet des données concernant le traitement reçu, ou par la méthodologie employée : ainsi, la précision des renseignements obtenus par questionnaires (Grande-Bretagne, États-Unis, Canada, pays nordiques) (16-18) est inférieure à celle d'une évaluation réalisée lors d'une consultation médicale (Pays-Bas) (19).

Il reste à améliorer les connaissances sur le retentissement psychosocial et l'appréciation de la qualité de vie des patients par des outils validés, ainsi que l'impact de la maladie sur le vécu des familles. On conçoit l'importance d'une réflexion sur l'organisation du suivi à long terme, permettant de disposer d'une vision dynamique des événements positifs ou négatifs qui jalonnent la vie d'un enfant atteint de cancer, en favorisant leur prévention ou en facilitant leur prise en charge dans un environnement adapté à leur âge.

À certains égards, en dépit de la notion de guérison, les cancers de l'enfant s'intègrent dans les maladies chroniques en raison de la gravité potentielle de certaines séquelles et des complications tardives relevant d'aides spécifiques, temporaires ou définitives. Il importe néanmoins de graduer les risques potentiels et d'adapter les modalités de surveillance afin de ne pas aggraver ou (re)créer les conséquences d'une anxiété permanente.

## Prévalence des survivants à long terme

Son estimation est imprécise, en raison de l'évolution du taux de guérison passé de 30-35 % en 1970 à 75-85 % en 2008, de l'année et de la tranche d'âge concernée par la projection. Aux États-Unis, celle-ci est de 1/640 à 850 sujets âgés actuellement de 20 à 45 ans, et passerait de 1/450 à 600 en 2015 si les progrès se poursuivent et si l'augmentation de l'incidence des cancers de 0 à 18 ans se confirme.

En France, actuellement, on estime à 40 000 le nombre de sujets de cette tranche d'âge traités pour un cancer dans leur enfance, entre 1968 et 2003, et ayant au moins 5 ans de survie après le diagnostic.

## Mortalité tardive

En 2001, ont été publiés les premiers résultats de deux grandes études ; l'une a été menée aux États-Unis et au Canada (*Childhood Cancer Survival Study*, CCSS) (20), incluant 20 227 survivants au-delà de 5 ans après un diagnostic porté avant 21 ans entre 1970 et 1986 ; l'autre a été réalisée à partir des registres nordiques (21), portant sur 13 711 patients (diagnostic avant 16 ans, même période). Les SMR (*Standardized Mortality Ratio*), qui représentent l'excès de mortalité cumulé, par rapport à la population générale, identiques dans les deux études, sont respectivement de 10 et de 14 %, 15 et 25 ans après le diagnostic. Au-delà de 5 ans après le diagnostic, l'excès de risque absolu de décès qui représente un excès de risque annuel (et non cumulé) se situe entre 8 et 9 décès pour 1 000 personnes-années, soit une surmortalité de moins de 1 % par an. Les décès tardifs sont dus avant tout à la récurrence du cancer initial (67,4 % aux États-Unis et 69,6 % pour les pays nordiques), surtout après une leucémie, une tumeur cérébrale ou osseuse ; ensuite, le décès est dû à un second cancer (12,7 % et 7,1 %), augmentant avec le temps (de 3 % entre 5 et 10 ans à 22 % après 20 ans), surtout observé après maladie de Hodgkin, tumeurs cérébrales, sarcomes et rétinoblastomes. Les décès tardifs sont en rapport avec les complications du traitement du premier ou du deuxième cancer respectivement dans 9 et 10 % des cas, et relèvent de causes diverses dans 10 % (accidents, suicides, etc.). Ce risque persistant de mortalité est influencé par plusieurs facteurs :

- le sexe : le SMR est plus élevé chez les femmes, ce qui s'explique par le fait que la mortalité générale de base est plus faible chez les femmes que chez les hommes ;
- l'âge au diagnostic : le SMR est plus élevé chez les enfants les plus jeunes au moment du diagnostic ;
- le type de cancer : le SMR est plus élevé après une leucémie (15,5) ou une tumeur cérébrale (15,7) ; inversement, il est le plus faible pour les lymphomes malins non hodgkiniens (5,1) et pour les néphroblastomes (6,2) ;
- le type de traitement reçu : la chimiothérapie et la radiothérapie augmentent le risque, alors que les patients ayant eu une chirurgie seule n'ont pas d'excès de mortalité ;
- le fait d'avoir eu une rechute, surtout si elle est survenue après un délai de 5 ans ;
- la durée du suivi : le SMR est surtout élevé entre 5 et 9 ans après le diagnostic ; il décroît ensuite et se stabilise à 3-4 au-delà de 20 ans ;
- la période : le risque de décès est plus faible chez les patients traités au cours de la période la plus récente. Il est diminué de 40 % pour les patients diagnostiqués entre 1980 et 1989, par rapport aux deux précédentes décennies. Cette diminution est plus prononcée pour les patients ayant eu une leucémie ou une maladie de Hodgkin (21). Compte tenu des progrès thérapeutiques encore réalisés au cours des dernières années, on peut s'attendre

à une baisse significative du risque de décès pour les cohortes d'enfants traités pendant cette période.

La cohorte CCSS a été actualisée en 2007 (17), soit 30 ans après le diagnostic, et on retrouve un excès de mortalité (risque multiplié par 8,2) par récurrence du cancer initial (57 %), second cancer (15 %), toxicité cardiaque (7 %), pulmonaire (20 %), autres séquelles (4 %) ; 15 % de décès ne sont pas liés au traitement. La comparaison entre les publications de 2001 et 2007 concernant cette cohorte objective une augmentation des problèmes cardiaques (risque multiplié par 2) et des causes infectieuses (risque multiplié par 3). On note aussi une augmentation des carcinomes (poumon, sein, peau) et des mélanomes.

Ces travaux nous confirment la nécessité de mieux comprendre et prévenir le risque de récurrences tardives, d'un suivi à très long terme pour ne pas méconnaître le dépistage précoce d'un second cancer et tenter de préciser le rôle respectif d'une prédisposition génétique, de mutations induites par la radiothérapie, la chimiothérapie, le mode de vie (22-24). Il convient de prévenir et traiter les complications cardiaques et être attentif aux risques infectieux.

## Prévalence de la morbidité

L'étude de Oeffinger *et al.* (9), publiée en 2006, porte sur 10 397 patients âgés de 18 à 48 ans, traités entre 1970 et 1986 (CCSS) et comparés à une série témoin : 62,3 % des patients présentaient au moins une affection chronique (risque relatif multiplié par 3,3) ; 37,6 % au moins deux problèmes ; 23,8 % au moins trois complications chroniques. L'incidence cumulée d'une complication chronique 30 ans après le diagnostic était de 13,4 % avec une incidence cumulée de 42,4 % concernant un problème sévère (handicap majeur, situation potentiellement mortelle).

À partir d'une série de 1 362 survivants au-delà de 5 ans (un seul centre aux Pays-Bas, diagnostic entre 1966 et 1996), ayant bénéficié d'un bilan de consultation (âge moyen : 25 ans), la publication de Geenen *et al.* (19), en 2007, fait état de 74,5 % de patients ayant au moins un effet secondaire chronique ; 24,6 % au moins 5 ; 35,9 % au moins un problème sévère. La différence entre les deux études s'explique sans doute par le mode d'évaluation (sous-évaluation possible dans l'étude CCSS menée par questionnaires) (9, 20).

En France, nous ne disposons pas de données nationales sur l'état de santé des adultes guéris d'un cancer dans l'enfance, mais seulement d'études ciblées sur certains types de séquelles : les principales concernent la croissance, le développement cognitif, les séquelles neurosensorielles, cardiaques, gonadiques, thyroïdiennes, rénales, ainsi que les seconds cancers et les autres complications locales de la radiothérapie (22-27).

En tout état de cause, ces études confirment la nécessité d'organiser le suivi prolongé des patients, en l'adaptant aux risques escomptés. Nous n'entrerons pas dans la description détaillée de ces diverses complications dont l'incidence,

la date d'apparition (attention aux lésions asymptomatiques à ne pas négliger, cardiaques par exemple), les facteurs déclenchants, les modalités de dépistage et de traitement, ainsi que les mesures préventives ont été largement publiés (28-30). Dans l'avenir, l'évolution des traitements peut en modifier l'incidence, le type d'organe touché, la sévérité.

## Évaluation de la qualité de la vie

La qualité de la vie (QdV) est définie par l'Organisation mondiale de la santé en 1993 (31-39) comme la « perception par l'individu de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, et en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ». Pour l'utiliser comme critère en recherche clinique, il faut tenter de quantifier une variable qualitative, permettant d'effectuer des comparaisons entre des groupes d'individus ou pour un même individu entre différents moments de son histoire. En cancérologie pédiatrique, il paraît raisonnable de limiter la définition de la QdV aux aspects liés à la santé, dans ses dimensions physiques, psychologiques, sociales et cognitives, correspondant à une définition large de la santé, tandis que certaines approches sont ciblées sur des « états de santé » : il s'agit d'évaluer le degré d'aptitude d'un individu à exercer des fonctions telles que la motricité, l'audition, la vision... Le choix de cette deuxième approche permet d'évaluer les besoins spécifiques de prise en charge et a donc un intérêt individuel et économique (31, 40). La méthodologie utilisée repose sur l'auto-évaluation à l'aide de questionnaires, en règle génériques, validés en langue française et applicables en principe à l'enfant à partir de 9 ans. L'échelle SF-36 est largement utilisée pour évaluer la QdV de l'adulte (41).

En 2002, Langeveld *et al.* (34) ont analysé 30 études concernant la QdV liée à la santé, réalisées avant 2001. Les outils utilisés ont été le plus souvent des questionnaires standardisés et/ou des tests, mais aussi parfois des interviews, plus ou moins structurés. Dans 22 études sur 30, les patients survivants de plus de 5 ans (diagnostic avant 20 ans) étaient comparés à un groupe témoin. La QdV était globalement perçue comme satisfaisante sur le plan physique, hormis après tumeur osseuse, et sur le plan psychologique, sauf un sous-groupe faisant état d'anxiété, de dépression, de troubles de l'humeur, surtout dans le sexe féminin, les personnes les plus âgées lors de l'évaluation, ayant présenté des rechutes, atteintes de séquelles physiques. Des difficultés éducatives ont été notées en cas de leucémie ou de tumeur cérébrale, en rapport surtout avec la radiothérapie cérébrale. Sur le plan socio-familial, on notait des difficultés d'accès à l'emploi et à l'obtention de prêts et d'assurances ; enfin, un environnement, une autonomie et une vie de couple plus difficile à assurer, et une descendance moins nombreuse que la population témoin (stérilité, anxiété concernant les risques pour la descendance).



L'étude de Meeske *et al.* (42) a insisté sur l'importance de la fatigue, intervenant à la fois dans la perception de la santé physique et psychosociale.

Ces études de QdV méritent d'être poursuivies, car celles dont nous disposons sont caractérisées par leur ancienneté relative, l'hétérogénéité des outils utilisés et des paramètres étudiés, la composition des séries (la répartition des cancers pouvait parfois sous-évaluer les problèmes, par exemple en cas de représentation insuffisante des tumeurs cérébrales).

En outre, il importe d'étudier aussi l'impact des problèmes sociaux, économiques et culturels, les conséquences sur l'équilibre parental et les aidants (famille, amis), l'évaluation des stratégies d'adaptation de l'enfant à sa maladie (« échelles de coping » des Anglo-Saxons), la perception du système de santé par les usagers. L'équipe d'Auquier (43) insiste sur l'intérêt d'une appréciation dynamique du vécu par le patient et son entourage dans le cadre de la mise en place de cohortes prospectives.

D'autres sources et d'autres critères peuvent être combinés aux études de QdV pour juger du retentissement social et financier à l'âge adulte d'un cancer traité dans l'enfance. Ainsi, dans l'étude de Pang *et al.* (44), on notait un taux de chômage de 5,6 *versus* 1,2 % dans la fratrie et, en analyse multivariée, le rôle négatif joué par les antécédents de tumeur cérébrale, osseuse, de radiothérapie crânienne supérieure à la dose de 30 Grays, le sexe féminin, l'âge inférieur à 4 ans lors du diagnostic. Il est intéressant de noter que le registre suédois a incorporé des indicateurs socio-économiques, ainsi que le besoin d'aides spécifiques pour compenser un handicap majeur durable ; ainsi 13,8 % des survivants atteints de handicap faisaient l'objet, dans leur étude, d'assistance financière spécifique ; la plupart étaient atteints de tumeur cérébrale ou osseuse (45). L'évaluation économique du suivi à long terme repose sur l'ajustement entre le nombre d'années de vie gagnées et la qualité de ces années, permettant d'établir le ratio bénéfice-coût du traitement initial et des modalités du suivi à long terme (40).

## **Organisation du suivi à long terme, une nécessité pour la poursuite d'études épidémiologiques reposant sur des données cliniques**

### **Objectifs**

Les États-Unis, le Canada, l'Australie et la majorité des pays européens ont développé ou mènent une réflexion sur les programmes de suivi à long terme, fondée sur la prévalence des effets tardifs mis en évidence dans les études rétros-

pectives initiées depuis plus de 20 ou 30 ans sous l'égide des grands groupes américains et des registres nationaux, à côté des publications ciblées sur la description clinique des complications (8-15, 46-49).

Ainsi, la surveillance des effets secondaires, intégrée à la prise en charge des enfants atteints de cancer et poursuivie à l'âge adulte, doit répondre aux objectifs suivants :

- évaluer l'état de santé global sur des données médicales et la perception du patient ;
- établir des corrélations avec le type de cancer, le traitement, le contexte familial, les modalités de la prise en charge (système de santé, qualité de l'environnement socio-familial, soutien psychologique, etc.) ;
- connaître les besoins exprimés par le patient et son entourage et y répondre : information sur la maladie, le mode de vie, l'avenir, le soutien et l'accompagnement ;
- prévenir certaines complications par leur repérage précoce et des mesures préventives appropriées (50) ;
- constituer une banque de données cliniques et biologiques, si possible en lien avec les registres des cancers de l'enfant et les structures de recherche épidémiologique, clinique et biologique ;
- évaluer le rapport coût-bénéfices du traitement (40).

## Barrières

Plusieurs études font état de défauts d'organisation de ce suivi, soit dès les 5 ans suivant l'arrêt du traitement, soit beaucoup plus tardivement, liés parfois au refus de patients mal informés, souhaitant en finir avec la maladie et l'hôpital ou n'ayant pas trouvé les interlocuteurs adaptés à leurs nouveaux besoins.

Ainsi, dans une étude réalisée en 2006 en Suède (51), portant sur 335 survivants de plus de 5 ans et âgés de plus de 18 ans, 60 % n'avaient pas de rendez-vous réguliers de consultation et un tiers n'étaient pas satisfaits du programme proposé, alors qu'ils disaient présenter des problèmes liés à la maladie et à son traitement.

Les principaux obstacles sont les suivants :

- le défaut d'information des patients sur les raisons de leur suivi : une étude publiée en 2002 par Kadan-Lottick *et al.* (52), réalisée par interviews téléphoniques auprès de 635 survivants de plus de 5 ans, a montré que 74 % d'entre eux pouvaient résumer leur diagnostic, parfois leur traitement et ses risques, mais aucun ne disposait d'une connaissance détaillée, même s'ils étaient régulièrement suivis (44 %), ou s'ils disposaient d'un résumé écrit (15 %) ;
- le défaut de connaissance des risques potentiels par les médecins (53), qu'il s'agisse de médecins traitants, d'oncologues d'adultes et d'autres spécialistes ; néanmoins, avec certains d'entre eux comme les endocrinologues, le passage est facilement établi ;

- les oncopédiatres ont la meilleure connaissance des effets secondaires, mais ne sont pas aptes à apprécier l'effet du vieillissement sur certains problèmes ;
- l'insuffisance de liens entre pédiatres et médecins d'adultes, dont les cultures d'approche des patients sont différentes. Les oncopédiatres, attachés à leurs malades, craignent une moins bonne prise en charge en dehors de leur service. Les malades et leurs familles ne veulent pas se sentir « abandonnés » ; cependant les jeunes adultes doivent devenir autonomes, sans se sentir surprotégés ;
- l'insuffisance de l'implication des responsables de l'organisation de l'offre de soins dans la réflexion sur la continuité des soins à l'âge adulte en cas de maladie chronique et de certains effets secondaires après une maladie considérée comme guérie. Des initiatives à suivre ont néanmoins été prises dans certains pays, autour de certaines spécialités et pathologies telles que la rhumatologie, le diabète, l'asthme, la mucoviscidose.

## **Quelles solutions proposer ?**

### **Assurer l'information du patient « guéri » et de sa famille**

(11, 15, 19, 39, 54-56)

L'adolescent, puis le jeune adulte, doivent devenir des acteurs responsables de leur santé (53, 57-59). Il convient de les associer dès l'enfance aux décisions thérapeutiques et, quand ils vont passer du monde pédiatrique à celui des adultes, s'assurer par des entretiens et la remise d'un document écrit de la connaissance de la maladie qu'ils ont traversée, de son traitement et des risques potentiels ultérieurs (60). Ils doivent être informés des démarches à accomplir, des circuits et des professionnels auxquels recourir en cas de problème organique, psychologique et/ou social. On peut espérer que le dossier communicant de cancérologie, en lien avec le futur Dossier médical personnel, complétera l'information des professionnels de santé, sans craintes de stigmatisation conduisant à l'exercice par le patient du droit de masquage d'informations pourtant indispensables à sa prise en charge.

### **Former les médecins généralistes et certains spécialistes d'adultes**

Leur formation à la prise en charge de complications, dont ils ignorent souvent le lien avec le passé et les risques accrus par une hygiène de vie inadaptée (tabac, alcool, alimentation, sédentarité), ou certaines situations telles que la grossesse, un entraînement sportif intensif, est indispensable.

## Stratifier le suivi des patients en fonction des risques et diffuser des recommandations

Stratifier le suivi des patients en fonction des risques et diffuser des recommandations auprès des médecins et des patients sur le rythme, la durée, les examens complémentaires, les propositions thérapeutiques (61). Mais il ne faut pas méconnaître l'anxiété sous-jacente des patients, dont il convient de ne pas détruire l'équilibre et à qui il faut réserver des temps de parole en suscitant leurs questions.

Fondées sur la médecine des preuves (*evidence-based medicine*) et/ou sur des avis d'experts, des recommandations de suivi ont été rédigées et sont diffusées (livrets, sites internet) par la CCSS (*Passport for Care* du *Children's Oncology Group*, *Project Vision* : formation virtuelle pour survivants de maladie de Hodgkin) (61-63), par le *Children's Cancer Study Group* du Royaume-Uni (11, 49, 64, 65), et d'autres pays européens (14, 66). En France, seuls certains centres de cancérologie pédiatrique ont formalisé la synthèse du dossier puis, sous forme de fiches, le suivi de la rémission et des complications ou séquelles : les patients concernés, les fonctions à surveiller, le type et le rythme des examens complémentaires. Un programme personnalisé de surveillance peut ainsi être remis aux patients et aux familles ; l'informatisation des examens de surveillance peut faciliter leur application.

Les indications de suivi peuvent être stratifiées en trois niveaux, selon le modèle proposé par Wallace *et al.* en 2001 (55), prenant en compte la date de diagnostic, les types de cancer et de traitement, conditionnant la méthode (courrier ou téléphone, consultation par un médecin généraliste supervisée si nécessaire par un bilan spécialisé) et le rythme (annuel ou tous les 2 ans et à la demande du patient). Dans certains cas, le suivi pourrait être laissé à l'appréciation d'un patient bien informé. Sa durée peut aller jusqu'à plus de 30 ans après le diagnostic si l'on prend en compte le risque de second cancer (absence de plateau) et les complications cardiaques.

En résumé, retenons que l'information et la formalisation du suivi sont indispensables, mais doivent être adaptées à la réalité des risques.

## Quelle organisation actuelle ?

Jusqu'à ces dernières années, les oncopédiatres ont assuré majoritairement le suivi à long terme de leurs malades et ceci dans tous les pays. C'est autour des complications endocriniennes, cardiaques et des problèmes de stérilité que l'articulation s'est établie progressivement avec les spécialistes d'adultes, les acteurs de la prise en charge primaire demeurant mal informés.

À l'image de certaines maladies chroniques, en raison des progrès réalisés par les pédiatres et les médecins d'adultes dans l'approche spécifique de l'adolescent et du jeune adulte, des *programmes de transition* ont été mis en place

dans certains hôpitaux ; l'objectif est de faciliter le passage des patients des services pédiatriques aux services hospitaliers et à une prise en charge de type adulte (19, 47, 67-73). Cette transition repose sur une préparation du patient et de ses parents, la transmission précise mais synthétique des éléments du dossier utiles au suivi, l'organisation possible de quelques consultations communes. Cette transition est facilitée par la proximité géographique des structures hospitalières, la confiance réciproque des acteurs, l'individualisation d'unités d'accueil et d'hospitalisation destinées aux adolescents et jeunes adultes de 18 à 25-30 ans, dont le personnel doit être formé, comme les pédiatres, à la spécificité de leur approche. En cas d'éloignement géographique des médecins impliqués dans le suivi, le recours à un partage des tâches avec une infirmière clinicienne formée a été mis en place aux États-Unis et au Royaume-Uni, soit pour assurer certaines consultations sous la responsabilité d'une équipe médicale, soit pour coordonner les examens nécessaires en cas de suivi complexe dans des lieux diversifiés.

Une fois cette phase de transition effectuée (elle peut durer de quelques mois à un ou deux ans selon les patients), il convient d'assurer la continuité de la transmission des informations entre les équipes. On doit aussi mettre en place une *fiche de liaison avec les registres de population pour faciliter les études réalisables à partir de ces cohortes rétro- et prospectives* (74, 75). Leur analyse sera prise en compte dans les futurs essais thérapeutiques, la connaissance à très long terme des effets secondaires, les facteurs impliqués dans les seconds cancers, les soutiens complémentaires à assurer, temporairement ou définitivement, aux enfants chez lesquels ce type de maladie, sous-tendue par le risque mortel toujours présent malgré les progrès, peut entraver leur développement, puis leur équilibre à l'âge adulte ou, au contraire, favoriser maturation précoce et résilience.

## Références

1. Sommelet D, Lacour B, Clavel J (2003) Épidémiologie des cancers de l'enfant. Bull Acad Natl Med 187: 711-41
2. Stiller C (2007) Childhood cancer in Britain. Incidence, survival, mortality. Oxford University Press, Oxford
3. Meadows AT, D'Angio GJ (1974) Late effects of cancer treatment: methods and techniques for detection. Semin Oncol 1: 87-90
4. Stevens MC, Mahler H, Parkes S (1998) The health status of adult survivors of cancer in childhood. Eur J Cancer 34: 694-8
5. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR (1998) Programs for adult survivors of childhood cancer. J Clin Oncol 16: 2864-7
6. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE *et al.* (2000) Grading of late effects in young adults survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. Cancer 88: 1687-95
7. Oeffinger KC, Mertens AC, Hudson MM *et al.* (2004) Health care of young adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Ann Fam Med 2: 61-70

8. Schwartz CL, Hobbie WL, Constine LS *et al.* (2005) Survivors of childhood and adolescent cancer: A multidisciplinary approach. Springer, Allemagne
9. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA *et al.* (2006) Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355: 1572-82
10. Oeffinger KC, Wallace WH (2006) Barriers to follow-up care of survivors in the United States and the United Kingdom. *Pediatr Blood Cancer* 46: 135-42
11. Skinner R, Wallace WHB, Levitt GA, UK Children's Cancer Study Group Late Effects Group (2006) Long term follow up of people who have survived cancer during childhood. *Lancet Oncol* 7: 489-98
12. Hawkins MM, Robison LL (2006) Importance of clinical and epidemiological research in defining the long-term clinical care of pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 46: 174-8
13. Oeffinger KC, Robison LL (2007) Childhood cancer survivors, late effects, and a new model for understanding survivorship. *JAMA* 297: 2762-4
14. Aslett H, Levitt G, Richardson A, Gibson F (2007) A review of long-term follow-up for survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* 4: 1781-90
15. Dickerman JD (2007) The Late Effects of Childhood Cancer Therapy. *Pediatrics* 119: 554-68
16. Hawkins MM, Lancashire ER, Winter DL *et al.* (2008) The British Childhood Cancer Survivor Study: Objectives, methods, population structure, response rates and initial descriptive information. *Pediatr Blood Cancer* 50: 1018-25
17. Mertens AC (2007) Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 48: 723-6
18. MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC *et al.* (2007) Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer* 48: 460-7
19. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM *et al.* (2007) Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 297: 2705-15
20. Robison LL, Mertens AC, Boice JD *et al.* (2002) Study design and cohort characteristics of the childhood cancer survivor study: A multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol* 38: 229-39
21. Möller TR, Garwicz S, Barlow L *et al.* (2001) Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic Countries. *J Clin Oncol* 19: 3173-81
22. De Vathaire F, Hawkins M, Campbell S *et al.* (1999) Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment. *Br J Cancer* 79: 1884-93
23. Davies SM (2007) Subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) studies. *Pediatr Blood Cancer* 48: 727-30
24. Dinu I, Liu Y, Leisenring W, Mertens AC *et al.* (2008) Prediction of second malignant neoplasm incidence in a large cohort of long-term survivors of childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer* 50: 1026-31
25. Guibout C, Adjadj E, Rubino C *et al.* (2005) Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol* 23: 197-204
26. Haddy N, Le Deley MC, Samand A *et al.* (2006) Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood. *Eur J Cancer* 42: 2757-64
27. Neglia JP, Friedman DI, Yasui Y *et al.* (2001) Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 93: 618-29
28. Oberlin O, Aubier F, Pein F *et al.* (2008) Séquelles des traitements. In: Kalifa C, Oberlin O, Pein F *et al.* (eds) *Cancers de l'enfant*. Flammarion, Paris, p 105-12
29. Hudson MM, Mertens AC, Yasui *et al.* (2003) Health status of adult long-term survivors of childhood cancer : a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA* 290: 1583-92
30. Rowland JH, Hewitt M, Ganz PA (2006) Cancer survivorship: a new challenge in delivering quality cancer care. *J Clin Oncol* 24: 5101-4

31. World Health Organization: Division of Mental Health (1993) WHO-QOL Study protocol: The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument. WHO, Genève
32. Jenney MEM, Levitt GA (2002) The quality of survival after childhood cancer. *Eur J Cancer* 38: 1241-50
33. Langeveld NE, Stam H, Grootenhuis MA, Last BF (2002) Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. *Support Care Cancer* 10 : 570-600
34. Langeveld NE, Grootenhuis MA, Voute PA *et al.* (2004) Quality of life, self-esteem and worries in young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 13: 867-81
35. Zebrack BJ, Eshelman D, Hudson M *et al.* (2004) Health care for childhood cancer survivors: insights and perspectives from a Delphi panel of young adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 100: 843-50
36. Pemberger S, Jagsch R, Frey E *et al.* (2005) Quality of life in long-term childhood cancer survivors and the relation of late effects and subjective well-being. *Support Care Cancer* 13: 49-56
37. Maunsell E, Pogany L, Barrera M *et al.* (2006) Quality of life among long-term adolescent and adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 24: 2527-35
38. Maurice-Stam H, Oort FJ, Last BF *et al.* (2008) Longitudinal assessment of health-related quality of life in preschool children with non-CNS cancer after the end of successful treatment. *Pediatr Blood Cancer* 50: 1047-51
39. Rodary C, Kalifa C (2008) Qualité de vie chez l'enfant en cancérologie. In: Kalifa C, Oberlin O, Pein F *et al.* (eds) *Cancers de l'enfant*. Flammarion, Paris, p 362-6
40. Barr RD, Feeny D, Furlong W (2004) Economic evaluation of treatments for cancer in childhood. *Eur J Cancer* 40: 1335-44
41. Ware JE (2000) SF-36 Health survey update. *Spine* 25: 3130-9
42. Meeske KA, Patel SK, Palmer SN *et al.* (2007) Factors associated with health-related quality of life in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 49: 298-305
43. Robitail S, Siméoni MC, Ravens-Sieberer U *et al.* (2007) Children proxies' quality-of-life agreement depended on the country using the European KIDSCREEN-52 questionnaire. *J Clin Epidemiol* 60: 469-78
44. Pang JWY, Friedman DL, Whitton JA *et al.* (2008) Employment status among adult survivors in the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 50: 104-10
45. Hjern A, Lindblad F, Boman KK (2007) Disability in adult survivors of childhood cancer: a Swedish national cohort study. *J Clin Oncol* 25:5262-6
46. Friedman DL, Meadows AT (2002) Late effects of childhood cancer therapy. *Pediatr Clin N Am* 49: 1083-1106
47. Von der Weid N, Wagner H (2003) Organisation of follow-up in paediatric oncology. *Eur J Cancer* 39: 1150-4
48. Taylor A, Hawkins M, Griffiths A *et al.* (2004) Long-term follow-up of survivors of childhood cancer in the UK. *Pediatr Blood Cancer* 42: 161-8
49. Skinner R, Wallace WHB, Levitt GA, UK Children's Cancer Study Group Late Effects Group (2005) Therapy based long term follow up: a practice statement. <http://www.ukccsg.org.uk/public/followup/PracticeStatement/index.html>
50. Yeazel MW, Oeffinger KC, Gurney JG *et al.* (2004) The cancer screening practices of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 100: 631-40
51. Arvidson J, Soderhall S, Eksborg S *et al.* (2006) Medical follow-up visits in adults 5-25 years after treatment for childhood acute leukaemia, lymphoma or Wilms' tumour. *Acta Paediatr* 95: 922-8
52. Kadan-Lottick NS, Robison LL, Gurney JG *et al.* (2002) Childhood cancer survivors' knowledge about their past diagnosis and treatment. *Childhood Cancer Survivor Study*. *JAMA* 287: 1832-9
53. Melgar T, Chamberlain JK, Cull WL *et al.* (2006) Training experiences of US combined internal medicine and pediatrics residents. *Acad Med* 81: 440-6



54. Langer T, Henze G, Beck JD (2000) Basic methods and the developing structure of a late effects surveillance system (LESS) in the long-term follow-up of pediatric cancer patients in Germany. For the German Late Effects Study Group in the German Society Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). *Med Pediatr Oncol* 34: 348-51
55. Wallace WHB, Blacklay A, Eiser C *et al.* (2001) Developing strategies for long term follow up of survivors of childhood cancer. *BMJ* 323: 271-4
56. Blaauwbroek R, Groenier KH, Kamps WA *et al.* (2007) Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up. *Ann Oncol* 18: 1898-902
57. Alvin P (2004) The psychology of transition. *Int Semin Pediatr Gastroenterol Nutr* 12: 2-4
58. Michaud PA, Suris JC, Viner R (2004) The adolescent with a chronic condition. Part II: Healthcare provision. *Arch Dis Child* 89: 943-9
59. Bauld C, Toumbourou JW, Anderson V *et al.* (2005) Health-risk behaviours among adolescent survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 45: 706-15
60. Eiser C, Hill JJ, Blacklay A (2000) Surviving cancer: What does it mean for you? An evolution of a clinic based intervention for survivors of childhood cancer. *Psychooncology* 9: 214-20
61. Landier W, Bathia S, Eshelman DA *et al.* (2004) Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children' Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol* 22: 4979-90
62. Children's Oncology Group (2006) Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. <http://www.survivorshipguidelines.org/>
63. University of Minnesota - Department of Pediatrics, Minneapolis. Long-Term Follow-Up Study. <http://www.stjude.org/stjude/vv/index.jsp?vgnextoid=c0d3d3ce38e70110VgnVCM100001e0215acRCD&vgnnextchannel=a29488a0f3793110VgnVCM1000001e0215acRCD>
64. National Institute for Health and Clinical Excellence (2005) Improving outcomes in children and young people with cancer. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=268841>
65. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2004) Guideline 76: Long term follow up of survivors of childhood cancer. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign76.pdf>
66. Haupt R, Spinetta JJ, Ban I *et al.* (2007) Long term survivors of childhood cancer: Cure and care. The Erice Statement. *Eur J Cancer* 43: 1778-80
67. Dommergues JP, Alvin P (2003) Le relais entre pédiatres et médecins d'adultes dans les maladies chroniques de l'enfant. *Arch Pediatr* 10: 295-9
68. Rosen DS, Blum RW, Britto M *et al.* (2003) Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions. Position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 33: 2864-7
69. Barr RD, Greenberg MJ (2006) Cancer surveillance and control in adolescents: similarities and contrasts between Canada and the United-States. *Pediatr Blood Cancer* 46: 273-7
70. Bathia S, Meadows AT (2006) Long-term follow-up of childhood cancer survivors: future directions for clinical care and research. *Pediatr Blood Cancer* 46: 143-8
71. Friedman DL, Freyer DR, Levitt GA (2006) Models of care for survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 46: 169-73
72. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E (2006) From cancer patient to cancer survivor : Lost in transition. National Academies Press, Whashington
73. Ginsberg JP, Hobbie WL, Carlson CA, Meadows AT (2006) Delivering long-term follow-up care to pediatric cancer survivors: transitional care issues. *Pediatr Blood Cancer* 46: 169-73
74. Jaspers MW, Caron H, Behrendt H *et al.* (2000) The development of a new information model for a paediatric cancer registry on late treatment sequelae in the Netherlands. *Stud Health Technol Inform* 77: 895-9
75. Webb MA (2007) Is your Cancer Registry profitable? *J Registry Management* 34: 65-6



# **Cancers de l'adolescent**

# Cancers de l'adolescent

E. Désandes

## Définition

L'adolescence est une période de transition marquée par une maturation progressive physique, sexuelle, psychologique et sociale et l'acquisition d'une autonomie qui font de lui un adulte (1, 2). Cette période de développement correspond en règle à la période de 12 à 19 ans. Conformément à la définition établie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), elle englobe dans une large mesure la période pré- et péripubertaire, de 10 à 14-15 ans, dominée par les changements corporels, et inclut la phase de socialisation et d'émancipation, de 15 à 19 ans (3). En épidémiologie, les registres pédiatriques de population concernent les cas de cancer survenant de 0 à 14 ans révolus au moment du diagnostic. Aussi, dans ce chapitre, nous nous intéressons à la tranche d'âge 15-19 ans afin de présenter les données complémentaires touchant les cancers des adolescents.

En France, il existe peu de données sur les cancers des adolescents âgés de 15 à 19 ans bien que ceux-ci représentent dans cette tranche d'âge la troisième cause de mortalité après les accidents et les suicides (4, 5). Les modalités de prise en charge des adolescents atteints de cancer sont mal connues puisque, survenant à une période frontière, ils sont traités soit dans des unités de cancérologie pédiatrique, soit dans des services d'oncologie ou d'hématologie d'adultes. Il en résulte une grande hétérogénéité, tant de leur prise en charge médicale et psychologique, que de leur environnement hospitalier.

## Sources de données

En France, il n'existe pas d'enregistrement national des cancers chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans ; leur surveillance épidémiologique est effectuée par les registres généraux du cancer du réseau Francim. Ces derniers enregistrent

les cas de cancer tous âges confondus au niveau de certains départements (taux de couverture du territoire français : 13 %) ; ils ont permis de produire les premières données françaises sur cette tranche d'âge, exposées ci-après, selon les 12 groupes diagnostiques définis par la seconde version de *l'International Classification of Childhood Cancer* (ICCC) (6).

À l'étranger, on dispose de rares données sur l'incidence et la survie des cancers de l'adolescent à un échelon national. En Europe, les registres généraux nationaux ont principalement été développés dans les pays nord-européens (Danemark, Finlande, Islande, Irlande, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni), mais aussi dans quelques pays d'Europe de l'Est ou du pourtour méditerranéen (Estonie, Malte, Slovaquie, Slovénie) (7-9). Aux États-Unis, le *Surveillance, Epidemiology and End Results program* (SEER program) du *National Cancer Institute* (NCI) regroupe les données de cancers tous âges confondus dans cinq états (Connecticut, Utah, Nouveau Mexique, Iowa et Hawaï) et cinq grandes métropoles (Détroit, Atlanta, Seattle, San Francisco et Los Angeles), ce qui représente 14 % de la population américaine (10).

## Répartition par groupe diagnostique et incidence (tableau I)

### En France

En France, pour la période 1988-1997, le taux d'incidence des cancers de l'adolescent (15-19 ans) est de 172,9 par million, c'est-à-dire qu'un adolescent sur 1 000 risque de présenter un cancer entre 15 et 19 ans, soit 700 nouveaux cas diagnostiqués chaque année.

Les tumeurs les plus fréquentes sont les lymphomes (22,9 %), les sarcomes osseux et extra-osseux (17,6 %), les tumeurs germinales (12,7 %), les leucémies (11,9 %), les tumeurs du système nerveux central (SNC : 10,6 %). Les tumeurs épithéliales et les carcinomes représentent 19,5 % de l'ensemble des cancers (dont les mélanomes : 9 % et les carcinomes de la thyroïde : 4,9 %), tandis que les tumeurs embryonnaires (néphroblastomes, rétinoblastomes, hépatoblastomes, neuroblastomes et médulloblastomes) ne représentent que 2 % (fig. 1).

Pour l'ensemble des cancers, le sex-ratio est de 1,2 garçons pour 1 fille. Les leucémies aiguës, les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH), les ostéosarcomes et les tumeurs germinales gonadiques sont plus fréquents chez les garçons que chez les filles (M/F ratio : 2,0 ; 2,8 ; 2,1 ; 3,8 respectivement). À l'inverse, les mélanomes malins et les carcinomes de la thyroïde prédominent chez les filles (M/F ratio : 0,6 et 0,3 respectivement) (11).

**Tableau I** – Nombre de cas (N), fréquence (%), incidence annuelle (par million) et sex ratio (M/F) des cancers des adolescents âgés de 15 à 19 ans, France, 1988-1997 (11).

Type de tumeurs (6)	N	%	Incidence	Sex ratio
I. Leucémies	83	11,9	20,5	2,1
(a) Leucémies aiguës lymphoblastiques	51	7,3	12,6	2,0
(b) Leucémies aiguës myéloïdes	25	3,6	6,2	2,1
(c) Leucémies myéloïdes chroniques	4	0,6	1,0	-
(d) Autre type de leucémies	1	0,1	0,2	-
(e) Leucémies non précisées	2	0,3	0,5	-
II. Lymphomes et tumeurs réticulohistiocytaires	160	22,9	39,6	1,3
(a) Maladie de Hodgkin	102	14,6	25,2	0,9
(b) Lymphomes malins non hodgkiniens	42	6,0	10,4	2,8
(c) Lymphome de Burkitt	6	0,9	1,5	-
(d) Tumeurs lymphoréticulaires diverses	1	0,1	0,2	-
(e) Lymphomes non précisés	9	1,3	2,2	-
III. Tumeurs du système nerveux central	74	10,6	18,3	1,2
(a) Épendymomes	3	0,4	0,7	-
(b) Astrocytomes	48	6,9	11,9	1,2
(c) Tumeurs neuroectodermiques primitives	4	0,6	1,0	-
(d) Autres gliomes	13	1,9	3,2	-
(e) Autres types de tumeurs du système nerveux central	0	0,0	0,0	-
(f) Tumeurs du système nerveux central non précisées	6	0,9	1,5	-
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	9	1,3	2,2	-
(a) Neuroblastomes et ganglioneuroblastomes	2	0,3	0,5	-
(b) Autres types de tumeurs du système nerveux sympathique	7	1,0	1,7	-
V. Rétinoblastomes	0	0,0	0,0	-
VI. Tumeurs rénales	13	1,9	3,2	-
(a) Tumeur de Wilms, sarcomes rhabdoïdes, à cellules claires	5	0,7	1,2	-
(b) Carcinomes rénaux	7	1,0	1,7	-
(c) Tumeurs rénales non précisées	1	0,1	0,2	-
VII. Tumeurs hépatiques	5	0,7	1,2	-
(a) Hépatoblastomes	0	0,0	0,0	-
(b) Carcinomes hépatiques	5	0,7	1,2	-
(c) Tumeurs hépatiques non précisées	0	0,0	0,0	-
VIII. Tumeurs malignes osseuses	70	10,0	17,3	1,8
(a) Ostéosarcomes	37	5,3	9,2	2,1
(b) Chondrosarcomes	8	1,1	2,0	-
(c) Sarcome d'Ewing	21	3,0	5,2	1,3
(d) Autres types de tumeurs malignes osseuses	2	0,3	0,5	-
(e) Tumeurs malignes osseuses non précisées	2	0,3	0,5	-
IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux	53	7,6	13,1	1,2
(a) Rhabdomyosarcomes et sarcomes embryonnaires	16	2,3	4,0	1,8
(b) Fibrosarcomes et neurofibrosarcomes	12	1,7	3,0	-
(c) Sarcome de Kaposi	2	0,3	0,5	-
(d) Autres types de sarcomes des tissus mous	18	2,6	4,5	1,0
(e) Sarcomes des tissus mous non précisés	5	0,7	1,2	-

Type de tumeurs (6)	N	%	Incidence	Sex ratio
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	89	12,7	22,0	1,7
(a) Tumeurs germinales du système nerveux central	3	0,4	0,7	-
(b) Autre type de tumeurs germinales non gonadiques	1	0,1	0,2	-
(c) Tumeurs germinales gonadiques	67	9,6	16,6	3,8
(d) Carcinomes gonadiques	18	2,6	4,5	0,0
(e) Autres types de tumeurs gonadiques malignes	0	0,0	0,0	-
XI. Carcinomes et tumeurs épithéliales malignes*	136	19,5	33,6	0,6
(7.1) Mélanomes malins	63	9,0	15,6	0,6
(7.2) Carcinomes cutanés	2	0,3	0,5	-
(8.1) Carcinomes de la thyroïde	34	4,9	8,4	0,3
(8.2) Autres localisations de la tête ou du cou	12	1,7	3,0	-
(8.3) Poumon	3	0,4	0,7	-
(8.4) Sein	0	0,0	0,0	-
(8.5) Appareil génito-urinaire	9	1,3	2,2	-
(8.6) Appareil gastro-intestinal	10	1,4	2,5	-
(8.7) Autres carcinomes	3	0,4	0,7	-
XII. Autres types de tumeurs malignes	7	1,0	1,7	-
(a) Autres types de tumeurs malignes	3	0,4	0,7	-
(b) Tumeurs malignes non précisées	4	0,6	1,0	-
Tous cancers	699	100,0	172,9	1,2

(\*) La classification de Birch *et al.* (82) a été utilisée pour décrire le groupe « carcinomes et autres tumeurs épithéliales » (groupe XI de l'ICCC).

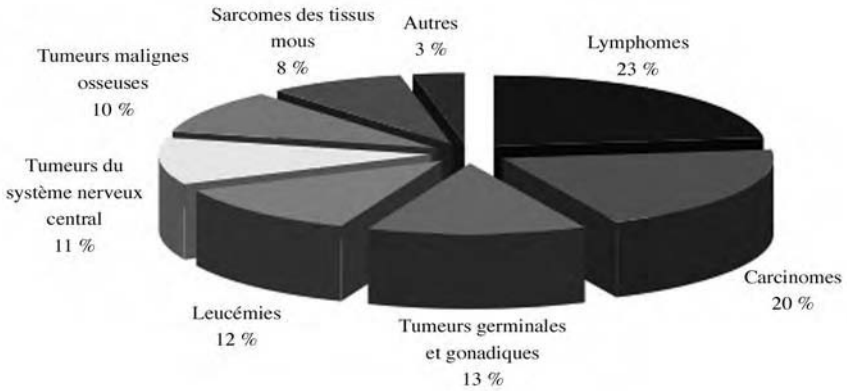


Fig. 1 - Les cancers chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans, France, 1988-1997 (11).

## À l'étranger

Au niveau mondial, le taux d'incidence varie de 105 à 264 par million d'adolescents et de 85 à 228 par million d'adolescentes. Les taux d'incidence les plus faibles sont observés en Inde et au Japon, et le plus élevé en Australie. Il existe

une prédominance masculine dans la quasi-totalité des pays (12). Quelques disparités d'incidence en fonction des ethnies ont été observées, avec des taux plus élevés chez les américains blancs comparés aux hispaniques et aux noirs américains (13), de même que chez les juifs d'Israël comparés aux autres populations de ce pays (14).

En Europe, les taux d'incidence les plus bas sont observés dans les pays de l'Est (169 par million) et les plus élevés dans les pays du Nord (210 par million). De 1978 à 1997, l'incidence des cancers de l'adolescent augmente significativement de 2 % par an (9).

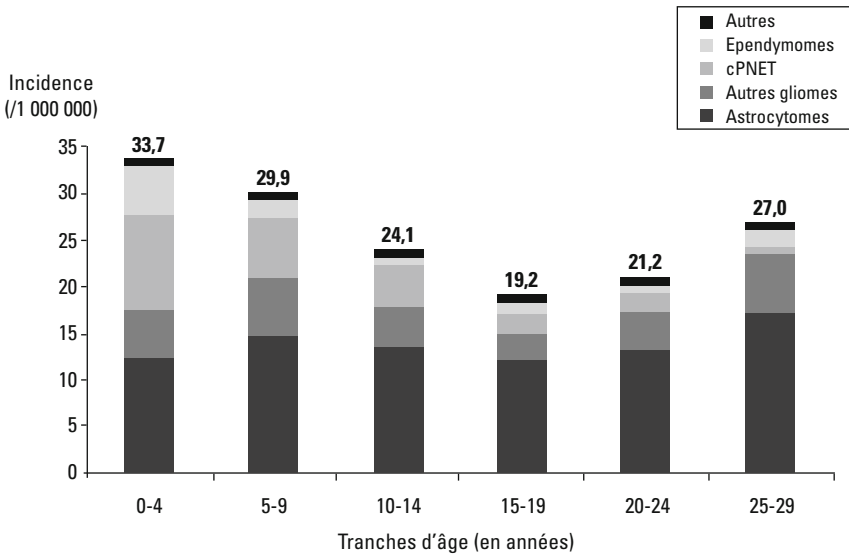
## Particularités histologiques et biologiques selon l'âge au diagnostic

En France, concernant les adolescents âgés de 15 à 19 ans et les adultes jeunes âgés de 20 à 24 ans, on note un taux faible de tumeurs embryonnaires propres au jeune enfant (55 % chez les moins d'un an, 30 % chez les 1-4 ans, 15 % chez les 5-9 ans, 5 % chez les 10-14 ans, 2 % chez les 15-19 ans et 1 % chez les 20-24 ans), et une augmentation progressive de carcinomes et tumeurs épithéliales, apanage habituel de l'adulte (0 % chez les moins d'un an, 1 % chez les 1-4 ans, 3 % chez les 5-9 ans, 8 % chez les 10-14 ans, 22 % chez les 15-19 ans, puis 33 % chez les 20-24 ans) (15, 16).

Les données américaines montrent que la proportion de tumeurs malignes du SNC rapportée à l'ensemble des cancers décline progressivement en fonction de l'âge : elle représente 1 sur 5 cas de cancers chez les enfants de moins de 5 ans et 1 sur 20 cas de cancers chez les adultes jeunes de 15 à 29 ans (17). L'incidence par type histologique selon la troisième version de l'ICCC (18) et par tranche d'âge est détaillée dans la figure 2. Chez les patients âgés de 15 à 29 ans, les astrocytomes représentent 64 % des tumeurs malignes du SNC, les autres gliomes 19 %, les tumeurs neuroectodermiques primitives centrales (cPNET) 8 %, les épédytomes 6 % et les autres tumeurs cérébrales 3 %. Chez les enfants âgés de moins de 15 ans, les astrocytomes représentent 50 % des tumeurs malignes du SNC, les autres gliomes 15 %, les cPNET 23 %, les épédytomes 9 % et les autres tumeurs cérébrales 3 % (17).

L'introduction de l'immuno-histochimie, du phénotypage, de la cytogénétique, de la génétique moléculaire et de la génomique a subdivisé la plupart des cancers en sous-groupes diagnostiques et pronostiques. Ainsi, dans les hémopathies malignes (19), les facteurs biologiques péjoratifs les plus importants dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont : la présence du chromosome Philadelphie, le phénotype T et l'hypodiploïdie (20-22). Ces facteurs sont connus pour induire des résistances à la chimiothérapie et donc des échecs thérapeutiques (20, 21). La proportion des facteurs biologiques dépend de l'âge du patient : pour le phénotype T, elle est de 20 à 25 % chez l'adulte, de 15 à 20 % chez l'adolescent et autour de 15 % chez l'enfant ; pour

le chromosome Philadelphie, respectivement de 20 à 25 %, autour de 10 %, et de 3 à 5 % ; pour l'hyperdiploïdie avec plus de 50 chromosomes, d'environ 5 %, 20 % et 25 % (23-30). Des différences biologiques en fonction de l'âge du patient peuvent également être mises en évidence dans les tumeurs solides. Le neuroblastome est typiquement une tumeur du jeune enfant (95 % des cas apparaissent avant l'âge de 10 ans) ; son pronostic dépend de l'âge, de l'extension de la maladie et de l'expression du gène N-Myc dans les cellules tumorales. La proportion d'amplification du gène N-Myc est de 25 à 30 % chez l'enfant (31-33) versus 3 % chez l'adolescent (34). Ces proportions doivent être interprétées avec prudence en raison de l'absence de données récentes sur des cohortes non sélectionnées.



**Fig. 2** - Incidence des tumeurs du système nerveux central par tranches d'âge, États-Unis, 1975-2000 (SEER Program) (17).

## Survie (tableau II)

### Survie selon le diagnostic

En France, la survie des adolescents atteints de cancer est de 81 % à 2 ans, 74,5 % à 5 ans, et 73 % à 7 ans. On observe des taux de survie à 5 ans supérieurs à 80 % pour les mélanomes, la maladie de Hodgkin, les cancers thyroïdiens, les tumeurs germinales. En revanche, des taux beaucoup plus

faibles, inférieurs à 50 %, sont notés chez les patients atteints de rhabdomyosarcomes, LAL et leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (35).

En Amérique du Nord, les taux de survie sont comparables à ceux observés en France (36, 37). Des disparités géographiques européennes ont été mises en évidence par Stiller *et al.* (9), avec des taux de survie à 5 ans, sur la période 1988-1997, plus faibles en Europe de l'Est (57 %) et plus élevés en Europe du Nord (78 %). Ces différences peuvent être attribuées à une inégalité d'accès aux soins du fait de ressources insuffisantes et d'une variabilité des systèmes de soins.

**Tableau II** – Survie à 5 ans des cancers de l'adolescent âgé de 15 à 19 ans comparée à celle observée chez les enfants âgés de 0 à 14 ans, France.

Type de tumeurs (6)	Survie à 5 ans des adolescents (France, 1988-97) (35)		Survie à 5 ans des enfants (France, 1990-99) (38)	
	%	IC95 %	%	IC95 %
Leucémies	41,3	[30,2-52,5]	74,4	[71,8-77,1]
Leucémies aiguës lymphoblastiques	42,6	[28,4-56,7]	80,5	[77,8-83,2]
Leucémies aiguës myéloïdes	45,0	[23,2-66,8]	51,3	[44,0-58,5]
Lymphomes	84,8	[79,0-90,7]	89,3	[86,4-92,2]
Maladie de Hodgkin	95,8	[91,8-99,8]	96,1	[93,0-99,2]
Lymphomes malins non hodgkiniens	62,8	[49,2-76,5]	79,8	[73,4-86,3]
Tumeurs du système nerveux central	64,1	[52,7-75,6]	64,8	[61,4-68,1]
Astrocytomes	58,1	[43,4-72,9]	77,8	[73,3-82,3]
Tumeurs rénales	78,8	[52,5-100,0]	86,6	[82,1-91,1]
Tumeurs malignes osseuses	55,4	[43,5-67,3]	71,6	[65,2-78,0]
Ostéosarcomes	48,9	[32,7-65,0]	68,1	[58,6-77,7]
Sarcomes d'Ewing	52,6	[30,2-75,1]	74,4	[65,2-83,6]
Sarcomes des tissus mous	67,0	[53,8-80,3]	67,7	[61,1-74,4]
Rhabdomyosarcomes	41,7	[16,8-66,6]	64,5	[55,4-73,5]
Non-rhabdomyosarcomes	78,8	[64,8-92,8]	72,0	[62,2-81,7]
Tumeurs germinales	88,8	[82,2-95,3]	83,9	[77,3-90,6]
Carcinomes	94,4	[[90,4-98,5]	86,8	[79,9-93,8]
Carcinomes de la thyroïde	100,0	-	100,0	-
Mélanomes	96,7	[92,2-100,0]	-	-
Tous cancers	74,5	[71,2-77,9]	75,2	[73,8-76,6]

## Évolution de la survie au cours du temps

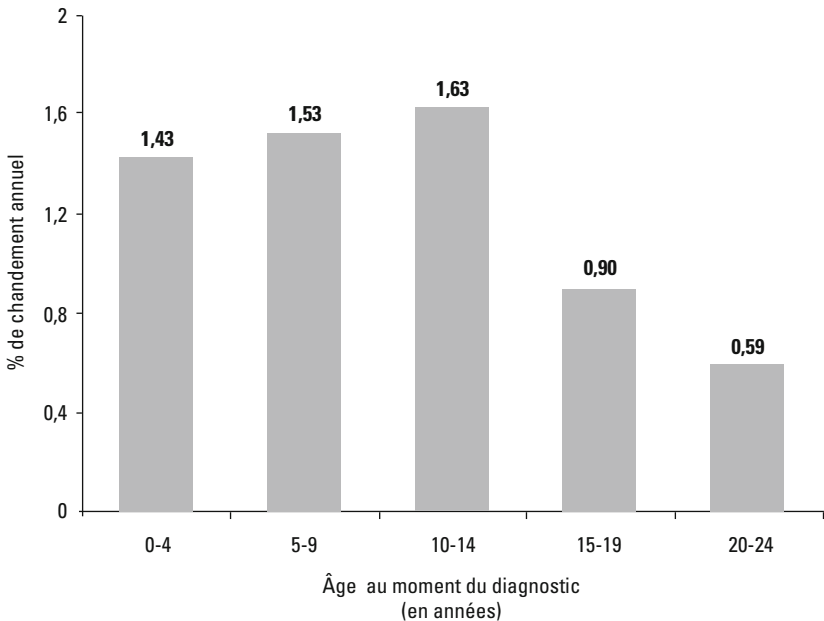
En Europe, de 1978 à 1997, et aux États-Unis, de 1974 à 1999, la survie des adolescents de 15 à 19 ans atteints de cancer s'est améliorée, avec des gains de survie à 5 ans de 34 % dans les lymphomes malins non hodgkiniens, de 23 à 29 % dans les leucémies, de 26 % dans les tumeurs germinales et de 11 à 20 % dans les tumeurs du SNC (9, 10, 36).



## Comparaison avec les taux de survie observés chez l'enfant de 0 à 14 ans révolus

En France, les taux de survie à 5 ans observés chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans sont inférieurs à ceux des enfants âgés de 0 à 14 ans pour les LAL (41,3 *versus* 74,4 %), les LMNH (62,8 *versus* 79,8 %), les astrocytomes (58,1 *versus* 77,8 %), les tumeurs rénales malignes (78,8 *versus* 86,6 %, ce qui s'explique par des proportions différentes de néphroblastomes et de carcinomes rénaux), les tumeurs osseuses (ostéosarcomes : 48,9 *versus* 68,1 % ; tumeurs d'Ewing : 52,6 *versus* 74,4 %) et les rhabdomyosarcomes (41,7 *versus* 64,5 %) (35, 38).

Les données américaines montrent que les adolescents âgés de 15 à 19 ans et les adultes jeunes âgés de 20 à 24 ans ont moins bénéficié des avancées thérapeutiques que les enfants ou les adultes plus âgés. De 1975 à 1997, l'amélioration annuelle de la survie à 5 ans excède 1,5 % pour les enfants âgés de 0 à 14 ans au moment du diagnostic, alors qu'elle n'est que de 0,9 % pour les adolescents âgés de 15 à 19 ans et de 0,6 % pour les adultes jeunes âgés de 20 à 24 ans (fig. 3) (39). De 1974 à 1976, la survie à 5 ans est de 64 % chez les adolescents, elle atteint 79 % entre 1992 et 1999 (soit une augmentation de 23 %), alors qu'elle est de 40 % chez les enfants, passant de 55 % durant la période 1974-1976 à 77 % durant la période 1992-1999 (10).



**Fig. 3** - Évolution de la survie à 5 ans selon les différentes tranches d'âge, États-Unis, 1975-1997 (39).

## Prise en charge de l'adolescent atteint de cancer

### Organisation des soins pour les adolescents atteints de cancer

Le cancer représente chez l'adolescent comme chez l'enfant une maladie rare. Les particularités de la prise en charge imposées par l'âge de ces patients, la nécessité d'améliorer leur taux de survie dans certains types histologiques, la proposition d'unités de prise en charge respectant leurs attentes, constituent un sujet de réflexion dépassant d'ailleurs le seul cadre du cancer. En France, les circulaires ministérielles relatives à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique (40) et à l'élaboration des SROS de l'enfant et de l'adolescent (41) définissent la cancérologie pédiatrique comme « la discipline qui concerne l'enfant et l'adolescent, jusqu'à 18 ans, atteint de tumeur solide ou d'hémopathie maligne ». Celui-ci doit être pris en charge dans des centres de référence répondant à des critères précis de qualité des soins gradués et coordonnés, adaptés à son âge.

Les premières unités sont apparues en Angleterre sous l'égide du *Teenage Cancer Trust* (42), créé au début des années 1990 ; actuellement 8 unités pour adolescents et jeunes adultes sont en fonctionnement. La politique de centralisation de la prise en charge de cette pathologie très rare est un atout majeur pour l'harmonisation des pratiques, pour faciliter l'inclusion dans des essais thérapeutiques et pour disposer d'un outil de surveillance sanitaire et d'évaluation de la qualité des soins (43). En France, les unités spécialisées pour la prise en charge des adolescents atteints de cancer sont créées dans quelques centres à fort recrutement, tandis que des chambres et des lieux de rencontre sont aménagés dans d'autres hôpitaux (44, 45).

### Acteurs, structures, modalités thérapeutiques

Une étude française rétrospective (46) a porté sur les cas de cancers de l'adolescent enregistrés de 1988 à 1997 par les registres généraux du cancer couvrant les départements suivants : Calvados, Doubs, Hérault, Isère, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme et Tarn. Cette étude a montré que leur parcours médical peut être résumé de la façon suivante : la première consultation est effectuée par un médecin généraliste qui adresse l'adolescent à un hématologue d'adultes pour les hémopathies malignes ou à un médecin spécialiste d'adultes (chirurgien ou spécialiste d'organe) pour les tumeurs solides ; le traitement est instauré dans un service d'adultes ; le suivi post-thérapeutique est assuré par le médecin généraliste et/ou le médecin oncologue ou spécialiste d'adultes. Environ 20 % des adolescents atteints

d'un cancer sont pris en charge uniquement dans un centre hospitalier général ou une clinique privée ou les deux, sans passer par un Centre de lutte contre le cancer ou un Centre hospitalo-universitaire. Dans cette étude, seuls 4 % des adolescents ont une prise en charge partagée entre des unités pédiatriques et de médecine d'adultes (essentiellement pour les sarcomes, les tumeurs cérébrales et les LMNH). Mais cet état des lieux a plusieurs limites car il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée dans 9 départements disposant d'un registre général mais ne représentant que 10 % du territoire français et ne comportant pas de centres de cancérologie pédiatrique à fort recrutement tels que l'Institut Gustave Roussy (Villejuif), l'Institut Curie (Paris), le Centre Léon Bérard (Lyon) et le Centre Oscar Lambret (Lille), qui traitent 45 % des patients âgés de moins de 18 ans atteints de tumeurs solides (47). Enfin, l'étude porte sur une période relativement ancienne (1988-1997).

Les traitements réalisés dans les unités pédiatriques d'hospitalisation permettent d'obtenir des résultats supérieurs à ceux des services d'adultes dans les ostéosarcomes localisés, les tumeurs d'Ewing et les rhabdomyosarcomes localisés (48-51). De même, à facteurs pronostiques équivalents, les résultats des protocoles pédiatriques dépassent, dans les LAL et les LAM, ceux des protocoles d'adultes dans plusieurs études comparatives (52-57) (tableau III). La stratégie thérapeutique, le choix et le mode d'administration des antimétabolites y contribuent (55, 58, 59).

**Tableau III** – Survie des adolescents et adultes jeunes selon les services de prise en charge ou les protocoles proposés.

	Services	
	pédiatriques	de médecine d'adultes
Ostéosarcome localisé (48) EFS 5 ans	65 %	48 %
Tumeur d'Ewing (49) EFS 5 ans	43 %	29 %
Rhabdomyosarcome localisé (50) OS 5 ans	62 %	36 %
Tumeurs osseuses (51) OS 40 mois	75 %	55 %
	Protocoles	
	pédiatriques	de médecine d'adultes
Leucémies aiguës lymphoblastiques		
Stock <i>et al.</i> (52)	CCG	CALGB
SSE 6 ans	64 %	38 %
Boissel <i>et al.</i> (55)	FRALLE 93	LALA 94
SSE 5 ans	67 %	41 %
OS 5 ans	78 %	45 %
Testi <i>et al.</i> (53)	AIEOP	GIMEMA
SSM 5 ans	83 %	55 %
OS 2 ans	80 %	71 %
de Bont <i>et al.</i> (54)	DCOG	HOVON
EFS 5 ans	69 %	34 %
OS 5 ans	79 %	38 %
Ramanujachar <i>et al.</i> (56)	MRC ALL97	UKALLXII/E2993
EFS 5 ans	65 %	49 %
OS 5 ans	71 %	56 %
Leucémies aiguës myéloïdes		
Woods <i>et al.</i> (57)	CCG-2891	MDACC
EFS 5 ans	47 %	17 %
OS 5 ans	51 %	32 %

EFS : survie sans événement ; DFS : survie sans maladie ; OS : survie globale.

## Inclusion dans les essais cliniques

Le faible taux d'inclusion des adolescents atteints de cancer dans des essais thérapeutiques et des études prospectives rejoint ce qui est observé chez l'adulte.

Ainsi, en France, il passe de 60 % chez l'enfant à 5 % chez l'adulte (60). Dans l'étude rétrospective française précitée, seuls 9 % des adolescents ont été inclus dans un essai clinique. Le taux d'inclusion est variable selon le diagnostic : 39 % pour les LAL, 27 % pour les LMNH, 20 % pour les LAM, 9 % pour les sarcomes osseux ou extra-osseux, 6 % pour les tumeurs germinales gonadiques et 4 % pour la maladie de Hodgkin (46). Rappelons que ces données ne sont pas représentatives de la situation nationale, puisqu'elles couvrent seulement 10 % du territoire français.

Aux États-Unis, entre 1997 et 2003, le taux d'enregistrement des adolescents âgés de 15 à 19 ans dans les protocoles thérapeutiques du NCI est compris entre 10 et 15 %, alors qu'il est de 75 % pour les enfants âgés de 0 à 14 ans (61-64). Entre 1992 et 1997, 24 % des adolescents sont enregistrés dans les essais thérapeutiques du *Children's Oncology Group* (COG), comparés à 71 % chez les enfants (65).

Au Canada, dans le Comté de la Prairie, entre 1995 et 2000, le taux d'inclusion des adolescents âgés de 15 à 19 ans dans les essais cliniques est de 21 % dans les centres pédiatriques et de 0 % dans des centres pour adultes (66).

## Délai de prise en charge

En dehors des problèmes de dermatologie, de gynécologie ou d'urgence, les adolescents et les adultes jeunes consultent rarement et recourent peu aux services de santé (67). Ceci peut expliquer le retard de diagnostic observé en cas de maladies graves (68). Une étude anglaise (69) a analysé les délais de diagnostic chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans et les adultes jeunes âgés de 20 à 24 ans atteints de cancers diagnostiqués en 2005 et 2006. Tous cancers confondus, le délai entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic de cancer est d'environ 10 semaines : 4,5 semaines pour les leucémies ; 6 pour les tumeurs cérébrales ; 9,3 pour les sarcomes des tissus mous, les carcinomes et les tumeurs épithéliales ; 10,5 pour les tumeurs germinales ; 11 pour les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens ; 23 pour les sarcomes osseux. Chez les enfants âgés de 0 à 14 ans, tous cancers confondus, ce délai varie entre 7 et 9 semaines (70, 71). Une autre étude anglaise (72), menée de 1990 à 2002, a étudié les délais entre l'apparition du premier symptôme et le diagnostic d'ostéosarcome ou de sarcome d'Ewing chez des patients âgés de 4 à 22 ans. Avant et après 12 ans au moment du diagnostic, ce délai ne diffère pas significativement dans les ostéosarcomes (respectivement 2,6 et 3,8 mois) ; en revanche, il est significativement différent pour les sarcomes d'Ewing (respectivement

3,7 et 6,3 mois). Ces études sont menées de façon rétrospective sur dossiers médicaux et concernent des séries hospitalières ; elles ne peuvent pas être étendues à l'échelon de population. Elles peuvent cependant faire évoquer un certain déni par l'adolescent des signes cliniques initiaux, retardant ainsi le recours au médecin (73).

## Compliance au traitement et observance thérapeutique

Comme dans la plupart des maladies chroniques, la complexité et le poids du traitement et de la surveillance peuvent être à l'origine de réactions de révolte et de refus à cet âge de la vie (74). Festa *et al.* (75) ont montré qu'environ 50 % des adolescents et adultes jeunes atteints de LAL ou de maladie de Hodgkin étaient non adhérents au traitement (76). Néanmoins, ce type d'études mérite d'être poursuivi, en prenant en compte l'ensemble des prescriptions : prise de médicaments, régimes alimentaires, rééducation, examens de surveillance... (77, 78). Le renforcement de l'information sur la maladie et son traitement, le soutien de l'adolescent malade, le maintien des relations qui lui sont nécessaires avec ses parents et ses pairs, contribuent à améliorer l'alliance thérapeutique qui conditionne en partie l'observance (77, 79, 80).

## Conclusion

La prise en charge des cancers chez l'adolescent est un sujet de préoccupation nécessitant des liens étroits entre oncologues pédiatres et d'adultes, professionnels de santé de l'adolescent, et épidémiologistes. Dans ce domaine, il convient de mettre en place les outils d'une surveillance de leur incidence, de leur répartition selon les différents types histologiques et de leur taux de survie. Des études de cohorte doivent permettre d'évaluer la qualité de leur prise en charge, le taux d'inclusion dans les essais thérapeutiques, leur devenir à l'âge adulte.

Le Registre national des tumeurs solides de l'enfant et le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant proposent d'étudier la faisabilité de l'extension de l'inclusion des registres pédiatriques (0-14 ans) aux adolescents âgés de 15 à 19 ans, c'est-à-dire d'étendre la surveillance sanitaire de cette pathologie à l'échelon national.

L'étude de faisabilité\* sera fondée sur les structures de cinq registres pédiatriques régionaux existants. Seront inclus tous les cas de cancers diagnostiqués en 2006 et 2007 chez des sujets âgés de 15 à 19 ans, domiciliés dans l'une des régions suivantes : Auvergne-Limousin, Bretagne, Île-de-France, Lorraine, Rhône-Alpes, couvrant 40 % du territoire national métropolitain, avec une

---

\* Ce projet est soutenu financièrement par la Ligue nationale contre le cancer, l'Institut de veille sanitaire et la Commission d'épidémiologie du Conseil de radioprotection EDF.

bonne représentativité zone urbaine-zone rurale. Le nombre de cas à inclure est estimé à 612 sur cette période de deux ans.

Cette étude préliminaire permettra de déterminer la possibilité de poursuivre de manière pérenne l'enregistrement des cancers chez les 15-19 ans, en ciblant peut-être le recueil sur un nombre limité de structures de soins pour assurer une exhaustivité d'au moins 95 % tout en limitant les coûts (81).

## Références

1. Alvin P, Marcelli D (2005) Partie 1 : L'adolescence, puberté et sexualité. Chapitre 1 : L'adolescence, les adolescents. In : Marcelli D (ed) Médecine de l'adolescent (2e édition). Masson, Paris, p 3-8
2. Sacks D (2003) Age limits and adolescents. *Paediatr Child Health* 8: 577-8
3. Organisation mondiale de la santé (1986) Les jeunes et la santé : défi pour la société : Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS sur la jeunesse et la santé pour tous d'ici l'an 2000. Série de Rapports techniques, no 731. Organisation mondiale de la santé, Genève
4. Péquignot F, Jouglà E, Le Toullec A *et al.* (2000) Mortalité par suicide chez les jeunes en France en 1997 et évolution depuis 1980. *Bull Epidemiol Hebd* 9: 1-5
5. Alvin P (2005) Partie 1 : L'adolescence, puberté et sexualité. Chapitre 2 : Les adolescents et leur santé en chiffres. In : Marcelli D (ed) Médecine de l'adolescent (2e édition). Masson, Paris, p 15-28
6. Kramarova E, Stiller CA (1996) The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer* 68: 759-65
7. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R *et al.* (2008) Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer*: Submitted
8. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P *et al.* (2004) Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 364: 2097-105
9. Stiller CA, Desandes E, Danon SE *et al.* (2006) Cancer incidence and survival in European adolescents (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42: 2006-18
10. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M *et al.* (2006) SEER Cancer Statistic Review, 1975-2003, National Cancer Institute, Bethesda: MD. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2003](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003)
11. Desandes E, Lacour B, Sommelet D *et al.* (2004) Cancer incidence among adolescents in France. *Pediatr Blood Cancer* 43: 742-8
12. Stiller CA (2007) International patterns of cancer incidence in adolescents. *Cancer Treat Rev* 33: 631-45
13. Howe HL, Wu X, Ries LA *et al.* (2006) Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer* 107: 1711-42
14. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J *et al.* (2002) Cancer incidence in five continents (Volume VII). IARC, Lyon
15. Desandes E, Clavel J, Berger C *et al.* (2004) Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 43: 749-57
16. Desandes E, Lacour B, Belot A *et al.* (2007) Cancer incidence and survival among adolescents and young adults in France (1978-1997). *Bull Cancer* 94: 331-7
17. Bleyer A, O'Leavy M, Barr R *et al.* (2006) Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000. National Cancer Institut, SEER Program. NIH Pub. No. 06-5767, Bethesda, MD

18. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B *et al.* (2005) International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 103: 1457-67
19. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA *et al.* (2002) Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 1: 133-43
20. Schiffer CA (2003) Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol* 21: 760-1
21. Pui CH, Evans WE (1998) Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 339: 605-15
22. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A *et al.* (2002) Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 87: 154-66
23. Groupe Français de Cytogenétique Hematologique (1996) Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group «Français de Cytogénétique Hématologique». *Blood* 87: 3135-42
24. van den Berg H, van der Lelie J (2000) Acute lymphoblastic leukaemia in puberty and adolescence. *Ann Oncol* 11: 1375-9
25. Uckun FM, Reaman G, Steinhertz PG *et al.* (1996) Improved clinical outcome for children with T-lineage acute lymphoblastic leukemia after contemporary chemotherapy: a Children's Cancer Group Study. *Leuk Lymphoma* 24: 57-70
26. Boucheix C, David B, Sebban C *et al.* (1994) Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters, and outcome: an analysis of a prospective trial including 562 tested patients (LALA87). French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 84: 1603-12
27. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D *et al.* (2007) Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 25: 813-9
28. Secker-Walker LM, Craig JM, Hawkins JM *et al.* (1991) Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia* 5: 196-9
29. Pui CH, Crist WM, Look AT (1990) Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 76: 1449-63
30. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA *et al.* (2008) Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento en Hematologia pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol* 26: 1843-9
31. Pein F, Valteau-Couanet D, Bénard J *et al.* (2008) Neuroblastome. In: Kalifa C, Pein F, Oberlin O *et al.* (eds) *Cancers de l'enfant*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, p 203-18
32. Brodeur GM, Castelberry RP (1997) Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Pollack DG (eds) *Principles and practice of pediatric oncology*, third edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, p 761-97
33. Schwab M, Shimada H, Joshi V *et al.* (2000) Neuroblastic tumours of adrenal gland and sympathetic nervous system. In: Kleihues P, Cavenee WK (eds) *World Health Classification of tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Nervous System*. IARC Press, Lyon, p 153-61
34. Franks LM, Bollen A, Seeger RC *et al.* (1997) Neuroblastoma in adults and adolescents: an indolent course with poor survival. *Cancer* 79: 2028-35
35. Desandes E, Lacour B, Sommelet D *et al.* (2006) Cancer survival among adolescents in France. *Eur J Cancer* 42: 403-9
36. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG *et al.* (1999) Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institut, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649, Bethesda, MD. <http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>
37. Ellison LF, Pogany L, Mery LS (2007) Childhood and adolescent cancer survival: A period analysis of data from the Canadian Cancer Registry. *Eur J Cancer* 43: 1967-75

38. Desandes E, Berger C, Tron I *et al.* (2008) Childhood cancer survival in France, 1990-1999. *Eur J Cancer* 44: 205-15
39. Bleyer A (2005) The adolescent and young adult gap in cancer care and outcome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 35: 182-217
40. Ministère de la Santé de la Famille et des Personnes Handicapées (2004) Circulaire DHOS/O n°2004-161 du 29 mars 2004 relative à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique. *Bulletin Officiel* n°2004-19
41. Ministère de la Santé et de la Protection Sociale (2005) Circulaire DHOS/O1/DGS/DGAS n° 2004-517 du 28 octobre 2004 relative à l'élaboration des SROS de l'enfant et de l'adolescent. *Bulletin Officiel* n°2004-52
42. Whiteson M (2003) The Teenage Cancer Trust—advocating a model for teenage cancer services. *Eur J Cancer* 39: 2688-93
43. Dupont M, Rey-Salmon C (2002) L'enfant, l'adolescent à l'hôpital - Règles et recommandations applicables aux mineurs. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris/Doïn -Lamarre, Paris
44. Laurence V, Pacquement H (2006) A virtual unit: experience from the institut Curie. *Arch Pediatr* 13: 708-9
45. Brugieres L (2006) The unit for adolescent with cancer, institut Gustave-Roussy. *Arch Pediatr* 13: 706-7
46. Desandes E, Lacour B, Sommelet D *et al.* (2007) Cancer adolescent pathway in France between 1988 and 1997. *Eur J Oncol Nurs* 11: 74-81
47. Sommelet D (2001) French pediatric oncology: analysis of the present situation and future prospects. *Arch Pediatr* 8: 617-28
48. Le Deley MC, Lecesne A, Brugieres L *et al.* (2001) Localized osteosarcoma (LO) of young and adult patients (PTS): The experience of the Institut Gustave Roussy (IGR) over a 16-year period. *Med Pediatr Oncol* 37: 188
49. Paulussen S, Ahrens S, Juergens HF (2003) Cure rates in Ewing tumor patients aged over 15 years are better in pediatric oncology units. Results of GPOH CESS/EICISS studies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 816
50. Ferrari A, Dileo P, Casanova M *et al.* (2003) Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 98: 571-80
51. Mitchell AE, Scarcella DL, Rigutto GL *et al.* (2004) Cancer in adolescents and young adults: treatment and outcome in Victoria. *Med J Austr* 180: 59-62
52. Stock W, Sather H, Dodge RK *et al.* (2000) Outcome of adolescents and young adults with ALL: a comparison of children's cancer group (CCG) and cancer and leukemia group B (CALGB) regimens. *Blood* 96: 467a
53. Testi AM, Garzia Valsecchi M, Conter V *et al.* (2004) Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMA) protocols. *Blood* 104: 539a
54. de Bont JM, Holt B, Dekker AW *et al.* (2004) Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 18: 2032-5
55. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V *et al.* (2003) Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 21: 774-80
56. Ramanujachar R, Richards S, Hann I *et al.* (2007) Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 48: 254-61
57. Woods WG, Alonzo TA, Lange BJ *et al.* (2001) Acute myeloid leukemia (AML) in adolescents and young adults (AYAs): a comparison of outcomes between patients treated on childhood or adult protocols. *Blood* 98: 462-3a
58. Deangelo DJ (2005) The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 123-30



59. Ramanujachar R, Richards S, Hann I *et al.* (2006) Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: emerging from the shadow of paediatric and adult treatment protocols. *Pediatr Blood Cancer* 47: 748-56
60. Sommelet D (2004) French pediatric oncology: past and future. *Arch Pediatr* 11: 81-4
61. Bleyer A (2007) Adolescent and young adult (AYA) oncology: the first A. *Pediatr Hematol Oncol* 24: 325-36
62. Bleyer A, Budd T, Montello M (2006) Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials. *Cancer* 107: 1645-55
63. Bleyer WA, Tejeda H, Murphy SB *et al.* (1997) National cancer clinical trials: children have equal access; adolescents do not. *J Adolescent Health* 21: 366-73
64. Bleyer WA (2002) Cancer in older adolescents and young adults: epidemiology, diagnosis, treatment, survival, and importance of clinical trials. *Med Pediatr Oncol* 38: 1-10
65. Liu L, Krailo M, Reaman GH *et al.* (2003) Childhood cancer patients' access to cooperative group cancer programs: a population-based study. *Cancer* 97: 1339-45
66. Klein-Geltink J, Shaw AK, Morrison HI *et al.* (2005) Use of paediatric versus adult oncology treatment centres by adolescents 15-19 years old: the Canadian Childhood Cancer Surveillance and Control Program. *Eur J Cancer* 41: 404-10
67. Alvin P, Marcelli D, Fortin J *et al.* (2005) Partie 2 : Consultation médicale. In: Marcelli D (ed) *Médecine de l'adolescent* (2e édition). Masson, Paris, p 55-136
68. Eden T (2006) Keynote comment: challenges of teenage and young-adult oncology. *Lancet Oncol* 7: 612-3
69. Eden T, Smith S (2008) Symptom Interval and Delays in Diagnosis. Fifth International Conference on Teenage and Young Adult Cancer Medicine, Londres, 9 juin
70. Thulesius H, Pola J, Hakansson A (2000) Diagnostic delay in pediatric malignancies—a population-based study. *Acta Oncol* 39: 873-6
71. Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW (2004) Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 21: 37-48
72. Goyal S, Roscoe J, Ryder WD *et al.* (2004) Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer* 40: 2280-6
73. Albritton KH, Eden T (2008) Access to care. *Pediatr Blood Cancer* 50: 1094-8
74. Alvin P, Marcelli D (2005) Partie 4 : Maladies somatiques de long cours. Chapitre 23 : Introduction à la maladie chronique. In: Alvin P, Marcelli D (eds) *Médecine de l'adolescent* (2nde édition). Masson, Paris, p 211-7
75. Festa RS, Tamaroff MH, Chasalow F *et al.* (1992) Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. I. Laboratory assessment. *J Pediatr* 120: 807-11
76. Tamaroff MH, Festa RS, Adesman AR *et al.* (1992) Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. II. Clinical and psychologic correlates. *J Pediatr* 120: 812-7
77. White-Koning M, Bertozzi-Salamon AI, Vignes M *et al.* (2007) Compliance to treatment of adolescents with cancer. *Bull Cancer* 94: 349-56
78. Alvin P, Marcelli D (2005) Partie 6 : Approches thérapeutiques à l'adolescence. Chapitre 50 : Question de l'observance à l'adolescence. In: Alvin P, Marcelli D (eds) *Médecine de l'adolescent* (2nde édition). Masson, Paris, p 395-404
79. Windebank KP, Spinetta JJ (2008) Do as I say or die: compliance in adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 50: 1099-100
80. Abrams AN, Hazen EP, Penson RT (2007) Psychosocial issues in adolescents with cancer. *Cancer Treat Rev* 33: 622-30
81. Desandes E, Berger C, Brugières L *et al.* (2008) In France the challenge before us is to develop national monitoring of cancer in adolescence. Fifth International Conference on Teenage and Young Adult Cancer Medicine, Londres, 9-10 juin
82. Birch JM, Alston RD, Kelsey AM *et al.* (2002) Classification and incidence of cancers in adolescents and young adults in England 1979-1997. *Br J Cancer* 87: 1267-74

**Facteurs de risque  
des cancers de l'enfant**  
*(coordinateur : J. Clavel)*

## **Mise en évidence de facteurs de risque**

# Méthodes épidémiologiques

J. Clavel et B. Lacour

Un facteur de risque d'une pathologie est un facteur dont la présence dans une population modifie le risque de cette pathologie. Il peut s'agir de rayonnements, de polluants chimiques, d'agents infectieux, de médicaments, de nutriments, d'hormones, de comportements, de facteurs génétiques... La liste des facteurs reconnus comme facteurs de risque de cancer, du moins chez l'adulte, est déjà longue ; beaucoup d'entre eux ont pu faire l'objet de politiques de prévention. La liste des facteurs soupçonnés de façon documentée d'intervenir dans la cancérogenèse, soit directement, soit en modulant l'action de facteurs de risque, est encore bien plus longue.

