

CANCERS DE L'ENFANT

Les promesses de la recherche

© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM

À Gustave-Roussy, une enseignante d'arts plastiques donne un cours à une adolescente. Comme les autres jeunes malades de l'aile baptisée « La Mer », elle reçoit des chimiothérapies haute dose et son système immunitaire est fragilisé, la contraignant à rester dans sa chambre.



Chaque année, 2 500 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chez les enfants et les adolescents de moins de 19 ans. Ceux-ci sont considérés comme des maladies rares, souvent très différents des cancers touchant les adultes. Pour mieux comprendre leurs mécanismes et mettre au point des traitements, la recherche mène des travaux spécifiques. La prise en charge des jeunes malades s'adapte, elle aussi, aux besoins de ces patients.

Les cancers pédiatriques si différents de ceux des adultes

Parce qu'ils sont rares et très divers, les cancers pédiatriques restent mal connus. Combien de jeunes touchent-ils ? Quel est le taux de survie ? Quels tissus affectent-ils et pourquoi ? Voici en 7 points les spécificités de ces pathologies juvéniles.



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

Le premier service d'oncologie pédiatrique a été créé à l'Institut Gustave-Roussy fin des années 1940

1. Ce sont des maladies rares

D'après une étude publiée en 2010 par une équipe de chercheurs de l'Inserm, dirigée par Jacqueline

Clavel (☛), un enfant sur 440 est susceptible de développer un cancer avant l'âge de 15 ans, et un adolescent sur 1000 entre 15 et 18 ans. « Comme pour beaucoup de pathologies qui touchent les enfants, les cancers constituent un ensemble de maladies rares », commente Natalie Hoog Labouret, responsable de la mission Médicaments de l'Institut national du cancer (INCa). Première cause de décès par maladie chez l'enfant et l'adolescent, les cancers constituent la deuxième cause de mortalité entre 1 et 14 ans, derrière les accidents de la vie courante, et la troisième cause chez les 15-18 ans, après les accidents et les suicides. Dans

leurs travaux, les scientifiques, qui ont étudié l'incidence des cancers sur la période 2000-2004, notent une hausse par rapport à la période 1990-1999. L'explication ? Même s'ils n'écartent pas formellement une réelle augmentation des cas, ils estiment que la concentration des lieux de prise en charge, le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et l'informatisation de nombreuses sources d'information ont facilité l'enregistrement des cas et pourrait expliquer cette apparente hausse, notamment en ce qui concerne les tumeurs du système nerveux central (☛).

☛ Système nerveux central

Ensemble composé du cerveau et de la moelle épinière

☛ Carcinome

Cancer développé à partir d'un tissu épithélial, comme la peau ou les muqueuses

☛ Lymphocytes

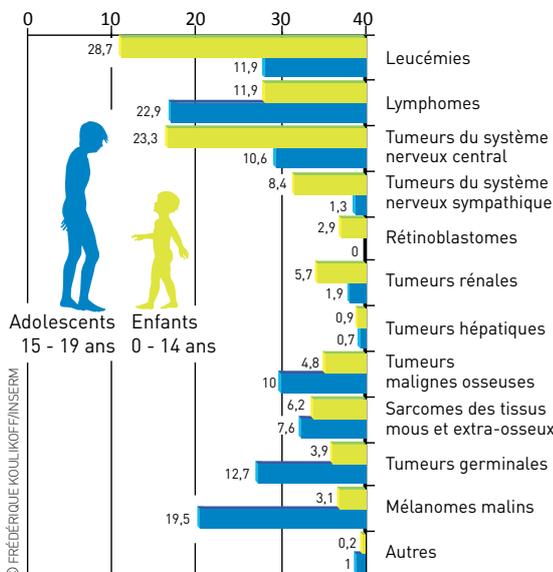
Cellules jouant un rôle dans les réponses immunitaires

www.e-cancer.fr
www.insee.fr

☛ Jacqueline Clavel : unité 1018 Inserm/ Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11. Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations

☛ B. Lacour et al. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 28 décembre 2010

FRÉQUENCE COMPARÉE DES PRINCIPAUX CANCERS CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS



© FRÉDÉRIQUE KOULIKOFF/INSERM

2. Ils sont une multitude

Il existe plus de soixante types de cancers pédiatriques,

qui n'ont pas du tout la même répartition que les cancers des adultes. Ainsi, chez les enfants de moins de 15 ans, les carcinomes (☛) sont extrêmement rares et les tumeurs embryonnaires touchent plusieurs organes : tissu neuro-épithélial (médulloblastomes), crête neurale (neuroblastomes), tissu rénal (néphroblastomes), rétine (rétinoblastomes)... Les leucémies, prépondérantes (29 % des cas), touchent majoritairement les précurseurs des lymphocytes B (☛). Elles sont suivies des tumeurs du système nerveux central (24 %), et des lymphomes (11 %), qui affectent, dans les ganglions, les cellules du système immunitaire.

À l'adolescence, entre 15 et 18 ans, les lymphomes prédominent (29 %), majoritairement ceux de Hodgkin (22 %). Viennent ensuite les leucémies aiguës (12 %), les cancers de la thyroïde (9 %), les tumeurs germinales gonadiques, qui se développent dans les ovaires ou les testicules (9 %), les tumeurs du système nerveux central (8 %), puis les tumeurs osseuses (8 %).

3. On sait mieux les guérir

La survie globale des enfants et adolescents atteints du cancer a progressé au cours des dernières décennies en Europe. L'étude EUROCORE-5, qui a analysé les cas de 59 579 enfants, issus de 29 pays européens, chez qui un cancer avait été diagnostiqué entre 1978 et 2007, a ainsi montré que la survie à cinq ans, tous cancers confondus, était passée de 76,1 % pour la période 1999-2001 à 79,1 % pour 2005-2007.

« Dans les années 1970, le taux de survie à cinq ans n'était que de 30 % », rappelle Natalie Hoog Labouret. En France aussi, les chiffres sont porteurs d'espoirs : sur la période 2000-2008, la survie des enfants atteints de cancer est estimée à 92 % à un an et à 82 % à cinq ans. Dans cette tranche d'âge, les rétinoblastomes, des tumeurs malignes de l'oeil, sont même associés à une probabilité de survie à cinq ans de 99 %. *Quid des adolescents ?* Entre 1988 et 1997, leur survie était de 81 % à deux ans et 74,5 % à cinq ans. Aujourd'hui, après le diagnostic d'un cancer, elle est estimée en général à 94,5 % à un an et à 81,8 % à cinq ans, rejoignant les pronostics des enfants. En France, le cancer a entraîné le décès de 287 enfants en 2010 et de 117 adolescents en 2009.



