

Date : juin 2019

Objet : **Compte rendu de la première réunion du groupe de travail « Développement de l'être humain : génétique, épigénétique et environnement. Pour une meilleure connaissance des cancers pédiatriques » du 20 juin 2019**

Ce groupe de travail est co-piloté par Stéphane Vedrenne (Fédération « Grandir Sans Cancer ») et Jérôme Foucaud (INCa). La composition du groupe est disponible en annexe de ce compte rendu.

Contexte :

En janvier 2019, le ministère de l'Enseignement supérieur de la Recherche et de l'Innovation a confié à l'Institut national du cancer la coordination des travaux de la "Task Force" constituée des collectifs d'associations [Grandir sans cancer](#), [Gravir](#) et [l'Unapeple](#) (Union nationale des associations de parents d'enfants atteints de cancer ou leucémie). La mission de cette "Task Force" est d'élaborer une proposition de plan d'actions pour engager dès 2019 les 5 millions d'euros supplémentaires dédiés à la recherche fondamentale en cancérologie pédiatrie.

Pour une meilleure connaissance des cancers pédiatriques, 3 groupes de travail ont été constitués par la Task Force et répondront en outre à la demande de la Ministre de mettre en place des séminaires interdisciplinaires ([lien site web INCa](#)).

Le présent groupe de travail interdisciplinaire est consacré aux sujets « développement de l'être humain, anomalies génétiques, épigénétiques et environnement ». L'objectif de ce groupe de travail est de proposer une stratégie (programme de recherche et animation) pluriannuelle pour développer notre connaissance des cancers pédiatriques et notamment ceux dont l'origine pourrait être induite par des anomalies génétiques ou épigénétiques au cours du développement de l'être humain. Le rôle de l'environnement/exposome sera également abordé.

Objectifs :

Cette première réunion du groupe de travail avait pour but de réunir les collectifs d'associations, des cliniciens, des institutionnels et des experts chercheurs de différentes disciplines (génétique, épigénétique, développement, environnement, cancérologie pédiatrique) afin d'identifier :

- quelles sont les connaissances actuelles concernant :
 - les anomalies génétiques, les anomalies épigénétiques ;
 - les anomalies consécutives, les anomalies réversibles ;
- les connaissances actuelles concernant le rôle de l'exposome ;
- les connaissances actuelles des stades du développement concernés ;
- quels verrous à lever ;
- quels seraient les moyens pour aller plus loin.

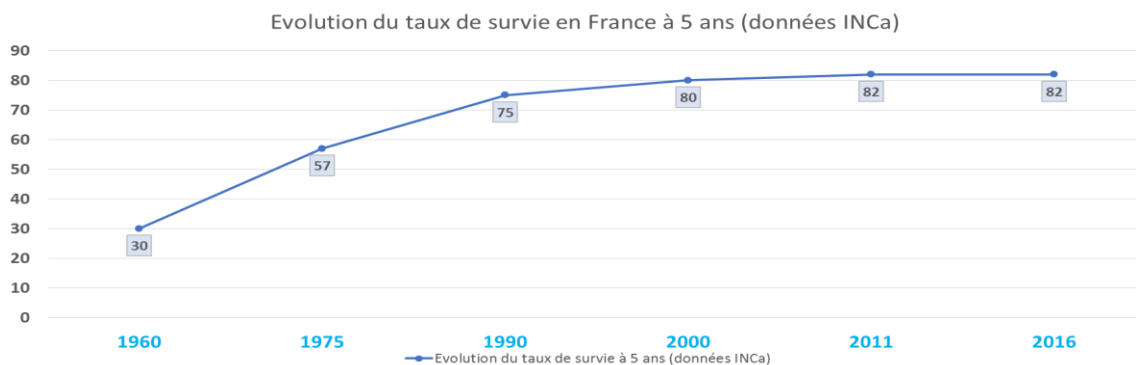
Présentations préalables

- 1- Une présentation du contexte et du cadre a été réalisée en propos liminaire par Natalie Hoog Labouret. Le diaporama est en pièces jointes à la présente.
- 2- Le collectif « Grandir Sans Cancer » représenté par Stéphanie Ville et Vanessa Didriche, accompagnées par Marie Thibaud et Freddy Bonfils du collectif « Stop aux Cancers de nos Enfants » ont proposé des éléments de réflexion sur la thématique de travail. Le collectif souligne :