Les cancers sont des maladies multifactorielles ce qui signifie que, d'une part, dans une même population coexistent pour un même cancer des cas liés à des facteurs différents, et que d'autre part, pour un individu donné, plusieurs facteurs différents concourent simultanément et/ou successivement à la survenue d'un cancer. Les facteurs de risque contribuent ainsi à causer un cancer, mais leur présence ne génère pas systématiquement un cancer et ils n'agissent généralement pas isolément.

L'objet de l'épidémiologie analytique est d'identifier ces facteurs, de les différencier des artefacts dus à des enquêtes mal conduites ou mal interprétées, et des faux positifs générés par *aléa* statistique.

## Principaux types d'enquête épidémiologique

Les enquêtes épidémiologiques visent ici à répondre à la question : « un enfant est-il plus souvent atteint de cancer lorsqu'il a été en contact avec telle exposition ou s'il est porteur de tel allèle ? ». Puisqu'il n'est pas question de randomiser l'exposition dans une population pour évaluer son influence sur le risque de cancer, comme on randomiserait l'attribution d'un traitement dans un essai thérapeutique, les épidémiologistes doivent recréer des conditions d'observation du risque et de l'exposition qui autorisent l'inférence statistique.

À la base de toutes les enquêtes, il faut une définition rigoureuse de la population ciblée (âge, sexe, zone géographique) dans laquelle l'échantillon d'étude

va être constitué, du risque étudié (preuve du diagnostic, classement précis et standardisé), et des facteurs de risque potentiels étudiés.

Les méthodes décrites ci-dessous sont celles qui sont les plus utilisées pour la recherche des facteurs de risque des cancers de l'enfant, en dehors des situations particulières d'agrégations familiales.

## Enquêtes de cohorte

Les enquêtes de cohorte consistent à suivre un échantillon d'enfants dont les expositions d'intérêt sont définies *a priori*, et à comparer le risque des enfants exposés à celui des enfants non exposés. Ce sont donc des enquêtes prospectives, même s'il arrive qu'elles soient constituées rétroactivement, car l'information sur l'exposition est recueillie avant la survenue de la maladie.

La force du lien entre le risque et l'exposition est estimée par le risque relatif (RR), qui est le rapport du risque de cancer chez les exposés ( $R_1$ ) au risque de cancer chez les non exposés ( $R_0$ ) de la même population ( $RR = R_1/R_0$ ). En l'absence d'association entre l'exposition et la maladie, le risque est identique chez les exposés et les non exposés et le risque relatif est égal à 1. Un risque moins élevé chez les exposés se traduit par un risque relatif inférieur à 1, et un risque plus élevé par un risque relatif supérieur à 1.

Certaines cohortes sont constituées uniquement d'enfants exposés. Le rôle de l'exposition est alors évalué en comparant le nombre de malades de la cohorte au nombre de cas qui devrait survenir si l'incidence était la même que dans la population de même âge et de même sexe dont elle est issue. Le risque relatif est alors estimé par le rapport d'incidence standardisé sur l'âge (SIR), qui est le rapport du nombre de cas observé (O) dans la cohorte exposée à la somme des cas attendus dans les différentes strates d'âge  $i$  ( $E = \sum E_i$ ) en l'absence d'exposition ( $SIR = O/E$ ). Si le risque est le même dans la cohorte exposée que dans la population de même âge, le nombre de cas observé est égal au nombre de cas attendu et le SIR est égal 1.

L'avantage majeur des études de cohorte est que la définition de l'exposition n'est pas influencée par la connaissance de la maladie, qui ne survient qu'après. S'il y a sous- ou sur-estimation de l'exposition, elle sera similaire, que l'enfant soit ou non atteint de cancer ultérieurement. Ce sont toutefois des études qui peuvent être lourdes et coûteuses, exigeant un effort permanent pour obtenir les informations pour tous les cas et pour éviter les perdus de vue.

En dehors de contextes particuliers d'expositions particulièrement prévalentes et de risques relatifs attendus élevés, la taille des échantillons nécessaires pour étudier une pathologie aussi rare que les cancers de l'enfant est très vite prohibitive.

Les études de cohortes sont donc principalement utilisées pour évaluer le risque d'enfants soumis à des expositions particulières, notamment thérapeutiques (exposition *in utero* à des traitements maternels, traitements par

hormone de croissance ou antiépileptiques, vaccinations, traitements pour un premier cancer, etc.) ou environnementales (expositions toxiques professionnelles des parents avant la conception, résidence en zone exposées à un polluant particulier, etc.). Les cohortes généralistes sont exceptionnelles. Plusieurs pays ont cependant recruté des dizaines à des centaines de milliers d'enfants depuis leur naissance (ce devrait être très prochainement le cas de la France avec la cohorte ELFE de l'Institut national des études démographiques et de l'Institut de veille sanitaire) et leur réunion dans l'*International Childhood Cancer Cohort Consortium* (I4C) est très prometteuse.

## Études cas-témoins

À l'inverse des enquêtes de cohorte, les enquêtes cas-témoins consistent à comparer la fréquence des expositions d'un échantillon d'enfants malades à celle d'un échantillon d'enfants issus de la même population mais indemnes de la maladie. Les cas sont inclus au moment de leur diagnostic. L'information sur l'exposition est toujours rétrospective, puisque la connaissance de la maladie précède toujours le recueil de données d'exposition, qui peut être donc influencé par le statut « cas » ou « témoin ». C'est ce qui constitue la principale limitation des études cas-témoins. Dans ce contexte de pathologie rare, le risque relatif est très bien estimé par l'*odds ratio*. L'*odds ratio* (OR) est le rapport du nombre de sujets exposés  $n_{E+}$  par le nombre de sujets non exposés  $n_{E-}$  chez les cas C, lui-même rapporté au même rapport chez les témoins T :

$$OR = \frac{[n_{E+}/n_{E-}]_{Cas}}{[n_{E+}/n_{E-}]_{Témoins}}$$

Quand la fréquence de l'exposition est la même chez les cas et les témoins, le rapport des nombre d'exposés et non exposés est identique chez les cas et les témoins, et l'OR est égal à 1.

Dans les maladies rares et multifactorielles comme les cancers de l'enfant, les enquêtes cas-témoins sont particulièrement indiquées pour la recherche de facteurs de risque. On peut en rapprocher les *études d'association* des généticiens, qui comparent la fréquence des marqueurs génétiques de malades à celle de non malades. Les enquêtes cas-témoins sont complexes à mettre en œuvre, un point critique étant d'assurer que les cas et les témoins soient bien échantillonnés dans la même population et comparables pour toutes leurs caractéristiques générales telles que l'âge, le sexe, qui sont directement associées au risque de cancer et pourraient l'être aussi à la fréquence des expositions dans la population d'intérêt.

## Études écologiques

Les enquêtes écologiques se distinguent des précédentes par le fait que ce sont des unités géographiques qui sont comparées et non des individus. Elles consistent à rechercher une corrélation entre le niveau de risque des unités géographiques et leur niveau d'exposition. Ce type d'approche est par exemple utilisé pour étudier l'association entre les mesures moyennes départementales de radon et l'incidence des leucémies. Ces études sont peu adaptées aux situations où l'exposition varie autant, voire plus, au sein de l'unité géographique qu'entre plusieurs unités, et quand de multiples facteurs doivent être considérés conjointement. En revanche, elles peuvent s'avérer plus puissantes que des études individuelles lorsque les contrastes entre unités sont élevés, comme c'est le cas des niveaux de radon en France.

## Tests, biais et interprétation des études épidémiologiques

Il existe une association significative entre exposition et risque lorsque la mesure de l'association, risque relatif, ratio d'incidence standardisé ou *odds ratio*, s'écarte de la valeur 1 au seuil de rejet du test fixé *a priori*. Ce seuil est habituellement de 5 % pour une puissance de 80 %, ce qui signifie schématiquement que l'on fixe à 5 % la proportion de faux positifs admissibles. L'*odds ratio* et le risque relatif sont ainsi assortis d'un intervalle de confiance à 95 % correspondant à ce risque consenti de 5 %. Ce seuil doit être réduit dans le cas d'études d'associations génétiques à grande échelle ou dans certaines études environnementales portant sur de multiples expositions, pour que la multiplicité des tests ne conduise pas à un nombre cumulé de faux positifs trop élevé et ininterprétable.

Augmenter la taille d'un échantillon augmente sa puissance, c'est-à-dire sa capacité à mettre en évidence une association qui existe. Les consortiums, les méta-analyses, les études internationales permettent ainsi d'atteindre des effectifs impressionnants et parfois de détecter une augmentation de risque de moins de 10 % dans la population, mais les biais qui résultent d'éventuelles erreurs de schéma d'étude ne sont pas réduits pour autant.

D'une façon générale, les biais sont des écarts entre la vraie valeur des associations et l'estimation produite par les enquêtes. Une première source de biais est l'*échantillonnage (biais de sélection)*. Les sujets exposés d'une cohorte doivent être comparés à des sujets issus de la même population, ayant donc le même risque de base, pour que les écarts de risque entre exposés et non exposés soient bien imputables à l'exposition. Dans une enquête cas-témoins, les cas doivent être représentatifs de l'ensemble des cas de la population étudiée. Ils ne doivent pas être sélectionnés sur leur aptitude à survivre à leur maladie, ou sur leur

volonté de participer, par exemple, ce qui pourrait sur-représenter dans le groupe des cas des facteurs qui ne sont pas nécessairement liés à la maladie. Pour représenter la population source des cas, les témoins d'une enquête cas-témoins doivent être des sujets qui auraient été recrutés comme cas s'ils avaient été malades. S'ils sont choisis parmi des sujets atteints d'une autre maladie, il faut veiller à ce que cette maladie soit totalement indépendante des facteurs étudiés. Par exemple, certaines maladies chroniques, comme le diabète ou l'asthme sévère, peuvent modifier profondément les habitudes familiales et l'exposition de ces témoins ne peut représenter celle de la population dont les cas sont issus. De même, un groupe témoin qui sur-représenterait les régions rurales, ou les enfants prématurés, ou les catégories sociales les plus élevées, ou les enfants uniques, donnerait une image faussée (biaisée) du mode de garde des enfants de la population source. Les biais de sélection doivent être minimisés à la conception d'une enquête, ils peuvent difficilement être corrigés ultérieurement. L'appariement individuel ou la stratification sur l'âge, le sexe et des caractéristiques de résidence, a généralement pour effet de contrôler beaucoup de facteurs et d'assurer la comparabilité initiale des cas et des témoins ou, pour les cohortes, des exposés et des non exposés. Selon les questions posées, il peut être nécessaire d'imposer des contraintes supplémentaires à la sélection des sujets. Il faut toutefois que l'appariement n'induisse pas une ressemblance artificielle des expositions des cas et des témoins. Par exemple, un appariement trop étroit sur le lieu de résidence imposerait des expositions de voisinage communes et sous-estimerait leur lien avec le cancer étudié.

Un autre biais auquel les études cas-témoins sont particulièrement sensibles est l'*erreur sur l'estimation de l'exposition* par rapport à l'exposition réelle. Le plus souvent, l'information repose sur une *interview*. Elle doit impérativement se faire de façon standardisée et totalement comparable pour les cas et les témoins. Dans le cas des cancers de l'enfant notamment, la conception du questionnaire doit tenir compte du fait que les mères interrogées n'ont pas toujours la même sensibilité ou le même sentiment de culpabilité vis-à-vis de leurs expositions, leurs antécédents personnels ou familiaux ou leur mode de vie selon que leur enfant est ou non atteint d'un cancer. Dans certains cas, des marqueurs biologiques d'exposition existent mais ils n'ont d'intérêt que si la maladie ne les modifie pas et qu'ils reflètent bien un état antérieur. L'utilisation de bases de données objectives d'exposition tend à se développer, et l'on peut de mieux en mieux corrélérer les lieux de résidence à un trafic routier, des polluants atmosphériques, des lignes à haute tension, des sites industriels, indépendamment de toute connaissance du statut malade ou non malade (l'étude GEOCAP en cours à l'unité 754 de l'Inserm en est un exemple).

Dans ces exemples de biais, la préoccupation est d'éviter des écarts artificiels entre les informations recueillies chez les cas et chez les témoins. Lorsque l'information est rapportée de façon erronée mais comparable pour les cas comme pour les témoins, le risque relatif est en moyenne sous-estimé.

Le dernier grand ensemble de biais est le *biais de confusion*, qui se produit lorsqu'un facteur masque un autre facteur associé à la maladie. Des techniques



permettent de prendre en compte des associations multiples, la plus habituelle étant l'ajustement. L'appariement initial, évoqué plus haut, assure aussi une bonne prévention vis-à-vis de facteurs de confusion.

Cet aperçu des biais possibles doit rendre prudent dans l'interprétation des publications et inciter à la lecture attentive de la méthodologie suivie.

Bradford Hill, en 1965 (1), a listé les arguments qui peuvent plaider en faveur du caractère causal d'une association : séquence temporelle claire entre l'exposition et la maladie, force de l'association, augmentation de l'association avec le niveau d'expositions, spécificité de l'association, concordance de l'association sur des populations différentes, plausibilité biologique. Ces arguments sont utilisés par le Centre international de recherche sur le cancer de l'OMS pour classer les expositions sur une échelle de probabilité de cancérogénicité (groupe 1 : cancérogène certain ; groupe 2A : cancérogène probable ; groupe 2B : cancérogène possible). L'un des éléments les plus déterminants de cette liste de critères est certainement la concordance entre les études réalisées sur des populations différentes. Une étude épidémiologique isolée ne peut en aucun cas suffire à établir une association.

## Référence

1. Hill AB (1965) The environment and disease: association or causation? Proc R Soc Med 58: 295-300

## **Facteurs de risque génétiques**

# Introduction aux prédispositions génétiques

M. Gauthier-Villars

Bien qu'ils représentent la seconde cause de mortalité après les accidents dans les pays développés, au-delà d'un an, les cancers sont très rares chez l'enfant. La plupart des cas sont sporadiques, c'est-à-dire isolés ; cependant, la question d'une possible origine génétique est souvent posée par les parents. Lors de la consultation et de l'examen de l'enfant, c'est l'existence d'une maladie génétique sous-jacente ou d'antécédents familiaux de cancers, l'apparition d'une tumeur à un âge très jeune, la plurifocalité des lésions primitives qui évoquent l'existence d'une prédisposition génétique. En 1991, Narod retenait que 4,2 % des enfants traités pour un cancer pouvaient être porteurs d'une prédisposition génétique (1). En sachant que les prédispositions génétiques connues actuellement obéissent le plus souvent à un déterminisme génétique simple, avec une transmission monogénique associée à un risque tumoral majeur et donc une pénétrance forte, leur fréquence a pu être sous-évaluée. Des situations plus complexes seront certainement mises en évidence par l'identification de gènes dont les altérations donneraient de façon isolée une faible augmentation du risque tumoral, mais pourraient interagir avec d'autres allèles de susceptibilité et entraîner alors un risque tumoral élevé. La mise en évidence d'une prédisposition génétique devant un cancer de l'enfant doit être guidée par l'amélioration de la prise en charge de l'enfant lui-même d'une part, et de sa famille d'autre part.

## Carcinogenèse et prédisposition génétique

Le cancer est une maladie génétique de la cellule. La transformation d'une cellule normale en cellule maligne est liée à l'accumulation d'altérations chromosomiques et géniques, conduisant progressivement la cellule à acquérir un état dédifférencié, des capacités de prolifération locale et métastatique. Ces altérations, ou mutations, sont acquises spontanément du fait d'erreurs de réplication de l'ADN lors de la division cellulaire ou sont induites par des agents mutagènes. Ce sont des mutations somatiques. On oppose ces mutations aux mutations constitutionnelles ou germinales, héritées d'un des parents

ou survenues très tôt dans la période post-zygotique (néomutation) et présentes dans l'ensemble des cellules de l'organisme. Chez certains individus, le quota d'altérations nécessaires à la transformation d'une cellule est atteint plus rapidement, soit du fait de l'existence d'une mutation constitutionnelle d'un gène *gatekeeper* participant au processus tumoral, soit du fait d'une mutation constitutionnelle d'un gène *caretaker* impliqué dans la réparation de l'ADN et, par là, dans la stabilité du génome (2).

Parmi les gènes *gatekeeper*, très peu sont des gènes oncogènes, c'est-à-dire des gènes dont la mutation d'un seul allèle entraîne une activation anormale de la protéine. La plupart des gènes *gatekeeper* sont des gènes suppresseurs de tumeur. L'altération constitutionnelle de ces gènes est inactivatrice. Dans la majorité des cas, il existe une inactivation tumorale du second allèle.

Les mutations constitutionnelles inactivatrices des gènes suppresseurs de tumeur et des gènes *caretaker* sont d'une grande diversité. Leur identification nécessite le criblage complet du ou des gènes concernés. Les difficultés des investigations conduisent à réaliser l'étude dans un premier temps chez la personne la plus susceptible d'être prédisposée, c'est-à-dire qui a été atteinte d'un cancer : le « cas index ».

Les sujets porteurs de ces altérations génétiques constitutionnelles ont, d'une part, un risque tumoral plus important que la population générale et, d'autre part, un risque de transmettre ces altérations à leurs enfants. Les localisations tumorales sont différentes d'une situation de prédisposition à l'autre. Le spectre tumoral peut être dépendant de la fonction du gène et de son expression tissulaire (par exemple, le carcinome médullaire de la thyroïde et les altérations de *RET*). Mais dans la plupart des cas, le spectre tumoral a une spécificité spatiale, voire temporelle, alors qu'il s'agit de gènes d'expression ubiquitaire impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire ou dans la réparation de l'ADN (par exemple, le rétinoblastome et les altérations de *RBI*). En oncogénétique, cette relative spécificité des risques tumoraux des prédispositions reste une énigme.

## **Quand évoquer une prédisposition génétique devant un cancer de l'enfant ?**

Actuellement, mises à part certaines prédispositions aux cancers du côlon de l'adulte, il n'existe pas de caractéristique des cellules tumorales permettant de repérer de façon spécifique les cancers liés à une prédisposition génétique dont le dépistage repose encore actuellement sur la présentation clinique de la maladie tumorale. Aujourd'hui, quatre types d'arguments conduisent à évoquer une telle prédisposition :

- l'existence d'une maladie prédisposante sous-jacente ;
- une histoire familiale ;
- la survenue précoce d'une tumeur ;

- la multifocalité des tumeurs primitives.

Il est à noter qu'il s'agit d'arguments d'orientation et qu'aucun de ces critères n'est suffisant, spécifique ou indispensable au diagnostic de prédisposition.

## **Les tumeurs devant lesquelles une prédisposition génétique doit être systématiquement évoquée**

Il existe certaines tumeurs chez l'enfant dont le diagnostic doit systématiquement évoquer la question d'une prédisposition. Il s'agit souvent de tumeurs rares et pour lesquelles la probabilité qu'il existe une prédisposition génétique est élevée. On retient ainsi que 40 % des enfants atteints d'un rétinoblastome sont porteurs d'une prédisposition et donc d'une mutation constitutionnelle de *RBI*. Un diagnostic de corticosurrénales permet à lui seul de s'interroger sur un syndrome de Li-Fraumeni et une recherche de mutation constitutionnelle de *TP53*. Le diagnostic d'une tumeur rhabdoïde posera la question d'une altération du gène *INI1*.

## **Diagnostic d'une prédisposition génétique chez l'enfant**

On retient de proposer une prise en charge génétique chez un enfant atteint d'un cancer lorsque l'identification d'une prédisposition génétique peut modifier sa prise en charge ou celle de ses apparentés, comme sa fratrie et ses parents. Si aucune mutation n'a été identifiée lors de l'analyse du « cas index », ce résultat négatif est considéré comme peu informatif, car on ne peut exclure en l'état des connaissances actuelles la présence d'une mutation délétère et aucun test ne peut être proposé aux apparentés. En revanche, si une mutation a été identifiée, un test de prédisposition peut être proposé dans la famille. Si le test est négatif, on peut retenir que l'apparenté est non porteur du facteur familial de prédisposition. Ce résultat peut permettre parfois de proposer un diagnostic anténatal aux parents lors d'un nouveau projet parental. Les indications des tests génétiques sont guidées par des recommandations de bonnes pratiques émises par des groupes de travail.

Actuellement, une vingtaine de prédispositions génétiques associées à un risque accru de cancer sont connues chez l'enfant et peuvent donner lieu à un test génétique. Certaines situations sont très bien définies, la prise en charge génétique et la détermination de mutations génétiques entrent facilement dans

la prise en charge pluridisciplinaire des patients. Dans d'autres situations, la plurifocalité du risque tumoral et l'agressivité des tumeurs rendent la prise en charge génétique du patient plus délicate. Enfin, il faut remarquer que les prédispositions identifiées jusqu'ici correspondent à un déterminisme génétique simple avec le plus souvent un mode de transmission dominant. Il est décrit cependant des situations évocatrices d'une prédisposition génétique qui restent inexplicables, comme les formes familiales de neuroblastomes ou d'hémopathies. Les études d'épidémiologie génétique évoquent l'existence de modes de transmission plus complexes, oligogéniques, associés sans doute à des risques tumoraux moindres et plus difficiles à mettre en évidence.

## Références

1. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM (1991) An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 63: 993-9
2. Kinzler KW, Vogelstein B (1997) Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 387: 761-3

# Le rétinoblastome : le modèle de la prédisposition génétique

M. Gauthier-Villars

Le rétinoblastome est une tumeur maligne embryonnaire de l'enfant développée aux dépens des cônes rétiens ; son incidence est de 1 pour 15 000 à 20 000 naissances. Dans 90 % des cas, le diagnostic est effectué avant l'âge de 3 ans.

Dans deux tiers des cas, l'atteinte est unilatérale et l'âge médian du diagnostic est de 2 ans. Dans l'autre tiers, l'atteinte est bilatérale ; le diagnostic est alors plus précoce, voire néonatal. L'âge médian du diagnostic est de 1 an.

La plupart des cas de rétinoblastomes unilatéraux et bilatéraux sont sporadiques, sans antécédent familial. Cependant, dans 10 à 15 % de l'ensemble des cas, une histoire familiale de rétinoblastome est retrouvée. La répartition des cas dans la famille est compatible avec l'existence d'un facteur génétique de prédisposition transmis selon le mode autosomique dominant et associé à une pénétrance élevée. L'atteinte est alors plutôt bilatérale.

## Modèle de Knudson

C'est en 1971 que Knudson (1) proposa un modèle permettant d'expliquer pour quelles raisons la plupart des rétinoblastomes familiaux étaient bilatéraux et survenaient à un âge précoce et, à l'inverse, pourquoi les cas unilatéraux étaient le plus souvent isolés avec un diagnostic plus tardif. Il émit l'hypothèse que deux mutations de gènes-clés dans le contrôle de la division cellulaire survenant dans une cellule neuroectodermique de la rétine étaient nécessaires, mais peut-être pas suffisantes, au développement d'un rétinoblastome. Dans les formes bilatérales, la première mutation est constitutionnelle, présente dans l'ensemble des cellules de l'organisme et *a fortiori* dans l'ensemble des cellules embryonnaires neuroectodermiques rétiniennes, alors que la seconde est somatique, acquise pendant la vie fœtale ou dans les premiers mois de la vie. Si la probabilité d'apparition de deux mutations somatiques dans deux gènes-clés et dans la même cellule de la rétine est extrêmement faible, en revanche, la proba-

bilité d'apparition d'une seule mutation est un événement non rare qui provoque le développement d'un rétinoblastome lorsqu'une mutation est déjà présente. On comprend alors pourquoi les enfants ayant une mutation constitutionnelle ont un risque important d'avoir non seulement une, mais deux ou plus localisations tumorales. Comings, en 1973, compléta l'hypothèse de Knudson en postulant que les deux mutations nécessaires à l'apparition d'un rétinoblastome correspondaient à l'inactivation des deux allèles d'un même gène, alors inconnu (2). L'hypothèse de l'existence de gènes suppresseurs de tumeurs, déjà suspectée, devenait très probable.

Dans les cas familiaux, la mutation constitutionnelle est transmise par l'un des parents. Dans les cas sporadiques, bilatéraux et parfois unilatéraux multifocaux, la mutation constitutionnelle correspond le plus fréquemment à une néomutation apparue dans les gamètes de l'un des deux parents (prézygotique) ou à un stade précoce après la fécondation (post-zygotique). Notons que les néomutations prézygotiques sont associées à un âge paternel élevé. Dans certains cas, le caractère apparemment sporadique de l'atteinte est lié à un défaut de pénétrance chez un parent porteur. En effet, le risque tumoral étant majeur, mais incomplet, il peut arriver qu'un parent soit porteur d'une mutation constitutionnelle et n'ait pas développé de rétinoblastome dans l'enfance ou qu'il ait été atteint d'un rétinoblastome spontanément régressif pouvant laisser une cicatrice rétinienne ou rétinoïde. C'est dire l'importance de l'examen du fond d'œil chez chaque parent, à la recherche d'un rétinoïde dont la présence dévoilerait une histoire familiale méconnue et modifierait alors le conseil génétique.

Dans les cas unilatéraux, le plus souvent, il s'agit de deux mutations survenues seulement au niveau somatique. On estime néanmoins que près de 10 % des patients atteints d'un rétinoblastome unilatéral sont porteurs d'une mutation constitutionnelle.

## **Le gène *RB1* et le diagnostic moléculaire de la prédisposition au rétinoblastome**

L'existence de délétions constitutionnelles partielles du chromosome 13 chez des patients atteints d'un rétinoblastome bilatéral, d'un retard du développement psychomoteur et d'une dysmorphie faciale, a permis de localiser le locus de la prédisposition génétique en 13q14 (3). En 1986, l'identification d'un gène, dans la région 13q14, siège de mutations constitutionnelles chez des enfants atteints de rétinoblastome bilatéral, a permis de retenir qu'il s'agissait du gène responsable de la prédisposition au rétinoblastome, ainsi appelé *RB1* (4). Ce gène code pour une protéine pRB de localisation nucléaire, d'expression ubiquitaire. Cette protéine intervient dans la régulation du cycle cellulaire en séquestrant certains facteurs de transcription mais aussi dans le contrôle de



la terminaison de la différenciation cellulaire. C'est d'ailleurs probablement cette seconde action de la protéine qui explique la spécificité temporo-spatiale des risques tumoraux associés aux mutations constitutionnelles de *RBI*. Ainsi, le gène *RBI* a été le premier gène suppresseur de tumeur et le premier gène de prédisposition génétique à un cancer mis en évidence et a permis de confirmer l'hypothèse que Knudson avait proposée.

Les mutations de *RBI* sont réparties sur l'ensemble du gène (5). La complexité du spectre mutationnel du gène *RBI* impose l'exploration de l'ensemble du gène et ce par plusieurs techniques complémentaires. Les mutations ponctuelles peuvent être cherchées soit en un temps par un séquençage direct complet du gène *RBI*, soit en deux temps par une approche de criblage utilisant par exemple la DHPLC, associée ensuite à un séquençage des variants. Quant à la mise en évidence des réarrangements de grande taille du gène, elle nécessite des approches dédiées, de type PCR multiplex semi-quantitative, PCR *long range* ou FISH. Le caryotype standard, enfin, n'est indiqué en première intention que s'il existe des signes extra-oculaires associés. Le taux de détection de mutations constitutionnelles du gène *RBI* parmi les patients atteints d'une forme bilatérale est de l'ordre de 90 % (5). Ainsi, il est possible d'estimer à 10 % le nombre d'anomalies constitutionnelles non détectées par ces approches. Pour une part, il s'agit vraisemblablement d'anomalies intro-niques profondes qui échappent à notre analyse car situées hors des zones explorées. Pour le reste, il peut s'agir de patients porteurs d'une mutation à l'état de mosaïque qui ne peut être détectée à partir de l'étude des leucocytes circulants.

Si la plupart des mutations sont responsables d'une perte de fonction complète de la protéine correspondante, certaines sont responsables d'une fonction partielle de la protéine. Ces dernières mutations sont dites de faible pénétrance, c'est-à-dire associées à un risque tumoral faible (mutations faux-sens, mutations dans le promoteur, quelques délétions ou anomalies d'épissage ne rompant pas le cadre de lecture), pouvant se transmettre sur plusieurs générations avec des porteurs indemnes (6).

Une prédisposition génétique étant évoquée pour les cas familiaux et les cas bilatéraux et ne pouvant être éliminée pour les cas unilatéraux, une consultation de génétique est proposée pour tout patient atteint d'un rétinoblastome. Une étude moléculaire du gène *RBI* sera systématiquement proposée.

L'étude moléculaire directe correspond à la recherche d'une altération constitutionnelle du gène *RBI*. La première étude réalisée dans une famille est longue et nécessite en général plusieurs mois de travail. L'étude repose essentiellement sur un prélèvement sanguin. L'étude moléculaire indirecte, rapide et simple, peut donner des informations en attendant le résultat de l'étude directe. Il s'agit de l'analyse de marqueurs génétiques polymorphes localisés dans et autour du gène *RBI* chez l'enfant atteint et ses parents, ce qui permet de repérer l'allèle *RBI* porteur ou porteur putatif d'une prédisposition. Les études indirectes sont très utiles dans les cas familiaux, quand au moins deux cas de rétinoblastome ont pu être prélevés. Il est possible de repérer quel est l'al-

lèle du gène *RBI* commun aux personnes atteintes, c'est-à-dire de déterminer l'allèle obligatoirement porteur d'une mutation, même si celle-ci n'a pas été mise en évidence de façon directe. Dans les formes non familiales, la reconstitution des allèles de l'enfant atteint permet de repérer les deux allèles qui pourraient, l'un ou l'autre, être porteur d'une altération du gène *RBI*.

Les tests génétiques doivent être réalisés dans le cadre d'une consultation de génétique, en concertation avec les équipes d'ophtalmologie et d'oncologie pédiatrique qui prennent en charge l'enfant.

## **Risque tumoral des enfants pris en charge pour un rétinoblastome**

Il existe, pour les enfants atteints d'un rétinoblastome et porteurs d'une prédisposition génétique, un risque de seconde tumeur plus important que dans la population générale.

Ces patients ont un risque accru de développer des tumeurs neuroectodermiques primitives de la région suprasellaire ou de la région pinéale (pinéaloblastome). Cette seconde localisation a fait parler de « rétinoblastome trilatéral » en raison de la parenté embryologique partielle entre l'épiphyse et la vésicule optique. L'incidence des sarcomes (ostéosarcome et sarcome des tissus mous) chez les enfants et chez les jeunes adultes porteurs d'une prédisposition a été augmentée par les traitements par radiothérapie externe. Mais ces sarcomes apparaissent aussi en dehors du champ d'irradiation et même chez des patients n'ayant pas eu de radiothérapie. Dans une série de patients *a priori* porteurs d'une prédisposition génétique et non traités par radiothérapie, Draper rapporte un risque cumulé de second cancer, 18 ans après le diagnostic de rétinoblastome, de 8,4 % (6 % d'ostéosarcomes) (7). Par ailleurs, il est rapporté un risque au cours de la vie de cancers épidermoïdes survenant à un âge plus tardif (poumon, vessie, sein et mélanome) jusqu'à 70 % (8).

## **Prise en charge des enfants apparentés à un patient atteint d'un rétinoblastome**

Dès le diagnostic de rétinoblastome établi chez un enfant, il est important d'envisager l'existence d'une prédisposition génétique et donc le risque de récurrence de la maladie chez les jeunes enfants apparentés (fratrie, cousins). Il en est de même pour un adulte qui a été atteint dans l'enfance d'un rétinoblastome et qui envisage d'avoir des enfants.

Les recommandations de surveillance ophtalmologique pour les apparentés sont adaptées en fonction de leur probabilité de prédisposition. Il s'agit

toujours d'une surveillance très contraignante : fond d'œil dès le premier mois de vie, voire la première semaine, réalisé en milieu spécialisé, à un rythme rapproché et nécessitant une anesthésie générale dès le deuxième ou troisième examen. C'est le résultat de l'étude génétique menée chez le patient qui va permettre de lever la surveillance ophtalmologique d'un certain nombre d'apparentés.

En effet, lorsqu'une mutation a été mise en évidence chez un enfant atteint, un test génétique est recommandé pour ses apparentés. La surveillance ophtalmologique pourra être levée si les enfants testés s'avèrent non porteurs de la mutation identifiée.

Lorsqu'une mutation a été identifiée chez un adulte ayant été atteint d'un rétinoblastome dans l'enfance, il a un risque sur deux de transmettre cette mutation à sa descendance. Il est alors possible de proposer, soit un diagnostic prénatal, soit un test à la naissance du bébé. Le diagnostic pré-implantatoire peut être également discuté ; il n'est cependant réalisable que dans certaines conditions techniques.

Lorsqu'aucune mutation du gène *RBI* n'a été mise en évidence chez l'enfant atteint, il est important de rappeler les limites des techniques utilisées, qui peuvent ne pas mettre en évidence des altérations existantes, et la surveillance des enfants apparentés au patient doit être poursuivie. Dans ce cas, l'étude familiale indirecte peut tout de même permettre de lever la surveillance ophtalmologique d'un enfant n'ayant aucun allèle en commun au locus RB avec son apparenté atteint d'un rétinoblastome (dans un cas sur quatre dans la fratrie d'un patient).

## Conclusion

Le rétinoblastome est une tumeur maligne rare qui, dans 85 à 90 % des cas, survient chez un enfant sans aucun antécédent familial. Au décours du diagnostic de rétinoblastome, il est indispensable d'informer les parents du possible caractère héréditaire de l'affection et de proposer une étude génétique afin de guider la prise en charge de la fratrie de l'enfant atteint, de ses cousins, et plus tard de ses propres enfants. L'utilisation des tests génétiques permet d'ores et déjà de lever, dans un certain nombre de cas, une surveillance contraignante pour les enfants et leurs parents.

## Références

1. Knudson AG (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Nat Acad Sci 68: 820-3
2. Comings DE (1973) A general theory of carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 70: 3324-8

3. Baud O, Cormier-Daire V, Lyonnet S *et al.* (1999) Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion. *Clin Genet* 55: 478-82
4. Friend SH, Bernards R, Rogelj S *et al.* (1986) A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323: 643-6
5. Houdayer C, Gauthier-Villars M, Laugé A *et al.* (2004) Comprehensive screening for constitutional RB1 mutations by DHPLC and QMPSE. *Hum Mutat* 23: 193-202
6. Taylor M, Dehainault C, Desjardins L *et al.* (2007) Genotype-phenotype correlations in hereditary familial retinoblastoma. *Hum Mutat* 28: 284-93
7. Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE (1986) Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer* 53: 661-71
8. Fletcher O, Easton D, Anderson K *et al.* (2004) Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst* 96: 357-63

## **Pathologies pédiatriques associées à une prédisposition au cancer**

## ***Les hamartomatoses***

# **Hamartomatoses digestives chez l'enfant : polypose adénomateuse familiale (APC), polypose juvénile (SMAD4, BMPR1A), maladie de Peutz-Jeghers (STK11)**

J.-C. Saurin et S. Olschwang

## **Polypose adénomateuse familiale chez l'enfant**

### **Génétique épidémiologique**

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une prédisposition héréditaire, à transmission autosomique dominante et pénétrance complète. Elle a été particulièrement étudiée dans les pays du Nord de l'Europe ; des registres nationaux ou régionaux ont été établis au Danemark, dans le Nord de l'Angleterre et aux Pays-Bas. Ils ont permis d'estimer l'incidence de la maladie à un nouveau cas pour 10 000 naissances et la prévalence à 26 ( $\pm$  4) malades vivants par million d'habitants. Le gène associé à la polypose adénomateuse familiale est dénommé *APC* (*adenomatous polyposis coli*) ; il a été identifié en 1991 et une combinaison de techniques permet actuellement d'identifier l'altération responsable dans 93 % des familles atteintes. Des corrélations génotype-phénotype ont été décrites, qui permettent en particulier de reconnaître les formes particulièrement précoces (mutations localisées entre les codons 1250 et 1450) et d'adapter les recommandations standard de prise en charge des enfants.

## Risques de cancers et de lésions préneoplasiques

Les *adénomes colorectaux* sont présents très tôt dans l'enfance dans le contexte d'une PAF classique, et peuvent apparaître beaucoup plus tardivement dans le cas d'une polypose atténuée (1, 2). L'expérience montre que lors du premier examen, réalisé vers 12 ans de façon consensuelle au niveau mondial, il est fréquent d'observer une polypose diffuse bien que souvent modérée, en dehors du cas particulier des mutations *APC* au codon 1309. Le risque de cancer est classiquement de 0 % avant 15 ans, de 1 % entre 15 et 20 ans, avec une croissance exponentielle ensuite (3). La mutation *APC* au codon 1309 est responsable d'une polypose extrêmement profuse, avec un nombre moyen d'adénomes colorectaux de 4 000 par patient, et un risque de cancer précoce (extrêmes : 18 à 61 ans dans les principales séries) (1, 2). En dehors de cette situation très particulière, le risque de cancer avant 20 ans est minime. La surveillance du côlon de 12 à 20 ans conduit parfois à l'identification de zones en dysplasie de haut grade, ce qui justifie une colectomie relativement rapide.

Le risque de *cancer duodénal* est quasiment nul avant 20 ans, quel que soit le type de mutation (4). En effet, les cas rapportés d'adénocarcinome duodénal ou jéjunal sont échelonnés entre 29 et 66 ans, ne concernant donc pas l'enfant, et ne justifiant donc pas de suivi duodénal avant 20 ans (3, 5). Dans notre expérience, il existe de rares cas d'ampullomes avant cet âge (1 cas de dysplasie de haut grade à 13 ans), qui justifient un examen par gastroscopie précoce afin d'écarter cette localisation rarement précoce.

Les *tumeurs desmoïdes* représentent la première cause de mortalité après colectomie dans la PAF, avec un risque de développer ces tumeurs qui est de 825 fois celui de la population générale, pour un âge moyen de 31 ans (extrêmes : 1-72 ans) (3). Heureusement, les tumeurs responsables de cette mortalité sont presque exclusivement des tumeurs mésentériques qui se voient peu chez l'enfant et plutôt après chirurgie (en moyenne 9 ans). En revanche, 45 % des tumeurs desmoïdes extra-abdominales (5/11 cas) surviennent chez l'enfant, parfois très jeune (avant 4 ans) : elles sont alors souvent multiples (6).

Il existe une très faible surmortalité avant l'âge de 20 ans dans la polypose adénomateuse familiale (RR = 1,48), et cette surmortalité semble presque exclusivement expliquée par la survenue d'*hépatoblastomes* (3 cas sur 1 764 personnes, RR = 176) (7). L'hépatoblastome est une tumeur hépatique primitive survenant surtout entre 6 mois et 3 ans (dans 100 % des cas avant 5 ans pour la PAF), responsable de très peu de symptômes avant une situation de découverte souvent tardive mais très rarement métastatique. Il existe, dans 90 % des cas, une augmentation de l'alpha-fœtoprotéine, dans 30 % des cas à un niveau très élevé (8). Il semble exister une prédominance masculine (9). Il n'existe pas en revanche de corrélation entre le génotype et le risque d'hépatoblastome, les mutations décrites dans ces familles couvrent l'ensemble du gène *APC*. Le pronostic est sombre, en particulier dans la PAF, puisqu'une revue



montrait un décès dans cinq cas sur sept, avec un risque relatif de décès par hépatoblastome près de 900 fois celui de la population générale (10).

La majorité des familles décrites avec un syndrome de Turcot (association de cancers colorectaux et de tumeurs cérébrales en contexte familial) correspondent à des cas de PAF. Les types de tumeurs décrites dans la PAF sont, dans 79 % des cas, des *médulloblastomes*, plus rarement des *astrocytomes anaplasiques* ou des *épendymomes*. De très rares cas jeunes ont été rapportés (6 ans). Le pronostic reste très sombre avec décès dans sept cas sur huit, dus aux tumeurs cérébrales. Le risque de tumeur cérébrale est multiplié par 23 dans le groupe des 0 à 29 ans et par 7 à tout âge (11).

Les *autres cancers* ne surviennent pas chez l'enfant : en particulier, l'adénocarcinome papillaire de la thyroïde survient le plus souvent dans la troisième décennie (12).

## Prise en charge

Le *suivi colorectal* débute de façon consensuelle entre 12 et 15 ans, avec un suivi annuel ou biennal, et la réalisation de la colectomie avant ou vers 20 ans. Le suivi duodénal n'a pas à être recommandé avant 20 ans, mais il existe de rares cas d'ampullomes avant cet âge (un cas de dysplasie de haut grade à 13 ans dans notre expérience) qui justifient un examen par gastroscopie précoce afin d'éliminer cette complication : un ampullome de taille importante est probablement toujours visible en vision axiale, d'autant que ces examens (coloscopie et gastroscopie) sont en règle réalisés en France dans des conditions d'anesthésie générale.

La surveillance du *risque d'hépatoblastome* pose deux problèmes majeurs :

- aucune stratégie de surveillance n'a été validée pour une tumeur à croissance rapide dont la surveillance systématique par échographie représenterait une situation de stress lourde et peu utile au vu de la très faible fréquence des individus atteints parmi les porteurs de mutation germinale (1/200) ;
- le dépistage systématique de l'hépatoblastome nécessiterait de réaliser le diagnostic prédictif des enfants très tôt, ce qui est à l'opposé de l'attitude actuelle et comporterait des risques difficiles à mesurer sur la psychologie de l'enfant en plein développement. L'attitude pragmatique est donc aujourd'hui de ne pas rechercher cette tumeur en restant vigilant sur l'apparition de symptômes. De la même façon, le dépistage des *tumeurs neurologiques* de la polypose n'est pas d'actualité compte tenu de la rareté de cette localisation, de la lourdeur du suivi éventuel par scanner ou IRM.

## Polypose juvénile chez l'enfant

### Diagnostic

La polypose juvénile est une polypose hamartomateuse rare : l'incidence est estimée à 1/100 000 naissances en Europe et aux États-Unis (13). La définition du syndrome est la suivante : présence de trois polypes juvéniles au moins, associés à une polypose diffuse gastro-intestinale ou un nombre indifférent de polypes juvéniles dans une famille correspondant à ce syndrome (14). Le diagnostic est fait à un âge moyen de 18,5 ans, le symptôme de découverte le plus courant étant les rectorragies. Une association fréquente avec des malformations (malrotation, défaut cardiaque ou génito-urinaire) a été rapportée par le passé, mais paraît beaucoup moins évidente dans des séries plus récentes (15). L'examen histologique précis des polypes est déterminant pour le diagnostic (différentiel avec les autres polyposes hamartomateuses) : présence d'une *lamina propria* abondante avec cellules mononucléées (macrophages ou lymphocytes), sans arborisation importante de muscle lisse, et présence de glandes kystiques remplies de mucus alors que l'épithélium est en général normal, rarement dysplasique. Les erreurs de diagnostic sont fréquentes avec la maladie de Cowden, du fait des analogies histologiques et de la localisation souvent identique, gastrique et colique ; dans un article récent, plusieurs patients ayant une maladie de Cowden étaient classés en polypose juvénile avant le diagnostic génétique de mutation du gène *PTEN* (16).

### Risque de cancer et de lésions prénéoplasiques

Les lésions caractéristiques et considérées comme exclusives de la polypose juvénile sont les hamartomes colorectaux ou gastriques. Ces lésions présentent un risque de dégénérescence.

Les *lésions colorectales* expliquent la majorité des symptômes dans l'enfance : saignement (aigu ou chronique), invagination, prolapsus rectal, entéropathie exsudative dans de rares formes très graves (14). La majorité des polypes hamartomateux est localisée dans le rectosigmoïde (50 à 200 par patient). Il existe une importante variabilité inter- et intrafamiliale du nombre de polypes. Des adénomes (apparition de dysplasie au sein des hamartomes) peuvent être diagnostiqués avant 20 ans au sein de polypes juvéniles, bien que cette présentation soit rare (17). Les polypes juvéniles colorectaux peuvent être présents en nombre élevé très tôt dans la vie, avant 5 ans dans les rares séries disponibles (18). Le risque principal est celui de cancer colorectal. Le risque relatif, évalué récemment, est de 34,5 sans différentiel homme/femme (19). L'âge des cancers

varie de 15 à 68 ans, avec une moyenne de 34 à 40 ans selon les séries. Des séries relativement récentes ont évalué le risque cumulé de cancer digestif à 25 % des patients, avec une proportion élevée de cancers gastriques et colorectaux, et une discussion sur de possibles tumeurs de l'intestin grêle (18). Une série évaluant le risque relatif de tumeurs digestives ne retrouve pas de risque particulier en ce qui concerne l'intestin grêle (19).

Les *lésions gastriques* sont souvent de petite taille et réparties de façon diffuse. Il semble exister une corrélation assez précise entre la présence d'une localisation gastrique, surtout lorsqu'elle est sévère, et la présence d'une mutation du gène *SMAD4* (en particulier au niveau de l'exon 9) (20). La fréquence relative d'atteinte gastrique est de 73 % en cas de mutation de *SMAD4* versus 8 % en cas de mutation *BMPRIA* (16, 21). Le risque majeur est le développement d'un adénocarcinome gastrique, avec un risque cumulé estimé entre 9 et 55 %, potentiellement très élevé dans les familles avec mutation du gène *SMAD4* (16). L'âge moyen des cancers gastriques est de 58 ans (extrêmes 21-73 ans) (21). Un cas de cancer gastrique jeune (18 ans) a été décrit, cependant dans une famille sans mutation identifiée (22).

## Génétique

La démonstration de l'implication des gènes *SMAD4* et *BMPRIA*, qui codent pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation des *bone morphogenetic protein* (BMP), a conduit à considérer que l'interruption de cette voie métabolique est l'élément clé de la genèse de la polypose juvénile. Les mutations de ces gènes rendent compte d'environ 40 % des cas de polypose juvénile. Le phénotype des polyposes juvéniles associées à une mutation germinale du gène *SMAD4* semble plus sévère que celui des polyposes associées à une mutation du gène *BMPRIA*, en particulier la plus grande fréquence des lésions adénomateuses associées évoque la possibilité d'un risque accru de cancer colorectal. Certains patients porteurs d'une mutation de *SMAD4* ont des signes cliniques compatibles avec une maladie de Rendu-Osler (16), soulignant l'implication de la voie de signalisation du TGF $\beta$  dans les deux maladies. Des cas de mutation du gène *ENG*, impliqué classiquement dans la maladie de Rendu-Osler, ont été rapportés dans des cas de polypose juvénile avec un développement de la polypose très tôt dans la vie (23). De façon intéressante, des mutations de *PTEN* étaient retrouvées chez deux patients, correspondant à une erreur de diagnostic classique (16). Récemment, une forme génétique à manifestation clinique particulière a été décrite : certains patients sont porteurs de délétions larges impliquant à la fois les gènes *PTEN* et *BMPRIA* ; ces anomalies semblent responsables de formes sévères, précoces, avec polypose diffuse et entéropathie exsudative, responsable potentiellement d'un décès précoce (23, 24).

## Prise en charge

Une surveillance endoscopique colorectale et gastrique est bien entendue nécessaire, plutôt en se basant sur la présence de symptômes dans l'enfance, et de façon systématique à l'adolescence, vers 15 ans. Le traitement endoscopique des polypes est possible dans certaines formes peu profuses, à condition de respecter un rapport risque/bénéfice raisonnable (patients présentant une vingtaine de polypes). Certains cas de « normalisation » colique ont été rapportés après plusieurs endoscopies, mais un long recul manque dans cette situation (17). Dans le cas d'une polypose profuse ou incontrôlable, la colectomie est recommandée. Encore une fois, le phénotype (nombre et taille des polypes) semble pouvoir être très différent d'un enfant à l'autre dans la même famille (17). La prise en charge d'une polypose profuse gastrique n'est pas clarifiée, passe forcément par la réalisation de biopsies multiples (cartographie), avec la possibilité d'une décision chirurgicale en cas de dysplasie ou de lésions majeures. Il n'y a aucune autre surveillance recommandée dans la polypose juvénile. En particulier, la surveillance de l'intestin grêle ne peut pas être recommandé de façon systématique en l'absence de données claires.

## Syndrome de Peutz-Jeghers

### Diagnostic et génétique

La polypose de Peutz-Jeghers est un syndrome rare, environ une personne sur 1 500 000 aux États-Unis et en Europe (25). Un des éléments déterminants du diagnostic est une lentiginose caractéristique localisée au bord des lèvres (94 %), sur la muqueuse buccale (66 %), les mains (74 %), les pieds (6 %) (26). La lentiginose est composée de taches de couleur brune sépia (accumulation de pigments mélaniques dans la membrane basale de l'épiderme), de 1 à 5 mm de diamètre, d'apparition précoce dans l'enfance, de disparition fréquente à l'adolescence tardive. La polypose hamartomateuse digestive comprend des hamartomes composés de tissu conjonctif, d'une arborisation caractéristique musculaire lisse, bordée par un épithélium normal correspondant à l'étage digestif concerné. La polypose prédomine au niveau de l'intestin grêle. L'âge moyen du diagnostic est de 23 ans chez les hommes et 26 ans chez les femmes. Le début survient souvent (près de 50 %) avant l'âge adulte par une invagination, presque toujours (95 %) au niveau de l'intestin grêle. Les conséquences de l'invagination intestinale aiguë sont potentiellement graves : occlusion par obstruction de la lumière intestinale, et strangulation du mésentère du segment invaginé responsable d'ischémie, de nécrose, de perforation. Le diagnostic est difficile chez les enfants jeunes devant

des crises douloureuses spontanément résolutive : la palpation abdominale recherche le boudin d'invagination, l'échographie est le moyen paraclinique diagnostique majeur. Les principaux symptômes pouvant conduire au diagnostic sont l'obstruction intestinale (43 %), les douleurs abdominales (23 %), un saignement digestif (14 %), ou plus rarement une anémie chronique ou l'accouchement d'un polype par l'anus (27, 28).

Le gène responsable de cette polyposose a été identifié en 1998. Il s'agit d'une *sérine-thréonine kinase* appelée *STK11* ou *LKB1*, altérée par mutation ou délétion dans 70 à 80 % des formes typiques de la maladie. Dans la moitié des cas, il s'agit d'une mutation *de novo*. Plusieurs arguments ont été proposés pour soulever l'hypothèse d'une hétérogénéité génétique, mais le second gène n'est pas actuellement identifié. Aucune corrélation génotype-phénotype significative n'a été mise en évidence, et il est donc admis que les risques tumoraux sont similaires, quelle que soit l'altération génétique.

## Risques de lésions prénéoplasiques et de cancers

La polyposose digestive s'étend à tout le tractus digestif sous-diaphragmatique ; elle peut se développer à tous ses étages, avec une nette prédominance pour l'intestin grêle (18). Les polypes sont multiples dans plus de 90 % des cas. Selon une revue de 182 cas, la localisation au niveau de l'intestin grêle est presque constante : 86 % (jéjunum 64 %, iléon 52 %) (29). Dans le reste du tractus digestif, la polyposose est fréquente : rectum 31 %, côlon 29 %, estomac 24 %, duodénum 16 %.

Environ 16 % des hamartomes sont le siège de lésions dysplasiques correspondant au développement de *lésions adénomateuses* de degré variable de dysplasie (30, 31). Ces lésions sont précurseurs de cancers à tous les étages du tube digestif : iléon 3 %, estomac 8 %, jéjunum 9 %, duodénum 10 %, côlon-rectum 20 % (32). Ces cancers peuvent survenir à des âges très précoces (tableau I) (33). Le syndrome de Peutz-Jeghers est associé à un risque cumulé de cancer de 94 % entre 15 et 64 ans (28). Pour Boardman *et al.* (34), le risque relatif de cancer est plus élevé pour les femmes que pour les hommes (18,5 et 6,2 tous types de cancers confondus). Il est possible que le biais d'identification fréquent pour un syndrome rare conduise à surestimer ce risque. Pour les tumeurs digestives (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon), le risque cumulé est de 42 % à 60 ans.

**Tableau I** – Risques de cancer digestif.

Site	Risque cumulé / relatif	Histologie	Âge moyen (extrêmes)
Œsophage	19 %/57	Épidermoïde	67 ans
Intestin grêle	13 %/520	Adénocarcinome	41 ans (21-84)
Côlon	39 %/84	Adénocarcinome	46 ans (27-71)
Estomac	29 %/213	Adénocarcinome	30 ans (10-61)

La gastroscopie est le seul examen satisfaisant de surveillance de l'estomac. Des cancers très jeunes ont été décrits (avant 10 ans) (35). Une surveillance dès l'âge de 8 ans est discutée. Le suivi est à faire tous les 2 à 3 ans. Le rôle de co-facteur d'une infection par *Helicobacter pylori* n'a pas été défini.

Les *tumeurs des cellules de Sertoli* se développent à partir des cellules de Sertoli sans participation des cellules de Leydig (35). Elles sont d'apparition très précoce, entre 4 et 7 ans. Ces tumeurs se manifestent cliniquement chez les garçons par une gynécomastie bilatérale dans 10 % des cas, une croissance rapide et un âge osseux avancé (36). Les dosages hormonaux montrent une élévation anormale de l'oestradiol chez les garçons, avec une augmentation de l'activité aromatase. Un examen annuel est recommandé entre 2 et 20 ans, certains proposent une échographie testiculaire tous les 2 ans (28, 37). L'évolution de ce type de tumeurs est bénigne dans 90 % des cas (tableau II).

**Tableau II** – Épidémiologie des tumeurs de Sertoli chez le garçon.

Site	Risque cumulé / relatif	Histologie	Âge moyen (extrêmes)
Testicules	39 % / 4,5	Cellules de Sertoli	9 ans (3-20)

Les *cancers gynécologiques* chez la femme ont un risque relatif de 20 (tableau III).

**Tableau III** – Épidémiologie des tumeurs gynécologiques chez la femme.

Site	Risque cumulé / relatif	Histologie	Âge moyen (extrêmes)
Utérus	9 %/16	Adénocarcinome	34 ans (23-54)
Endocol utérin	10 %/16	<i>Adenoma malignum</i>	
Sein	32-54 %/15	Adénocarcinome	37 ans (19-48)
Ovaires	21 %/27	SCTAT	28 ans (4-57)

Les *tumeurs ovariennes* naissent à partir des cordons sexuels (tumeurs des cordons sexuels à tubules annelés, SCTAT). Le risque cumulé est de 15 % pour les femmes atteintes du syndrome. L'âge moyen d'apparition est précoce (20 ans). Les signes cliniques sont les méno-métrorragies, des douleurs abdominales (masse), des saignements post-ménopausiques ou une puberté précoce chez la petite fille. Macroscopiquement, ces tumeurs sont de taille variable, bilatérales, multifocales siégeant dans le stroma ovarien, à la périphérie de la corticale, de la médullaire, ou des deux. Ce sont des tumeurs œstrogénosécrétantes favorisant la survenue de cancers mammaires. Les recommandations de surveillance actuelles, basées sur l'âge de survenue moyen et l'expérience des autres prédispositions (*BRCA1*, *BRCA2*, *HNPCC*), sont la réalisation d'une échographie endovaginale annuelle à partir de 25 ans, ainsi qu'un dosage du Ca 125.

La *glande mammaire* comporte le plus gros risque cumulé de cancer (32 à 54 %) chez les femmes (28, 34-37). Ce risque équivaut à celui des syndromes de prédisposition de type *BRCA1* et *BRCA2* (38). Les moyens de diagnostic sont l'autopalpation, l'examen clinique, les examens morphologiques comme l'échographie, la mammographie, l'IRM.

Le risque d'*autres cancers* est présenté dans le tableau IV.

**Tableau IV** – Cancers non gynécologiques dans le syndrome de Peutz-Jeghers.

Site	Risque cumulé / relatif	Histologie	Âge moyen (extrêmes)
Poumon	17 %/17	-	
Pancréas	36 %/132	Adénocarcinome	40 ans (16-60)

Le risque cumulé d'*adénocarcinome* ou de *cystadénome pancréatique* dans la maladie de Peutz-Jeghers (36 %) est le plus gros risque pour une prédisposition à ce cancer, en dehors de la pancréatite héréditaire, et survient beaucoup plus tôt que dans la population générale. La chirurgie précoce étant le seul espoir de survie pour ce cancer de pronostic désastreux, quelques équipes ont proposé une surveillance extrêmement lourde pouvant aboutir à une pancréatectomie totale en cas de doute. Les seules données concernant la possibilité d'une surveillance concernent l'échoendoscopie pancréatique, mais il n'existe pas de protocole de surveillance satisfaisant (39, 40).

## Prise en charge

Un suivi peut être proposé en 2007 en se basant sur des recommandations d'une des équipes qui possède le plus d'expérience dans le monde, celle du *John's Hopskin Hospital* à Baltimore, et sur des publications récentes pour des examens de dépistage de l'intestin grêle (capsule endoscopique, entéroscopie double ballon) (28).

Le risque principal avant 8 ans comprend les obstructions ou hémorragies sur *hamartome du grêle*, et les *tumeurs testiculaires*. Un examen clinique annuel, une échographie testiculaire et une échographie abdominale tous les 2 ans sont peut-être les meilleurs outils diagnostiques à cet âge.

Jusqu'à 16 ans, la surveillance testiculaire se poursuit tous les 2 ans. Le suivi de l'intestin grêle est important, possible par capsule vidéo dès cet âge. Un premier examen de l'estomac peut être recommandé vers 8 ans, pour détecter les rares pathologies précoces et probablement rechercher la présence d'*Helicobacter pylori*.

Au-delà, le début du suivi cologastrique intervient puis, tous les 2-3 ans en fonction des constatations, exérèse (prudente, risque hémorragique) des polypes de grande taille et biopsies systématiques gastriques antrales et fundiques. Le *suivi du grêle* par capsule et/ou entéroscanner est à effectuer tous les 2 ans. La laparotomie avec traitement endoscopique peropératoire du nombre maximum de polypes de l'intestin grêle est actuellement le traitement de référence, avec pour objectif de minimiser le nombre de réinterventions. La place de l'entéroscopie double ballon, de plus en plus utilisée pour éviter les réinterventions multiples, est en cours d'évaluation. Le suivi testiculaire est levé à 20 ans. Le *suivi gynécologique* débute par l'autoexamen des seins à partir de

18 ans et se poursuit par l'examen gynécologique à partir de 20 ans : examen annuel et frottis-aspiration.

Chez l'adulte (après 25 ans), l'examen digestif est biennal et gynécologique annuel, avec introduction d'examen morphologiques des seins. L'intérêt du dépistage des tumeurs pancréatiques n'est pas documenté.

## **Particularités et indications du diagnostic génétique anténatal**

Longtemps, le but principal des consultations de génétique a été de répondre aux interrogations formulées par un couple sur le risque encouru d'avoir un enfant atteint d'une pathologie supposée d'origine génétique et existant déjà dans la famille. Ces demandes concernaient avant tout les parents d'un enfant atteint, mais, de plus en plus souvent maintenant, le malade lui-même ou l'un de ses apparentés, parfois éloigné. Avec les développements de la cytogénétique, puis de la génétique moléculaire, la pratique de la génétique médicale au quotidien a été transformée ; il devient possible de proposer un diagnostic prénatal pour des affections de plus en plus nombreuses et de permettre ainsi, aux couples qui le souhaitent, de ne pas donner naissance à un enfant qui pourrait développer une affection d'une particulière gravité.

Selon les cancers, la composante héréditaire est plus ou moins importante. Elle peut être à l'origine du développement d'un ou de plusieurs cancers, chez les personnes porteuses d'un gène de prédisposition majeure, qui se transmet, dans la plupart des cas, sur un mode autosomique dominant ; au contraire, elle peut nécessiter, pour se manifester, la présence simultanée de plusieurs gènes de prédisposition mineure. Aux facteurs génétiques transmissibles s'ajoutent les altérations génétiques qui surviennent dans les cellules somatiques, et qui provoquent leur transformation maligne. Certains de ces mécanismes somatiques sont, en outre, sous la dépendance de facteurs environnementaux. Ces quelques observations laissent entrevoir la multiplicité des étapes et des facteurs mis en jeu dans la tumorigenèse, et donc la complexité de la prise en charge d'un couple sollicitant le recours à un diagnostic anténatal de prédisposition au cancer. Le diagnostic anténatal n'est envisageable en oncogénétique que pour les familles où la mutation du gène est identifiée, selon les règles de bonne pratique du diagnostic moléculaire. Comme prévu par la loi, seul un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) peut rendre une telle décision, après avoir évalué soigneusement et individuellement l'indication de ce diagnostic en vue d'une éventuelle interruption médicale de grossesse.



## Références

1. Giardiello FM, Krush AJ, Petersen GM *et al.* (1994) Phenotypic variability of familial adenomatous polyposis in 11 unrelated families with identical APC gene mutation. *Gastroenterology* 106: 1542-7
2. Caspari R, Friedl W, Mandl M *et al.* (1994) Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer. *Lancet* 343: 629-32
3. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW *et al.* (1990) Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 33: 639-42
4. Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ (1988) Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1: 1149-51
5. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK (1996) Risk of extracolonic cancer in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 83: 1121-2
6. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM *et al.* (1994) Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut* 35: 377-81
7. Iwama T, Mishima Y (1994) Mortality in young first-degree relatives of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 73: 2065-8
8. von Schweinitz D (2000) Identification of risk groups in hepatoblastoma-another step in optimising therapy. *Eur J Cancer* 36: 1343-6
9. Giardiello FM, Petersen GM, Piantadosi S *et al.* (1997) APC gene mutations and extraintestinal phenotype of familial adenomatous polyposis. *Gut* 40: 521-5
10. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Krush AJ *et al.* (1991) Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr* 119: 766-8
11. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE *et al.* (1995) The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 332: 839-47
12. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH *et al.* (1993) Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 34: 1394-6
13. Schreiber IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ (2005) The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 100: 476-90
14. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA (2001) Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 8: 319-27
15. Haggitt RC, Reid BJ (1986) Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Am J Surg Pathol* 10: 871-87
16. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S *et al.* (2007) High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet* 44: 702-9
17. Sturniolo GC, Montino MC, Dall'Igna F *et al.* (1993) Familial juvenile polyposis coli: results of endoscopic treatment and surveillance in two sisters. *Gastrointest Endosc* 39: 561-5
18. Woodford-Richens K, Bevan S, Churchman M *et al.* (2000) Analysis of genetic and phenotypic heterogeneity in juvenile polyposis. *Gut* 46: 656-60
19. Brosens LA, van Hattem A, Hylind LM *et al.* (2007) Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 56: 965-7
20. Friedl W, Kruse R, Uhlhaas S *et al.* (1999) Frequent 4-bp deletion in exon 9 of the SMAD4/MADH4 gene in familial juvenile polyposis patients. *Genes Chromosomes Cancer* 25: 403-6
21. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR *et al.* (2002) Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 9: 901-6
22. Woodford-Richens K, Williamson J, Bevan S *et al.* (2000) Allelic loss at SMAD4 in polyps from juvenile polyposis patients and use of fluorescence in situ hybridization to demonstrate clonal origin of the epithelium. *Cancer Res* 60: 2477-82

23. Sweet K, Willis J, Zhou XP *et al.* (2005) Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA* 294: 2465-73
24. Delnatte C, Sanlaville D, Mougnot JF *et al.* (2006) Contiguous gene deletion within chromosome arm 10q is associated with juvenile polyposis of infancy, reflecting cooperation between the BMPR1A and PTEN tumor-suppressor genes. *Am J Hum Genet* 78: 1066-74
25. Zbuk KM, Eng C (2007) Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 4: 492-502
26. Traboulsi EI, Maumenee IH (1986) Periocular pigmentation in the Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Ophthalmol* 102: 126-7
27. Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T *et al.* (1975) Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 136: 71-82
28. Giardiello FM, Trimpath JD (2006) Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 408-15
29. Bartholomew LG, Dahlin DC, Waugh JM (1957) Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation Peutz-Jeghers syndrome; review of literature and report of six cases with special reference to pathologic findings. *Gastroenterology* 32: 434-51
30. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T *et al.* (1993) Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Dis Colon Rectum* 36: 953-7
31. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T *et al.* (1993) Cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 72: 2777-81
32. Konishi F, Wyse NE, Muto T *et al.* (1987) Peutz-Jeghers polyposis associated with carcinoma of the digestive organs. Report of three cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 30: 790-9
33. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK (1989) Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 30: 1588-90
34. Boardman LA, Pittelkow MR, Couch FJ *et al.* (2000) Association of Peutz-Jeghers-like mucocutaneous pigmentation with breast and gynecologic carcinomas in women. *Medicine (Baltimore)* 79: 293-8
35. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC *et al.* (2000) Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 119: 1447-53
36. Oliva E, Alvarez T, Young RH (2005) Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 29: 143-56
37. McGrath DR, Spigelman AD (2001) Preventive measures in Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer* 1: 121-5
38. Burke W, Daly M, Garber J *et al.* (1997) Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 277: 997-1003
39. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ *et al.* (2004) Screening for pancreatic neoplasia in high-risk
40. Hirao S, Sho M, Kanehiro H *et al.* (2000) Pancreatic adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: report of a case and literature review. *Hepatogastroenterology* 47: 1159-61

# Neurofibromatose de type 1

L. Valeyrie-Allanore et P. Wolkenstein

Les neurofibromatoses appartiennent au groupe des phacomatoses qui réunit un ensemble d'affections héréditaires, les plus courantes étant la neurofibromatose de type 1 (NF1), la sclérose tubéreuse de Bourneville, la maladie de von Hippel-Lindau. Elles associent des anomalies du développement, congénitales, plus ou moins étendues et multiples comprenant des malformations, des tumeurs et des hamartomes. Ces malformations s'expliquent plus spécifiquement par un trouble portant sur les feuilletts embryonnaires primitifs (1).

Au sein des neurofibromatoses, la NF1 est la forme la plus fréquente (95 % des cas). Son diagnostic repose sur des critères diagnostiques avant tout cliniques bien établis (2, 3). La NF1 est une maladie d'évolution imprévisible qui s'accompagne de complications diverses et multiples, notamment tumorales. Au décours de son évolution, des tumeurs se développent, majoritairement bénignes, illustrant la fonction suppresseur de tumeur du gène *NF1*. Même si la plupart des tumeurs sont bénignes, certaines d'entre elles peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel, voire le pronostic vital. Les tumeurs malignes ne sont pas rares ; ce sont principalement des tumeurs du système nerveux central (SNC). La NF1 est un facteur de risque génétique reconnu de cancer. Bien que l'espérance de vie des patients atteints de NF1 soit inférieure de 10 à 15 ans à celle de la population générale, cette diminution s'explique en grande partie par les mêmes causes que dans la population générale, le cancer n'en est qu'une part. Chez l'enfant, la mortalité due à la NF1 est liée avant tout aux tumeurs du SNC.

## Épidémiologie et génétique

La NF1 représente 95 % des neurofibromatoses et correspond à la plus fréquente des maladies autosomiques dominantes. Son incidence est de 1 sur 3 000 à 3 500 naissances (3, 4). Trois à 5 % des tumeurs pédiatriques se développent dans un contexte génétique particulier ; il s'agit d'une NF1 dans 20 % des cas. Le risque relatif de développer un cancer dans ce contexte varie de 4 à

8 selon les études et semble plus important chez l'enfant que chez l'adulte pour le sexe féminin en cas de forme familiale.

Le gène *NF1* est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 17 dans la région 17q11.2 (5). La pénétrance des altérations constitutionnelles de la NF1 est quasiment de 100 % à l'âge de 8 ans. Les mutations *de novo* en représentent environ la moitié des cas. La NF1 se caractérise par une grande variabilité de son expression phénotypique, que l'on retrouve au sein d'une même famille. Seules les délétions ont été corrélées à un phénotype particulier (6).

Le produit du gène *NF1*, la neurofibromine, est une protéine cytoplasmique de la famille des GAP protéines (*GTP-activating protein*), intervenant dans la régulation négative, le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire de la voie de p21 ras. Une perte d'hétérozygotie au locus *NF1* et des mutations du gène *TP53* ont pu être mises en évidence sur l'autre allèle dans la plupart des cancers (7, 8). À ce jour, les mécanismes moléculaires régulant le développement, la taille, le nombre, l'évolution de ces neurofibromes ne sont pas élucidés (9).

Des études préliminaires ont permis d'identifier, par RT-PCR quantitative à large échelle, différentes voies de signalisation impliquées dans le développement des neurofibromes et leur transformation en tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGNs). Il a récemment été démontré que l'expression de cinq gènes (*MMP9*, *VEGFR3*, *TRAILR2*, *SHH*, *GLI1*) était associée à la transformation des NF plexiformes en TMGNs. Par ailleurs, différentes voies de signalisation impliquées classiquement dans la tumorigenèse, et plus particulièrement dans la dégradation de la matrice extracellulaire (TNC...), l'angiogenèse (COX2, VEGFA), la régulation du cycle cellulaire (MKI67...), la voie de signalisation de l'*epidermal growth factor* (EGFR, pAKT...) et de *Sonic Hedgehog-Gli* (DHH...) ont une modification de leur expression dans les NF plexiformes en comparaison des NF cutanés (10, 11).