Après traitement pour un rétinoblastome, un enfant subit un examen de fond d'œil.

© PEDRO LOMBARDI / INSTITUT CURIE

G. Gatta et al. *Lancet Oncol.* janvier 2014 : 15 (1) : 35-47

Les recenser pour mieux les étudier

En France, les enfants atteints de cancers sont traités au sein d'une des trentaines d'équipes réunies au sein de la Société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE). Ces enfants sont recensés par le Registre national des cancers de l'enfant qui regroupe le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant, l'unité Épidémiologie environnementale des cancers de l'Inserm (☛) et le Registre national des tumeurs solides de l'enfant. Ils enregistrent la nature histologique des tumeurs, le type de tissu affecté, la prise en charge, la survie des sujets, etc. Ces données permettent d'assurer le suivi de l'incidence et de la survie des différents types de cancers et de détecter ainsi d'éventuelles tendances dans leur survenue. Elles permettent aussi de lancer des recherches sur les facteurs de risques au travers d'enquêtes épidémiologiques. Depuis 2011, les cancers des adolescents sont maintenant inclus dans ces registres. Ils étaient aussi répertoriés dans ceux du réseau Francim (France-cancer-incidence et mortalité).

☛ **Unité 1018** : Inserm/Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (ex-unité 754)

4. Ce sont surtout des cancers du développement

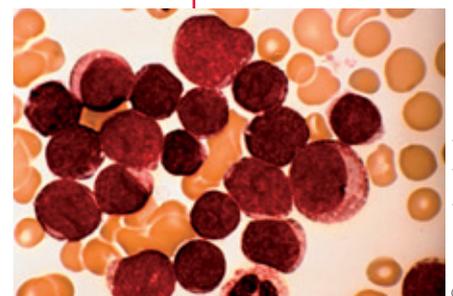
Les enfants ont une particularité : leur organisme est en pleine construction et en pleine croissance et, de ce fait, présente beaucoup de cellules en cours de différenciation. C'est au cours de ce processus que les cellules souches se spécialisent en un type cellulaire particulier et participent à la formation des différents tissus. Lorsqu'elle est affectée dans son bon déroulement, cette étape cruciale peut faire le lit du cancer. C'est ce qui se passe, par exemple, dans le cas des leucémies aiguës lymphoblastiques : dans la moelle osseuse, les cellules souches lymphoïdes ne parviennent pas à se transformer en un type de globules blancs particuliers, les lymphocytes, et restent immatures. Ces cellules anormales, qui finissent par surpasser en nombre leurs homologues fonctionnelles, les empêchent de remplir leur rôle : produire des anticorps et combattre les infections. Du fait de cette particularité, les spécialistes qualifient ces pathologies de « cancers du développement », alors que, chez les adultes, on parle plutôt de « cancers du vieillissement ». Chez eux, c'est le processus de division cellulaire qui est atteint : les cellules se mettent à se multiplier plus que ne le nécessite le renouvellement cellulaire classique et envahissent le tissu, empêchant son fonctionnement normal.

Les enfants ont une particularité : leur organisme est en pleine construction et en pleine croissance et, de ce fait, présente beaucoup de cellules en cours de différenciation.



Épidémiologie des cancers de l'enfant
D. Sommelet, J. Clavel, B. Lecour
2009, Springer/Lavoisier, 371 p., 60 €

Leucémie lymphoblastique : les lymphocytes (en rouge) sont en excès dans le frottis de cellules de moelle osseuse.



© J. BERNARD/CNRS/SPL/PHANIE

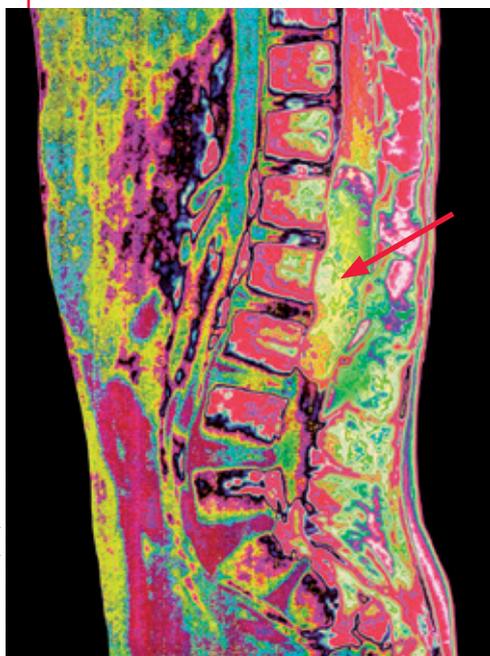
5. Ils touchent des tissus bien particuliers

Dans le cas des leucémies, par exemple, qui représentent 29 % des cas chez les enfants et 12 % chez les adolescents, les altérations responsables apparaissent en effet dans un tissu très actif : tous les jours, des milliards de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes sont fabriqués à partir des cellules souches de la moelle osseuse. De très nombreuses étapes de prolifération et de différenciation cellulaires s'y produisent, constituant autant de stades propices à l'apparition d'un déséquilibre dans la machinerie cellulaire. C'est aussi le cas du système

nerveux central, impliqué dans 23,3 % des cancers des enfants et dans 10,6 % des cancers des adolescents. Après la naissance, ce système est encore en pleine maturation et les réseaux de neurones s'organisent. Alors que l'activité dans le cerveau et la moelle épinière est intense, les cellules peuvent acquérir un mode de développement ou de croissance anormal et devenir tumorales. Les os sont un autre exemple : ils sont affectés dans 10 % des cancers des adolescents et 4,8 % chez les enfants. Ce « pic » à l'adolescence peut s'expliquer par le fait que, dans cette tranche d'âge, l'activité du tissu est maximale, la prolifération cellulaire s'accroissant afin de construire les os.

