

« Il faut se battre pour dépasser les 80 % de guérison des cancers de l'enfant »

ENTRETIEN - La pédiatre oncologue Véronique Minard-Colin fait le point sur les progrès dans la lutte contre les cancers pédiatriques, qui touchent près de 2 200 enfants par an en France

Septembre est le mois international des cancers de l'enfant. Le point sur l'épidémiologie des tumeurs pédiatriques, leurs origines et les progrès de leur prise en charge, avec la professeure Véronique Minard-Colin, pédiatre oncologue à l'Institut Gustave-Roussy (IGR), à Villejuif (Val-de-Marne).

Que représentent, sur le plan épidémiologique, les cancers de l'enfant ?

Ils forment environ 1 % de l'ensemble des cancers. En France, de 2100 à 2200 enfants et adolescents sont touchés chaque année – soit un enfant sur 500 à 600. Et plus d'un enfant ou adolescent meurt chaque jour d'un cancer, soit environ 500 décès par an. Entre 1 et 15 ans, les cancers sont, derrière les accidents, la deuxième cause de décès.

Quelles sont leurs spécificités ?

Un enfant est un être en plein développement, ses organes et son système immunitaire sont immatures. C'est pourquoi il est plus touché par certains cancers. L'adulte développe beaucoup de carcinomes, qui touchent des tissus tapissant les surfaces externes ou internes du corps (peau, muqueuses). Mais, chez les enfants de 0 à 14 ans, près du quart des cancers sont des tumeurs embryonnaires, qui épargnent le plus souvent les adultes. Les cellules cancéreuses, à la croissance très rapide, ressemblent ici à des cellules embryonnaires. De nombreux tissus peuvent être touchés : système nerveux sympathique (neuroblastome) ou central (médulloblastome), rein (néphroblastome), rétine (rétinoblastome)...

Chez les enfants de 0 à 14 ans, 29 % des cancers sont des leucémies. Dans 80 % des cas, il s'agit de leucémies aiguës lymphoblastiques – l'adulte, lui, fait plus souvent des leucémies myéloïdes. Viennent ensuite les tumeurs du système nerveux central (25 % des cas) et les sarcomes (11 %), des tumeurs qui affectent les tissus de soutien des os, des muscles, du tissu adipeux... Les lymphomes représentent 10 % des cas. Les adolescents de 15 à 17 ans sont plus fréquemment atteints de lymphomes (27 % des cas, dont 85 % de lymphomes de Hodgkin), de tumeurs du système nerveux central (17 %) et de leucémies (16 %). A mesure qu'ils avancent en âge, ils peuvent être atteints de tumeurs de l'adulte.

D'où viennent ces cancers ?

Une cinquantaine de gènes de prédisposition ont été découverts. Au total, près de 10 % des cancers de l'enfant seraient liés à des gènes connus, et de 5 % à 10 % à des gènes encore non identifiés. Il est possible que ce soit une combinaison de ces gènes qui cause la susceptibilité aux cancers. Grâce à ces découvertes, une surveillance très rapprochée de l'enfant, et de sa fratrie, si elle est porteuse de la mutation, est désormais possible, une fois un premier cas déclaré dans une famille. L'enjeu est de détecter le plus précocement possible la survenue d'un cancer, par une batterie d'examen comme l'IRM et bientôt les biopsies liquides (l'analyse de l'ADN tumoral dans le sang), pour instaurer au plus vite un traitement.

La mutation d'un gène de prédisposition suffit-elle à déclencher un cancer ?

Non, très certainement. Il faut en plus, dans la cellule qui va devenir cancéreuse, une combinaison de mutations sur d'autres gènes. Et, très probablement, d'autres facteurs jouent un rôle, comme l'immunité et l'environnement. Depuis 2021, le Danemark réalise le dépistage systématique, chez tous les nouveau-nés, des gènes de prédisposition connus aux cancers. Ce dépistage systématique pose des questions éthiques, mais aussi de rapport bénéfices-coûts, puisque ces mutations sont rares. Cette stratégie n'est pas à l'ordre du jour en France.

Quel est le rôle de l'environnement ?

Plusieurs facteurs de risque sont connus, comme le fait d'avoir été exposé dans l'enfance à des pesticides – c'est le cas des familles d'agriculteurs. Une exposition aux pesticides in utero double ainsi le risque de leucémie de l'enfant. Vivre à moins de 150 mètres d'une route très fréquentée, par ailleurs, augmente ce risque de 30 %.

A contrario, la vaccination des enfants diminue le risque. En favorisant la maturation du



Véronique Minard-Colin, à l'hôpital Gustave-Roussy, à Villejuif (Val-de-Marne), le 15 septembre.