Les récentes avancées dans la connaissance de la génétique moléculaire offrent la possibilité d'identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques, pronostiques mais également de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

## Critères diagnostiques de la NF1

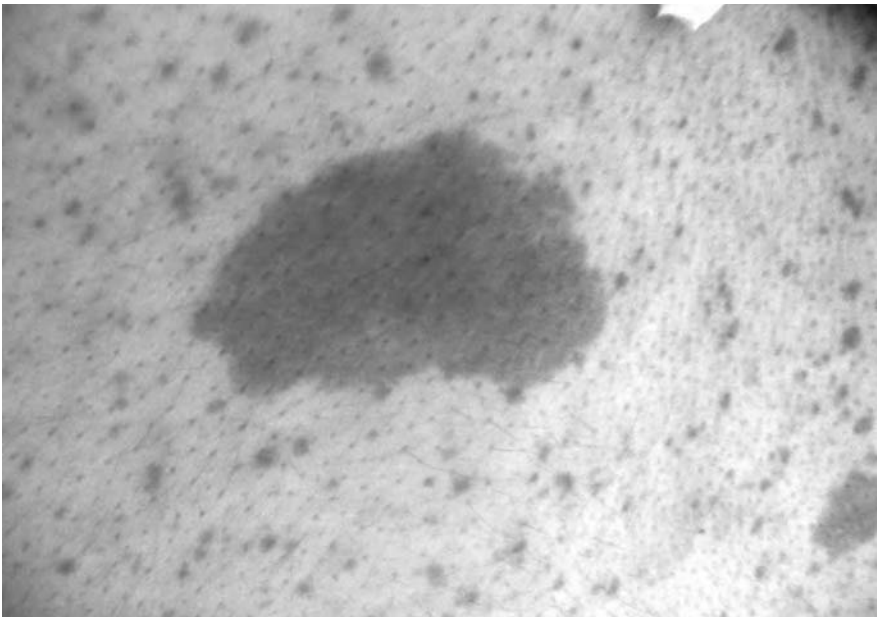
Le diagnostic de NF1 est un diagnostic clinique que l'on peut porter chez un individu si au moins deux des sept critères sont présents (tableau I) (2, 3). Ces critères cliniques sont suffisants pour poser le diagnostic compte tenu de leur excellente sensibilité et spécificité. Le diagnostic moléculaire peut être proposé dans des indications bien définies : diagnostic précoce de forme sporadique ou de formes atypiques, mais également dans le cadre du diagnostic anténatal et pré-implantatoire (12, 13).

**Tableau I** – Critères diagnostiques de la NF1.

<i>Le diagnostic de NF1 peut être porté chez un individu si au moins 2 des 7 critères suivants sont trouvés :</i>	
1	Au moins 6 taches café au lait de plus de 5 mm dans leur plus grand diamètre chez des individus prépubertaires, et de plus de 15 mm chez des individus pubères
2	Au moins 2 neurofibromes de n'importe quel type ou d'un neurofibrome plexiforme
3	Lentignes axillaires ou inguinales
4	Un gliome optique
5	Deux nodules de Lisch (hamartomes iriens)
6	Une lésion osseuse caractéristique : dysplasie sphénoïde, amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose...
7	Un parent du premier degré atteint de NF1 suivant les critères précédents

## Taches café au lait

Les taches café au lait (TCL) correspondent à des macules brunes plus ou moins foncées à contour bien limité, de répartition aléatoire (fig. 1). Il s'agit du signe le plus précoce : souvent congénitales, leur nombre est dans 99 % des cas supérieur à 5 dès l'âge de 1 an. Les TCL vont progressivement augmenter en taille et en nombre durant l'enfance (14). Elles constituent l'un des meilleurs signes diagnostiques de NF1 : les TCL de taille supérieure à 0,5 cm dans l'enfance et d'au moins 1,5 cm après la puberté ont une valeur diagnostique à condition d'être en nombre supérieur ou égal à 6. Elles ne sont pas spécifiques ; toutefois, un enfant porteur d'au moins 6 TCL doit être suivi comme un patient NF1 jusqu'à preuve du contraire.

**Fig. 1** - Tache café au lait.

## Lentigines

Les lentigines ont l'aspect de taches café au lait de petite taille (1 à 3 mm), localisées de façon préférentielle dans les plis axillaires où leur spécificité est la plus grande, voire les plis inguinaux, le tronc (fig. 2). Il s'agit du deuxième signe dermatologique d'apparition précoce, retrouvé dans 80 % des cas dès l'âge de 6 ans ; la présence de lentigines permet, en présence des TCL, de poser le diagnostic de NF1 chez un jeune enfant.



Fig. 2 - Lentigines de topographie axillaire.

## Neurofibromes

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes qui se développent dans et le long des gaines nerveuses. On en distingue trois types.

### Neurofibromes cutanés

Ils correspondent à des tumeurs sessiles ou pédiculées, de taille, répartition et nombre variable (fig. 3). Les NF sont de couleur chair, rosée, voire violacée ; leur consistance est particulière, élastique et dépressible. Les neurofibromes cutanés n'apparaissent qu'à la puberté et sont exceptionnellement absents à l'âge adulte. Ils sont essentiellement localisés au tronc, mais toutes les autres parties du corps peuvent être atteintes. Parfois prurigineux, ils peuvent être douloureux quand ils ont une composante sous-cutanée.

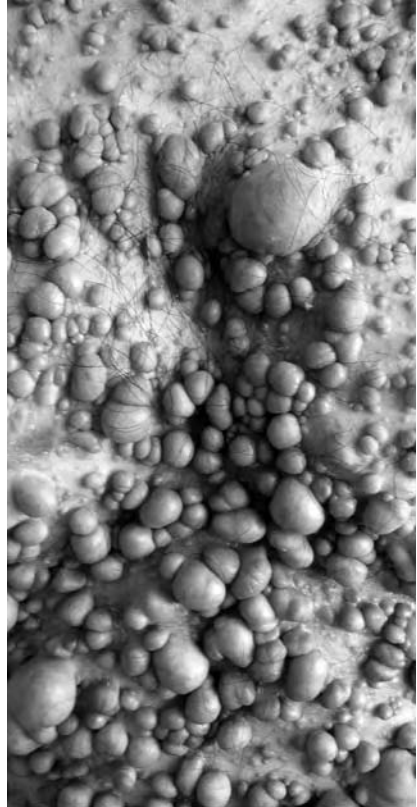


Fig. 3 - Neurofibromes cutanés.

### Neurofibromes sous-cutanés

Ils sont d'apparition plus tardive, au décours de la seconde enfance et de l'adolescence ; ils sont présents chez 20 % des malades à l'âge adulte. Ils sont plus palpables que visibles, bombant sous la peau, isolés ou en chapelet, fermes, toujours sensibles ou douloureux à la pression qui peut provoquer des paresthésies sur le trajet nerveux à distance.

### Neurofibromes plexiformes (fig. 4)

Ce sont des tumeurs de taille variable, de quelques centimètres à un segment corporel, envahissant la peau et les tissus sous-cutanés, voire les plans musculaires et osseux sous-jacents. La peau en regard est toujours anormale (hypertrophie, hypertrichose, pigmentation, etc.). Ils sont le plus souvent mous et de texture irrégulière, nodulaire, regroupés en cordons le long des trajets nerveux. Les neurofibromes plexiformes sont souvent congénitaux et sont toujours visibles avant l'âge de 5 ans. Ils se développent au décours de



l'adolescence et sont présents chez un tiers des patients. Leur retentissement, esthétique mais également fonctionnel, peut être considérable.



Fig. 4 - Neurofibrome plexiforme de la jambe.

## Nodules de Lisch

Les nodules de Lisch sont de petits hamartomes iriens qui n'entraînent aucun trouble de la fonction visuelle. Leur taille et leur nombre augmentent avec l'âge dans 90 % des cas après 16 ans. Ils ont l'aspect de petits nodules jaune brun le plus souvent, parfois très pâles, en saillie sur la face antérieure de l'iris, et sont quasiment pathognomoniques de cette affection. Ils sont recherchés par un



examen à la lampe à fente et n'ont aucun retentissement sur la vision. Leur recherche est inutile si les autres critères diagnostiques sont présents. D'autres manifestations oculaires sont parfois retrouvées : hamartomes choroïdiens, ptose palpébrale congénitale avec ou sans présence de neurofibromes, gros nerfs cornéens, et glaucome congénital.

## Manifestations neurologiques

Outre les complications tumorales (*cf. infra*), on note des difficultés d'apprentissage dans 40 à 50 % des cas, entravant de façon plus ou moins importante la scolarité. L'hydrocéphalie par sténose de l'aqueduc de Sylvius est rare, de même que l'épilepsie.

## Manifestations orthopédiques

Certaines atteintes osseuses ont une valeur diagnostique : les dysplasies des os longs sont congénitales, atteignant préférentiellement le tibia, souvent révélées par des fractures avec pseudarthroses secondaires ; les dysplasies des ailes sphénoïdes (souvent associées à un neurofibrome plexiforme orbitaire), la cyphoscoliose majeure (secondaire à des dysplasies vertébrales, des méningocèles et des neurofibromes).

## Tumeurs et NF1 (tableau II)

### Tumeurs du système nerveux central

#### Gliomes des voies optiques (GVO)

Les GVO sont les plus fréquentes des tumeurs cérébrales au cours de la NF1 (15, 16). Leur incidence varie de 5 à 15 % selon les études. Le diagnostic de GVO s'associe à une NF1 dans 50 % des cas. Rappelons qu'un GVO suffit à lui seul au diagnostic de NF1 quand il survient chez un enfant né d'un parent atteint. Le terme de gliome recouvre un ensemble de tumeurs hétérogènes, principalement représentées par l'astrocytome pilocytique juvénile. Les GVO sont essentiellement localisés sur le nerf optique et/ou le chiasma ; ils peuvent parfois s'étendre en arrière vers les bandelettes. Plus de 50 % d'entre eux sont asymptomatiques et le resteront au cours de la vie. Les GVO symptomatiques représentent 1,5 % des cas de NF1 et sont diagnostiqués dans la grande majo-

rité des cas chez l'enfant avant l'âge de 9 ans, avec un pic de fréquence entre 3 et 6 ans (14).

**Tableau II** – Épidémiologie des tumeurs dans la NF1.

Type de tumeur	Prévalence dans la NF1 (%)	Proportion de NF1 (%)
Gliome des voies optiques	5-15	30-50
Astrocytome	5-15	1-2
Tumeur maligne des gaines nerveuses	1-5	30-50
Rhabdomyosarcome	< 1	0,5
Tumeur Triton	< 0,01	50-60
Leucémie myéloïde	0,5-1	0,5
LMC juvénile	< 0,1	10-15
Leucémie aiguë lymphoblastique	< 0,1	0,1
Lymphome non hodgkinien	< 0,1	0,2
Phéochromocytome	0,1-5	10-20
Ganglioneurome	1	2-3
Neuroblastome	< 0,1	0,1
Tumeur carcinoïde	< 0,01	< 1
Tumeurs intestinales (schwannomes, NF plexiformes, tumeurs à différenciation musculaire, tumeurs du système nerveux autonome, etc.)	< 10	1

Les principaux signes sont ophtalmologiques ; si une asymétrie et/ou une douleur oculaire évoquent une tumeur orbitaire, il convient d'insister sur l'importance d'examen minutieux adaptés à l'âge (fond d'œil, Bébé vision, puis acuité visuelle, vision des couleurs, champ visuel au périmètre de Goldmann à partir de 6 ans, mobilité des globes oculaires), dont on sait la difficulté chez un très jeune enfant, aggravée par les troubles du comportement fréquents dans la NF1 (16-18). Parmi les signes endocriniens, on peut noter une puberté précoce (10 %), une surcharge pondérale, un syndrome de Russel. Sur le plan neurologique, des signes d'hypertension intracrânienne et une aggravation des troubles du comportement sont possibles. Le diagnostic de tumeur, son siège et son volume sont affirmés par l'IRM avec injection de gadolinium (prise de contraste, effet de masse). Dans la NF1, les GVO sont caractérisés par leur faible évolutivité, leur stabilité, voire leur régression possible. Il n'y a pas de corrélation formelle entre l'évolution du volume tumoral à l'IRM et celle des signes cliniques ; 30 à 40 % des patients n'auront jamais de signes cliniques. La décision thérapeutique repose sur la sévérité et/ou l'aggravation des signes cliniques, soit 20 à 30 % des GVO. Les modalités de surveillance (4) découlent de l'expérience acquise sur l'évolution naturelle de ces tumeurs. En cas de signes cliniques avérés ou d'examen ophtalmologique impossible ou douteux, une IRM s'impose. Si elle est pathologique, une décision thérapeutique peut être prise d'emblée en cas de déficit visuel profond patent ; sinon, elle est posée sur l'aggravation ou l'apparition de signes cliniques, les examens ophtalmolo-

giques et radiologiques étant répétés tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans. Si l'IRM initiale est normale, elle sera renouvelée selon l'évolutivité clinique. L'IRM de dépistage systématique est controversée en l'absence de décision thérapeutique utile fondée seulement sur l'existence de signes cliniques ; cependant, il convient de s'assurer de la qualité de la surveillance de ces patients et de l'information des familles par une équipe médicale qualifiée. La décision et le choix des méthodes de traitement ont pour objectifs la préservation de la fonction visuelle et la prévention des complications (19). Soixante à 70 % des patients relèvent d'une simple surveillance. L'exérèse d'un gliome localisé à un nerf optique peut se discuter. La radiothérapie (45-55 Gy), d'efficacité démontrée, expose à des complications aggravées par le terrain et le jeune âge : vasculopathies (30 %), dégradation psycho-intellectuelle (70 %), déficit en hormone de croissance (50 %), seconde tumeur. L'efficacité de la chimiothérapie séquentielle et continue a été rapportée (20). La survie globale à 10 et 20 ans des GVO (avec ou sans NF1) est respectivement de 85 et 75 %, mais beaucoup de séries anciennes sont biaisées par le caractère évolutif des GVO traités par radiothérapie, responsable de complications tardives. On peut s'attendre à approcher 90 % de survie à 20 ans.

## **Gliomes du tronc cérébral**

Leur incidence est évaluée à 4 % en consultation spécialisée ; ils constituent la deuxième localisation tumorale la plus fréquente. Ils sont localisés de façon préférentielle au niveau de la protubérance. Leur diagnostic est plus tardif que pour les GVO, en moyenne à 8-10 ans. Cinquante pour cent sont découverts à l'occasion d'une IRM réalisée dans le cadre du suivi des GVO avec lesquels ils sont associés dans 20 à 40 % des cas. Ils peuvent se révéler par une hydrocéphalie obstructive, des troubles moteurs, une atteinte des paires crâniennes. Il s'agit en règle d'astrocytomes de bas grade, pilocytiques ou fibrillaires, peu évolutifs, susceptibles même de régresser (21, 22). Le traitement est uniquement réservé aux formes symptomatiques et évolutives, reposant sur la chimiothérapie, l'exérèse d'un bourgeon exophytique, une dérivation, la radiothérapie. Leur évolution peut être défavorable et compromettre le pronostic visuel.

## **Autres tumeurs cérébrales**

Les patients NF1 ont une incidence accrue de gliomes de grades divers, selon la localisation (cervelet, thalamus, hémisphères cérébraux, moelle épinière, gliomatose cérébrale). On note également une fréquence accrue d'épendymomes, de tumeurs neurectodermiques dysembryoplasiques, de méningiomes.

## Tumeur du système nerveux périphérique

### Neurofibromes

Les neurofibromes (NF) sous-cutanés sont des lésions nodulaires souvent peu visibles, mais que l'on repère facilement à la palpation. Ils concernent 20 % des patients NF1. Ils se développent à partir de troncs nerveux et s'accompagnent souvent de douleur spontanée ou à la palpation. Ces lésions de topographie périphériques ou profondes (fig. 5) font le lit des tumeurs malignes des gaines nerveuses et peuvent s'accompagner de manifestations neurologiques à type de douleurs radiculaires, voire tronculaires, essentiellement sensitives. Ils associent, du point de vue histologique, une organisation à la fois diffuse et nodulaire qui les différencie du NF cutané.

Les NF plexiformes touchent par définition différents fascicules nerveux, allant d'un tronc nerveux et de ses branches à tout un plexus, et sont retrouvés avec une incidence de 25 %. Par analogie avec les NF sous-cutanés, ces NF ont une architecture à la fois diffuse et nodulaire et ne peuvent être discriminés des NF sous-cutanés que par leur présentation clinique. Ces tumeurs peuvent être de topographie périphérique et superficielle ou plus profonde, et s'associent à une atteinte des structures avoisinantes (peau, fascia, muscle, os, etc.). Ils peuvent être à l'origine de compression nerveuse, de manifestations neurologiques à type de déficits sensitifs (hypoesthésie, douleur de désafférentation systématisée...), mais également de déficits moteurs dans le territoire concerné qui doivent alerter le clinicien. Ces tumeurs s'accompagnent d'un risque significatif de dégénérescence maligne et doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

L'histoire naturelle de ces NF est très variable et difficilement prévisible. Cependant, il est classiquement rapporté deux pics évolutifs : l'un durant la petite enfance, suivi d'une phase de stabilisation, puis d'une reprise évolutive au décours de l'adolescence et de la grossesse.

En pratique, ces NF, et plus particulièrement les NF sous-cutanés et plexiformes, relèvent d'une surveillance clinique simple. Toute modification de la symptomatologie (augmentation rapide de taille, douleur, déficit neurologique) justifie d'explorations complémentaires rapides et ciblées, comprenant essentiellement une IRM et une biopsie chirurgicale en urgence compte tenu du risque potentiel de transformation (18, 23, 24).



**Fig. 5** - Neurofibromes profonds profus en regard des plexus brachiaux.

## **Tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGNs)**

Ce terme regroupe l'ensemble des tumeurs précédemment dénommées neurofibrosarcomes, neurosarcomes, sarcome neurogène... Les TMGNs sont la complication la plus grave de la NF1 et constituent la principale cause de mortalité à l'âge adulte (fig. 6). Leur incidence varie de 5 à 15 % selon les

études dans les formes symptomatiques ; les formes agressives sont observées dans 2 à 5 % des cas (25, 26).

Cinquante pour cent de ces tumeurs rares sont associées à une NF1. Plus fréquentes chez l'adulte, elles représentent 7 % des tumeurs des tissus mous. Elles se développent de façon égale entre les membres et le tronc. La plupart de ces tumeurs résultent de la transformation d'un neurofibrome plexiforme et ne sont jamais observées sur un NF cutané. Parmi les tumeurs associées à la NF1, les TMGNs sont les plus agressives avec un risque de récurrence locale et de métastases. Un phénotype à risque a récemment été rapporté : la présence d'au moins deux NF sous-cutanés, l'absence de NF cutané, l'asymétrie faciale sont associées à un risque significativement plus élevé (27, 28). Ce phénotype a été confirmé par Tucker *et al.* (29) : les patients présentant des NF sous-cutanés sont plus à risque d'avoir des NF plexiformes profonds et de développer des TMGNs. Il paraît raisonnable de surveiller cliniquement de façon plus rapprochée (tous les 6 mois) ce sous-groupe de patients.

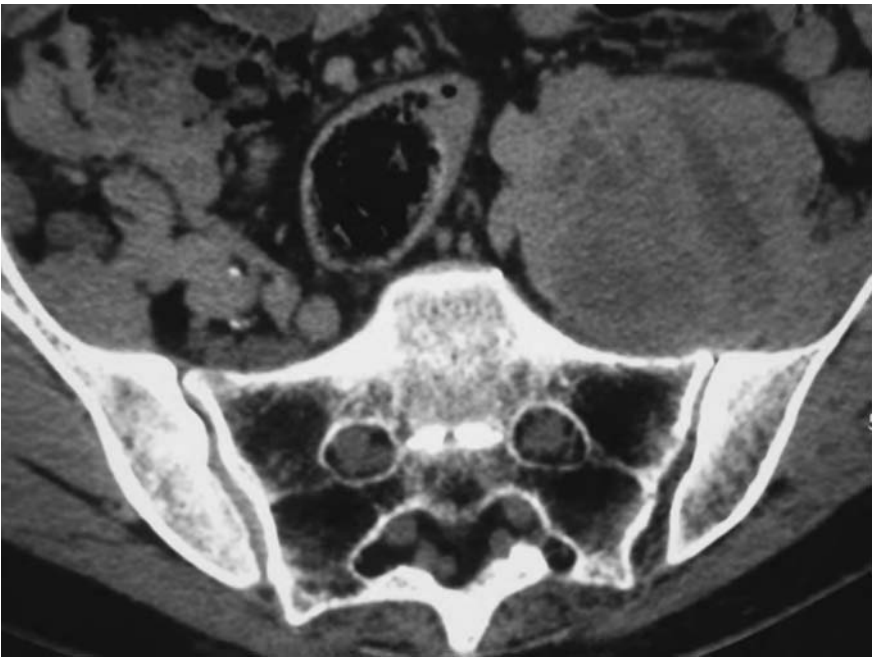


Fig. 6 - Tumeur maligne de gaines nerveuses du psoas.

Si les TMGNs peuvent se présenter cliniquement comme des tumeurs augmentant progressivement de volume, la présentation la plus caractéristique est en général très bruyante. Toute augmentation brutale de taille, apparition de douleurs ou modification de celles-ci, développement ou aggravation d'un déficit neurologique, sont des signes d'appel qui doivent alerter le clinicien et conduire à une biopsie-chirurgie précédée d'une IRM pour en préciser l'exten-

sion (23, 24). Le seul traitement potentiellement curatif est la chirurgie, à la condition qu'une exérèse large et complète puisse être réalisée, complétée par une radiothérapie en cas de résidu macro- ou microscopique. Une chimiothérapie de première ligne peut être testée pour faciliter l'exérèse. Le taux de survie à 10 ans ne dépasse pas 20 à 40 % ; des espoirs sont soulevés par la recherche sur les traitements ciblés sur la voie RAS.

## Phéochromocytomes et autres tumeurs endocrines

Révélsés par une hypertension sévère, le phéochromocytome est la principale tumeur endocrinienne associée à la NF1, retrouvée dans 10 % des cas (30). Elle touche essentiellement l'adulte et reste exceptionnelle dans la petite enfance. Il s'agit dans 90 % des cas d'une tumeur bénigne siégeant essentiellement dans la médullo-surrénale, mais aussi dans les autres structures du système nerveux sympathique. Elle est de topographie bilatérale dans 10 % des cas. En cas de malignité, les métastases sont constantes et les thérapeutiques décevantes.

Le phéochromocytome peut également être associé de façon exceptionnelle à d'autres tumeurs endocrines : carcinoïdes (intestin grêle), cancers médullaires de la thyroïde, adénomes parathyroïdiens...

## Hémopathies malignes

Le risque serait de 200 à 500 fois supérieur à celui de la population générale, essentiellement représenté par la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) dont la prévalence est évaluée à 10 à 14 % (31). De prédominance masculine, ces LMMJ sont caractérisées par une volumineuse hépatosplénomégalie, une hyperleucocytose, l'absence de chromosome Philadelphie et une histoire familiale de NF1. Le pronostic demeure sévère en dehors d'une transplantation médullaire allogénique. La présence de xanthogranulomes juvéniles (retrouvés chez 2 % des patients NF1) est associée à un risque accru de LMMJ ; ces lésions bénignes correspondent à des papules, voire nodules, localisées en regard de la peau, des muqueuses, de l'œil, des viscères... De couleur jaunâtre, ils apparaissent durant la première année de vie et régressent spontanément dans la petite enfance. Leur présence peut justifier une surveillance hématologique attentive.

La neurofibromine joue un rôle dans l'hématopoïèse foetale et néonatale ; mais la perte bi-allélique de l'activité du gène *NF1* étant incomplètement retrouvée dans les hémopathies avec monosomie 7 sans NF1, les anomalies génétiques supplémentaires lui sont nécessairement associées, comme le prouvent des modèles murins.

## Neuroblastomes, ganglioneuromes, néphroblastomes

Ces associations concernent 1 % des NF1. La NF1 n'est pas connue pour en aggraver le diagnostic.

## Sarcomes des tissus mous

Outre les rhabdomyosarcomes, les tumeurs *Triton* sont assez spécifiques de la NF1 ; elles correspondent à des tumeurs malignes des gaines nerveuses à différenciation rhabdomyoblastique. Leur pronostic semble plus agressif dans un contexte de NF1 (32).

## Conclusion

Au cours de la NF1, les tumeurs sont la cause principale de morbidité et s'associent à un profil évolutif souvent bien différent de celui rapporté dans la population générale. Un suivi clinique précoce et régulier paraît indispensable afin de dépister au plus tôt des complications dont beaucoup surviennent dès l'enfance.

La diversité et la gravité des complications de la NF1, les retentissements esthétiques, psychologiques et sociaux de la maladie justifient une prise en charge à la fois globale et personnalisée de chaque patient. Le suivi multidisciplinaire au sein de centres spécialisés permet de regrouper autour du malade tous les acteurs de santé capables de porter, sans excès, les indications thérapeutiques et de proposer les conseils génétiques appropriés.

## Références

1. Lopez E, Dulac C, Bazex J (1994) Neural crest derived structures. Works on embryonal chimera and their application to neurocristopathies. *Ann Dermatol Venerol* 121: 667-70
2. Riccardi VM (1992) Neurofibromatosis: Phenotype, natural history and pathogenesis. 2nd rev. Johns Hopkins University Press, Baltimore
3. NIH Consensus Development Conference Statement (1998) Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 45: 575-8
4. Friedman JM (1999) Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 89: 1-6
5. Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P *et al.* (1989) Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translation. *Am J Hum Genet* 44: 20-4
6. Kayes LM, Burke W, Riccardi VM *et al.* (1994) Deletions spanning the Neurofibromatosis I gene: Identification and phenotype of five patients. *Am J Hum Genet* 54: 424-36
7. Menon AG, Anderson KM, Riccardi VM *et al.* (1990) Chromosome 17p deletions and p53 gene mutations associated with the formation of malignant neurofibrosarcomas in von Recklinghausen neurofibromatosis, MMP13. *Proc Natl Acad Sci* 87: 5435-9



8. Legius E, Dierick H, Wu R *et al.* (1994) TP53 mutations are frequent in malignant NF1 tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 10: 250-5
9. Viard K, Dumas V, Voisin MC *et al.* (2001) Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1: A clinical, pathologic and molecular study of 17 patients. *Arch Dermatol* 137: 908-13
10. Levy P, Vidaud D, Leroy K *et al.* (2004) Molecular profiling of malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1, based on large-scale real-time RT-PCR. *Mol Cancer* 3: 20
11. Levy P, Bièche I, Leroy K *et al.* (2004) Molecular profiles of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: identification of a gene expression signature of poor prognosis. *Clin Cancer Res* 10: 3763-71
12. Pinson S, Wolkenstein P (2005) La neurofibromatose 1 ou maladie de von Recklinghausen. *Ann Med Int* 26: 196-215
13. Rieubland C, Vidaud D, Jacquemeont S (2007) NF : molecular testing in clinical practice. *Ann Dermatol Venereol* 134: 678-81
14. De Bella K, Szudek J, Friedman JM (2000) Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 105: 608-14
15. Listerick R, Darling C, Greenwald M *et al.* (1995) Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr* 127: 718-22
16. Listerick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH (1997) Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 41: 143-9
17. Lamag G, Esposito Salsano M, Grassia C *et al.* (2007) Neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma. A long term follow-up. *Minerva Pediatr* 59: 13-21
18. Pinson S, Créange A, Barbarot S *et al.* (2001) Neurofibromatosis 1: recommendations for management. *Ann Dermatol Venereol* 128: 567-75
19. Grill J, Laithier V, Rodriguez D *et al.* (2000) When do children with optic pathway tumours need treatment? An oncological perspective in 106 children treated in a single centre. *Eur J Pediatr* 159: 692-6
20. Dalla Via P, Opocher E, Pinello ML *et al.* (2007) Visual outcome of a cohort of children with neurofibromatosis 1 and optic pathway glioma followed by a pediatric neuro-oncology program. *Neuro-oncology* 9: 430-7
21. Guillamo JS, Creange A, Kalifa C *et al.* (2003) Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1). A retrospective study of 104 patients. *Brain* 126: 152-60
22. Créange J, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S *et al.* (1999) Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain* 122: 473-81
23. King AA, Debaun MR, Riccardi VM, Gutmann DH (2000) Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 93: 388-92
24. Valeyrie-Allanore L, Ismaili N, Bastuji-Garin S *et al.* (2005) Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumours: a retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1. *Br J Dermatol* 153: 79-82
25. Ferner RE, Gutmann DH (2002) International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res* 62: 1573-77
26. Evans DG, Baser ME, Mc Ganghran J *et al.* (2002) Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 39: 311-4
27. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Zeller J *et al.* (2003) Clinical risk factors for mortality in patients with neurofibromatosis 1. A cohort study of 378 patients. *Arch Dermatol* 139: 187-91
28. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Riccardi VM *et al.* (2005) Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: a cohort study of 703 patients. *Am J Med Genet* 132: 49-53
29. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J *et al.* (2005) Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF 1. *Neurology* 65: 205-11

30. Hernandez FC, Sanchez M, Alvarez A *et al.* (2000) A five year report on experience in the detection of pheochromocytoma. *Clin Biochem* 33: 649-55
31. Side LE, Emmanuel PD, Taylor B *et al.* (1998) Mutations of the NF1 gene in children with juvenile myelomonocytic leukemia without clinical evidence of neurofibromatosis type 1. *Blood* 92: 267-72
32. Aldlyami E, Dramis A, Grimer RJ *et al.* (2006) Malignant Triton tumour of the thigh- A retrospective analysis of nine cases. *ESJO* 32: 808-10

# Neurofibromatose de type 2

## D. Sommelet

La neurofibromatose de type 2 (NF2) est beaucoup plus rare que la NF1, touchant environ un individu sur 30 à 40 000. Elle se transmet selon le mode autosomique dominant et son expressivité est peu variable. Il s'agit d'une néomutation dans 50 % des cas. Elle ne doit pas être confondue avec la neurofibromatose de type 1, avec laquelle elle partage des signes communs, tels que des taches café au lait, des neurofibromes cutanés et des schwannomes.

Elle est caractérisée avant tout par la survenue de neurinomes de l'acoustique (VIII), en règle après l'âge de 20 ans, bien qu'un dépistage présymptomatique des individus à risque soit recommandé afin de pouvoir en limiter l'évolution et les conséquences. D'autres tumeurs cérébrales (épendymomes, méningiomes) peuvent être observées, permettant chez l'enfant d'évoquer le diagnostic de NF2 en raison de la rareté de ces tumeurs. Un examen ophtalmologique à la lampe à fente peut faire découvrir des hamartomes iriens. Le diagnostic de NF2 peut être porté chez un patient atteint de neurinome bilatéral du VIII (en règle chez l'adulte) ou lorsque dans la même famille coexistent un parent du premier degré atteint et un patient présentant un neurinome du VIII unilatéral ou deux des signes suivants : méningiome, gliome, schwannome, cataracte juvénile postérieure.

Le gène de la NF2 est localisé en 22q12 et est responsable de 80 % des NF2 typiques. Les mutations sont essentiellement des mutations tronquées ou des délétions, et quelques mutations *missense*. Ce gène code pour une protéine, la schwannomine/merline, présentant des homologues de structure avec des protéines membranaires impliquées dans le cytosquelette (1). Des progrès dans la connaissance des mécanismes d'action de ces protéines devraient permettre de proposer prochainement des traitements ciblés. Le dépistage présymptomatique des individus à risque, par analyse de liaison ou recherche de mutations, est recommandé et doit être envisagé dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. On note quelques corrélations entre le phénotype et le type de mutations (2). Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur, dont l'inactivation des deux allèles est notée dans les schwannomes, les méningiomes, ainsi que dans certains mélanomes, cancers coliques et mésothéliomes (chez des patients non NF2).

## Références

1. Scoles DR (2008) The merlin interacting proteins reveal multiple targets for NF2 therapy. *Biochim Biophys Acta* 1785: 32-54
2. Demange L, De Moncuit C, Thomas G, Olschwang S (2007) Phenotype-genotype study in 154 French NF2 mutation carriers. *Rev Neurol (Paris)* 163: 1031-8

# Maladie de von Hippel-Lindau

S. Giraud et S. Richard

La maladie de von Hippel-Lindau (VHL, OMIM 193300) est une affection génétique prédisposant au développement d'hémangioblastomes du système nerveux central et de la rétine, de kystes et/ou cancer des reins et du pancréas, de phéochromocytomes et de tumeurs du sac endolymphatique (1). L'incidence est estimée à un nouveau cas pour 36 000 naissances. Plus de 600 patients appartenant à 200 familles différentes ont déjà été recensés en France par le réseau national « Maladie de VHL et prédispositions héréditaires au cancer du rein ». Les manifestations cliniques apparaissent habituellement entre 18 et 30 ans mais peuvent aussi se révéler dès l'enfance.

## Génétique

C'est une maladie à transmission autosomique dominante, liée aux mutations du gène suppresseur de tumeur *VHL*, localisé en 3p25-26 et identifié en 1993 (2).

Il code une protéine dont le rôle est capital dans la réponse tissulaire à l'hypoxie (3). La protéine VHL est composée de 213 acides aminés. Elle interagit avec les élongines C et B et la culline 2 pour former un complexe capable de cibler les sous-unités cytosoliques du facteur de transcription inductible par l'hypoxie (HIF- $\alpha$ ) pour ubiquitination et dégradation dans le protéasome, en présence d'oxygène. En situation d'hypoxie, HIF- $\alpha$  n'est pas hydroxylé et ne peut se lier à la protéine VHL ; il est stabilisé dans le cytoplasme puis passe dans le noyau où il se conjugue avec HIF- $\beta$  et va entraîner l'expression de divers gènes impliqués dans l'angiogenèse, le métabolisme, l'érythropoïèse, la croissance et la survie cellulaire. La protéine VHL joue aussi un rôle dans la régulation du cycle cellulaire, la différenciation des cellules épithéliales, la stabilité des microtubules et l'assemblage de la matrice extracellulaire de fibronectine (4).

Plus de 150 mutations germinales distinctes ont été décrites, dispersées dans les trois exons du gène *VHL* (5). Des mutations sont identifiées dans plus de 90 % des familles. L'étude des corrélations génotype-phénotype a permis la classification de la maladie de VHL en plusieurs types (6, 7). Le type 1, carac-

térisé par un risque faible de survenue de phéochromocytome, est associé à des mutations entraînant la synthèse d'une protéine tronquée et une absence de dégradation de HIF- $\alpha$ . Le type 2, caractérisé par un risque élevé de phéochromocytome, est associé à des mutations de type faux-sens : les sous-types 2A, 2B et 2C sont associés respectivement à un risque modéré de cancer rénal et de tumeur endocrine du pancréas, à un risque élevé de l'ensemble des tumeurs de la maladie de VHL et à la survenue de phéochromocytomes isolés. Le type 2A serait lié aux mutations des nucléotides codant le domaine  $\beta$  de liaison à HIF- $\alpha$ , le type 2B aux mutations des nucléotides codant le domaine  $\alpha$  de liaison à l'élongine C.

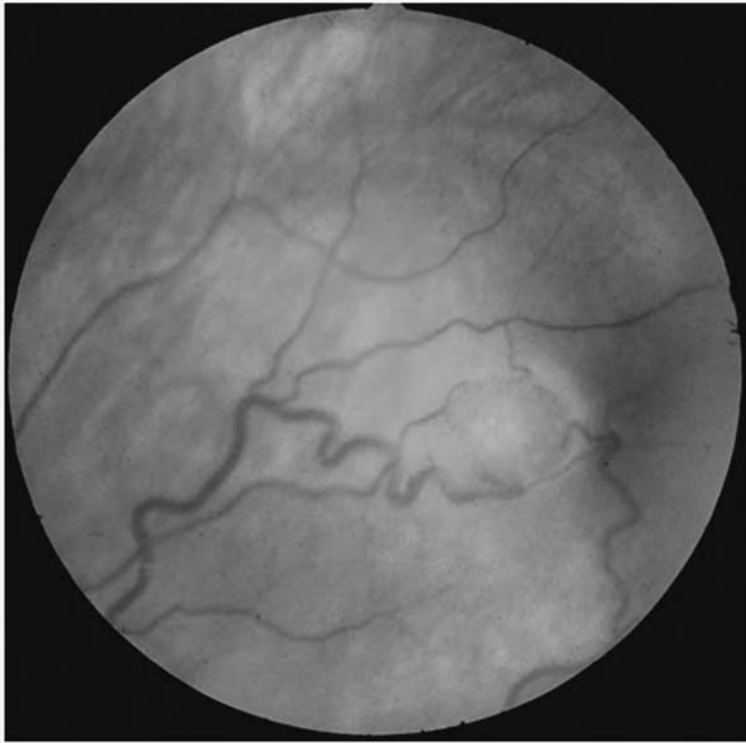
## Atteintes cliniques chez l'enfant

Chez l'enfant avant 15 ans, les atteintes les plus fréquentes sont le phéochromocytome et l'hémangioblastome de la rétine. La dernière étude publiée sur 573 patients (7) rapporte une pénétrance des hémangioblastomes de la rétine légèrement inférieure à 20 % à 15 ans et une pénétrance des phéochromocytomes voisine de 5 % au même âge. Les hémangioblastomes du système nerveux central les plus précoces se voient vers l'âge de 15 ans et les cancers du rein après 20 ans. Chez les patients français recensés, les atteintes sont plus précoces (tableau I) ; il existe une prédominance des atteintes oculaire et surrénalienne avec une fréquence importante du phéochromocytome.

**Tableau I** – Présentation clinique de la maladie de von Hippel-Lindau en France (Richard S, Giraud S, Réseau national INCa « Maladie de VHL et prédispositions héréditaires au cancer du rein. Données non publiées).

Atteintes cliniques	Nombre de patients atteints Total = 610	Nombre d'enfants atteints $\leq$ 15 ans Total = 84	Âge de révélation le plus précoce
Hémangioblastome du système nerveux central	449	22 (4,9 %)	9 ans
Hémangioblastome de la rétine	274	45 (16,4 %)	4 ans
Cancer du rein	214	1 (0,5 %)	12 ans
Phéochromocytome	113	25 (22,1 %)	3 ans
Kystes ou tumeur endocrine du pancréas	30	0	
Tumeur du sac endolymphatique	18	0	

L'hémangioblastome de la rétine est souvent multiple et bilatéral. Il peut être asymptomatique ou entraîner une baisse de l'acuité visuelle, souvent méconnue chez l'enfant en dehors d'un examen systématique (fig. 1). Il se traite par laser ou cryothérapie. Il peut aussi se compliquer de décollement de la rétine, de cataracte ou de glaucome.



**Fig. 1** - Hémangioblastome de la rétine chez un enfant âgé de 12 ans (cliché du Pr A. Gaudric).

Le phéochromocytome est aussi souvent bilatéral dans le cadre de la maladie de VHL. Il peut être asymptomatique ou se manifester de façon fruste par une hypertension artérielle isolée. La triade classique céphalées-palpitations-sueur est assez rare. Le traitement est chirurgical.

L'hémangioblastome du système nerveux central se développe préférentiellement dans la fosse postérieure ou la moelle épinière et se manifeste respectivement par une hypertension intracrânienne et un syndrome cérébelleux ou des troubles sensitivo-moteurs.

Le cancer du rein, la tumeur du pancréas endocrine et la tumeur du sac endolymphatique sont exceptionnels avant l'âge de 15 ans.

## **Bilan de surveillance à réaliser chez l'enfant**

Les manifestations cliniques de la maladie de VHL peuvent être discrètes ou méconnues par l'enfant. Un dépistage génétique peut être proposé, dans les premières années de la vie, pour permettre la mise en place d'un bilan de surveillance annuel chez les porteurs d'une mutation du gène *VHL* à partir de l'âge de 3 à 4 ans (8). En dehors d'un examen clinique approfondi, ce bilan doit

comporter un fond d'œil, une échographie abdominale et un dosage des dérivés méthoxylés plasmatiques et/ou urinaires. À partir de l'âge de 15 ans, on rajoute à ce bilan une IRM du système nerveux central tous les 3 à 5 ans. La découverte d'anomalies rénales lors de l'échographie doit faire pratiquer un scanner pour différencier les kystes bénins du rein d'un cancer d'apparence kystique.

## Quand doit-on évoquer une maladie de VHL ?

En théorie, le diagnostic de maladie de VHL doit être posé chez tout patient porteur de deux hémangioblastomes ou d'un hémangioblastome associé à une lésion viscérale caractéristique.

En pratique, le diagnostic de VHL doit être évoqué chez tout enfant présentant :

- soit un hémangioblastome du système nerveux central ou de la rétine ;
- soit un phéochromocytome ;
- soit des kystes multiples du rein ou un cancer du rein à cellules claires ;
- soit des kystes du pancréas.

Ces situations justifient la recherche d'une mutation constitutionnelle du gène *VHL* qui permettra d'affirmer le diagnostic, en dehors d'un contexte familial évident, et de proposer une surveillance adaptée.

## Références

1. Richard S, Graff J, Lindau J *et al.* (2004) Von Hippel Lindau disease. *Lancet* 363 : 1231-4
2. Latif F, Tory K, Gnarr J *et al.* (1993) Identification of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene. *Science* 206: 1317-20
3. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW *et al.* (1999) The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 399: 271-5
4. Kim WY, Kaelin WG (2004) Role of VHL gene mutations in human cancer. *J Clin Oncol* 22: 4991-5004
5. Beroud C, Joly D, Gallou C *et al.* (1998) Software and database for the analysis of mutations in the VHL gene. *Nucleic Acids Res* 26: 256-8
6. Zbar B, Kishida T, Chen F *et al.* (1996) Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe and Japan. *Hum Mutat* 8: 348-57
7. Ong KR, Woodward ER, Killick P *et al.* (2007) Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 28(2): 143-9
8. Richard S, Olschwang S, Chauveau D *et al.* (1995) La maladie de von Hippel-Lindau. *Med Sci* 11: 43-51



# Sclérose tubéreuse de Bourneville

D. Sommelet

Transmise sur le mode autosomique dominant, à expressivité variable et à pénétrance élevée, la sclérose tubéreuse de Bourneville touche un sujet sur 10 à 20 000. Dans plus de 70 % des cas, il s'agit d'une néomutation.

Outre un retard mental, une épilepsie, un syndrome de West parfois révélateur, la maladie est caractérisée par la présence de signes cutanés, sous forme de taches achromiques pouvant exister dès la naissance, des adénomes sébacés et des angiofibromes de la face (*Pringle*), un aspect « peau de chagrin » au niveau du visage, des fibromes unguéaux (*Koenen*), des hamartomes iriens. Les manifestations tumorales sont en règle des dysplasies et des hamartomes rénaux, pulmonaires, cardiaques et, plus rarement, des astrocytomes à cellules géantes et des angiomyolipomes rénaux, dont le diagnostic est habituellement porté chez l'adulte (1).

La sclérose tubéreuse de Bourneville est liée à une mutation d'un des deux gènes suppresseurs *TSC1* en 9q34 et *TSC2* en 16p13.3 codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine ; leur interaction sous forme d'un complexe protéique cytoplasmique a un effet inhibiteur sur la croissance cellulaire ; elle module aussi l'activité de la rapamycine, protéine clé dans les voies de signalisation du contrôle de la croissance cellulaire (2).

## Références

1. Roach ES, Gomez MR, Northrup H (1998) Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 13: 624-8
2. Narayanan V (2003) Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. *Pediatr Neurol* 29: 404-9

# Syndrome de Gorlin-Gotz

D. Sommelet

Le syndrome de Gorlin-Gotz, qui touche un sujet sur 80 000, est également appelé « nævomatose baso-cellulaire ». Il est caractérisé par une dysmorphie faciale à titre de macrocéphalie, saillie des bosses frontales et hypertélorisme, des anomalies de la kératine, des *navi* pigmentaires et des taches café au lait. On note aussi, surtout chez l'adulte, des anomalies osseuses (côtes bifides, cyphoscoliose, kystes maxillaires) et oculaires (microphthalmie, strabisme, colobome, glaucome, cataracte) (1).

Ce syndrome prédispose à différents types de tumeurs, dominés par les carcinomes baso-cellulaires existant dans 85 % des cas chez les sujets de plus de 15 ans, favorisés par une radiothérapie antérieure ; chez l'enfant, on observe également des rhabdomyosarcomes, des médulloblastomes et des néphroblastomes (2).

De transmission autosomique dominante et de pénétrance complète chez les sujets atteints, cette affection, qui s'accompagne d'une hypersensibilité aux ultraviolets et aux radiations ionisantes, est liée à des mutations du gène *Patched* (*PTCH*), gène suppresseur situé en 9q23.1 (3).

## Références

1. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B *et al.* (1997) Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 69: 299-308
2. Cajaiba MM, Bale AE, Alvarez-Franco M *et al.* (2006) Rhabdomyosarcoma, Wilms tumor, and deletion of the patched gene in Gorlin syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 3: 575-80
3. Scott A, Strouthidis NG, Robson AG *et al.* (2007) Bilateral epiretinal membranes in Gorlin syndrome associated with a novel *PTCH* mutation. *Am J Ophthalmol* 143: 346-8

## ***Les anomalies du développement***

# Anomalies du développement dans le cadre des altérations du gène *WT1*

C. Jeanpierre

## Gène *WT1*

Le gène *WT1* (*Wilms' tumor 1*) code un facteur de transcription qui joue un rôle crucial lors du développement rénal et gonadique (1). En effet, les souris invalidées pour *WT1* ne développent ni reins ni gonades. Lors du développement rénal, *WT1* est faiblement exprimé dans le mésenchyme métanéphrique avant sa condensation autour des ramifications du bourgeon urétéral. Son expression augmente ensuite dans le mésenchyme condensé et persiste dans les podocytes du rein mature. Les autres sites majeurs d'expression de *WT1* sont les crêtes génitales et les gonades (cellules de Sertoli et granulosa), la rate, le mésothélium, l'épicerde.

## Un gène, plusieurs protéines

Le gène *WT1*, localisé en 11p13, est constitué de dix exons codant différents domaines protéiques dont les principaux sont (fig. 1) :

- un domaine de liaison à l'ADN, qui permet la fixation de la protéine sur les promoteurs de gènes cibles dont *WT1* va alors réguler l'expression; ce domaine est constitué de quatre doigts dont la structure est maintenue par des atomes de zinc (« domaine en doigts de zinc ») ;
- un domaine responsable de la régulation transcriptionnelle ;
- un domaine impliqué dans la dimérisation ; en effet, la protéine *WT1* est active sous forme de dimère.

Deux sites d'épissage alternatif, situés l'un au niveau de l'exon 5 et l'autre au niveau de la fin de l'exon 9, permettent la transcription de quatre ARN messagers (+/+, +/-, -/+ et -/-). Les transcrits incluant la séquence de l'exon 5 résultent en la synthèse de protéines possédant un domaine d'activation trans-

criptionnelle supplémentaire de 17 acides aminés. Le site d'épissage alternatif situé à la fin de l'exon 9 permet l'insertion de trois acides aminés, lysine (K), thréonine (T) et sérine (S) entre les 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> doigts de zinc. Cette insertion a pour conséquence un écartement des doigts de zinc, modulant ainsi la capacité de fixation de WT1 sur les séquences promotrices des gènes cibles. D'autres mécanismes permettent d'augmenter encore le nombre de variants protéiques codés par *WT1* en modulant notamment la structure de la partie NH2 terminale : existence de plusieurs sites d'initiation de la traduction dans l'exon 1, exon 1 alternatif (transcrit AWT1) (2).

## Fonctions des protéines WT1

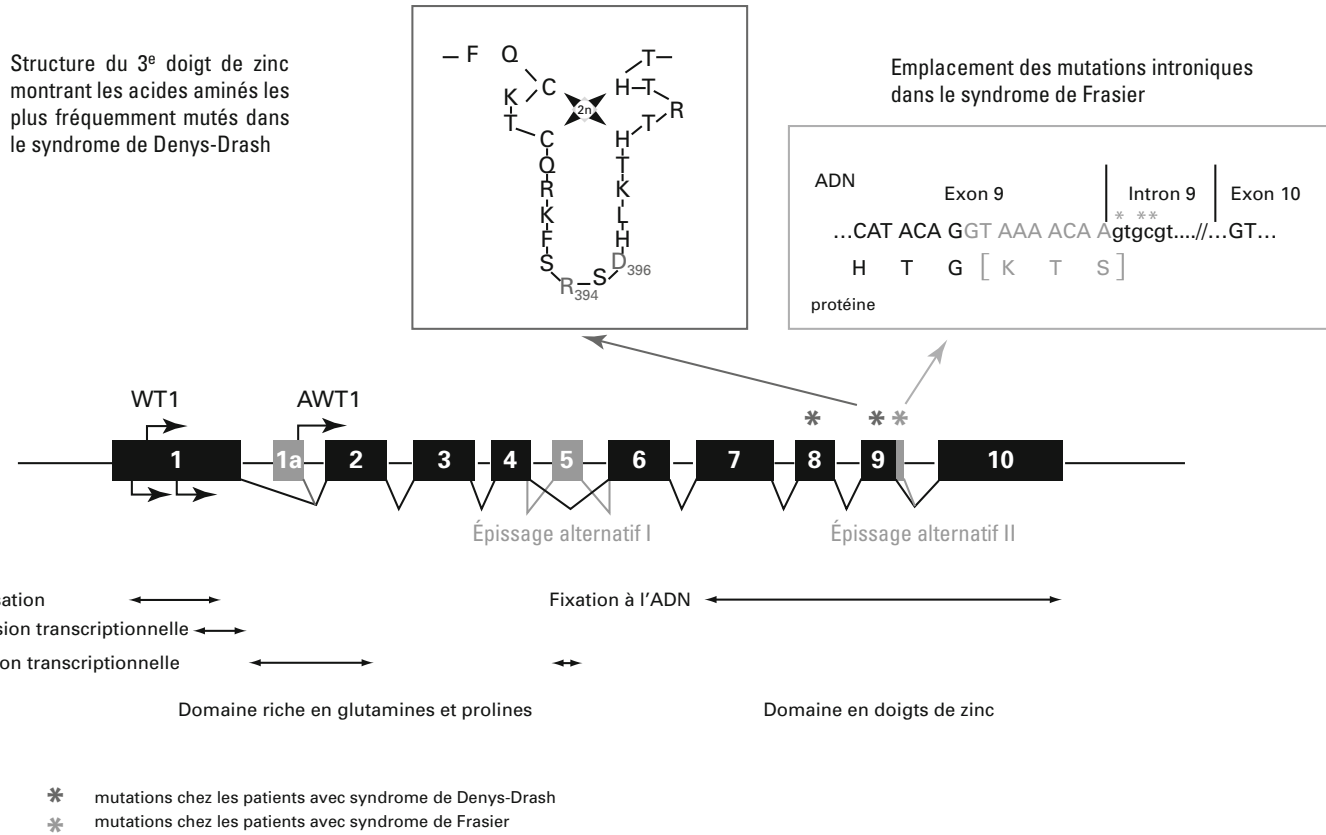
Les isoformes -KTS sont des facteurs de transcription qui se fixent sur des séquences d'ADN de type GCGGGGGCG situées dans les séquences régulatrices (promoteurs) des gènes cibles. De nombreux gènes, codant des facteurs de croissance, des composants de la matrice extracellulaire, des facteurs de transcription, dont beaucoup sont impliqués dans le développement rénal (*IGF2*, *IGF1R*, *EGFR*, *PDGFA*, *RAR $\alpha$* , *PAX2*, *WT1*) ou gonadique (récepteur aux androgènes, récepteur de l'hormone anti-mullérienne), sont régulés négativement ou positivement par WT1 (3). Cependant, la plupart des expériences ayant conduit à l'identification de ces gènes cibles étant des expériences *in vitro*, leur validité physiologique reste à démontrer.

Les isoformes +KTS se fixent beaucoup moins efficacement sur les promoteurs. Elles interagissent avec des composants de la machinerie d'épissage, suggérant rôle dans la régulation post-transcriptionnelle (4).

Enfin, WT1 interagit avec de nombreux partenaires protéiques, résultant en la modulation de son rôle et de celui de ses partenaires (1).

## Prédisposition au néphroblastome et WT1

Bien que le néphroblastome soit dans la grande majorité des cas une tumeur sporadique, une prédisposition génétique est démontrée ou suspectée dans certaines situations : cas familiaux (1 à 2 % des patients), association avec un syndrome malformatif (environ 1 % des patients), tumeurs bilatérales (5 % des patients) (5). Ces dernières sont plus fréquentes parmi les cas familiaux ou syndromiques, mais il existe également des cas de tumeurs bilatérales isolées. Alors que le gène *WT1* est très rarement impliqué dans les prédispositions familiales et les cas bilatéraux isolés, plusieurs syndromes sont associés à des altérations de ce gène.



**Fig. 1** - Structure du gène *WT1*, domaines protéiques et emplacement des mutations.

## Syndrome WAGR

Ce syndrome associe tumeur de Wilms, aniridie, anomalies génito-urinaires et retard mental (WAGR). Les enfants présentent une délétion de la bande p13 de l'un des deux chromosomes 11. C'est la caractérisation moléculaire de ces délétions qui a conduit à l'identification du gène *WT1*, ainsi que du gène *PAX6* impliqué dans l'aniridie. Les patients atteints du syndrome WAGR ont donc un seul allèle de *WT1*. Bien que ces patients ne développent pas de néphropathie dans l'enfance, on sait maintenant que leur risque de développer une insuffisance rénale à l'âge adulte est importante (40 % des cas autour de 20 ans), probablement en raison du déficit de quantité de protéine WT1 (6).

## Syndrome de Denys-Drash

Ce syndrome associe une néphropathie sévère conduisant à l'insuffisance rénale aux alentours de 2 ans, associée à des anomalies histologiques spécifiques au niveau des glomérules (sclérose mésangiale diffuse), une tumeur de Wilms et un pseudo-hermaphrodisme chez les garçons. Chez les filles, le développement gonadique est normal. Les patients présentent une mutation hétérozygote du gène *WT1*, située soit dans l'exon 9, soit dans l'exon 8 (fig. 1) (7, 8). Ces mutations induisent un changement d'acide aminé au niveau du troisième (mutation dans l'exon 9) ou du deuxième (mutation dans l'exon 8) doigt de zinc. Elles touchent préférentiellement des acides aminés qui jouent un rôle crucial dans la fixation des doigts de zinc sur les séquences d'ADN (mutation la plus fréquente = R394W). Il a été montré qu'elles entraînaient une perte de fonction de la protéine WT1, qui ne peut plus se fixer sur ses séquences cibles. De plus, l'allèle muté a un effet dominant négatif sur l'allèle normal, les protéines mutées étant capables de se dimériser avec les protéines normales et ainsi de les rendre non fonctionnelles. Ceci explique pourquoi ces mutations ponctuelles ont un effet plus délétère sur le développement rénal et gonadique que les délétions observées chez les patients WAGR.

## Association tumeur de Wilms-anomalies génito-urinaires, sans néphropathie

Cette association concerne les enfants de caryotype 46,XY. Les anomalies génito-urinaires peuvent être plus ou moins graves, allant d'un hypospade à un pseudo-hermaphrodisme. Chez ces patients, les mutations de *WT1* sont situées en dehors des exons 8 et 9. Il s'agit le plus souvent de mutations résultant en un codon stop et donc en la synthèse d'une protéine plus courte, voire l'ab-

sence de synthèse en raison de mécanismes de surveillance cellulaire qui sont capables de détruire l'ARN messager s'il existe un codon stop anormal.

## Tumeurs de Wilms sans anomalie associée

Environ 2 % des patients atteints de tumeur de Wilms isolée sont porteurs d'une mutation germinale de *WT1*, située là encore en dehors des exons 8 et 9. Il s'agit en particulier de filles, les mutations de *WT1* n'engendrant pas d'anomalies de leur développement gonadique. Cependant, des garçons ont également été décrits, révélant l'expressivité variable des mutations. La plupart des mutations apparaissent *de novo*, mais de rares transmissions familiales ont néanmoins été rapportées.

## Syndrome de Frasier

Ce syndrome associe néphropathie, dysgénésie gonadique et gonadoblastome. De rares cas de néphroblastomes ont été rapportés. La néphropathie est plus tardive que dans le cas du syndrome de Denys-Drash et l'insuffisance rénale apparaît dans la deuxième ou troisième décennie. L'anomalie rénale est une sclérose mésangiale segmentaire et focale. Les anomalies génito-urinaires chez les garçons sont sévères et consistent généralement en une réversion totale du sexe. Ainsi, ce syndrome est souvent diagnostiqué à la suite de l'absence de puberté chez une fille, qui se révèle avoir un caryotype XY. Les mutations de *WT1* sont situées au niveau des premières bases de l'intron 9 (fig. 1) (9). La conséquence de ces mutations est une altération de l'épissage alternatif résultant en l'absence de synthèse de l'isoforme +KTS à partir de l'allèle muté. Le rôle crucial des isoformes +KTS pour le développement gonadique et le maintien de la fonction rénale a été confirmé par l'étude de modèles de souris (1).

## WT1 : gène suppresseur de tumeur

Alors que la fréquence du néphroblastome dans la population générale est de 1/10 000 naissances, le risque de développer une tumeur chez les sujets porteurs d'une mutation germinale hétérozygote de *WT1* est d'environ 50 % et l'âge d'apparition de la tumeur est en général plus précoce. L'exception concerne les mutations situées dans l'intron 9, qui confèrent un risque élevé de gonadoblastome mais un risque faible de néphroblastome (4 cas sur 48 rapportés).

Dans les tumeurs de ces enfants, les mutations de *WT1* sont la plupart du temps homozygotes. En effet, un néphroblastome ne se développera que si, dans une cellule rénale, apparaît une deuxième mutation, somatique cette fois.



Différents mécanismes moléculaires peuvent conduire à cette situation : mutation de l'allèle unique chez les WAGR, perte de l'allèle normal par recombinaison mitotique ou, plus rarement, apparition d'une deuxième mutation, dans les autres cas. Un mécanisme similaire d'inactivation des deux allèles de *WT1* est également observé dans 15 % des néphroblastomes sporadiques, deux événements mutationnels somatiques devant alors survenir dans une même cellule. Dans tous ces cas, *WT1* répond à la définition de « gène suppresseur de tumeur » (10). De plus, les tumeurs avec mutations de *WT1* présentent en général des mutations d'un autre gène, *CTNNB1*, qui code la bêta-caténine.

Cependant, il est à noter que ce mécanisme ne concerne qu'une minorité des néphroblastomes, ceux associés aux prédispositions décrites ci-dessus et une faible proportion des cas sporadiques. Dans la majorité des néphroblastomes sporadiques, le gène *WT1* ne présente pas de mutation et il est surexprimé. Il semble donc que, dans ces cas, il puisse plutôt avoir un rôle oncogénique, comme cela a été montré dans d'autres tumeurs (3).

## Références

1. Rivera MN, Haber DA (2005) Wilms' tumour: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. *Nat Rev cancer* 5: 699-712
2. Dallosso AR, Hancock AL, Brown KW *et al.* (2004) Genomic imprinting at the *WT1* gene involves a novel coding transcript (*AWT1*) that shows deregulation in Wilms' tumours. *Hum Mol Genet* 13: 405-15
3. Yang L, Han Y, Saurez Saiz F, Minden MD (2007) A tumor suppressor and oncogene: the *WT1* story. *Leukemia* 21: 868-76
4. Davies RC, Calvio C, Bratt E *et al.* (1998) *WT1* interacts with the splicing factor U2AF65 in an isoform-dependent manner and can be incorporated into spliceosomes. *Genes Dev* 12: 3217-25
5. Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N (2007) Syndromes and constitutional chromosome abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 43: 705-15
6. Breslow NE, Norris R, Norkool PA *et al.* (2003) Characteristics and outcomes of children with the Wilms tumor-aniridia syndrome: a report from the national Wilms tumor study group. *J Clin Oncol* 21: 4579-85
7. Little M, Wells C (1997) A clinical overview of *WT1* gene mutations. *Hum Mutat* 9: 209-25
8. Jeanpierre C, Denamur E, Henry I *et al.* (1998) Identification of constitutional *WT1* mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database. *Am J Hum Genet* 62: 824-83
9. Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC *et al.* (1997) Donor splice mutations in *WT1* are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 17: 467-70
10. Knudson AG, Strong LC (1972) Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst* 48: 313-24

# Risque tumoral dans les syndromes avec croissance excessive

S. Rossignol, C. Gicquel et G. Baujat

Les syndromes d'avance staturale constituent un groupe hétérogène d'affections dont la principale caractéristique est la croissance, en taille, poids et périmètre crânien, située au-dessus du 97<sup>e</sup> percentile ou de + 2 déviations standard (DS) par rapport à la moyenne pour l'âge et le sexe. Le risque tumoral associé à ce cadre pathologique a été souligné depuis plus de 15 ans (1, 2). Ce risque apparaît variable selon les différents cadres syndromiques (3, 4).

## Syndrome de Wiedemann-Beckwith

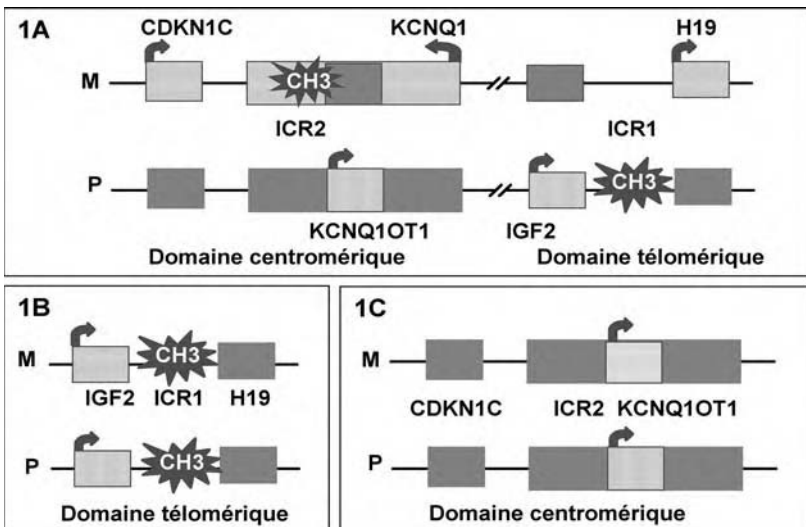
Le syndrome de Wiedemann-Beckwith (SWB; OMIM 130650) est un syndrome de croissance excessive prédisposant au développement de tumeurs embryonnaires. En général, le diagnostic de SWB est retenu devant l'association d'au moins trois critères, dont deux majeurs (tableau I). La variabilité de l'expression phénotypique du SWB, l'amélioration des outils diagnostiques moléculaires permettant de reconnaître des formes cliniquement incomplètes et/ou atypiques, et l'existence d'autres syndromes de croissance excessive ayant une expression phénotypique proche du SWB incitent à proposer désormais une définition moléculaire du SWB.

**Tableau I** – Critères majeurs et mineurs pour le diagnostic clinique du syndrome de Wiedemann-Beckwith et leur fréquence (%).

Critères majeurs	Critères mineurs
Macroglossie (95 %)	Hypoglycémies en période néonatale (40 %)
Macrosomie néonatale et/ou post-natale (80 %)	Anomalies rénales (40 %) : malformations, dysplasies médullaires
Anomalies de fermeture de la paroi abdominale (65 %) : diastasis des droits, hernie ombilicale ou omphalocèle	Anomalies des oreilles (30 %) : fistules auriculaires, incisures des lobes
Viscéromégalie sélective intéressant le foie, la rate, le pancréas et les reins (50 %)	Hémihypertrophie ou hypertrophie d'un membre ou d'un segment de membre (30-35 %)
	Angiome plan frontal (30 %)

Le SWB est secondaire à des anomalies moléculaires de la région 11p15, qui peuvent être chromosomiques, génétiques ou le plus souvent épigénétiques et qui

sont mises en évidence chez environ 80 % des sujets présentant un phénotype évocateur de SWB. Elles ont pour la majorité d'entre elles une distribution en mosaïque, le pourcentage de cellules présentant l'anomalie variant d'un tissu à l'autre. La région 11p15 a la particularité d'être soumise à empreinte et comporte des gènes exprimés à partir de l'allèle paternel, ayant des fonctions prolifératives et des gènes exprimés à partir de l'allèle maternel, avec des fonctions antiprolifératives (fig. 1 A). Environ un tiers des patients présentent une anomalie génétique. Les anomalies cytogénétiques sont rares (1-2 %). L'isodisomie paternelle de la région 11p15 (patUPD11p15) concerne environ 20 % des patients et intéresse les deux domaines de la région 11p15. Enfin, 5 % des patients présentent une mutation germinale inactivatrice du gène *CDKN1C* d'origine maternelle, qui rend compte d'environ 70 % des formes familiales de SWB. Deux tiers des patients ont une anomalie épigénétique. Environ 10 % des patients présentent un gain de méthylation de la région ICR1 et de la région promotrice du gène *H19* sur l'allèle d'origine maternelle, entraînant la perte d'expression du gène *H19* maternel et une surexpression (expression biallélique) du gène *IGF2* (fig.1 B). Enfin, l'anomalie la plus fréquente (environ 60 % des cas) est une déméthylation de la région ICR2 sur l'allèle d'origine maternelle, qui est associée à la surexpression (expression biallélique) du gène *KCNQ1OT1* et à la perte d'expression du gène *CDKN1C* (fig. 1 C).



**Fig. 1 - A.** Région 11p15 : elle est soumise à empreinte parentale et comporte des gènes (comme *CDKN1C* et *H19*, hachures horizontales) exprimés uniquement à partir de l'allèle d'origine maternelle et d'autres gènes (comme *IGF2* et *KCNQ1OT1*, hachures verticales) exprimés uniquement à partir de l'allèle d'origine paternelle. La région 11p15 est constituée de deux domaines, le domaine télomérique et le domaine centromérique, chacun d'entre eux étant sous le contrôle de son propre centre d'empreinte (respectivement ICR1 et ICR2), qui comporte une méthylation différentielle, responsable de l'expression allèle spécifique des gènes du domaine. **B.** Environ 10 % des patients SWB présentent un gain de méthylation de la région ICR1 sur l'allèle d'origine maternelle entraînant la perte d'expression du gène *H19* maternel et l'expression biallélique du gène *IGF2*. **C.** Environ 60 % des patients SWB présentent une déméthylation de la région ICR2 sur l'allèle d'origine maternelle entraînant l'expression biallélique du gène *KCNQ1OT1* et la perte d'expression du gène *CDKN1C*.

Il y a une quinzaine d'années, on estimait que 7,5 à 10 % des enfants présentant un SWB allaient développer une tumeur au cours des premières années de la vie, la tumeur la plus fréquente étant la tumeur de Wilms. Jusqu'à ces dernières années, la même surveillance était proposée à tous les patients SWB, mais les études récentes sur de larges cohortes ont permis de montrer que certains génotypes étaient associés à un risque tumoral beaucoup plus important et qu'au contraire certains comportaient un risque beaucoup plus faible (tableau II) (5-9). On retiendra que les patients présentant un gain de méthylation de la région ICR1 et les patients présentant une patUPD11p15 (c'est-à-dire des anomalies concernant le domaine télomérique qui contient le gène IGF2) ont un risque élevé de développer une tumeur, en particulier une tumeur de Wilms qui est même le seul type de tumeur retrouvé chez les patients présentant un gain de méthylation de la région ICR1 (10). En revanche, le risque de développer une tumeur chez les patients présentant une anomalie du domaine centromérique est faible. Seulement deux groupes, dont le nôtre, rapportent des tumeurs chez les patients présentant une déméthylation isolée de la région ICR2 et il ne s'agit jamais de tumeur de Wilms (6, 11). Les tumeurs sont rares chez des patients avec mutation de *CDKN1C*. Enfin, il est à noter que dans notre série, 26 des 27 patients ayant développé une tumeur avaient moins de 4 ans.

**Tableau II** – Risque tumoral dans le SWB : résumé des différentes séries.

n	Série française 242(123)*	Engel <i>et al.</i> 2000 71	Weksberg <i>et al.</i> 2001 81	Blick <i>et al.</i> 2001 56	Debaun <i>et al.</i> 2002 92	Cooper <i>et al.</i> 2005 200	Total 742
mutation CDKN1C	2/15 (10)* 2 neuroblastomes	0/15	0/5	0/1		1/16 1 néphrome mésoblastique	3/52
déméthylation ICR2	3/148 (69)* 1 hépatoblastome 1 rhabdomyosarcome 1 cancer thyroïdien	0/29	5/35 2 hépatoblastomes 2 rhabdomyosarcomes 1 gonadoblastome	0/31	1/39 ?	0/116	9/398
gain de méthylation ICR1	7/24 (17)* 7 Wilms	1/5 ?	1/3 1 Wilms	2/4 2 Wilms	4/10 ?	2/14 2 Wilms	17/60
patUPD11p15	14**/51 (23)* 6 Wilms 2 corticosurréna- lomes 2 hépatoblastomes 1 neuroblastome 1 rhabdomyosar- come 1 thymome 1 leucémie	2/22 ?	6/21 5 Wilms 1 hépatoblastome	3/11 2 Wilms 1 hépatoblastome	5/12 ?	5/54 1 Wilms 2 néphroblasto- matoses 1 hépatoblastome 1 tumeur surréna- lienne	35/171
anomalies cytogénétiques	2/4 (4)* 1 Wilms 1 ganglioneurome						2/4

\*patients suivis au moins jusqu'à l'âge de 5 ans ; \*\* 12 patients ont développé 14 tumeurs

Nous proposons un suivi tumoral basé sur le génotypage. Chez les patients ayant un défaut moléculaire intéressant le domaine télomérique, le suivi doit être rapproché avec un examen clinique mensuel et une échographie abdominale trimestrielle pendant la première année de vie. Après l'âge d'un an et jusqu'à 6 ans, le dépistage des tumeurs abdominales par échographie doit être poursuivi tous les 3 mois avec un examen clinique intercalé. Il faut souligner que le bénéfice d'un tel schéma de dépistage des tumeurs de Wilms, en terme de morbidité et de mortalité, n'a cependant pas été démontré mais qu'il est tout de même validé par la plupart des auteurs (12, 13). Chez les patients ayant un défaut moléculaire intéressant le domaine centromérique, le suivi sera clinique (examen clinique tous les mois la première année de vie puis tous les 6 mois jusqu'à 6 ans) puisque ces patients ne développent pas de néphroblastome. Une échographie dans les premiers mois de vie est conseillée pour s'assurer de la normalité de la taille des reins.

## Syndrome de Simpson-Golabi-Behmel

Le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SGBS, OMIM 312870) est un syndrome de croissance excessive secondaire à des mutations ou délétions du gène *glypican 3* (*GPC3*), situé en Xq26 (14). Il est caractérisé par une avance staturale pré- et post-natale, une dysmorphie faciale caractéristique (traits grossiers, racine du nez large, narines antéversées, lèvres épaisses, malocclusion dentaire, prognathisme, fente labiale et/ou palatine) avec une macroglossie, des malformations viscérales (anomalies cardiaques, hernie diaphragmatique, hernie ombilicale ou inguinale, hépatosplénomégalie, anomalies rénales, mamelons surnuméraires) et squelettiques (mains et pieds courts et larges, polydactylie post-axiale, pectus excavatum) (15, 16). Le retard mental est rare et généralement léger, mais un certain degré d'hypotonie ainsi que des difficultés de langage sont fréquents (16). Un phénotype atténué, associant une grande taille et des traits épais, peut se voir chez les femmes vectrices. Une mutation/délétion de *GPC3* n'est mise en évidence que dans 40 à 50 % des cas, laissant supposer l'implication d'autres loci dans ce syndrome (17, 18). Par ailleurs, plusieurs syndromes de croissance excessive partagent un certain nombre de signes cliniques et, dans notre expérience, un certain nombre de patients de sexe masculin adressés pour SWB présentaient une mutation de *GPC3* (Gicquel *et al.*, données non publiées). Plusieurs tumeurs ont été rapportées chez des patients SGBS, avec ou sans anomalie de *GPC3*. Ce sont surtout des néphroblastomes, mais aussi des néphroblastomatoses (15, 17, 19). Des cas d'hépatoblastome et de carcinome hépatocellulaire ont aussi été décrits (17, 20). Le risque tumoral est estimé autour de 5 (chez les patients non mutés) à 10 % (chez les patients mutés), mais toujours sur de petites séries, et certains auteurs ne préconisent une surveillance par échographie abdominale que chez les patients avec anomalie de *GPC3* (13).

## Hémihypertrophies isolées

Hémihypertrophie isolée (HHI, OMIM 235000) est un terme employé pour désigner non seulement les individus ayant une asymétrie évidente d'un hémicorps, mais aussi les hypertrophies touchant un seul membre (voire un segment de membre) par rapport au côté opposé. Sa prévalence est estimée autour de 1/13 000 à 86 000 (21, 22). Cependant, la distinction entre HHI et variation normale de la longueur/circonférence d'un membre est difficile et il n'y a pas de critère diagnostique bien établi. Une hémihypertrophie peut être retrouvée dans de nombreux syndromes, dont le SWB, les syndromes de Protée, de Klippel-Trenaunay-Weber et le *cutis marmorata telangiectatica congenita*. Plusieurs groupes ont rapporté la survenue de tumeur de Wilms et d'autres tumeurs embryonnaires chez des patients avec HHI, ainsi que l'existence d'anomalies moléculaires de la région 11p15 chez certains patients (23-25). Ceci est en accord avec notre propre expérience : sur 67 patients avec HHI, 12 patUPD11p15 ont été mises en évidence (18 %) et 9 patients ont développé une tumeur (6 tumeurs de Wilms dont 1 patient avec UPD, 2 hépatoblastomes dont 2 patients avec UPD, et une tumeur surrénalienne). L'analyse moléculaire de la région 11p15 peut donc aider à définir le risque tumoral et le type de surveillance à adopter chez certains patients ayant une HHI. Pour la majorité des patients, qui n'ont pas d'anomalie moléculaire identifiée, la surveillance systématique reste controversée mais paraît souhaitable s'il existe une néphromégalie (13, 25, 26).