Conséquences : les tissus où une importante activité de différenciation est en

IRM de la colonne vertébrale d'une fillette de 10 ans atteinte d'une tumeur (tache jaune sur la droite) de la moelle épinière



7. Filles et garçons ne sont pas affectés par les mêmes cancers

Visite des clowns de l'association Le Rire Médecin à Gustave-Roussy

Chez les enfants et les adolescents, comme chez les adultes, les scientifiques observent des différences entre filles et garçons quant à l'incidence de certains cancers. « Ce constat est en partie lié aux différences touchant les organes génitaux, mais celles-ci n'expliquent pas tout », selon Jean Michon, pédiatre cancérologue, chef du département d'Oncologie pédiatrique à l'hôpital de l'Institut Curie et président de la Société française du cancer de l'enfant. Avant 15 ans, les tumeurs germinales sont ainsi plus fréquentes chez les filles que chez les garçons. À l'inverse, chez les adolescents, celles-ci touchent deux garçons pour une fille. *Quid des autres cancers ? « Le lymphome de Burkitt (♂) touche plus les petits garçons que les petites filles, de même que les sarcomes osseux. Les mélanomes malins, les lymphomes de Hodgkin et les carcinomes de la thyroïde concernent plus d'adolescentes que de garçons et, à l'inverse, les leucémies aiguës, les lymphomes malins non hodgkiniens et les tumeurs germinales affectent plus les adolescents que les filles. Quelles en sont les raisons ? C'est difficile à dire. Ce que l'on sait, c'est que pour l'ensemble des cancers chez les adolescents, le sex-ratio (♀) est de 1,2 garçon pour une fille. Est-ce lié au chromosome Y chez les garçons ? Beaucoup d'hypothèses sont avancées. Mais à ce jour, on ne sait vraiment pas », reconnaît le médecin-chercheur.*

6. Ils sont souvent déclenchés par une seule mutation

sont considérés comme des pathologies aiguës, alors que chez les adultes, et particulièrement les personnes âgées, on parle plutôt de pathologies chroniques. Chez ces derniers, c'est en effet souvent une accumulation de mutations peu graves qui conduit à un dysfonctionnement progressif du système, jusqu'à l'apparition d'un cancer. « Chez les jeunes, la donne est différente. Il suffit souvent d'une, à la limite deux, mutations très graves pour déclencher d'emblée un déséquilibre rapide et, dans la foulée, le cancer », explique Éric Solary (♂), responsable de l'équipe Hémopathies myéloïdes et lymphoïdes chroniques : physiopathologies et recherche translationnelle.

Les cancers ou des adolescents

Lymphome de Burkitt

Lymphome non hodgkiniens d'origine virale

Sex-ratio

Rapport du nombre de mâles sur celui de femelles

sfce.sfpediatrie.com

Éric Solary : unité 1009 Inserm/IGR - Université Paris-Sud 11, Hématopoièse normale et pathologique

La recherche au plus près du génome

Dans les laboratoires, les scientifiques essaient de décrypter les mécanismes de ces pathologies affectant les enfants et les adolescents. Objectif : mettre au point pour ces maladies rares des traitements adaptés aux plus jeunes.



© NOAK / LE BAR FLOREAL / INSTITUT CURIE

Sarcome d'Ewing, rétinoblastome, ostéosarcome... 85 % des cancers de l'enfant sont des maladies qu'on ne retrouve pas chez l'adulte. « Lorsque les spécialistes ont pris conscience de ces différences, la cancérologie pédiatrique s'est mise en place. Dès la fin des années 1940, Odile Schweisguth, médecin, a créé le premier service spécialisé en Europe, à Gustave-Roussy, à Villejuif », raconte Natalie Hoog Labouret. Un des objectifs de cette structure était, afin de mieux guérir les jeunes patients, de commencer par identifier et classer les différents types de cancers infantiles. Plus de 70 ans après ces débuts portés par la pionnière de l'oncologie pédiatrique, la recherche a bien avancé. Aujourd'hui, les scientifiques ont identifié quelque 60 types de cancers différents et se concentrent sur l'identification de leurs origines pour, *in fine*, mettre au point les traitements les plus adaptés.

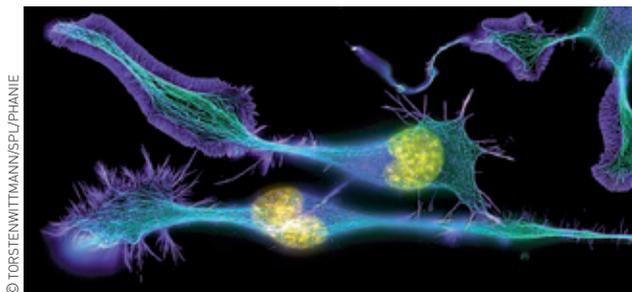
« Le problème est encore loin d'être réglé : le cancer tue toujours plus d'un enfant par jour en France, et si 5 ans après le diagnostic, 80 % des enfants sont considérés comme guéris, il n'en reste pas moins qu'ils peuvent présenter d'importantes séquelles », constate Gilles Vassal, directeur de la recherche clinique à Gustave-Roussy et président de la Société européenne d'oncologie pédiatrique. Et au-delà de 5 ans, le taux de survie continue de diminuer avec le temps. Pourquoi ? Les traitements standards (chimiothérapie, radiothérapie) efficaces sont toxiques à court mais aussi à long terme. L'accès pour les enfants aux nouveaux médicaments développés chez l'adulte est encore beaucoup trop limité et systématiquement retardé. Il n'y a pas de développement de médicaments spécifiquement pédiatriques qui cibleraient les anomalies caractéristiques des tumeurs pédiatriques. Et cette faible disponibilité de médicaments dédiés aux jeunes s'explique

par la rareté de ces maladies : avec 2 500 cas diagnostiqués chaque année, difficile de mener un essai clinique, qui exige d'inclure un nombre important de patients, mais surtout d'intéresser les industriels. « Nous sommes en plein boom des thérapies ciblées, adaptées à chaque cas et de l'immunothérapie. Les enfants et les adolescents aussi devraient pouvoir en bénéficier sans retard. Or, beaucoup de groupes pharmaceutiques restent frileux et ne s'engagent pas dans un secteur où il y a peu de retour sur investissement... Les essais pédiatriques sont systématiquement en retard par rapport à ce qui se fait chez l'adulte », regrette Gilles Vassal. La situation, d'après le spécialiste, serait pourtant en passe d'évoluer. Depuis 2006, le règlement pédiatrique européen incite un industriel, lorsqu'il développe un nouveau médicament pour l'adulte, à élaborer et conduire un plan d'investigation pédiatrique s'il répond à un besoin médical chez les enfants et des adolescents. Cependant, trop souvent les industriels obtiennent des dérogations

« Dans le Plan Cancer III, un groupe dédié à la recherche clinique et six centres d'essais cliniques ont été mis en place »

et le médicament n'est pas étudié chez l'enfant... Le Plan Cancer III, lancé en 2014, s'engage aussi en faveur des cancers pédiatriques. « Dans ce cadre, un groupe coopérateur dédié à la recherche clinique pour les enfants et la labellisation de six centres pédiatriques d'essais cliniques de phase précoce (CLIPP) ont été mis en place. Un programme de séquençage du génome tumoral pour les enfants dont le cancer échappe aux traitements sera aussi financé, en vue de leur proposer un traitement plus ciblé », explique Natalie Hoog Labouret. Les essais MOSKIDO et bientôt MAPPYACTS, dirigés par Birgit Georger, de Gustave-Roussy, visent par exemple à évaluer les caractéristiques moléculaires de la tumeur à la rechute afin de définir de quel traitement ciblé le patient pourrait bénéficier. Pour pallier le problème du faible nombre de patients, des essais cliniques se mettent ▶▶

Analyse de gel d'électrophorèse au Laboratoire de génétique et biologie des cancers de l'Institut Curie



© TORSTENWITTMANN/SPL/PHANIE

Cellules de neuroblastome : noyau (en jaune), microtubules (en vert) et filaments d'actine (en bleu) du cytosquelette

permet le recrutement de jeunes malades dans les 12 pays participants. « En France, 40 % des enfants et adolescents sont soignés dans le cadre d'études cliniques souvent menées à l'échelle de l'Europe », précise Jean Michon.

