MISES AU POINT INTERACTIVES

Incidence des cancers de l'enfant : met-on en évidence des facteurs environnementaux préoccupants ?



→ J. CLAVEL[1], F. DOZ[2]
[1] Épidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adolescent, CRESS, UMR-S1153, Inserm, Université Paris Descartes, PARIS.
[2] Département d'oncologie pédiatrique, d'adolescents jeunes adultes (DOPAJA), Institut Curie et Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, PARIS.

Beaucoup de parents expriment une inquiétude vis-à-vis de l'environnement, et recherchent auprès de leurs médecins des conseils pour protéger leurs enfants des dangers physiques ou chimiques auxquels ils pourraient être exposés. Le rôle de ces expositions dans la genèse des cancers de l'enfant fait l'objet d'une recherche française et internationale aujourd'hui très active. Toutefois, si le rôle des radiations ionisantes à forte dose a été assez rapidement révélé aux décours de situations d'exception (bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, accident de Tchernobyl), le rôle d'expositions moins mesurables, diffuses, à faible dose ou peu prévalentes est plus difficile à démontrer pour des maladies qui sont elles-mêmes rares.

Incidence des cancers de l'enfant

L'incidence des cancers de l'enfant en France est d'environ 150 cas/million et par an, ce qui représente 1 700 nouveaux cas chaque année. Près de la moitié d'entre eux surviennent avant l'âge de 5 ans. Globalement, l'incidence est stable dans le temps et dans l'espace, et proche de celle des autres pays industrialisés. L'incidence de certaines tumeurs cérébrales augmente légèrement, mais il semble que cette tendance soit davantage le fait d'une amélioration de l'enregistrement par le Registre national des cancers de l'enfant (RNCE) que d'une réelle modification du risque. En effet, l'accès aux données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) et la centralisation de la prise en charge dans un petit nombre d'unités spécialisées facilitent la détection des cas par le registre, notamment des cas pris en charge en neurochirurgie seule, et l'amélioration des techniques de diagnostic facilite le classement des tumeurs.

Certaines modifications de l'incidence peuvent être clairement imputées à des modifications de l'environnement. C'est le cas de l'augmentation des cancers de la thyroïde en Ukraine après la catastrophe de Tchernobyl. En France, la surveillance de l'incidence depuis 2000 n'a pas détecté de tendance temporelle ou géographique évocatrice d'un impact de l'environnement. On ne peut exclure que des modifications de l'environnement et du mode de vie se soient traduites par des modifications de l'incidence au cours de périodes antérieures à l'existence du registre. On ne peut moins exclure pour autant le rôle de facteurs environnementaux. En effet, s'ils sont stables dans le temps et dans l'espace, ou s'ils varient localement, à petite échelle, ils n'ont pas d'impact repérable sur l'incidence.

Facteurs de risque environnementaux des cancers de l'enfant

On entend par facteurs de risque des expositions qui augmentent le risque de cancer, et dont la suppression entraînerait une réduction du risque. Parmi les facteurs de risque bien établis des cancers de l'enfant, on retrouve les radiations ionisantes à forte dose, des causes iatrogènes (chimiothérapie, radiothérapie, traitements immunosuppresseurs), le virus d'Epstein-Barr et des facteurs génétiques. Ainsi, les leucémies sont-elles fortement liées à la trisomie 21 et un petit nombre de cancers liés à des mutations héréditaires dans des gènes de prédisposition (p. ex. rétinoblastome, syndrome de Li-Fraumeni, neurofibromatose, ataxie télangiectasie). Par ailleurs, les

études pangénomiques montrent que des allèles variants fréquents peuvent faiblement augmenter le risque de cancer, et qu'il existe ainsi des variations interindividuelles constitutionnelles prédisposant à certains cancers. C'est notamment le cas pour les leucémies aiguës lymphoblastiques, associées à des polymorphismes dans des gènes impliqués dans l'hématopoïèse et la différenciation lymphocytaire.