## Syndrome de Sotos

Le syndrome de Sotos (MIM 117550) associe une avance staturale, une macrodolichocéphalie, une dysmorphie évocatrice avec des fentes palpébrales en bas en dehors, un front bombant avec implantation haute des cheveux et un menton proéminent, des difficultés d'apprentissage et des signes mineurs inconstants tels une scoliose, ou des malformations cardiaques et urinaires (27). Ce syndrome est associé à des anomalies du gène *NSDI* (28). Le risque tumoral associé à ce syndrome a été suggéré dès 1985 (29). Les études récentes, sur de larges séries de patients avec anomalie de *NSDI* identifiée, confirment un risque légèrement supérieur à celui de la population générale, actuellement évalué à 4-5 % (3, 30). L'analyse de 22 tumeurs survenues chez des patients Sotos retrouve des proliférations bénignes et malignes, de nature histologique, localisation et âge de survenue variés (de la petite enfance à l'âge adulte, 45 % survenant après 5 ans), et un sex-ratio déséquilibré avec 2 garçons pour 1 fille. Ces tumeurs sont de façon prédominante hémato/lymphoproliférative (32 %) et localisées de façon préférentielle en extra-abdominal (63 %) (3). Ces caractéristiques limitent les possibilités de proposer un protocole de surveillance standardisé.

## **Autres syndromes plus rares**

### **Syndrome de Weaver (MIM 277590)**

Le syndrome de Weaver associe une avance staturale pré- et post-natale, une dysmorphie, des difficultés d'apprentissage et des anomalies des extrémités avec camptodactylie (31). Il est plus rare que le Sotos et il a été suggéré que ces deux syndromes étaient alléliques (32, 33). Parmi les 70 cas publiés, il a été rapporté 4 néoplasies dont 2 neuroblastomes, une tumeur de Wilms et un tératome sacrococcygien. Dans l'attente de résultats sur une cohorte plus large, un suivi clinique régulier est proposé (3, 34).

### **Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (MIM 153480)**

Il s'agit d'une affection hamartomateuse autosomique dominante caractérisée par une macrocéphalie, une polypose intestinale, un retard des acquisitions et des anomalies de la pigmentation génitale chez l'homme. Il s'associe à des mutations du gène *PTEN* et comporte un risque élevé de tumeurs, essentiellement bénignes, digestives, de la thyroïde, du sein ou du système nerveux. Un calendrier de dépistage clinique et paraclinique régulier paraît ici important (3).

### **Syndrome macrocéphalie-*cutis marmorata* (MIM 602501)**

Ce syndrome est une autre entité avec croissance excessive, décrite plus récemment, dont les bases moléculaires ne sont pas élucidées à ce jour (35). Parmi les 75 cas rapportés, des tumeurs sont notées dans 5-6 % (leucémies, méningiome, rétinoblastome et tumeur de Wilms), justifiant probablement un suivi régulier minimal (3).

### **Syndrome de Klippel-Trenaunay (MIM 149000)**

Le syndrome de Klippel-Trenaunay entraîne une croissance excessive régionale liée à une dysplasie lymphatique et vasculaire. Il est associé à un faible risque tumoral puisqu'il n'a été rapporté que quelques cas de tumeurs, touchant principalement les reins, la peau, l'œsophage et le système nerveux, peu accessibles à un schéma de prévention (3).

## Syndrome de Protée (MIM 176920)

Il associe un gigantisme régional, une macrocéphalie, une mégaspondylodysplasie et des anomalies cutanées et vasculaires (36). Son étiologie est inconnue. Ce syndrome est associé à un risque démontré de tumeurs, touchant préférentiellement les gonades et le système nerveux, et survenant souvent avant l'âge de 20 ans (37). Là encore, ce risque a motivé la proposition d'un protocole de suivi et dépistage régulier (3).

## Références

1. Cohen MM (1989) A comprehensive and critical assessment of overgrowth and overgrowth syndromes. *Adv Hum Genet* 18: 181-303, 373-186
2. Rahman N (2005) Mechanisms predisposing to childhood overgrowth and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 15: 227-33
3. Lapunzina P (2005) Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 137: 53-71
4. Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N (2006) Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 43: 705-15
5. Engel JR, Smallwood A, Harper A *et al.* (2000) Epigenotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 37: 921-6
6. Weksberg R, Nishikawa J, Caluseriu O *et al.* (2001) Tumor development in the Beckwith-Wiedemann syndrome is associated with a variety of constitutional molecular 11p15 alterations including imprinting defects of *KCNQ1OT1*. *Hum Mol Genet* 10: 2989-3000
7. Blik J, Maas SM, Ruijter JM *et al.* (2001) Increased tumour risk for BWS patients correlates with aberrant *H19* and not *KCNQ1OT1* methylation: occurrence of *KCNQ1OT1* hypomethylation in familial cases of BWS. *Hum Mol Genet* 10: 467-76
8. DeBaun MR, Niemitz EL, McNeil DE *et al.* (2002) Epigenetic alterations of *H19* and *LIT1* distinguish patients with Beckwith-Wiedemann syndrome with cancer and birth defects. *Am J Hum Genet* 70: 604-11
9. Cooper WN, Luharia A, Evans GA *et al.* (2005) Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 13: 1025-32
10. Blik J, Gicquel C, Maas S *et al.* (2004) Epigenotyping as a tool for the prediction of tumor risk and tumor type in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS). *J Pediatr* 145: 796-9
11. Gaston V, Le Bouc Y, Soupre V *et al.* (2001) Analysis of the methylation status of the *KCNQ1OT* and *H19* genes in leukocyte DNA for the diagnosis and prognosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 9: 409-18
12. McNeil DE, Brown M, Ching A, DeBaun MR (2001) Screening for Wilms tumor and hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndromes: a cost-effective model. *Med Pediatr Oncol* 37: 349-56
13. Scott RH, Walker L, Olsen OE *et al.* (2006) Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child* 91: 995-9
14. Pilia G, Hughes-Benzie RM, MacKenzie A *et al.* (1996) Mutations in *GPC3*, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Behmel overgrowth syndrome. *Nat Genet* 12: 241-7
15. Hughes-Benzie RM, Pilia G, Xuan JY *et al.* (1996) Simpson-Golabi-Behmel syndrome: genotype/phenotype analysis of 18 affected males from 7 unrelated families. *Am J Med Genet* 66: 227-34
16. Neri G, Gurrieri F, Zanni G, Lin A (1998) Clinical and molecular aspects of the Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet* 79: 279-83



17. Li M, Shuman C, Fei YL *et al.* (2001) *GPC3* mutation analysis in a spectrum of patients with overgrowth expands the phenotype of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet* 102: 161-8
18. Veugelers M, Cat BD, Muyldermans SY *et al.* (2000) Mutational analysis of the *GPC3/GPC4* glypican gene cluster on Xq26 in patients with Simpson-Golabi-Behmel syndrome: identification of loss-of-function mutations in the *GPC3* gene. *Hum Mol Genet* 9: 1321-8
19. Verloes A, Massart B, Dehalleux I *et al.* (1995) Clinical overlap of Beckwith-Wiedemann, Perlman and Simpson-Golabi-Behmel syndromes: a diagnostic pitfall. *Clin Genet* 47: 257-62
20. Lapunzina P, Badia I, Galoppo C *et al.* (1998) A patient with Simpson-Golabi-Behmel syndrome and hepatocellular carcinoma. *J Med Genet* 35: 153-6
21. Leck I, Record RG, McKeown T, Edwards JH (1968) The incidence of malformations in Birmingham, England, 1950-1959. *Teratology* 1: 263-80
22. Higurashi M, Iijima K, Sugimoto Y *et al.* (1980) The birth prevalence of malformation syndromes in Tokyo infants: a survey of 14,430 newborn infants. *Am J Med Genet* 6: 189-94
23. Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL *et al.* (1998) Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet* 79: 274-8
24. Niemitz EL, Feinberg AP, Brandenburg SA *et al.* (2005) Children with idiopathic hemihypertrophy and Beckwith-Wiedemann syndrome have different constitutional epigenotypes associated with Wilms tumor. *Am J Hum Genet* 77: 887-91
25. Shuman C, Smith AC, Steele L *et al.* (2006) Constitutional UPD for chromosome 11p15 in individuals with isolated hemihyperplasia is associated with high tumor risk and occurs following assisted reproductive technologies. *Am J Med Genet A* 140: 1497-503
26. Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW *et al.* (1999) Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 32: 196-200
27. Cole TR, Hughes HE (1994) Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet* 31: 20-32
28. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N *et al.* (2002) Haploinsufficiency of *NSD1* causes Sotos syndrome. *Nat Genet* 30: 365-6
29. Wit JM, Beemer FA, Barth PG *et al.* (1985) Cerebral gigantism (Sotos syndrome). Compiled data of 22 cases. Analysis of clinical features, growth and plasma somatomedin. *Eur J Pediatr* 144: 131-40
30. Tatton-Brown K, Rahman N (2004) Clinical features of *NSD1*-positive Sotos syndrome. *Clin Dysmorphol* 13: 199-204
31. Opitz JM, Weaver DW, Reynolds JF Jr (1998) The syndromes of Sotos and Weaver: reports and review. *Am J Med Genet* 79: 294-304
32. Douglas J, Hanks S, Temple IK *et al.* (2003) *NSD1* mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. *Am J Hum Genet* 72: 132-43
33. Rio M, Clech L, Amiel J *et al.* (2003) Spectrum of *NSD1* mutations in Sotos and Weaver syndromes. *J Med Genet* 40: 436-40
34. Gracia Bouthelier R, Lapunzina P (2005) Follow-up and risk of tumors in overgrowth syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18: 1227-35
35. Clayton-Smith J, Kerr B, Brunner H *et al.* (1997) Macrocephaly with *cutis marmorata*, haemangioma and syndactyly—a distinctive overgrowth syndrome. *Clin Dysmorphol* 6: 291-302
36. Turner JT, Cohen MM Jr, Biesecker LG (2004) Reassessment of the Proteus syndrome literature: application of diagnostic criteria to published cases. *Am J Med Genet A* 130: 111-22
37. Gordon PL, Wilroy RS, Lasater OE, Cohen MM (1995) Neoplasms in Proteus syndrome. *Am J Med Genet* 57: 74-8

# **Voie Ras-MAPK et anomalies du développement : syndromes de Noonan, Costello, cardio-facio-cutané et LEOPARD**

N. Hanna, B. Parfait, N. Philip et M. Vidaud

## **Voie Ras-MAPK et anomalies du développement**

L'étude du rôle des gènes de la voie Ras-MAPK dans le développement et l'oncogénèse est menée depuis de nombreuses années. L'activation de la voie Ras-MAPK associée à des mutations somatiques de gènes codant ses effecteurs joue un rôle majeur dans le développement de nombreux cancers chez l'homme (1). Ce n'est que très récemment que des mutations germinales de gènes codant des protéines de la voie Ras-MAPK ont été identifiées dans plusieurs syndromes héréditaires (2). Cette découverte était inattendue compte tenu du rôle majeur joué par la voie Ras-MAPK dans le développement et l'oncogénèse et a permis l'identification d'un mécanisme unificateur, la dérégulation de la voie Ras-MAPK, à l'origine des syndromes neuro-cardio-facio-cutanés (NCFC) qui regroupent : le syndrome de Noonan, le syndrome LEOPARD, le syndrome cardio-facio-cutané, le syndrome de Costello et la neurofibromatose de type 1 (NF1). Dans la suite, l'abréviation NCFC exclut la NF1 dont le phénotype diffère notablement de celui des autres syndromes, traitée au chapitre « Neurofibromatose de type 1 et tumeurs chez l'enfant ».

Il existe, pour les syndromes NCFC, une prédisposition à la survenue de tumeurs. Le spectre des tumeurs est restreint et différent pour chacun des syndromes.

## Aspects cliniques et pathologiques

Les syndromes NCFC sont des syndromes polymalformatifs ayant en commun une dysmorphie faciale caractéristique, une petite taille et des anomalies cardiaques congénitales. Des anomalies cutanées, génitales, ainsi que des retards mentaux sont également parfois présents.

### Syndrome de Noonan (NS ; MIM#163950)

Maladie génétique relativement fréquente (1/2 000 naissances environ), il regroupe un spectre d'affections pléiotrope très variable d'un individu à l'autre, ainsi qu'au sein d'une même famille. Les anomalies les plus typiques sont :

- une dysmorphie faciale caractérisée par un hypertélorisme, un ptosis bilatéral, une orientation anti-mongoloïde des fentes palpébrales, un étage moyen de la face peu développé (hypoplasie malaire, petite racine du nez), un *philtrum* marqué, une implantation postérieure basse des cheveux, des oreilles basses en rotation postérieure, un cou court et large avec parfois un *pterygium colli*. Le phénotype évolue avec l'âge, avec un visage qui s'allonge et devient triangulaire. Le cou s'allonge également et rend le *pterygium colli* parfois plus évident. Les traits deviennent dans l'ensemble plus épais, parfois « pseudo-myopathiques », avec une accentuation des plis ;
- la cardiopathie congénitale, inconstante, prend la forme d'une cardiomyopathie hypertrophique (forme la plus fréquente) ou d'une sténose valvulaire pulmonaire (forme la plus caractéristique). De nombreuses autres cardiopathies peuvent être présentes, notamment de type conotruncal ;
- la petite taille est classique, souvent modérée (environ -2 DS), conséquence d'un retard de croissance post-natal.

Associés à ces critères majeurs, de nombreuses autres particularités peuvent être rencontrées, touchant presque tous les tissus. Il s'agit notamment d'une dysplasie lymphatique, de taches cutanées café au lait, d'une organomégalie, d'une diathèse hémorragique, de malformations de la sphère uro-génitale (cryptorchidie fréquente chez les garçons), de malformations squelettiques (*pectus excavatum* inférieur, *pectus carinatum* supérieur), d'une hydrocéphalie, d'une surdité... Le langage semble être, au sein de la sphère cognitive, le trait le plus souvent déficitaire. Lorsqu'il existe, le déficit cognitif n'empêche habituellement pas une bonne insertion sociale.

Les enfants atteints de syndrome de Noonan sont prédisposés au développement de myélodysplasies : un spectre varié d'anomalies hématologiques a été décrit comme une monocytose isolée transitoire (3, 4), plusieurs cas de leucémies myélomonocytaires juvéniles (JMML) réversibles ou non (5), et des leucémies aigües lymphoïdes (LAL) (6).

D'autres tumeurs ont également été rapportées : rhabdomyosarcome, neuroblastome, carcinome testiculaire, néphroblastome (7), le caractère non fortuit de ces cancers restant à prouver.

## **Syndrome LEOPARD (LS ; MIM#151100)**

Il correspond à un acronyme permettant de regrouper ses principaux signes cliniques : « *Lentiginos, Electrocardiographic conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonic stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, sensorineural Deafness* » (8). Il s'agit d'une maladie génétique rare avec une centaine de cas décrits dans la littérature. Tout comme les patients Noonan, les sujets LEOPARD présentent une dysmorphie faciale, un retard statural proportionné, une cardiopathie congénitale (avec notamment des défauts de conduction électrocardiaque) et des anomalies génitales. La dysmorphie faciale est moins nette que celle rencontrée dans les syndromes de Noonan, de Costello ou CFC et associe un visage triangulaire, un hypertélorisme, un strabisme, un ptosis, un épicanthus, des oreilles bas implantées et un prognathisme. La peau est le siège de macules de couleur marron ou noire, touchant principalement le cuir chevelu, la face, le cou, le haut du tronc, les creux axillaires, les paumes et les plantes ainsi que les organes génitaux. Ces lentiginos multiples ne sont généralement pas présentes à la naissance et apparaissent pendant l'enfance rendant le diagnostic difficile durant les premiers mois de la vie (9). Des taches café au lait peuvent exister (20 % des cas) ainsi que des schwannomes cutanés. Des cas extrêmement rares de tumeurs ont été rapportés chez des patients LEOPARD dont des leucémies aiguës myéloïdes et des neuroblastomes (7, 10).

## **Syndrome cardio-facio-cutané (CFC ; MIM#115150)**

Il s'agit d'une maladie génétique rare avec moins de 200 cas rapportés dans la littérature. Les signes cardinaux de ce syndrome comportent un retard de croissance et une dysmorphie faciale de type Noonan associant des traits épais, une hypoplasie des rebords orbitaires, une constriction bitemporale, une arrête nasale déprimée, des fentes palpébrales anti-mongoloïdes et des oreilles en rotation postérieure à l'hélix épais (11). Une atteinte cardiaque (sténose valvulaire pulmonaire, cardiomyopathie hypertrophique, communication inter-auriculaire et inter-ventriculaire) et un retard mental (95 % des cas) le plus souvent sévère sont également décrits. La présence d'anomalies des tissus dérivant de l'ectoderme (lésions hyperkératosiques, ichtyose généralisée, ulérythème ophriogène et absence de sourcils, cheveux épars, cassants et frisés) est caractéristique du syndrome CFC. Excepté une leucémie aiguë lymphoblastique et un

hépatoblastome rapportés (12, 13), aucune prédisposition tumorale n'a jusqu'à présent été décrite dans ce syndrome.

## Syndrome de Costello (CS ; MIM#218040)

C'est une maladie génétique rare très proche des syndromes de Noonan et CFC sur le plan de la dysmorphie. Cependant, de tous les syndromes liés à une mutation de la voie Ras-MAPK, c'est en réalité le seul entraînant une prédisposition importante au cancer. Il se distingue par une papillomatose péri-orificielle orale, nasale et anale, la présence d'une peau lâche (*cutis laxa*) en particulier au niveau des extrémités, des plis palmaires et plantaires profonds (paumes et plantes capitonées) et une hyperpigmentation cutanée (14). Une coloration cutanée foncée diffuse est fréquente, parfois accompagnée d'un véritable *acanthosis nigricans*.

Les signes cutanés pathognomoniques et en particulier les papillomes n'apparaissent souvent qu'après quelques années d'évolution et il est important de connaître le tableau clinique précoce. L'évolution de la courbe de croissance est caractéristique et se déroule en trois phases. La grossesse est souvent marquée par un *hydramnios*. Les mensurations de naissance sont normales, voire élevées, avec une macrocéphalie relative. Les deux ou trois premières années de vie sont marquées par des difficultés nutritionnelles majeures pouvant conduire à la mise en place d'une alimentation entérale ou parentérale. C'est la phase marasmique, au cours de laquelle on observe une cassure de la courbe staturo-pondérale jusqu'à -5 DS. Par la suite, une reprise pondérale est observée mais un déficit statural sévère persiste.

Il existe une hyperlaxité articulaire, prédominant au niveau des petites articulations. Une malposition des pieds sévère ainsi qu'une attitude des mains en flexion cubitale sont très évocatrices. Tous les patients ont un retard mental qualifié de léger à modéré. Une personnalité sociable et joyeuse est souvent décrite. L'atteinte cardiaque est présente chez plus de la moitié des enfants, nécessitant un suivi cardiologique adapté.

Enfin, le syndrome de Costello est associé avec un haut taux de malignité, le risque tumoral étant estimé à 11 % dès lors qu'une mutation *HRAS* a été identifiée (15). Les tumeurs malignes les plus souvent retrouvées sont les rhabdomyosarcomes puis les neuroblastomes et les cancers vésicaux (16).

## Difficultés diagnostiques

La distinction de ces différentes entités se révèle parfois difficile, particulièrement dans le cas des nouveau-nés et des enfants chez lesquels les critères majeurs de diagnostic ne sont pas évidents. Les cheveux et sourcils épars et la kératose folliculaire sont caractéristiques du syndrome CFC. Le syndrome de

Costello se distingue par des plis palmaires et plantaires profonds, un *cutis laxa*, une hyperpigmentation, une onychodystrophie et la présence de papillomes. Des arythmies cardiaques touchent environ un tiers des patients atteints de Costello alors qu'elles sont rares dans les syndromes de Noonan et CFC. Des troubles sévères de l'alimentation durant l'enfance, un retard de croissance important et un retard mental sévère sont plus fréquents dans les syndromes CFC et de Costello que dans les syndromes de Noonan. La présence de lentigin multiples et d'une surdité constitue des caractéristiques phénotypiques spécifiques du syndrome LEOPARD.

## Aspects génétiques

Sur le plan génétique, les syndromes NCFC sont transmis sur un mode autosomique dominant, avec près de 50 % de cas *de novo*. Ils résultent de mutations germinales hétérozygotes des gènes *PTPN11*, *SOS1*, *HRAS*, *KRAS*, *BRAF*, *CRAF*, *MEK1* et *MEK2* codant des protéines impliquées dans la cascade Ras-MAPK. Ces mutations n'expliquent cependant pas tous les cas de syndromes NCFC (fig. 1), d'autres gènes étant très probablement impliqués dans la survenue de ces syndromes.

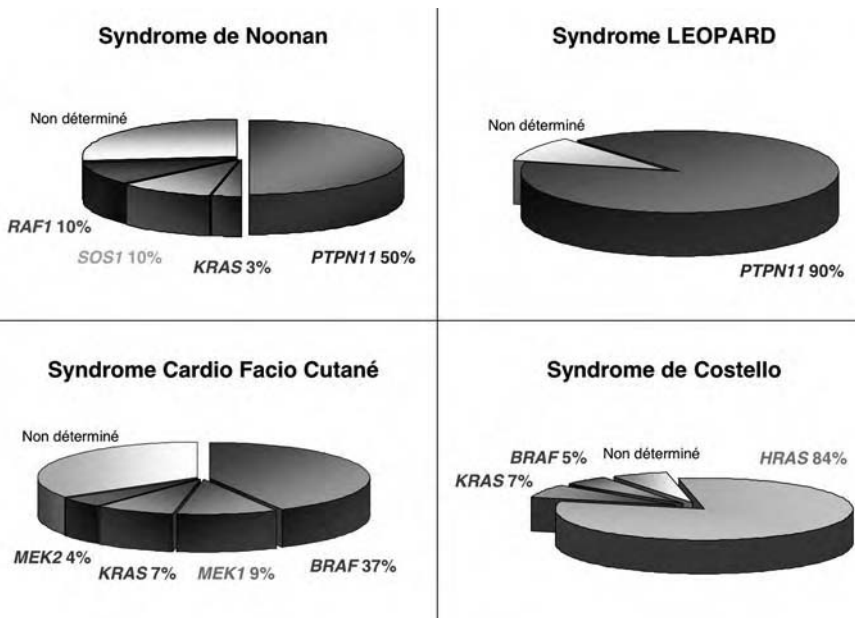


Fig. 1 - Fréquence des gènes impliqués dans les syndromes neuro-cardio-facio-cutanés.

## Syndrome de Noonan

Environ 50 % des cas de syndrome de Noonan sont liés à des mutations du gène *PTPN11*. Il s'agit de mutations qui affectent des résidus permettant de stabiliser la phosphatase SHP2 dans une conformation inactive en absence de substrat (17, 18). Cette distribution suggère que le syndrome de Noonan serait lié à un déplacement de l'équilibre des conformations de SHP2 vers sa forme active. Il a ainsi été montré *in vitro* une augmentation de l'activité phosphatase des mutants SHP2, ainsi qu'une hyperactivation de la voie Ras-MAPK *ex vivo* sous stimulation par l'EGF (19). De même, le modèle murin *Knock-in* exprimant un mutant Noonan de *PTPN11* a permis de reproduire les traits phénotypiques du syndrome de Noonan (20).

Depuis 2006, des mutations hétérozygotes *de novo* des gènes *KRAS* (21-23), *SOS1* (24, 25) puis très récemment *RAF1* (ou *CRAF*) (26, 27) ont été identifiées chez respectivement 3, 10 et 10 % des patients atteints de syndrome de Noonan. Elles induisent globalement une hyperactivation de la voie Ras-MAPK.

## Syndrome LEOPARD

Les patients LEOPARD présentent des mutations de *PTPN11* dans environ 90 % des cas (10, 28). Leur distribution est beaucoup plus restreinte et diffère de celle du syndrome de Noonan : elles sont toutes regroupées au niveau du domaine catalytique phosphotyrosine phosphatase de SHP2. Ces mutants présentent *in vitro* et *ex vivo* une activité phosphatase abaissée ou nulle (29, 30). De plus, ces mutants possèderaient *ex vivo* un effet dominant négatif sur l'activation de la voie Ras-MAPK par des facteurs de croissance (31). Ainsi, la pathogénie des syndromes LEOPARD et de Noonan, aux phénotypes proches, semble paradoxalement différer quant aux conséquences fonctionnelles des mutations du gène *PTPN11* (32).

## Syndrome cardio-facio-cutané

Des mutations de *BRAF* et moins fréquemment de ses effecteurs *MEK1* et *MEK2* ont récemment été identifiées chez des patients atteints de syndrome CFC (33). Il s'agit de mutations faux-sens qui ciblent en majorité le domaine kinase des enzymes, associées à une hyperactivation de la voie Ras-MAPK. Des mutations de *KRAS* ont ensuite été identifiées (21, 22, 34), une hypothèse gain de fonction étant également retenue.

## Syndrome Costello

Des mutations du gène *HRAS* ont été identifiées chez environ 85 % des patients atteints de syndrome de Costello (15, 35-37). Elles affectent dans plus de 90 % des cas le résidu Gly12, situé dans le site de liaison au GDP, et favoriseraient la conformation active de la protéine *HRAS* liée au GTP. Contrairement aux autres syndromes NCFC, ces mutations affectent en grande majorité des résidus également mutés dans des cancers.

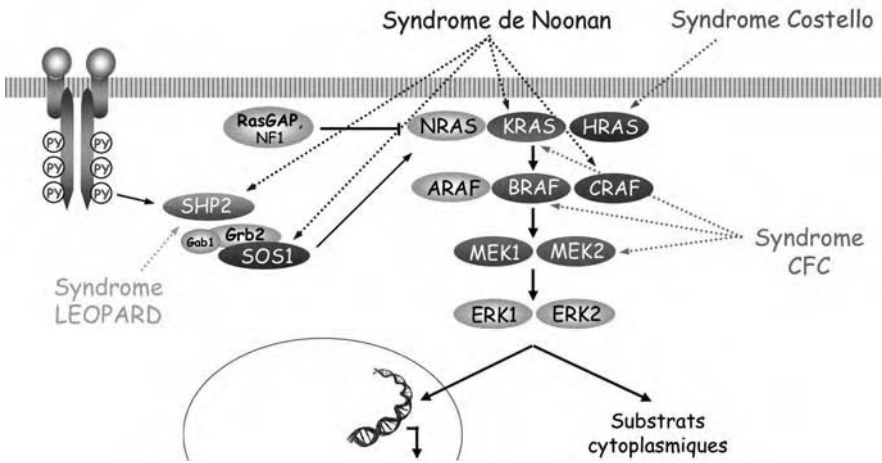
Des mutations hétérozygotes des gènes *KRAS* et *BRAF* ont également été retrouvées chez une faible proportion des patients (22, 38), l'implication de *KRAS* restant à confirmer puisque les deux patients rapportés présentaient un phénotype également compatible avec un syndrome CFC sévère. Cependant, l'association avec un risque tumoral accru est observée uniquement chez les patients Costello porteurs d'une mutation du gène *HRAS*. Une définition moléculaire plutôt que phénotypique semble donc être plus pertinente dans le cas du syndrome de Costello (39, 40).

Il est inattendu que des mutants constitutionnellement actifs des proto-oncogènes *KRAS*, *HRAS* ou *BRAF*, soient relativement bien tolérés chez les patients présentant un syndrome NCFC, avec une prédisposition tumorale inconstante. D'autres étapes d'altérations moléculaires sont vraisemblablement nécessaires pour progresser vers la transformation tumorale, avec de probables gènes de modification modulant les conséquences de ces mutations germinales. Le niveau d'expression de la protéine mutée semble notamment être un élément majeur influençant le potentiel de tumorigenèse (41).

Il est à noter également la découverte récente d'une mutation germinale activatrice du proto-oncogène *NRAS* dans une variante clinique du syndrome ALPS (syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité) (42). Aucune des anomalies développementales caractéristiques des syndromes NCFC n'a été rapportée chez ce patient, illustrant à nouveau l'hétérogénéité fonctionnelle des différentes isoformes de RAS.

L'identification récente de mutations germinales de gènes codant des protéines de la voie Ras-MAPK dans les syndromes NCFC (fig. 2) montre ainsi les implications importantes de cette voie dans le développement. Chacune des mutations de la voie Ras-MAPK, par ses conséquences fonctionnelles et par le niveau de la voie touché, détermine une symptomatologie particulière qui s'inscrit dans le spectre phénotypique de ces syndromes. Cependant, les connaissances des relations préférentielles entre un gène et un phénotype donné restent à affiner.





**Fig. 2** - Mutations constitutionnelles de la voie Ras-MAPK dans les syndromes neuro-cardio-facio-cutanés.

## Références

1. Malumbres M, Barbacid M (2003) RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 3: 459-65
2. Bentires-Alj M, Kontaridis MI, Neel BG (2006) Stops along the RAS pathway in human genetic disease. *Nat Med* 12: 283-5
3. Choong K, Freedman MH, Chitayat D *et al.* (1999) Juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 21: 523-7
4. Silvio F, Carlo L, Elena B *et al.* (2002) Transient abnormal myelopoiesis in Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 24: 763-4
5. Bader-Meunier B, Tchernia G, Miélot F *et al.* (1997) Occurrence of myeloproliferative disorder in patients with Noonan syndrome. *J Pediatr* 130: 885-9
6. Piombo M, Rosanda C, Pasino M *et al.* (1993) Acute lymphoblastic leukemia in Noonan syndrome: report of two cases. *Med Pediatr Oncol* 21: 454-5
7. Merks JH, Caron HN, Hennekam RC (2005) High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet* 134: 132-43
8. Gorlin RJ, Anderson RC, Moller JH (1971) The leopard (multiple lentigines) syndrome revisited. *Laryngoscope* 10: 1674-81
9. Digilio MC, Sarkozy A, de Zorzi A *et al.* (2006) LEOPARD syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. *Am J Med Genet A* 140: 740-6
10. Keren B, Hadchouel A, Saba S *et al.* (2004) PTPN11 mutations in patients with LEOPARD syndrome: a French multicentric experience. *J Med Genet* 41: e117
11. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, *et al.* (2006) The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 43: 833-42
12. Makita Y, Narumi Y, Yoshida M *et al.* (2007) Leukemia in Cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome: a patient with a germline mutation in BRAF proto-oncogene. *J Pediatr Hematol Oncol* 29: 287-90

13. Al-Rahawan MM, Chute DJ, Sol-Church K *et al.* (2007) Hepatoblastoma and heart transplantation in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A* 143: 1481-8
14. Hennekam RC (2003) Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet* 117: 42-8
15. Kerr B, Delrue MA, Sigaudy S *et al.* (2006) Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases. *J Med Genet* 43: 401-5
16. Gripp KW (2005) Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet* 137: 72-7
17. Tartaglia M, Gelb BD (2005) Germ-line and somatic PTPN11 mutations in human disease. *Eur J Med Genet* 48: 81-96
18. Lee WH, Raas-Rotschild A, Miteva MA *et al.* (2005) Noonan syndrome type I with PTPN11 3 bp deletion: structure-function implications. *Proteins* 58: 7-13
19. Fragale A, Tartaglia M, Wu J, Gelb BD (2004) Noonan syndrome-associated SHP2/PTPN11 mutants cause EGF-dependent prolonged GAB1 binding and sustained ERK2/MAPK1 activation. *Hum Mutat* 23: 267-77
20. Araki T, Mohi MG, Ismat FA *et al.* (2004) Mouse model of Noonan syndrome reveals cell type- and gene dosage-dependent effects of Ptpn11 mutation. *Nat Med* 10: 849-57
21. Schubbert S, Zenker M, Rowe SL *et al.* (2006) Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 38: 331-6
22. Zenker M, Lehmann K, Schulz AL *et al.* (2007) Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. *J Med Genet* 44: 131-5
23. Carta C, Pantaleoni F, Bocchinfuso G *et al.* (2006) Germline missense mutations affecting KRAS Isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype. *Am J Hum Gene* 79: 129-35
24. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C *et al.* (2007) Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet* 39: 75-9
25. Roberts AE, Araki T, Swanson KD *et al.* (2007) Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 39: 70-4
26. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y *et al.* (2007) Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 39: 1013-7
27. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA *et al.* (2007) Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 39: 1007-12
28. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC *et al.* (2004) Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 41: e68
29. Hanna N, Montagner A, Lee WH *et al.* (2006) Reduced phosphatase activity of SHP2 in LEOPARD syndrome: consequences for PI3K binding on GAB1. *FEBS Lett* 580: 2477-82
30. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L *et al.* (2006) Diversity and Functional Consequences of Germline and Somatic PTPN11 Mutations in Human Disease. *Am J Hum Genet* 78: 279-90
31. Kontaridis MI, Swanson KD, David FS, *et al.* (2006) PTPN11 (Shp2) mutations in LEOPARD syndrome have dominant negative, not activating, effects. *J Biol Chem* 281: 6785-92
32. Edouard T, Montagner A, Dance M *et al.* (2007) How do Shp2 mutations that oppositely influence its biochemical activity result in syndromes with overlapping symptoms? *Cell Mol Life Sci* 64:1585-90
33. Rodriguez-Viciana P, Tetsu O, Tidyman WE *et al.* (2006) Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. *Science* 311: 1287-90
34. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y *et al.* (2006) Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 38: 294-6
35. Estep AL, Tidyman WE, Teitell MA *et al.* (2006) HRAS mutations in Costello syndrome: detection of constitutional activating mutations in codon 12 and 13 and loss of wild-type allele in malignancy. *Am J Med Genet A* 140: 8-16

36. Gripp KW, Lin AE, Stabley DL *et al.* (2006) HRAS mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation. *Am J Med Genet* 140: 1-7
37. Aoki Y, Niihori T, Kawame H *et al.* (2005) Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 37: 1038-40
38. Rauen KA. (2006) Distinguishing Costello versus cardio-facio-cutaneous syndrome: BRAF mutations in patients with a Costello phenotype. *Am J Med Genet A* 140: 1681-3
39. Nava C, Hanna N, Michot C *et al.* (2007) Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in RAS/MAPK signaling pathway: genotype/phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet* 44: 763-71
40. Gripp KW, Lin AE, Nicholson L *et al.* (2007) Further delineation of the phenotype resulting from BRAF or MEK1 germline mutations helps differentiate cardio-facio-cutaneous syndrome from Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 143: 1472-80
41. Parikh C, Subrahmanyam R, Ren R (2007) Oncogenic NRAS, KRAS, and HRAS exhibit different leukemogenic potentials in mice. *Cancer Res.* 67: 7139-46
42. Oliveira JB, Bidère N, Niemela JE *et al.* (2007) NRAS mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:8953-8

# Maladie des exostoses multiples

L. Legeai-Mallet et V. Cormier-Daire

La maladie des exostoses multiples (MEM) est caractérisée cliniquement par la présence d'exostoses ou ostéochondromes (tumeurs bénignes) se développant principalement au niveau des métaphyses des os longs. Le risque de dégénérescence en chondrosarcome à l'âge adulte est estimé à 5 %.

## Génétique

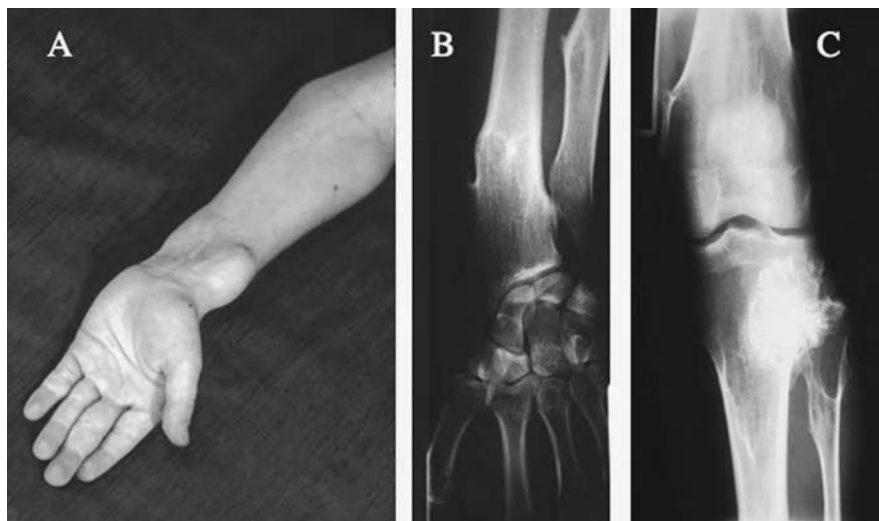
La MEM est transmise sur un mode autosomique dominant avec une pénétrance de 96 % et, le plus souvent, une relative homogénéité intrafamiliale. Il existe une très grande variabilité de sévérité allant de formes se manifestant par quelques exostoses jusqu'à des formes sévères (plus de 80 exostoses) nécessitant une prise en charge orthopédique complexe avec de multiples complications qui peuvent engager le pronostic fonctionnel.

La MEM se caractérise par une hétérogénéité génétique ; les études de liaison ont permis l'identification de 3 loci (*EXT1*, *EXT2* et *EXT3*) localisés respectivement sur les chromosomes 8q, 11p et 19p. Des pertes d'hétérozygotie à un ou plusieurs loci *EXT* associées à la formation de chondrosarcomes confèrent à ces gènes *EXT* une fonction suppresseur de tumeur. Deux des gènes responsables de la maladie, *EXT1* et *EXT2*, ont été identifiés (1, 2). Ils codent pour des protéines ubiquitaires de 746 (*EXT1*) et 718 (*EXT2*) acides aminés, appelées exostosines. *EXT1* code pour une glycosyltransférase impliquée dans l'élongation des chaînes glycaniques des héparanes sulfates, une classe de protéoglycanes impliqués dans le contrôle de la croissance tumorale (3). *EXT2* est également une glycosyltransférase qui, comme *EXT1*, possède deux activités catalytiques, une activité glucuronyltransférase (GlcA-T) et une activité N-acétylglucosaminyltransférase (GlcNAc-T). Des mutations ponctuelles non-sens ou faux-sens, affectant l'un ou l'autre des deux gènes *EXT*, ont été détectées chez plus de 80 % des patients atteints de maladie exostosante (4). La plupart des mutations ayant pour conséquence la production de protéines tronquées, il en a été conclu qu'une haplo-insuffisance d'un des gènes *EXT* était responsable de la formation des exostoses.

Des mutations dans *EXT1* sont identifiées dans environ 65 % des familles et dans *EXT2* dans 25 % des familles. Il est important de mentionner que dans 10 % des familles, aucune mutation n'a été identifiée. De nombreuses études ont suggéré que les formes liées au gène *EXT1* étaient plus exposées au risque de dégénérescence, mais il faut souligner que ces formes sont également les plus fréquentes.

## Présentation clinique

Le diagnostic est généralement fait vers l'âge de 3 ans, et plus tôt dans les formes familiales en raison du dépistage systématique. Les exostoses sont souvent perceptibles à l'examen clinique, en particulier au niveau du tibia et de l'omoplate. Les exostoses augmentent de volume tant que les physes sont fertiles (5). Leur développement cesse à la maturité squelettique et s'accompagne d'une diminution de la hauteur de la coiffe cartilagineuse. Le nombre, la morphologie et le volume des exostoses sont très variables (fig. 1). Les sujets atteints de MEM ont souvent une petite taille et des inégalités de longueur des membres inférieurs.



**Fig. 1** - (A) Aspect clinique d'une exostose. (B) Aspect radiologique d'une exostose sessile. (C) Aspect radiologique d'une exostose pédiculée.

Les patients se plaignent fréquemment de douleurs, il peut exister des limitations de la mobilité articulaire (poignet, hanche, genou, cheville). Les compressions nerveuses et vasculaires doivent être systématiquement recherchées au cours des examens cliniques.

Les exostoses localisées au niveau de la ceinture pelvienne doivent être particulièrement recherchées et sont les localisations préférentielles des dégénérescences.

Dès que le diagnostic est posé chez l'enfant, une surveillance clinique annuelle est mise en place, conduisant éventuellement, en fonction de la localisation et de la symptomatologie douloureuse, à une intervention, mais ces indications doivent être limitées.

La surveillance doit être poursuivie chez l'adulte en raison du risque de dégénérescence ; l'apparition de phénomènes algiques doit faire évoquer la possibilité d'une transformation maligne de l'exostose.

## Transformation maligne des exostoses

La complication majeure à l'âge adulte est la transformation maligne d'une exostose en chondrosarcome. L'incidence varie selon les auteurs (de 0,5 à 25 %) et est actuellement estimée à 5 % (6, 7). Le diagnostic de dégénérescence doit être évoqué devant une augmentation de volume, la survenue de phénomènes douloureux, une compression nerveuse et vasculaire. Une surveillance radiologique régulière est nécessaire ; les localisations préférentielles des dégénérescences sont les ceintures scapulaire et pelvienne. L'IRM peut être utile ; la biopsie n'est pas indiquée. Il s'agit habituellement de chondrosarcomes de stade I, d'évolution lente, de bon pronostic (taux de guérison 90-95 %) sous réserve d'un traitement précoce avec une résection élargie (8).

## Conclusion

La maladie des exostoses multiples est une maladie évolutive de l'enfant et de l'adulte, caractérisée, chez l'enfant, par le développement des exostoses jusqu'à la fin de la croissance et, chez l'adulte, par le risque de dégénérescence. Une surveillance régulière est nécessaire, en consultation dans un service d'orthopédie spécialisé (annuelle chez l'enfant et tous les deux ans chez l'adulte).

## Références

1. Ahn J, Ludecke HJ, Lindow S *et al.* (1995) Cloning of the putative tumour suppressor gene for hereditary multiple exostoses (*EXT1*) *Nat Genet* 11: 137-43
2. Stickens D, Clines G, Burbee D *et al.* (1996) The *EXT2* multiple exostoses gene defines a family of putative tumour suppressor genes. *Nat Genet* 14: 25-32
3. McCormick G, Leduc Y, Martindale D *et al.* (1998) The putative tumour suppressor *EXT1* alters the expression of cell-surface heparan sulfate. *Nat Genet* 19: 158-61

4. Francannet C, Cohen-Tanugi A, LeMerrer M *et al.* (2001) Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. *J Med Genet* 38: 430-4
5. Wicklund CL, Pauli RM, Johnston D, Hecht JT (1995) Natural history study of hereditary study of multiple exostoses. *Am J Med Genet* 55: 43-6
6. Garrison RC, Unni KK, McLeod RA *et al.* (1982) Chondrosarcoma arising in osteochondrosarcoma. *Cancer* 49: 1890-7
7. Porter DE, Lonie L, Fraser M *et al.* (2004) Severity of disease and risk of malignant change in hereditary multiple exostoses. A genotype-phenotype study. *J Bone Joint Surg Br* 86: 1041-6
8. Schaison F, Anract P, Coste F *et al.* (1999) Chondrosarcoma secondary to multiple cartilage diseases. Study of 29 clinical cases and review of the literature. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 85: 834-45

***Les anomalies de la réparation de l'ADN  
avec ou sans déficit immunitaire***



# Ataxie-télangiectasie et syndromes apparentés

D. Stoppa-Lyonnet, M. Debré, R. Micol, L. Ben Slama,  
J. Couturier et M.-H. Stern

L'ataxie-télangiectasie (A-T) est une maladie génétique rare présentant des manifestations multiples que l'on peut résumer sur le plan clinique : par une ataxie cérébelleuse, des télangiectasies cutanéomuqueuses, un déficit immunitaire et un risque élevé de cancer ; sur le plan biologique : par une instabilité chromosomique avec des réarrangements spécifiques lymphocytaires. La maladie a été individualisée en 1941 par un médecin belge, le Docteur Denise Louis-Bar, à laquelle nous devons la première description de la maladie. C'est une maladie complexe dont le tableau incomplet dans les premières années de vie rend le diagnostic souvent difficile. L'identification du gène *ATM* (*ataxia-telangiectasia mutated*), en 1995, a constitué une avancée considérable dans les possibilités diagnostiques et la compréhension de la physiopathologie de la maladie (1). Les perspectives thérapeutiques restent aujourd'hui encore limitées. Nous décrivons les caractéristiques cliniques, biologiques et moléculaires de l'A-T ainsi que celles de deux pathologies proches qui ont en commun ses anomalies cytogénétiques : *A-T like disorder* (ATLD) et syndrome de Nijmegen. Nous évoquerons les diagnostics différentiels de ces pathologies.

## Génétique et épidémiologie de l'ataxie-télangiectasie

L'A-T est une maladie génétique transmise selon le mode récessif. Le sex-ratio est de 1. L'estimation de l'incidence est comprise entre 1/40 000 et 1/300 000, selon les modalités de calcul (2). Une incidence de l'ordre de 1/150 000 en Europe est une estimation vraisemblable si on prend en compte la fréquence

des hétérozygotes en Grande-Bretagne, estimée à 1/200<sup>1</sup>. Cette valeur est cohérente avec le nombre de diagnostics moléculaires positifs réalisés en France annuellement : 8 à 10 (pour 800 000 naissances). L'incidence de la maladie est probablement plus importante dans les pays présentant un taux élevé de consanguinité.

Le gène *ATM* a été localisé sur le bras long du chromosome 11 (11q22.3) par liaison génétique dans des familles à cas multiples (3) puis identifié par clonage positionnel (1). C'est un gène de grande taille dont les mutations sont très nombreuses (cf. infra : Pathologie moléculaire et conseil génétique). Il code pour une protéine kinase qui a un rôle clé dans la réponse cellulaire aux cassures double brin de l'ADN. Les protéines cibles, identifiées aujourd'hui, sont des protéines des points de contrôle du cycle cellulaire (G1-S, S et G2-M) et en particulier la protéine P53 ; ce sont aussi des protéines de réparation de l'ADN et en particulier le complexe protéique MRN : MRE11A (MRE11), NBN (NBS1 ou nibrine), RAD50. L'implication d' *ATM* dans les points de contrôle du cycle cellulaire est à la base d'un des tests diagnostiques de la pathologie : après irradiation, les cellules arrêtent normalement de répliquer leur ADN alors que les cellules déficientes en *ATM* continuent le processus (phénomène RDS : *radioresistant DNA synthesis*).

## Présentation clinique

Le syndrome cérébelleux est un signe quasi constant. Il est caractérisé par une ataxie apparaissant progressivement à partir de l'âge de 18 mois, en général après l'acquisition de la marche, et conduisant à une perte de l'autonomie de la marche vers l'âge de 10 ans. L'atrophie cérébelleuse est visible à l'IRM ; celle-ci est dans presque tous les cas présente à l'âge de 10 ans. Les autres signes neurologiques, d'apparition progressive, sont un tremblement intentionnel, une apraxie oculo-motrice, une dystonie, une dysarthrie, une choréoathétose. Il existe des formes atténuées avec une évolution retardée et lente. Ces formes sont associées à certaines mutations. Il n'y a pas de retard mental. Notons cependant un variant rare, l'A-T Fresno. Il s'agit d'enfants présentant le phénotype A-T ainsi qu'une microcéphalie et un retard mental (4). Ces enfants sont porteurs des mêmes mutations *ATM* rapportées dans la forme classique de la maladie.

---

<sup>1</sup> Pour une fréquence des hétérozygotes de l'ordre de 1/200 (estimations à partir d'études ayant examiné la fréquence des mutations *ATM* à l'état hétérozygote chez des femmes atteintes de cancer du sein et chez leurs témoins, indemnes et non apparentés), la fréquence attendue de la maladie est de 1/160 000. En effet, la fréquence de la maladie est le carré de la fréquence génique (mutation inactivatrice du gène *ATM*), la fréquence génique étant diminuée de moitié par rapport à celle des hétérozygotes :  $(1/200 \times 1/2)^2$ . Cette estimation repose sur l'hypothèse que tous les homozygotes survivent.

Les télangiectasies sont des dilatations de petits vaisseaux, localisées sur la conjonctive oculaire, les paupières, les oreilles, les plis du coude et les creux poplités. Elles sont quasi constantes, mais peuvent être absentes au moment du diagnostic, apparaissant progressivement, en général à partir de l'âge de 5 ans.

Le déficit immunitaire clinique est très fréquent. Il est présent chez 50 à 70 % des patients. Ils présentent des infections bactériennes récurrentes de la sphère ORL (sinusites, otites) et des pneumopathies. Les infections opportunistes sont rares. Dans 15 à 20 % des cas, des perfusions d'immunoglobulines sont nécessaires. Le déficit immunitaire ne s'aggrave pas avec le temps. Cependant, une pathologie pulmonaire s'installe de façon progressive, résultant probablement de causes multiples, toutes encore non élucidées (infections bactériennes répétées, fausses routes, dilatations des bronches, pneumothorax, agents infectieux non identifiés...). C'est une des causes de décès des patients.

Il existe fréquemment un retard de croissance modéré (-2 DS), rapporté à un déficit en IGF1 et aux infections répétées. Enfin, il peut apparaître des signes de vieillissement précoce : blanchiment des cheveux, lentigines, aménorrhée précoce. Il existe une infertilité. Aucun des patients A-T identifiés en France n'a eu d'enfant (5, 6, Micol *et al.* en préparation).

## Caractéristiques biologiques

L'immunité cellulaire apparaît altérée chez la plupart des patients, alors que le déficit humoral est inconstant. Il existe une lymphopénie dans 70 % des cas (lymphocytes T CD4 et CD8, lymphocytes B). Le taux sérique des IgG4, IgA et IgG2 est diminué dans 65, 63 et 48 % des cas (7).

L'élévation du taux sérique d'alphafoetoprotéine (AFP) est un excellent marqueur de l'A-T. Son élévation est quasi constante (> 95 % des cas) (5). Il est cependant physiologiquement élevé avant l'âge de 2 ans et a donc moins de valeur diagnostique chez le très jeune enfant. Le taux augmente progressivement avec l'âge ; il peut être augmenté d'un facteur 100 à l'âge adulte. Le mécanisme sous-jacent de cette élévation n'est pas connu.

L'examen cytogénétique réalisé à partir des lymphocytes circulants est un élément essentiel du diagnostic. Il est anormal dans plus de 90 % des cas. On observe une augmentation spontanée non spécifique du taux de cassures chromosomiques, des raccourcissements des télomères, mais surtout, au niveau lymphocytaire, un taux élevé de remaniements illégitimes entre les gènes de la superfamille des immunoglobulines (8, 9). Ces remaniements impliquent dans la majorité des cas les régions : 7p14, 7q35, 14q11 et 14q32 et, plus rarement, les régions 2p12 et 22q11. Les remaniements les plus fréquents sont des inversions du 7, des translocations impliquant les chromosomes 7 et 14, ou les deux chromosomes 14. Au moins 4 % des métaphases contiennent l'un de ces remaniements. L'analyse d'un minimum de 50 métaphases est nécessaire avant de rendre un résultat.

En résumé, les éléments orientant vers le diagnostic d'A-T sont : une ataxie, des télangiectasies, un déficit immunitaire clinique et/ou biologique, un taux sérique élevé d'AFP, un caryotype caractéristique. Les médecins suspectant la maladie sont les neuropédiatres et les immuno-hématopédiatres, dans la plupart des cas. Il existe en 2008 un délai de deux ans entre le premier symptôme et l'établissement du diagnostic pour un premier enfant atteint dans une fratrie (Micol *et al.* en préparation).

## Ataxie-télangiectasie et cancers

Les enfants atteints ont un risque de 10 à 15 % de développer avant l'âge de 20 ans une maladie hématologique : lymphome B, maladie de Hodgkin, et surtout, leucémies aiguës s'apparentant à la leucémie prolymphocytaire T (LPL-T). Il s'agit d'une leucémie exceptionnelle survenant préférentiellement chez l'adulte de plus de 60 ans et chez l'enfant atteint d'A-T.

Les patients A-T présentent dans 10 % des cas une expansion T clonale porteuse d'un remaniement unique, t(14;14), inv(14), t(X;14), impliquant toujours la bande 14q11 (locus TCRA) : les autres bandes impliquées correspondent aux oncogènes *TCL1A* en 14q32 et *MTCP1* en Xq28 (10, 11). Ces expansions clonales sont souvent latentes pendant de nombreuses années ; elles ne sont pas toujours indicatrices d'une maladie hématologique proliférative future. Des remaniements additionnels sont contemporains du passage au stade leucémique : i(8q), del(13q), del(22q). Il n'y a, par ailleurs, pas de lien évident entre l'importance du déficit immunitaire et le risque d'hémopathie.

Après l'âge de 20 ans, persiste le risque d'hémopathie et apparaît le risque de carcinome, en particulier de localisation thyroïdienne et mammaire. Il existe aussi un risque de tumeurs cérébrales. Environ 35 % des patients A-T développent au cours de leur vie une lésion tumorale (5, 12).

Les patients présentent une radio- et une chimio-sensibilité très importante à certains radiomimétiques imposant de réduire les doses d'un facteur 3. Dans de rares cas (moins de 4 %), une hémopathie survient avant l'âge de 5 ans, âge auquel le diagnostic d'A-T n'est pas toujours établi. Il est important de rechercher à titre systématique avant le traitement d'un enfant atteint d'une hémopathie des signes neurologiques discrets et, en cas de suspicion d'A-T, les signes biologiques caractéristiques.

## Pathologie moléculaire et conseil génétique

Le gène *ATM* est un gène de grande taille, 150 kilobases (kb), comportant 66 exons, dont 62 sont codants. Il code pour une protéine de 350 kDa de 3 056 acides aminés, d'expression ubiquitaire et de localisation nucléaire. Il

s'agit d'une sérine/thréonine kinase appartenant à la famille des *phosphatidylinositol-3-kinase-like* (13, 14).

Les mutations à l'origine de l'A-T sont des mutations inactivatrices. Plus d'une centaine de mutations différentes ont été rapportées dans la base de mutations du gène *ATM* (<http://chromium.liacs.nl/LOVD2/home.php>). Il y a peu de mutations fondatrices, fréquentes dans certaines populations et orientant par là l'analyse moléculaire. Dans la forme typique de la maladie, il s'agit de mutations introduisant un codon *stop*, que ce soit des mutations ponctuelles ou de quelques nucléotides ou des délétions de grande taille du gène. Il peut s'agir aussi de mutations faux-sens, substituant un acide aminé à un autre, souvent localisées dans le domaine PI3-kinase. Le plus souvent, l'enfant est porteur de deux mutations différentes (hétérozygote composite au locus *ATM*), sauf en cas de consanguinité des parents. Les rares formes atténuées de la maladie, caractérisées essentiellement par un début retardé et un ralentissement du processus neurodégénératif, sont le fait de certaines mutations d'épissage ou des mutations faux-sens associées à la présence d'une faible quantité de protéine fonctionnelle : c.7271T>G/p.Gly2424Val ; IVS10-6T>G ; c.7875T\_7876delTGinsGC ; IVS40+1126A>G/p.5762ins137 ; IVS7+5G>A/p. Arg111\_Glu166del55insLys. Ces mutations peuvent être associées sur l'autre allèle à une mutation inactivatrice ou à une mutation « atténuée ». La persistance d'une activité protéique résiduelle de 4 % suffit à l'obtention d'un phénotype atténué (15).

L'étude du gène *ATM* est difficile, du fait de la grande diversité des mutations et de leur dispersion sur une séquence codante de grande taille, et aussi du fait de l'identification, dans un certain nombre de cas, de variants de signification biologique inconnue (*unknown variants*, UV). En France, l'approche retenue est un séquençage direct des 62 exons codants, pour la recherche des mutations ponctuelles, et une technique de PCR semi-quantitative pour la recherche de grandes délétions. La sensibilité de détection de mutation est estimée à 90 %. Lorsqu'un UV est identifié, des analyses complémentaires sont nécessaires : étude des ARNm à la recherche d'une anomalie d'épissage, analyse de la phosphorylation de protéines cibles d'ATM après irradiation cellulaire, voire reconstitution par mutagenèse dirigée de l'UV et analyse de la perte de contrôle de l'entrée en phase S après irradiation (RDS).

L'homogénéisation des conditions de PCR, la mise en batterie des amorces d'amplification permettent de rendre, si nécessaire, un diagnostic en quelques jours. Ceci est particulièrement utile lorsqu'une femme est enceinte alors que le diagnostic d'A-T est suspecté chez un premier enfant. La caractérisation rapide des mutations permet de proposer un diagnostic prénatal (DPN) et une interruption médicale de grossesse (IMG) si le fœtus est atteint.

Un DPN n'est pas proposé aujourd'hui pour un couple dont un seul est porteur à l'état hétérozygote d'une mutation *ATM* (frère ou sœur d'un enfant atteint, frère ou sœur du père ou de la mère d'un enfant atteint). En effet, il faudrait cribler l'ensemble du gène *ATM* chez le conjoint, ce qui représente un travail important. On prend de plus le risque d'identifier un UV, source d'anxiété, voire pouvant conduire à une IMG non justifiée. Rappelons que le

risque d'avoir un enfant atteint pour un couple dont un membre est porteur à l'état hétérozygote est très faible, de l'ordre de 1/800, sous réserve que les conjoints ne soient pas apparentés, ou qu'il n'y ait pas dans la famille de l'un et l'autre un enfant A-T.

## Prise en charge

L'A-T est une maladie invalidante, chronique et grave. L'espérance de vie moyenne des patients est d'une vingtaine d'années. La prise en charge n'est aujourd'hui que symptomatique : kinésithérapie, psychomotricité, psychothérapie, antibiothérapie, perfusion d'immunoglobulines. En cas de pathologie tumorale, chimiothérapie et radiothérapie doivent être adaptées. Des essais cliniques reposant sur la lutte contre le stress oxydatif pourraient être bientôt mis en place (16). De plus, la corrélation entre formes atténuées et persistance d'une faible activité ATM résiduelle autorise le développement d'essais thérapeutiques fondés sur la réinitiation de la traduction d'allèles, sièges d'une mutation *stop* (sans décalage du cadre de lecture). Un premier essai *in vitro* est encourageant (17). Les essais cliniques nécessiteront la participation d'un grand nombre d'enfants et, par là, la mobilisation de l'ensemble des équipes les prenant en charge à travers le monde. C'est l'une des raisons qui a conduit le CEREDIH (CEntre de REfÉrence des Déficits Immunitaires HéRéditaires) à enregistrer les cas de patients A-T. En 2008, 242 enfants ont été recensés en France, dont 133 sont décédés ou perdus de vue, et 109 suivis dans différents services hospitaliers (Micol *et al.* en préparation).

## A-T like disorder : ATLD

De rares enfants et adultes jeunes présentent les signes neurologiques de l'A-T, sans télangiectasies ni déficit immunitaire. Les taux sériques d'immunoglobulines sont normaux ainsi que le taux d'AFP. En revanche, ces enfants présentent l'instabilité chromosomique observée dans l'A-T, avec les réarrangements spécifiques au niveau des lymphocytes. Il existe *in vitro* une radiosensibilité cellulaire avec une absence d'arrêt en phase S. L'existence de familles réunissant plusieurs cas dans la même fratrie et, par là, compatible avec un mode de transmission récessif, a permis la localisation du gène responsable en 11q21, proche du gène *ATM*, puis son identification (18). Il s'agit du gène *MRE11A*, gène codant une nucléase et appartenant au complexe MRN. Deux de ces protéines, *MRE11A* et *NBS1* (ou *NBN*) sont des cibles de phosphorylation d'*ATM*. Le complexe MRN intervient à la fois en amont, sur l'activation d'*ATM*, et en aval, en étant nécessaire à la phosphorylation de certaines cibles d'*ATM*. Les mutations *MRE11A* sont des mutations inactivatrices, probablement hypomorphes, c'est-à-dire dont le produit protéique conserve une activité résiduelle.

L'inactivation complète de *MRE11A*, létale chez la souris, vient confirmer cette hypothèse. Moins de 20 patients ont été rapportés jusqu'à maintenant dans la littérature. Aucun cas de cancer n'a été rapporté (19). Du fait du manque de recul, on ne peut aujourd'hui retenir qu'il n'y a pas de risque tumoral.

## Syndrome de Nijmegen

Le syndrome de Nijmegen est une pathologie exceptionnelle caractérisée par un syndrome dysmorphique avec microcéphalie et visage en tête d'oiseau, un retard de croissance, un déficit immunitaire clinique et biologique analogue à celui de l'A-T et un risque important d'hémopathies. Il n'y a pas de signes neurologiques ni de télangiectasies ; le taux sérique d'AFP est normal. En revanche, les anomalies chromosomiques sont les mêmes que celle de l'A-T et sont associées à une radiosensibilité cellulaire. Il existe également une radiosensibilité clinique nécessitant l'adaptation des traitements antitumoraux (20).

L'existence de plusieurs cas dans des fratries a permis l'identification du gène responsable par clonage positionnel : *NBN* (anciennement *NBS1*) localisé en 8q21 (21, 22). Il s'agit de mutations inactivatrices, mais hypomorphes. C'est une pathologie exceptionnelle dont seulement quelques cas ont été rapportés en France. En revanche, une centaine de cas a été rapportée en Europe centrale. Ceci est lié à une mutation, c.657del5, relativement fréquente. Cette mutation représente 90 % des mutations identifiées jusque-là chez les patients présentant un syndrome de Nijmegen.

## Pathologies frontières, discussion

Nous avons présenté trois maladies liées à des mutations de gènes intervenant dans la même voie de réponse cellulaire aux cassures double brin de l'ADN. Ces trois maladies sont associées aux réarrangements chromosomiques impliquant les gènes de la superfamille des immunoglobulines. L'A-T, dans sa forme typique, réunit les signes cliniques de l'ATLD et du syndrome de Nijmegen, en dehors du syndrome dysmorphique du syndrome de Nijmegen, et de l'absence de l'élévation du taux sérique d'AFP dans les deux autres syndromes (tableau I).

Il y a, par ailleurs, d'autres pathologies ayant certaines manifestations cliniques de l'A-T, sans en avoir les caractéristiques cytogénétiques. Citons les apraxies oculo-motrices de type 1 et 2, dont les gènes responsables, *APTX* et *SETX*, sont impliqués dans la réparation des cassures simple-brin de l'ADN, et peut-être la réparation des ARN (*SETX* code pour une ARN hélicase). Les signes cliniques sont dominés par les signes neurologiques ; aucune augmentation du risque de cancer n'a été mise en évidence jusque-là. Citons aussi certains déficits immunitaires combinés dont les gènes sont impliqués dans la

**Tableau I** – Récapitulatif des signes cliniques et biologiques des principales pathologies présentant un défaut de réparation de l'ADN à révélation pédiatrique (la maladie de Fanconi et le syndrome de Seckel ne sont pas rapportés).

Pathologies	Gène, homonymes (protéine)	Signes neurologiques	Télangiectasies	Déficit immunitaire	Risque cancers	Anomalies développement	Taux sérique AFP	Caryotype
Ataxie-télangiectasie	<i>ATM</i> (ATM)	+	+	+	+	- sauf A-T Fresno	Élevé	Réarrangements spécifiques Chr 7 et 14
AT-like disorder	<i>MRE11A, MRE11</i> (MRE11A)	+	-	-	?	-	Normal	Réarrangements spécifiques Chr 7 et 14
Syndrome de Nijmegen	<i>NBN, NBS1</i> (NBN, NBS1)	-	-	+	+	microcéphalie, retard croissance	Normal	Réarrangements spécifiques Chr 7 et 14
Ligase 4 syndrome	<i>Ligase 4</i> (Ligase 4)	-	-	+	+	microcéphalie, retard croissance	Normal	?
RS-SCID, Artemis	<i>Artemis, DCLRE1C</i> (Artemis, DCLRE1C)	-	-	+ sévère absence ganglions lymphatiques	?	-	Normal	?
RS-SCID, Cernunnos	<i>NHEJ1, XLF</i> (NHEJ1, Cernunnos)	-	-	+ sévère absence ganglions lymphatiques	?	microcéphalie, retard croissance	Normal	?
Bloom	<i>BLM</i> (BLM)	-	- érythème visage	+	+	microcéphalie, retard croissance	Normal	Taux élevé échange chromatides sœurs
Apraxie oculomotrice 1	<i>APTX1</i> (APTX, aprataxine)	+	-	-	-	-	Normal	Normal
Apraxie oculomotrice 2	<i>SETX</i> (SETX, senataxine)	+, retardé	-	-	?	-	Élevé, modérément	Normal



réparation des cassures double brin de l'ADN par le NHEJ (*non homologous end joining*) : déficit en ligase 4, RS-SCID (*radiosensitive-severe combined immune deficiency*), avec ou sans microcéphalie, impliquant respectivement les gènes *DCLRE1C* (*Artemis*) et *NHEJ1* (*Cernunnos*). Ces enfants présentent un déficit immunitaire plus ou moins important, et un risque d'hémopathies dont l'importance est difficile à estimer compte tenu du très petit nombre de patients rapportés. Les enfants ayant un déficit en ligase 4, ainsi que ceux ayant un déficit en la protéine Cernunnos, présentent une microcéphalie avec un syndrome dysmorphique. Le tableau clinique apparaît assez proche du syndrome de Nijmegen (23). Enfin, on peut rapprocher de ces pathologies le syndrome de Bloom, affection exceptionnelle dont l'incidence est estimée à 1/1 000 000 en Europe, caractérisée aussi par un retard important de croissance, une microcéphalie, et un risque élevé de cancers dont les localisations sont nombreuses (hémopathie, sarcome, tumeur de Wilms, médulloblastome dans l'enfance ; carcinomes du côlon, de l'œsophage, de l'estomac, chez l'adulte jeune). Le gène responsable, *BLM*, est une hélicase impliquée dans la réparation des fourches de recombinaison.

Le diagnostic différentiel entre ces différents syndromes repose essentiellement sur les examens cytogénétiques et sur l'analyse en *western blot* d'extraits protéiques cellulaires avec des anticorps spécifiques (15). Les connaissances plus fines des mécanismes d'action de ces différentes protéines et l'analyse comparative de leur inactivation dans des pathologies humaines permettront de comprendre la diversité phénotypique de ces maladies dont les gènes sont impliqués dans les différentes voies de réparation de l'ADN.

Ces pathologies exceptionnelles de l'enfant sont plus que des maladies modèles. Leur étude a éclairé récemment le champ de recherche des prédispositions aux cancers de l'adulte. L'étude de l'incidence des cancers dans les familles d'enfants A-T a permis de mettre en évidence l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses à l'état hétérozygote d'une mutation du gène *ATM* (24). La connaissance de ces pathologies a également permis d'impliquer le gène *ATM* dans le développement de cancers de l'adulte, en particulier dans certaines hémopathies (lymphomes B du manteau, leucémies lymphoïdes chroniques B, leucémies prolymphocytaires T) où l'inactivation somatique d'*ATM* est un événement déterminant de la transformation leucémique. De nouvelles connaissances sont attendues de l'étude de ces pathologies exceptionnelles.

## Références

1. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S *et al.* (1995) A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 268: 1749-53
2. Swift M, Morrell D, Cromartie E *et al.* (1986) The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet* 39: 573-83

3. Gatti RA, Berkel I, Boder E *et al.* (1988) Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 336: 577-80
4. Curry CJ, O'Lague P, Tsai J *et al.* (1989) AT-Fresno: a phenotype linking ataxia-telangiectasia with the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Hum Genet* 45: 270-5
5. Chun HH, Gatti RA (2004) Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair (Amst)* 3: 1187-96
6. Survey of A-T Families (2006) [http://www.atcp.org/Survey/fam\\_survey.htm](http://www.atcp.org/Survey/fam_survey.htm)
7. Nowak-Węgrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA *et al.* (2004) Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 144: 505-11
8. Aurias A (1981) Cytogenetic analysis of 21 cases of ataxia telangiectasia. *J Genet Hum* 29: 235-47
9. Aurias A, Dutrillaux B (1986) Probable involvement of immunoglobulin superfamily genes in most recurrent chromosomal rearrangements from ataxia telangiectasia. *Hum Genet* 72: 210-4
10. Stern MH, Soulier J, Rosenzweig M *et al.* (1993) *MTCP-1*: a novel gene on the human chromosome Xq28 translocated to the T cell receptor alpha/delta locus in mature T cell proliferations. *Oncogene* 8: 2475-83
11. Virgilio L, Isobe M, Narducci MG *et al.* (1993) Chromosome walking on the *TCL1* locus involved in T-cell neoplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 9275-9
12. Byrd PJ, McConville CM, Cooper P *et al.* (1996) Mutations revealed by sequencing the 5' half of the gene for ataxia telangiectasia. *Hum Mol Genet* 5: 145-9
13. Shiloh Y (2003) ATM and related protein kinases: safeguarding genome integrity. *Nat Rev Cancer* 3: 155-68
14. Lavin MF (2007) ATM and the Mre11 complex combine to recognize and signal DNA double-strand breaks. *Oncogene* 26: 7749-58
15. Taylor AM, Byrd PJ (2005) Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *J Clin Pathol* 58: 1009-15
16. Lavin MF, Gueven N, Bottle S, Gatti RA (2007) Current and potential therapeutic strategies for the treatment of ataxia-telangiectasia. *Br Med Bull* 81-82: 129-47
17. Lai CH, Chun HH, Nahas SA *et al.* (2004) Correction of *ATM* gene function by aminoglycoside-induced read-through of premature termination codons. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 15676-81
18. Stewart GS, Maser RS, Stankovic T *et al.* (1999) The DNA double-strand break repair gene *hMRE11* is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell* 99: 577-87
19. Fernet M, Gribaa M, Salih MA *et al.* (2005) Identification and functional consequences of a novel *MRE11* mutation affecting 10 Saudi Arabian patients with the ataxia telangiectasia-like disorder. *Hum Mol Genet* 14: 307-18
20. Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM *et al.* (1981) A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand* 70: 557-64
21. Carney JP, Maser RS, Olivares H *et al.* (1998) The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response. *Cell* 93: 477-86
22. Varon R, Vissinga C, Platzer M *et al.* (1998) Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell* 93: 467-76
23. O'Driscoll M, Gennery AR, Seidel J *et al.* (2004) An overview of three new disorders associated with genetic instability: *LIG4* syndrome, *RS-SCID* and *ATR-Seckel* syndrome. *DNA Repair (Amst)* 3: 1227-35
24. Andrieu N, Cavaciuti E, Lauge A *et al.* (2005) Ataxia-Telangiectasia genes and breast cancer risk in a French family study. *J Dairy Res* 72: 73-8

# Anémie de Fanconi

T. Leblanc et J. Soulier

L'anémie de Fanconi (AF) est une maladie constitutionnelle rare et hétérogène sur le plan clinique et génétique, à transmission autosomique récessive dans l'immense majorité des cas. Les sujets atteints présentent un syndrome malformatif variable et parfois absent, une pancytopenie d'apparition progressive et une forte prédisposition au cancer (1, 2). La perception de la gravité clinique a longtemps été dominée par le risque d'évolution vers une aplasie médullaire sévère et, plus rarement, vers une leucémie aiguë. Une meilleure prise en charge globale et l'amélioration des résultats de l'allogreffe qui ont permis une survie prolongée des patients, et l'identification par ailleurs de sous-groupes particuliers de patients, authentifiés par la découverte de nouveaux gènes Fanconi, ont permis de mieux décrire le risque spécifique de cancer associé à cette maladie, qui est variable selon le groupe FA en cause, et font maintenant classer l'AF dans le groupe des syndromes familiaux de cancers.

## Phénotype clinique

Les principaux signes cliniques sont : un retard de croissance intra-utérin et une petite taille, le plus souvent à -2DS mais parfois plus sévère ; un faciès particulier ; des anomalies de la colonne radiale ; des taches cutanées, café au lait ou achromiques (qui apparaissent au cours du temps) associées à une mélanodermie. De très nombreuses malformations sont rapportées (tableau I). Le développement intellectuel est le plus souvent normal. Les cytopénies apparaissent en moyenne vers l'âge de 7 ans et plus de 90 % des patients évoluent vers une aplasie médullaire avant l'âge de 20 ans. L'hémogramme peut être totalement normal les premières années de vie et le rester à l'âge adulte chez les patients avec réversion hématopoïétique.

**Tableau I** - Manifestations extrahématologiques de l'anémie de Fanconi (1).

Retard staturo-pondéral	Hypotrophie à la naissance. Retard statural pratiquement constant mais le plus souvent modéré.
Peau	Hyperpigmentation, mélanodermie. Taches café au lait. Zones localisées d'hypopigmentation.
Tête et cou	Dysmorphie faciale : visage fin, triangulaire, microphthalmie et pseudo-hypertélorisme. Microcéphalie, hydrocéphalie, cou court.
Membres supérieurs	Pouces : absents, hypoplasiques, surnuméraires, bifides, rudimentaires, courts, bas ou mal implantés, rattachés par un filament, triphalangiques, luxés, hyperextensibles. Radius : absents ou hypoplasiques, pouls radiaux absents ou faibles. Cubitus : dysplasiques.
Rachis et côtes	<i>Spina bifida</i> , scoliose, côtes anormales, sinus sacrococcygien, aplasie du coccyx, vertèbres anormales ou surnuméraires.
Appareil génital	Garçons : hypogonadisme, cryptorchidie, hypospadias, testicules absents ou atrophiques, azoospermie, phimosis, anomalies de l'urètre, micropénis, retard pubertaire. Filles : hypogonadisme, utérus bicorne, aplasie de l'utérus ou du vagin, atrésie du col, de l'utérus ou du vagin, ovaires hypoplasiques, cycles irréguliers.
Reins	Rein(s) ectopique(s) ou pelviens, anormaux, en fer à cheval, hypoplasiques ou dysplasiques, hydronéphrose, hydro-uretère, duplication des voies excrétrices, duplication rénale, malposition rénale (rotation), reflux, reins hyperplasiques, reins non fonctionnels, artère rénale anormale.
Yeux	Microphthalmie. Strabisme, épicanthus, hypotélorisme ou hypertélorisme, ptosis, yeux obliques, cataracte, astigmatisme, cécité, épiphora, nystagmus, proptosis, iris de petite taille.
Oreilles	Surdité (de transmission le plus souvent), oreilles de forme anormale, hypoplasiques ou malformées, basses implantées, de grande taille, anomalies de l'oreille moyenne, absence de tympan, atrésie du conduit auditif externe.
Tube digestif	Palais ogival, atrésies de l'œsophage, du duodénum, du jéjunum, imperforation anale, fistule œsotrachéale, diverticule de Meckel, hernie ombilicale, hypoplasie de la luette, anomalies des voies biliaires, mégacôlon, diastasis des grands droits, syndrome de Budd-Chiari, pancréas annulaire, strictures du côlon.
Cœur et poumons	Persistance du canal artériel, communication interventriculaire, sténose de l'artère pulmonaire, sténose aortique, coarctation de l'aorte, lobe pulmonaire absent, malformations vasculaires, athérome aortique, communication interauriculaire, tétralogie de Fallot, hypoplasie de l'aorte, retour veineux pulmonaire anormal, cardiomyopathie, prolapsus de la valve mitrale, <i>situs inversus</i> .
Système nerveux	Retard intellectuel (rare), hyper-réflexie, paralysie faciale, malformations artérielles, sténose de l'artère carotide interne, glande pituitaire absente ou hypoplasique (ou section de la tige pituitaire).
Les anomalies citées le sont par ordre de fréquence décroissante.	

