



Leucémies aiguës de l'enfant : interactions gène-environnement

Interactions gène-environnement et leucémies aiguës de l'enfant : analyse de l'enquête ESTELLE

Jacqueline CLAVEL et Jérémie RUDANT

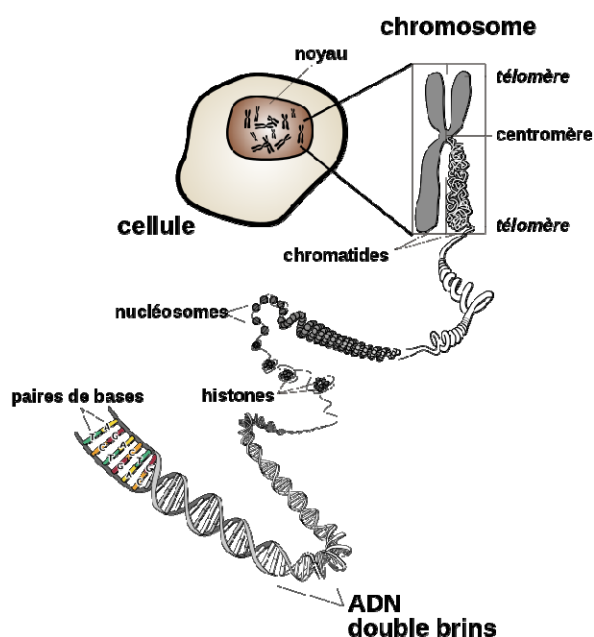
Mots-clés : enfant, interactions gène-environnement, leucémies aiguës, lymphocytes, polymorphismes, prédisposition

La leucémie est un cancer qui atteint les cellules souches sanguines. Dans des conditions normales, ces cellules évoluent pour donner naissance à des globules blancs ou des globules rouges. En cas de leucémie, les cellules souches ont un comportement anormal, qui se traduit par un envahissement de la moelle osseuse puis du sang par des cellules non fonctionnelles. La fréquence des leucémies est relativement faible mais, chez l'enfant, c'est le type de cancer le plus fréquent. Elle survient généralement avant l'âge de 5 ans, et représente 29% des cancers en pédiatrie⁷³. Son incidence est un peu plus élevée chez le garçon que chez la fille (avec un *sex ratio* de 1,2). Ce projet traite de la leucémie aiguë, qui est la plus fréquente. En France elle concerne 470 nouveaux cas par an.

On pense que le développement de la maladie est multi-étapes. Depuis vingt ans, les preuves d'une initiation prénatale des leucémies aiguës de l'enfant se sont accumulées. Ainsi, des jumeaux monozygotes⁷⁴, atteints de cette leucémie, se sont avérés être porteurs d'un même clone leucémique, originaire d'une seule cellule, transmis de l'un à l'autre à travers le placenta. Des cellules pré-leucémiques seraient aussi présentes chez environ 1% des nouveau-nés alors qu'un enfant sur 1.500 sera atteint de leucémie aiguë avant ses 15 ans. Ce qui suggère qu'un deuxième événement serait nécessaire pour mener à l'apparition d'une cellule leucémique.

Les facteurs de risques identifiés

Les facteurs qui induisent la formation d'une cellule leucémique sont vraisemblablement multiples. Très peu d'entre eux sont établis comme facteurs de risque certains.



*La structure et la localisation d'un chromosome
(Source : Wiki Commons)*

Des facteurs génétiques :

On a constaté par exemple que certaines anomalies génétiques, comme la trisomie 21, prédisposent à la

Inserm U1018, CESP Équipe d'Épidémiologie Environnementale des Cancers, Villejuif

⁷³ InVS, *Incidence des cancers de l'enfant en France : données des registres pédiatriques nationaux, 2000-2004* (BEH 49-50/28 décembre 2010). http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=86

⁷⁴ Issus du même ovule fécondé.

maladie ; elle multiplie par 50 environ le risque de leucémie aiguë myéloblastique⁷⁵ et par 10 environ le risque de leucémie aiguë lymphoblastique. Les facteurs non génétiques établis sont très peu nombreux. Outre la trisomie 21, d'autres anomalies génétiques semblent jouer un rôle dans le risque de développer une leucémie aiguë. Grâce aux études d'associations pangénomiques, il a été possible d'établir que certains polymorphismes⁷⁶ sont liés à un risque accru de leucémie aiguë. Par exemple :

- Les anomalies du gène Ikaros (IKZF1) ne lui permettraient pas de jouer son rôle de différenciation des cellules (lymphocytes) et pourraient entraîner une dérégulation du mécanisme ;
- Le gène ARID5B est aussi associé à la leucémie aiguë lymphoblastique. Impliqué dans la différenciation de la lignée lymphoïde, il semble avoir un rôle dans la défense immunitaire.