D'autres facteurs sont soupçonnés d'induire des cancers chez l'enfant. Il ne semble pas que ce soit le cas du tabagisme maternel, malgré de nombreuses études, mais une association avec le tabagisme paternel préconceptionnel est retrouvée dans plusieurs études sur les leucémies. Le retard aux premiers contacts infectieux est évoqué dans les leucémies lymphoblastiques, avec la suggestion d'un rôle protecteur des infections banales précoces et d'un mode de garde collectif. Un rôle protecteur de l'allaitement maternel est également suggéré dans plusieurs cancers. Parmi les facteurs de risque environnementaux suspectés, les expositions aux radiations ionisantes à faible dose, la proximité des lignes à haute tension, les expositions aux pesticides et les expositions liées au trafic routier sont plus particulièrement mises en cause. C'est sur ces facteurs que portera la présentation.

1. Radiations ionisantes à faible dose

Récemment, deux études ont rapporté une augmentation du risque de cancer chez l'enfant après un scanner [1, 2]. Une difficulté de ces études est qu'elles doivent faire la part du risque induit par le scanner lui-même et écarter l'excès de risque apparent dû à l'utilisation du scanner pour les premiers signes de tumeur (par le respect d'un temps de latence de 2 ans), ou pour des pathologies prédisposantes (p. ex. neurofibromatose). Cette question fait notamment l'objet d'une étude européenne.

Les expositions d'origine naturelle au radon et aux rayonnements gamma telluriques sont responsables d'irradiations chroniques à faible dose notamment en Bretagne, dans le Massif central et dans les Ardennes. Des études britannique et suisse ont récemment montré une augmentation du risque de leucémie avec l'exposition cumulée depuis la naissance aux rayons gamma [3, 4]. En France, en revanche, cette augmentation n'a pas été retrouvée malgré des effectifs importants et avec une bonne précision des cartographies d'exposition. Des améliorations méthodologiques peuvent encore être apportées dans les différents pays, et la question reste ouverte [5].

La question du risque de leucémie à proximité des centrales nucléaires est un peu à part, dans la mesure où les rejets gazeux exposent environ mille fois moins aux radiations ionisantes que les expositions d'origine naturelle. Dans plusieurs pays dont la France, des excès faibles du risque de leucémie ont été observés à moins de 5 kilomètres des centrales [6]. Toutefois, en France, la modélisation des rejets ne montre aucun lien avec l'exposition aux radiations des communes riveraines. L'excès observé reste encore inexpliqué, et nécessite une meilleure compréhension des caractéristiques locales.

2. Lignes à haute tension

Ces lignes exposent à des champs magnétiques d'extrêmement basse fréquence, qui n'ont aucune cancérogénicité établie, même à forte dose. L'association entre ces champs et les leucémies, d'abord évoquée par hasard, a été observée de façon récurrente. En France, l'augmentation du risque de leucémie a été retrouvée à moins de 50 mètres des lignes à très haute tension (225 000 et 400 000 V), mais ni à distance plus élevée ni pour les lignes à moins haute tension [7]. Cette question reste ouverte et fait l'objet de recherches.

3. Expositions aux pesticides

La plupart des études publiées porte sur les expositions domestiques aux pesticides, principalement aux insecticides. Il s'agit toujours d'études cas-témoins, basée sur l'interview des parents au moment du diagnostic. Les études de cohorte sont généralement insuffisamment précises et trop petites pour être contributives. Une augmentation du risque de leucémie est observée chez les enfants dont les mères disent avoir manipulé des pesticides à leur domicile pendant leur grossesse. Les associations sont moins nettes sur les expositions pendant l'enfance [8-11]. Les publications sur les tumeurs cérébrales [9, 12] et les tumeurs embryonnaires sont moins nombreuses, mais une association est également suggérée.