## Profil des cancers observés

Schématiquement, on peut distinguer, selon l'âge, trois groupes de cancers chez les patients AF.

## **Cancers survenant chez des petits enfants ayant des mutations bialléliques des gènes *FANCD1* et *FANCN/PALB2***

Ces groupes de complémentation rares ne représentent qu'une faible fraction des patients atteints d'AF (moins de 2 %), avec un tableau clinique très particulier caractérisé par la survenue de cancers avant l'âge de 5 ans. Ces cancers sont de types variés : tumeurs cérébrales (médulloblastomes surtout, glioblastomes ou astrocytomes), néphroblastomes, neuroblastomes, et peuvent être associés à des hémopathies malignes (leucémies aiguës myéloblastiques [LAM] et, de façon plus remarquable, leucémies aiguës lymphoblastiques [LAL] de la lignée T plus souvent que B). Les enfants présentent souvent deux cancers différents d'emblée ou dans un court intervalle de temps ; ceux-ci peuvent survenir dès la première année de vie. Le diagnostic d'AF n'est pas toujours évoqué compte tenu de la normalité de la NFS. Le pronostic global de ces cancers est très mauvais compte tenu de la pénétrance très élevée et de la mauvaise tolérance aux traitements (3-7). Pour ces deux sous-groupes D1, J et N, il existe clairement une augmentation de risque de cancer, cancer du sein en particulier, chez les parents et les apparentés hétérozygotes ; les arbres généalogiques sont en général informatifs à l'inverse des familles de patients d'autres groupes pour lesquels il n'existe pas d'augmentation de risque de cancer chez les sujets hétérozygotes (8). Les patients du groupe J, en revanche, ne semblent pas faire de cancers à un âge très précoce.

## **Hémopathies malignes de l'adolescence**

Le risque de LAM est multiplié par 785 chez les patients AF (9). Elles surviennent typiquement lors de la deuxième décennie de la vie. Elles peuvent être précédées par la survenue d'un clone cytogénétique médullaire et des dysplasies médullaires lors des contrôles du myélogramme ; une LAM apparaissant *de novo* et révélant l'AF est également possible. Le pronostic est mauvais mais ces LAM peuvent être mises en rémission par une chimiothérapie classique ou bénéficier d'une transplantation médullaire faite d'emblée. Sauf exception, la greffe de moelle prévient la survenue de leucémie.

## **Tumeurs solides survenant après transplantation ou à l'âge adulte**

Si on prend en compte les risques compétitifs d'aplasie médullaire et de leucémie, le risque de développer une tumeur solide avant 45 ans est de 76 %

chez les patients AF (9). Les cancers les plus fréquents sont les cancers de la tête et du cou (O/E ratio de 706), de l'œsophage (O/E ratio de 2 362) et de la vulve (O/E ratio de 4 317). Les premiers sont typiquement des carcinomes épidermoïdes précédés par des leucoplasies qu'il faut savoir suivre et traiter avant une évolution agressive. Quelques cas ont été rapportés à l'adolescence mais, le plus souvent, il s'agit de patients adultes ayant reçu ou non une transplantation médullaire. L'incidence cumulée à 40 ans est de 14 % (10). Les antécédents de transplantation médullaire et de GVH chronique augmentent le risque de survenue d'un cancer de la tête et du cou (11). Plus rarement, même si ces cas sont identifiés avec une fréquence croissante, le diagnostic est fait chez un patient adulte révertant, ayant une hématopoïèse tout à fait normale, et chez qui le diagnostic d'AF n'avait jamais été porté.

## Groupes de complémentation, gènes Fanconi et voie FANCD/BRCA

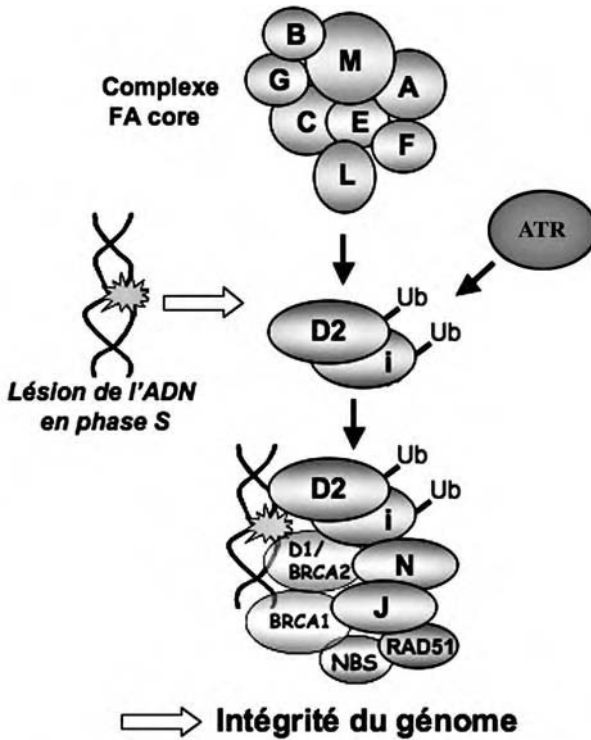
Entre 1996 et 2007, 13 gènes Fanconi ont été identifiés par des approches variées : complémentation du phénotype cellulaire, génétique classique ou caractérisation d'un complexe protéique (tableau II) (12). Chaque gène correspond au groupe de complémentation du même nom. En France, les groupes les plus fréquents sont avant tout A, puis G, D2 et C. Les produits de ces gènes interagissent dans une voie biologique unique dite *FANCD/BRCA*, impliquée dans le maintien de l'intégrité du génome, probablement à travers le contrôle (*checkpoint*) de la réparation des erreurs de transcription et des lésions de l'ADN en phase S (13). Lorsque l'un des gènes est muté sur les deux allèles, la voie *FANCD/BRCA* est inactivée (fig. 1).

Tableau II – Gènes de l'anémie de Fanconi.

Groupe de complémentation	Gène et ses différents homonymes	Fréquence chez les patients AF	Localisation chromosomique		Année d'identification du gène
FA-A	<i>FANCA</i>	66 %	16q24.3	Complexe FA-core	1996
FA-B	<i>FANCB</i>	< 1 %	Xp22.31	Complexe FA-core	2005
FA-C	<i>FANCC</i>	10 %	9q22.3	Complexe FA-core	1992
FA-D1	<i>FANCD1/BRCA2</i>	3 %	13q12.3	Foyer de réparation	2002
FA-D2	<i>FANCD2</i>	3 %	3p25.3	Complexe ID	2001
FA-E	<i>FANCE</i>	2,5 %	6p21.2	Complexe FA-core	2000
FA-F	<i>FANCF</i>	2 %	11p15	Complexe FA-core	2000
FA-G	<i>FANCG</i>	9 %	9p13	Complexe FA-core	1998
FA-I	<i>FANCI</i>	< 1 %	15q25-26	Complexe ID	2007
FA-J	<i>FANCI/BRIP1/BACH1</i>	1,5 %	17q22-q24	Foyer de réparation	2005
FA-L	<i>FANCL/PHF9</i>	< 1 %	2p16.1	Complexe FA-core	2003
FA-M	<i>FANCM/Hef</i>	< 1 %	14q21.3	Complexe FA-core	2005
FA-N	<i>FANCN/PALB2</i>	< 1 %	16p12.1	Foyer de réparation	2007

Le groupe H a été supprimé et la lettre K n'a pas été utilisée.

Les fréquences indiquées le sont d'après (Lévitius, 2004) ; il ne s'agit que d'estimations, en particulier pour les groupes rares.



**Fig. 1** - La voie FANCD2/BRCA1. Le complexe FA core est préformé dans le noyau. En cas de lésion de l'ADN en phase S, ce complexe active par mono-ubiquitination ATR-dépendante les protéines cibles FANCD2 et FANCI, qui sont alors recrutées au site de lésion ainsi que BRCA2, FANCD1/PALB2, FANCD3/BRP1, NBS1 et RAD51. L'ensemble des acteurs de cette voie biologique est nécessaire pour maintenir l'intégrité du génome en phase S. Les protéines indiquées en vert correspondent à des gènes pouvant être mutés chez les patients AF. L'analyse par *western blot* de la mono-ubiquitination de FANCD2 permet d'évaluer le complexe FA core et la protéine FANCD2 elle-même, soit plus de 95 % des AF.

À noter qu'il n'existe que peu de corrélation génotype-phénotype, en dehors du groupe D2 qui est plus sévère et des groupes D1/BRCA2 et N/PALB2 associés à la survenue de cancers multiples et très précoces (14, 15).

## Notion de réversion génétique

La réversion génétique est la correction spontanée *in vivo* d'une des copies du gène *FANCD2* muté, soit par mutation reverse, soit chez un patient non issu d'une union consanguine, par recombinaison entre les deux allèles ; la cellule souche hématopoïétique corrigée a un avantage prolifératif et va permettre la mise en place d'une hématopoïèse clonale (16). L'exemple de sœurs jumelles, pour lesquelles la réversion s'est produite *in utero*, montre qu'une seule cellule

corrigée peut suffire pour assurer l'hématopoïèse de deux patients adultes (17). Ce phénomène, initialement décrit dans des lignées cellulaires, ne semble pas exceptionnel en clinique et concerne de fait 10 à 15 % des patients (18). Les patients présentant un tel mosaïcisme somatique échappent à l'évolution vers une aplasie médullaire ou améliorent leur numération mais restent exposés à un risque de leucémie ou de cancer élevé ; leur diagnostic est difficile car l'hémogramme peut être tout à fait normal et les tests diagnostiques spécifiques sont également normaux s'ils sont réalisés sur les lymphocytes périphériques (cf. *infra*).

## Diagnostic de l'anémie de Fanconi

Le diagnostic d'AF peut être suspecté cliniquement, parfois avec une très forte probabilité. À l'inverse, le tableau clinique peut être frustré voire normal. Les circonstances devant faire évoquer une AF chez un enfant atteint de cancer sont indiquées dans le tableau III. La recherche des malformations les plus fréquentes (uro-génitales en particulier) peut aider. Biologiquement, en dehors des cytopénies éventuelles, deux données biologiques peuvent orienter : l'élévation de l'alpha-fœtoprotéine et l'élévation de l'Hb fœtale.

Les tests spécifiques comportent :

- le test de cassures chromosomiques, qui reste le test de référence mais peut être d'interprétation difficile chez un enfant ayant reçu une chimiothérapie. Il doit être effectué dans un laboratoire de référence. L'augmentation des cassures après exposition à un agent cassant (caryolysine, mitomycine) et l'existence de figures radiales sont caractéristiques (19) ;

**Tableau III** - Quand évoquer de principe une anémie de Fanconi chez un enfant atteint de cancer ?

Antécédents familiaux	Notion de consanguinité familiale ou d'antécédents familiaux de cancer, d'hémopathies ou d'aplasie médullaire.
Phénotype clinique	RCIU et petite taille (habituellement de l'ordre de -2DS, parfois plus sévère). Présence d'un des éléments du phénotype AF, en particulier les plus fréquents : malformations de la colonne radiale, anomalies rénales, taches cutanées (café au lait ou achromiques).
Phénotype oncologique <i>NB : l'hémogramme peut être normal</i>	Survenue d'un cancer inhabituel compte tenu de l'âge de l'enfant (ex : LAL T chez un enfant de moins de 5 ans). Survenue rapide d'une deuxième tumeur ou diagnostic simultané de plusieurs tumeurs.
Intolérance à la chimiothérapie	Toxicité hématologique et extrahématologique marquée en cas d'utilisation d'alkylants. Toxicité hématologique marquée ou inhabituelle avec les autres anti-néoplasiques (faible réserve médullaire).



- le test *FANCD2*, qui repose sur un *western blot* distinguant les formes ubiquitinée et non ubiquitinée de la protéine cible *FANCD2* (18). Réalisé sur les lymphocytes du sang, il permet de confirmer et préciser le diagnostic d'AF dans 95 % des cas (seuls les rares patients des groupes FA-D1, FA-J, et FA-N ont un test normal).

En cas de réversion génétique, les tests réalisés dans le sang sont normaux et c'est alors l'étude des fibroblastes qui permettra d'établir le diagnostic.

En raison du grand nombre de gènes et du large spectre des mutations, le diagnostic génétique précis ne peut être fait qu'une fois le diagnostic d'AF définitivement établi par les tests précédents. Il suppose d'abord l'identification du groupe puis la séquence du gène correspondant. Une exception est la recherche directe des mutations *BRCA2* devant un tableau clinique de cancers multiples chez un tout petit enfant.

## Traitement des cancers chez les enfants atteints d'anémie de Fanconi

La chimiothérapie anticancéreuse est de maniement difficile sur ce terrain et les données disponibles sont peu nombreuses. Les alkylants de tout type sont très mal tolérés et doivent être contre-indiqués. Les autres chimiothérapies sont *a priori* bien tolérées sur le plan extrahématologique ; en revanche, compte tenu de la réduction du pool des cellules souches hématopoïétiques, le risque d'aplasie médullaire inattendue ou sévère est important et doit être pris en compte.

La radiosensibilité des cellules AF est variable, le plus souvent limitée, et pourrait être dépendante du groupe ; la sensibilité des patients est mal établie et il semble exister une discordance entre les tests *in vitro* et la radiosensibilité observée cliniquement (20, 21). Ceci doit inciter à la plus grande prudence en termes de radiothérapie chez les patients AF. À noter que les conditionnements de greffe utilisés chez ces patients ne comportent pas ou de très faibles doses d'irradiation.

Dans tous les cas, il faut prendre en compte le statut hématologique, le risque de cancers multiples et de potentielles toxicités cumulées pour adapter au mieux le traitement.

Conjointement, une prise en charge par des psychologues et des oncogénétiiciens est nécessaire compte tenu du risque récurrent de cancer chez ces enfants et les éventuels autres enfants de la fratrie atteints et, pour certains groupes (FA-D1, FA-J et FA-N), du risque majeur de cancer chez les parents et les autres membres de la famille.

## Références

1. Alter BP (1994) Clinical features of Fanconi's anemia. In: Young NS, Alter BP (eds) *Aplastic Anemia : Acquired and Inherited*. WB Saunders Inc, Philadelphia, p 275-309
2. Alter BP (2003) Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 97: 425-40
3. Offit K, Levrán O, Mullaney B *et al.* (2003) Shared genetic susceptibility to breast cancer, brain tumors, and Fanconi anemia. *J Natl Cancer Inst* 95: 1548-51
4. Hirsch B, Shimamura A, Moreau L *et al.* (2004) Association of biallelic *BRCA2/FANCD1* mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood* 103: 2554-9
5. Wagner JE, Tolar J, Levrán O *et al.* (2004) Germline mutations in *BRCA2*: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood* 103: 3226-9
6. Reid S, Renwick A, Seal S *et al.* (2005) Biallelic *BRCA2* mutations are associated with multiple malignancies in childhood including familial Wilms tumour. *J Med Genet* 42: 147-51
7. Reid S, Schindler D, Hanenberg H *et al.* (2007) Biallelic mutations in *PALB2* cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet* 39: 162-4
8. Berwick M, Satagopan JM, Ben-Porat L *et al.* (2007) Genetic heterogeneity among Fanconi anemia heterozygotes and risk of cancer. *Cancer Res* 67: 9591-6
9. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP (2003) Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 101: 822-6
10. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J *et al.* (2003) High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 129: 106-12
11. Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E (2005) Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 105: 67-73
12. Levitus M, Rooimans MA, Steltenpool J *et al.* (2004) Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for 2 new genetic subtypes. *Blood* 103: 2498-503
13. Grompe M, van de Vrugt H (2007) The Fanconi family adds a fraternal twin. *Dev Cell* 12: 661-2
14. Faivre L, Guardiola P, Lewis C *et al.* (2000) Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. *Blood* 96: 4064-70
15. Kalb R, Neveling K, Hoehn H *et al.* (2007) Hypomorphic mutations in the gene encoding a key Fanconi anemia protein, *FANCD2*, sustain a significant group of FA-D2 patients with severe phenotype. *Am J Hum Genet* 80: 895-910
16. Lo Ten Foe JR, Kwee ML, Rooimans MA *et al.* (1997) Somatic mosaicism in Fanconi anemia : molecular basis and clinical significance. *Eur J Hum Genet* 5: 137-48
17. Mankad A, Taniguchi T, Cox B *et al.* (2006) Natural gene therapy in monozygotic twins with Fanconi anemia. *Blood* 107: 3084-90
18. Soulier J, Leblanc T, Larghero J *et al.* (2005) Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the *FA/BRCA* pathway. *Blood* 105: 1329-36
19. Auerbach AD, Rogatko A, Schroeder-Kurth TM (1989) International Fanconi Anemia Registry : relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood* 73: 391-6
20. Leong T, Borg M, McKay M (2004) Clinical and cellular radiosensitivity in inherited human syndromes. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 16: 206-9
21. Marcou Y, D'Andrea A, Jeggo PA, Plowman PN (2001) Normal cellular radiosensitivity in an adult Fanconi anaemia patient with marked clinical radiosensitivity. *Radiother Oncol* 60: 75-9

# Syndrome de Bloom

M. Amor-Guéret

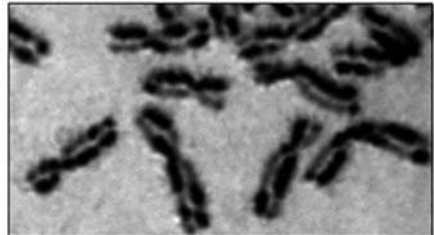
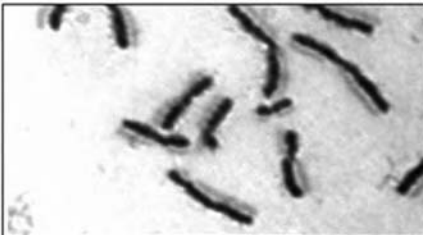
Le syndrome de Bloom (BS) est une maladie génétique autosomique récessive rare qui appartient à la famille des maladies dites « cassantes », maladies associées à la présence de cassures chromosomiques spontanées ou induites. La fréquence de la maladie en France n'est pas connue. Son incidence calculée dans les autres pays est de un sur 10 836 000 au Japon, un sur 6 331 000 aux États-Unis, un sur 2 395 000 en Hollande (1), et est estimée à environ un sur 48 000 dans la population juive ashkénaze du fait d'un effet fondateur. Sur la base des données recueillies dans le *Bloom's Syndrome Registry*, mis en place par James German en 1960 et correspondant au suivi de 168 patients BS pendant 30 ans (2), ce syndrome se manifeste cliniquement par un retard staturopondéral (la taille des hommes à l'âge adulte variant de 130 à 162 cm, et celle des femmes de 122 à 151 cm), souvent associé à un érythème du visage apparaissant après exposition au soleil, rappelant celui des patients atteints de lupus érythémateux (3). Une dolichocéphalie, ainsi que des zones d'hypo- et d'hyperpigmentation appelées taches « café au lait », localisées essentiellement sur le tronc et les extrémités, sont fréquemment retrouvées. Au-delà de ces caractéristiques physiques, ces patients présentent souvent au cours de la petite enfance un déficit immunitaire modéré, parfois sévère, qui se manifeste par une susceptibilité accrue aux infections banales durant l'enfance (otites, pharyngites, infections respiratoires et/ou gastro-intestinales). Ce déficit peut conduire à des complications mortelles. Sur le plan biologique, des déficits en IgA, IgM et, moins constamment, IgG ont été rapportés. Ce déficit immunitaire s'atténue spontanément avec l'âge. Certains patients développent un diabète sucré, ainsi qu'une infertilité due à une azoospermie ou à une ménopause précoce. Des malformations mineures, telles qu'une hypoplasie du pouce, l'absence d'un orteil, un raccourcissement d'un membre inférieur, sont parfois présentes. L'intelligence est normale, mais un retard intellectuel modéré a été rapporté chez quatre patients.

La principale caractéristique clinique du syndrome de Bloom est une prédisposition au développement de tous les types de cancers affectant la population générale, mais à un âge plus précoce (4). Cent cancers sont apparus chez 71 des 168 patients BS du *Bloom's Syndrome Registry* à un âge moyen de 24,7 ans (2-49 ans) (2). Parmi ces patients, 40 % ont présenté plus d'un cancer

primaire. Les leucémies aiguës, les lymphomes et les tumeurs rares (médulloblastome, tumeur de Wilms et sarcome ostéogénique) représentent respectivement 21, 23 et 5 % des cancers et prédominent pendant les deux premières décennies, alors que les carcinomes représentent 51 % des cancers et apparaissent à la fin de la seconde décennie. L'âge moyen du décès des patients BS est de 23,8 ans (< 1-49 ans) (2). Les causes de décès sont essentiellement liées aux cancers, mais peuvent également être d'origine infectieuse, notamment chez les enfants (2, 5). L'incidence très élevée de tumeurs, la diversité des types histologiques et des localisations et leur survenue à un très jeune âge sont les trois caractéristiques du syndrome de Bloom (2). De ce fait, un suivi régulier dans un service d'oncologie pédiatrique, puis adulte, est nécessaire pour permettre un diagnostic précoce de ces cancers. Les patients BS présentent une hypersensibilité aux chimiothérapies antitumorales (5).

L'ensemble des signes cliniques ne permet pas de réaliser un diagnostic définitif de la maladie, qui ne peut être établi que sur le critère cytogénétique. Outre les cassures chromosomiques spontanées, les cellules BS présentent des figures quadriradiales sur 1 à 3 % des métaphases, reflétant des échanges entre chromatides non-sœurs de chromosomes homologues, et surtout une augmentation pouvant atteindre un facteur 10 du taux d'échanges entre chromatides sœurs (SCEs) (fig. 1), qui constitue le seul critère diagnostique objectif de la maladie. Les SCEs résultent *de crossing-overs* issus d'événements de recombinaison homologue pendant la réplication, ce qui indique que *BLM*, la protéine inactivée ou absente dans les cellules des patients, régule de manière négative la formation des *crossing-overs*. Le syndrome de Bloom est la conséquence de mutations dans les deux copies du gène *BLM* localisé sur le chromosome 15 en position 15q26.1. Le gène *BLM* est composé de 22 exons, dont 21 codants, a une taille de 98 083 paires de bases (pb), est transcrit en un ARNm de 4 431 pb, et code pour la protéine *BLM* qui a une longueur de 1 417 acides aminés et présente un poids moléculaire théorique de 159 kDa. La protéine *BLM* est une protéine nucléaire qui appartient à la sous-famille des hélicases *RecQ* (6) et présente une activité 3'-5' ADN hélicase dépendante de l'ATP (7). À ce jour, 77 mutations du gène *BLM* ont été identifiées ; 81,8 % (63 sur 77) des mutations aboutissent à des codons stop prématurés, et 18,2 % (14 sur 77) sont des mutations faux-sens (8-10). Une mutation particulière, *blmAsh* (délétion de 6 pb et insertion de 7 pb au nucléotide 2 207) est retrouvée à l'état hétérozygote chez environ 1 % des individus d'origine juive Ashkenase. La liste des laboratoires réalisant les diagnostics cytogénétique et moléculaire du syndrome de Bloom est disponible sur le site de la base de données Orphanet (<http://www.orpha.net>). La fonction de la protéine *BLM* est encore mal connue, mais de nombreuses études suggèrent son implication dans les voies de réponse aux dommages de l'ADN et dans le redémarrage de fourches de réplication bloquées (11). La protéine *BLM* recombinante (*BLMr*) se fixe notamment sur des structures mimant des intermédiaires de recombinaison homologue, telles que des jonctions de *Hollyday* synthétiques, en promouvant la migration de branches de ces structures, ou sur des structures de type boucle

D en dissociant le brin envahissant. BLMr dissocie également des structures de type quartet de G (G-quadruplexes) en ADN simple brin, ces structures se formant notamment au niveau du simple brin télomérique. BLMr possède aussi une activité d'appariement de brins d'ADN complémentaires. BLM interagit et/ou co-localise avec de nombreux partenaires protéiques (11). Son partenaire privilégié est la topoisomérase III alpha, enzyme évacuant les « stress de torsion » provoqués par l'activité de l'hélicase BLM. BLM participe au complexe BASC (*BRCA1-associated genome surveillance complex*) au sein duquel elle interagit notamment avec les protéines BRCA1, ATM, MLH1, MSH6 et NBS1. Trois complexes associés à la protéine BLM ont été immunopurifiés, dont un contient cinq protéines du groupe de complémentation de l'anémie de Fanconi (FANCA, FANCC, FANCE, FANCF et FANCG).



Clichés de G. LABARCHEDE-BUHAGIAR, Institut Curie

**Fig. 1** - Les cellules BS sont caractérisées par une forte augmentation des SCEs. Exemple de chromosomes métaphasiques d'un individu sain (panneau de gauche) et d'un patient BS (panneau de droite). Les SCEs sont visualisés après incorporation de 5-bromodésoxyuridine (BrdU) pendant deux divisions cellulaires, ce qui permet un marquage différentiel des chromatides sœurs.

En conclusion, la protéine BLM est essentielle pour le maintien de l'intégrité du génome et la prévention du cancer, et la caractérisation de sa fonction est un enjeu important, non seulement pour une meilleure compréhension du syndrome de Bloom, mais également pour aborder, par extrapolation, des nouveaux mécanismes associés à la cancérogenèse dans la population générale.

## Références

1. German J, Takebe H (1989) Bloom's syndrome. XIV. The disorder in Japan. *Clin Genet* 35: 93-110
2. German J (1997) Bloom's syndrome. XX. The first 100 cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 93: 100-6
3. Bloom D (1954) Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs; probably a syndrome entity. *AMA Am J Dis Child* 88: 754-8
4. Amor-Guéret M (2004) Orphanet. [http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Bloom\\_syndrome.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Bloom_syndrome.pdf)
5. Chaganti RSK, German JL (1985) *Genetics in clinical oncology*. Oxford University Press, New-York, p 213-216

6. Ellis NA, Groden J, Ye TZ *et al.* (1995) The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell* 83: 655-66
7. Karow JK, Chakraverty RK, Hickson ID (1997) The Bloom's syndrome gene product is a 3'-5' DNA helicase. *J Biol Chem* 272: 30611-4
8. Rong SB, Valiaho J, Vihinen M (2000) Structural basis of Bloom syndrome (BS) causing mutations in the BLM helicase domain. *Mol Med* 6: 155-64
9. German J, Sanz MM, Ciocci S (2007) Syndrome-causing mutations of the *BLM* gene in persons in the Bloom's Syndrome Registry. *Hum Mutat* 28: 743-53
10. Amor-Guélet M, Dubois d'Enghien C, Laugé A *et al.* (2008) Three new BLM gene mutations associated with Bloom syndrome. *Genet test* 12: 257-61
11. Amor-Guélet M (2006) Bloom syndrome, genomic instability and cancer: the SOS-like hypothesis. *Cancer Lett* 236: 1-12

# Xeroderma pigmentosum : réparation de l'ADN et cancer

A. Sarasin

Le xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie génétique, transmise de façon autosomale et récessive. Elle est caractérisée par une hypersensibilité aux rayons ultraviolets (UV), des altérations sévères de la peau, des lésions oculaires et par une prédisposition importante à développer des cancers cutanés dans les zones exposées au soleil. Certains groupes XP présentent des anomalies neurologiques progressives et dramatiques (1-3).

Quatre-vingt pour cent des malades XP (aussi appelés « XP classiques ») sont déficients dans la voie de réparation des lésions de l'ADN par excision resynthèse (NER), du fait de mutations germinales sur l'un des sept gènes de la réparation (gènes *XPA* à *XPG*). D'autres malades, également déficients en NER et partiellement sensibles aux UV, peuvent aussi être mutés sur les mêmes gènes et représentent donc des entités génétiques proches mais cliniquement différentes. Les malades atteints de trichothiodystrophie (TTD) ou de syndrome de Cockayne (CS) correspondent à des diagnostics différentiels des XP parmi les malades déficients en NER (3).

Environ 20 % des malades XP sont des « XP variants » (XPV), qui possèdent une réparation par NER normale, mais qui sont déficients pour le gène *eta*, codant une ADN polymérase capable de répliquer à travers les lésions induites par les UV de façon peu mutagène (polymérase translésionnelle) (2, 4).

Le XP est une maladie rare avec une prévalence de 1/500 000 en Europe et aux États-Unis, 1/100 000 au Japon et environ 1/50 000 dans le Maghreb. Cette maladie récessive a une fréquence fortement augmentée du fait de mariages consanguins.

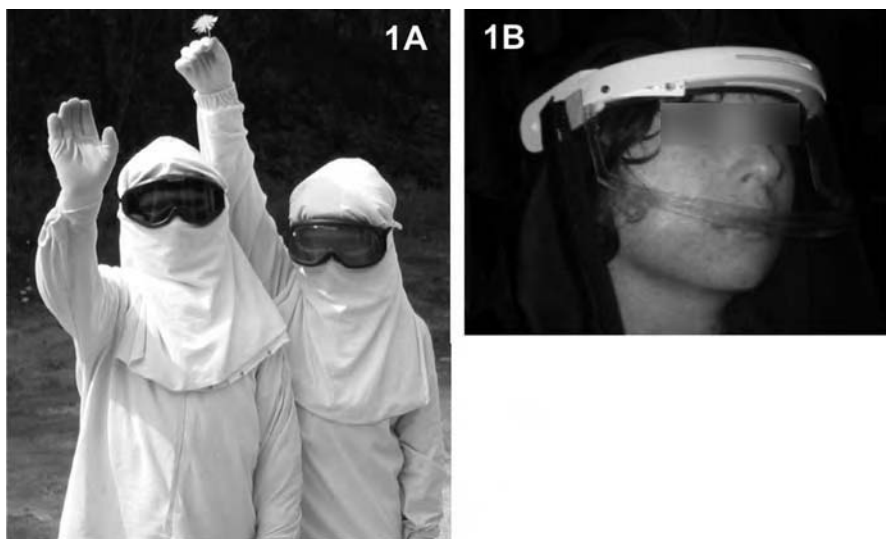
## Description clinique

L'aspect clinique typique des XP est une hypersensibilité au soleil dès la plus jeune enfance, une apparition d'érythème solaire, même en cas de faible exposition ; ceci motive en général une visite chez un spécialiste et peut orienter le

diagnostic. Rapidement, des taches hypo- et hyper-pigmentées apparaissent dans les zones exposées, avec une peau sèche, atrophique et ulcérée. Des lésions bénignes apparaissent dès le plus jeune âge, suivies de kératoses actiniques et de tumeurs malignes. L'âge moyen d'apparition des carcinomes baso- et spinocellulaires (BCC et SCC) est d'environ 8 ans et celui des mélanomes cutanés malins d'environ 12 ans (1). Ces tumeurs sont évidemment présentes sur le visage, les mains, le cou, les oreilles et autour des yeux. Leur nombre peut atteindre plusieurs douzaines et elles peuvent apparaître en quelques semaines. Les SCC sont plus fréquemment retrouvés que les BCC chez les XP, à l'inverse de la population générale. Ces tumeurs métastasent peu ou pas, y compris les mélanomes qui sont plutôt de type mélanose de Dubreuilh ou *lentigo maligna melanoma*, même chez les enfants (5). Des tumeurs internes surviennent avec une fréquence supérieure à celle de la population générale, en particulier des tumeurs cérébrales, des lymphomes ou des tumeurs de la thyroïde.

Des atteintes ophtalmologiques sont aussi caractéristiques des XP classiques. La photophobie, qui apparaît très tôt dans l'enfance, est quasiment constante et peut être utilisée comme un marqueur précoce de la maladie dans les familles à risque. L'atteinte des paupières se traduit rapidement par la formation d'ectropion caractéristique, associée à des cataractes progressives et à l'apparition de tumeurs autour de l'œil. Cette sensibilité extrême aux UV solaires nécessite une protection totale des enfants XP de toute irradiation (fig. 1 et 2).

Les XP variants, du fait de leur capacité normale à réparer les lésions par NER, ne développent des signes cliniques perceptibles qu'à partir de l'âge de



**Fig. 1** - Protection totale des enfants XP afin de diminuer les risques de développer des cancers cutanés. A. Protection totale du corps avec gants et lunettes de ski. B. Nouvelles protections du visage permettant de reconnaître l'enfant.





Fig. 2 - Évolution d'un enfant XP bénéficiant seulement de topiques photoprotecteurs.

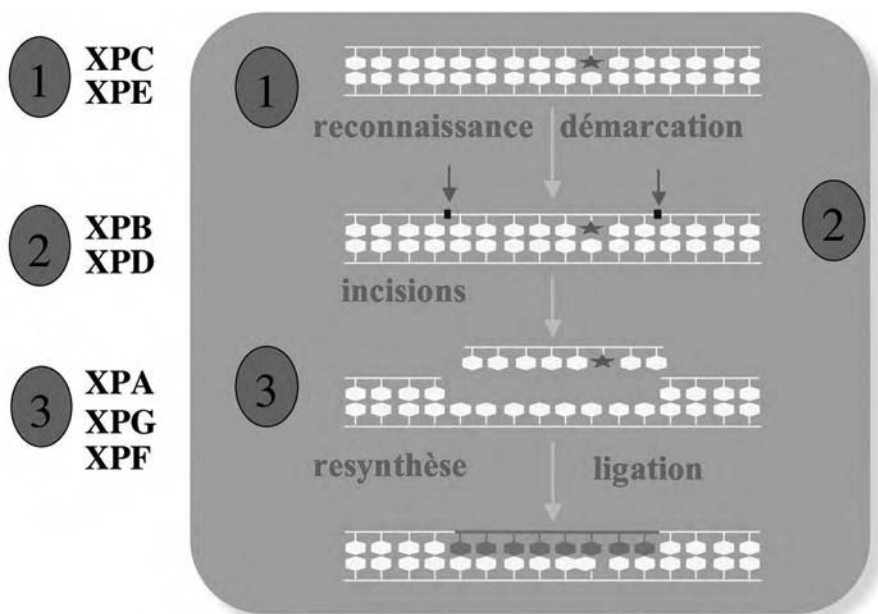
20 ans. Ceux-ci commencent par une hyperpigmentation cutanée avec l'apparition de tumeurs bénignes puis malignes vers l'âge de 30-40 ans. Beaucoup moins de manifestations oculaires et pas d'anomalies neurologiques caractérisent les XPV d'âge mûr (2, 4).

## Caractéristiques cellulaires et génétiques

### XP classiques et NER

Différentes molécules chimiques (mycotoxines, hydrocarbures polycycliques, médicaments antitumoraux...) ou agents physiques (rayonnements ionisants ou ultraviolets), d'origine exogène ou endogène (radicaux libres produits dans nos cellules lors de la consommation d'oxygène pour la production d'énergie), endommagent l'ADN génomique de façon constante. Une partie de ces lésions sont normalement réparées par le système NER. En absence de réparation, ces lésions induisent des arrêts du cycle cellulaire, de l'apoptose et éventuellement des mutations dans les cellules filles. Ces mutations sont à l'origine des cancers observés chez les XP.

Le NER est la voie de réparation privilégiée des lésions induites par les UV (2, 6). Comme décrit dans la figure 3, la lésion est reconnue par des complexes protéiques contenant, en particulier, les protéines XPC et XPE. Les deux brins de la molécule d'ADN sont ensuite séparés par deux activités hélicases portées par les protéines XPB et XPD. Le brin endommagé est reconnu par la protéine XPA et la coupure de ce brin se fait d'abord du côté 3' par l'endonucléase XPG, puis du côté 5' par un complexe contenant la protéine XPF. La suite de la réparation s'effectue par des enzymes indispensables à la vie et qui ne sont pas mutés dans les XP, c'est-à-dire une ADN polymérase répliquative (delta ou epsilon), et une ADN ligase. Des mutations sur l'un de ces sept gènes XP conduisent à la maladie, mais dont les conséquences cliniques varient en fonc-

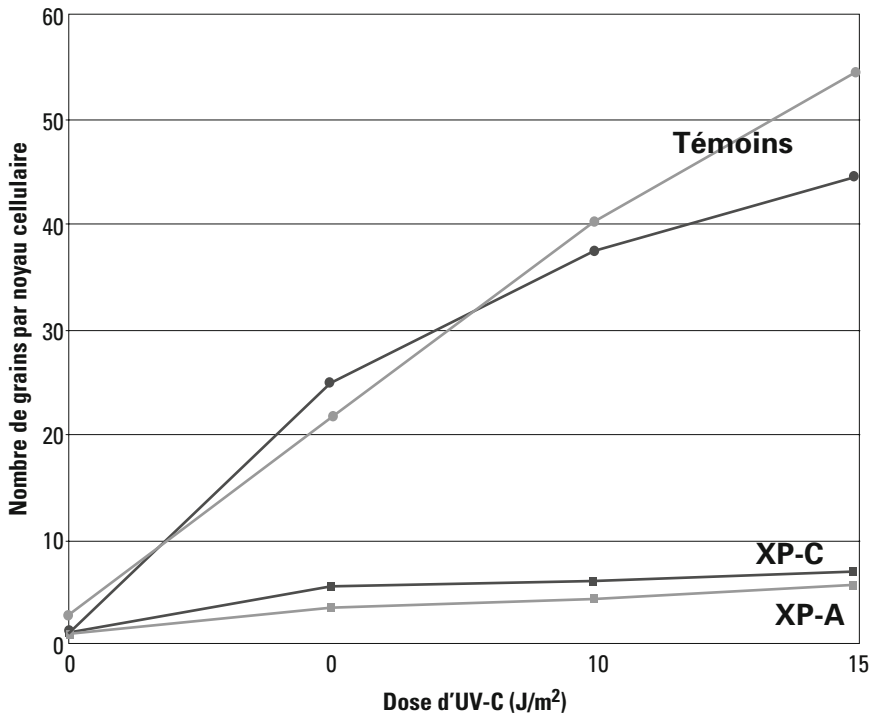


**Fig. 3** - Représentation schématique de la réparation par excision de nucléotides (NER). Les protéines XP indiquées correspondent aux sept groupes de complémentation des XP classiques. Leur rôle spécifique est décrit dans le texte.

tion du gène muté. Dans ces conditions, l'activité NER est partiellement ou totalement annulée. Des mutations sur un gène donné définissent un groupe de complémentation de XP-A à XP-G.

La quantification de l'activité NER permet d'affirmer le diagnostic de XP. En général, on mesure l'activité de resynthèse de l'ADN en utilisant la thymidine radio-marquée dans des cellules de malades irradiées *in vitro* aux UV, qui est alors incorporée dans l'ADN parental si la réparation est efficace. En absence de réparation, on ne voit pas apparaître la radioactivité sur l'ADN endommagé. Ce test, appelé UDS (pour *unscheduled DNA synthesis*, c'est-à-dire synthèse d'ADN en dehors de la phase S), consiste à quantifier, en général par autoradiographie, la radioactivité incorporée dans l'ADN après l'irradiation (7). Une faible activité est diagnostique du XP classique (fig. 4).

Les protéines XPB et XPD font partie d'un large complexe de dix protéines, appelé TFIIH (8, 9). Ce complexe sert à la fois à la réparation de l'ADN et à l'initiation de la transcription par l'ARN polymérase II. Les malades des groupes XP-B et XP-D, ainsi que les groupes mutés sur les protéines qui interviennent après TFIIH, ont des anomalies de réparation et de transcription qui conduisent à un tableau clinique beaucoup plus dramatique que pour les groupes XP-C et XP-E. Ces deux derniers types de malades ont une réparation liée à la transcription normale et n'ont pas de désordres neurologiques. Les autres XP, ayant à la fois un défaut de réparation et un défaut partiel de trans-



**Fig. 4** - Quantification de la réparation de l'ADN. Après irradiation UV *in vitro* des cellules de malades ou de témoins, la réparation par NER a lieu suivant le schéma décrit dans la figure 32. L'addition de thymidine tritiée après l'irradiation permet de suivre et de quantifier l'efficacité de réparation en mesurant l'incorporation radioactive dans l'étape de resynthèse de l'ADN. La radioactivité peut être comptée de façon globale ou après autoradiographie (comptage des grains d'argent dans le noyau cellulaire, exprimé comme indiqué dans la figure, par le nombre de grains d'argent dans le noyau des cellules en fonction de la dose d'UVC délivrée en J/m<sup>2</sup>). Le taux de radioactivité incorporée est directement proportionnel à l'activité de réparation. Les cellules normales ont une activité de réparation qui augmente avec la dose d'UV (témoins 1 et 2). Les cellules de patients XP ont une activité faible, voire nulle (XP-C ou XP-A).

cription dans certaines conditions, développent des anomalies neurologiques majeures probablement du fait de l'absence de réparation liée à la transcription dans les neurones de ces malades (10). Les manifestations neurologiques se subdivisent en : une forme très précoce (avant 7 ans), souvent rapidement évolutive, qui comprend le syndrome de De Sanctis Cacchione (< 2 ans) souvent dû aux mutations du gène *XPA*, associé à une microcéphalie, un retard de croissance et un hypogonadisme ; une forme juvénile intermédiaire (entre 7 et 12 ans) ; une forme juvénile tardive (entre 12 et 21 ans) souvent due aux gènes *XPB* et *XPD*.

## Déficits en NER et diagnostics différentiels

Environ 50 % des malades trichothiodystropohie (TTD) montrent un déficit en réparation de l'ADN de 50 à 70 % de la normale (11). Ces malades photosensibles sont mutés sur les gènes *XPB* ou *XPD* en général. Quelques malades montrent des mutations sur le gène *p8* (TTD-A) qui code une protéine stabilisant le complexe TFIIH. Contrairement aux XP, les malades atteints de TTD ne développent pas de cancers cutanés. Aucune explication claire de l'absence de prédisposition aux cancers dans cette maladie de la réparation n'est proposée.

Les malades atteints de syndrome de Cockayne (CS) ont une NER normale, mais leurs cellules sont incapables de réparer les lésions présentes sur les brins transcrits des gènes actifs. Ce défaut se quantifie par la mesure de la récupération de la synthèse normale d'ARN 24 heures après irradiation UV (12). Après réparation, les cellules normales récupèrent une transcription à un niveau comparable à celui d'avant l'irradiation ; les cellules CS ne récupèrent pas une synthèse d'ARN normale. Ce blocage de la transcription entraîne l'apoptose des cellules irradiées et par conséquent la mort des cellules qui ne réparent pas (13). Ce phénomène explique probablement l'absence de prédisposition aux cancers dans cette pathologie.

## XP variants

Contrairement aux XP classiques, les XP variants (XPV) ont une activité de réparation par NER normale, ce qui explique leur absence de cancers avant l'âge de 20 ans. En revanche, ces malades sont mutés sur le gène *POL eta*, qui code une ADN polymérase capable de répliquer les lésions majoritairement induites par les UV solaires (4). En effet, en absence de réparation totale des lésions par NER, les ADN polymérases répliquatives sont bloquées par ces lésions et sont incapables de les répliquer pour continuer une synthèse d'ADN normale. La polymérase eta est capable d'insérer des adénines en face des lésions T-T induites par les UV. En absence de cette polymérase chez les XPV, une autre polymérase translésionnelle essaie de répliquer ces lésions de façon erronée et produit des mutations en quantité plus importante qu'avec la *POL eta*. Ceci se traduit par l'accumulation de mutations en face de lésions non réparées par NER et donc à l'initiation de cancers avec un retard par rapport aux XP classiques (14).

Le diagnostic des XPV ne peut se faire par la technique d'UDS car le niveau de réparation par NER est normal. En revanche, les cellules XPV sont très sensibles aux UV en présence de caféine qui est un inhibiteur des protéines capables de détecter des lésions sur l'ADN comme les protéines kinases ATM et ATR. Le test diagnostique de ces malades est une NER normale et une hypersensibilité cellulaire aux UV en présence de caféine.

## **Photoprotection et traitements**

### **Photoprotection**

Malgré les avancées spectaculaires de la biologie moléculaire dans la compréhension des mécanismes impliqués dans le XP, aucun traitement curatif n'existe pour cette maladie. La photoprotection est essentielle et doit être mise en place le plus tôt possible. Lorsqu'elle est quasi-totale, cette protection élimine l'apparition des tumeurs cutanées. En plus de la photoprotection vestimentaire (fig. 1) et de l'utilisation de topiques photoprotecteurs externes, la pose de filtres anti-UV est nécessaire dans tous les lieux habituellement utilisés par les XP (voitures, habitations, écoles, etc.).

### **Traitements préventifs**

La prévention et le traitement des tumeurs cutanées sont évidemment les priorités médicales concernant les malades XP. Les rétinoïdes par voie orale sont efficaces pour prévenir l'apparition des tumeurs cutanées (15, 16). Cependant, ils sont le plus souvent mal tolérés cliniquement et biologiquement. De plus, à l'arrêt du traitement, un phénomène de rebond a été décrit avec l'apparition très rapide d'un nombre encore plus élevé de tumeurs. Pour ces raisons, ces médicaments ne sont quasiment plus utilisés en prévention.

### **Prise en charge des tumeurs cutanées**

La chirurgie, quand elle est possible, est le traitement de référence des tumeurs cutanées. Les traitements topiques locaux sont utilisés sur des lésions précancéreuses (exemple : le 5-fluoro-uracile) ou sur des BCC (exemple : imiquimod 5 %) (17-19). En cas de difficultés d'approche chirurgicale, une radiothérapie très localisée peut être utilisée.

Les cellules XP pouvant être sensibles à certaines drogues antitumorales induisant des lésions sur l'ADN, tout traitement systémique de chimiothérapie (pour des tumeurs internes par exemple) doit faire l'objet de discussion avec les biologistes pour choisir le traitement et estimer les risques de chaque chimiothérapie.

### **La thérapie cellulaire : un espoir de guérison ?**

Il a été développé depuis plusieurs années des techniques permettant de compléter des cellules XP par le gène sauvage correspondant, en utilisant des plasmides recombinants ou des vecteurs viraux tels que les rétrovirus ou les

adénovirus (20-23). Ces cellules XP complémentées (kératinocytes et fibroblastes dermiques) ont ainsi une sensibilité normale aux UV et sont capables de réparer normalement l'ADN (fig. 4). Nous avons produit de la peau XP reconstruite et complémentée *in vitro* (24-27) ; toutefois, l'utilisation de ces peaux reconstruites par greffe autologue chez le malade XP se heurte au problème du risque lié à la présence de virus intégrés dans le génome des cellules de malades (28). Pour l'instant, la fiabilité à long terme du système n'est pas suffisante pour entreprendre des greffes chez l'homme. Nous développons actuellement une nouvelle technique de complémentation génétique des cellules XP par recombinaison homologue entre le gène muté du malade et des plasmides comportant la séquence sauvage du gène XP. Cette méthode permettrait à terme de corriger directement la mutation du malade sans apport de séquences d'ADN exogènes telles que celles de virus ou de vecteurs.

## Conclusion

Le xeroderma pigmentosum est une maladie génétique rare sans traitement curatif actuel. Son diagnostic précoce est nécessaire pour proposer une photoprotection totale et permettre ainsi aux malades d'éviter au maximum l'apparition rapide de tumeurs cutanées. Le diagnostic prénatal est possible dans les familles à risque et la thérapie cellulaire sera peut-être un moyen de prévention des tumeurs à terme.

L'étude des mécanismes de formation des tumeurs chez les malades XP reste un bon modèle pour appréhender ces mêmes mécanismes dans la population générale qui met environ 50 années de plus pour développer les mêmes types de cancers après exposition solaire.

## Références

1. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J (1987) Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol* 123: 241-50
2. Sary A, Sarasin A (2002) The genetics of the hereditary xeroderma pigmentosum syndrome. *Biochimie* 84: 49-60
3. Sary A, Sarasin A (1996) The genetic basis of xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy syndromes. *Cancer Surv* 26: 155-7
4. Broughton BC, Cordonnier A, Kleijer WJ *et al.* (2002) Molecular analysis of mutations in DNA polymerase *eta* in xeroderma pigmentosum variant patients. *Proc Natl Acad Sci, USA* 99: 815-20
5. Spatz A, Giglia-Mari G, Benhamou S, Sarasin A (2001) Association between DNA repair-deficiency and high level of *p53* mutations in melanoma of XP. *Cancer Res* 61: 2480-6
6. Laine JP, Egly JM (2006) When transcription and repair meet: a complex system. *Trends Genet* 22: 430-6
7. Sarasin A, Blanchet-Bardon C, Renault G *et al.* (1992) Prenatal diagnosis in a subset of trichothiodystrophy patients defective in DNA repair. *Br J Dermatol* 127: 485-91

8. Schaeffer L, Roy R, Humbert S *et al.* (1993) DNA repair helicase: a component of BTF2 (TFIIH) basic transcription factor. *Science* 260: 58-63
9. Schaeffer L, Moncollin V, Roy R *et al.* (1994) The ERCC2/DNA repair protein is associated with the class II BTF2/TFIIH transcription factor. *EMBO J* 13: 2388-92
10. Sarasin A, Sary A (2007) New insights for understanding the transcription-coupled repair pathway. *DNA Repair (Amst)* 6: 265-9
11. Itin PH, Sarasin A, Pittelkow MR (2001) Trichothiodystrophy: Update on the sulfur-deficient brittle hair syndromes. *J Acad Dermatol* 44: 891-920
12. Pasquier L, Lazaro L, Goldenberg A *et al.* (2006) Cockayne's syndrome: variable clinical features of 13 new cases with cellular sensitivity of RNA synthesis to UV irradiation confirmed. *Arch Dis Child* 94: 178-82
13. Dumaz N, Drougard C, Quilliet X *et al.* (1998) Recovery of the normal *p53* response after UV treatment in DNA repair-deficient fibroblasts by retroviral-mediated correction with the *XPD* gene. *Carcinogenesis* 19: 1701-4
14. Sary A, Kannouche P, Lehmann A, Sarasin A (2003) Role of DNA polymerase *eta* in the UV mutation spectrum in human cells. *J Biol Chem* 278: 18767-75
15. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN *et al.* (1988) Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral isotretinoin. *N Engl J Med* 318: 1633-7
16. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Peck GL (1992) Chemoprevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum. *J Dermatol* 19: 715-8
17. Hamouda B, Jamila Z, Najet R *et al.* (2001) Topical 5-fluorouracil to treat multiple or unresectable facial squamous cell carcinomas in xeroderma pigmentosum. *J Am Acad Dermatol* 44: 1054
18. Nagore E, Sevilla A, Sanmartin O *et al.* (2003) Excellent response of basal cell carcinomas and pigmentary changes in xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream. *Br J Dermatol* 149: 858-61
19. Giannotti B, Vanzi L, Difonzo EM *et al.* (2003) The treatment of basal cell carcinomas in a patient with xeroderma pigmentosum with a combination of imiquimod 5% cream and oral acitretin. *Clin Exp Dermatol* 28: 33-5
20. Muotri AR, Marchetto MC, Zerbini LF *et al.* (2002) Complementation of the DNA repair deficiency in human xeroderma pigmentosum group A and C cells by recombinant adenovirus-mediated gene transfer. *Hum Gene Ther* 13: 1833-44
21. Armelini MG, Muotri AR, Marchetto MC *et al.* (2005) Restoring DNA repair capacity of cells from three distinct diseases by XPD gene-recombinant adenovirus. *Cancer Gene Ther* 12: 389-96
22. Zeng L, Quilliet X, Chevallier-Lagente O *et al.* (1997) Retrovirus-mediated gene transfer corrects DNA repair defect of xeroderma pigmentosum cells of complementation groups A, B and C. *Gene Ther* 4: 1077-84
23. Quilliet X, Chevallier-Lagente O, Zeng L *et al.* (1997) Retroviral-mediated correction of DNA repair defect in xeroderma pigmentosum cells is associated with recovery of catalase activity. *Mutat Res* 385: 235-42
24. Bernerd F, Asselineau D, Vioux C *et al.* (2001) Clues to epidermal cancer proneness revealed by reconstruction of DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum skin in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 7817-22
25. Bernerd F, Asselineau D, Frechet M *et al.* (2005) Reconstruction of DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum skin in vitro: a model to study hypersensitivity to UV light. *Photochem Photobiol* 81: 19-24
26. Arnaudeau-Begard C, Brellier F, Chevallier-Lagente O *et al.* (2003) Genetic correction of DNA repair-deficient/cancer-prone xeroderma pigmentosum group C keratinocytes. *Hum Gene Ther* 14: 983-96
27. Frechet M, Bergoglio V, Chevallier-Lagente O *et al.* (2006) Complementation assays adapted for DNA repair-deficient keratinocytes. *Methods Mol Biol* 314: 9-23
28. Magnaldo T, Sarasin A (2004) Xeroderma pigmentosum: from symptoms and genetics to gene-based skin therapy. *Cells Tissues Organs* 177: 189-98

# **Déficits immunitaires primitifs : syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de lymphoprolifération lié à l'X, syndrome lymphoprolifératif auto-immun, syndrome d'hyper-IgE, déficit en CD40 ligand**

A. Salmon

Certains enfants atteints de déficit immunitaire primitif présentent une prédisposition à la survenue d'un cancer. Il s'agit le plus souvent d'un déficit immunitaire entraînant une anomalie de l'immunité cellulaire (déficit T). Dans de rares cas de déficits humoraux, la survenue d'un cancer est rapportée. Sur le plan physiopathologique, deux théories peuvent être avancées : l'altération de la « surveillance immunitaire » (les cellules immunitaires, en particulier les cellules NK, sont programmées pour éliminer les cellules « transformées ») et un défaut d'élimination de certains micro-organismes dotés d'un « pouvoir oncogène » tels que le virus d'Epstein-Barr (EBV) (1).

## **Syndrome de Wiskott-Aldrich**

Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) est un déficit immunitaire rare lié à l'X. Son incidence est de 1 à 10 pour 1 million d'individus. Dans sa forme classique, il associe une thrombopénie à petites plaquettes, un eczéma sévère, des infections pyogènes et des infections opportunistes. Il est secondaire à une anomalie du gène *WAS*, codant pour la protéine WASP (rôle dans l'organisation du cytosquelette des plaquettes et des lymphocytes T). Certaines mutations du gène *WAS* entraînent uniquement une thrombopénie liée à l'X.

Les cancers peuvent survenir pendant la petite enfance mais sont plus fréquents au cours de l'adolescence et chez les jeunes adultes atteints de la forme classique de Wiskott-Aldrich. Dans une cohorte américaine, certes ancienne, publiée en 1994, on relève 13 % de tumeurs malignes (2). L'âge médian de survenue d'un cancer est de 9,5 ans. Le lymphome est le cancer le



plus fréquent, avec une prédominance de lymphomes malins B EBV induits, ce qui suggère une relation directe avec le déficit immunitaire. Quelques cas de lymphomes T sont décrits. Dans cette étude, ont été également rapportés un gliome, un neurinome et un carcinome testiculaire. Le pronostic de l'ensemble de ces tumeurs reste très péjoratif puisqu'un seul des 21 patients ayant présenté un cancer est vivant à plus de deux ans du diagnostic. La survenue d'un lymphome de Hodgkin est possible chez ces patients, mais l'incidence est très rare et le plus souvent il s'agit d'un lymphome EBV induit (présence du génome EBV et des protéines latentes de membrane LMP-1 au niveau des cellules de Reed-Sternberg) (3). D'autres cancers, dont l'incidence est difficile à préciser, sont rapportés dans la littérature : myélodysplasie (4), sarcome de Kaposi (5, 6), séminome médiastinal (7). Cependant, aucun cas de cancer n'est à ce jour rapporté chez les enfants ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques visant à corriger le déficit immunitaire. Chez les patients atteints d'une thrombopénie liée à l'X, l'incidence de survenue d'un cancer est mal connue, mais semble inférieure à celle des patients porteurs d'un syndrome de Wiskott-Aldrich (1, 4, 8). La corrélation phénotype-génotype tente d'être établie en raison de grandes diversités cliniques. Les patients sont ainsi divisés en deux catégories : WASP positive si la protéine mutée est exprimée et de taille normale, et WASP négative si la protéine est absente ou tronquée. La survenue d'un cancer existe dans les deux groupes mais semble plus fréquente chez les patients WASP négative (8).

## **Syndrome de lymphoprolifération lié à l'X (XLP)**

Il s'agit d'un déficit immunitaire intéressant les cellules T, NK et NKT. Son incidence est estimée à 1 à 3 cas par million d'hommes. Il est la conséquence d'un contrôle insuffisant de la prolifération des cellules T cytotoxiques suite à une infection par l'EBV. Le gène en défaut sur le chromosome X code pour une protéine servant d'adaptateur dans les cellules T et B, appelée SAP (*SLAM associated protein*). SLAM (*signaling lymphocyte activation molecule*) est exprimée à la surface des cellules T et B, son extrémité intracellulaire interagissant avec l'adaptateur SAP. Ce dernier contrôle la prolifération des cellules T cytotoxiques. Le déficit génétique en SAP aboutit à la destruction du tissu lymphoïde et hématopoïétique à la suite de la prolifération non contrôlée des cellules T cytotoxiques et des cellules NK. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont la survenue d'une mononucléose infectieuse grave et le plus souvent fatale chez plus de la moitié des sujets, la survenue de lymphomes malins non hodgkiniens (d'origine B, fréquemment) chez un tiers des patients et une dysgammaglobulinémie dans un quart des cas (1). L'âge médian de survenue des lymphomes est de 4 à 6 ans (9, 10). La prévalence de lymphomes

malins est plus élevée dans ce déficit immunitaire. Le risque de lymphome est 200 fois plus élevé que dans la population générale. Les sites les plus atteints sont extraganglionnaires : région iléo-caecale dans 75 % des cas, système nerveux central, foie et reins. Plus de 90 % de ces lymphomes ont une origine B : lymphome de Burkitt dans 50 % des cas (11), lymphome B à grandes cellules, immunoblastique, à petites cellules. Le caractère EBV-induit du lymphome n'est pas systématique (12). La majeure partie des patients rechute dans la première année qui suit le diagnostic, mais des rechutes plus tardives sont décrites (12). Dans de rares cas, le lymphome B s'accompagne d'un syndrome d'activation macrophagique (13, 14). L'incidence des lymphomes T est faible : 6 %. Certains patients peuvent développer un lymphome de Hodgkin (3 à 4 %) après une infection virale à EBV. Les patients porteurs d'un XLP atteints de lymphomes ont une survie de plus de 10 ans (1).

## Syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS)

Il s'agit d'une pathologie lymphoproliférative caractérisée par une déficience de l'apoptose lymphocytaire, une accumulation de lymphocytes et une auto-immunité humorale (75 % des cas). Ce syndrome atteint aussi bien les garçons et les filles, son incidence est actuellement non précisée du fait de sa découverte et de sa description récentes. Les enfants présentent souvent une splénomégalie et des adénopathies de grande taille (accumulation de lymphocytes qui prolifèrent). La triade clinique associe une maladie lymphoproliférative, des cytopénies auto-immunes et une susceptibilité aux cancers. Ce phénomène est lié à des mutations du gène de la protéine Fas (*TNFRSF6*, ALPS Ia), exprimée à la surface des lymphocytes. Cette protéine est capable d'induire des signaux de mort par apoptose en recrutant des caspases après interaction avec le ligand de Fas, lui-même exprimé par d'autres lymphocytes. La mutation du gène du ligand de Fas entraîne également un ALPS (type Ib). D'autres voies d'apoptose peuvent également être défaillantes, suite à une anomalie d'autres molécules comme le récepteur Trail, ou par mutations de gènes de caspases participant à la voie de signalisation de l'apoptose (ALPS II). Chez environ 10 % des patients, l'évolution est marquée par la survenue de cancers, notamment de lymphomes malins non hodgkiniens, exclusivement d'origine B (lymphome de Burkitt, lymphome B folliculaire, lymphome B riche en T). Le risque serait 14 fois plus important que dans la population générale (15), l'incidence des lymphomes non hodgkiniens chez les patients atteints d'un ALPS Ia (mutation *TNFRSF6*) est de 9 % (16). La survenue d'un lymphome de Hodgkin est également possible avec un risque multiplié par 51 par rapport à la population générale (15). D'autres cancers sont décrits mais leur incidence est difficile à

préciser, avec essentiellement des « cas uniques » (17) : carcinome hépatocellulaire, carcinomes baso-cellulaires, adénomes thyroïdiens.

## Syndrome d'hyper-IgE (HIES)

Ce déficit immunitaire très rare (incidence  $< 10^{-6}$ ), est caractérisé par la récurrence d'infections staphylococciques, en particulier abcès cutanés et pulmonaires avec pneumatoçèles, un taux d'immunoglobulines E (IgE) très élevé, une hyperéosinophilie et un eczéma. Il s'agit de cas sporadiques ou de formes autosomiques dominantes ou autosomiques récessives (18). L'incidence de survenue d'un cancer chez ces patients reste difficile à préciser, mais le risque semble plus élevé que dans la population générale, notamment pour les pathologies lymphoïdes, qui sont le plus souvent d'origine B (18, 19). Jusqu'à maintenant, le risque relatif rapporté est de 259, avec une incidence de 10 cas de lymphomes chez 200 patients atteints de HIES (20). Une stimulation B chronique et un défaut de la « surveillance » immunitaire semblent jouer un rôle dans la survenue d'un lymphome (21) : une infection antérieure à EBV pourrait être prédisposante (22, 23). Des lymphomes d'origine non B sont rapportés, sans qu'une incidence ou un risque puisse être estimé : lymphome T (21, 22), lymphome de Hodgkin (23). D'autres cancers ont été décrits tels qu'un adénocarcinome pulmonaire (24).

## Déficit en CD40 ligand (CD40L)

Ce déficit immunitaire primitif est le premier syndrome d'hyper-IgM décrit (1/100 000 naissances). De transmission liée à l'X, il entraîne une susceptibilité particulière aux infections bactériennes (infections récurrentes des voies aériennes supérieures et inférieures) et aux germes opportunistes (*Pneumocystis carinii*). Il est dû à des mutations du gène du ligand de CD40. *CD40L* est exprimé par les lymphocytes T activés, interagit avec le CD40, son récepteur exprimé sur les lymphocytes B. Cette interaction entraîne la prolifération et la maturation terminale des lymphocytes B, elle est nécessaire pour une réponse cellulaire optimale. Ce déficit entraîne un défaut de la commutation isotypique et de la génération des mutations somatiques. Certains cas de cancers sont décrits, le plus souvent des lymphomes, mais également des tumeurs gastro-intestinales, hépatiques, des voies biliaires (25, 26). Ils semblent être secondaires au défaut de l'immunité cellulaire ou à la stimulation antigénique (cancers gastriques).

## Références

1. Ochs HD, Smith ECI, Puck JM (2007) Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach. Oxford University Press, New York
2. Sullivan KE, Mullen CA, Blaes RM *et al.* (1994) A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 125: 876-85
3. Sasahara Y, Fujie H, Kumaki S *et al.* (2001) Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *Acta Padiatr* 90: 1348-51
4. Imai K, Morio T, Zhu Y *et al.* (2004) Clinical course of patients with *WASP* gene mutations. *Blood* 103: 456-64
5. Picard C, Mellouli F, Duprez R *et al.* (2006) Kaposi's sarcoma in a child with Wiskott-Aldrich syndrome. *Eur J Pediatr* 165: 453-47
6. Meropol NJ, Hicks D, Brooks JJ *et al.* (1992) Coincident Kaposi sarcoma and T-cell lymphoma in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Am J Hematol* 40: 126-34
7. Snyder KM, Rubin MA, Shulkin BL *et al.* (2002) Mediastinal seminoma in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 24: 672-6
8. Ochs HD, Thrasher AJ (2006) The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 117: 725-38
9. Harrington DS, Weisenburger DD, Purtilo DT (1987) Malignant lymphoma in the X-linked lymphoproliferative syndrome. *Cancer* 59: 1419-29
10. Sumegi J, Huang D, Lanyi A *et al.* (2000) Correlation of mutations of the *SH2D1A* gene and Epstein-Barr virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 96: 3118-25
11. Gaspar HB, Sharifi R, Gilmour KC *et al.* (2002) X-linked lymphoproliferative disease: clinical, diagnostic and molecular perspective. *Br J Haematol* 119: 585-95
12. Strahm B, Rittweiler K, Duffner U *et al.* (2000) Recurrent B-cell non-Hodgkin's lymphoma in two brothers with X-linked lymphoproliferative disease without evidence for Epstein-Barr virus infection. *Br J Haematol* 108: 377-82
13. Miyahara M, Sano M, Shibata K *et al.* (2000) B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. *Ann Hematol* 79: 378-88
14. Hügler B, Astigarraga I, Henter JI *et al.* (2007) Simultaneous manifestation of fulminant infectious mononucleosis with haemophagocytic syndrome and B-cell lymphoma in X-linked lymphoproliferative disease. *Eur J Pediatr* 166: 589-93
15. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM *et al.* (2001) The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations. *Blood* 98: 194-200
16. Sneller MC, Dale JK, Strauss SE (2003) Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 15: 417-21
17. Drappa J, Vaishnav AK, Sullivan KE *et al.* (1996) Fas gene mutations in the Canale-Smith syndrome, an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity. *N Engl J Med* 335: 1643-49
18. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM (2005) Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev* 203: 244-50
19. Leung DY, Geha RS (1988) Clinical and immunologic aspects of the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2: 81-100
20. Leonard GD, Posadas E, Herrmann PC *et al.* (2004) non Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: a case report and literature review. *Leuk Lymphoma* 45: 2521-5
21. Onal IK, Kurt M, Altundag K *et al.* (2006) Peripheral T-Cell Lymphoma and Job's Syndrome. *Med Oncol* 23: 141-4
22. Mosseri R, Finkelstein Y, Monselize Y, Garty BZ (2002) Large T-cell lymphoma in a 13-year-old girl with hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 13: 143-6
23. Lin SJ, Huang ST, Hsieh KH (1998) Hodgkin's disease in a child with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 15: 451-4

24. Oztop I, Dermirkan B, Tarhan O *et al.* (2004) The development of pulmonary adenocarcinoma in a patient with Job's syndrome, a rare immunodeficiency condition. *Tumori* 90: 132-5
25. Facchetti F, Appiani C, Salvi L *et al.* (1995) Immunohistologic analysis of ineffective CD40-CD40 ligand interaction in lymphoid tissues from patients with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *J Immunol* 154: 6624-33
26. Hayward AR, Levy J, Facchetti F *et al.* (1997) Cholangiopathy and tumors of the pancreas, liver, and biliary tree in boys with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *J Immunol* 158: 977-83

# Syndrome de Li-Fraumeni

G. Bougeard et T. Frébourg

## Définition

Le syndrome de Li-Fraumeni (LFS) est une forme héréditaire de cancers touchant l'enfant et l'adulte jeune, remarquable par le large spectre des tumeurs associées (tableau I). Ce syndrome fut initialement caractérisé en 1969 par deux épidémiologistes, Frederick Li et Joseph Fraumeni, à partir d'une étude épidémiologique rétrospective portant sur 648 enfants atteints de rhabdomyosarcome (1, 2). Les critères historiques correspondant à la définition stricte du syndrome de Li-Fraumeni sont les suivants : (i) un individu atteint de sarcome avant l'âge de 45 ans, (ii) un apparenté au premier degré présentant un cancer avant l'âge de 45 ans, et (iii) un apparenté au premier ou second degré présentant soit un cancer avant l'âge de 45 ans, soit un sarcome à tout âge (3).

L'incidence de ce syndrome rare est difficile à estimer car sa définition pose un problème de classification nosologique (4). Comme dans les autres formes mendéliennes de cancers associant des tumeurs dont certaines ont une incidence élevée, les critères diagnostiques doivent être suffisamment stricts pour distinguer le syndrome de Li-Fraumeni d'une agrégation familiale non mendélienne de cancers sporadiques. La définition du syndrome de Li-Fraumeni ne tient pas compte de la valeur diagnostique de certaines tumeurs exceptionnelles dans la population générale, comme les corticosurrénales (5) ou les tumeurs des plexus choroïdes, et du développement chez un même individu de plusieurs tumeurs malignes, qui est à lui seul un élément hautement évocateur d'une prédisposition génétique au cancer. Enfin, comme tous les syndromes dont la définition repose sur des critères familiaux, il pose le problème d'une éventuelle sous-estimation due à la petite taille des familles. Ce problème nosologique a conduit plusieurs équipes à proposer le terme de syndrome de *Li-Fraumeni-like* (LFL) ou *Li-Fraumeni incomplete* (LFI) lorsque, dans une famille, les critères classiques ne sont que partiellement remplis (6-8). Ainsi, les tentatives multiples de définition du syndrome soulignent l'intérêt de donner une définition moléculaire à cette prédisposition. Le groupe de travail français

sur le syndrome de Li-Fraumeni, placé sous l'égide du groupe Génétique et cancer de La Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, considère que les trois indications du diagnostic moléculaire du syndrome de Li-Fraumeni sont les suivantes (9) :

- proposant atteint d'une tumeur appartenant au spectre étroit du syndrome de Li-Fraumeni (tableau I) développée avant l'âge de 36 ans et au moins un apparenté du premier ou de second degré atteint d'une tumeur appartenant au spectre étroit du syndrome de Li-Fraumeni (en dehors du cancer du sein si le cas index est lui-même atteint d'un cancer du sein) et développée avant l'âge de 46 ans ;
- *ou* patient atteint de plusieurs cancers primitifs multiples, dont deux appartiennent au spectre étroit du syndrome de Li-Fraumeni, à l'exclusion des cancers du sein multiples, la première de ces tumeurs étant survenue avant l'âge de 36 ans ;
- *ou* enfant atteint d'un corticosurrénaome.

Ces critères dits « de Chompret » sont actuellement utilisés en pratique courante en France et dans d'autres pays.

**Tableau I** - Tumeurs appartenant au spectre du Li-Fraumeni.

<i>Spectre étroit<sup>a</sup></i>	
Sarcomes des tissus mous :	Rhabdomyosarcomes Léiomyosarcomes Liposarcomes Fibrosarcomes
Ostéosarcomes	
Tumeurs cérébrales :	Glioblastomes Médulloblastomes Épendymomes Tumeurs des plexus choroïdes
Corticosurrénaomes	
Cancers du sein préménopausiques	
<i>Spectre élargi<sup>b</sup></i>	
Leucémies	
Lymphomes	
Cancers gastriques	
Tumeurs germinales des gonades	
Cancers colorectaux	
Cancers du poumon	
Cancers du rein	
<sup>a</sup> <i>L'agrégation familiale de ces tumeurs est très évocatrice d'un syndrome de Li-Fraumeni.</i>	
<sup>b</sup> <i>Cancers appartenant possiblement au spectre.</i>	

## Bases moléculaires

En 1990, deux études indépendantes, par une approche de gènes candidats, documentaient des mutations constitutionnelles du gène suppresseur de tumeur *TP53*, localisé sur le chromosome 17p13, dans des familles atteintes du

syndrome de Li-Fraumeni (10, 11). Depuis, de nombreuses études ont montré que les mutations constitutionnelles de *TP53* pouvaient être détectées approximativement dans 70 et 20 % des familles atteintes du syndrome de Li-Fraumeni et de *Li-Fraumeni-like*, respectivement (4). Le plus souvent, les mutations constitutionnelles de *TP53* sont héritées de l'un des deux parents et le taux de mutations *de novo* a été estimé à 25 %, bien que cette valeur doive être estimée avec prudence compte tenu de petit nombre d'études (9).

Le gène *TP53* est le gène humain le plus fréquemment altéré, au niveau somatique, dans les cancers (12). La contribution des altérations de *TP53* dans l'oncogenèse humaine s'explique probablement par l'importance cruciale de son rôle biologique. En effet, la protéine p53, composée de 393 acides aminés, intervient, essentiellement *via* son activité transcriptionnelle, dans les trois grandes voies altérées dans les cancers : le cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN. La voie p53 est activée dans la cellule lorsque celle-ci est exposée à des stress génotoxiques. De multiples gènes cibles de la protéine p53 régulant ces voies ont été identifiés ; à titre d'exemples, le gène *CDKN1A/p21*, dont la protéine inhibe la formation des complexes cyclines/Cdks régulant les transitions G1/S et G2/M du cycle cellulaire ; le gène *14-3-3σ* dont la protéine est capable de séquestrer dans le cytoplasme la cycline B, indispensable à l'entrée en mitose ; le gène *BAX* codant pour une protéine mitochondriale régulant l'efflux du cytochrome c vers le cytoplasme ; le gène *GADD45A* intervenant dans le contrôle de la réplication et de la réparation de l'ADN. Le rôle essentiel et ubiquitaire de p53 explique probablement l'effet drastique de ses mutations lorsqu'elles surviennent au niveau constitutionnel (13).

Les mutations de *TP53* présentent une remarquable hétérogénéité allélique. Dans la majorité des cas, il s'agit de mutations faux sens localisées entre les exons 5 à 9 et touchant le domaine de liaison de la protéine p53 à l'ADN. Les autres types de mutations, mutations d'épissage, mutations non sens, mutations cassant le cadre de lecture, délétions génomiques, ont également été décrites. En 2007, nous avons réalisé l'analyse complète du locus *TP53*, à la fois par séquençage des 11 exons et par QMPSF (*quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments*) permettant la détection de réarrangements exoniques, dans 474 familles françaises répondant aux critères élaborés par le groupe français (critères de Chompret, cf. « Définition »). Ce criblage a permis l'identification d'une mutation délétère de *TP53* dans 82 familles, soit 17 %. La plupart de ces altérations (95 %) correspondaient donc à des mutations ponctuelles, le plus souvent de type faux sens (70 %), c'est-à-dire substituant un acide aminé à un autre, distribuées entre les exons 3 à 11. Dans quatre familles, nous avons détecté des délétions génomiques hétérozygotes emportant soit totalement le locus *TP53* (14), soit la région promotrice et l'exon 1 non codant, soit les exons 2 à 10. La mise en évidence de délétions au locus *TP53* dans les familles présentant un syndrome de Li-Fraumeni est importante sur le plan de la compréhension de ce syndrome puisque la mise en évidence de ces altérations moléculaires, qui conduisent à une perte de fonction, démontre clairement que le syndrome de Li-Fraumeni résulte d'une haplo-



insuffisance au locus *TP53*. D'ailleurs, l'analyse systématique d'ADNc mutants humains de *TP53*, que nous avons réalisée dans des souches de levure contenant un système indicateur de l'activité transcriptionnelle de p53, avait montré que ces mutations ont pour effet délétère commun d'inactiver la fonction transcriptionnelle de la protéine (15). De plus, les souris invalidées pour *TP53* de façon hétérozygote (*TP53* +/-) ou homozygote (*TP53* -/-), générées par recombinaison homologue, ont une incidence élevée de tumeurs malignes (16, 17), confirmant l'effet de l'inactivation génétique de *TP53*. Néanmoins, le spectre mutationnel très particulier de *TP53*, avec une prédominance des mutations faux sens, ne peut être expliqué par un simple effet de perte de fonction. Deux articles importants publiés en 2004 (18, 19) ont comparé le spectre tumoral de souris présentant une mutation faux sens hétérozygote de *TP53* (mimant en quelque sorte la situation génétique de la plupart des patients atteints d'un syndrome de Li-Fraumeni) et de souris présentant une délétion hétérozygote. Le spectre tumoral de ces souris était clairement différent, les souris présentant une mutation à l'état hétérozygote développant d'autres types de tumeur (20). Ces résultats suggèrent qu'une mutation faux sens de *TP53* n'a pas le même effet biologique qu'une inactivation simple du gène, ce qui indique d'emblée que ces mutations faux sens doivent avoir un effet oncogénique additionnel (21). Pour tester cette hypothèse, nous avons récemment comparé les âges de survenue de tumeurs chez des patients présentant une mutation constitutionnelle de *TP53* de type faux sens et chez des patients présentant d'autres types d'altérations. Cette analyse, réalisée chez 96 patients, a clairement mis en évidence une différence significative puisque l'âge moyen de survenue de la première tumeur, chez les patients présentant une mutation faux sens, était de 22 ans, alors que cet âge moyen de survenue était de 29 ans chez les patients présentant un autre type d'altération conduisant exclusivement à une perte de fonction. Par conséquent, cette observation réalisée dans les familles françaises atteintes du syndrome de Li-Fraumeni confirme la prédiction du modèle murin et suggère que, si toutes les mutations de *TP53* conduisent à une inactivation du gène, les mutations faux sens ont un effet additionnel oncogénique gain de fonction, ce qui explique leur prédominance dans le spectre mutationnel observé dans le syndrome de Li-Fraumeni.