L'analyse du génome tumoral comme fil d'Ariane

Mais d'où viennent ces cancers qui frappent les plus jeunes ? « Chez eux, on ne peut pas incriminer l'impact d'agressions extérieures sur les tissus, comme le tabac ou l'amiante par exemple, pour la simple raison qu'ils n'y ont pas encore été exposés. Ce sont bien, comme chez les adultes, des altérations génétiques qui sont à l'origine des cancers des enfants et des adolescents, mais elles surviennent sans qu'on sache vraiment pourquoi. Identifier les modifications apparues dans le génome tumoral est le fil d'Ariane qui nous permet de comprendre la biologie de ces cancers et de la contrecarrer avec des médicaments », explique Olivier Delattre (☛), responsable de l'unité de Génétique et biologie des cancers. Un exemple : le sarcome d'Ewing, une tumeur maligne qui peut apparaître dans les os du bassin et des jambes et les côtes, plus particulièrement à l'adolescence et dont le scientifique est le spécialiste. Son équipe a caractérisé l'anomalie chromosomique responsable : dans 90 % des cas, il s'agit d'une translocation (☞) entre les chromosomes 11 et 22 qui donne lieu à la synthèse d'une protéine EWS-FLI-1 anormale, et dans 10 % des cas,

▶▶ aussi en place au-delà des frontières françaises, à l'instar de ceux lancés dans le cadre du consortium européen *Innovative Therapies for Children with Cancer* qui

que beaucoup d'équipes dans le monde travaillent sur la tumeur d'Ewing et que les mécanismes commencent à être compris, il n'existe toujours pas de médicament dédié pour la traiter. « L'enjeu est de parvenir à cibler les protéines anormales pour les désactiver, afin qu'elles ne commandent plus la prolifération constante des cellules. Les résultats sont encourageants mais la route est encore longue », selon Olivier Delattre.

Dans le cas du neuroblastome, un cancer touchant les cellules embryonnaires du système nerveux sympathique (☞), principalement dans l'abdomen ou le long de la colonne vertébrale, l'angle d'attaque est plus aisé : il a été montré que l'altération d'un récepteur, ALK, était un événement fondateur du développement de certains neuroblastomes. Lorsqu'il est muté, ce récepteur ordonne aux cellules de se multiplier constamment. Mais si on bloque son activité, les cellules cancéreuses ne prolifèrent plus. Pour les chercheurs, enrayer son fonctionnement est donc une piste de choix et c'est ce que font certaines molécules, comme le crizotinib.

“ L'enjeu est de parvenir à cibler les protéines anormales pour les désactiver, ”

D'ailleurs, un essai clinique dédié à cette molécule a été lancé en juillet 2013 dans le cadre du programme AcSé de l'INCa, qui a pour objectif de permettre l'accès équitable à des thérapies innovantes en France, notamment pour les malades dont les cancers résistent aux traitements habituels. Le crizotinib est un médicament anticancéreux dont la prescription est aujourd'hui autorisée aux seuls patients adultes souffrant d'un cancer du poumon et présentant une altération moléculaire spécifique, une translocation du gène ALK. Mais les cibles du crizotinib sont présentes dans d'autres cancers que celui du poumon et la molécule pourrait aussi être efficace par exemple sur le neuroblastome justement qui affecte les enfants. Ceux-ci sont inclus dans une cohorte spécifique de cet essai clinique : grâce à une analyse de biomarqueurs réalisée sur un échantillon prélevé dans la tumeur des patients, dans les plateformes hospitalières de génétique moléculaire, l'altération génétique responsable du cancer peut être identifiée. Si celle-ci est bien une cible potentielle du crizotinib, alors ils peuvent être traités avec ce médicament dans le cadre d'un essai.

Comment leurrer les protéines de réparation

Grâce à la recherche d'anomalies génétiques liées aux tumeurs, les chercheurs tentent aussi de mieux comprendre les origines embryonnaires de certains cancers et, par là, les prédispositions à les développer. L'équipe d'Éric Solary étudie, par exemple, les familles au sein desquelles des problèmes d'hématopoïèse (☞) récurrents sont observés. Les patients atteints de la maladie



© MIKE DEVLIN/SPL/PHANIE

Radiographie d'un péroné atteint d'un sarcome d'Ewing (de profil à droite, de face à gauche, en orange)

☞ Translocation

Échange réciproque de matériel chromosomique entre des chromosomes n'appartenant pas à la même paire, c'est-à-dire non homologues.

☞ Système nerveux sympathique

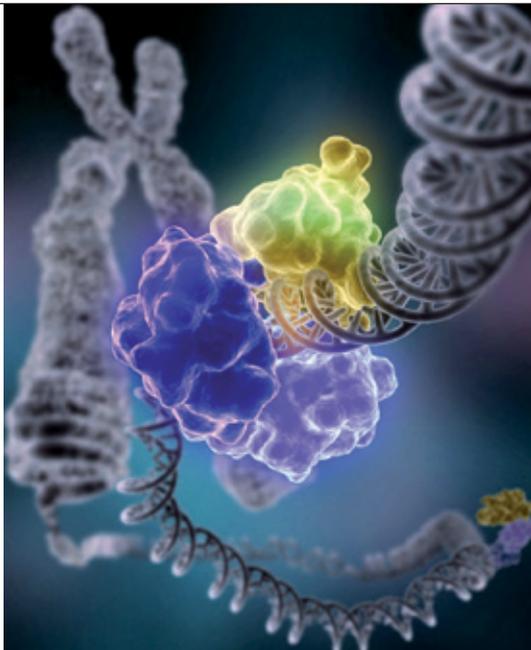
Une des parties du système nerveux autonome, responsable des activités inconscientes de l'organisme, comme le rythme cardiaque ou la contraction des muscles lisses.

www.itcc-consortium.org
<http://curie.fr>

☛ Olivier Delattre : unité 830 Inserm/ Institut Curie - Université Paris-Descartes