Les expositions professionnelles des parents sont devenues beaucoup moins fréquentes et plus difficiles à étudier. Dans une étude poolée internationale récente (13 études cas-témoins), l'exposition maternelle professionnelle apparaissait associée aux leucémies aiguës myéloblastiques [13].

L'étude du risque chez les riverains de zones d'activité agricole commence seulement à se développer. La viticulture et l'arboriculture, notamment, comportent des traitements fréquents au printemps et en été, susceptibles d'exposer la population voisine.

Aucune étude ne peut actuellement évaluer les risques de cancers liés à la présence de résidus de pesticides dans l'alimentation.

4. Trafic routier, pollution de l'air

Le trafic automobile est une source d'exposition de la population pédiatrique au benzène, leucémogène établi chez l'adulte en exposition professionnelle. Les publications commencent à devenir plus nombreuses, mais elles

restent très hétérogènes sur les indicateurs de trafic routier (distance aux routes, débit de véhicules, densité de route, densité de trafic, concentration en benzène, concentration en dioxyde d'azote) et sur l'approche (mesures individuelles ou modélisation). En France, une étude nationale a récemment rapporté une augmentation du risque de leucémie aiguë myéloblastique près des routes à grande circulation [14]. Globalement, la majorité des études est en faveur d'une association entre une mesure de trafic routier et le risque de leucémie [15], mais là encore la question est ouverte et fait l'objet de recherches.

Le point de vue de l'épidémiologiste

Des facteurs environnementaux sont probablement en cause dans les cancers de l'enfant, et pourraient être responsables de cas accessibles à la prévention. Il reste néanmoins du chemin à faire pour que des éléments de preuve suffisants permettent d'initier des mesures de prévention adaptées. Faute de quoi on ne peut que recommander des précautions élémentaires non spécifiques au niveau collectif (p. ex. réduire les expositions de la population à la pollution de l'air ou au radon) et/ou individuel, en particulier pour les femmes enceintes et les enfants (p. ex. limiter l'utilisation des pesticides, éviter de fumer, aérer, ne pas s'attarder sous les émanations des pompes à essence, des pots d'échappement, des épandages). En effet, l'observation d'un excès de risque en population doit faire l'objet de recoupements et de mises à l'épreuve pour pouvoir être causalement imputé à une exposition. Conclure trop vite pourrait être contre-productif. Pour prendre une image extrême, on comprend bien qu'une pathologie liée à la présence de moustiques ou de cafards pourrait paraître liée à l'utilisation d'insecticides, mais n'aurait rien à gagner de la suppression des insecticides.

Pour l'épidémiologiste, la première nécessité est donc de produire des connaissances en adaptant de meilleurs modèles, en prenant en compte l'hétérogénéité des tumeurs, l'influence de facteurs constitutionnels et les effets épigénétiques. Une autre nécessité est de communiquer sur les travaux épidémiologiques et leurs limitations éventuelles, pour répondre au mieux à l'anxiété et au besoin de connaissances de la population. L'information est plus délicate à délivrer chez les parents d'enfants malades, qui se sentent coupables et qui se satisfont mal des incertitudes des scientifiques.