Les premières études sur les bases moléculaires du syndrome de Li-Fraumeni ont indiqué que les tumeurs, développées chez les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle de *TP53*, présentaient une perte de l'allèle sauvage. Cela suggérait d'emblée que l'inactivation de *TP53* dans la tumeur résultait de deux événements successifs (altération germinale puis altération somatique), selon le modèle de Knudson et Comings initialement développé pour le rétinoblastome. Néanmoins, l'inactivation dans les tumeurs de l'allèle sauvage, par délétion ou mutation de la région codante, n'est pas systématiquement retrouvée (4, 5, 22). Bien que l'on ne puisse exclure que dans ces cas le second événement du modèle de Knudson corresponde à un autre type d'altération telle une hyperméthylation verrouillant la transcription du gène, ces données pondèrent la valeur de ce modèle pour le syndrome de Li-Fraumeni.

D'ailleurs, certaines études ont montré que les fibroblastes ou les lymphocytes dérivés de patients porteurs d'une mutation constitutionnelle de *TP53* présentaient des anomalies biologiques (instabilité chromosomique, anomalie de la réponse apoptotique aux radiations ionisantes), indiquant que la mutation hétérozygote de *TP53* a une expression phénotypique (23-25).

L'absence de mutation détectable du gène *TP53* dans des familles LFS/LFL (4) a suggéré l'implication potentielle d'autres gènes mais à ce jour aucune donnée n'a validé l'hétérogénéité génétique de ce syndrome (26). Cette question fut d'ailleurs l'objet d'une controverse récente. En effet, en 1999 furent rapportées, dans une famille atteinte du syndrome de Li-Fraumeni et dans deux autres familles dont la présentation était évocatrice du syndrome de Li-Fraumeni, des mutations constitutionnelles de *CHEK2* (27). Ce gène, localisé sur le chromosome 22q12, est l'homologue humain du gène *RAD53* de la levure *Saccharomyces cerevisiae* et du gène *Cds1* de la levure *Saccharomyces pombe*. *CHEK2* code une kinase intervenant dans le point de contrôle G2/M. Lorsque des lésions de l'ADN surviennent, la kinase CHEK2 est rapidement phosphorylée et activée par la voie ATM et elle phosphoryle alors à son tour la phosphatase Cdc25C sur la sérine 216, ce qui l'inactive. La phosphatase Cdc25C a pour rôle biologique de déphosphoryler et d'activer Cdc2 qui, associée à la cycline B, contrôle l'entrée en mitose. Ainsi, l'activation de CHEK2, suite à des lésions de l'ADN, bloque le cycle en G2. Depuis cette publication, il s'est avéré qu'une des mutations de *CHEK2* initialement rapportées (1422delT) était localisée sur un exon dupliqué de *CHEK2* localisé sur le chromosome 15 (28), qu'une autre mutation n'avait pas d'effet délétère (29) et enfin que la mutation 1100delC était un variant fréquent (1 %) augmentant le risque de cancer du sein d'un facteur 2 (30). Le rôle de *CHEK2* dans le syndrome de Li-Fraumeni est donc récusé.

Une avancée importante au cours de ces dernières années dans le syndrome de Li-Fraumeni fut la mise en évidence de facteurs génétiques modificateurs, c'est-à-dire de polymorphismes susceptibles de modifier l'expression phénotypique des mutations constitutionnelles de *TP53*. Le travail princeps a été réalisé par le groupe d'Arnold Levine et de Louise Strong aux États-Unis (31). Ils ont en effet montré qu'un polymorphisme dans le gène *MDM2* qui correspond au principal régulateur négatif de p53 avait un impact sur l'âge de survenue des tumeurs. Ce polymorphisme SNP309T>G (rs2279744), localisé dans le premier intron de *MDM2* augmente la séquence de fixation du facteur de transcription SP1, ce qui a pour conséquence d'augmenter la transcription du gène *MDM2*. Or, la protéine MDM2, dans une cellule normale, est capable de se fixer à p53 et de l'entraîner vers la dégradation protéasomale. Cette observation au départ biologique a conduit les investigateurs à tester l'impact de ce polymorphisme, à l'état homozygote ou hétérozygote chez les porteurs d'une mutation constitutionnelle de *TP53*. Ces travaux ont permis de montrer que les patients qui présentaient une mutation constitutionnelle de *TP53* et qui présentaient en plus ce polymorphisme SNP309G du gène *MDM2*, à l'état homozygote ou hétérozygote, développaient des tumeurs 7 ans avant les

patients qui présentaient le génotype *MDM2* SNP309T/T homozygote. Chez les patients français présentant une mutation constitutionnelle de *TP53*, nous avons confirmé ces données puisque nous avons trouvé que l'âge moyen de survenue d'une tumeur chez des patients homozygotes T/T pour le SNP309 du gène *MDM2* était en moyenne de 30 ans, alors que les patients présentant le polymorphisme G de *MDM2* à l'état homozygote ou hétérozygote développaient leur première tumeur vers 20 ans, ce qui correspond à une différence significative (32). L'impact de ce polymorphisme sur l'âge de survenue des tumeurs dans le syndrome de Li-Fraumeni a été à ce jour validé dans quatre études différentes (31-34).

## Risque tumoral chez les porteurs de mutation

Chez les porteurs de mutations de *TP53*, le risque cumulé de développer une tumeur est, chez les hommes, de 41 % à 45 ans et de 73 % sur toute la vie, alors que chez les femmes, ces risques cumulés sont respectivement de 84 % et pratiquement de 100 % (35). Ces résultats montrent que le risque de développer une tumeur chez l'adulte jeune est donc plus élevé chez les femmes (le surcroît de risque étant dû au cancer du sein) et que les mutations de *TP53* ont une pénétrance incomplète, en particulier chez les individus de sexe masculin (35). La pénétrance incomplète des mutations de *TP53* chez les hommes est un point essentiel à considérer dans l'interprétation des arbres et dans le cadre du conseil génétique.

L'analyse du spectre tumoral chez 100 patients présentant une mutation constitutionnelle de *TP53*, appartenant aux familles sélectionnées selon les critères de Chompret, confirme la nette prédominance du cancer du sein préménopausique puisque cette tumeur a été observée dans 39 % des cas. Les autres tumeurs les plus fréquentes sont : les sarcomes des tissus mous (30 % des porteurs), les ostéosarcomes (19 %), les tumeurs cérébrales (15 %) et les corticosurrénales (11 %). En revanche, les autres tumeurs, qu'il s'agisse des cancers du rein, des hémopathies, des cancers du poumon, colorectaux ou des tumeurs gastriques, ont chacune été retrouvées chez moins de 7 % des porteurs présentant une mutation constitutionnelle. Il est important de noter que certaines familles présentant une mutation constitutionnelle de *TP53* ont une présentation atypique, caractérisée par un âge tardif de survenue. Nous avons ainsi eu la surprise de documenter une mutation constitutionnelle de *TP53* chez un patient, sans histoire familiale évocatrice d'un syndrome de Li-Fraumeni, mais qui avait successivement développé 5 tumeurs à partir de 41 ans : un cancer du rein à 41 ans, un sarcome à 48 ans, un liposarcome à 48 ans, un léiomyosarcome à 51 ans et un adénocarcinome du rectum à 53 ans. De même, nous avons détecté une mutation de *TP53* chez une patiente qui a développé à 44 ans un léiomyosarcome de l'utérus, à 68 ans un adénocarcinome rénal et à 69 ans un léiomyosarcome du côlon. Fait notable, dans ces

deux familles caractérisées par un âge tardif de survenue, les deux mutations étaient respectivement une mutation stop et une mutation d'épissage, ces deux mutations conduisant exclusivement à une perte de fonction. Par conséquent, ces données confirment que les mutations perte de fonction pourraient être associées à un âge plus tardif de survenue des tumeurs. Néanmoins, dans toutes les familles dans lesquelles une mutation du gène *TP53* a été retrouvée, soit le critère de l'âge, soit le critère du spectre tumoral est constamment retrouvé.

Les porteurs d'une mutation constitutionnelle de *TP53* ont un risque élevé de développer plusieurs tumeurs primitives indépendantes, ce risque étant probablement supérieur à 50 % (36). À titre d'exemple, nous avons ainsi mis en évidence une mutation constitutionnelle de *TP53* chez une jeune femme qui avait successivement développé un sarcome à 2 ans, un corticosurrénalome à 6 ans, un ostéosarcome à 14 ans, un cancer du sein gauche à 22 ans et un cancer du sein droit à 25 ans. D'autre part, plusieurs publications ont rapporté, chez les porteurs de mutations constitutionnelles de *TP53*, le développement de tumeurs métachrones dans les champs d'irradiation de premières tumeurs (35, 37, 38). Cela suggère que les porteurs d'une mutation constitutionnelle de *TP53* présentent une radiosensibilité anormale, ce qui pourrait s'expliquer facilement par l'importance de la voie de p53 dans la réponse aux lésions de l'ADN. La radiosensibilité anormale incite aujourd'hui à éviter, lorsque ceci est possible, d'avoir recours à la radiothérapie dans la prise en charge d'un premier cancer chez un patient présentant un syndrome de Li-Fraumeni avec mutation constitutionnelle de *TP53* documentée.

## Prise en charge

### Intérêt du diagnostic positif

Dans le syndrome de Li-Fraumeni, le bénéfice du diagnostic moléculaire est beaucoup plus limité que dans les autres formes mendéliennes de cancer. En effet, le spectre tumoral du LFS limite d'emblée les possibilités de dépistage et de détection précoce des tumeurs chez les porteurs de mutation. Néanmoins, la mise en évidence d'une altération moléculaire de *TP53* chez un patient atteint d'un cancer permet de confirmer, sur des bases moléculaires, le diagnostic de ce syndrome dont les limites nosologiques sont imprécises. Cela conduira à proposer une surveillance médicale régulière pour éviter le retard au diagnostic d'une tumeur métachrone. Le second intérêt de la mise en évidence d'une mutation de *TP53* chez un patient atteint d'un cancer sera, lorsque ceci sera possible, d'éviter le recours à la radiothérapie, compte tenu de la radiosensibilité de ces patients suggérée par le développement de tumeurs secondaires dans les champs

d'irradiation pour première tumeur. Enfin, la prise en charge génétique des familles atteintes du syndrome de Li-Fraumeni est importante d'un point de vue psychologique. Il est en effet essentiel de pouvoir proposer à ces familles, généralement très éprouvées, une prise en charge médicale. Ainsi, lorsque l'histoire médicale personnelle ou familiale du patient répondra aux critères présentés dans le tableau, la recherche d'une mutation constitutionnelle de *TP53* pourra être prescrite au décours d'une consultation de génétique, dès lors que les enjeux et les limites du bénéfice médical de cette analyse auront été expliqués.

## **Difficulté du dépistage des tumeurs du spectre du syndrome de Li-Fraumeni**

Chez l'adulte, le problème du dépistage concerne avant tout le cancer du sein qui est la tumeur la plus fréquemment observée. Le dépistage par la mammographie, pour être efficace, supposerait une périodicité annuelle, à un âge très précoce (dès 20 ans), vu l'âge de survenue des cancers du sein documentés dans les familles atteintes du syndrome de Li-Fraumeni (le plus souvent avant 30 ans). La densité des seins chez les femmes jeunes imposerait de suivre une technique rigoureuse de mammographie (deux incidences, utilisation d'une grille anti-diffusion). Un tel programme pose évidemment le problème du risque des radiations chez une femme qui serait porteuse d'une mutation constitutionnelle de *TP53* et donc du rapport risque/bénéfice d'un tel dépistage. Les études récentes chez des femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* et *BRCA2* démontrent très clairement la nette supériorité de l'IRM par rapport à la mammographie en terme de sensibilité (39-41). L'IRM mammaire devrait également être un examen d'intérêt chez les femmes porteuses d'une mutation de *TP53*.

Chez l'enfant, les possibilités de dépistage des tumeurs s'intégrant au spectre de Li-Fraumeni sont limitées : le dépistage des sarcomes des tissus mous, de par leur localisation ubiquitaire, paraît difficilement réalisable. Les ostéosarcomes semblent aujourd'hui bénéficier d'un diagnostic relativement précoce puisque les ostéosarcomes diagnostiqués au stade de métastases sont devenus assez exceptionnels. Enfin, un dépistage des tumeurs cérébrales paraît également difficilement envisageable à cause de la rapidité évolutive de certaines tumeurs cérébrales qui imposerait un rythme très soutenu de surveillance pour que celle-ci soit efficace.

## **Surveillance médicale des sujets à risque**

Chez l'enfant et l'homme adulte, le suivi médical systématique sera simplement basé sur un examen clinique annuel réalisé par un pédiatre ou un oncologue référent, connaissant bien le syndrome de Li-Fraumeni et qui n'hésitera pas à programmer les investigations complémentaires nécessaires devant tout signe

d'appel. Chez les femmes, le dépistage des cancers du sein pourra s'effectuer par échographie annuelle – IRM mammaire dès l'âge de 20 ans, compte tenu de la précocité des tumeurs, de la radiosensibilité potentielle associée aux mutations de *TP53* et de la densité des seins à cet âge qui limite l'efficacité de la mammographie, mais le bénéfice de cette surveillance nécessite des études prospectives réalisées au niveau international compte tenu de la prévalence du syndrome. Il ne faudra pas hésiter à proposer systématiquement aux patients un accompagnement psychologique régulier.

## Diagnostic présymptomatique

Comme dans les autres maladies génétiques pour lesquelles le bénéfice du diagnostic présymptomatique n'est pas évident, celui-ci doit être impérativement restreint à l'adulte et ne doit pas être proposé aux enfants à risque. Bien entendu, dans ces familles, la tentation du praticien est souvent grande de vouloir rassurer les parents en démontrant l'absence de la mutation constitutionnelle chez les enfants à risque. Mais cet argument est contrebalancé par le risque d'identifier une mutation chez un enfant asymptomatique, résultat d'intérêt limité sur le plan médical et souvent dévastateur sur le plan psychologique.

Compte tenu du bénéfice médical limité de la mise en évidence d'une mutation constitutionnelle de *TP53* chez un sujet asymptomatique et de l'impact psychologique potentiel d'un tel résultat, il est préconisé le protocole suivant :

- première consultation de génétique : cette consultation est avant tout une séance d'informations destinée aux consultants ; elle vise à donner les informations sur le syndrome de Li-Fraumeni, la pénétrance incomplète des mutations, les limites de l'intérêt de la recherche d'une mutation constitutionnelle du gène *TP53* et les modalités de surveillance médicale des sujets porteurs ;
- entretien psychologique après la première consultation : cet accompagnement est indispensable afin d'apprécier l'impact des informations diffusées au cours de la consultation de génétique et les données réellement intégrées par les consultants ;
- deuxième consultation de génétique, quelques semaines après la première, permettant de refaire le point, et à la suite de laquelle sera réalisée, si la demande est exprimée, une prise de sang avec consentement éclairé pour la recherche d'une mutation constitutionnelle de *TP53* ; afin d'organiser systématiquement un prélèvement de contrôle à l'issue de la consultation, une ordonnance pour une seconde prise de sang sera remise aux patients ;
- consultation de génétique avec rendu du résultat quelques semaines après la prise de sang ;

- entretien psychologique après le rendu du résultat, quel que soit le résultat, et accompagnement psychologique à la demande.

## Diagnostic prénatal

Il s'agit d'un sujet délicat pour lequel il est essentiel d'avoir une position consensuelle. De façon très ponctuelle, des expériences de diagnostic prénatal dans le domaine de l'oncogénétique ont déjà été réalisées en France, qu'il s'agisse de la neurofibromatose de type II ou de la maladie de von Hippel-Lindau. Le diagnostic prénatal du syndrome de Li-Fraumeni paraît justifié par les éléments suivants :

- les tumeurs malignes développées dans le cadre du syndrome de Li-Fraumeni se caractérisent par leur précocité de survenue puisqu'elles touchent avant tout l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune ;
- certaines de ces tumeurs ont un pronostic très réservé ;
- le spectre large de ces tumeurs ne permet pas de proposer d'investigations complémentaires efficaces pour le dépistage ;
- les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle de *TP53* ont un risque important de développer plusieurs tumeurs primitives multiples.

Le syndrome de Li-Fraumeni est probablement une indication du diagnostic pré-implantatoire à considérer.

## Diagnostic différentiel du syndrome de Li-Fraumeni

Si le syndrome de Li-Fraumeni se caractérise par un large spectre de tumeurs pédiatriques, d'autres types de prédispositions mendéliennes de spectre tumoral proche existent très probablement chez l'enfant et restent à caractériser. Ainsi, les mutations du gène *hSNF5/INI1* sont à l'origine chez l'enfant de tumeurs rhabdoïdes et de tumeurs du système nerveux central (tumeurs des plexus choroïdes, PNET (primary early onset neuroepithelial tumour), médulloblastomes) de survenue très précoce (42). Dans une fratrie présentant glioblastome et lymphome précoces, adressée initialement pour suspicion de syndrome de Li-Fraumeni, nous avons mis en évidence une inactivation biallélique du gène *MSH2* (43). Le gène *MSH2* appartient au système MMR (*Mismatch repair*) de réparation de l'ADN et ses mutations, à l'état hétérozygote, exposent l'adulte au cancer colorectal héréditaire non polyposique (syndrome HNPCC ou syndrome de Lynch). Cette observation, associée à celles d'autres équipes, a permis de déterminer le spectre tumoral chez les enfants portant des mutations homozygotes des gènes *MMR* : hémopathies, tumeurs de type PNET incluant glioblastome et neuroblastome, et cancer



colorectal (44). De même, alors que les mutations hétérozygotes du gène *BRCA2* exposent l'adulte au cancer du sein, les mutations bialléliques de ce gène semblent prédisposer aux médulloblastomes, tumeurs de Wilms et hémopathies de l'enfant (45). Ainsi, dans les familles évocatrices d'un syndrome de Li-Fraumeni, sans mutation constitutionnelle détectable de *TP53*, l'analyse systématique de gènes candidats devrait permettre une classification nosologique de prédispositions mendéliennes aux tumeurs pédiatriques sur des bases moléculaires et un conseil génétique approprié.

## Conclusion

Le syndrome de Li-Fraumeni est certes une forme rare de prédisposition héréditaire aux cancers. Néanmoins, la diversité des tumeurs associées aux mutations constitutionnelles de *TP53* complique sa reconnaissance et ce diagnostic devra être envisagé devant toute agrégation de tumeurs de survenue précoce compatible avec une transmission mendélienne et ne s'intégrant pas à un syndrome connu. Si le spectre tumoral limite les possibilités de dépistage et donc le bénéfice médical d'une prise en charge génétique des familles, il est essentiel, lorsque ce diagnostic est suspecté, de proposer une consultation de génétique spécialisée à ces familles souvent éprouvées. Cette consultation permettra de poser ou non l'indication de l'analyse moléculaire, de mettre en place une surveillance médicale régulière, qui sera peut-être d'efficacité limitée mais qui pourra éviter un retard au diagnostic devant tout signe d'appel, de proposer un accompagnement psychologique et d'appréhender les enjeux du diagnostic présymptomatique et du diagnostic prénatal.

## Remerciements

Les auteurs remercient l'équipe du laboratoire de génétique moléculaire de Rouen réalisant le diagnostic moléculaire du syndrome de Li-Fraumeni (Cosette Martin, Stéphanie Vasseur, Julie Tinat et Stéphanie Baert-Desurmont) et les membres du groupe de travail français sur le syndrome de Li-Fraumeni et en particulier Laurence Brugères, Catherine Bonaiti-Pellié, Dominique Stoppa-Lyonnet, Pascaline Berthet, Valérie Bonadona, Brigitte Bressac-De Paillerets, Bruno Buecher, Olivier Caron, Christelle Colas, Marie-Agnès Collonge-Rame, Capucine Delnatte, Catherine Dugast, Jean-Pierre Fricker, Marion Gauthier-Villars, Paul Gesta, Philippe Jonveaux, Chantal Kalifa, Christine Lasset, Bruno Leheup, Jean-Marc Limacher, Michel Longy, Catherine Noguès, Sylvie Odent, Daniel Oppenheim, Danièle Sommelet, et Henri Tristant. Ce chapitre est dédié à la mémoire de notre collègue Agnès Chompret.



## Références

1. Li FP, Fraumeni JF Jr (1969) Soft-tissue sarcomas, breast cancers and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Int Med* 71: 747-51
2. Li FP, Fraumeni JF Jr (1969) Rhabdomyosarcoma in children; epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst* 43: 1365-73
3. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill *et al.* (1988) A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 48: 5358-62
4. Varley JM, Evans DG, Birch JM. (1997) Li-Fraumeni syndrome-a molecular and clinical review. *Br J Cancer* 76: 1-14
5. Varley JM, McGown G, Thorncroft M *et al.* (1999) Are There Low-Penetrance *TP53* Alleles? Evidence from Childhood Adrenocortical Tumors. *Am J Hum Genet* 65: 995-1006
6. Birch JM, Hartley AL, Tricker KJ *et al.* (1994) Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 54: 1298-304
7. Brugières L, Gardes M, Moutou C *et al.* (1993) Screening for germ line p53 mutations in children with malignant tumors and a family history of cancer. *Cancer Res* 53: 452-5
8. Eeles RA (1995) Germline mutations in the *TP53* gene. *Cancer Surv* 25: 101-24
9. Chompret A, Abel A, Stoppa-Lyonnet D *et al.* (2001) Sensitivity and predictive value of criteria for p53 germline mutation screening. *J Med Genet* 38: 43-7
10. Malkin D, Li FP, Strong LC *et al.* (1990) Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 250: 1233-8
11. Srivastava S, Zou ZQ, Pirolo K *et al.* (1990) Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 348: 747-9
12. Hainaut P (2000) Le gène suppresseur de tumeur *TP53*: vingt ans (et dix mille mutations après). *Bull Cancer* 87: 11-8
13. Frebourg T, Kassel J, Lam KT *et al.* (1992) Germ-line mutations of the p53 tumor suppressor gene in patients with high risk for cancer inactivate the p53 protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 6413-7
14. Bougeard G, Brugières L, Chompret A *et al.* (2003) Screening for *TP53* rearrangements in families with the Li-Fraumeni syndrome reveals a complete deletion of the *TP53* gene. *Oncogene* 22: 840-6
15. Flaman JM, Frebourg T, Moreau V *et al.* (1995) A simple p53 functional assay for screening cell lines, blood, and tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 3963-7
16. Donehower LA, Harvey M, Slagle BL *et al.* (1992) Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature* 356: 215-21
17. Jacks T, Remington L, Williams BO *et al.* (1994) Tumor spectrum analysis in p53-mutant mice. *Curr Biol* 4: 1-7
18. Lang GA, Iwakuma T, Suh YA *et al.* (2004) Gain of function of a p53 hot spot mutation in a mouse model of Li-Fraumeni syndrome. *Cell* 119(6): 861-72
19. Olive KP, Tuveson DA, Ruhe ZC *et al.* (2004) Mutant p53 gain of function in two mouse models of Li-Fraumeni syndrome. *Cell* 119(6): 847-60
20. Iwakuma T, Lozano G (2007) Crippling p53 activities via knock-in mutations in mouse models. *Oncogene* 26(15): 2177-84
21. Strano S, Dell'Orso S, Mongioli AM *et al.* (2007) Mutant p53 proteins: between loss and gain of function. *Head Neck* 29(5): 488-96
22. Sedlacek Z, Kodet R, Seemanova E *et al.* (1998) Two Li-Fraumeni syndrome families with novel germline p53 mutations: loss of the wild-type p53 allele in only 50% of tumours. *Br J Cancer* 77: 1034-9
23. Boyle JM, Mitchell EL, Greaves MJ *et al.* (1998) Chromosome instability is a predominant trait of fibroblasts from Li-Fraumeni families. *Br J Cancer* 77: 2181-92
24. Camplejohn RS, Perry P, Hodgson SV *et al.* (1995) A possible screening test for inherited p53-related defects based on the apoptotic response of peripheral blood lymphocytes to DNA damage. *Br J Cancer* 72: 654-62

25. Goi K, Takagi M, Iwata S *et al.* (1997) DNA damage-associated dysregulation of the cell cycle and apoptosis control in cells with germ-line p53 mutation. *Cancer Res* 57: 1895-902
26. Bougeard G, Limacher JM, Martin C *et al.* (2001) Detection of 11 germline inactivating *TP53* mutations and absence of *TP63* and *HCHK2* mutations in 17 French families with Li-Fraumeni or Li-Fraumeni-like syndrome. *J Med Genet* 38(4):253-7
27. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE *et al.* (1999) Heterozygous germ line *bCHK2* mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 286: 2528-31
28. Sodha N, Williams R, Mangion J *et al.* (2000) Screening *bCHK2* for mutations. *Science* 289: 359
29. Vahteristo P, Tamminen A, Karvinen P *et al.* (2001) p53, *CHK2*, and *CHK1* genes in Finnish families with Li-Fraumeni syndrome: further evidence of *CHK2* in inherited cancer predisposition. *Cancer Res* 61: 5718-22
30. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J *et al.* (2002) Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to *CHK2*(\*)1100delC in non carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Nat Genet* 31: 55-9
31. Bond GL, Hu W, Bond EE *et al.* (2004) A single nucleotide polymorphism in the *MDM2* promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. *Cell* 119(5): 591-602
32. Bougeard G, Baert-Desurmont S, Tournier I *et al.* (2006) Impact of the *MDM2* SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphism on age of tumour onset in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet* 43(6): 531-3
33. Ruijs MW, Schmidt MK, Nevanlinna H *et al.* (2007) The single-nucleotide polymorphism 309 in the *MDM2* gene contributes to the Li-Fraumeni syndrome and related phenotypes. *Eur J Hum Genet* 15(1): 110-4
34. Tabori U, Nanda S, Druker H *et al.* (2007) Younger age of cancer initiation is associated with shorter telomere length in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* 67(4): 1415-8
35. Chompret A, Brugières L, Ronsin M *et al.* (2000) P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* 12: 1932-7
36. Hisada M, Garber JE, Fung CY *et al.* (1998) Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* 90: 606-11
37. Limacher JM, Frebourg T, Natarajan-Ame S, Bergerat JP (2001) Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Int J Cancer* 96: 238-42
38. Salmon A, Amikam D, Sodha N *et al.* (2007) Rapid Development of Post-radiotherapy Sarcoma and Breast Cancer in a Patient with a Novel Germline *de novo TP53* Mutation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 19(7): 490-3
39. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D *et al.* (2004) Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary. *Bull Cancer* 91: 219-37
40. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C *et al.* (2004) Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 351: 427-37
41. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC *et al.* (2000) Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 215: 267-79
42. Sheridan E, Amram D, Schneider P *et al.* (1999) Constitutional mutations of the *bSNF5/INI1* gene predispose to a variety of cancers. *Am J Hum Genet* 65: 1342-8
43. Bougeard G, Charbonnier F, Moerman A *et al.* (2003) Early Onset Brain Tumor and Lymphoma in *MSH2* deficient children. *Am J Hum Genet* 72: 213-6
44. Felton KE, Gilchrist DM, Andrew SE (2007) Constitutive deficiency in DNA mismatch repair. *Clin Genet* 71(6):483-98
45. Hirsch B, Shimamura A, Moreau L *et al.* (2004) Association of biallelic *BRCA2/FANCD1* mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood. *Blood* 103: 2554-9

## ***Les anomalies chromosomiques***

# Trisomie 21

J. Couturier

La trisomie 21 touche environ une naissance sur 800 et les enfants atteints ont un risque de 10 à 20 fois plus élevé de développer une leucémie que la population générale. En revanche, la survenue de tumeurs solides dans l'enfance et à l'âge adulte semble être moins fréquente, excepté, de façon récurrente dans les différentes études, pour les tumeurs testiculaires et peut-être pour le rétinoblastome (1-8). La fréquence, tant des leucémies que des tumeurs solides, est plus élevée chez le garçon.

## Leucémies

Les leucémies représentent 95 % des proliférations malignes chez les trisomiques (3, 9). Elles surviennent précocement, dans les 4 premières années de la vie (âge médian : 2 ans), et se répartissent en 60 % de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et 40 % de leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) (3, 10). Une caractéristique de ces LAM est qu'il s'agit, dans 60 % des cas, d'une leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7), un type identifié seulement chez 6 % des LAM des enfants non trisomiques. Une leucémie transitoire de ce type, dans la plupart des cas spontanément résolutive, est observée chez 10 % des nouveau-nés trisomiques, mais 20 % de ces enfants développent dans les 4 ans une LAM irréversible. Une étude du *Children's Oncology Group* (COG) (11) ayant porté sur 48 nouveau-nés trisomiques présentant des blastes circulants ou identifiés dans des épanchements ou des organes, a montré une régression spontanée dans le sang périphérique dans 89 % des cas, une rémission complète dans 64 %, un décès précoce dans 17 %. Les LAM du trisomique sont en fait le résultat d'un processus multi-étapes : leucémie transitoire, myélodysplasie, puis LAM7. Une étude ayant porté sur 404 cas de LAL et LAM (12) a récemment décrit les caractéristiques cytogénétiques des leucémies chez les trisomiques.

## Leucémie transitoire

Une population clonale de mégacaryoblastes anormaux est retrouvée dans le sang périphérique chez environ 10 % des nouveau-nés trisomiques. Les blastes disparaissent habituellement spontanément dans les 3 mois. Cependant, dans 20 % des cas, vont se développer un syndrome myélodysplasique, puis une LAM. Il n'est pas possible de déceler cliniquement, au stade initial, les cas qui ne vont pas régresser. Dans l'étude du COG (11), 74 % des patients ne montraient pas d'anomalie chromosomique en rapport avec l'hémopathie dans la moelle ou le sang. Sur les sept enfants ayant montré des anomalies en plus de la trisomie 21, seul un est resté en rémission. La survenue d'une progression apparaît donc liée à la présence d'anomalies caryotypiques additionnelles. Cette leucémie transitoire est présente dès avant la naissance, comme l'ont montré les études sur le fœtus trisomique. Elle est interprétée comme étant liée à un retard de maturation dans le développement du système hématopoïétique, en particulier par le maintien d'une activité au niveau du foie (10).

## Leucémie aiguë mégacaryoblastique

Elle est précédée habituellement par un syndrome myélodysplasique, avec thrombopénie et mégacaryocytes anormaux dans la moelle (10). Les cellules leucémiques peuvent exprimer des marqueurs des lignées mégacaryocytaire et érythrocytaire. Les études cytogénétiques à ce stade montrent l'évolution clonale d'anomalies additionnelles (9, 12). La trisomie 8 est l'anomalie acquise la plus fréquente, suivie du gain de 21, de la duplication 1q, de la délétion 7p (12). Il n'est pas retrouvé les anomalies classiques des LAM des patients non trisomiques : t(11q23), t(8;21), t(15;17), inv(16)... Ces leucémies répondent bien à la chimiothérapie, avec un taux de survie des patients à long terme de plus de 80 % et un taux de rechutes faible (13-15). Cependant, le traitement doit être adapté, compte tenu d'une plus grande sensibilité des trisomiques aux effets toxiques des agents chimiothérapeutiques (3, 6, 11, 16-19). Sur le plan génétique, la LAM résulte de l'évolution d'un sous-clone issu de la leucémie transitoire, comme l'a montré l'identité des anomalies caryotypiques et des mutations du gène *GATA1* observées dans les deux phases de la maladie chez un même patient (10). Le développement d'une leucémie irréversible résulte d'anomalies additionnelles dans ce sous-clone.

## Mutations de GATA1

Le gène *GATA1* est un régulateur négatif de la prolifération mégacaryocytaire et un facteur de différenciation des plaquettes. Il est observé des mutations somatiques de *GATA1* dans les leucémies des trisomiques, aussi bien au stade

de leucémie transitoire que de LAM (10, 20). Les mutations observées sont des délétions, des insertions et des mutations ponctuelles dans l'exon 2 qui aboutissent à la production d'une protéine tronquée ayant perdu son domaine d'activation transcriptionnelle N-terminal. Ces mutations sont hautement spécifiques des leucémies des trisomiques. Elles entraînent l'expansion d'un clone mégacaryocytaire peu différencié. De plus, la protéine du gène *RUNXI*, situé sur le chromosome 21, est impliquée elle aussi dans la différenciation terminale des mégacaryocytes (10, 21). Il est possible que la dérégulation induite par l'activité diminuée de *GATA1* du fait de la mutation, interagissant avec l'expression augmentée de *RUNXI* du fait de la trisomie 21, soit à l'origine de la prédisposition des trisomiques à développer spécifiquement cette LAM (21).

L'analyse d'échantillons hépatiques de fœtus et de sang de nouveau-nés trisomiques a montré de multiples mutations *GATA1*, correspondant probablement à l'existence initiale de plusieurs clones (10). Dans la majorité des cas, il survient une disparition des clones par apoptose, sénescence ou différenciation. Dans les leucémies, le type spécifique de mutations de *GATA1* témoigne de la survenue d'une sélection clonale. Un sous-clone acquerrait ensuite des anomalies additionnelles, dont la trisomie 8 est la plus fréquente, menant à une LAM. Des différences dans les profils transcriptionnels des leucémies transitoires et des LAM ont été montrées, témoignant de la survenue d'événements génétiques entre ces deux stades. La LAM7 des trisomiques apparaît comme un modèle unique de processus par addition d'étapes, favorisé par une anomalie de dosage initiale.

## Leucémies aiguës lymphoblastiques

En comparaison avec les LAM, elles ne constituent pas une entité aussi caractéristique chez les trisomiques (3, 12). On peut signaler seulement qu'elles surviendraient plus rarement avant un an et que le type hyperdiploïde, à pronostic favorable, et les translocations  $t(1;19)$ ,  $t(9;22)$ ,  $t(11q23)$ , seraient plus rare (12). Les cas hyperdiploïdes montrent les gains habituels de chromosomes et la translocation  $t(12;21)$  semble avoir une fréquence identique à celle de la population générale. En revanche, la  $del(9p)$  et la translocation  $t(8;14)(q11;q32)$ , résultant en une dérégulation du gène *CEBPD* par *IGH@*, sont surreprésentées (12). Ainsi, les LAL du trisomique forment un ensemble hétérogène comprenant à la fois des types génétiques communs et d'autres plus spécifiques. Dans l'ensemble, le pronostic des LAL chez le trisomique est plus mauvais que chez les enfants non trisomiques, avec une survie à 5 ans de 66 vs 82 % dans l'étude de Goubin *et al.* (14).

## Cancer du testicule

La seule tumeur solide pour laquelle il a été montré de façon récurrente un risque augmenté chez le trisomique est le cancer du testicule (1-8, 22-24). Tumeur de l'adolescent et de l'adulte jeune, sa fréquence (0,5 % des garçons) serait environ 5 fois plus élevée que dans la population générale, et l'âge de survenue en serait plus précoce (6, 25). Plus de 30 cas ont été rapportés dans la littérature ; il s'agit, dans la grande majorité des cas, de séminomes. Les facteurs prédisposants spécifiques à la trisomie 21 évoqués sont le retard de maturation des cellules germinales pendant la vie foetale, la fréquence des cryptorchidies, l'hypogonadisme hypergonadotrophique (26).

## Tumeurs rares

Les différentes séries rapportées (1-8) montrent, d'une façon générale, une rareté des tumeurs solides chez le trisomique 21. Satgé *et al.* montrent, dans une revue de la littérature (1), l'existence d'une nette sous-représentation des tumeurs pédiatriques cérébrales, des neuroblastomes, médulloblastomes et néphroblastomes, en particulier. Celle-ci est retrouvée dans une étude de la Société française d'oncologie pédiatrique rétrospective sur 22 ans, n'ayant recensé que 21 cas de tumeurs (6). Chez l'adulte, on note la rareté des cancers communs, du sein, de l'estomac et de l'utérus. Ceci est peut-être à mettre en rapport avec la moindre exposition des trisomiques aux agents environnementaux (agents professionnels, tabac) par rapport à la population générale.

## Sensibilité aux antimétabolites

Comme nous l'avons vu plus haut, les trisomiques montrent une sensibilité accrue aux effets toxiques des agents de chimiothérapie, particulièrement au cytosine-arabine (ara-C), aux anthracyclines et au méthotrexate (6, 18). L'hyperexpression de la cystathionine-bêta-synthase (gène *CBS*, localisé en 21q22.3) entraînerait, au niveau cellulaire, une augmentation du métabolite actif de l'ara-C, l'ara-CTP. La sensibilité aux anthracyclines, dont la toxicité est liée à la production de radicaux libres oxygénés, serait en rapport avec l'hyperexpression de la superoxyde dismutase (gène *SOD1*, 21q22.1). Enfin, l'hyper-expression du transporteur du folate réduit (gène *REFC*, 21q22.3) serait responsable d'une augmentation du transport du méthotrexate (MTX) et de l'augmentation intracellulaire des composés actifs, les MTX-polyglutamates. On peut prévoir qu'une meilleure connaissance du profil d'expression des cellules du trisomique 21, au niveau constitutionnel et tumoral, permise maintenant par le développement des techniques d'analyse pangénomiques,

amènera dans un très proche avenir à préciser ces mécanismes et à améliorer la prise en charge thérapeutique des néoplasies de ces patients.

## Références

1. Satgé D, Sommelet D *et al.* (1998) A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet* 78: 207-16
2. Boker LK, Blumstein T, Sadetzki S *et al.* (2001) Incidence of leukemia and other cancers in Down syndrome subjects in Israel. *Int J Cancer* 93: 741-4
3. Hasle H (2001) Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2: 429-36
4. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM (2002) Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 359: 1019-25
5. Hill DA, Gridley G, Cnattingius S *et al.* (2003) Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* 163: 705-11
6. Satgé D, Sasco AJ, Chompret A *et al.* (2003) A 22-year French experience with solid tumors in children with Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 20: 517-29
7. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D (2004) Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child* 89: 1014-7
8. Patja K, Pukkala E, Sund R *et al.* (2006) Cancer incidence of persons with Down syndrome in Finland: a population-based study. *Int J Cancer* 118: 1769-72
9. Massey GV (2005) Transient leukemia in newborns with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 44: 29-32
10. Hitzler JK, Zipursky A (2005) Origins of leukaemia in children with Down syndrome. *Nat Rev Cancer* 5:11-20
11. Massey GV, Zipursky A, Chang MN *et al.* (2006) A prospective study of the natural history of transient leukemia in neonates with Down syndrome: Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 107: 4606-13
12. Forestier E, Izraeli S, Beverloo B *et al.* (2008) Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. *Blood* 111: 1575-83
13. Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S *et al.* (2005) AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 19: 1355-60
14. Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A *et al.* (2006) Survival in France after childhood acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma (1990-2000). *Eur J Cancer* 42: 534-41
15. Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y *et al.* (2008) Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) in children: a comparison of AMKL with and without Down syndrome. *Br J Haematol* 140: 552-61
16. Ravindranath Y (2003) Down syndrome and acute myeloid leukemia: the paradox of increased risk for leukemia and heightened sensitivity to chemotherapy. *J Clin Oncol* 21: 3385-7
17. Gamis AS (2005) Acute myeloid leukemia and Down syndrome evolution of modern therapy - state of the art review. *Pediatr Blood Cancer* 44: 13-20
18. Taub JW, Ge Y (2005) Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21. *Pediatr Blood Cancer* 44: 33-9
19. Webb DKH (2005) Optimizing therapy for myeloid disorders of Down syndrome. *Br J Haematol* 131: 3-7
20. Vyas P, Crispino JD (2007) Molecular insights into Down syndrome-associated leukemia. *Curr Opin Pediatr* 19: 9-14



21. Xu G, Kanezaki R, Toki T *et al.* (2006) Physical association of the patient-specific GATA1 mutants with RUNX1 in acute megakaryoblastic leukemia accompanying Down syndrome. *Leukemia* 20:1002-8
22. Dieckmann KP, Rube C, Henke RP (1997) Association of Down's syndrome and testicular cancer. *J Urol* 157: 1701-4
23. Satge D, Sasco AJ, Cure H *et al.* (1997) An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome: three case reports and a review of the literature. *Cancer* 80: 929-35
24. Hafeez S, Sharma RA, Huddart RA *et al.* (2007) Challenges in treating patients with Down's syndrome and testicular cancer with chemotherapy and radiotherapy: The Royal Marsden experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 19: 135-42
25. Dexeus FH, Logothetis CJ, Chong C, Sella A *et al.* (1988) Genetic abnormalities in men with germ cell tumors. *J Urol* 140: 80-4
26. Cools M, Honecker F, Stoop H *et al.* (2006) Maturation delay of germ cells in fetuses with trisomy 21 results in increased risk for the development of testicular germ cell tumors. *Hum Pathol* 37: 101-11

# Syndrome de Turner avec chromosome Y

J. Couturier

Le syndrome de Turner et, plus généralement, les dysgénésies gonadiques avec présence d'un chromosome Y au caryotype constitutionnel prédisposent principalement au risque de gonadoblastome (1, 2). Il s'agit d'une tumeur bénigne, bilatérale dans 10 à 30 % des cas, à fort potentiel de transformation maligne. Ces tumeurs sont composées d'un contingent de cellules germinales dans un stroma formé d'éléments des cordons sexuels, cellules de Sertoli, de la granulosa (3). La prolifération maligne du contingent germinale est à l'origine de dysgerminomes (séminomes).

Le diagnostic est souvent fait très précocement. Les pathologies constitutionnelles concernées sont essentiellement les cas avec mosaïques 45,X/46,XY ou, plus rarement, avec anomalies de structure entraînant une perte de matériel du chromosome Y (délétion, chromosome en anneau, isodicyentrique, translocation). Il faut y ajouter les autres dysgénésies gonadiques 46,XY sans anomalie chromosomique. La prédisposition au gonadoblastome implique à la fois dysgénésie gonadique et présence d'un chromosome Y. Ainsi, les syndromes de Turner 45,X ont des gonades dysgénétiques (bandelettes), mais ne développent pas de gonadoblastome. Les patientes avec mosaïques 45,X/46,XY ou avec anomalies de structure de l'Y représentent environ 7 % des cas de syndrome de Turner (4). Elles se présentent toutefois avec des degrés variables de la symptomatologie du syndrome, la petite taille en étant le signe le plus constant. Dans le cas de mosaïques avec petit chromosome marqueur évoquant une anomalie de structure d'un Y, le diagnostic devra être confirmé par hybridation *in situ* (FISH) avec une sonde spécifique. Le risque de gonadoblastome dans les dysgénésies gonadiques avec Y est évalué à 20-30 % (2, 4, 5), risque peut-être surestimé selon certains auteurs (6) ; cependant, la gonadectomie préventive précoce est recommandée (7). Il s'agit dans plus de la moitié des cas de gonadoblastomes isolés puis, par ordre de fréquence, de dysgerminomes et de formes combinées gonadoblastome/dysgerminome. L'analyse par FISH sur coupes histologiques des tumeurs a montré que le chromosome Y est retrouvé principalement au niveau de la composante maligne de la tumeur (8).

Sur le plan génétique, il a été posé l'hypothèse d'un locus gonadoblastome lié à l'Y, GBY, dont la présence est nécessaire pour la survenue de la transfor-

mation maligne, correspondant très probablement au gène *TSPY1* (*testis specific protein Y*), localisé sur le bras court de l'Y, en Yp11.2. Ce gène est hyper-exprimé dans les gonadoblastomes, et constamment présent chez les syndromes de Turner avec anomalie de structure de l'Y ayant développé une tumeur (9, 10). Il est probable que la détermination de la présence ou non de ce gène au niveau constitutionnel doit faire partie du bilan de ces patientes pour évaluer le risque tumoral et rationaliser l'indication de la gonadectomie (2).

## Références

1. Sybert VP, McCauley E (2004) Turner's syndrome. *N Engl J Med* 351: 1227-38
2. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP *et al.* (2006) Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 27: 468-84
3. Cools M, Stoop H, Kersemaekers AM *et al.* (2006) Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2404-13
4. Brant WO, Rajimwale A, Lovell MA *et al.* (2006) Gonadoblastoma and Turner syndrome. *J Urol* 175: 1858-60
5. Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L *et al.* (2005) Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am J Med Genet A* 135: 150-4
6. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J (2000) Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3199-202
7. Fallat ME, Donahoe PK (2006) Intersex genetic anomalies with malignant potential. *Curr Opin Pediatr* 18: 305-311
8. Iezzoni JC, Von Kap-Herr C, Golden WL, Gaffey MJ (1997) Gonadoblastomas in 45,X/46,XY mosaicism: analysis of Y chromosome distribution by fluorescence in situ hybridization. *Am J Clin Pathol* 108: 197-201
9. Kersemaekers AM, Honecker F, Stoop H *et al.* (2005) Identification of germ cells at risk for neoplastic transformation in gonadoblastoma: an immunohistochemical study for OCT3/4 and TSPY. *Hum Pathol* 36: 512-21
10. Li Y, Tabatabai ZL, Lee TL *et al.* (2007) The Y-encoded TSPY protein: a significant marker potentially plays a role in the pathogenesis of testicular germ cell tumors. *Hum Pathol* 38: 1470-81

# Syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes

F. Bourdeaut et O. Delattre

## Tumeurs rhabdoïdes

Les tumeurs rhabdoïdes ont initialement été décrites comme des variants « rhabdo-myosarcomatoïdes » des néphroblastomes du très jeune enfant. Leurs grandes cellules éosinophiles au noyau clair et nucléolé ont ensuite été observées dans d'autres tumeurs agressives, dans le système nerveux central (ATRT : *atypical teratoid rhabdoid tumour*) et dans les parties molles. Leur morphologie commune, leur précocité et leur semblable agressivité ont amené à considérer ces tumeurs comme une seule entité clinique, indépendamment de leur localisation. La cohérence de cette entité a été confortée par la démonstration de l'inactivation bi-allélique du gène suppresseur de tumeurs *hSNF5/INI1/SMARCB1* dans 80 % de tumeurs rhabdoïdes (1, 2). Leur fréquence est actuellement estimée à 1 cas /250 000 enfants par an.

## Gène suppresseur de tumeurs *hSNF5/INI1/SMARCB1*

Le gène *hSNF5/INI1/SMARCB1* est composé de 9 exons, localisés en 22q11.2. Ce gène code pour une protéine de 47 kDa structurant le noyau central des complexes SWI/SNF. Comme membre constant de ce complexe, *hSNF5/INI1* joue un rôle fondamental dans le remodelage ATP-dépendant de la chromatine ; *hSNF5/INI1* participe donc à la régulation de l'expression de nombreux gènes. Son rôle est clairement établi dans le contrôle de la transition G1-S du cycle cellulaire, mais consiste aussi en un effet pro-différenciant.

Les modèles d'inactivation de *Snf5/Ini1* chez la souris ont permis de démontrer qu'il s'agit d'un des plus puissants gènes suppresseurs de tumeurs.

Chez l'homme, les altérations bialléliques de *hSNF5/INI1* sont très fortement associées au phénotype « tumeurs rhabdoïdes ». Leur implication dans des PNET cérébrales ou des carcinomes des plexus choroïdes reste discutée en raison de possibles confusions diagnostiques entre ces différentes tumeurs et d'authentiques ATRT.

## Syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes

### Prédisposition sporadique

La précocité des tumeurs rhabdoïdes (âge médian : 20 mois) et leur caractère parfois multifocal ont amené à suspecter l'existence d'une prédisposition génétique. Plus d'une trentaine de mutations germinales *de novo* ont été décrites chez des jeunes enfants atteints de tumeurs rhabdoïdes, multifocales (une mutation germinale est alors retrouvée dans quasiment tous les cas), mais aussi unifocales (rénales, cérébrales ou parties molles) (2-6). Dans tous les cas de mutations germinales rapportés à ce jour, la tumeur rhabdoïde s'est développée avant l'âge de 5 ans. Ces altérations sont essentiellement des mutations ponctuelles ou des décalages de cadre de lecture, aboutissant à un codon stop prématuré. Elles peuvent cependant aussi consister en des délétions emportant l'ensemble du gène *hSNF5/INI1* (5, 6). L'association d'une tumeur rhabdoïde et d'un syndrome vélo-cardio-facial révélant une large délétion 22q11 a été exceptionnellement rapportée. Mais l'absence de malformation notée dans la majorité des délétions constitutionnelles de 22q11.2 avec tumeur rhabdoïde suggère que l'hémizygotie de *hSNF5/INI1* seul n'est pas responsable de syndrome malformatif notable.

### Prédisposition familiale

Plus exceptionnellement, le syndrome de prédisposition peut affecter plusieurs apparentés, 12 familles seulement ayant été rapportées à ce jour (3, 7-15). Des mutations constitutionnelles de *hSNF5/INI1* ont été mises en évidence pour 8 d'entre elles, sans *hot-spot*. De façon notable pour huit de ces familles, le syndrome de prédisposition n'affecte qu'une génération et de forts arguments ont pu être avancés en faveur d'un mosaïcisme germinale, indifféremment paternel ou maternel (3).

Une mutation héréditaire n'a été retrouvée que dans trois familles (12-14) ; les tumeurs rhabdoïdes se sont alors toutes développées avant 5 ans. Les adultes survivants porteurs de la mutation dans ces familles sont asymptomatiques (12, 13) ou présentent des tumeurs non rhabdoïdes (méningiome, myoépithéliome) (14). Des mutations germinales de *hSNF5/INI1* ont également été décrites chez des patients atteints de schwannomatose, familiale ou sporadique, sans tumeur rhabdoïde dans l'enfance (15, 16). Au total, la pénétrance reste difficile à apprécier compte tenu de la rareté de ces familles ; elle semblerait néanmoins forte quoique incomplète. Le risque de développer une tumeur rhabdoïde semble limité aux premières années de vie tandis que d'autres types de tumeurs se développeraient à l'âge adulte.

Enfin, Frùwhald *et al.* ont rapporté une fratrie avec deux tumeurs rhabdoïdes sans altération de *hSNF5/INI1* (17). L'implication du locus de *hSNF5/INI1* a pu être éliminée pour cette fratrie, confortant l'hypothèse déjà admise pour les tumeurs rhabdoïdes sporadiques de l'existence d'un autre gène déterminant pour leur oncogénèse.

## Conséquences cliniques

### Recherche de mutations germinales devant une tumeur apparemment sporadique

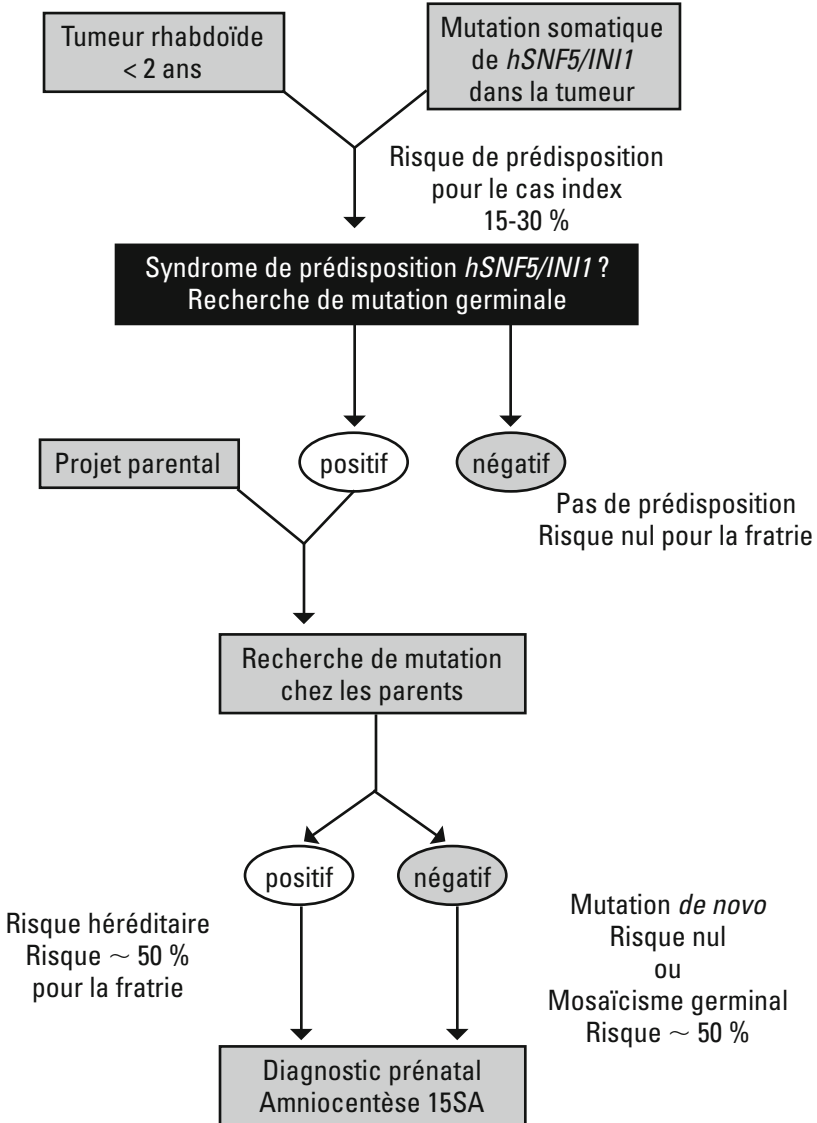
En cas de tumeur unifocale, le risque de mutation germinale serait de l'ordre de 30 % chez les enfants atteints avant l'âge de 2 ans. Ceci justifie la proposition systématique d'une recherche de mutation germinale si une altération a été mise en évidence dans la tumeur. Au-delà de 2 ans, les données actuelles ne permettent pas d'estimer le risque que la survenue d'une tumeur soit associée à une prédisposition génétique.

### Risques pour la fratrie et conseil génétique

La majorité des syndromes de prédisposition correspondent à des mutations *de novo*. Le risque pour la fratrie d'un enfant atteint est donc faible. En cas de projet parental, une mutation germinale peut néanmoins être recherchée chez les parents, dans l'hypothèse rare d'une mutation héréditaire, et par amniocentèse, dans l'hypothèse d'un mosaïcisme germinal.

En cas de prédisposition familiale avérée, correspondant à une mutation héréditaire ou à un mosaïcisme germinal, la recherche de mutations chez les apparentés du premier degré ne paraît justifiée qu'en cas de projet parental. En

effet, la forte pénétrance du syndrome et le caractère précocement létal de l'affection chez l'enfant peuvent justifier un diagnostic prénatal, par amniocentèse vers 15 semaines d'aménorrhée. En revanche, une enquête génétique plus systématique ne déboucherait sur aucune attitude préventive démontrée efficace chez d'éventuels porteurs non symptomatiques (fig. 1).



**Fig. 1** - Arbre décisionnel pour la recherche d'une prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes, en l'absence de cas familial connu.

## Conclusion

Le syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes est très fortement associé aux altérations de *hSNF5/INI1*. S'il semble rare, il pourrait néanmoins être sous-estimé par méconnaissance de tumeurs rhabdoïdes. L'observation croissante de tumeurs rhabdoïdes tardives, notamment à l'âge adulte, pourrait en modifier l'épidémiologie.

## Références

1. Versteeg I, Sevenet N, Lange N *et al.* (1998) Truncating mutations of *hSNF5/INI1* in aggressive paediatric cancer. *Nature* 394: 203-6
2. Sevenet N, Lellouch-Tubiana A, Schofield D *et al.* (1999) Spectrum of *hSNF5/INI1* somatic mutations in human cancer and genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 8: 2359-68
3. Sevenet N, Sheridan E, Amram D *et al.* (1999) Constitutional mutations of the *hSNF5/INI1* gene predispose to a variety of cancers. *Am J Hum Genet* 65: 1342-8
4. Biegel JA, Tan L, Zhang F *et al.* (2002) Alterations of the *hSNF5/INI1* gene in central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors and renal and extrarenal rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res* 8: 3461-7
5. Jackson EM, Shaikh TH, Gururangan S *et al.* (2007) High-density single nucleotide polymorphism array analysis in patients with germline deletions of 22q11.2 and malignant rhabdoid tumor. *Hum Genet* 122: 117-27
6. Wieser R, Fritz B, Ullmann R *et al.* (2005) Novel rearrangement of chromosome band 22q11.2 causing 22q11 microdeletion syndrome-like phenotype and rhabdoid tumor of the kidney. *Human Mut* 26: 78-83
7. Lynch HT, Shurin SB, Dahms BB *et al.* (1983) Paravertebral malignant tumour of infancy. In vitro studies of a familial tumour. *Cancer* 52: 290-6
8. Costes V, Medioni D, Durand L *et al.* (1997) Undifferentiated soft tissue tumor with rhabdoid phenotype (extra-renal rhabdoid tumor). Report of a congenital case associated with medulloblastoma in a brother. *Ann Pathol* 17: 41-3
9. Proust F, Laquerriere A, Constantin B *et al.* (1999) Simultaneous presentation of atypical teratoid/rhabdoid tumor in siblings. *J Neurooncol* 43: 63-70
10. Lee HY, Yoon CS, Sevenet N *et al.* (2002) Rhabdoid tumor of the kidney is a component of the rhabdoid predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 5: 395-9
11. Fernandez C, Bouvier C, Sevenet N *et al.* (2002) Congenital disseminated malignant rhabdoid tumor and cerebellar tumor mimicking medulloblastoma in monozygotic twins: pathologic and molecular diagnosis. *Am J Surg Pathol* 26: 266-70
12. Taylor MD, Gogkoz N, Andrulis IN *et al.* (2000) Familial posterior fossa brain tumors of infancy secondary to germline mutation of the *hSNF5* gene. *Am J Hum Genet* 66: 1403-6
13. Janson N, Nedzi LA, David LO *et al.* (2006) Predisposition to atypical teratoid/rhabdoid tumor due to an inherited *INI1* mutation. *Pediatr Blood Cancer* 47: 279-84
14. Ammerlaan AC, Ararou A, Houben MP *et al.* (2008) Long-term survival and transmission of *INI1*-mutation via nonpenetrant males in a family with rhabdoid tumour predisposition syndrome. *Br J Cancer* 98: 474-9
15. Hulsebos TJ, Plomp AS, Wolterman RA *et al.* (2007) Germline mutation of *INI1/SMARCB1* in familial schwannomatosis. *Am J Hum Genet* 80: 805-10



16. Sestini R, Bacci C, Provenzano A *et al.* (2008) Evidence of a four-hit mechanism involving *SMARCB1* and *NF2* in schwannomatosis-associated schwannomas. *Hum Mutat* 29: 227-31
17. Frühwald MC, Hasselblatt M, Wirth S *et al.* (2006) Non-linkage of familial rhabdoid tumors to *SMARCB1* implies a second locus for the rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 47: 273-8

# Carcinome médullaire de la thyroïde et néoplasies endocriniennes multiples (NEM)

D. Sommelet

Vingt à 30 % des carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT) surviennent dans un contexte individuel ou familial permettant d'évoquer l'existence d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2), affection autosomique dominante, liée à des mutations constitutionnelles de l'oncogène *RET* situé en 10q11, dont le mode d'action conditionne le tableau clinique.

Outre les CMT familiaux isolés, les NEM sont classées en :

- type 2A, très rare chez l'enfant, associant au risque de CMT celui de phéochromocytome(s), d'hyperparathyroïdie, d'adénomes pituitaires ;
- type 2B caractérisé par un CMT (100 %), une dysmorphie (aspect marfanôïde), une gangliomatose (névromes muqueux des lèvres, de la langue, du tube digestif, de la cornée), une maladie de Hirschsprung (1) un risque de phéochromocytome dans 50 % des cas et d'adénome(s) parathyroïdien(s) dans 10 à 20 % des cas (2, 3).

Dans ces trois types de présentation, le risque de CMT est très important, bien qu'il varie en fonction du type de NEM2 et des mutations des codons ; ceci conditionne les recommandations concernant l'âge de la chirurgie préventive par thyroïdectomie, sachant que les CMT, très agressifs, surviennent en règle très tôt dans l'enfance. La détection directe des mutations intragéniques connues, corrélées au phénotype, est un modèle moléculaire de décision thérapeutique (3, 4).

La prise en charge des patients atteints ou suspects de NEM exige une étroite collaboration entre généticiens, pédiatres et endocrinologues d'adultes.

## Références

1. Moore SW, Zaahl MG (2008) Multiple endocrine neoplasia syndromes, children, Hirschsprung's disease and RET. *Pediatr Surg Int* 24: 521-30
2. Harrison B (2007) Endocrine surgical aspects of multiple endocrine neoplasia syndromes in children. *Horm Res* 68:105-6
3. White ML, Doherty GM (2008) Multiple endocrine neoplasia. *Surg Oncol Clin N Am* 17: 439-59
4. Raue F, Frank-Raue K (2007) Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res* 68:101-4

***Concentrations familiales  
non fortuites en cours d'exploration***

# Cas familiaux de néphroblastomes et de neuroblastomes

C. Bonaïti-Pellié

Le néphroblastome, ou tumeur de Wilms, et le neuroblastome sont, comme le rétinoblastome, des tumeurs embryonnaires atteignant le jeune enfant. Il a été tenté d'extrapoler la théorie mutationnelle proposée pour la rétinoblastome à ces deux types de tumeurs (1, 2), mais nous verrons que les choses ne sont pas aussi simples.

Les premières publications de *cas familiaux de néphroblastomes* sont anciennes et ont été compilées par Matsunaga (3). La proportion de cas familiaux, nettement inférieure à celle des rétinoblastomes, est de 1 à 2 % (4, 5). Par ailleurs, la forme bilatérale, plus rare que dans le rétinoblastome, ne semble pas correspondre à une entité se transmettant selon le mode dominant. Les liens de parenté entre sujets atteints sont souvent éloignés et les estimations de risque de récurrence chez les germains sont faibles, inférieures à 0,4 % (5). Les études sur la descendance des sujets atteints montrent également une très faible récurrence puisque Li *et al.* (6) ne trouvent aucun enfant atteint parmi les 179 descendants de 96 survivants à long terme. Notons cependant que les descendants sont plus rares en raison sans doute d'une moins bonne survie que dans le rétinoblastome, mais surtout d'une fécondité très diminuée, probablement en relation avec les traitements administrés (7, 8). L'existence d'un syndrome dû à une délétion de la région 11p13 associant une aniridie, un retard mental et des anomalies génito-urinaires à un néphroblastome (syndrome WAGR pour *Wilms' tumor, aniridia, genito-urinary anomalies and mental retardation*) a permis la découverte du gène *WT1* (9). La ressemblance avec le rétinoblastome s'arrête ici. En effet, les pertes d'hétérozygoties observées dans les tumeurs ne correspondaient pas à la région 11p13 mais se situaient dans une région voisine 11p15. Cette dernière région contient le gène dont la mutation est responsable du syndrome de Beckwith-Wiedemann qui prédispose au néphroblastome ainsi qu'à d'autres tumeurs (10). Par ailleurs, plusieurs études de liaison génétique ont exclu les deux régions 11p13 et 11p15 comme étant responsables des familles à cas multiples (11, 12) et l'on sait maintenant que les cas dus à une mutation constitutionnelle du gène *WT1* sont la plupart du temps des mutations *de novo*. Par la suite deux gènes, *FWT1* et *FWT2*, ont

été identifiés (13, 14) mais leurs mutations n'expliquent encore pas tous les cas (15). Contrairement au gène *RBI*, la pénétrance chez les porteurs de mutations de ces gènes est relativement faible, de l'ordre de 15 % (16). Par ailleurs, alors que Knudson et Strong (1) trouvaient que les caractéristiques cliniques du néphroblastome, en particulier la distribution de l'âge au diagnostic, correspondaient bien au modèle bimutationnel, Bonaïti-Pellié *et al.* (17) ont montré que l'indépendance des tumeurs, conséquence de ce modèle, ne semblait pas vérifiée dans le néphroblastome où l'on observe un excès de tumeurs multiples unilatérales. Enfin, contrairement au rétinoblastome, aucune augmentation du risque d'autre tumeur n'a été observée dans le néphroblastome (18).

Le *neuroblastome*, autre tumeur embryonnaire, ressemble nettement plus au néphroblastome qu'au rétinoblastome. Il a cependant fait l'objet de très peu d'études familiales ; la seule étude systématique est celle de Shojaei-Brosseau *et al.* (19) qui porte sur 426 cas traités à l'Institut Gustave Roussy entre 1950 et 1996. Cette étude montre que la tumeur est familiale dans une proportion aussi faible (1,2 %) que dans le néphroblastome. Dans les cas familiaux, on observe, comme dans le néphroblastome, des liens assez éloignés entre sujets atteints. Le risque de récurrence chez les germains est estimé à 0,2 % et les formes familiales sont compatibles avec une transmission dominante conférant une faible pénétrance de l'ordre de 10 % chez les porteurs et n'expliquant que 3,5 % des cas. Un gène a été localisé dans la région 16p12-13 (20) mais non encore identifié, et d'autres locus ont été suggérés dans la région 4p16 (21) et dans les régions 2p et 12p (22), mais demandent confirmation.

## Références

1. Knudson AG, Strong LC (1972) Mutation and cancer: a model for Wilm's tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst* 48: 313-24
2. Knudson AG, Strong LC (1972) Mutation and cancer: neuroblastoma et pheochromocytoma. *Am J Hum Genet* 24: 514-32
3. Matsunaga E (1981) Genetics of Wilms' tumor. *Hum Genet* 57: 231-46
4. Breslow NE, Beckwith JB (1982) Epidemiological features of Wilms' tumor: results of the national Wilms' tumor study. *J Natl Cancer Inst* 68: 429-36
5. Bonaïti-Pellié C, Chompret A, Tournade MF *et al.* (1992) Genetics and epidemiology of Wilms' tumor: the French Wilms' tumor study. *Med Pediatr Oncol* 20: 284-91
6. Li FP, Williams WR, Gimbriere K *et al.* (1988) Heritable fraction of unilateral Wilms' tumor. *Pediatrics* 8: 147-9
7. Li FP, Gimbriere K, Gelber RD *et al.* (1987) Outcome of pregnancy in survivors of Wilms' tumor. *JAMA* 257: 216-9
8. Egeler RM, Wolff JE, Anderson RA, Coppes MJ (1999) Long-term complications and post-treatment follow-up in patients with Wilms' tumor. *Semin Urol Oncol* 17: 55-61
9. Call KM, Glaser T, Ito CY *et al.* (1990) Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 60: 509-20
10. Rutehouser EC, Huff V (2004) Familial Wilms tumor. *Am J Med Genet C (Semin Med Genet)* 129: 29-34
11. Grundy P, Koufos A, Morgan K *et al.* (1988) Familial predisposition to Wilms' tumor does not map to the short arm of chromosome 11. *Nature* 336: 374-6

12. Huff V, Duane DA, Chao LY *et al.* (1988) Lack of linkage of familial Wilms' tumor to chromosome band 11p13. *Nature* 336: 377-8
13. Rahman N, Arbour L, Tonin P *et al.* (1996) Evidence for a familial Wilm's tumour gene (*FWT1*) on chromosome 17q12-q21. *Nat Genet* 13: 461-3
14. McDonald JM, Douglass EC, Fisher R *et al.* (1998) Linkage of familial Wilm's tumor predisposition to chromosome 19 and a two-locus model for the etiology of familial tumors. *Cancer Res* 58: 1387-90
15. Rapley EA, Barfoot R, Bonaïti-Pellié C *et al.* (2000) Evidence for susceptibility genes to familial Wilms tumour in addition to *WT1*, *FWT1* and *FWT2*. *Br J Cancer* 83: 177-83
16. Rahman N, Arbour L, Houlston R *et al.* (2000) Penetrance of mutations in the familial Wilms tumor gene *FWT1*. *J Natl Cancer Inst* 92: 650-2
17. Bonaïti-Pellié C, Chompret A, Tournade MF *et al.* (1993) Excess of multifocal tumors in nephroblastoma: implications for mechanisms of tumor development and genetic counseling. *Hum Genet* 91: 373-6
18. Moutou C, Hochez J, Chompret A *et al.* (1994) The French Wilms' tumour study : no clear evidence for cancer prone families. *J Med Genet* 31: 429-34
19. Shojaei-Brosseau T, Chompret A, Abel A *et al.* (2004) Genetic epidemiology of neuroblastoma: a study of 426 cases at the Gustave Roussy Institute. *Pediatr Blood Cancer* 42: 99-105
20. Weiss MJ, Guo C, Shusterman S *et al.* (2000) Localization of a hereditary neuroblastoma predisposition gene to 16p12-p13. *Med Pediatr Oncol* 35: 526-30
21. Perri P, Longo L, Cusano R *et al.* (2002) Weak linkage at 4p16 to predisposition for human neuroblastoma. *Oncogene* 21: 8356-60
22. Longo L, Panza E, Schena F *et al.* (2007) Genetic predisposition to familial neuroblastoma: identification of two novel genomic regions at 2p and 12p. *Hum Hered* 63: 205-11

# Cas familiaux d'hémopathies malignes

J. Clavel et J. Rudant

Les chapitres précédents ont décrit l'augmentation du risque de leucémie ou de lymphome chez les enfants porteurs de syndromes génétiques (cf. « Trisomie 21 ») ou d'anomalies de la réparation de l'ADN (cf. « Ataxie télangiectasie et syndromes apparentés », « Syndrome de Bloom », « Anémie de Fanconi », « Déficits immunitaires primitifs »), dans les neurofibromatoses (cf. « Neurofibromatose de type I ») ou le syndrome de Li-Fraumeni (cf. « Le syndrome de Li-Fraumeni »). Ce chapitre décrit brièvement les études épidémiologiques recherchant des concentrations familiales d'hémopathies malignes en population générale.

## Leucémies de l'enfant

Les antécédents familiaux d'hémopathie maligne n'ont été recherchés que dans un petit nombre d'études cas-témoins sur les leucémies de l'enfant (1-5). Ces études rencontrent deux difficultés : elles reposent sur l'interview des parents, voire de la mère seulement, et les informations sur les antécédents familiaux n'ont pas été validées. Elles réduisent le risque d'erreur en se concentrant sur les antécédents du premier degré (les parents eux-mêmes ou leurs autres enfants), *a priori* décrits de façon plus précise et plus exacte. Toutefois, comme les apparentés du premier degré sont particulièrement jeunes et leur risque de cancer très faible, elles sont peu puissantes.

Deux des études cas-témoins publiées ont rapporté une association significative entre antécédents familiaux d'hémopathie maligne et leucémie de l'enfant, avec des *odds ratio* (OR) de l'ordre de 2 (2, 3), et une troisième étude a rapporté un lien significatif pour les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (4). L'étude française Escalé n'a pas mis en évidence d'association (5).

Plusieurs publications proviennent de cohortes scandinaves croisant des registres de cancer et des bases de données familiales (6-10). Elles n'ont considéré que les cancers survenant chez les apparentés à partir de la naissance de l'enfant afin de limiter les biais de survie. L'information sur les antécédents familiaux y est fiable, puisqu'elle émane de registres de cancers. À l'exception



d'une étude danoise sur les LAM (7), elles n'ont considéré que les apparentés du premier degré, parents (6, 9), frères et sœurs (8) ou les deux (10). Elles n'étaient donc pas conçues pour détecter des cancers précoces et ont pu sous-estimer des associations si les cas familiaux sont plus précoces. Deux d'entre elles ne prenaient en compte que les antécédents du premier degré postérieurs au diagnostic des cas index (6, 8). Les deux autres concernaient la survenue de cancer chez les enfants de parents atteints de cancer (9, 10). Dans ces cohortes pourtant recrutées sur plusieurs dizaines d'années, les nombres attendus de leucémie restent très faibles, de moins de dix cas. Aucune d'entre elles n'a mis en évidence de lien significatif entre leucémie de l'enfant et antécédent familial de cancer ou d'hémopathies maligne. Une cohorte italienne, de petite taille, n'a pas non plus mis en évidence d'association (11).

## Lymphomes de l'enfant

Les études sur les antécédents familiaux des cas de lymphomes de l'enfant sont également peu nombreuses (1, 5, 6, 8, 9, 10-12). La plupart des études de cohorte présentées plus haut se sont aussi intéressées aux lymphomes de l'enfant (6, 8-11), sans toutefois distinguer les lymphomes hodgkiniens des non hodgkiniens, et deux d'entre elles ont rapporté un lien significatif avec la présence d'antécédents familiaux de lymphomes, avec des SIR de plus que 2 (9, 8).

Dans l'enquête française Escalé, les lymphomes de Hodgkin étaient liés significativement aux antécédents familiaux de lymphome en général (OR = 3,2 [1,2-9]) et de lymphome de Hodgkin en particulier (OR = 5,4 [1,3-22]) (5).

## Conclusion

La littérature sur la fréquence des agrégations familiales d'hémopathies malignes impliquant des hémopathies malignes de l'enfant est encore très limitée, tant par le nombre d'études réalisées que par leur puissance et leur précision. À ce stade, cette littérature est compatible avec des facteurs de risque familiaux.