☛ A. Cazes et al. *Oncotarget*, 15 mai 2014 ; 5 (9) : 2688-702

☛ L. Lopez-Delisle et al. *Oncotarget*, 15 mai 2014 ; 5 (9) : 2703-13



Une enzyme entoure une double hélice d'ADN pour réparer la molécule brisée.

des plaquettes [9], baptisée FDP/AML, présentent, par exemple, une prédisposition à développer ultérieurement une leucémie aiguë dans 20 à 50 % des cas. Ces personnes sont porteuses de mutations sur le gène RUNX1. Or, les chercheurs ont découvert, via des études chez les souris, que le rôle de ce gène était essentiel dans l'hématopoïèse primitive, soit la première vague de fabrication des cellules de la lignée sanguine qui a lieu au moment de la vie foetale : lorsque ce gène est inhibé dans les cellules souches embryonnaires, l'hématopoïèse primitive est partiellement bloquée. « Dans certaines familles, des cellules du sang sont produites en quantité insuffisante. Il peut s'agir de globules blancs, de globules rouges ou de plaquettes. Or, ces personnes développent souvent une leucémie au cours de leur vie, qui peut apparaître dans l'enfance ou à l'âge adulte. En suivant régulièrement ces familles, nous pouvons identifier les étapes de la transformation maligne, ce qui permet de chercher des moyens de les neutraliser », explique le chercheur.

Au sein de l'unité Signalisation normale et pathologique, de l'embryon aux thérapies innovantes, les scientifiques explorent un mécanisme étonnant : celui de la réparation d'ADN. « Des lésions se produisent en permanence mais nos cellules possèdent les capacités à réparer cet ADN. Le problème, c'est que cette capacité s'applique aussi aux cellules cancéreuses. Cette particularité empêche, par exemple, les traitements anticancéreux qui visent l'ADN tumoral, d'agir correctement », analyse Simon Saule (☛), responsable de l'unité. Pour trouver une parade à la résistance des cancers pédiatriques aux traitements classiques, l'équipe de Marie Dutreix tente de mettre au point des outils capables de malmener ces mécanismes de réparation de l'ADN tumoral : ils ont synthétisé des molécules mimant les dommages

« La capacité des cellules à réparer leur ADN s'applique aussi aux cellules cancéreuses »

spécifiques de l'ADN, baptisées siDNA, qui sont reconnues par les protéines de signalisation des dommages. Lorsque les siDNA sont repérées, une cascade de réactions cellulaires se met alors en place pour réparer ces apparentes lésions. « Les siDNA font diversion : si nous administrons un traitement anticancéreux à ce moment, les protéines de réparation sont déjà mobilisées sur ces leurres et elles ne peuvent pas venir contrecarrer les effets de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. Ces traitements peuvent alors plus librement réparer l'ADN des cellules tumorales », ajoute-t-il. En collaboration avec la start-up DNA Therapeutics, les siDNA sont actuellement testées sur des souris et, tout récemment, des essais cliniques sont développés chez les patients pour évaluer leur capacité à préparer les tumeurs à la radiothérapie ou à la chimiothérapie.

L'expression du code génétique

En plongeant ainsi dans le génome des tumeurs, les scientifiques découvrent des mécanismes qu'ils ne suspectaient pas il y a quelques années encore. Une partie des secrets du gliome infiltrant du tronc cérébral, qui affecte une région à la jonction du cerveau et de la moelle épinière des jeunes enfants mais qu'on ne sait pas guérir aujourd'hui, a été révélée : une mutation affectant les histones, des protéines qui organisent le repliement de la molécule d'ADN, dictant quelles portions pourront être lues, ►►

L'environnement en question

Contrairement aux adultes, les enfants et les adolescents développant un cancer ont normalement peu été exposés à des pressions de l'environnement pouvant expliquer leurs maladies. Les chercheurs explorent pourtant cette piste. Jacqueline Clavel, responsable du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, croise ainsi les données démographiques et celles des registres de cancers pédiatriques afin de comparer la fréquence de pathologies cancéreuses chez l'enfant avec l'exposition à des facteurs de risques environnementaux en période prénatale ou pendant l'enfance (pesticides, radiations ionisantes et non ionisantes, polluants liés au trafic, tabac passif, etc.). « Certains résultats restent d'interprétation difficile. C'est le cas de l'association statistique observée, en France comme dans plusieurs pays, entre l'exposition aux lignes à très haute tension et l'incidence des leucémies infantiles, et qui ne trouve pas d'explication biologique », souligne la chercheuse. Au centre de recherche en automatique de Nancy, Hélène Dumond et ses collègues se penchent sur l'impact des composés chimiques pouvant stimuler les tumeurs germinales testiculaires. Ils étudient notamment les alkylphénols qui, comme le bisphénol, sont largement présents dans notre vie quotidienne (détergents, cosmétiques, teintures de vêtements, plastiques). Leurs résultats sont porteurs : dans les cellules testiculaires mises au contact d'alkylphénols, le fonctionnement de certains gènes est modulé, ce qui entraîne des changements dans la méthylation de l'ADN [9]. « Ces changements pourraient être liés à d'autres changements observés, notamment l'apparition de comportement cancéreux chez les cellules : elles prolifèrent plus, elles résistent mieux à l'apoptose - la mort cellulaire programmée -, elles s'individualisent plutôt que de s'accrocher ensemble. »

H. Aji et al. *PLoS One*, 23 avril 2013 ; 8 (4) : e61758

Méthylation de l'ADN

Ajout de groupement chimique qui module l'expression des gènes.

Hématopoïèse

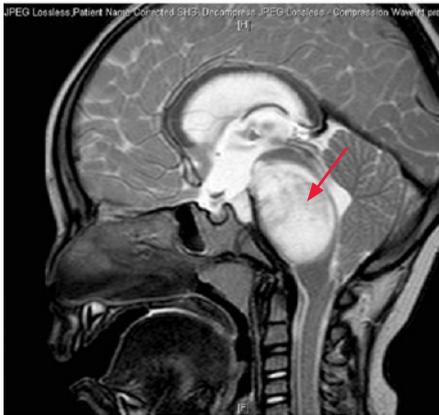
Ensemble des mécanismes de production des différentes cellules du sang

Plaquettes

Aussi appelées thrombocytes, ces cellules du sang jouent un rôle primordial dans la coagulation.

www.dna-therapeutics.com

☛ Simon Saule : unité 1021 Inserm/Institut Curie/CNRS - Université Paris-Sud 11



© GUSTAVE ROUSSY

Sur l'IRM, l'œdème associé et la tumeur du gliome infiltrant du tronc cérébral occupent toute la zone appelée pont de Varole (zone ovoïde blanche, en bas).