Le point de vue du pédiatre oncologue

Les parents dont un enfant est atteint d'un cancer s'interrogent toujours sur les causes et souhaitent avoir des réponses dans ce domaine. Une consultation d'information génétique est de plus en plus souvent proposée à la recherche d'un contexte génétique prédisposant [16]. En dehors des anomalies monogéniques clairement prédisposantes, les pistes de recherche actuelle font envisager l'existence d'autres types de facteurs de risque génétiques facilitant la survenue de cancers, y compris ceux qui accentuent éventuellement la sensibilité à des facteurs environnementaux. Les parents s'interrogent tout particulièrement sur le rôle de l'environnement dans leur drame, sur ce qu'ils auraient pu ou dû faire pour l'éviter et sur ce qu'ils devraient faire pour l'éviter à leurs autres enfants soumis à un environnement similaire.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de recommandations particulières autres que celles valables pour la population générale en termes d'exposition aux facteurs de risque environnementaux. Les parents et les enfants, lorsqu'ils sont en âge de comprendre au cours du suivi, doivent être informés du caractère mutagène de bien des traitements utilisés (radiothérapie, agents alkylants, dérivés du platine, inhibiteurs de topoisomérase, anthracyclines…). Ces agents, nécessaires au traitement, augmentent clairement le risque de deuxième cancer, selon le volume irradié et les doses administrées de radiothérapie et de chimiothérapie, sans doute également de façon intriquée avec des facteurs génétiques de susceptibilité individuelle aux traitements (citons par exemple l'augmentation du risque de sarcome en territoire irradié après traitement dans l'enfance d'une forme héréditaire de rétinoblastome) [17].

Il est essentiel de veiller à un processus d'information clair et transparent au sujet des facteurs de risque de survenue d'un cancer dans l'enfance. Le fait même de proposer une consultation d'information génétique et de réaliser des travaux de recherche épidémiologique permet en partie de répondre aux demandes des parents, alors que les réponses aux questions ne sont encore que rarement établies. Le progrès des connaissances aboutira sans doute à des informations génétiques plus complètes et à des recommandations en termes d'exposition aux facteurs de risque environnementaux.

Bibliographie

1. Pearce MS, Salotti JA, Little MP *et al.* Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: A retrospective cohort study. *Lancet*, 2012;380:499-505.
2. Journy N, Rehel JL, Ducou Le Pointe H *et al.* Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in france. *Br J Cancer*, 2015;112:185-193.
3. Kendall GM, Little MP, Wakeford R *et al.* A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in great britain during 1980-2006. *Leukemia*, 2013;27:3-9.

4. Spycher BD, Lupatsch JE, Zwahlen M *et al.* Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: A census-based nationwide cohort study. *Environ Health Perspect*, 2015;123:622-628.
5. Wakeford R. The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation-a review. *J Radiol Prot*, 2013;33:1-25.
6. Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S *et al.* Childhood leukemia around French nuclear power plants--the Geocap study, 2002-2007. *Int J Cancer*, 2012;131: E769-E780.
7. Sermage-Faure C, Demoury C, Rudant J *et al.* Childhood leukaemia close to high-voltage power lines--the Geocap study, 2002-2007. *Br J Cancer*, 2013;108:1899-1906.
8. Turner MC, Wigle DT, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*, 2010;118:33-41.
9. Vinson F, Merhi M, Baldi I *et al.* Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med*, 2011;68:694-702.
10. Van Maele-Fabry G, Lantin AC, Hoet P *et al.* Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*, 2011;37:280-291.
11. Bailey HD, Infante-Rivard C, Metayer C *et al.* Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer*, 2015;137:2644-2663.
12. Kunkle B, Bae S, Singh KP *et al.* Increased risk of childhood brain tumors among children whose parents had farm-related pesticide exposures during pregnancy. *JP J Biostat*, 2014;11:89-101.
13. Bailey HD, Fritschi L, Metayer C *et al.* Parental occupational paint exposure and risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Cancer Causes Control*, 2014;25:1351-1367.
14. Houot J, Marquant F, Goujon S *et al.* Residential Proximity to Heavy-Traffic Roads, Benzene Exposure, and Childhood Leukemia-The GEOCAP Study, 2002-2007. *Am J Epidemiol*, 2015;182:685-693.
15. Filippini T, Heck JE, Malagoli C *et al.* A review and meta-analysis of outdoor air pollution and risk of childhood leukemia. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2015;33:36-66.
16. Zhang J, Walsh MF, Wu G *et al.* Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med*, 2015;373:2336-2346.
17. Tamboli D, Topham A, Singh N *et al.* Retinoblastoma: A SEER dataset evaluation for treatment patterns, survival, and second malignant neoplasms. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:953-958.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.