Si ces différentes anomalies sont associées aux leucémies aiguës de l'enfant, le rôle exact de chaque gène demeure inconnu : comment modulent-ils le risque de développer de telles maladies ?

“ *Comment les gènes modulent-ils, chez l'enfant, le risque de développer des leucémies aiguës ?* ”

Des facteurs environnementaux

L'exposition aux radiations à forte dose *in utero* ou dans l'enfance (essentiellement dans le cadre de radiothérapies) ou à des chimiothérapies anticancéreuses ont été associées à l'augmentation du nombre de leucémies aiguës. De même, la littérature évoque de façon répétée un rôle de l'exposition domestique aux pesticides dans les leucémies de l'enfant, sans qu'un pesticide en particulier n'ait pu

être incriminé. Plusieurs études évoquent également un rôle des expositions au trafic automobile ou aux stations-service, sources environnementales de benzène (facteur de risque de leucémie établi à forte dose chez l'adulte et classé cancérigène certain par le CIRC⁷⁷). Parmi les autres substances incriminées, susceptibles d'augmenter le risque de leucémie, figurent aussi les rayonnements ionisants naturels (ex. radon...) ou des radiations ionisantes à faible dose d'origine médicale. Le rôle du tabagisme parental a été beaucoup étudié ; le tabagisme paternel préconceptionnel est associé positivement aux leucémies ou lymphomes de l'enfant, suggérant des modifications génétiques des spermatozoïdes transmissibles à l'enfant.

Le projet de recherche : IGE-ESTELLE

La découverte récente des polymorphismes liés au risque de leucémies aiguës de l'enfant modifie profondément le champ de la recherche sur les causes de ces maladies. Certains des facteurs de risque environnementaux suspectés pourraient modifier l'effet de ces gènes, par exemple en modulant leur expression, et inversement, ces gènes pourraient influencer sur l'effet de ces facteurs environnementaux au niveau de l'organisme. C'est cette question que traite le projet IGE-ESTELLE.

Le projet utilise les données issues de deux études précédentes :

- ESTELLE, enquête cas-témoins nationale réalisée en 2010-2012, incluant 748 cas de leucémies aiguës et 1.421 témoins. Parmi eux : 535 trios cas complets (père, mère, enfant) ont eu un prélèvement d'ADN.
- ESCALE : 589 cas de leucémies aiguës, 570 témoins et 324 trios cas complets génotypés.

L'objectif est d'étudier le rôle des facteurs environnementaux et infectieux ainsi que des interactions gène-environnement dans les leucémies de l'enfant. Le projet approfondira les hypothèses

⁷⁵ On distingue deux grands types de leucémies aiguës selon la nature des cellules infectées : myéloblastique (cellules immatures qui prennent naissance dans la moelle osseuse, c'est-à-dire dans la lignée myéloïde) et lymphoblastique (multiplication des lymphocytes défectueux).

⁷⁶ Variations entre individus dans la séquence des gènes.

⁷⁷ Centre international de recherche sur le cancer.

précitées en termes de facteurs de risques environnementaux et infectieux et approfondira l'étude des interactions entre ces facteurs et les gènes Ikaros (IKZF1) et ARID5B. Puis, l'étude sera étendue à d'autres effets combinés impliquant d'autres gènes, identifiés dans les études d'associations pangénomiques plus récentes.

L'équipe :

Jacqueline Clavel

Inserm U1018, CESP Équipe d'Épidémiologie Environnementale des Cancers, Villejuif

Emmanuelle Genin

Inserm U1078, Génétique, Génomique Fonctionnelle et Biotechnologies, Brest

Durée : 27 mois

Financement Itmo Cancer : 170.745 K€

Contacts : jacqueline.clavel@inserm.fr