2.1 Les constats de Grandir Sans Cancer

2.1.1 Données épidémiologiques

chaque année, 2 550 enfants diagnostiqués en France (2450/an en 2000), 30 000 en Europe
500 enfants en décèdent, 6 000 en Europe (= 240 classes d'école) et que c'est la 1ère cause de mortalité par maladie - Taux de survie 5 ans après le diagnostic : 80% en 2000, 82% en 2016 (progrès <3% en 15 ans) ;

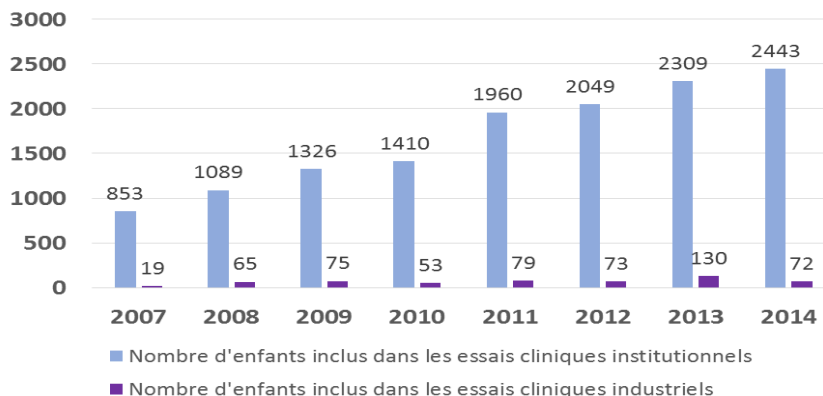


2.1.2 La thérapeutique

De plus en plus d'enfants sont inclus dans des essais cliniques, avec malheureusement beaucoup d'échecs pour les cancers pédiatriques de mauvais pronostic -> + de recherche en amont peut permettre de développer des traitements plus efficaces, mais le délai sera long et incertain. Certains traitements, développés et testés sur des hommes adultes ont permis de réduire le nombre de décès sur certains cancers pédiatriques, en particulier certaines leucémies. Cette stratégie a eu des succès (1960 – 1995) mais elle montre ses limites.

Malgré un triplement du nombre d'essais cliniques institutionnels entre 2007 et 2014, le nombre de décès d'enfants ne recule presque plus.

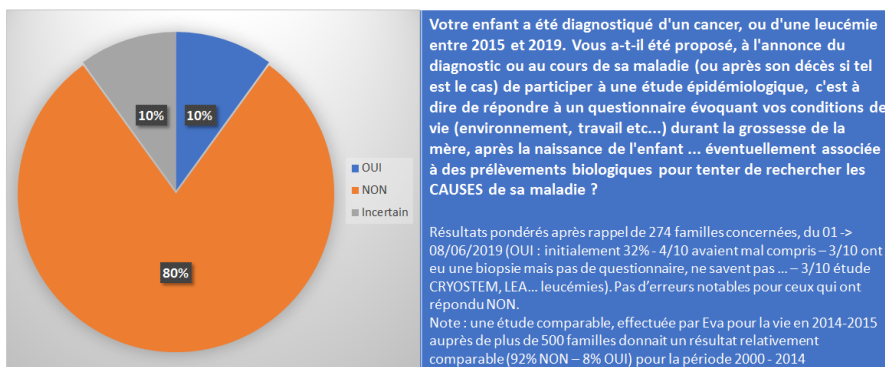
Evolution du nombre d'enfants inclus dans les essais cliniques depuis 2007



2.1.3 Les facteurs de risques :

- Pesticides et autres perturbateurs endocriniens, dans l'air, dans l'eau (nappes phréatiques, robinets)
- Composés organiques volatiles
- Champs Electro Magnétiques
- Hydrocarbures (produits chimiques, produits polluants utilisés en usine, délestage de kérosène)
- Rayonnements et Radon
- Amiante
- Benzène
- L'effet cocktail, cette superposition de facteurs de risques, qui conjugués ensemble, sont d'autant plus dangereux pour la santé.