## Références

1. Smulevich VB, Solionova LG, Belyakova SV (1999) Parental occupation and other factors and cancer risk in children: I. Study methodology and non-occupational factors. *Int J Cancer* 83: 712-7
2. Perrillat F, Clavel J, Jaussent I *et al.* (2001) Family cancer history and risk of childhood acute leukemia (France). *Cancer Causes Control* 12: 935-41

3. Infante-Rivard C, Guiguet M (2004) Family history of hematopoietic and other cancers in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Detect Prev* 28: 83-7
4. Ripert M, Menegaux F, Perel Y *et al.* (2007) Familial history of cancer and childhood acute leukemia: a French population-based case-control study. *Eur J Cancer Prev* 16: 466-70
5. Rudant J, Menegaux F, Leverger G *et al.* (2008) Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control*, in press
6. Olsen JH, Boice JD, Seersholm N *et al.* (1995) Cancer in the parents of children with cancer. *N Engl J Med* 333: 1594-9
7. Hasle H, Olsen JH (1997) Cancer in relatives of children with myelodysplastic syndrome, acute and chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 97: 127-31
8. Winther JF, Sankila R, Boice JD *et al.* (2001) Cancer in siblings of children with cancer in the Nordic countries: a population-based cohort study. *Lancet* 358: 711-7
9. Hemminki K, Mutanen P (2001) Parental cancer as a risk factor for nine common childhood malignancies. *Br J Cancer* 84: 990-3
10. Couto E, Chen B, Hemminki K (2005) Association of childhood acute lymphoblastic leukaemia with cancers in family members. *Br J Cancer* 93: 1307-9
11. Brunetti D, Tamaro P, Cavallieri F *et al.* (2003) Malignant tumors in first-degree relatives of cancer patients aged 0-25 years (province of Trieste, Italy). *Int J Cancer* 106: 252-9
12. Le Bihan C, Moutou C, Chompret A *et al.* (1996) Cancers in relatives of children with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res* 20: 181-6

# Une tumeur, plusieurs prédispositions génétiques : l'exemple du médulloblastome

M. Gauthier-Villars

Le médulloblastome représente 10 à 20 % des tumeurs cérébrales de l'enfant. Quatre-vingts médulloblastomes sont diagnostiqués en France chaque année, soit un enfant sur 10 000 naissances. Cette tumeur peut apparaître à tout âge, mais 70 % surviennent avant 20 ans, avec un pic à l'âge de 8 ans. Le médulloblastome appartient au spectre de plusieurs prédispositions génétiques aux cancers. Lors du diagnostic de médulloblastome, le type histopathologique de la tumeur et/ou l'existence d'antécédents familiaux tumoraux, puis la découverte d'éléments cliniques particuliers au cours du suivi de l'enfant atteint, permettent de discuter ces diverses prédispositions. Le syndrome de Gorlin et la voie Sonic Hedgehog, qui n'ont pas été abordés plus tôt dans la partie génétique de l'ouvrage, seront discutés en détail. Les autres prédispositions génétiques envisagées ont été traitées dans des chapitres propres auxquels le lecteur est renvoyé.

## Médulloblastome de type desmoplastique

Le médulloblastome desmoplastique correspond à l'un des quatre sous-types histopathologiques de médulloblastome dans la classification de l'OMS. Il est retrouvé avec une fréquence variant de 5 à 25 % selon les séries de médulloblastome de l'enfant (1).

Le syndrome de Gorlin, ou nævomatose baso-cellulaire, est une maladie génétique associant des anomalies du développement et une prédisposition aux cancers. Le diagnostic repose sur la mise en évidence chez un patient d'au moins deux des quatre manifestations majeures : kératokystes odontogéniques, porokératose palmoplantaire, calcification ectopique intracérébrale (faux du cerveau) et carcinomes baso-cellulaires (plus de 3 ou apparition avant 20 ans) (2). Le risque de médulloblastome est estimé entre 3 et 5 % (3). Ces tumeurs sont précoces, surviennent à un âge médian de 2 ans et sont toujours de type desmoplastique (4). Des mutations hétérozygotes, constitutionnelles du gène *PTCH1* sont retrouvées dans 60 à 85 % des patients atteints d'un syndrome de

Gorlin (5). *PTCH1* code pour un récepteur transmembranaire des protéines Hedgehog et permet l'activation de la voie de signalisation Hedgehog (SHH), voie ayant un rôle important dans le développement embryonnaire. C'est la découverte de mutations constitutionnelles du gène *PTCH1* dans le syndrome de Gorlin qui a permis de mettre en évidence que d'autres gènes intervenant dans cette voie de signalisation pouvaient avoir un rôle dans la tumorigenèse.

D'autres gènes dont l'altération pourrait entraîner l'activation de la voie SHH ont été testés dans le médulloblastome. Ainsi, la perte d'hétérozygotie en 10q24, fréquente dans les médulloblastomes, a conduit à la recherche de mutations constitutionnelles du gène *SUFU* localisé dans cette région. En 2002, parmi 46 patients atteints d'un médulloblastome sporadique, quatre mutations *SUFU* (9 %) ont été mises d'abord en évidence au niveau tumoral, avec une perte d'hétérozygotie de la région 10q24 (6). Les quatre tumeurs sont de type desmoplastique et, pour trois patients, la mutation est retrouvée au niveau constitutionnel. En 2005, l'étude de 33 cas de médulloblastome a permis de détecter deux mutations constitutionnelles du gène *SUFU* dans le groupe des six médulloblastomes de type desmoplastique (7).

Enfin, on retient que l'on ne décrit pas de mutation constitutionnelle du gène *PTCH1* parmi les médulloblastomes non syndromiques et il n'a pas été identifié de mutation du gène *SUFU* parmi les médulloblastomes non desmoplastiques ni chez les patients atteints d'un syndrome de Gorlin sans mutation de *PTCH1* identifiée (6, 7).

Le caractère desmoplastique d'un médulloblastome conduit à évoquer l'existence d'une prédisposition génétique sous-jacente. La recherche de signes évocateurs d'un syndrome de Gorlin est importante pour la prise en charge au long cours de l'enfant. Le jeune âge au diagnostic est un signe supplémentaire, tout en sachant que, dans la petite enfance, le diagnostic de syndrome de Gorlin peut être difficile, les signes cliniques étant inconstants et pouvant apparaître plus tard. La mise en évidence d'une calcification de la faux du cerveau est un excellent critère car il est précoce et très fréquent (90 %). L'incidence des mutations constitutionnelles de *SUFU* n'est pas connue, ainsi que le risque tumoral lié à de telles altérations. L'étude du gène *SUFU* pourrait être discutée dans tous les cas de médulloblastome desmoplastique de l'enfant non syndromique.

On peut noter pour mémoire qu'on trouve aussi dans la voie SHH le gène *CBP* dont les mutations sont impliquées dans le syndrome de Rubinstein-Taybi. Il s'agit d'un syndrome dysmorphique avec un retard mental associé à un risque tumoral, notamment de médulloblastome.

## Anomalies associées

L'examen clinique découvre des anomalies associées. L'anémie de Fanconi est une maladie récessive associant des anomalies congénitales, une fragilité chromosomique, une aplasie médullaire et un risque tumoral élevé (cf. « Anémie de

Fanconi »). Certains patients ont des malformations pouvant s'intégrer dans un syndrome de VACTERL (anomalies vertébrales, atrésie anale, malformation cardio-vasculaire, fistule trachéo-œsopagienne, anomalie rénale, anomalie des membres) (8). Il existe essentiellement un risque de leucémie myéloïde aiguë et de tumeurs épidermoïdes. L'anémie de Fanconi est un syndrome hétérogène avec 13 groupes de complémentation pour lesquels 13 gènes différents ont été identifiés. Le médulloblastome est une tumeur rare dans le cadre de l'anémie de Fanconi, cependant, il est apparu qu'il existait, dans les sous-types FA-D1 lié à des mutations de *FANCD1/BRCA2*, FA-J lié à des mutations de *BRIP1* et FA-N lié à des mutations de *PALB2*, un risque tumoral particulier chez le très jeune enfant. Il est décrit dans ces situations, associé au risque de médulloblastome, un risque de néphroblastome et de neuroblastome (9).

L'existence d'un retard de la croissance staturo-pondérale, d'une microcéphalie, d'anomalies osseuses radiales, de tâches café au lait et de malformations cardiaques, rénales ou urogénitales, peut orienter lors d'un diagnostic de médulloblastome vers le diagnostic d'anémie de Fanconi.

## Toxicité inhabituelle

Le traitement entraîne une toxicité inhabituelle. Une toxicité accrue à la chimiothérapie doit faire rechercher une anémie de Fanconi. L'atteinte tumorale dans les sous-types FA-D1, FA-J et FA-N, survenant à un âge très jeune, peut être inaugurale et précéder le diagnostic d'anémie de Fanconi.

L'apparition de carcinome basocellulaire quelques années après le traitement d'un médulloblastome, surtout en zone irradiée, fait évoquer un syndrome de Gorlin.

## Existence d'antécédents familiaux

Lors du diagnostic de médulloblastome chez un enfant, il est important d'interroger les parents sur leurs antécédents familiaux de cancer. Les syndromes de prédisposition génétique au médulloblastome étant de transmission récessive ou dominante, on s'intéressera à la fratrie de l'enfant, mais aussi à chaque branche parentale en remontant jusqu'aux grands-parents.

Un syndrome de Li-Fraumeni, lié à une mutation constitutionnelle hétérozygote du gène *TP53* pourra être discuté devant l'existence, dans l'une des branches parentales, d'antécédents de sarcome, de tumeur cérébrale, de lymphome, de cancer du sein, survenus chez un apparenté lié au premier ou au second degré et avant l'âge de 46 ans (cf. « Le syndrome de Li-Fraumeni »).

Une atteinte tumorale isolée dans la fratrie peut faire discuter un syndrome récessif. La description d'antécédents de neuroblastomes ou de néphroblas-

tomes fait évoquer une anémie de Fanconi de type D1, J ou N. Des antécédents d'hémopathies peuvent faire discuter une anémie de Fanconi, mais aussi une mutation bi-allélique d'un gène du système MMR (*mismatch repair*) (cf. « Le syndrome de Li-Fraumeni »). Il est à noter que, dans ce dernier cas, on peut voir des anomalies cutanées, comme dans l'anémie de Fanconi, à type de taches café au lait ou de dépigmentation. Dans ces deux situations, on s'attend à des antécédents de cancers de l'adulte dans les deux branches parentales de l'enfant. En effet, les mutations mono-alléliques de *FANCD1/BRCA2* sont responsables d'une prédisposition génétique aux cancers du sein et/ou de l'ovaire, et les mutations mono-alléliques des gènes du système MMR sont responsables du syndrome de Lynch ou encore syndrome HNPCC avec un risque de cancer du côlon et/ou de l'endomètre. Les antécédents de cancers dans les branches parentales peuvent cependant manquer compte tenu du jeune âge des parents et de la pénétrance incomplète de ces prédispositions.

Enfin, un antécédent de cancer du côlon chez un apparenté du premier ou du second degré survenu à un âge jeune et associé à une polypose permettra de s'interroger sur l'existence d'une polypose adénomateuse familiale (cf. « Hamartomatoses digestives chez l'enfant »).

## S'agit-il bien d'un médulloblastome ?

Le diagnostic de médulloblastome chez un enfant de moins de 3 ans doit faire évoquer une tumeur rhabdoïde térétoïde atypique (ou tumeur rhabdoïde développée au niveau du système nerveux central), particulièrement s'il s'agit d'une tumeur agressive et très indifférenciée. Il s'agit de tumeurs rares dont la pathogénèse est liée à l'inactivation bi-allélique du gène *INI1* (ou *SMARCB1*) (cf. « Syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes »). C'est l'immunohistochimie au niveau de la tumeur qui permet d'identifier une perte de l'expression de *INI1* et de confirmer le diagnostic de tumeur rhabdoïde. On retient que près de 30 % des jeunes enfants pris en charge pour une tumeur rhabdoïde sont porteurs d'une mutation constitutionnelle du gène *INI1* et ainsi d'une prédisposition génétique aux tumeurs rhabdoïdes. Le diagnostic de tumeur rhabdoïde doit conduire à proposer une recherche de mutation constitutionnelle du gène *INI1*.

## Incidence des prédispositions génétiques dans les cas de médulloblastomes (tableau I)

Le médulloblastome appartient au spectre tumoral de plusieurs prédispositions génétiques. Il s'agit souvent de situations rares et difficiles à mettre en évidence, le médulloblastome pouvant apparaître non syndromique et isolé lors du diagnostic. Une étude menée sur des cas consécutifs de médulloblastomes a

permis, en 1991, d'estimer que 1 à 2 % d'entre eux et 4,5 % des cas survenant avant l'âge de 5 ans sont liés à un syndrome de Gorlin (2). La participation des altérations du gène *SUFU* est difficile à estimer, avec seulement deux publications (6, 7). Le diagnostic en France d'environ 80 cas de médulloblastomes par an permet de retenir une incidence de 1/10 000 et, en s'aidant du théorème de Bayes, il est possible d'estimer la contribution des autres prédispositions abordées. Pour le syndrome de Li-Fraumeni, on peut retenir une fréquence, dans la population générale, des altérations de *TP53* de 1/30 000 associées à un risque de médulloblastome de 1 %. Ainsi, la probabilité pour un patient atteint d'un médulloblastome d'être porteur d'une altération de *TP53* est de l'ordre 0,33 %

**Tableau I** – Survie à 5 ans des cancers de l'adolescent âgé de 15 à 19 ans comparée à celle observée chez les enfants âgés de 0 à 14 ans, France.

Syndrome	Gènes identifiés	Principaux éléments diagnostiques	Autres atteintes tumorales de l'enfant	Incidence parmi les cas de médulloblastome*
<b>Transmission autosomique dominante</b>				
Syndrome de Gorlin	<i>PTCH1</i>	Médulloblastome de type desmoplastique Porokératose palmo-plantaire, kystes épidermoïdes des maxillaires, anomalies costo-vertébrales, calcifications intracrâniennes	Carcinome baso-cellulaire	1 à 2 % (4,5 % < 5 ans)
	<i>SUFU</i>	Médulloblastome de type desmoplastique		< 1 %
Syndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Antécédents familiaux de cancers du spectre survenus à un âge jeune	Sarcome, lymphome, cortico-surrénalome	< 1 %
Syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes	<i>INI1</i>	Tumeur à différencier du médulloblastome, tumeur indifférenciée, agressive		
Syndrome de Turcot	<i>APC</i>	Polypose colique, fundique, ostéome, tumeur desmoïde	Hépatoblastome	1 %
<b>Transmission autosomique récessive</b>				
Syndrome de Turcot	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	Antécédents familiaux de cancers du spectre du syndrome de Lynch Antécédents de lymphome, néphroblastome et tumeur cérébrale dans la fratrie	Lymphome, néphroblastome	< 1 %
Anémie de Fanconi	<i>BRCA2</i> ( <i>FA-D1</i> )	Retard de croissance, malformations congénitales (hypoplasie radiale, microphthalmie, anomalie rénale...)	Particulièrement pour ses 2 sous-types, des tumeurs solides d'évolution sévère et survenant dans la petite enfance	< 1 %
	<i>PALB2</i> ( <i>FA-N</i> ) <i>BRIP1</i> ( <i>FA-J</i> )	Instabilité chromosomique spontanée	Néphroblastome, neuroblastome, leucémie aiguë myéloïde	

\* Estimation d'incidence susceptible de varier d'un facteur 2 à 5 pour les causes les plus rares.

ou  $1/300$  ( $P(\text{mutation de } TP53 / \text{médulloblastome}) = P(\text{médulloblastome} / \text{mutation } TP53) \times P(\text{mutation de } TP53) / P(\text{médulloblastome})$ ). De même, un patient atteint d'un médulloblastome a une probabilité de 1 % d'être porteur d'une mutation de *APC* si on retient une incidence des mutations de *APC* dans la population générale de  $1/10\,000$  et un risque associé de médulloblastome de 1 %. La contribution de l'anémie de Fanconi est difficile à déterminer. On retient une incidence de l'ordre de  $1/200\,000$ . Cependant, nous avons vu que le risque de médulloblastome est associé aux types D1, J et N. Même si dans ces types, le risque tumoral est élevé, ils sont très rares et concernent moins de 5 % des cas d'anémie de Fanconi. On peut noter d'ailleurs que cette fréquence est bien inférieure à celle qu'on pourrait attendre. Il existe, par exemple, dans la population Ashkénaze une mutation monoallélique fondatrice de *BRCA2* (6174delT) et présente dans 1 % de la population. On pourrait ainsi s'attendre à un taux de porteurs de mutations bialléliques de *BRCA2/FANCD1* de l'ordre de  $1/40\,000$ , taux de porteurs que l'on n'observe pas. Il n'a pas même été rapporté d'enfant atteint de maladie de Fanconi et présentant cette mutation. Il est probable que ces mutations soient responsables d'une mortalité fœtale ou embryonnaire élevée et que seuls quelques enfants survivent grâce à la présence d'une mutation *BRCA2* hypomorphe ou à la présence de facteurs modificateurs intervenus très tôt lors du développement. La contribution des anomalies des gènes MMR reste aussi difficile à évaluer. Il s'agit de descriptions récentes qui restent difficiles à mettre en évidence et sans doute sous-estimées en l'absence de maladie associée au risque tumoral. L'incidence des mutations bialléliques des gènes MMR pourrait être comprise entre 1 sur un million et 1 sur quatre millions en retenant une fréquence des porteurs hétérozygotes comprise entre  $1/500$  et  $1/1\,000$ .

## Conclusion

Il existe plusieurs prédispositions génétiques responsables d'un risque élevé de médulloblastome. Il s'agit de situations rares, souvent difficiles à mettre en évidence et qui concernent au total moins de 5 % des médulloblastomes. Le diagnostic tumoral peut précéder la mise en évidence d'une pathologie sous-jacente. L'identification de ces prédispositions reste importante pour la prise en charge de l'enfant. La suspicion d'un syndrome de Gorlin ou d'une anémie de Fanconi permet d'adapter le traitement proposé. L'identification de ces prédispositions est aussi nécessaire pour le conseil génétique délivré aux parents et aux apparentés.



## Références

1. McManamy CS, Pears J, Weston CL *et al.* (2007) Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathol* 17: 151-64
2. Gorlin RJ (1995) Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Clin* 13: 113-25
3. Evans DGR, Farndon PA, Burnell LD *et al.* (1991) The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. *Br J Cancer* 64: 959-61
4. Amlashi SF, Riffaud L, Brassier G *et al.* (2003) Nevoid basal cell carcinoma syndrome: relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy. *Cancer* 98: 618-24
5. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG *et al.* (1996) Mutations of the human homolog of *drosophila patched* in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 85: 841-51
6. Taylor MD, Liu L, Raffel C *et al.* (2002) Mutations in *SUFU* predispose to medulloblastoma. *Nature Genet* 31: 306-10
7. Ng D, Stavrou T, Liu L *and al.* (2005) Retrospective family study of childhood medulloblastoma. *Am J Med Genet* 134: 399-403
8. Faivre L, Portnoi MF, Pals G *et al.* (2005) Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association? *Am J Med Genet A* 137: 55-8
9. Howlett NG, Taniguchi T, Olson S *et al.* (2002) Biallelic inactivation of *BRCA2* in Fanconi anemia. *Science* 297: 606-9

# **Facteurs de risque environnementaux**

# Facteurs maternels reproductifs

F. Menegaux et J. Clavel

Ce chapitre concerne certains événements antérieurs à la grossesse pour l'enfant *index* (antécédents de fausses couches) d'une part, et cette grossesse elle-même, d'autre part, avec le recours éventuel à un traitement contre la stérilité ou la prise de suppléments vitaminiques. Les infections maternelles sont abordées dans le chapitre « Facteurs de risque infectieux et immuno-allergiques ».

## Antécédents de fausses couches

Le rôle de l'histoire reproductive de la mère dans la survenue des cancers de l'enfant a été beaucoup étudié. L'interprétation de la littérature est toutefois limitée du fait que les fausses couches sont souvent mal définies, peu d'études ayant clairement distingué les fausses couches spontanées, les interruptions volontaires de grossesse et les interruptions thérapeutiques de grossesse. Selon les cas, la vie reproductive a été étudiée jusqu'à la grossesse *index* ou jusqu'au diagnostic ou la date d'inclusion de l'enfant *index*.

## Hémopathies malignes

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre le risque de leucémie aiguë et les antécédents de fausse couche spontanée avant la grossesse de l'enfant *index* (1-7). Néanmoins, la majorité des études n'a pas montré ce lien.

## Tumeurs cérébrales

Globalement, le risque de tumeur cérébrale ne paraît pas lié à l'histoire reproductive de la mère. En particulier, le lien n'a pas été retrouvé par l'étude internationale SEARCH qui a inclus 1 217 cas de tumeurs cérébrales malignes et 2 223 témoins de population (8).

## Tumeurs embryonnaires

Le rôle de l'histoire reproductive de la mère dans la survenue des tumeurs embryonnaires a été très peu étudié. Des résultats très discordants d'une étude à l'autre ont été observés pour les neuroblastomes et une seule étude, négative, a été publiée sur les néphroblastomes.

## Aide médicale à la procréation

Depuis 1978, de plus en plus de couples ont eu recours à des techniques d'aide médicale à la procréation (AMP) et 1 à 3 % des naissances des pays occidentaux leur seraient aujourd'hui attribuables. Les effets à court terme de l'AMP, comme la prématurité, un petit poids de naissance ou les naissances multiples, sont bien connus mais les effets à plus long terme restent encore à explorer. Un risque accru de syndrome de Beckwith-Wiedemann a été rapporté et les enfants atteints de ce syndrome ont un risque augmenté de développer une tumeur embryonnaire (néphroblastome, hépatoblastome, neuroblastome ou rhabdomyosarcome). Une augmentation du risque de rétinoblastome après fécondation *in vitro* a été suggéré par une étude néerlandaise (9). Toutefois, aucune augmentation d'incidence de cancer n'a été observée dans les cohortes d'enfants de six pays différents (Australie, Danemark, Grande-Bretagne, Israël, Pays-Bas, Suède) nés par AMP (10).

Quelques études cas-témoins ont mis en évidence une association entre les inducteurs de l'ovulation dans les leucémies aiguës (11, 12) et les neuroblastomes (13-15).

## Consommation maternelle de suppléments vitaminés et minéraux

Le rôle de la consommation maternelle de suppléments vitaminés avant et pendant la grossesse a été étudié dans une dizaine d'études seulement (16-26). Les principaux suppléments étudiés étaient les multivitamines, les folates et le fer. La majorité de ces études suggère une diminution du risque des cancers de l'enfant, en particulier des leucémies aiguës, des tumeurs cérébrales et des neuroblastomes.

## Références

1. van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Vandenbroucke JP *et al.* (1985) Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia? *Int J Epidemiol* 14: 555-9
2. Yeazel MW, Buckley JD, Woods WG *et al.* (1995) History of maternal fetal loss and increased risk of childhood acute leukemia at an early age. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 75: 1718-27
3. Ross JA, Potter JD, Shu XO *et al.* (1997) Evaluating the relationships among maternal reproductive history, birth characteristics, and infant leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Ann Epidemiol* 7: 172-9
4. Perrillat F, Clavel J, Jaussent I *et al.* (2002) Breast-feeding, fetal loss and childhood acute leukaemia. *Eur J Pediatr* 161: 235-7
5. Ou SX, Han D, Severson RK *et al.* (2002) Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes Control* 13: 15-25
6. Podvin D, Kuehn CM, Mueller BA *et al.* (2006) Maternal and birth characteristics in relation to childhood leukaemia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 20: 312-22
7. Dorak MT, Pearce MS, Hammal DM *et al.* (2007) Examination of gender effect in birth weight and miscarriage associations with childhood cancer (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 18: 219-28
8. McCredie M, Little J, Cotton S *et al.* (1999) SEARCH international case-control study of childhood brain tumours: role of index pregnancy and birth, and mother's reproductive history. *Paediatr Perinat Epidemiol* 13: 325-41
9. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR *et al.* (2003) Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet* 361: 309-10
10. Lightfoot T, Bunch K, Ansell P *et al.* (2005) Ovulation induction, assisted conception and childhood cancer. *Eur J Cancer* 41: 715-24; discussion 725-6
11. Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U *et al.* (1999) Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol* 28: 631-9
12. Shu XO, Han D, Severson RK *et al.* (2002) Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States). *Cancer Causes Control* 13: 15-25
13. Kramer S, Ward E, Meadows AT *et al.* (1987) Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 78: 797-804
14. Michalek AM, Buck GM, Nasca PC *et al.* (1996) Gravid health status, medication use, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 143: 996-1001
15. Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K, *et al.* (1999) Neuroblastoma and parental occupation. *Cancer Causes Control* 10: 539-49
16. Bunin GR, Kuijten RR, Boesel CP *et al.* (1994) Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: a report from the Childrens Cancer Group (United States and Canada). *Cancer Causes Control* 5: 177-87
17. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA *et al.* (1996) Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5: 599-605
18. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA *et al.* (1998) Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer Suppl* 11: 17-22
19. Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML *et al.* (2001) Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet* 358: 1935-40
20. Olshan AF, Smith JC, Bondy ML *et al.* (2002) Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma. *Epidemiology* 13: 575-80
21. Wen W, Shu XO, Potter JD *et al.* (2002) Parental medication use and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 95: 1786-94

22. French AE, Grant R, Weitzman S *et al.* (2003) Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin Pharmacol Ther* 74: 288-94
23. Ross JA, Blair CK, Olshan AF *et al.* (2005) Periconceptional vitamin use and leukemia risk in children with Down syndrome: a Children's Oncology Group study. *Cancer* 104: 405-10
24. Bunin GR, Gallagher PR, Rorke-Adams LB *et al.* (2006) Maternal supplement, micronutrient, and cured meat intake during pregnancy and risk of medulloblastoma during childhood: a children's oncology group study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 1660-7
25. Dockerty JD, Herbison P, Skegg DC *et al.* (2007) Vitamin and mineral supplements in pregnancy and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a case-control study. *BMC Public Health* 7: 136
26. Schüz J (2007) Implications from epidemiologic studies on magnetic fields and the risk of childhood leukemia on protection guidelines. *Health Phys* 92: 642-8

# Caractéristiques périnatales

F. Menegaux et J. Clavel

L'intérêt pour des caractéristiques périnatales comme le poids de naissance, le terme ou la présence de malformations congénitales est, bien sûr, descriptif, dans le souci de documenter de façon systématique ce qui pourrait distinguer des autres enfants les enfants atteints de cancer. Il est également étiologique, car ces caractéristiques sont potentiellement le témoin de facteurs de risque prénataux. L'allaitement maternel, également abordé dans ce chapitre, a un tout autre statut puisqu'il peut, par lui-même, avoir un impact sur la flore intestinale de l'enfant, sa nutrition, son développement et sa maturation immunitaire.

## Poids de naissance et terme

Le poids de naissance est le facteur périnatal qui a été le plus souvent étudié dans les cancers de l'enfant dès la fin des années 1970 (1). Il est relativement bien rapporté dans les études cas-témoins comme dans les études de cohortes. Les gros poids de naissance, généralement de 4 000 grammes ou plus, ont été plus souvent étudiés que les faibles poids de naissance, pour lesquels il faut également prendre en compte les facteurs de risque de la prématurité et des retards de croissance intra-utérins.

## Hémopathies malignes

Un poids de naissance élevé a été associé aux leucémies de l'enfant dans plusieurs études. Dans une méta-analyse regroupant 18 études épidémiologiques pour un total de 10 282 cas, le risque relatif de développer une leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique a été estimé à 1,3 chez les enfants de poids de naissance supérieur à 4 000 grammes (2), avec une tendance croissante significative. Une étude américaine a mis en évidence des concentrations élevées des facteurs de croissance homologues à l'insuline (IGF-1) dans la relation entre gros poids de naissance et leucémie (3). L'IGF-1 joue un rôle

régulateur dans l'hématopoïèse myéloïde et lymphoïde et pourrait être impliquée dans cette relation avec le poids de naissance. Un poids de naissance élevé a également été associé aux lymphomes de l'enfant dans plusieurs études.

## Tumeurs cérébrales

Dans la plupart des études, le poids de naissance n'était pas associé au risque de tumeur cérébrale (4-10). Plusieurs études ont cependant mis en évidence un lien entre un poids de naissance supérieur à 4 000 grammes et le risque de tumeur cérébrale toutes tumeurs confondues (11-14), ou avec le risque d'astrocytome (12, 15, 16).

## Tumeurs embryonnaires

Un lien avec un poids de naissance élevé a également été observé avec les neuroblastomes (5, 8, 17) et les néphroblastomes (18-20), soulevant l'hypothèse d'un possible syndrome de croissance excessive comme dans le cas extrême du syndrome de Beckwith-Wiedemann souvent associé aux tumeurs embryonnaires. Néanmoins, deux études ont au contraire rapporté un lien positif entre le neuroblastome et un poids de naissance de moins de 2 500 grammes (19, 21).

Un petit poids de naissance (moins de 2 500 g) et un très petits poids de naissance (moins de 1 500 grammes) ont été plus constamment associés aux hépatoblastomes (22-27). Ces enfants nés avec un très petit poids de naissance sont le plus souvent nés prématurément, ce qui a amené à mettre en cause la vulnérabilité aux traitements de la prématurité dans la genèse de l'hépatoblastome. Une étude cas-témoins japonaise portant uniquement sur des enfants de poids de naissance inférieur à 1 000 grammes a, en effet, montré que les cas d'hépatoblastome avaient été traités plus longtemps par oxygénothérapie et par furosémide (28).

La prématurité a été associée négativement aux neuroblastomes (19, 21, 29). Les auteurs ont attribué cette association au fait que l'exposition à un facteur de risque supposé associé à la grossesse se trouvait favorablement raccourcie en cas d'accouchement prématuré.

## Malformations congénitales

L'augmentation du risque de cancer dans certains syndromes malformatifs rares a été mise en évidence dès la fin des années 1960 (30). D'autres associations sont soupçonnées et la grande majorité des études épidémiologiques réalisées en population ont mis en évidence une association franche entre les malformations congénitales et l'ensemble des cancers de l'enfant (31-35).



## Hémopathies malignes

La trisomie 21 augmente fortement le risque de leucémie aiguë, en particulier myéloïde. En dehors des malformations congénitales survenant dans ce contexte, la littérature sur leucémies aiguës et malformations congénitales reste pauvre et peu convaincante.

## Tumeurs cérébrales

Les études, cohortes ou cas-témoins, ont pour la plupart montré une association entre malformations congénitales et risque de tumeur cérébrale (31-33, 35, 36), avec, dans certains cas, mention d'une association plus forte pour les malformations du système nerveux central (35). Toutefois, la neurofibromatose y était considérée comme une malformation congénitale. Les études excluant la neurofibromatose des malformations sont encore trop peu nombreuses (37-39).

## Tumeurs embryonnaires

Le lien avec les tumeurs embryonnaires est observé avec beaucoup plus de consistance dans la littérature. Les études sur les neuroblastomes ont pour la plupart retrouvé une association forte avec des anomalies congénitales, en particulier digestives, génito-urinaires et cardiaques, dont certaines dérivent, comme les neuroblastomes, des cellules de la crête neurale (31, 32, 38, 40-42). Des anomalies congénitales ont également été observées dans les néphroblastomes, indépendamment de tout syndrome génétique connu. Des études, moins nombreuses, ont rapporté une association avec les hépatoblastomes et les rhabdomyosarcomes.

## Allaitement maternel

L'allaitement maternel, lorsqu'il est prolongé, semble diminuer le risque de plusieurs cancers de l'enfant, alors que les études réalisées sans individualiser l'allaitement exclusif et l'allaitement prolongé étaient peu convaincantes. Une méta-analyse récente de sept études épidémiologiques, portant sur plus de 9 000 cas de cancers de l'enfant, résume bien l'ensemble de la littérature (43). Elle suggère en effet que l'allaitement prolongé plus de 6 mois est lié négativement au risque de cancers de l'enfant (*odds ratio* = 0,6 [0,4-1,0]), et que cette association concerne plus spécifiquement les leucémies aiguës, lymphoblastiques (0,8 [0,7-0,9]) et myéloïdes (0,7 [0,6-0,9]), les lymphomes de Hodgkin (0,7 [0,6-0,7]) et les neuroblastomes (0,5 [0,4-0,7]). En revanche, le lien avec

les tumeurs cérébrales est moins clair. Les études s'attachent actuellement à mieux prendre en compte les facteurs de confusion potentiels, notamment les infections précoces et le niveau socio-économique, et, dans le cas des tumeurs cérébrales, à mieux classer par type des entités qui peut-être ne partagent pas les mêmes facteurs de risque. Le lien négatif entre leucémie et allaitement s'intègre de façon cohérente dans l'hypothèse hygiéniste proposée par Greaves (44), détaillée dans le chapitre « Facteurs de risque infectieux et immuno-allergiques ».

## Références

1. Gold E, Gordis L, Tonascia J *et al.* (1979) Risk factors for brain tumors in children. *Am J Epidemiol* 109: 309-19
2. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K *et al.* (2003) Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 158: 724-35
3. Ross JA, Potter JD, Reaman GH *et al.* (1996) Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control* 7: 581-90
4. Preston-Martin S, Yu MC, Benton B *et al.* (1982) N-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Res* 42: 5240-5
5. Daling JR, Starzyk P, Olshan AF *et al.* (1984) Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 72: 1039-41
6. Howe GR, Burch JD, Chiarelli AM *et al.* (1989) An exploratory case-control study of brain tumors in children. *Cancer Res* 49: 4349-52
7. McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P (1994) Antenatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children. *Int J Cancer* 56: 6-10
8. Yeazel MW, Ross JA, Buckley JD *et al.* (1997) High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr* 131: 671-7
9. McKinney PA, Juszcak E, Findlay E *et al.* (1999) Pre- and perinatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study. *Br J Cancer* 80: 1844-51
10. Hardell L, Dreifaldt AC (2001) Breast-feeding duration and the risk of malignant diseases in childhood in Sweden. *Eur J Clin Nutr* 55: 179-85
11. Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC *et al.* (1990) Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Res* 50: 2608-12
12. Emerson JC, Malone KE, Daling JR *et al.* (1991) Childhood brain tumor risk in relation to birth characteristics. *J Clin Epidemiol* 44: 1159-66
13. Savitz DA, Ananth CV (1994) Birth characteristics of childhood cancer cases, controls, and their siblings. *Pediatr Hematol Oncol* 11: 587-99
14. Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P *et al.* (2001) Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol* 36: 274-82
15. Linet MS, Gridley G, Cnattingius S *et al.* (1996) Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors (Sweden). *Cancer Causes Control* 7: 437-48
16. Von Behren J, Reynolds P (2003) Birth characteristics and brain cancers in young children. *Int J Epidemiol* 32: 248-56
17. Urayama KY, Von Behren J, Reynolds P (2007) Birth characteristics and risk of neuroblastoma in young children. *Am J Epidemiol* 165: 486-95
18. Leisenring WM, Breslow NE, Evans IE *et al.* (1994) Increased birth weights of National Wilms' Tumor Study patients suggest a growth factor excess. *Cancer Res* 54: 4680-3

19. Schuz J, Kaletsch U, Meinert R *et al.* (2001) Risk factors for neuroblastoma at different stages of disease. Results from a population-based case-control study in Germany. *J Clin Epidemiol* 54: 702-9
20. Puumala SE, Soler JT, Johnson KJ *et al.* (2008) Birth characteristics and Wilms tumor in Minnesota. *Int J Cancer* 122: 1368-73
21. Johnson CC, Spitz MR (1985) Neuroblastoma: case-control analysis of birth characteristics. *J Natl Cancer Inst* 74: 789-92
22. Ikeda H, Matsuyama S, Tanimura M (1997) Association between hepatoblastoma and very low birth weight: a trend or a chance? *J Pediatr* 130: 557-60
23. Tanimura M, Matsui I, Abe J *et al.* (1998) Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. *Cancer Res* 58: 3032-5
24. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB *et al.* (2004) Residential exposure to traffic in California and childhood cancer. *Epidemiology* 15: 6-12
25. Spector L, Groves F, DeStefano F *et al.* (2004) Medically recorded allergies and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 40: 579-84
26. Ansell P, Mitchell CD, Roman E *et al.* (2005) Relationships between perinatal and maternal characteristics and hepatoblastoma: a report from the UKCCS. *Eur J Cancer* 41: 741-8
27. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ *et al.* (2006) Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol* 163: 818-28
28. Maruyama K, Ikeda H, Koizumi T *et al.* (2000) Case-control study of perinatal factors and hepatoblastoma in children with an extremely low birthweight. *Pediatr Int* 42: 492-8
29. Buck GM, Michalek AM, Chen CJ *et al.* (2001) Perinatal factors and risk of neuroblastoma. *Paediatr Perinat Epidemiol* 15: 47-53
30. Miller RW (1968) Deaths from childhood cancer in sibs. *N Engl J Med* 279: 122-6
31. Agha MM, Williams JJ, Marrett L *et al.* (2005) Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer* 103: 1939-48
32. Altmann AE, Halliday JL, Giles GG (1998) Associations between congenital malformations and childhood cancer. A register-based case-control study. *Br J Cancer* 78: 1244-9
33. Mili F, Khoury MJ, Flanders WD *et al.* (1993) Risk of childhood cancer for infants with birth defects. I. A record-linkage study, Atlanta, Georgia, 1968-1988. *Am J Epidemiol* 137: 629-38
34. Mili F, Lynch CF, Khoury MJ *et al.* (1993) Risk of childhood cancer for infants with birth defects. II. A record-linkage study, Iowa, 1983-1989. *Am J Epidemiol* 137: 639-44
35. Windham GC, Bjerkedal T, Langmark F (1985) A population-based study of cancer incidence in twins and in children with congenital malformations or low birth weight, Norway, 1967-1980. *Am J Epidemiol* 121: 49-56
36. Merks JH, Smets AM, Van Rijn RR *et al.* (2005) Prevalence of rib anomalies in normal Caucasian children and childhood cancer patients. *Eur J Med Genet* 48: 113-29
37. Baptiste M, Nasca P, Metzger B *et al.* (1989) Neurofibromatosis and other disorders among children with CNS tumors and their families. *Neurology* 39: 487-92
38. Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM *et al.* (1997) Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. *Am J Hum Genet* 60: 474-85
39. Mallol-Mesnard N, Menegaux F, Lacour B *et al.* (2008) Birth characteristics and childhood malignant central nervous system tumors: The ESCALE study (French Society for Childhood Cancer). *Cancer Detect Prev* 32: 79-86
40. Foulkes WD, Buu PN, Filiatrault D *et al.* (1997) Excess of congenital abnormalities in French-Canadian children with neuroblastoma: a case series study from Montreal. *Med Pediatr Oncol* 29: 272-9
41. Menegaux F, Steffen C, Bellec S *et al.* (2005) Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. *Cancer Detect Prev* 29: 487-93
42. Munzer C, Menegaux F, Lacour B *et al.* (2008) Birth-related characteristics, congenital malformation, maternal reproductive history and neuroblastoma: the ESCALE study (SFCE). *Int J Cancer* 122: 2315-21

43. Martin RM, Gunnell D, Owen CG *et al.* (2005) Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer* 117: 1020-31
44. Greaves M (2006) Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 6: 193-203

# Facteurs de risque infectieux et immuno-allergiques

J. Clavel

Certains virus ont un rôle cancérogène prouvé, et au premier rang de ceux-ci se trouve le virus d'Epstein-Barr (EBV), impliqué dans le lymphome de Burkitt, le lymphome de Hodgkin et le beaucoup plus rare cancer du nasopharynx, endémique en Afrique du Nord, en Alaska et au sud de la Chine. Les déficits immunitaires congénitaux ou acquis favorisent la survenue de lymphomes liés à l'EBV et du sarcome de Kaposi lié à l'herpès virus humain de type 8 (HHV8). De façon exceptionnelle, les virus de l'hépatite C et B peuvent induire des hépatocarcinomes dès l'enfance. Aucun autre virus n'a fait la preuve de sa cancérogénicité chez l'enfant, mais une origine infectieuse reste fortement suspectée sur des arguments épidémiologiques dans plusieurs cancers, en particulier dans les leucémies.

## Infections

### Lymphomes de l'enfant

L'incidence des lymphomes de Burkitt de l'enfant est particulièrement élevée en Afrique orientale. Sa zone d'endémie se superpose à celle du paludisme et l'EBV est retrouvé dans pratiquement toutes les tumeurs de cette région, alors qu'il n'est présent que dans 10 à 30 % des tumeurs sporadiques des pays occidentaux. Les cellules des tumeurs de Burkitt endémiques et non endémiques sont porteuses des mêmes translocations  $t(2;8)$ ,  $t(8;14)$  et  $t(8;22)$  qui mettent l'oncogène MYC (chromosome 8) sous le contrôle des promoteurs des immunoglobulines, mais les points de cassure sont différents. En région endémique, le paludisme augmenterait le risque de lymphome en favorisant l'expansion et l'infection des cellules B des centres germinatifs sollicitées dans la réponse au

paludisme. Les autres cofacteurs susceptibles de jouer un rôle analogue dans les autres régions n'ont pas encore été identifiés.

L'implication d'EBV dans les lymphomes de Hodgkin a été bien démontrée par la mise en évidence de génome viral dans les tumeurs (1). L'origine infectieuse avait également été évoquée devant la prédominance chez l'enfant de milieu économiquement défavorisé (à l'opposé des formes du jeune adulte) et une tendance à l'agrégation spatio-temporelle des cas (2). Le lien avec un antécédent de mononucléose a été mis en évidence il y a une trentaine d'années (3). Le génome d'EBV est présent dans la majorité des tumeurs à cellularité mixte et dans environ 20 % des formes scléronodulaires. Le clone lymphomateux dérive de cellules B pré-apoptotiques du centre germinatif qui ont perdu leur capacité à exprimer le récepteur B et ont été immortalisées par EBV. Une prédisposition génétique semble nettement exister dans les lymphomes (4) et, dans le cas particulier du lymphome de Hodgkin de l'enfant, la prédominance masculine marquée évoque des variations liées au sexe de la susceptibilité à l'infection par EBV et/ou à la transformation par EBV.

## Leucémies de l'enfant

La possibilité d'une origine infectieuse des leucémies de l'enfant est envisagée depuis plusieurs dizaines d'années, notamment soutenue par l'identification, au cours des années 1960, de rétrovirus et de virus de type herpes impliqués dans les leucémies des chats, des poulets et des bovins. Jusqu'à présent, aucun virus spécifique n'a jamais été mis en cause dans les leucémies de l'enfant. Il est cependant possible que l'agent infectieux ait régressé au moment du diagnostic. Dans une étude rétrospective récente recherchant des génomes viraux dans les cartes des tests de Guthrie néonataux, le génome d'adénovirus – mais pas celui d'EBV, HHV6, CMV, polyomavirus ou parvovirus – a été plus fréquemment retrouvé chez des cas que chez des témoins (13/49 *versus* 3/47) (5). Une autre équipe a mis en évidence une augmentation nette des titres d'IgM anti-VCA d'EBV sur les sérums du premier semestre de grossesse des mères d'enfants atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et myéloïdes (LAM), ce qui traduirait une réactivation de l'infection maternelle à EBV pendant l'embryogénèse des cas (6).

L'hypothèse d'un rôle direct ou indirect des infections dans les leucémies de l'enfant a pris un nouvel essor à la fin des années 1980, stimulée par plusieurs observations épidémiologiques :

- les agrégations de cas observées à proximité de sites nucléaires générant une exposition aux radiations inférieure au bruit de fond d'origine naturelle (7) ;
- le pic d'incidence caractéristique des LAL dites communes, qui se produit à l'âge de la mise en collectivité, et qui semble s'être installé progressivement avec le développement de l'hygiène dans les pays industrialisés (8) ;

- la mise en évidence de petites tendances à l'agrégation spatiale et temporelle des cas, et une possible saisonnalité de l'incidence (9).

Trois hypothèses ont été proposées pour rendre compte de ces observations. Elles évoquent de différentes façons une réponse anormale et rare à une infection banale.

## Mouvements de population – Hypothèse de Kinlen

Selon l'hypothèse proposée par Kinlen, des mouvements de population importants entraîneraient une augmentation des contacts entre des sujets infectés et des sujets susceptibles de contracter un agent infectieux causal, fréquent et endémique dans certaines régions. La leucémie serait une réponse rare à cette infection. Jusqu'à présent, la plupart des études réalisées dans différentes situations entraînant des mouvements de population importants ont renforcé cette hypothèse (10-17). Le risque de leucémie chez les enfants nés autour du site nucléaire de Sellafield était multiplié par 10 lorsque le village de naissance comportait une forte proportion de parents originaires d'une autre région, expliquant ainsi la totalité de l'excès de cas révélé dans les années 1980 (18). En France, une augmentation importante du risque a également été observée dans les communes proches des sites de La Hague et Flamanville ayant connu un afflux important de population lors de la construction et du développement des sites (19). À l'échelle nationale, l'incidence est apparue plus que doublée chez les enfants nés dans les communes isolées ayant eu les plus fortes migrations à partir d'autres régions (20, 21).

## Infections banales précoces – Hypothèse de Greaves

Selon Greaves, la LAL commune résulterait de deux événements génomiques indépendants. La première mutation se produirait *in utero*, au cours des nombreuses replications des précurseurs des cellules de la lignée B nécessitées par la mise en place du système immunitaire, et induirait un clone préleucémique. Cette étape *in utero* est bien établie dans bon nombre de cas (22). La transformation maligne s'achèverait en moyenne 2 à 3 ans après par une deuxième mutation survenant lors d'une réponse anormale à une infection banale, chez des enfants au système immunitaire insuffisamment stimulé par des infections banales antérieures.

Peu d'études ont directement porté sur le rôle des infections banales dans les leucémies de l'enfant (23). Toutes, sauf une (24), ont mis en évidence des associations négatives (25-27). Le mode de garde collectif peut être considéré comme un indicateur indirect des infections banales précoces. Il est associé négativement aux leucémies dans toutes les études, significativement (27-31, 32) ou non (25, 33, 34). Dans les études disposant de cette information, l'association était plus marquée lorsque la mise en collectivité était plus précoce.

Selon l'hypothèse de Greaves, l'allaitement maternel jouerait également un rôle protecteur dans les leucémies de l'enfant, peut-être du fait de la réponse immunitaire induite par la flore intestinale particulière aux enfants allaités. Une association négative entre leucémie et allaitement prolongé semble en effet se dessiner (cf. « Caractéristiques périnatales »).

## Hypothèse de Smith

Selon Smith, la LAL serait la conséquence d'une infection spécifique contractée *in utero*, avec un temps de latence d'environ deux ans (35). Dans les populations des pays industrialisés, l'amélioration des conditions d'hygiène aurait progressivement reculé l'âge du premier contact avec l'agent infectieux, augmentant ainsi la probabilité qu'une femme contracte l'infection pendant sa grossesse et la transmette au fœtus. Le polyomavirus JC a été mis en cause mais écarté après une étude de recherche de génome viral négative sur 15 cas de LAL commune.

## Autres facteurs infectieux

Des associations fragiles ont été occasionnellement décrites entre leucémie de l'enfant et infections virales, en particulier grippe, oreillons, varicelle ou rougeole, survenues chez la mère pendant la grossesse ou au cours de l'enfance (9). Une étude a récemment établi une corrélation entre l'incidence des leucémies de l'enfant et celle des épidémies de grippe en Grande-Bretagne (36). Aucune association n'a été rapportée par les quelques études basées sur des sérologies. Aucun génome viral n'a été mis en évidence de façon consistante dans les cellules tumorales.

## Tumeurs cérébrales

### SV40

Une étude américaine basée sur 54 000 enfants a montré que les enfants dont la mère avait été vaccinée pendant la grossesse avant 1963 par des lots de vaccins contaminés par le virus SV40, avaient un risque accru de « tumeurs neurologiques » par rapport à ceux dont la mère avait été vaccinée après 1963, ou n'avait pas été vaccinée (37). Dans cette étude, le terme « tumeurs neurologiques » recouvrait les tumeurs du système nerveux central (SNC) et celles du système nerveux sympathique et la puissance de l'étude était insuffisante pour



étudier spécifiquement les tumeurs du SNC. Par ailleurs, le taux de séroconversion des mères était très faible (8 % chez les cas, 3 % chez les témoins), ne permettant pas d'expliquer l'augmentation d'incidence par une transmission maternelle de SV40.

## Autres facteurs infectieux

Il existe peu d'études sur le rôle éventuel d'autres facteurs infectieux. Deux études isolées ont mis en évidence une association positive entre des antécédents d'infections maternelles virales pendant la grossesse (herpès, rubéole, oreillons, varicelle, grippe) et les tumeurs cérébrales de l'enfant (38, 39). Dans le comté du Cumbria, une étude écologique a mis en évidence une augmentation du risque de tumeur cérébrale ou spinale chez les enfants dont les districts de résidence ont été les plus exposés à la rougeole et à la grippe pendant leur période périnatale (40). Ce résultat n'a pas été répliqué dans une autre région britannique (41).

Des études ont recherché une agrégation spatio-temporelle des cas évocatrice de micro-épidémies. Elles restent peu nombreuses, contradictoires, de méthodologie encore insuffisante (9, 42, 43).

## Vaccinations

Les cancers de l'enfant surviennent principalement à des âges où le calendrier vaccinal est particulièrement dense, ce qui ne facilite pas l'étude d'un éventuel rôle des vaccinations. Il faut en effet impérativement que les cas soient comparables à la population prise pour référence quant à leur probabilité *a priori* d'être vaccinés, et que l'étude tienne compte des reports de vaccin dus à la maladie. À cela s'ajoute la nécessité de prendre en compte précisément dans toute comparaison l'évolution des recommandations à chaque âge.

Dans l'état actuel des connaissances, les vaccinations ont essentiellement été étudiées dans les leucémies de l'enfant (44, 45). Aucune de ces études ne suggère d'augmentation du risque de leucémie après vaccination.

## Allergies

Des études, encore peu nombreuses, suggèrent un lien négatif entre leucémie de l'enfant et allergie, asthme en particulier, alors même que le déficit en infections banales précoces semble être un facteur de risque à la fois de l'asthme et des leucémies (46-48).

## Facteurs de prédisposition

Si une infection virale est à l'origine de certains cancers de l'enfant, des facteurs génétiques pourraient moduler le risque de transmission virale, d'infection avérée et de cancérogenèse virale. La lymphomagenèse par EBV, notamment, pourrait dépendre de polymorphismes des gènes des récepteurs des cellules NK, impliquées dans la réponse immunitaire innée (49). Des associations avec certains allèles du système HLA de classe II ont été décrites dans les leucémies et lymphomes de l'enfant, mais les observations restent discordantes et sans lien particulier avec la présence de marqueurs d'infection (50). La prédominance masculine des hémopathies lymphoïdes et leur tendance à l'agrégation familiale évoquent une influence génétique, qui pourrait notamment s'exprimer par la variabilité de la réponse immunitaire aux infections. Certains allèles HLA DR sont ainsi plus fréquents chez le garçon et pourraient être impliqués dans la cancérogenèse virale des cellules lymphoïdes. Un cas particulier, extrême, est celui du syndrome lymphoprolifératif lié à X, responsable de déficits immunitaires et d'un risque accru de lymphomes liés à EBV (cf. Déficits immunitaires primitifs »).

## Références

1. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA *et al.* (1989) Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 320: 502-6
2. Grufferman S (1977) Clustering and aggregation of exposures in Hodgkin's disease. *Cancer* 39: 1829-33
3. Hjalgrim H, Askling J, Sorensen P *et al.* (2000) Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst* 92: 1522-8
4. Rudant J, Menegaux F, Leverger G *et al.* (2007) Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect* 115: 1787-93
5. Gustafsson B, Huang W, Bogdanovic G *et al.* (2007) Adenovirus DNA is detected at increased frequency in Guthrie cards from children who develop acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 97: 992-4
6. Tedeschi R, Bloigu A, Ogmundsdottir HM *et al.* (2007) Activation of maternal Epstein-Barr virus infection and risk of acute leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol* 165: 134-7
7. Kinlen L (1988) Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet* 2: 1323-7
8. Greaves MF (1988) Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2: 120-5
9. McNally RJ, Alston RD, Eden TO *et al.* (2004) Further clues concerning the aetiology of childhood central nervous system tumours. *Eur J Cancer* 40: 2766-72
10. Kinlen LJ, Clarke K, Hudson C (1990) Evidence from population mixing in British New Towns 1946-85 of an infective basis for childhood leukaemia. *Lancet* 336: 577-82
11. Kinlen LJ, Hudson CM, Stiller CA (1991) Contacts between adults as evidence for an infective origin of childhood leukaemia: an explanation for the excess near nuclear establishments in west Berkshire? *Br J Cancer* 64: 549-54

12. Kinlen LJ, O'Brien F, Clarke K *et al.* (1993) Rural population mixing and childhood leukaemia: effects of the North Sea oil industry in Scotland, including the area near Dounreay nuclear site. *BMJ* 306: 743-8
13. Kinlen LJ, Dickson M, Stiller CA (1995) Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with Sellafield nuclear site. *BMJ* 310: 763-8
14. Kinlen LJ (1995) Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 71: 1-5
15. Kinlen LJ, Petridou E (1995) Childhood leukemia and rural population movements: Greece, Italy, and other countries. *Cancer Causes Control* 6: 445-50
16. Stiller CA, Boyle PJ (1996) Effect of population mixing and socioeconomic status in England and Wales, 1979-85, on lymphoblastic leukaemia in children. *BMJ* 313: 1297-300
17. Koushik A, King WD, McLaughlin JR (2001) An ecologic study of childhood leukemia and population mixing in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 12: 483-90
18. Dickinson HO, Parker L (1999) Quantifying the effect of population mixing on childhood leukaemia risk: the Seascale cluster. *Br J Cancer* 81: 144-51
19. Boutou O, Guizard AV, Slama R *et al.* (2002) Population mixing and leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *Br J Cancer* 87: 740-5
20. Rudant J, Baccaïni B, Ripert M *et al.* (2006) Population-mixing at the place of residence at the time of birth and incidence of childhood leukaemia in France. *Eur J Cancer* 42: 927-33
21. Bellec S, Baccaïni B, Goubin A *et al.* (2008) Childhood leukaemia and population movements in France, 1990-2003. *Br J Cancer* 98: 225-31
22. Greaves M (2005) In utero origins of childhood leukaemia. *Early Hum Dev* 81: 123-9
23. Greaves M (2006) Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 6: 193-203
24. Dockerty JD, Skegg DC, Elwood JM *et al.* (1999) Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia. *Br J Cancer* 80: 1483-9
25. Neglia JP, Linet MS, Shu XO *et al.* (2000) Patterns of infection and day care utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 82: 234-40
26. Perrillat F, Clavel J, Auclerc MF *et al.* (2002) Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study. *Br J Cancer* 86: 1064-9
27. Jourdan-Da Silva N, Perel Y, Mechinaud F *et al.* (2004) Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia. *Br J Cancer* 90: 139-45
28. Infante-Rivard C, Krajinovic M, Labuda D *et al.* (2000) Parental smoking, CYP1A1 genetic polymorphisms and childhood leukemia (Quebec, Canada). *Cancer Causes Control* 11: 547-53
29. Rosenbaum PF, Buck GM, Brecher ML (2000) Early child-care and preschool experiences and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Epidemiol* 152: 1136-44
30. Ma X, Buffler PA, Gunier RB *et al.* (2002) Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 110: 955-60
31. Perrillat F, Clavel J, Auclerc MF *et al.* (2002) Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study. *Br J Cancer* 86: 1064-9
32. Gilham C, Peto J, Simpson J *et al.* (2005) Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case-control study. *BMJ* 330: 1294
33. Petridou E, Kassimos D, Kalmanti M *et al.* (1993) Age of exposure to infections and risk of childhood leukaemia. *BMJ* 307: 774
34. Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V *et al.* (1997) The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer* 76: 1241-7
35. Smith MA, Chen T, Simon R (1997) Age-specific incidence of acute lymphoblastic leukemia in U.S. children: in utero initiation model. *J Natl Cancer Inst* 89: 1542-4
36. Kroll ME, Draper GJ, Stiller CA *et al.* (2006) Childhood leukemia incidence in Britain, 1974-2000: time trends and possible relation to influenza epidemics. *J Natl Cancer Inst* 98: 417-20

37. Engels EA, Viscidi RP, Galloway DA *et al.* (2004) Case-control study of simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 96: 1368-74
38. Linos A, Kardara M, Kosmidis H *et al.* (1998) Reported influenza in pregnancy and childhood tumour. *Eur J Epidemiol* 14: 471-5
39. Fear NT, Roman E, Ansell P *et al.* (2001) Malignant neoplasms of the brain during childhood: the role of prenatal and neonatal factors (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 12: 443-9
40. Dickinson HO, Nyari TA, Parker L (2002) Childhood solid tumours in relation to infections in the community in Cumbria during pregnancy and around the time of birth. *Br J Cancer* 87: 746-50
41. Nyari TA, Dickinson HO, Parker L (2003) Childhood cancer in relation to infections in the community during pregnancy and around the time of birth. *Int J Cancer* 104: 772-7
42. Hjalmar U, Kulldorff M, Wahlgvist Y *et al.* (1999) Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden, 1973-1992: a population-based study of pediatric brain tumors. *Cancer* 85: 2077-90
43. McNally RJ, Cairns DP, Eden OB *et al.* (2002) An infectious aetiology for childhood brain tumours? Evidence from space-time clustering and seasonality analyses. *Br J Cancer* 86: 1070-7
44. Ma X, Does MB, Metayer C *et al.* (2005) Vaccination history and risk of childhood leukaemia. *Int J Epidemiol* 34: 1100-9
45. Mallol-Mesnard N, Menegaux F, Auvrignon A *et al.* (2007) Vaccination and the risk of childhood acute leukaemia: the ESCALE study (SFCE). *Int J Epidemiol* 36: 110-6
46. Schüz J, Morgan G, Böhler E *et al.* (2003) Atopic disease and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 105: 255-60
47. Jourdan-Da Silva N, Perel Y, Méchinaud F *et al.* (2004) Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia. *Br J Cancer* 90: 139-45
48. Hughes AM, Lightfoot T, Simpson J *et al.* (2007) Allergy and risk of childhood leukaemia: results from the UKCCS. *Int J Cancer* 121: 819-24
49. Besson C, Roetync S, Williams F *et al.* (2007) Association of Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genes with Hodgkin's Lymphoma in a Familial Study. *PLoS ONE* 2: e406
50. Dorak MT, McNally RJ, Parker L (2007) Re: "Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom childhood cancer study". *Am J Epidemiol* 166(3): 364-5; author reply 365

# **Radiations ionisantes et non ionisantes**

J. Clavel et D. Laurier

Les expositions environnementales aux radiations ionisantes et non ionisantes sont traitées dans un même chapitre, mais leurs interactions avec la matière et le risque de cancer qui leur est associé – ou est soupçonné de l'être – n'ont rien en commun. Les expositions aux radiations ionisantes imposées par une radiothérapie sont traitées dans le chapitre « Facteurs iatrogènes ». Les expositions aux rayonnements ultraviolets, qui font partie des radiations non ionisantes, n'ont pas été abordées ici car aucun élément ne permet aujourd'hui de les mettre en cause dans le risque de cancer chez l'enfant (les mélanomes cutanés se manifestent généralement à l'âge adulte).

## **Radiations ionisantes**

### **Hémopathies malignes**

L'exposition aux rayonnements ionisants à forte dose est un facteur de risque reconnu de leucémie de l'enfant (1). Néanmoins, de nombreuses interrogations persistent sur les effets attribuables aux expositions internes et les risques associés aux très faibles expositions.

Le rôle leucémogène de l'exposition externe aux rayonnements ionisants est bien établi et paraît encore plus important pour les expositions reçues pendant l'enfance que pour celles de l'âge adulte. L'étude des survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki a montré que le risque de leucémie par unité de dose était 5 à 10 fois plus élevé pour les irradiations subies avant l'âge de 5 ans que pour celles de l'âge adulte, et que le surcroît de risque persistait à long terme, sur plusieurs dizaines d'années. Le délai de survenue des cancers serait également plus court lorsque l'irradiation a eu lieu pendant l'enfance que pour les expositions plus tardives (2).

## Exposition *in utero* aux radiations d'origine médicale

Le rôle des expositions *in utero* aux radiations a été bien mis en évidence par l'*Oxford Survey of Childhood Cancer*. L'étude portait sur les examens radiologiques de la mère pendant la grossesse et a inclus plus de 10 000 cas et témoins appariés nés entre 1943 à 1976. Un excès de leucémie a été observé chez les enfants ayant reçu une exposition *in utero* à partir de 10 milliGray (3, 4). Néanmoins, des études plus récentes, portant sur des expositions *in utero* plus faibles, n'ont pas retrouvé d'excès (5).

## Radon résidentiel

Le radon est un gaz radioactif naturel principalement retrouvé dans des sous-sols granitiques. En France, il est à l'origine du tiers de l'exposition moyenne de la population. La part la plus importante de la dose délivrée par le radon et ses descendants est déposée au niveau des voies respiratoires et son implication dans le cancer du poumon est bien établie. Des études dosimétriques récentes indiquent qu'une part de la dose due au radon et à ses descendants radioactifs peut être délivrée à la moelle osseuse (6). Néanmoins, pour une même concentration de radon, la dose délivrée à la moelle osseuse serait plus élevée chez un adulte que chez un enfant (7, 8).

Certaines études épidémiologiques se sont intéressées spécifiquement au risque de leucémie chez les enfants. Depuis la fin des années 1980, près d'une vingtaine d'études écologiques ont concerné la relation entre le risque de leucémie de l'enfant et la concentration de radon dans l'habitat et la plupart concluent à une corrélation positive (9). Une étude française a montré une association modérée mais significative entre l'exposition au radon et l'incidence des leucémies myéloïdes aiguës chez les enfants (10, 11). Une étude cas-témoins danoise publiée en 2008, portant sur près de 1 000 cas, a montré une association entre la concentration de radon domestique estimée et le risque de leucémie aiguë lymphoblastique (12). Les autres études cas-témoins effectuées en population générale n'ont pas retrouvé d'association (13-16). Toutefois, même avec plusieurs milliers de cas et de témoins, leur puissance peut être insuffisante pour mettre en évidence l'augmentation faible du risque estimée par les études écologiques.

## Proximité des sites nucléaires

Depuis 1984, de nombreuses études épidémiologiques ont analysé le risque de leucémie chez les jeunes à proximité de sites nucléaires. Des excès localisés persistants ont été identifiés autour des sites de retraitement de Sellafield en Grande-Bretagne et de Dounreay en Écosse, et autour de la centrale de

Krummel en Allemagne (17). En France, des études ponctuelles ont été réalisées autour des sites de La Hague et de Marcoule (18). Une étude radio-écologique réalisée dans le Nord-Cotentin a montré que la part des rejets des installations nucléaires locales (usine de retraitement de La Hague, centrale de production d'électricité de Flamanville et arsenal de Cherbourg), dans la dose reçue par la population locale était très faible par rapport à celles des autres sources d'exposition (expositions naturelle, médicale, due aux retombées des essais atmosphériques...) (19). Les faibles niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants à proximité des sites nucléaires ont conduit à aller rechercher d'autres facteurs que l'exposition environnementale due aux rejets des installations pour expliquer les excès d'incidence qui avaient été rapportés localement.

À la différence de ces études ponctuelles, les études multisites systématiques n'ont pas montré d'augmentation du risque de leucémie à proximité des sites nucléaires (18). En France, une étude nationale systématique n'a montré aucune augmentation de l'incidence des leucémies de l'enfant de moins de 15 ans à proximité des 29 sites nucléaires français (20). L'utilisation, au lieu de la distance aux sites, d'un indice d'exposition aux radiations basé sur la modélisation de la dispersion environnementale des rejets gazeux, a abouti aux mêmes conclusions (11). Très récemment, une étude allemande a montré une augmentation du risque de leucémies chez les 0-4 ans à proximité de l'ensemble des centrales de production d'électricité (21), mais ce résultat apparaît isolé par rapport à l'ensemble de la littérature scientifique (22-24).

## Exposition des pères aux radiations ionisantes avant la conception

L'hypothèse d'une association entre l'exposition des pères avant la conception et le risque de leucémie chez les enfants a été avancée en 1990 par Gardner *et al.* pour tenter d'expliquer l'agrégat de Sellafield (25). De nombreuses études ont par la suite cherché à vérifier cette relation, et la prise en compte de l'ensemble des résultats a conduit à l'abandon de l'hypothèse de Gardner (26, 27).

## Tumeurs cérébrales

Comme pour les leucémies, la littérature épidémiologique indique que, pour une même dose, le risque de tumeur cérébrale est plus important si l'exposition est reçue pendant l'enfance qu'à l'âge adulte (1). En revanche, il existe peu de résultats spécifiques des tumeurs survenant au cours de l'enfance. On peut néanmoins citer l'*Oxford Survey of Childhood Cancer*, qui a montré un excès de tumeurs cérébrales de l'ordre de 40 % chez les enfants ayant reçu une exposition *in utero* à partir de 10 milliGrays (3).

## Radiations non ionisantes

### Hémopathies malignes

Les champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) sont générés à proximité de caténaïres, transformateurs et appareils électriques dans lesquels passe du courant électrique alternatif 50 Hertz (ou 60 Hertz en Amérique du Nord). Il n'existe pas d'argument expérimental en faveur de la cancérogénicité directe de ces champs qui, contrairement aux radiations ionisantes et aux ultraviolets, n'induisent pas de lésion du génome, même à forte dose. Leur responsabilité dans les leucémies de l'enfant a été évoquée pour la première fois en 1979 sur le câblage électrique du domicile (28). Plus d'une dizaine d'études cas-témoins ont été réalisées par la suite, avec une estimation des expositions aux CEM-EBF fondée soit sur des mesures dans les habitations, soit sur des calculs reposant sur la distance à des lignes à haute tension et des caractéristiques techniques de ces lignes (29-37).

Plusieurs de ces études ont été poolées dans deux études publiées en 2000. D'après l'estimation d'Ahlbom *et al.*, le risque de leucémie de l'enfant doublerait chez les enfants exposés à des champs de 0,4 micro Tesla ou plus, qui concerneraient moins de 1 % des enfants (38).

L'analyse de Greenland *et al.*, qui inclut un sous-ensemble d'études un peu différent, estime le risque relatif à 1,7 à partir de 0,3 micro Tesla (39). Aucune des deux méta-analyses ne met en évidence de relation dose-risque. Leurs résultats convergents ont amené le Centre international de recherche sur le cancer à classer les CEM-EBF en 2B, c'est-à-dire à considérer ces champs comme des agents possiblement cancérogènes en dépit de l'absence d'arguments expérimentaux (40). Depuis, une étude japonaise a apporté des estimations du même ordre (37). Curieusement, Draper *et al.* ont rapporté un risque relatif de 1,7 chez les enfants résidant à la naissance à moins de 200 mètres de lignes à haute tension, ce qui correspond à des champs plus faibles en moyenne que ceux qui étaient pointés par les analyses conjointes, et ils concluent qu'environ 1 % des cas de leucémies britanniques pourraient être attribuables à ces expositions (36).

### Tumeurs cérébrales

Le risque de tumeur cérébrale de l'enfant ne paraît pas associé aux champs magnétiques à extrêmement basse fréquence (41). L'association a été explorée par plus d'une dizaine d'études basées sur la mesure de ces champs au domicile de cas et de témoins, ou sur des estimations des champs générés par les lignes



à haute tension. La littérature sur les radiofréquences utilisées pour les téléphones portables, en revanche, est encore quasiment inexistante (42).

## Références

1. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). (2000) Sources and effects of ionizing radiation: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: UNSCEAR 2000 report to the General Assembly, with scientific annexes II, Effects. [http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000\\_2.html](http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_2.html)
2. Preston RJ (2004) Children as a sensitive subpopulation for the risk assessment process. *Toxicol Appl Pharmacol* 199: 132-41
3. Doll R, Wakeford R (1997) Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 70: 130-9
4. Wakeford R (2003) Childhood leukaemia and radiation exposure of fathers—the end of the road, perhaps? *J Radiol Prot* 23: 359-62
5. Ron E (2003) Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 85: 47-59
6. Morahan G, Huang D, Wu M *et al.* (2002) Association of IL12B promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children. *Lancet* 360: 455-9
7. Richardson RB, Eatough JP, Henshaw DL (1991) Dose to red bone marrow from natural radon and thoron exposure. *Br J Radiol* 64: 608-24
8. Rommens C, Ringard C, Hubert P (2001) Exposure of red bone marrow to ionising radiation from natural and medical sources in France. *J Radiol Prot* 21: 209-19
9. Laurier D, Valenty M, Tirmarche M (2001) Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. *Health Phys* 81: 272-88
10. Evrard AS, Hemon D, Billon S *et al.* (2005) Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France, 1990-1998. *Eur J Cancer Prev* 14: 147-57
11. Evrard AS, Hemon D, Morin A *et al.* (2006) Childhood leukaemia incidence around French nuclear installations using geographic zoning based on gaseous discharge dose estimates. *Br J Cancer* 94: 1342-7
12. Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP *et al.* (2008) Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology* 19: 536-43
13. Lubin JH, Linet MS, Boice JDJ *et al.* (1998) Case-control study of childhood acute lymphoblastic leukemia and residential radon exposure. *J Natl Cancer Inst* 90: 294-300
14. Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R *et al.* (1999) Childhood cancer and residential radon exposure - results of a population-based case-control study in Lower Saxony (Germany). *Radiat Environ Biophys* 38: 211-5
15. Steinbuch M, Weinberg CR, Buckley JD *et al.* (1999) Indoor residential radon exposure and risk of childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 81: 900-6
16. UK Childhood Cancer Study Investigators (2002) The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 1: radon gas. *Br J Cancer* 86: 1721-6
17. Laurier D, Grosche B, Hall P (2002) Risk of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear installations—findings and recent controversies. *Acta Oncol* 41: 14-24
18. Laurier D, Bard D (1999) Epidemiologic studies of leukemia among persons under 25 years of age living near nuclear sites. *Epidemiol Rev* 21: 188-206
19. Laurier D, Rommens C, Drombry-Ringard C *et al.* (2000) Assessment of the risk of radiation-induced leukaemia in the vicinity of nuclear installations: the Nord-Cotentin radio-ecological study. *Rev Epidemiol Sante Publique* 48 Suppl 2: 2S24-36
20. White-Koning ML, Hemon D, Laurier D *et al.* (2004) Incidence of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear sites in France, 1990-1998. *Br J Cancer* 91: 916-22

21. Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R *et al.* (2008) Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. *Int J Cancer* 122: 721-6
22. Institut de Radioprotection IRSN (2008) Les études épidémiologiques des leucémies autour des installations nucléaires chez l'enfant et le jeune adulte : Revue critique. Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire; Fontenay-aux-Roses. Rapport DRPH/SRBE 2008-01. [www.irsn.org/document/site\\_1/fckfiles/File/Internet/Actualites/IRSN-Synthese-Rapport-Leucemie.pdf](http://www.irsn.org/document/site_1/fckfiles/File/Internet/Actualites/IRSN-Synthese-Rapport-Leucemie.pdf)
23. Bithell J (2008) Childhood Leukemia near British nuclear installations: methodological issues and recent results. *Rad Prot Dosim* : in press
24. Laurier D, Hémon D, Clavel J (2008) Childhood leukaemia incidence below the age of 5 years near French nuclear power plants. *J Radiol Prot* 28: 401-3
25. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ *et al.* (1990) Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 300: 423-9
26. Doll R, Evans HJ, Darby SC (1994) Paternal exposure not to blame. *Nature* 367: 678-80
27. Little MP, Charles MW, Wakeford R (1995) A review of the risks of leukemia in relation to parental pre-conception exposure to radiation. *Health Phys* 68: 299-310
28. Wertheimer N, Leeper E (1979) Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 109: 273-84
29. Feychting M, Ahlbom A (1993) Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* 138: 467-81
30. Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA *et al.* (1997) Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 337: 1-7
31. Tynes T, Haldorsen T (1997) Electromagnetic fields and cancer in children residing near Norwegian high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* 145: 219-26
32. Dockerty JD, Elwood JM, Skegg DC *et al.* (1998) Electromagnetic field exposures and childhood cancers in New Zealand. *Cancer Causes Control* 9: 299-309
33. Michaelis J, Schüz J, Meinert R *et al.* (1998) Combined risk estimates for two German population-based case-control studies on residential magnetic fields and childhood acute leukemia. *Epidemiology* 9: 92-4
34. Green LM, Miller AB, Agnew DA *et al.* (1999) Childhood leukemia and personal monitoring of residential exposures to electric and magnetic fields in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 10: 233-43
35. McBride ML, Gallagher RP, Theriault G *et al.* (1999) Power-frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada. *Am J Epidemiol* 149: 831-42
36. Draper G, Vincent T, Kroll ME *et al.* (2005) Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *BMJ* 330: 1290
37. Kabuto M, Nitta H, Yamamoto S *et al.* (2006) Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: a case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. *Int J Cancer* 119: 643-50
38. Ahlbom A, Day N, Feychting M *et al.* (2000) A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 83: 692-8
39. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT *et al.* (2000) A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology* 11: 624-34
40. IARC (2002) Non-Ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-Frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields 80. [monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol80/volume80.pdf](http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol80/volume80.pdf)
41. Ahlbom IC, Cardis E, Green A *et al.* (2001) Review of the epidemiologic literature on EMF and Health. *Environ Health Perspect* 109 Suppl 6: 911-33
42. Ahlbom A, Green A, Kheifets L *et al.* (2004) Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure. *Environ Health Perspect* 112: 1741-54

# Exposition aux pesticides, agriculture, résidence dans une ferme

J. Clavel, P. Brosselin, J. Rudant et F. Menegaux

L'influence de l'exposition aux pesticides sur le risque de cancer de l'enfant a déjà fait l'objet de plusieurs revues (1-5). Les pesticides sont des produits phytosanitaires utilisés pour lutter contre les mauvaises herbes (herbicides), les insectes (insecticides) ou les champignons (fongicides). Ils sont ainsi manipulés dans des cadres professionnels agricoles ou non agricoles (pour le traitement des charpentes par exemple), pour jardiner ou, à domicile, contre les moustiques, les cafards ou les mites. Le terme « pesticides » recouvre ainsi des traitements dont l'usage, la cible, les modalités d'application et la formulation sont au moins aussi variés que les médicaments utilisés chez l'homme. Cette diversité se réduit considérablement si l'on se limite à l'usage domestique d'insecticides, usage de loin le plus fréquent en population générale. La littérature des années 1970 et 1980 a surtout porté sur les expositions professionnelles parentales, devenues depuis plus rares et plus difficiles à étudier. Depuis 20 ans, les expositions domestiques y tiennent une place majeure. Les publications les plus nombreuses et les plus cohérentes concernent les leucémies de l'enfant.