▶▶ et donc s'exprimer, et lesquelles seront silencieuses, serait responsable de cette maladie. « Dans ce cas, ce n'est plus le code génétique des cellules qui est altéré mais la façon dont il est lu. Quand les histones sont modifiées, le code génétique ne s'exprime plus de la même façon », décrypte Jacques Grill, pédiatre et oncologue, responsable du Programme tumeur cérébrale à Gustave-Roussy. Pour traiter cette maladie, les chercheurs essaient d'identifier une molécule qui vise donc les histones. « C'est très difficile de modifier l'action de ces protéines mutées.

Celles-ci sont impliquées dans des boucles de régulation très complexes et, certains médicaments capables de changer le code génétique des histones n'ont pas eu l'effet escompté : ils ont fait au contraire croître la tumeur... Aujourd'hui, nous ne disposons pas de médicament pour traiter cette maladie. C'est assez représentatif de ce qui se passe avec les cancers du cerveau en général : en vingt ans, seuls 4 médicaments ont été développés pour traiter ces pathologies des enfants et des adultes », constate le chercheur.

De quelle guérison peut-on parler ?

À une époque où l'on sait désormais décrypter les 23 000 gènes du génome, ainsi que celui des cellules cancéreuses en quelques jours, les chercheurs ont-ils pour autant tout compris des mécanismes induits par les altérations génétiques tumorales ? L'ostéosarcome est un exemple emblématique de maladie qui résiste encore aux scientifiques. Cette pathologie, qui tend surtout à affecter les régions autour du genou ou de la hanche, est le sixième cancer le plus fréquent chez les enfants de moins de 15 ans. « C'est une boîte noire dont on ne sait rien », admet Frédéric Blanchard, chercheur au laboratoire de Physiopathologie de la résorption osseuse et thérapie des tumeurs osseuses primitives. « Nous avons identifié différentes anomalies génétiques mais on ne sait toujours pas lesquelles sont à l'origine de ce cancer », précise-t-il. En l'absence de cibles à attaquer dans les cellules tumorales, le traitement consiste à pratiquer une chimiothérapie et une chirurgie. « 60 % des patients guérissent », rappelle Gilles Vassal. « Cela reste peu

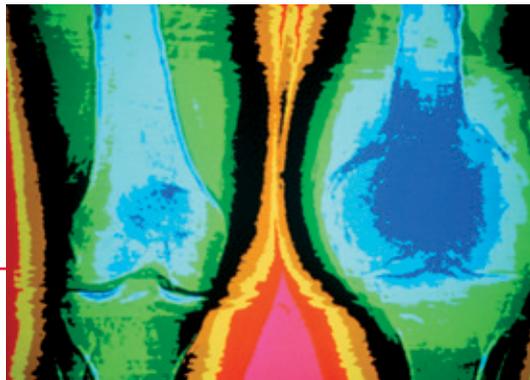
satisfaisant. Si des métastases sont déjà présentes au moment du diagnostic, on ne sait pas du tout le guérir. Dans les cas de diagnostic plus précoce, la chirurgie, qui consiste à retirer les zones osseuses touchées par la tumeur, peut poser problème à long terme car le patient doit le plus souvent bénéficier d'une prothèse. Quant aux chimiothérapies, reste toujours la question de leur toxicité », conclut Frédéric Blanchard.

Or, pour les chercheurs en oncologie pédiatrique, « guérir mieux » est en effet indissociable de « guérir avec moins de séquelles ». Car si le taux de survie à 5 ans dépasse désormais les 80 %, les séquelles, elles, font souvent partie du quotidien des anciens malades. À tel point que certains spécialistes préfèrent, non pas parler de « malades guéris », mais de « survivants à long terme ». En France, parmi les adultes survivants d'un cancer de l'enfant, 75 % ont des troubles sévères ou invalidants 35 ans après. En 2001, deux grandes études se sont penchées sur la mortalité des personnes ayant eu un cancer lorsqu'elles étaient enfants ou adolescentes. Centrés sur des données américaines et canadiennes pour la première, et des pays nordiques pour la seconde, les résultats indiquent que 5 ans après le diagnostic, les anciens malades présentent une surmortalité de moins 1 % par an par rapport à la population générale. Mais avec le temps, ce taux augmente : l'excès de mortalité cumulé est de 10 %, 15 ans après le diagnostic, et de 14 %, 25 ans après. Ces décès tardifs sont notamment dus à la récurrence du premier cancer mais aussi à la survenue d'un second cancer, différent. « Ce sont fréquemment des leucémies. Les médicaments qui ont été utilisés pour combattre le premier cancer sont souvent très toxiques et ciblent toutes les cellules, pas seulement celles qui sont

« Guérir mieux est indissociable de guérir avec moins de séquelles »,

malades. L'ADN peut alors être altéré par le traitement, notamment dans les cellules sanguines qui, du fait de leur caractère prolifératif, sont plus sensibles », explique Éric Solary.

D'autres séquelles peuvent aussi venir handicaper la vie après la maladie, notamment des problèmes cardiaques et rénaux, à cause surtout de la toxicité des médicaments administrés. Une étude menée par Florent de Vathaire (☛), au CESP, en 2012, a, par exemple, montré que les jeunes patients irradiés sur le côté gauche de l'abdomen, là où se loge le pancréas, organe producteur de l'insuline, avaient plus de risques de développer un diabète à l'âge adulte. La fertilité est aussi une préoccupation importante. Si les médecins pensent que cette fonction peut être endommagée par les traitements anticancéreux, des prélèvements, chez les petits garçons, de pulpe testiculaire - le tissu contenant les spermatozoïdes - et d'ovaires, chez les petites filles, sont réalisés et stockés dans des banques de tissus biologiques afin de leur permettre, plus tard, de devenir parents. Grâce aux efforts de recherche menés sur la mise au point de nouvelles thérapies pour les enfants et adolescents depuis plusieurs décennies, la guérison des jeunes malades d'un cancer s'est notablement améliorée. « Dans les années 1970, le taux de survie à 5 ans n'était que de 30 % », rappelle Natalie Hoog Labouret.



© GCA/SPL/PHANIE

Tomographie d'un ostéosarcome qui affecte le genou gauche (à droite sur la photo).

☛ Florent de Vathaire : unité 1018 Inserm/ Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines - Université Paris-Sud 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations

▣ L. Robison et al. *Med Pediatr Oncol.* avril 2002 ; 38 (4) : 229-39

▣ R. Möller et al. *J Clin Oncol.* juillet 2001 ; 19 (13) : 3173-81

▣ F. de Vathaire et al. *Lancet Oncol.*, octobre 2012 ; 13(10):1002-10



Des traitements les plus innovants jusqu'aux animations, Gustave-Roussy offre une prise en charge adaptée à ses jeunes patients.