Il est souligné que très peu d'enfants / familles répondent à des études épidémiologiques complètes. Pourtant, selon les pays disposant de données anciennes, l'augmentation des tumeurs solides depuis les années 1980 est établie. L'évolution de l'incidence s'élève à +1 à 2%/an -> une recherche des causes pour chaque patient pourrait permettre de détecter des facteurs de risques (génétiques, environnementaux...) au cas par cas, de sensibiliser familles + politiques et in-fine, de réduire le nombre d'enfants diagnostiqués.



Les attentes des parents : sauver leur enfant + réduire les séquelles + COMPRENDRE pourquoi, en particulier lorsqu'il existe des fratries (parfois, plusieurs cancers dans une même famille)

2.2 Propositions de Grandir Sans Cancer

La stratégie vise à intervenir d'une façon globale et individualisée à la fois pour mieux comprendre les CAUSES des cancers de l'enfant. Le groupe de travail « génétique-épigénétique-développement-environnement- cancérologie pédiatrique » doit permettre de définir l'origine des cancers pédiatriques et découler sur un appel à projet global, le moins cloisonné possible, adapté à chaque famille, mais aussi sur des actions plus larges, concrètes pour les familles.

2.2.1 Les objectifs

- associer chercheurs (oncologie pédiatrique et développement), épidémiologistes, médecins mais aussi familles et décideurs politiques dans une grande étude épidémiologique (sur 3 à 5 ans) en ne se limitant pas à des statistiques globales (qui peuvent cacher de grandes disparités) ;
- favoriser la prévention et la détection précoce.
- informer les associations, les familles et les pouvoirs publics, en s'appuyant sur cette étude d'envergure ;
- appliquer le principe de précaution par la loi (tel que ce fut fait : PPL n°1069 protégeant la population des pesticides par l'instauration d'une zone tampon) ;
- intervenir rapidement sans attendre un consensus unanime de l'ensemble des scientifiques.
- veiller à l'indépendance financière des chercheurs ;
- être en lien avec les autres pays quant aux avancées de leurs recherches et investigations sur les causes environnementales. Travailler avec les chercheurs et scientifiques internationaux, CIRC-OMS ;

- réfléchir sur les normes actuelles de la France, en ce qui concerne les facteurs de risques environnementaux, au regard des recommandations de l'OMS et des avancées des recherches scientifiques.

2.2.2 Les moyens à mettre en place pour atteindre ces objectifs :

- que chaque enfant déclarant un cancer puisse être répertorié rapidement, sans attendre les données du registre ;
- que sur une durée de 3 à 5 ans, l'ensemble des parents d'enfants & adolescents atteints de cancers soient invités à remplir un questionnaire détaillé (avec l'accord des parents), préalablement construit et élaboré par des chercheurs, scientifiques et associations, et renseignés par les ARCs ;
- que pour chacun des enfants de ces services d'oncologie pédiatriques, dès le diagnostic, leur soit proposé des examens biologiques tels qu'analyses de cheveux, exome ainsi que des examens plus poussés en laboratoire tels que des biopsie de tumeurs (RNAseq) visant à détecter le maximum de facteurs de risques génétiques et environnementaux, avec une liste précise de polluants, toxiques, ..., à dépister ;
- que le même type de prélèvements soit proposé aux mamans de nourrissons diagnostiqués pour un cancer ;
- que des prélèvements/ analyses sur site, dans les principaux lieux de vies des enfants atteints d'un cancer, soient effectués, puis recoupés avec d'autres cas de cancers pédiatriques (avec un zoning très précis) ;
- qu'une cartographie locale, départementale et nationale, en temps réel, puisse être créée, accessible aux chercheurs, associations et parlementaires ;
- que des postes d'Attachés de Recherches Cliniques (ARC), soient créés et financés dans les services d'oncologie pédiatrique. Ils sont destinés à faire la liaison entre les scientifiques et les médecins oncologues pour ces enquêtes épidémiologiques auprès des enfants et des familles. Ces ARCs, pourraient être mutualisés par différentes approches (neuro/ autisme...).