NATHALIE MOHADJER POUR « LE MONDE »

système immunitaire, les vaccins éduquent le système immunitaire à mieux reconnaître et éliminer les cellules cancéreuses. Une étude a montré, par exemple, que, pour le plus fréquent des sarcomes de l'enfant (le rhabdomyosarcome), le risque est multiplié par cinq en cas de vaccination incomplète.

Quels sont les progrès marquants de la prise en charge ?

On guérit aujourd'hui 80 % des cancers de l'enfant. Ce taux varie de 0 % à près de 100 % selon les cancers. Les leucémies, les lymphomes, les tumeurs localisées répondent bien aux traitements. Les tumeurs métastatiques ont un pronostic bien plus réservé, notamment celles du tronc cérébral.

Voyons les principales avancées. Une thérapie cellulaire, les cellules CAR-T, a révolutionné le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (de l'enfant ou du jeune adulte) qui résistent aux autres traitements. Développée depuis une dizaine d'années, elle a été autorisée en 2018 en France.

Le traitement consiste à prélever, dans le sang de chaque patient, ses propres globules blancs, à en extraire les lymphocytes T puis à les modifier génétiquement pour qu'ils fabriquent un « récepteur chimérique de l'antigène » (chimeric antigen receptor, ou CAR). Ce récepteur servira de missile à tête chercheuse : une fois les cellules CAR-T réinjectées au patient, il ciblera une molécule (l'antigène CD19) présente en abondance à la surface des cellules leucémiques. Les cellules CAR-T pourront alors débusquer et éliminer ces cellules cancéreuses.

Quelle est l'efficacité de ces cellules CAR-T ?

De petits patients incurables atteints de leucémies sont en rémission durable. Ce traitement est aussi à l'étude pour certains lymphomes, où il donne des rémissions prolongées dans près de la moitié des cas.

D'ici à une dizaine d'années, cette thérapie devrait devenir un bouleversement. Les cellules CAR-T ne seront plus produites à partir de chaque patient, mais on piochera dans une banque de cellules CAR-T produites à l'avance à partir d'un groupe de donneurs. Pour ne pas être rejetées par le patient, elles subiront un traitement visant à éliminer leur surface les molécules responsables des rejets de greffe. Leur récepteur chimérique, par ailleurs, sera adapté à différents antigènes de tumeurs.

Y a-t-il eu d'autres progrès thérapeutiques récents ?

En France, le profilage moléculaire du génome des cellules tumorales est désormais réalisé pour chaque enfant. Il permet de révéler les anomalies portées par la tumeur, qui pourront être ciblées par de nouveaux traitements. En 2018-2019, une famille de médicaments inhibant le gène NTRK (gène des neurotrophines) ont ainsi été mis sur le marché ou sont en cours d'étude (larotrectinib, entrectinib...). Plus de 90 % des tumeurs qui portent cette anomalie répondent à ces médicaments. Chez des enfants atteints de fibrosarcomes, par exemple, ces traitements peuvent éviter des chirurgies mutilantes. Mais il arrive que des mutations de résistance entraînent des rechutes.

Qu'espère-t-on des immunothérapies médicamenteuses, de type anti-PD1 ?

Au total, moins de 5 % des tumeurs pédiatriques répondent à ces médicaments, contre de 30 % à 40 % des tumeurs de l'adulte. Mais il y a des exceptions notables : dans les lymphomes de Hodgkin réfractaires aux traitements standards, par exemple, ces traitements donnent plus de 80 % de réponses. Autre exemple : dans les neuroblastomes métastatiques, pour lesquels la survie n'était que de 30 %, un médicament (un anti-GD2) porte ce taux à près de 50 %. Dans les lymphomes de Burkitt, par ailleurs, l'ajout à la chimiothérapie standard d'un anti-CD20 (le rituximab) a fait passer le taux de guérison de 85 % à plus de 95 %. Un résultat publié par Gustave-Roussy en 2020 dans la revue *NEJM*.

Qu'en est-il des séquelles à long terme liées à un cancer dans l'enfance ?

Une adulte sur 1000 est actuellement une personne guérie d'un cancer dans l'enfance. Leur suivi à long terme est crucial pour dépister et prendre en charge précocement les complications liées à cette maladie ou à ses traitements. Aujourd'hui, les consultations de suivi à long terme, qui mobilisent plusieurs disciplines de soins et requièrent un temps long de consultation, ne sont pas suffisamment valorisées. La SFCE [Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent] plaide pour la mise en place d'une consultation spécialisée de suivi à long terme à l'hôpital. Selon le type de complications, les patients seraient ensuite orientés vers leur médecin traitant ou un spécialiste. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR FLORENCE ROSTER