Dans l'univers des enfants à Gustave-Roussy

À Gustave-Roussy, à Villejuif, un département est entièrement dédié à la prise en charge des enfants et des adolescents atteints d'un cancer. Le leitmotiv : apporter des soins adaptés, incluant soins médicaux et suivi psychologique, et permettre aux patients de garder le contact avec leur vie avant la maladie en leur donnant accès à des activités et à la scolarité.

Dans les allées, la présence de la maladie est discrète. Les murs sont décorés de couleurs joyeuses et, dans les couloirs, les enfants déboulent à toute vitesse au volant de voitures-jouets, dans de grands éclats de rire... Afin de proposer une prise en charge plus adaptée aux soins des enfants et des adolescents, à leurs familles et aux soignants, le département de Cancérologie pédiatrique de Gustave-Roussy vient d'être entièrement rénové. En France, en effet, les patients atteints d'un cancer sont traités dans 30 centres de référence qui proposent une prise en charge adaptée aux enfants en lien avec 17 sites spécifiques. Certains de ces centres, comme celui-ci, ont, en outre, une structure dédiée aux adolescents.

« Le lien familial est au cœur de ce projet. Il est essentiel que les petits malades aient leurs parents mais aussi leur fratrie auprès d'eux », souligne Dominique Valteau-Couanet, responsable du département de Cancérologie de l'enfant et l'adolescent. Ainsi, les parents ne sont jamais loin. Un « hôtel » pour eux a été installé au sein même du service,

ce qui leur permet de dormir sur place quand les conditions de l'hospitalisation de l'enfant le nécessitent. Une salle à manger leur est réservée, pour se retrouver et partager les repas. Les familles qui viennent de loin peuvent aussi être accueillies dans ce que tout le monde ici appelle « la maison Mc Do », financée par la chaîne de restaurants, la maison des parents, située au pied des bâtiments de Gustave-Roussy, offre des appartements de plusieurs chambres, adaptés aux familles plus ou moins nombreuses.

Pour la maman de Fadoua, une jeune fille de 15 ans traitée dans le service, cet accueil est un soulagement. « Nous venons de Casablanca, au Maroc, et ma fille doit subir plusieurs cures chimiothérapiques de 6 à 7 semaines chacune. Je suis rassurée de pouvoir rester auprès d'elle. Ma présence lui fait du bien. » Fadoua, qui doit recevoir une chimiothérapie haute dose, suivie d'une greffe de cellules souches, reste confinée dans une allée du service où les mesures d'hygiène sont plus lourdes que dans le reste du service. Cette unité de transplantation médullaire a reçu un nom poétique : « La Mer ». Ici, toutes les zones du service ont un nom qui fait penser au grand air que les enfants regagneront bientôt : « La Montagne » est dédiée aux adolescents, « La Plaine » à l'accueil des plus petits, de 0 à 12 ans, « Le Village » est l'hôpital de jour.

L'art de s'évader

Camille Park Mercandelli est une artiste plasticienne employée par le département d'Oncologie pédiatrique. Plusieurs jours par semaine, elle anime l'atelier d'arts ►►



1

1. La salle de jeux, avec son animatrice, permet aux plus petits de continuer à faire tout ce que les enfants de leur âge aiment : jouer.

2. Des activités, comme de la sculpture, leur permettent de s'évader de leur quotidien médicalisé.

▶▶ plastiques où les enfants peuvent venir dès 6 ans pour dessiner, peindre, sculpter. « Je ne suis pas thérapeute, je suis là pour faire un lien avec l'extérieur qui ne rappelle pas la maladie : les enfants continuent avec moi une activité qu'ils faisaient peut-être déjà avant d'arriver dans le service, ou la découvrent. Leurs dessins ne tournent pas autour de la maladie, au contraire, ils témoignent surtout d'une envie de s'en éloigner. Récemment une jeune fille a dessiné un oiseau très en colère, c'était une façon d'exprimer ce qu'elle ressentait », raconte la jeune femme. En plus des cours à l'atelier, Camille Park Mercandelli apporte aussi l'art dans les chambres des enfants. Aujourd'hui, elle doit justement se rendre à « La Mer » pour donner un cours à Fadoua. Avant de rentrer dans la chambre, équipée

d'une blouse et d'un masque, elle doit aussi désinfecter les crayons et repasser les feuilles de papier au fer, afin de tuer les bactéries qu'elles pourraient transporter. « Ma fille dessine depuis qu'elle a 3 ans, elle est passionnée. Cette activité lui permet aussi de faire passer le temps, car les journées à attendre sont longues pour elle », admet la maman.

L'école à la carte

Les adolescents sont habituellement plus difficiles à convaincre de participer à des activités. Un espace a été dédié à ces jeunes. Avec ses canapés, sa console de jeu, son babyfoot et ses murs décorés de graphismes qui plaisent aux ados, on l'appelle ici « Le squat ». Emmanuel Jaouen, chargé de projet au sein du service, a eu l'idée d'y proposer, avec sa collègue plasticienne, un atelier baptisé



2

« Le grand détournement », qui mêle dessin, photographie et infographie. Il a aussi réussi à motiver les jeunes pour réaliser un film sur le département d'Oncologie pédiatrique. « Les tablettes, les caméras, les ordinateurs sont des outils qui parlent tout de suite aux ados. On parvient, grâce à ça, à les faire s'évader, à leur faire pousser les murs de l'hôpital. Ils comprennent que la vie continue ici, qu'on peut y apprendre des choses », explique-t-il.

« Il est impensable d'imaginer que la maladie signifie une interruption de la scolarité. Alors l'école vient à l'hôpital. Les enseignants sont, la plupart du temps, en lien avec les écoles où viennent les élèves, afin de suivre le programme et d'éviter la rupture scolaire », complète Dominique Valteau-Couanet. Dans les deux salles de classe, les enfants viennent quand ils veulent et quand leur santé le permet. « Parfois ils restent 10 minutes, parfois plus d'une heure. C'est une école à la carte, on n'oblige à rien et on s'adapte toujours aux envies des enfants. Les situations sont vraiment

“ Il est impensable que la maladie signifie une interruption de la scolarité ”