Potentiellement, ce sont 7500 à 12500 enfants et adolescents (sur 3 à 5 ans) qui pourraient participer à une étude d'ampleur, et ainsi permettre de consolider les théories environnementales régulièrement évoquées.

L'objectif final est d'ordre pratique : dans le cas des causes environnementales, en lien avec les équipes de recherche, les institutions et ministères concernés pourraient prendre des mesures concrètes, par décret, voire amendement ou lois, au regard du principe de précaution qui doit devenir une priorité pour la sécurité des enfants et des citoyen-ne-s en général (notamment les femmes enceintes), tout en permettant à la science d'approfondir ses connaissances.

2. Une liste de questions avait été adressée aux membres du groupe en préalable. La synthèse des réponses a été colligée dans un diaporama qui a été présenté par Jérôme Foucaud. Celui-ci est en pièce jointe.

Éléments de discussion :

- Le groupe de travail souligne qu'il y a aujourd'hui un fort besoin d'amélioration de la structuration de la cancérologie pédiatrique : améliorer le lien entre les soins, la recherche fondamentale, la recherche en santé publique, la recherche interventionnelle, les sciences humaines et sociales et que cette structuration soit visible et accessible par tous.
- La question centrale est pourquoi un enfant a développé un cancer ? Pour y répondre, les chercheurs soulignent développer la compréhension des mécanismes biologiques fondamentaux sans lesquels les études épidémiologiques ne pourront montrer uniquement des liens statistiques avec des facteurs de risque sans pouvoir identifier de causalité. La mise en commun d'expertise différentes et de disciplines qui ne font pas de recherche ensemble, devrait faire émerger de nouveaux programmes de recherche. Les chercheurs ont soulevé un certain nombre de verrous.

- Autre question centrale : Répertoire TOUS les cas de cancers pédiatriques en France, au travers d'un questionnaire détaillé adressé aux parents et au travers d'exams biologiques, effectués dès le diagnostic (voir détail de la proposition Grandir Sans Cancer en page 8 de sa présentation). Cela n'existe pas aujourd'hui ou est initié dans certaines régions et de manière aléatoire.
- Il est aussi souligné que le sujet de l'environnement, des facteurs de risques environnementaux, n'est pas assez évoqué. Il conviendrait d'inviter des experts lors de la prochaine réunion de travail. Car c'est un facteur essentiel à prendre en compte quand on traite du sujet de l'épidémiologie.

Parmi les verrous, le groupe a relevé :

- les délais pour les études épidémiologiques notamment par les registres des cancers liés au faible nombre de cas;
- en France les blood spot prélevés à la naissance en France ne sont pas accessibles ;
- les échantillons sont de faible quantité ;
- les études toxicologiques portent principalement sur l'adulte et dans une moindre mesure sur l'enfant ou pendant la période de grossesse; la question des expositions pré-conceptionnelles du père et son âge à la conception ;
- la détection des expositions génotoxiques avec la présence de signatures mutationnelles particulières est un domaine nouveau évalué chez les adultes et peu chez l'enfant ;
- l'identification de la cellule initiatrice du cancer reste à identifier. Il apparaît que la fenêtre temporelle au cours du développement durant laquelle une mutation conduit à un cancer pédiatrique est très courte et précise ;
- les modèles expérimentaux disponibles ne reflètent pas suffisamment la diversité moléculaire des tumeurs pédiatriques et ne récapitulent pas complètement la progression et les propriétés de ces cancers ;
- le besoin de caractériser au niveau cellulaire et moléculaire l'embryon humain normal pour ensuite comprendre le développement anormal est crucial, or les connaissances relatives au développement normal de l'embryon humain, à l'échelle cellulaire et moléculaire, restent limitées et les facteurs extrinsèques susceptibles d'impacter le développement normal sont également méconnus ;

Les échanges ont montré que les verrous portent sur des questions de sciences, mais concernent aussi le cadre réglementaire et juridique de recherche en France ou encore sur son organisation, de même que celles des files actives de jeunes patients. Parmi les problématiques soulevées, certaines seront notamment abordées dans les autres groupes de travail « partage de données », « immunologie, modèles et mathématiques ».

Pour avancer plusieurs types d'actions sont à mettre en œuvre pour poursuivre ce premier échange :

- Mise en place de groupes de travail pour définir les mesures à prendre et les actions à réaliser pour répondre aux questions du groupe de travail.
- Ouvrir la réflexion à un plus grand nombre dans le cadre d'un séminaire interdisciplinaire ouverts aux différentes parties prenantes (associations de patients, chercheurs, institutions...) avec présentation des chercheurs pour faire point sur l'état des connaissances :
 - quelles connaissances sur cancer pédiatriques et facteurs environnementaux ?
 - quelles sont les connaissances actuelles relatives au développement normal ?
 - les modifications épigénétiques liées à des cancers pédiatriques ;
 - les modifications génétiques liées à des cancers pédiatriques ;
 - quelles étapes du développement sont sensibles aux événements génétiques et épigénétiques ;
 - les nouveaux outils pour répondre à cette recherche.
- D'ici le mois de septembre mise en place de sous-groupes sur les différentes thématiques :
 - état des lieux des connaissances
 - état des lieux des programmes et recherches existant sur le sujet en France et Europe

- faire un état des lieux des programmes de recherche axés sur « environnement et cancer » et « environnement et cancers pédiatriques » et un état des lieux de l'ensemble des questionnaires existants.

Annexe : liste des membres du groupe de travail « Développement de l'être humain : génétique, épigénétique et environnement. Pour une meilleure connaissance des cancers pédiatriques »

**Personnes
présentes :**

Nancy ABOU ZEID (Fondation ARC), Muriel ALTABEF (ITMO Cancer), Jeanne AMIEL (INSERM), Freddy BONFILS (Collectif « Stop aux Cancers de nos Enfants », invité par la fédération « Grandir Sans Cancer »), Franck BOURDEAUT (Institut Curie), Hélène CAVE (Robert Debré), Christine CHOMIENNE (INCa), Jacqueline CLAVEL (INSERM), Vanessa DIDRICHE (Fédération « Grandir Sans Cancer »), Alain EYCHENNE (Curie), Beatrice FERVERS (Centre Léon Berard), Jérôme FOUCAUD (INCa), Thierry GALLI (INSERM), Natalie HOOG LABOURET (INCa), Éric LETOUZE (CRC), Cédric MAURANGE (IBDM), Celio POUPONNOT (Institut Curie), Anna RAVIX (Grandir sans cancer), Fernando RODRIGUES (Diderot) , Tristan ROUE (INCa), Fatima SMAGULOVA (INSERM), Hedi SOUSSI (INCa), Michèle SOUYRI (INSERM), Marie THIBAUD (Collectif « Stop aux Cancers de nos Enfants », invitée par la fédération « Grandir Sans Cancer »), Stéphanie VILLE (Fédération « Grandir Sans Cancer »)

**Personnes
excusées :**

CASTELLANI Valérie (CNRS), Delphine FERRIER (Fondation ARC), Bernard JEGOU (INSERM), Iris PAUPORTE (LNCC), François SPITZ (Institut Pasteur), Stéphane VEDRENNE (Fédération « Grandir Sans Cancer »)