## Leucémies

La plupart des études publiées aujourd'hui suggèrent un doublement du risque de leucémie chez les enfants dont la mère a utilisé des pesticides à usage domestique. Toutes les études qui ont recherché un lien avec l'exposition non professionnelle de la mère pendant la grossesse ont rapporté des associations positives significatives (6-11) ou non (12, 13), particulièrement avec l'utilisation domestique d'insecticides. Les études sur l'exposition aux pesticides au cours de l'enfance donnent des résultats un peu moins nets mais assez proches (6, 7, 9, 10, 12-14). Dans une étude isolée, une association avec l'exposition aux shampoings anti-poux a également été rapportée (10). Toutes ces études sont fondées sur l'interrogatoire des mères et elles ne parviennent pas réellement à préciser les circonstances et la nature chimique des expositions. Une association avec l'utilisa-

tion professionnelle de pesticides par les parents a également été rapportée (2, 12, 15) sans qu'aucun pesticide n'ait été incriminé en particulier.

## Lymphomes

Les lymphomes ont été nettement moins étudiés. Quatre études concernent les lymphomes non hodgkiniens (7, 11, 13, 16) et deux les lymphomes de Hodgkin (7, 11). Dans l'ensemble, elles ont toutes mis en évidence au moins une association avec un pesticide à usage domestique.

## Tumeurs cérébrales

La plupart des études réalisées jusqu'à présent sont plutôt en faveur d'une association entre tumeur cérébrale de l'enfant et exposition domestique de la mère aux pesticides pendant la grossesse (17-21). Les données les plus nombreuses concernent l'exposition professionnelle paternelle en période prénatale (22-33). Dans la plupart d'entre elles, une association positive a été retrouvée, mais cette association n'était significative que dans l'étude cas-témoins internationale SEARCH de 1 218 cas et 2 223 témoins (29) et dans une étude de cohorte norvégienne de 334 135 enfants nés de parents agriculteurs (28). Les quatre études qui ont isolé la période préconceptionnelle ont estimé des risques relatifs de 1,3 à 2,7 (26, 27, 34, 35), et l'association est significative dans une cohorte de 235 635 naissances suédoises (35). Trois études ont montré des *odds ratios* élevés associés au fait de résider dans une ferme au cours de l'enfance (19, 36, 37). L'association était limitée aux tumeurs neuro-ectodermiques primitives (PNET) dans les deux études qui séparaient astrocytomes et PNET (19, 37).

## Tumeurs embryonnaires

Le rôle de l'exposition aux pesticides a également été étudié dans les neuroblastomes et les néphroblastomes. Cinq études ont montré une association entre le neuroblastome et l'exposition professionnelle paternelle aux pesticides en période préconceptionnelle (28, 38) ou pendant la grossesse (39-41). L'exposition professionnelle maternelle pendant la grossesse a été également associée au neuroblastome dans deux études (39, 40). Une seule étude cas-témoins a concerné les pesticides à usage domestique et elle a mis en évidence une association significative (41).

Les néphroblastomes ont été encore moins étudiés. L'exposition professionnelle parentale aux pesticides a été rapportée dans deux études (28, 42). Un lien

avec une exposition aux insecticides domestiques a également été mis en évidence dans deux études (43, 44).

## Références

1. Daniels JL, Olshan AF, Savitz DA (1997) Pesticides and childhood cancers. *Environ Health Perspect* 105: 1068-77
2. Infante-Rivard C, Weichenthal S (2007) Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 10: 81-99
3. Jurewicz J, Hanke W (2006) Exposure to pesticides and childhood cancer risk: has there been any progress in epidemiological studies? *Int J Occup Med Environ Health* 19: 152-69
4. Nasterlack M (2006) Do pesticides cause childhood cancer? *Int Arch Occup Environ Health* 79: 536-44
5. Zahm SH, Ward MH (1998) Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 106 Suppl 3: 893-908
6. Infante-Rivard C, Labuda D, Krajcinovic M *et al.* (1999) Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology* 10: 481-7
7. Leiss JK, Savitz DA (1995) Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am J Public Health* 85: 249-52
8. Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C *et al.* (1987) Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *J Natl Cancer Inst* 79: 39-46
9. Ma X, Buffler PA, Selvin S *et al.* (2002) Daycare attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 86: 1419-24
10. Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y *et al.* (2006) Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occup Environ Med* 63: 131-4
11. Rudant J, Menegaux F, Leverger G *et al.* (2007) Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect* 115: 1787-93
12. Buckley JD, Robison LL, Swotinsky R *et al.* (1989) Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Cancer Res* 49: 4030-7
13. Meinert R, Schuz J, Kaletsch U *et al.* (2000) Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 151: 639-46; discussion 647-50
14. Meinert R, Kaatsch P, Kaletsch U *et al.* (1996) Childhood leukaemia and exposure to pesticides: results of a case-control study in northern Germany. *Eur J Cancer* 32A: 1943-8
15. Magnani C, Pastore G, Luzzatto L *et al.* (1990) Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 76: 413-9
16. Buckley JD, Meadows AT, Kadin ME *et al.* (2000) Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 89: 2315-21
17. Davis JR, Brownson RC, Garcia R *et al.* (1993) Family pesticide use and childhood brain cancer. *Arch Environ Contam Toxicol* 24: 87-92
18. McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P (1994) Perinatal and early postnatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children. *Int J Cancer* 56: 11-5
19. Bunin GR, Kuijten RR, Boesel CP *et al.* (1994) Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: a report from the Childrens Cancer Group (United States and Canada). *Cancer Causes Control* 5: 177-87
20. Pogoda JM, Preston-Martin S (1997) Household pesticides and risk of pediatric brain tumors. *Environ Health Perspect* 105: 1214-20

21. Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P *et al.* (2001) Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol* 36: 274-82
22. Fabia J, Thuy TD (1974) Occupation of father at time of birth of children dying of malignant diseases. *Br J Prev Soc Med* 28: 98-100
23. Hemminki K, Saloniemi I, Salonen T *et al.* (1981) Childhood cancer and parental occupation in Finland. *J Epidemiol Community Health* 35: 11-5
24. Gold EB, Diener MD, Szklo M (1982) Parental occupations and cancer in children—a case-control study and review of the methodologic issues. *J Occup Med* 24: 578-84
25. Wilkins JR3, Koutras RA (1988) Paternal occupation and brain cancer in offspring: a mortality-based case-control study. *Am J Ind Med* 14: 299-318
26. Wilkins JR3, Sinks T (1990) Parental occupation and intracranial neoplasms of childhood: results of a case-control interview study. *Am J Epidemiol* 132: 275-92
27. Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC *et al.* (1992) Parental occupation and childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Res* 52: 782-6
28. Kristensen P, Andersen A, Irgens LM *et al.* (1996) Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment. *Int J Cancer* 65: 39-50
29. Cordier S, Mandereau L, Preston-Martin S *et al.* (2001) Parental occupations and childhood brain tumors: results of an international case-control study. *Cancer Causes Control* 12: 865-74
30. McKinney PA, Fear NT, Stockton D *et al.* (2003) Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med* 60: 901-9
31. Rodvall Y, Dich J, Wiklund K (2003) Cancer risk in offspring of male pesticide applicators in agriculture in Sweden. *Occup Environ Med* 60: 798-801
32. van Wijngaarden E, Stewart PA, Olshan AF *et al.* (2003) Parental occupational exposure to pesticides and childhood brain cancer. *Am J Epidemiol* 157: 989-97
33. Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF *et al.* (2004) Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environ Health Perspect* 112: 631-5
34. Heacock H, Hertzman C, Demers PA *et al.* (2000) Childhood cancer in the offspring of male sawmill workers occupationally exposed to chlorophenat fungicides. *Environ Health Perspect* 108: 499-503
35. Feychting M, Plato N, Nise G *et al.* (2001) Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 109: 193-6
36. Cordier S, Iglesias MJ, Le Goaster C *et al.* (1994) Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *Int J Cancer* 59: 776-82
37. Holly EA, Bracci PM, Mueller BA *et al.* (1998) Farm and animal exposures and pediatric brain tumors: results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 7: 797-802
38. Bunin GR, Ward E, Kramer S *et al.* (1990) Neuroblastoma and parental occupation. *Am J Epidemiol* 131: 776-80
39. Olshan AF, De Roos AJ, Teschke K *et al.* (1999) Neuroblastoma and parental occupation. *Cancer Causes Control* 10: 539-49
40. Kerr MA, Nasca PC, Mundt KA *et al.* (2000) Parental occupational exposures and risk of neuroblastoma: a case-control study (United States). *Cancer Causes Control* 11: 635-43
41. Daniels JL, Olshan AF, Teschke K *et al.* (2001) Residential pesticide exposure and neuroblastoma. *Epidemiology* 12: 20-7
42. Schuz J, Kaletsch U, Meinert R *et al.* (2001) Risk factors for neuroblastoma at different stages of disease. Results from a population-based case-control study in Germany. *J Clin Epidemiol* 54: 702-9
43. Olshan AF, Breslow NE, Falletta JM *et al.* (1993) Risk factors for Wilms tumor. Report from the National Wilms Tumor Study. *Cancer* 72: 938-44
44. Cooney MA, Daniels JL, Ross JA *et al.* (2007) Household pesticides and the risk of Wilms tumor. *Environ Health Perspect* 115: 134-7

# **Tabagisme passif - Alimentation maternelle, consommation d'alcool et de drogues**

J. Clavel, F. Menegaux et J. Rudant

Le rôle du tabagisme passif a été beaucoup étudié, et la littérature traite principalement de la consommation maternelle pendant la grossesse. Les travaux sur l'exposition préconceptionnelle du père, rares il y a 20 ans, se multiplient actuellement. Les publications sur la consommation maternelle d'alcool et d'autres boissons restent assez peu nombreuses. Un autre aspect, plus récent, de cette littérature est la prise en compte croissante de polymorphismes génétiques qui modulent la réponse individuelle à ces consommations.

## **Tabagisme passif**

### **Hémopathies malignes**

Globalement, la consommation maternelle de tabac pendant la grossesse n'est pas associée aux leucémies de l'enfant (1-9). La consommation de tabac était associée négativement aux leucémies chez l'enfant de moins de 18 mois dans une étude (10) et deux autres études, dont l'une a été très discutée parce qu'elle prenait des sujets diabétiques comme témoins, ont rapporté des associations positives avec la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) (11, 12). Le tabagisme passif pendant l'enfance ou, plus justement, la consommation paternelle ou maternelle de tabac après la naissance, ne paraît pas non plus associé au risque de leucémie. Ces données sont cependant trop indirectes et imprécises pour pouvoir réellement conclure sur l'impact du tabagisme passif. Le tabagisme paternel préconceptionnel pourrait induire des modifications génétiques ou épigénétiques des spermatozoïdes et il a été également mis en cause dans différents cancers de l'enfant. Sept études, parmi la quinzaine d'études qui l'ont explorée, ont retrouvé une association positive et significative entre la consommation paternelle de tabac en période préconceptionnelle et la LAL (9, 10, 12-15) ou la leucémie aiguë myéloïde (9, 16).

De façon très intéressante, deux études évoquent un risque associé à la consommation de tabac maternelle pendant la grossesse chez des enfants porteurs de polymorphismes dans des gènes impliqués dans le métabolisme des hydrocarbures polycycliques aromatiques (5, 17).

## Tumeurs cérébrales

Le rôle de la consommation maternelle de tabac pendant et après la grossesse a été largement exploré dans les tumeurs cérébrales de l'enfant, sans que l'on ait pu démontrer d'association (6, 13, 18-22), et ce même lorsque les grandes catégories de tumeurs étaient analysées séparément. Une seule étude a mis en évidence une association entre le tabagisme de la mère pendant la grossesse et le risque d'épendymome (23). La consommation paternelle préconceptionnelle a été inconstamment retrouvée (22-24).

## Tumeurs embryonnaires

Parmi les tumeurs embryonnaires, seuls les hépatoblastomes et les rhabdomyosarcomes ont été associés à la consommation parentale de tabac. L'étude britannique UKCCS (*United Kingdom Childhood Cancer Study*) a mis en évidence un lien entre les hépatoblastomes et la consommation parentale préconceptionnelle de tabac un an avant la grossesse (6). Cette association était observée uniquement lorsque les deux parents fumaient simultanément et disparaissait pour les consommations maternelles seules ou paternelles seules. Ce lien avec la consommation simultanée des deux parents avant la grossesse était également observé dans l'*Oxford Study* britannique (25). Seul le lien avec la consommation paternelle de tabac a été observé dans les rhabdomyosarcomes (6). En revanche, aucune association n'a été retrouvée entre la consommation parentale de tabac et les neuroblastomes, rétinoblastomes ou néphroblastomes.

## Alimentation maternelle, consommation d'alcool et de drogues

### Hémopathies malignes

Le rôle de la consommation maternelle d'alcool a été moins étudié que celui de la consommation de tabac. Quatre études ont mis en évidence des associations



positives entre la consommation maternelle d'alcool pendant la grossesse et les leucémies aiguës (2, 3, 7, 10). Deux études ont rapporté des associations négatives (4, 26).

La consommation maternelle de cannabis pendant la grossesse a été évoquée comme facteur de risque des leucémies dans une étude (1), mais un travail récent a montré une relation inverse dans la leucémie du nourrisson (8).

Les études sur le rôle de l'alimentation maternelle pendant la grossesse sont restées très préliminaires (27).

## Tumeurs cérébrales

Plusieurs dérivés N-nitrosés, notamment les nitroso-urées, passent la barrière placentaire. L'exposition *in utero* aux nitroso-urées est capable d'induire des tumeurs cérébrales en expérimentation animale. Ces composés peuvent être produits chez la mère par métabolisme des nitrosamines apportées par l'alimentation (28). Les salaisons et les viandes et poissons fumés en sont la principale source alimentaire.

Trois études réalisées aux États-Unis ont mis en évidence un lien entre la survenue de tumeur cérébrale chez l'enfant et une alimentation maternelle riche en salaisons (29-31), en faveur d'un rôle de l'exposition aux composés N-nitrosés dans ces tumeurs. Cette association n'a pas été retrouvée dans une étude française (32).

Les vitamines C et E ont un effet inhibiteur sur la nitrosation des nitrites alimentaires. Une association négative entre la prise de vitamine C par la mère pendant la grossesse et les tumeurs cérébrales de l'enfant a été observée dans un petit nombre d'études (32, 33).

## Références

1. Robison LL, Buckley JD, Daigle AE *et al.* (1989) Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group). *Cancer* 63: 1904-11
2. Severson RK, Buckley JD, Woods WG *et al.* (1993) Cigarette smoking and alcohol consumption by parents of children with acute myeloid leukemia: an analysis within morphological subgroups—a report from the Childrens Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2: 433-9
3. van Duijn CM, van Steensel-Moll HA, Coebergh JW *et al.* (1994) Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: an association with maternal alcohol consumption during pregnancy? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3: 457-60
4. Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V *et al.* (1997) The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer* 76: 1241-7
5. Infante-Rivard C, Krajcinovic M, Labuda D *et al.* (2000) Parental smoking, CYP1A1 genetic polymorphisms and childhood leukemia (Quebec, Canada). *Cancer Causes Control* 11: 547-53

6. Pang D, McNally R, Birch JM (2003) Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer* 88: 373-81
7. Menegaux F, Steffen C, Bellec S *et al.* (2005) Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. *Cancer Detect Prev* 29: 487-93
8. Trivers KF, Mertens AC, Ross JA *et al.* (2006) Parental marijuana use and risk of childhood acute myeloid leukaemia: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Paediatr Perinat Epidemiol* 20: 110-8
9. Rudant J, Menegaux F, Leverger G *et al.* (2008) Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control* : in press
10. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW *et al.* (1996) Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Children's Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst* 88: 24-31
11. Stjernfeldt M, Berglund K, Lindsten J *et al.* (1986) Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet* 1: 1350-2
12. John EM, Savitz DA, Sandler DP (1991) Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 133: 123-32
13. Ji BT, Shu XO, Linet MS *et al.* (1997) Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst* 89: 238-44
14. Sorahan T, Lancashire R, Prior P *et al.* (1995) Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. *Ann Epidemiol* 5: 354-9
15. Sorahan T, McKinney PA, Mann JR *et al.* (2001) Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). *Br J Cancer* 84: 141-6
16. Chang JS, Selvin S, Metayer C *et al.* (2006) Parental Smoking and the Risk of Childhood Leukemia. *Am J Epidemiol* 163: 1091-100
17. Clavel J, Bellec S, Rebouissou S *et al.* (2005) Childhood leukaemia, polymorphisms of metabolism enzyme genes, and interactions with maternal tobacco, coffee and alcohol consumption during pregnancy. *Eur J Cancer Prev* 14: 531-40
18. Sasco AJ, Vainio H (1999) From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action. *Hum Exp Toxicol* 18: 192-201
19. Filippini G, Maisonneuve P, McCredie M *et al.* (2002) Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke: the SEARCH international case-control study. *Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans. Int J Cancer* 100: 206-13
20. Huncharek M, Kupelnick B, Klassen H (2002) Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. *J Neurooncol* 57: 51-7
21. Brooks DR, Mucci LA, Hatch EE *et al.* (2004) Maternal smoking during pregnancy and risk of brain tumors in the offspring. A prospective study of 1,4 million Swedish births. *Cancer Causes Control* 15: 997-1005
22. Plichart M, Menegaux F, Lacour B *et al.* (2008) Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy and childhood malignant central nervous system tumours: the ESCALE study (SFCE). *Eur J Cancer Prev* 17: 376-83
23. Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P *et al.* (2001) Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol* 36: 274-82
24. Huncharek M, Kupelnick B, Klassen H (2001) Paternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: results of a meta-analysis. *In Vivo* 15: 535-41
25. Sorahan T, Lancashire RJ (2004) Parental cigarette smoking and childhood risks of hepatoblastoma: OSCC data. *Br J Cancer* 90: 1016-8

26. Infante-Rivard C, Krajinovic M, Labuda D *et al.* (2002) Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes. *Epidemiology* 13: 277-81
27. Ross JA, Potter JD, Reaman GH *et al.* (1996) Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control* 7: 581-90
28. Dietrich M, Block G, Pogoda JM *et al.* (2005) A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control* 16: 619-35
29. Preston-Martin S, Yu MC, Benton B *et al.* (1982) N-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Res* 42: 5240-5
30. Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC *et al.* (1990) Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Res* 50: 2608-12
31. Bunin GR, Kuijten RR, Buckley JD *et al.* (1993) Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *N Engl J Med* 329: 536-41
32. Cordier S, Iglesias MJ, Le Goaster C *et al.* (1994) Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *Int J Cancer* 59: 776-82
33. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA *et al.* (1998) Prenatal vitamin supplementation and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer Suppl* 11: 17-22

# **Benzène, hydrocarbures polycycliques, pollution atmosphérique**

J. Clavel, P. Brosselin et C. Faure

Les hydrocarbures sont des composés organiques constitués de carbone et d'hydrogène. Il s'agit donc d'une définition très large qui recouvre les composés aromatiques à un cycle comme le benzène ou ses dérivés méthylés toluène ou xylène, les chaînes polycarbonées saturées ou non, et les hydrocarbures polycycliques aromatiques dérivés de la combustion des matières organiques comme les goudrons et les suies. Certaines peintures, colles et dégraissants, les carburants, la fumée de tabac, les gaz d'échappement sont les sources d'exposition les plus fréquentes, même en dehors de la vie professionnelle. Certaines expositions professionnelles maternelles pendant la grossesse peuvent induire une exposition *in utero* de l'enfant. Pendant l'enfance, les principales expositions proviennent du trafic routier, des installations industrielles ou du tabagisme passif. Ce chapitre ne reprend pas les expositions au tabagisme passif, qui sont traitées dans le chapitre « Tabagisme passif – Alimentation maternelle, consommation d'alcool et de drogues ».

## **Expositions professionnelles parentales aux hydrocarbures**

### **Hémopathies malignes**

Une vingtaine d'études, principalement publiées au cours des années 1980, ont recherché un rôle des expositions professionnelles parentales aux solvants organiques et aux hydrocarbures polycycliques aromatiques dans les leucémies ou les lymphomes non hodgkiniens de l'enfant (1, 2). La majorité des études concernaient les métiers occupés par les pères avant ou pendant la grossesse, très peu d'études comportaient une estimation de l'exposition au benzène ou à

d'autres hydrocarbures. Les résultats de ces études sont discordants et ne plaident pas en faveur d'une association.

## **Tumeurs cérébrales**

Les expositions professionnelles parentales ont été, elles aussi, beaucoup explorées autour des années 1980. Compte tenu de la mise en cause des composés nitrosés dans les tumeurs cérébrales, l'exposition professionnelle à des nitrosamines de la mère et son emploi dans l'industrie du caoutchouc ont été particulièrement ciblés, mais aucune association n'a été retrouvée. Plus généralement, une association avec une exposition chimique quelconque de la mère n'a été que rarement rapportée avant (3) ou pendant la grossesse (4-6). L'exposition préconceptionnelle du père aux hydrocarbures a également été inconstamment observée (1). On peut noter toutefois que l'étude SEARCH a mis en évidence une association avec l'exposition paternelle préconceptionnelle aux hydrocarbures polycycliques aromatiques et les tumeurs astrogliales (7).

## **Expositions environnementales aux hydrocarbures : trafic et proximité de sites industriels**

### **Hémopathies malignes**

Les expositions à l'essence, aux gaz d'échappement et à la fumée de tabac constituent la principale source d'exposition au benzène de la population générale d'âge pédiatrique. Une dizaine d'études seulement ont été consacrées, avec des indicateurs d'exposition variés, au risque de leucémie à proximité des routes à gros trafic ou chez les enfants résidant dans des zones soumises à une plus forte pollution automobile (8-18). La majorité de ces études suggèrent une augmentation du risque de leucémie chez les enfants exposés. Quelques rares études ont utilisé un indice d'exposition au NO<sub>2</sub> (10, 13) voire au benzène (13, 16) pour quantifier l'exposition, d'autres ont utilisé des indicateurs d'intensité de trafic (8, 9, 12, 17, 18). En dehors d'une étude danoise, rigoureuse et bien quantifiée (13), elles montrent dans l'ensemble des associations plus marquées pour les trafics les plus intenses. Les sources potentielles de biais de sélection ou de confusion sont mal connues et ne sont probablement pas toutes contrôlées.

Les études portant sur les pollutions d'origine industrielle sont encore très rares. La méthodologie de l'étude britannique de Knox et Gilman, qui suggérait une augmentation d'incidence autour des sites pétroliers et métallurgiques, a été très critiquée (19). Deux autres études n'ont montré aucune augmentation d'incidence à proximité de sites de pétrochimie (20, 21). Deux études ont rapporté une augmentation de risque à proximité de garages et stations-service, à moins de 100 mètres pour l'une (11) et dans le même bâtiment ou un bâtiment mitoyen pour l'autre (22).

## Tumeurs cérébrales

L'influence du trafic automobile sur le risque de tumeur cérébrale a été moins étudiée et les données sont inconsistantes (8, 10, 13, 17).

## Références

1. Colt JS, Blair A (1998) Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 106 Suppl 3: 909-25
2. Clavel J, Perrillat F (2000) Expositions professionnelles des parents et cancers de l'enfant. In : Pairon JC, Brochard P, Le Bourgeois JP, Ruffié P (eds) *Les cancers professionnels*. Tome 1. Margaux Orang, Paris, p 641-60
3. McKean-Cowdin R, Preston-Martin S, Pogoda JM *et al.* (1998) Parental occupation and childhood brain tumors: astroglial and primitive neuroectodermal tumors. *J Occup Environ Med* 40: 332-40
4. Peters FM, Preston-Martin S, Yu MC (1981) Brain tumors in children and occupational exposure of parents. *Science* 213: 235-7
5. Wilkins JR3, Sinks T (1990) Parental occupation and intracranial neoplasms of childhood: results of a case-control interview study. *Am J Epidemiol* 132: 275-92
6. Howe GR, Burch JD, Chiarelli AM *et al.* (1989) An exploratory case-control study of brain tumors in children. *Cancer Res* 49: 4349-52
7. Cordier S, Monfort C, Filippini G *et al.* (2004) Parental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of childhood brain tumors: The SEARCH International Childhood Brain Tumor Study. *Am J Epidemiol* 159: 1109-16
8. Savitz DA, Feingold L (1989) Association of childhood cancer with residential traffic density. *Scand J Work Environ Health* 15: 360-3
9. Nordlinder R, Jarvholm B (1997) Environmental exposure to gasoline and leukemia in children and young adults-an ecology study. *Int Arch Occup Environ Health* 70: 57-60
10. Feychting M, Svensson D, Ahlbom A (1998) Exposure to motor vehicle exhaust and childhood cancer. *Scand J Work Environ Health* 24: 8-11
11. Harrison RM, Leung PL, Somerville L *et al.* (1999) Analysis of incidence of childhood cancer in the West Midlands of the United Kingdom in relation to proximity to main roads and petrol stations. *Occup Environ Med* 56: 774-80
12. Pearson RL, Wachtel H, Ebi KL (2000) Distance-weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers. *J Air Waste Manag Assoc* 50: 175-80
13. Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Thomsen BL *et al.* (2001) Air pollution from traffic at the residence of children with cancer. *Am J Epidemiol* 153: 433-43

14. Langholz B, Ebi KL, Thomas DC *et al.* (2002) Traffic density and the risk of childhood leukemia in a Los Angeles case-control study. *Ann Epidemiol* 12: 482-7
15. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB *et al.* (2002) Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California. *Environ Health Perspect* 110: 319-24
16. Crosignani P, Tittarelli A, Borgini A *et al.* (2004) Childhood leukemia and road traffic: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 108: 596-9
17. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB *et al.* (2004) Residential exposure to traffic in California and childhood cancer. *Epidemiology* 15: 6-12
18. Visser O, van Wijnen JH, van Leeuwen FE (2004) Residential traffic density and cancer incidence in Amsterdam, 1989-1997. *Cancer Causes Control* 15: 331-9
19. Knox EG, Gilman EA (1997) Hazard proximities of childhood cancers in Great Britain from 1953-80. *J Epidemiol Community Health* 51: 151-9
20. Sans S, Elliott P, Kleinschmidt I *et al.* (1995) Cancer incidence and mortality near the Baglan Bay petrochemical works, South Wales. *Occup Environ Med* 52: 217-24
21. Wilkinson P, Thakrar B, Walls P *et al.* (1999) Lymphohaematopoietic malignancy around all industrial complexes that include major oil refineries in Great Britain. *Occup Environ Med* 56: 577-80
22. Steffen C, Auclerc MF, Auvrignon A *et al.* (2004) Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. *Occup Environ Med* 61: 773-8

# Facteurs iatrogènes

D. Sommelet et F. de Vathaire

La responsabilité de certains médicaments dans la cancérogenèse est clairement établie. Dans bon nombre de cas, il s'agit de cancers induits chez l'adulte par des traitements reçus *in utero* ou au cours de l'enfance. Le rôle favorisant des facteurs génétiques est encore mal évalué, mais fait l'objet d'une recherche active.

## Traitements reçus *in utero*

### Diéthylstilbœstrol et cancers génitaux de la jeune fille

C'est l'exemple le plus ancien et le plus emblématique de cancérogenèse prénatale. Le diéthylstilbœstrol (DES : Distilbène®, Cycladiène®, Stilbœstrol®) a été prescrit en France entre 1948 et 1981 pour limiter les risques d'avortements attribués à un défaut de sécrétion de progestérone (posologie : 5 à 25 mg/jour entre la 6<sup>e</sup> et la 35<sup>e</sup> semaine), et ceci en dépit d'études cliniques préalables très controversées et de modèles animaux laissant présager ce qui fut observé en clinique humaine, notamment en cas de traitement entre la 6<sup>e</sup> et la 17<sup>e</sup> semaine :

- 7 adénocarcinomes du vagin entre 15 et 22 ans ont été enregistrés chez les jeunes filles ayant été exposées *in utero* (1), soit environ 2 à 10 cas pour 10 000 personnes années, ce qui est considérable pour ce cancer rarissime ;
- une adénose cervico-vaginale a été observée chez 30 à 60 % des cas exposés, avec évolution persistante dans 20 % des cas (dysplasies et risque de cancer du col) ;
- d'autres pathologies ont également été induites : malformations génitales chez la fille (cervico-vaginales, utérines et annexielles), comme chez le garçon et risque de stérilité, d'avortements, de prématurité chez les descendants.



Rappelons qu'en France, près de 200 000 femmes enceintes ont été traitées et que le DES n'a été contre-indiqué qu'en 1977 et retiré en 1981. On peut s'attendre en 2015 à la disparition des conséquences de cette prescription, en espérant l'absence de cancer génital dans la génération suivante, comme cela avait été noté dans les modèles animaux.

## Autres expositions *in utero* à des traitements maternels

La littérature ici est beaucoup plus controversée. Un risque accru de cancer a été recherché chez les enfants nés après *assistance médicale à la procréation*, mais il ne paraît pas aujourd'hui étayé par les études les plus solides et reste à évaluer (cf. « Facteurs maternels reproductifs »).

D'autres *médicaments transmis par voie transplacentaire* ont été soupçonnés d'induire un risque de cancer (antinauséieux, antiépileptiques, barbituriques, antimétabolites, antidiurétiques, antihypertenseurs). Ces associations ont été observées dans le cas d'études testant de multiples hypothèses, ce qui les rend particulièrement sensibles aux faux positifs, et n'ont pas été répliquées jusqu'à présent.

La vigilance s'impose particulièrement chez les enfants dont les mères ont reçu des traitements génotoxiques pendant leur grossesse. C'est le cas des enfants nés de mères infectées par le virus HIV traitée par les *antirétroviraux* pendant la grossesse, surveillés en France depuis 1990. Bien que le risque de cancer dans la cohorte de ces enfants soit globalement conforme au risque attendu, il est encore trop tôt pour parvenir à de réelles conclusions (2).

La supplémentation en *folates* pendant la grossesse semble protéger du risque de tumeur cérébrale, voire de leucémie, chez l'enfant (cf. « Facteurs maternels reproductifs »).

## Traitements immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs prescrits pour des affections non cancéreuses (maladies auto-immunes systémiques, digestives, rénales, etc.) ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'organes (azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil, ciclosporine, anticorps monoclonaux et les immunosuppresseurs les plus récents) favorisent l'apparition d'hémopathies malignes, en particulier de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, et de proliférations lymphoïdes EBV induites.

## Antimitotiques

Le risque d'un second cancer (3 à 12 % dans les 20 ans qui suivent le diagnostic initial), défini par un site et un type histologique différents et survenant en règle au moins un an après le premier, est alors aggravé par la radiothérapie (cf. *infra*), le type de premier cancer (lymphome de Hodgkin, rétinoblastome familial, leucémies, tumeurs osseuses) ou des facteurs de prédisposition génétique.

Les antimitotiques dont la responsabilité est prouvée sont : les agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, thiotepa, procarbazine), les inhibiteurs de la topoisomérase II (les épipodophyllotoxines : étoposide [VP16] et ténoposide) et les intercalants (anthracyclines, actinomycine D, amsacrine). Le rôle des dérivés du platine, de la vinblastine ou de la 6-mercaptopurine (donnée en traitement d'intensification dans certains protocoles), évoqué par certaines publications, est plus controversé.

Les leucémies secondaires sont dans 90 % des cas des leucémies aiguës non lymphoblastiques (LANL), souvent précédées de myélodysplasies, et des leucémies aiguës lymphoblastiques dans 10 % des cas. Les LANL surviennent chez 2 % des enfants traités par alkylants, en moyenne 5 à 7 ans après le diagnostic initial, avec des doses cumulées variables. Elles sont de type M2 plutôt que M4 ou M5, avec des monosomies et des délétions des chromosomes 5 et 7, souvent associées à des anomalies complexes.

Les leucémies secondaires à l'étoposide apparaissent en règle plus précocement (délai moyen de 36 mois après le diagnostic initial), chez 3 % des enfants traités. Le risque dépend du mode d'administration et de la dose des étoposides, et les anthracyclines semblent aggraver ce risque (3). Il s'agit souvent de leucémies de type M4 ou M5. Les anomalies cytogénétiques touchent surtout le chromosome 11 (translocations t(9;11), t(19;11), t(4;11) impliquant le gène *MLL*).

Les autres cancers secondaires surviennent dans un délai de 8 à 10 ans après la première tumeur, surtout après radiothérapie, mais ils sont aussi favorisés par les alkylants et le cisplatine. Il n'existe pas de plateau, ce qui rend difficile l'évaluation de leur incidence et la nécessité d'études prolongées au-delà de 25 ans après le diagnostic initial (cf. « Notion de guérison. Séquelles et complications tardives, suivi à long terme »). Il s'agit de cancers du sein, de sarcomes osseux et des parties molles, de lymphomes, de tumeurs cérébrales, de mélanomes et de tumeurs cutanées.

## Cancers secondaires après traitement radiothérapique d'un cancer de l'enfant

Depuis plus de 30 ans, on assiste à une augmentation régulière de la survie des sujets traités pour un cancer dans l'enfance (4, 5) et plus de 20 000 personnes en France seraient aujourd'hui des « survivants » d'un cancer de l'enfant.

Malgré les efforts pour cibler leur action sur les cellules cancéreuses, la chimiothérapie et la radiothérapie ont des effets cancérogènes sur les tissus sains, entraînant la survenue de seconds cancers. Pour de multiples raisons, les enfants guéris d'un cancer ont beaucoup plus de risque de développer un second cancer que les adultes :

- les enfants sont plus sensibles aux cancérogènes que les adultes, notamment parce que leurs cellules sont plus fréquemment en division ;
- les enfants ayant développé un cancer ont une probabilité plus élevée d'avoir une prédisposition génétique au cancer ;
- chez les enfants traités par radiothérapie, la proportion du corps qui reçoit des doses de radiation susceptibles d'augmenter le risque de cancer radio-induit est plus importante que chez les adultes ;
- enfin, l'espérance de vie des enfants après guérison est plus longue que celle des adultes guéris d'un cancer.

Pour étudier de façon pertinente le risque de cancer secondaire, il faut pouvoir individualiser les rôles respectifs de la radiothérapie, de la chimiothérapie et de leur association. Ceci implique soit d'étudier le devenir à long terme des enfants inclus dans des essais thérapeutiques randomisés (études de cohorte), soit d'identifier et quantifier rétrospectivement les traitements et les doses de radiation reçues aux différents organes du corps des sujets atteints de cancer secondaire (étude cas-témoins). Ces études épidémiologiques, cohortes ou cas-témoins, doivent être de grande taille, comporter un suivi prolongé et une information très détaillée sur les traitements reçus.

## **Méthodes d'étude des risques induits par les traitements anticancéreux**

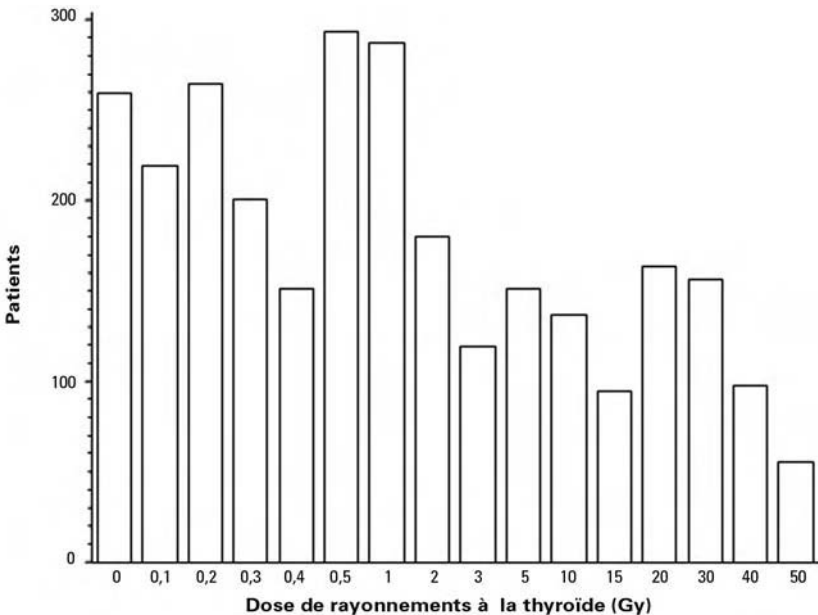
### **Dosimétrie des radiations ionisantes**

Malgré les progrès réalisés avec l'utilisation des électrons et des particules lourdes, aucune technique de radiothérapie ne peut à ce jour restreindre l'irradiation aux seuls tissus tumoraux. Les doses de radiation reçues par les tissus sains situés en bordure ou à distance des volumes cibles sont, chez les enfants, suffisamment importantes pour augmenter le risque de survenue ultérieure d'un autre cancer. L'évaluation de ces doses est généralement négligée par les systèmes de planification de traitement utilisés dans les services de radiothérapie qui focalisent leurs efforts sur le calcul précis de la dose dans le volume irradié. Dans les faisceaux de photons de hautes énergies produits par les accélérateurs linéaires médicaux, la dose à distance du volume-cible est due aux photons diffusés suite aux interactions avec les éléments constituant la tête de l'appareil, aux photons transmis à travers le système de limitation de faisceaux,

au rayonnement de fuite et également aux photons secondaires résultant des phénomènes de diffusion dans le volume irradié à l'intérieur du patient lui-même.

Les doses reçues par les organes situés à distance des champs de radiothérapie ne sont pas négligeables. À titre d'exemple, si, chez un enfant d'un an, un néphroblastome localisé reçoit une radiothérapie par deux faisceaux antéro-postérieurs ciblés sur le lit tumoral et les relais ganglionnaires, avec un accélérateur produisant des rayons X de 4 MeV (million-électronvolt) et délivrant 25 Grays aux volumes cibles, le thorax et l'abdomen de l'enfant sont totalement irradiés à une dose égale ou supérieure à 0,3 Gray. Les doses délivrées par la radiothérapie d'un lymphome de Hodgkin sont nettement plus élevées (6).

Plusieurs équipes de recherche ont développé des logiciels permettant l'estimation rétrospective de ces doses (7-12). Actuellement, les efforts portent sur le développement de logiciels utilisables en routine thérapeutique et dans les cohortes prospectives. À titre d'exemple, la figure 1 présente les doses reçues à la thyroïde par 3 100 enfants ayant reçu de la radiothérapie avant 1985.



**Fig. 1** - Distribution des doses de radiation reçues à la thyroïde par 3 100 enfants traités par radiothérapie pour un cancer solide en France et en Angleterre entre 1943 et 1985 (45).

## Principales cohortes de sujets traités pour un cancer dans l'enfance

Le risque de cancer survenant après traitement d'un cancer de l'enfant a été étudié de manière extensive dans cinq grandes cohortes : la *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) a inclus 20 720 sujets traités aux États-Unis (13-18), la *British Childhood Cancer Survivor Study* (UKCCSS) 16 540 sujets traités au Royaume-Uni (19-21), la cohorte du *North Central Cancer Research Group* (NCCRG) 25 120 sujets traités dans cinq pays nordiques (22, 23), la cohorte EURO2K 4 500 sujets traités en France et au Royaume-Uni (24-34), et une cohorte des Pays-Bas (35). Aucune de ces cohortes n'a cependant plus de 30 ans de suivi moyen, ce qui signifie que l'âge moyen des sujets est encore inférieur à 40 ans, et que l'incidence des cancers dans la population générale de même âge est encore très faible.

À ce jour, les registres de cancers de l'enfant français n'ont pas encore le recul nécessaire pour réaliser des études informatives. Le registre national des cancers de l'enfant d'Allemagne, plus ancien, a pu réaliser une étude cas-témoins de 238 cas de second cancer et 450 témoins à partir des 24 203 enfants diagnostiqués entre 1980 et 1998, mais l'absence d'estimation des doses de radiation reçues au siège des seconds cancers en limite l'interprétation (36).

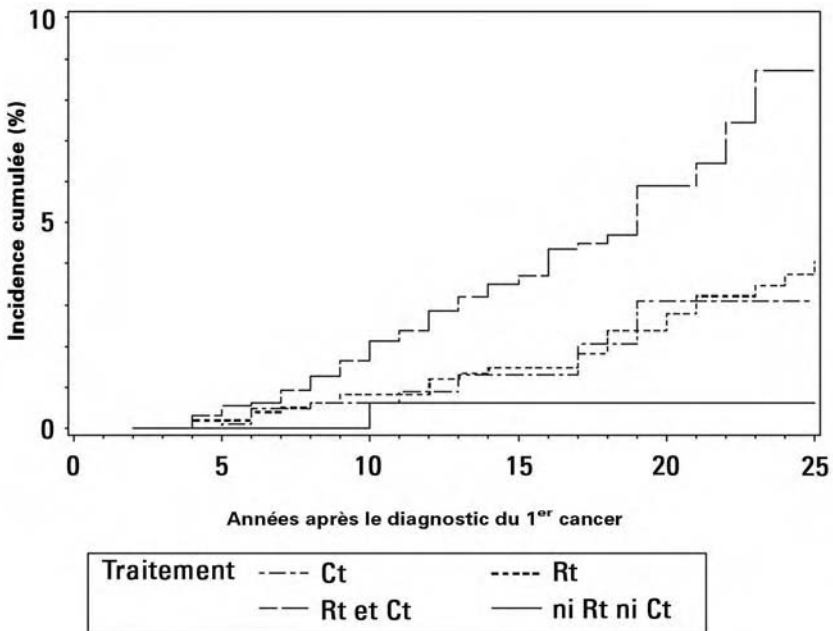
## Risque de cancer secondaire spécifique

Globalement, le taux d'incidence des seconds cancers chez les sujets qui ont été guéris par chirurgie seule est un peu supérieur à celui de la population générale, avec des risques relatifs de 2 à 3 selon les études (21, 22, 28). En revanche, selon ces études, le risque de second cancer après cancer traité pendant l'enfance par radiothérapie seule s'avère 3 à 10 fois plus élevé que celui de la population générale pendant les 30 années au moins suivant le traitement. Le risque relatif ne paraît décroître qu'à partir de 15-20 ans après le traitement, d'environ 5 % par an, mais l'excès absolu de risque continue à augmenter. Le risque observé après chimiothérapie seule est, en général, à peu près du même ordre de grandeur que le risque observé après radiothérapie (fig. 2), avec un risque relatif de second cancer 10 à 20 fois supérieur à celui de la population générale. L'évolution temporelle du risque de cancer secondaire à la chimiothérapie et à l'association chimiothérapie-radiothérapie ne paraît pas significativement différente de celle des cancers survenant après radiothérapie seule.

Les risques relatifs sont élevés au cours des 40 premières années suivant le traitement car ils sont estimés dans des tranches d'âge où l'incidence est très faible en population générale, bien que le nombre de cas en excès soit en fait très faible. Cependant, dans le cas de l'association chimiothérapie-radiothérapie, l'excès de risque atteint déjà un cas par an pour 100 sujets après 30 ans de suivi, et continue à augmenter ensuite (28).

Pour les mêmes doses de radiothérapie et de chimiothérapie, les enfants guéris de certains types de cancer pourraient être plus à risque de développer un second cancer. Ainsi, plusieurs associations préférentielles ont été observées dans la cohorte EURO2K: leucémie et cancer du sein après un lymphome de Hodgkin (31), cancer de la thyroïde et cancer du sein après neuroblastome (28, 31), ou mélanome après tumeur germinale (29).

Le fractionnement de la radiothérapie semble réduire le risque de cancer radio-induit pour une même dose totale reçue par un organe, avec des excès de risque relatif par Gray de 0,35 (0,14-0,81) dans la cohorte du NCCRG (23), et de 0,13 (0,06-0,27) dans la cohorte EURO2K (33), très inférieurs à ceux qui ont été estimés chez les survivants du même âge d'Hiroshima et Nagasaki pour la même durée de suivi. D'autres travaux sont nécessaires pour apprécier la part de l'hétérogénéité de la distribution de la dose de radiation et de l'insuffisance du temps de suivi dans cet écart. Pour le cancer de la thyroïde, les excès de risque mis en évidence sont de l'ordre de 5 à 10 (16, 28), compatibles avec le risque observé après irradiation unique.



**Fig. 2** - Incidence cumulée de second cancer après cancer de l'enfant en fonction du type de traitement, dans une cohorte de 4 500 enfants traités entre 1943 et 1985 par radiothérapie (Rt) et chimiothérapie (Ct) (22).

## Leucémies secondaires

Avant l'utilisation des anthracyclines et des épipodophyllotoxines, la radiothérapie et les agents alkylants étaient les principaux facteurs de risque de leucémie secondaire, et le risque était globalement faible (33, 37). Depuis l'utilisation des anthracyclines et des épipodophyllotoxines, le risque de leucémie secondaire s'est nettement accru, au point que leur effet masque, dans les études, celui de la radiothérapie (38). L'utilisation des épipodophyllotoxines en perfusion continue entraînerait une augmentation de l'incidence des leucémies secondaires de l'ordre de 30 % dans les 3 ans suivant leur administration (39). Le risque de leucémie aigue myéloïde (LAM) est fortement augmenté après radiothérapie pour lymphome de Hodgkin, et ce risque serait au moins doublé par la chimiothérapie associée (40). L'excès absolu de LAM pendant les 10 ans suivant le début du traitement était estimé à 16 cas par an pour 10 000 sujets traités entre 1970 et 1984. Grâce aux modifications thérapeutiques récentes, cet excès est descendu à 4 pour la période 1985-2000 (40).

## Cancers solides secondaires

Les sarcomes des os et des tissus mous sont les cancers secondaires les plus fréquents au cours des 20 années qui suivent l'arrêt du traitement. Ils sont beaucoup plus fréquents après traitement associant radiothérapie et chimiothérapie qu'après radiothérapie seule (17, 22, 26, 30, 37, 41). L'augmentation du risque de sarcome osseux dans une zone irradiée pour un rétinoblastome héréditaire est connue depuis longtemps (42) et a contribué à la compréhension du mode d'action de *RBI*. Le risque de sarcome des tissus mous après rétinoblastome est également très élevé (13,1 [9,7-17,0] 50 ans après traitement) (43), même en l'absence de radiothérapie, et il est augmenté par la radiothérapie, à l'intérieur comme à l'extérieur du champ irradié. L'incidence des tumeurs cérébrales, qui apparaissent plus tardivement (44), et celle des mélanomes, plus rares (29), sont augmentées à la fois par la radiothérapie et par la chimiothérapie. La chimiothérapie n'a pas, en revanche, d'influence sur le risque de cancer secondaire de la thyroïde, qui n'est lié qu'à la dose de radiation reçue à la thyroïde (fig. 3) (16, 45). Le risque de cancer du sein secondaire dépend uniquement de la dose de radiation dans la cohorte des Etats-Unis (14), mais aussi de la chimiothérapie dans la cohorte EURO2K (31). Enfin, les cancers ORL, digestifs, pulmonaires, génito-urinaires, et les lymphomes et myélomes multiples, qui ont un temps de latence plus long, sont aussi plus fréquents après guérison d'un cancer de l'enfant. Toutefois, ce risque ne peut pas encore être étudié en détail faute d'un recul suffisant.

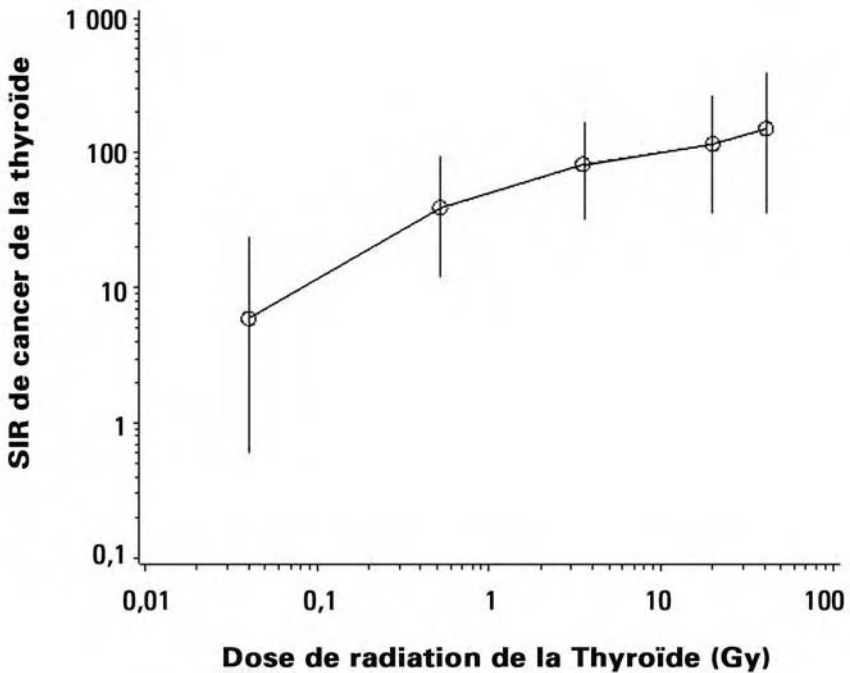


Fig. 3 - Risque relatif de cancer de la thyroïde en fonction de la dose de rayonnements ionisants reçus à la thyroïde durant le traitement d'un cancer de l'enfant (avec intervalle de confiance à 95 %) (45).

## Modulation du risque de second cancer

Deux études ont mis en évidence une potentialisation mutuelle de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le risque de second cancer, tous types confondus (23, 33). Dans la cohorte EURO2K, le risque de second cancer était deux fois plus important chez les enfants ayant reçu la radiothérapie et de la chimiothérapie de façon concomitante que chez ceux qui avaient reçu la même dose de manière séquentielle (33).

L'influence des facteurs familiaux est encore très mal connue. Dans deux études, la présence d'antécédents familiaux ne semble pas potentialiser l'effet de la radiothérapie (25, 46). L'identification des polymorphismes génétiques influençant le risque de second cancer, et leurs interactions avec l'exposition à des agents génotoxiques, ne fait que débiter et les études épidémiologiques concernent principalement les cancers secondaires à un cancer de l'adulte.

*En conclusion*, beaucoup d'inconnues persistent sur le risque cancérogène associé à la radiothérapie et à la chimiothérapie, et sur les facteurs qui le modulent. En particulier, les résultats actuels ne permettent pas de prédire le risque de cancer associé à un traitement, un organe, et une dose donnés, et d'identifier les individus à haut risque. Des études épidémiologiques de grande



ampleur sont nécessaires pour valider et préciser certains modèles. Quelques-unes sont en cours, mais leur recul est encore insuffisant.

## Hormone de croissance

En raison de l'activité mitogène et anti-apoptotique de l'hormone de croissance (GH) et des *insuline-like growth factors* 1 et 3 (IGF-1 et IGF-3), un traitement par GH peut théoriquement induire le développement d'un cancer, surtout chez les sujets déjà traités pour un premier cancer. Cette hypothèse, fondée sur les données des modèles cellulaires *in vitro* et animaux, a donné lieu à plusieurs études épidémiologiques. Actuellement, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque de cancer ou de rechute de cancer. Le rôle d'un traitement par GH dans l'apparition d'un second cancer reste cependant à évaluer et il est recommandé de surveiller tous les ans le taux d'IGF-1 afin de le maintenir autour de la normale, surtout quand la durée du traitement par GH est prolongée pendant et au-delà de l'enfance et de l'adolescence (47, 48).

## Stimulants de l'hématopoïèse

D'après le Registre français des neutropénies chroniques sévères et le Registre international des neutropénies chroniques sévères, le risque de myélodysplasie et de LANL est particulièrement élevé chez les patients traités pendant plusieurs années par G-CSF pour neutropénie congénitale sévère et syndrome de Schwachman-Diamond. En France, l'incidence cumulée est estimée à 2,7 cas pour 100 patients traités à 10 ans et à 8,1 cas pour 100 patients traités à 20 ans (49). Dans le Registre international, l'incidence cumulée était de 21 % à 10 ans chez les bons répondeurs, très corrélé à la sévérité de la neutropénie nécessitant le recours à des doses beaucoup plus élevées de G-CSF et à la réponse au traitement (50). Les études génomiques sur les mutations germinales des gènes *ELA2* et *SBDS*, impliqués dans la neutropénie chronique sévère et le syndrome de Schwachman-Diamond, et la recherche d'autres anomalies génétiques devraient permettre de déterminer le risque de myélodysplasie ou de LANL, et de confirmer le niveau de responsabilité du G-CSF.

## Références

1. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC (1971) Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 284: 878-81

2. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S *et al.* (2008) Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. The ARNS French Pediatric Cohort. AIDS: in press
3. Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A *et al.* (2003) Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol* 21: 1074-81
4. Terracini B, Coebergh JW, Gatta G *et al.* (2001) Childhood cancer survival in Europe: an overview. *Eur J Cancer* 37: 810-6
5. Desandes E, Berger C, Tron I *et al.* (2008) Childhood cancer survival in France, 1990-1999. *Eur J Cancer* 44: 205-15
6. Shamsaldin A, Grimaud E, Hardiman C *et al.* (1998) Dose distribution throughout the body from radiotherapy for Hodgkin's disease in childhood. *Radiother Oncol* 49: 85-90
7. Francois P, Beurtheret C, Dutreix A *et al.* (1988) A mathematical child phantom for the calculation of dose to the organs at risk. *Med Phys* 15: 328-33
8. Diallo I, Lamon A, Shamsaldin A *et al.* (1996) Estimation of the radiation dose delivered to any point outside the target volume per patient treated with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 38: 269-71
9. Ligot L, Diallo I, Shamsaldin A *et al.* (1998) Individualized phantom based on CT slices and aurological data (ICTA) for dose estimations following radiotherapy for skin haemangioma in childhood. *Radiother Oncol* 49: 279-85
10. Kry SE, Salehpour M, Followill DS *et al.* (2005) Out-of-field photon and neutron dose equivalents from step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1204-16
11. Stovall M, Weathers R, Kasper C *et al.* (2006) Dose reconstruction for therapeutic and diagnostic radiation exposures: use in epidemiological studies. *Radiat Res* 166: 141-57
12. Kry SE, Titt U, Followill D *et al.* (2007) A Monte Carlo model for out-of-field dose calculation from high-energy photon therapy. *Med Phys* 34: 3489-99
13. Robison LL, Mertens AC, Boice JD *et al.* (2002) Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol* 38: 229-39
14. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD *et al.* (2004) Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med* 141: 590-7
15. Bassal M, Mertens AC, Taylor L *et al.* (2006) Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 24: 476-83
16. Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M *et al.* (2006) Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. *Radiat Res* 166: 618-28
17. Henderson TO, Whitton J, Stovall M *et al.* (2007) Secondary Sarcomas in Childhood Cancer Survivors: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 99: 300-8
18. Mulrooney DA, Dover DC, Li S *et al.* (2008) Twenty years of follow-up among survivors of childhood and young adult acute myeloid leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 112: 2071-9
19. Jenkinson HC, Hawkins MM, Stiller CA *et al.* (2004) Long-term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain. *Br J Cancer* 91: 1905-10
20. Taylor AJ, Winter DL, Stiller CA *et al.* (2007) Risk of breast cancer in female survivors of childhood Hodgkin's disease in Britain: a population-based study. *Int J Cancer* 120: 384-91
21. Taylor AJ, Winter DL, Pritchard-Jones K *et al.* (2008) Second primary neoplasms in survivors of Wilms' tumour—a population-based cohort study from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer* 122: 2085-93

22. Garwicz S, Anderson H, Olsen JH *et al.* (2000) Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. *Int J Cancer* 88: 672-8
23. Svahn-Tapper G, Garwicz S, Anderson H *et al.* (2006) Radiation dose and relapse are predictors for development of second malignant solid tumors after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the five Nordic countries. *Acta Oncol* 45: 438-48
24. de Vathaire F, Shamsaldin A, Grimaud E *et al.* (1995) Solid malignant neoplasms after childhood irradiation: decrease of the relative risk with time after irradiation. *C R Acad Sci III* 318: 483-90
25. Kony SJ, de Vathaire F, Chompret A *et al.* (1997) Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasms after a first cancer in childhood. *Lancet* 350: 91-5
26. Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A *et al.* (1998) Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 77: 370-7
27. Little MP, Tawn EJ (2003) Comments on 'Estimation of X ray overexposure in a childhood leukaemia cluster by means of chromosome aberration analysis'. *Radiat Prot Dosimetry* 103: 77-9 ; author reply 79-81
28. de Vathaire F, Hawkins M, Campbell S *et al.* (1999) Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment. *Br J Cancer* 79: 1884-93
29. Guérin S, Dupuy A, Anderson H *et al.* (2003) Radiation dose as a risk factor for malignant melanoma following childhood cancer. *Eur J Cancer* 39: 2379-86
30. Menu-Branthomme A, Rubino C, Shamsaldin A *et al.* (2004) Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 110: 87-93
31. Guibout C, Adjadj E, Rubino C *et al.* (2005) Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol* 23: 197-204
32. Haddy N, Le Deley MC, Samand A *et al.* (2006) Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood. *Eur J Cancer* 42: 2757-64
33. Guérin S, Guibout C, Shamsaldin A *et al.* (2007) Concomitant chemo-radiotherapy and local dose of radiation as risk factors for second malignant neoplasms after solid cancer in childhood: a case-control study. *Int J Cancer* 120: 96-102
34. Guérin S, Hawkins M, Shamsaldin A *et al.* (2007) Treatment-adjusted predisposition to second malignant neoplasms after a solid cancer in childhood: a case-control study. *J Clin Oncol* 25: 2833-9
35. Cardous-Ubbink MC, Heinen RC, Bakker PJ *et al.* (2007) Risk of second malignancies in long-term survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* 43: 351-62
36. Klein G, Michaelis J, Spix C *et al.* (2003) Second malignant neoplasms after treatment of childhood cancer. *Eur J Cancer* 39: 808-17
37. Tucker MA, Meadows AT, Boice JDJ *et al.* (1987) Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 78: 459-64
38. Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A *et al.* (2003) Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol* 21: 1074-81
39. Le Deley MC, Vassal G, Taïbi A *et al.* (2005) High cumulative rate of secondary leukemia after continuous etoposide treatment for solid tumors in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 45: 25-31
40. Schonfeld SJ, Gilbert ES, Dores GM *et al.* (2006) Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients. *J Natl Cancer Inst* 98: 215-8
41. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS *et al.* (1996) Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 88: 270-8

42. Dollfus Ma, Delthil S, Haye C (1962) Post-radiotherapy cranial sarcoma after treatment of retinoblastoma. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 62: 233-6
43. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH *et al.* (2007) Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 99: 24-31
44. Little MP, de Vathaire F, Shamsaldin A *et al.* (1998) Risks of brain tumour following treatment for cancer in childhood: modification by genetic factors, radiotherapy and chemotherapy. *Int J Cancer* 78: 269-75
45. de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A *et al.* (1999) Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 159: 2713-9
46. Hill DA, Gilbert E, Dores GM *et al.* (2005) Breast cancer risk following radiotherapy for Hodgkin lymphoma: modification by other risk factors. *Blood* 106: 3358-65
47. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P *et al.* (2006) Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3494-8
48. Banerjee I, Clayton PE (2007) Growth hormone treatment and cancer risk. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36: 247-63
49. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B *et al.* (2005) Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 90: 45-53
50. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA *et al.* (2006) The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 107: 4628-35

## **Tableaux récapitulatifs**

# Facteurs de risque des cancers de l'enfant

J. Clavel

Ce chapitre résume les facteurs de risque établis et les principales pistes étiologiques dans les cancers de l'enfant. Les hypothèses trop fragiles dans l'état actuel des connaissances ne sont pas citées. Elles ne sont pas pour autant définitivement écartées.

**Tableau I** - Facteurs de risque des leucémies de l'enfant.

<b>Facteurs de risque certains</b>
Radiations ionisantes à forte dose Chimiothérapie – Alkylants/inhibiteurs des topo-isomérase 2 Trisomie 21 Syndrome de Li-Fraumeni (définition élargie) Anomalies de la réparation de l'ADN (ataxie télangiectasie, Fanconi, Bloom) Neurofibromatoses (NF1)
<b>Facteurs liés positivement sur plusieurs études</b>
Retard des premiers contacts avec les infections banales (hypothèse hygiéniste) Infection spécifique et mouvements de population Champs électromagnétiques à extrêmement basses fréquences (lignes HT) Exposition aux pesticides (insecticides domestiques) Exposition résidentielle au radon Exposition à un trafic automobile dense et pollution d'origine automobile Poids de naissance élevé Antécédents familiaux d'hémopathie maligne Consommation paternelle préconceptionnelle de tabac Consommation de tabac maternel <i>et</i> polymorphismes de gènes du métabolisme
<b>Facteurs liés négativement sur plusieurs études</b>
Infections banales répétées avant l'âge de 1 an Mise en collectivité précoce (crèche) Allaitement maternel prolongé Supplémentation maternelle en folates Antécédents d'allergie et d'asthme

**Tableau II** - Facteurs de risque des lymphomes de l'enfant.

<b>Facteurs de risque certains</b>
Radiations à forte dose Immunosuppresseurs EBV (Burkitt, Hodgkin) et mononucléose Déficits immunitaires acquis/congénitaux Anomalies de la réparation de l'ADN (ataxie télangiectasie, Bloom) Syndrome de Li-Fraumeni (définition élargie)
<b>Facteurs liés négativement sur plusieurs études</b>
Antécédents familiaux de lymphomes Allaitement maternel
<b>Facteurs liés positivement sur plusieurs études</b>
Expositions aux pesticides

**Tableau III** - Facteurs de risque des tumeurs cérébrales de l'enfant.

<b>Facteurs de risque certains</b>
Radiations ionisantes à forte dose Chimiothérapie – Alkylants/inhibiteurs des topo-isomérase 2 Neurofibromatoses (NF1) Syndrome de Li-Fraumeni Syndrome de Gorlin (médulloblastome) Syndrome de Turcot Anomalies de la réparation de l'ADN (Fanconi, Bloom [médulloblastomes])
<b>Facteurs liés négativement sur plusieurs études</b>
Supplémentation maternelle en folates et vitamine C
<b>Facteurs liés positivement sur plusieurs études</b>
Exposition aux pesticides Consommation paternelle préconceptionnelle de tabac Consommation de salaisons (études nord-américaines)

**Tableau IV** - Facteurs de risque des tumeurs embryonnaires de l'enfant.

<b>Facteurs de risque certains</b>
Facteurs génétiques ( <i>RBI</i> et rétinoblastome ; <i>WT</i> , <i>FWT1</i> , <i>FWT2</i> et néphroblastome) Syndrome de Beckwith-Wiedemann Syndrome WAGR ( <i>Wilms'tumor</i> , <i>aniridia</i> , <i>genito-urinary anomalies and mental retardation</i> )
<b>Facteurs de risque soupçonnés sur la base d'études concordantes</b>
Poids de naissance élevé (neuroblastomes-néphroblastomes) Petit poids de naissance (hépatoblastome) Prématurité (neuroblastomes)
<b>Facteurs liés négativement sur plusieurs études</b>
Supplémentation maternelle en folates et vitamine C Allaitement maternel
<b>Facteurs liés positivement sur plusieurs études</b>
Malformations congénitales - syndromes génétiques ? Exposition aux pesticides

# **Perspectives**



# Réflexion et perspectives

D. Sommelet

*La clarté est un mélange d'ombres et de lumières.*  
*Johann Wolfgang von Goethe*

Nous souhaitons terminer cet ouvrage en soulignant l'importance des points suivants :

- la poursuite des études épidémiologiques de qualité, dont il importe d'assurer la diffusion et de permettre une meilleure information des professionnels de santé et de la société civile ;
  - l'assurance de conserver un soutien financier devenu, en principe, pérenne en dépit des difficultés rencontrées lors de l'activation des premiers registres régionaux ;
  - le développement et/ou le maintien de liens forts, non seulement entre les épidémiologistes, les équipes pluridisciplinaires de cancérologie pédiatrique, les associations d'usagers, mais aussi les sociologues et les professionnels orientés vers les problèmes éthiques ;
  - la nécessaire évaluation de la qualité des outils (par exemple, les registres), des études analytiques, de leur impact sur la prévention primaire et secondaire ;
  - la contribution aux travaux concernant la corrélation entre la qualité des soins et les résultats thérapeutiques, entre le recueil de ceux-ci et l'évolution des essais, et, enfin, l'activation d'études médico-économiques.
- Nous insisterons de façon plus détaillée sur quelques thématiques.

## Le domaine de la prévention

En dehors des examens proposés régulièrement dans le cadre des prédispositions génétiques, les examens de dépistage ne s'appliquent guère aux cancers de l'enfant en raison de l'extrême rareté des situations infracliniques. Néanmoins, au Japon, dès les années 1970, il a été proposé de mettre en place le dépistage du neuroblastome par le dosage, à l'âge de 6 mois, des métabolites des catécholamines, dans le but d'en réduire l'extension métastatique et la mortalité. Les

études épidémiologiques menées ensuite en France (département du Rhône), au Québec, en Allemagne ont été décevantes, avec de nombreux faux positifs et faux négatifs, un coût élevé, l'absence de réduction des stades IV et de diminution de la mortalité ; le dépistage biologique détectait en fait des neuroblastomes qui auraient régressé spontanément ou dont le pronostic était favorable compte tenu de leurs caractères génomiques et biologiques particuliers à cet âge.

Les pédiatres doivent cependant contribuer à mener des actions de prévention primaire et secondaire, collectives et individuelles. Parmi les actions de prévention primaire, citons la prévention de l'exposition au soleil dans l'enfance, alors que le risque de mélanomes et d'épithéliomas cutanés augmente dès l'adolescence. Il en est de même de la nutrition, du tabagisme et autres formes de toxicomanie. L'éducation de la famille est primordiale, ainsi que celle de l'enfant en milieu scolaire. Elle doit renforcer sur le terrain les campagnes d'information collective. Ce rôle dans la prévention repose, non seulement sur une formation spécifique des médecins et du personnel paramédical, mais aussi sur une valorisation des actions menées.

Le rapport rédigé en 2006 par D. Stoppa-Lyonnet, à la demande de l'Agence de biomédecine et de l'Institut national du cancer, soulève les problèmes scientifiques et éthiques posés par le diagnostic prénatal (*in utero*) et surtout le diagnostic pré-implantatoire (*in vitro*) des formes héréditaires de cancers (1). Les paramètres pris en compte sont les suivants : le risque tumoral, l'âge moyen de survenue, la localisation, l'impact d'un diagnostic précoce sur le pronostic, la prévention primaire, les possibilités thérapeutiques et la qualité de vie qui s'ensuivrait. La meilleure détermination possible de ces paramètres (centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et consultations d'oncogénétique), en lien avec les équipes soignantes et en s'appuyant sur l'écoute attentive d'un couple bien informé, devrait favoriser une décision conforme aux données évolutives de la science, au respect des dispositions législatives actuelles et du questionnement éthique qui accompagne les conséquences des progrès apportés par la génétique dans les modalités de prévention des maladies transmissibles, dont certains cancers font partie.

## **Environnement, cancer de l'enfant, quelle perception du risque ?**

Le rôle cancérigène possible de nombreux agents de l'environnement, la crainte engendrée par des expositions professionnelles prolongées ou occasionnelles, la découverte d'agrégats de cancers pédiatriques et les hypothèses d'un lien causal avec l'environnement, les conséquences générales de la pollution, font naître des inquiétudes souvent vives dans la population civile, exprimant de plus en plus le droit citoyen à l'information et à la compréhension des objectifs, des méthodes et des résultats engagés et obtenus par les experts scientifiques.

Le niveau de compétence et de crédibilité prêté par l'opinion publique aux différentes catégories d'acteurs concernés (selon les thématiques en cause) ne peut être amélioré que par une évolution de la méthodologie et de la composition des groupes de travail (comités d'experts) à la fois *pluridisciplinaires* et *pluralistes*, assurant le partage des connaissances, exprimant les points de consensus et de divergences, proposant les axes de travail jugés nécessaires et ceci en lien entre les scientifiques et des acteurs d'origine diverse, incluant des représentants de la société civile, souvent issus de mouvements associatifs. Les documents de travail, enrichis par les compétences individuelles, doivent être accessibles à tous. La concertation pluraliste instaurée en amont de l'étude d'un problème réel ou potentiel, indépendant des parties prenantes, élargie ensuite dans le cadre d'un comité de suivi, permet d'informer positivement ou négativement la population, et de leur faire comprendre certaines nuances, en évitant d'entretenir le doute sur la validité des données.

Il est évident que la population civile attend des recommandations précises pour éviter les conséquences sanitaires d'un environnement délétère. L'application systématique du principe de précaution entretient les craintes sans informer suffisamment et ne peut qu'entretenir la défiance et la perception d'un mépris de l'accès des citoyens à la compréhension des travaux et de la qualité des données recueillies.

L'étude des cancers pédiatriques à Vincennes a démontré l'ampleur des attentes socio-familiales, tout autant que la complexité des approches mises en œuvre (2, 3). Les incertitudes sanitaires autour des installations nucléaires de base, des lignes à haute tension, des téléphones portables... nécessitent impérativement d'associer expertise pluridisciplinaire et pluralisme en amont d'une communication neutre, sans contradictions et régulièrement mise à jour.

La recherche sur les interactions gènes-environnement permettra de contribuer à mieux appréhender la responsabilité de certains facteurs environnementaux (infectieux, chimiques, par exemple) en tenant compte d'une prédisposition génétique éventuelle. Des progrès attendus justifient la poursuite des recherches dont l'impact sur la prévention de certains risques pourrait ainsi devenir possible.

## Intérêt des biothèques

Comparativement aux cancers de l'adulte, c'est chez l'enfant que le développement de la génétique moléculaire a permis le plus d'applications dans les décisions thérapeutiques, notamment dans les leucémies. L'approche épidémiologique en bénéficie également, dans la mesure où on peut conjuguer les données cliniques et biologiques, un suivi prolongé, des liens étroits avec les épidémiologistes, et assurer la conservation de matériel biologique.

Les biothèques visent à conserver, non seulement les échantillons tumoraux, mais aussi des prélèvements biologiques recueillis à la naissance en vue d'établir des relations entre l'existence d'anomalies génomiques cellulaires

apparues *in utero* et le risque de leucémies ultérieures. Ainsi, l'existence de réarrangements du gène *MLL* (11q23) et de plusieurs chromosomes partenaires (4, 9, 19) a été identifiée dès la période néonatale à l'origine d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ou non lymphoblastique (LANL) chez l'enfant de moins d'un an. Chez les enfants de 1 à 15 ans, il en est de même pour les réarrangements du gène *ETV6* sur le chromosome 12 et du gène *RUNXI* sur le chromosome 21 (*TEL-AML1*) noté dans 25 % des LAL, et de la translocation de *RUNXI* sur le gène *ETO* du chromosome 8 dans 15 % des LANL. Le gène *NOTCH1* est muté chez plus de 50 % des enfants atteints de LAL T et la mutation a parfois été retrouvée rétrospectivement dans un prélèvement de la période néonatale (4). Ces observations moléculaires sont en faveur d'une initiation leucémique *in utero*, suivie de mutations ultérieures dans la plupart des cas, sauf chez l'enfant de moins d'un an. L'exposition *in utero* à un facteur agissant en inhibant les topo-isomérases de type II (comme les épipodophyllotoxines), a été recherchée ; c'est le cas des pesticides dont le rôle n'est pas clairement établi (5).

## Formation initiale et continue des professionnels de santé de l'enfant, information des parents

La faible incidence des cancers pédiatriques explique la place limitée de l'enseignement sur cette thématique, qu'il s'agisse de l'enseignement modulaire de pédiatrie ou de cancérologie, de la formation des généralistes et même des pédiatres. Les parents peuvent donc être amenés à reprocher un retard du diagnostic, surtout quand ils apprennent par la suite qu'il existait des facteurs génétiques de prédisposition (5 à 10 % des cas), eux-mêmes considérés comme rares, donc insuffisamment enseignés. On conçoit que les parents (et l'enfant lui-même selon son âge) veulent essayer de comprendre les raisons de ce drame qui bouleverse brutalement leur vie et les culpabilise. Des avis multiples, souvent contradictoires, leur sont donnés oralement, par les médias et par les nouvelles techniques d'information et de communication ; le recours à un médecin référent, issu d'une équipe pluridisciplinaire, s'impose. Les oncopédiatres eux-mêmes ne possèdent pas forcément des connaissances actualisées leur permettant d'asseoir leur réponse sur des données valables. Or, l'incertitude ou, au contraire, une trop grande assurance, peuvent avoir un effet néfaste sur les parents, en augmentant leur anxiété, en engendrant le besoin de rechercher le(s) responsable(s) et en perdant partiellement leur confiance.

Annoncer une mauvaise nouvelle est une étape décisive dans la relation qui s'établit ou se modifie entre parents-enfants-médecin, mais ensuite, répondre à la question « pourquoi ? quelle en est la cause ? » doit être nourri, si nécessaire, par des interventions convergentes émanant d'oncopédiatres, de généticiens et d'épidémiologistes. On rejoint ainsi au niveau individuel les recommandations

faites plus haut vis-à-vis de l'inclusion des représentants de la société civile dans les groupes de travail concernant les sujets difficiles des relations entre santé, environnement et éventuellement facteurs de prédisposition génétique.

## Suivi à long terme des enfants atteints de cancer

Idéalement, les registres des cancers de l'enfant devraient assurer le suivi des cas à très long terme pour estimer l'importance en population des complications tardives des tumeurs et de leurs traitements. À cet égard, la France accuse un certain retard dans l'organisation de ce suivi prolongé et dans le recueil des données. La majorité des études concernent soit la recherche d'une pathologie d'organe (cœur, poumon, rein, fertilité, etc.), soit un type de cancer (la maladie de Hodgkin et les leucémies surtout), soit les effets à long terme d'un traitement spécifique (essentiellement la radiothérapie). Dans ce domaine, comme indiqué précédemment, les épidémiologistes doivent contribuer, grâce aux cliniciens (pédiatres, puis médecins d'adultes) et aux biologistes, à la mise en place d'un suivi régulier fiable.

## Références

1. Stoppa-Lyonnet D (2006) Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic pré-implantatoire et formes héréditaires de cancers. Rapport rédigé à la demande de l'Agence de Biomédecine et de l'Institut National du Cancer. <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/pegh-dpi-etudes.aspx>
2. Sugier A (2007) L'expertise institutionnelle confrontée aux parties prenantes. BEH 7-8: 54-6
3. Ledrans M, Hazebrouck B, Clavel J *et al.* (2007) Regroupement de cancers pédiatriques à Vincennes, rôle du Comité scientifique de 2001 à 2006 : une confrontation entre les attentes sociales et l'expertise scientifique. BEH 7-8: 57-9
4. Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Kempinski H, Greaves M (2008) NOTCH1 mutation can be an early, prenatal genetic event in T-ALL. Blood 111: 376-8
5. Lafiura KM, Bielawski DM, Posecion NC Jr *et al.* (2007) Association between prenatal pesticide exposures and generation of leukemia-associated t(8;21). Pediatr Blood Cancer 49: 624-8