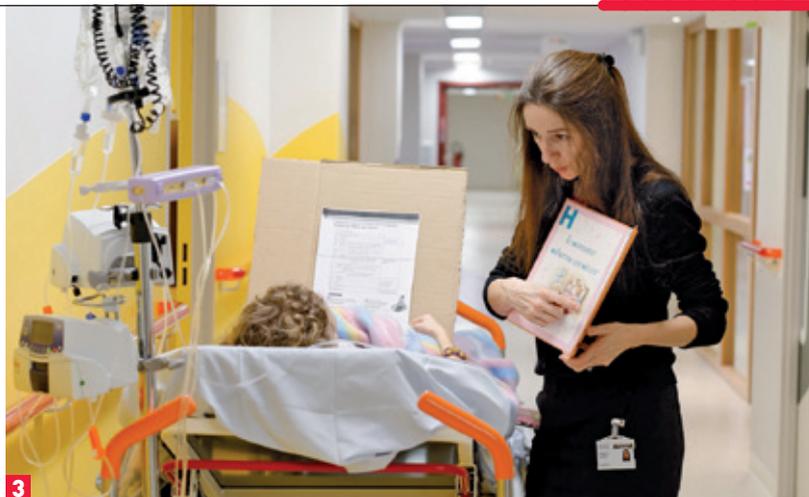
variées : certains vont s'investir à 200 % dans leurs études, d'autres manifestent leur colère en refusant de venir, d'autres encore, notamment parmi les adolescents, font un choix : celui d'interrompre un temps leurs études pour consacrer toute leur énergie à se battre contre la maladie », analysent Isabelle Pautre et Sophie Leborgne, deux des enseignantes des cours du primaire. Pour les collégiens et les lycéens, ce sont des bénévoles de l'association « L'école à l'hôpital » qui viennent assurer les cours. Ici, on peut même passer son Bac et les redoublements sont peu nombreux ! Preuve que cette « école relais » est essentielle.

À l'écoute des patients et des familles

Ces classes sont aussi l'occasion, pour les enseignants, de faire des retours aux médecins sur les changements observés chez les enfants sur le long terme. « Il n'y a pas que les signes visibles de la maladie, comme la chute des cheveux. Il y a aussi tout ce qui touche aux fonctions cognitives, à l'humeur, à la fatigue. Ce sont des indices importants de l'état de santé générale », témoignent les deux enseignantes. Ici, comme dans tout le département, on est donc à l'écoute des jeunes patients. « De nombreuses études ont montré qu'une prise en charge adaptée, tant

Enfin le droit à l'oubli

Dès la fin 2015 au plus tard, les personnes qui ont été atteintes d'un cancer n'auront plus à le préciser dans les questionnaires de santé qui accompagnent la souscription d'une assurance. D'après le protocole signé par les assureurs en mars 2015 et voté par les députés le 10 avril, la traditionnelle question « Avez-vous subi au cours de votre existence un traitement par chimiothérapie ? » sera remplacée par une question bornée dans le temps : passé 5 ans après la fin du protocole thérapeutique pour les enfants (et 15 ans pour les adultes), le droit à l'oubli s'appliquera désormais. « Pour les associations de parents, c'est très important. Ils réclamaient depuis longtemps qu'une maladie développée enfant ne soit pas un poids traîné toute la vie », selon Dominique Valteau-Couanet. « D'un point de vue médical, le problème est plus complexe : ce droit à l'oubli ne doit pas occulter le fait que des problèmes de santé consécutifs à un cancer peuvent survenir à long terme et qu'une surveillance particulière est exigée. L'oubli, s'il doit se faire dans la vie de tous les jours, ne doit pas être médical. »



3

en matière de traitements que d'activités proposées, mais aussi psychologique, est essentielle. Ici, c'est toute la famille qui peut en bénéficier car tout le monde est perturbé par la maladie », précise Dominique Valteau-Couanet. Une attention toute particulière est portée à bien faire comprendre aux enfants le parcours de soins qu'ils vont intégrer. « Pour les tout-petits, nos interlocuteurs principaux restent bien évidemment les parents, mais cela ne veut pas dire qu'on ne parle pas aux enfants, on leur explique les choses avec des mots adaptés à leur âge, mais très vite, ils savent très bien ce que signifient les termes "aplasie" [9] et "chimiothérapie" », reconnaît la responsable. Quant aux adolescents, c'est différent : ils sont les interlocuteurs principaux des médecins. En fonction des choix opérés par la famille, les annonces sont faites avec les parents ou séparément. « Comme beaucoup d'adolescents ici, ma fille est en colère contre sa maladie », témoigne Anne-Marie Rabin,



4

mère d'une jeune fille hospitalisée. « Mais ce lieu est exceptionnel, les soignants font un travail formidable de pédagogie pour faire comprendre aux jeunes pourquoi ils ont besoin de tels ou tels traitements, et les faire adhérer. »

Dans cet univers hétéroclite, où se croisent soins, loisirs et école, une autre animation se prépare. Des rires fusent depuis la salle où opèrent les Blouses Roses, des volontaires qui organisent des activités en tous genres pour les enfants. Elles ont été rejointes par les clowns de l'association Le Rire Médecin qui, costumés de leurs vêtements fluos et

« Le suivi des séquelles est devenu essentiel, »

affublés de leurs gros nez rouges, viennent égayer les allées et les chambres des enfants. Le visage d'une des mamans s'illumine. « C'est la première fois que je vois mon petit garçon oser s'approcher d'un clown et rigoler. »

Une fois guéris, les anciens malades ne sont pas oubliés par le service. « Le suivi des séquelles est devenu essentiel. Depuis 2012, nous proposons à tous nos patients, une fois guéris, de pouvoir faire le point sur le cancer qu'ils ont eu plus jeunes. Ces consultations, menées par un psychologue, un médecin généraliste et un oncopédiatre, sont l'occasion pour les patients de reprendre le dossier de façon approfondie, de mieux comprendre les traitements qu'ils ont reçus. C'est aussi l'opportunité pour les médecins de prodiguer des recommandations de suivi personnalisé, comme des examens à faire régulièrement. On conseillera, par exemple, à une femme enceinte ayant reçu des traitements cardiotoxiques de faire des échographies cardiaques avant et pendant la grossesse », explique Dominique Valteau-Couanet. Il y a aujourd'hui en France 25 000 adultes survivants d'un cancer de l'enfant. Pour eux, une prise en charge adaptée au moment des soins et un suivi prolongé dans les années qui suivent, comme ceux proposés à Gustave-Roussy, est une clé de l'amélioration de la qualité de vie et d'un retour à une existence où la maladie sait se faire oublier. ■

Alice Bomboiy

3. Ici, l'enseignement s'adapte aux enfants et les cours se font parfois dans les couloirs, en attente d'un soin.

4. Des enseignants sont là pour assurer le suivi scolaire des enfants, qui viennent en cours quand ils le veulent et quand leur santé le permet.

5. La guérison ne passe pas que par les traitements et une attention particulière est apportée à la bonne santé psychologique des enfants.

Aplasia

Arrêt du développement. Souvent utilisé pour parler de celui de la moelle osseuse.

www.mrm-villejuif.fr
www.lecolealhopital-idf.org



5

© REPORTAGE PHOTO : FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM