

ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS DE L'ENFANT, UNE ÉTUDE MONOCENTRIQUE (1985-2016)

JANKOWSKI M (1), DRESSE MF (2), FORGET P (2), PIETTE C (2), FLORKIN B (2), HOYOUX C (2)

RÉSUMÉ : Le cancer est la deuxième cause de décès chez les enfants de 5 à 14 ans, après les accidents. Nous avons réalisé une étude sur l'épidémiologie des cancers de l'enfant au sein du service universitaire d'oncologie pédiatrique du CHU-CHR de Liège. Nous avons étudié une cohorte de 662 patients, âgés de 0 à 17 ans, dont le diagnostic de tumeur maligne a été posé entre 1985 et 2016. Le nombre de nouveaux cas, la proportion des différents cancers, le sex ratio, l'âge au diagnostic et la survie à 5 et 10 ans ont été les facteurs épidémiologiques étudiés. Nous avons pu démontrer une augmentation du nombre de nouveaux diagnostics par an. Plus de 40 % des cancers de l'enfant surviennent avant l'âge de 5 ans. Les néoplasies les plus fréquentes sont les leucémies, les tumeurs du système nerveux central et les lymphomes. Cette répartition est néanmoins influencée par l'âge. Toutes tumeurs malignes confondues, nous avons observé une proportion légèrement plus grande de garçons atteints que de filles. La survie globale à 5 ans s'élève à 80,2 %. Elle varie cependant selon le type de tumeur de 59,3 % pour les tumeurs malignes des tissus mous jusqu'à 100 % pour les hépatoblastomes.

MOTS-CLÉS : Cancer - Pédiatrie - Épidémiologie - Survie

EPIDEMIOLOGY OF CHILDHOOD CANCER, A SINGLE-CENTER STUDY (1985-2016)

SUMMARY : Cancer is the second leading cause of death among children aged 5 to 14, after accidents. We conducted a study on the epidemiology of childhood cancer in the university pediatric oncology department of the CHU-CHR in Liège, Belgium. We studied a cohort of 662 patients between the ages of 0 and 17 whose malignancy diagnosis was made between 1985 and 2016. The analyses were performed retrospectively using medical files. The number of new cases, the proportion of different cancers, sex ratio, age at diagnosis and survival at 5 and 10 years were the epidemiological factors studied. We have been able to show an increase in the number of new diagnoses per year. More than 40 % of childhood cancers occur before the age of five. The most common neoplasias are leukemias, tumors of the central nervous system and lymphomas. This distribution is influenced by age. All malignant tumors combined, we observed a slightly larger proportion of affected boys than girls. Overall survival at 5 years reaches 80.2 %. However, it varies according to the type of tumour from 59.3 % for malignant soft tissue tumors up to 100 % for hepatoblastomas.

KEYWORDS : Cancer - Pediatrics - Epidemiology - Survival

INTRODUCTION

Le cancer est la deuxième cause de décès chez les enfants de 5 à 14 ans, après les accidents (1). Nous avons étudié les cas de cancers pédiatriques suivis au CHU-CHR de Liège, dont le diagnostic a été posé entre 1985 et 2016. Dans cet article, nous décrivons les données épidémiologiques d'une cohorte de 662 enfants.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons sélectionné tous les patients suivis dans le service universitaire d'oncologie pédiatrique du CHU-CHR de Liège dont le diagnostic de tumeur maligne a été posé entre 1985 et 2016. Nous avons donc exclu les tératomes, hémangiomes, histiocytoses et ganglioneurones ainsi que les rétinoblastomes dont la prise en charge, en Belgique, est centralisée à l'UCL. La cohorte a été établie à 662 enfants, âgés de 0 à 17 ans lors du diagnostic. Les données ont

été recueillies de manière rétrospective, par analyse des dossiers médicaux conservés par l'hôpital. Les tumeurs ont été classées selon la classification internationale des cancers de l'enfance (CICE) (2). Les données analysées sont : la proportion des différentes tumeurs, le sex-ratio, l'âge au diagnostic, la survie à 5 et 10 ans ainsi que le nombre de nouveaux cas par an. Plusieurs limitations se sont présentées en cours d'étude : vingt patients ont arrêté leur suivi ou l'ont prolongé dans un autre centre pour des raisons de déménagement ; chez 124 enfants, le diagnostic a été posé il y a moins de 5 ans et chez 294 enfants, il a été posé il y a moins de 10 ans. Chez ces enfants, nous n'avons donc pas pu analyser les survies à 5 et 10 ans.

RÉSULTATS

En étudiant le nombre de nouveaux diagnostics par année, nous avons objectivé une augmentation de 0,75 cas par an au cours de la période observée (Figure 1).

Au sein de la cohorte de 662 enfants, on retrouve 297 filles et 364 garçons, soit un sex ratio de 1,2 garçon pour 1 fille (Tableau I).

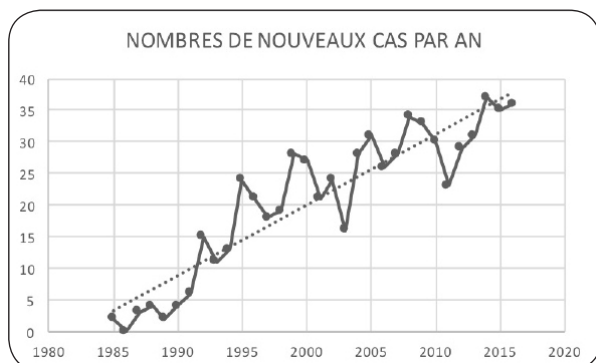
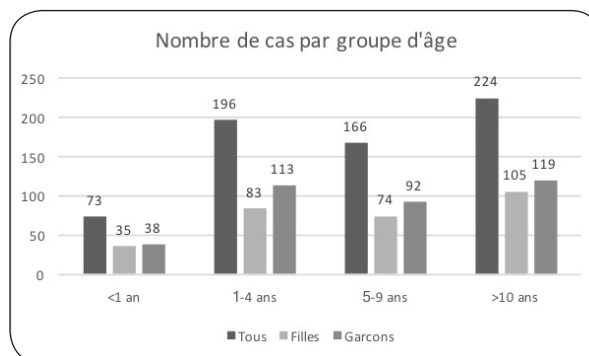
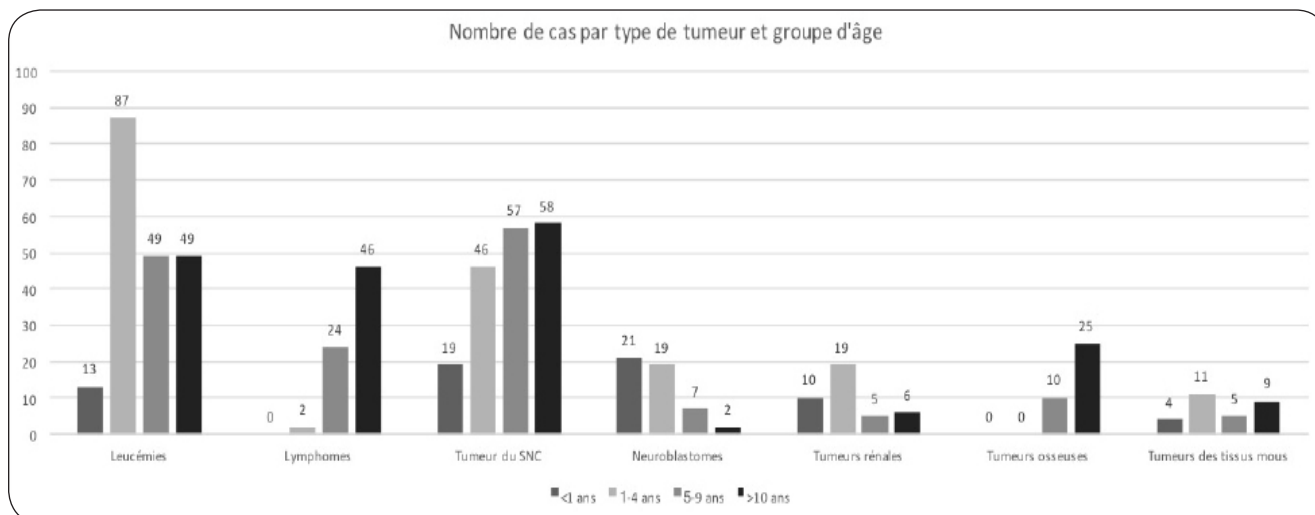
L'âge moyen au diagnostic est de 7,2 ans.

(1) Assistante, Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service d'Hémo-Oncopédiatrie, CHU Liège, Belgique.

Tableau I. Proportion, sex ratio, âge moyen au diagnostic et survie à 5 ans selon la classification internationale des cancers de l'enfant (CICE).

TYPE DE TUMEUR	NOMBRE DE CAS	PROPORTION (%)	SEX RATIO (H/F)	ÂGE MOYEN AU DIAGNOSTIC (ANNÉES)	SURVIE À 5 ANS (%)
Tous	662	100	1,2	7,2	80,2
Leucémies	198	29,9	1,3	6,3	83,1
Leucémies lymphoblastiques aiguës	152	23,0	1,3	6,1	87,7
Leucémies myéloïdes aiguës	30	4,5	1,1	6,8	59,1
Leucémies myéloïdes chroniques	2	0,3	1,0	14,4	100
Syndromes myélodysplasiques	9	1,4	2	5,5	71,4
Autres	5	0,8	1,5	5,0	80
Lymphomes	72	10,9	1,8	11,3	91,8
Lymphomes de Hodgkin	38	5,7	1	13	100
Lymphomes non-Hodgkinien (excepté le lymphome de Burkitt)	21	3,2	2,5	10,5	72,2
Lymphomes de Burkitt	13	2	12	7,8	100
Tumeurs du système nerveux central	182	27,5	1	7,4	65,9
Ependymomes et tumeurs des plexus choroïdes	22	3,3	1,2	4,6	56,3
Astrocytomes	46	6,9	1,3	6,8	85,3
Tumeurs embryonnaires	31	4,7	0,9	8,8	71,4
Autres gliomes	51	7,7	1	7,8	48,5
Autres tumeurs	19	2,9	0,7	8,9	88,9
Tumeurs non spécifiées	13	2	0,9	6,5	33,3
Neuroblastomes	49	7,4	1,2	2,4	86,8
Tumeurs rénales	40	6	1,2	4	94,1
Néphroblastomes	35	5,3	1,3	4,1	93,1
Autres	5	0,8	0,7	2,8	100
Hépatoblastomes	7	1,1	1,3	1,1	100
Tumeurs osseuses	35	5,3	1,9	12,1	79,3
Ostéosarcomes	15	2,3	2	12,5	69,2
Sarcome d'Ewing	17	2,6	1,4	11,6	81,3
Autres	3	0,5	2	12,8	100
Tumeurs des tissus mous	29	4,4	1,2	6,3	59,3
Rhabdomyosarcomes	22	3,3	1,2	6,1	65
Fibrosarcomes, neurofibrosarcomes	1	0,2	1	13,6	0
Autres	6	0,9	1	5,9	50
Tumeurs germinales	25	3,8	0,6	9,1	89,5
Tumeurs germinales intracérébrales	10	1,5	2,3	12	85,7
Tumeurs germinales extra-gonadiques et extracérébrales	6	0,9	0,2	1,2	80
Tumeurs germinales gonadiques	7	1,1	0,2	11,7	100
Autres tumeurs	2	0,3	1	12,8	100
Tumeurs épithéliales	24	3,6	1,7	10,9	93,8
Carcinomes de la corticosurrénale	1	0,2	1	1,4	100
Carcinomes thyroïdiens	6	0,9	5	11	100
Carcinomes naso-pharyngés	5	0,8	4	12,1	100
Mélanomes	3	0,5	1	4,5	100
Autres	9	1,4	0,5	12,6	75
Autres tumeurs et tumeurs non spécifiées	1	0,2	1	12,9	1

Figure 1. Nombre de nouveaux cas par an.**Figure 2. Nombre de cas par groupe d'âge.****Figure 3. Nombre de cas par type de tumeur et groupe d'âge.**

La durée moyenne du suivi est de 10 ans, avec un minimum de 1 jour et un maximum de 32 ans.

La leucémie est la néoplasie la plus fréquente chez les enfants, avec une proportion de 29,9 %. On retrouve ensuite les tumeurs du système nerveux central (SNC) (27,5 %) et les lymphomes (10,9 %). Ensuite, viennent les neuroblastomes (7,4 %), les tumeurs rénales (6 %), les tumeurs osseuses (5,3 %), les tumeurs malignes des tissus mous (4,4 %), les tumeurs germinales malignes (3,8 %) et les tumeurs épithéliales (3,6 %). Les néoplasies les moins fréquentes chez l'enfant sont les hépatoblastomes (1,1 %) et, enfin, les tumeurs non spécifiées et autres tumeurs inclassables (0,2 %) qui correspondent, dans notre étude, à une seule tumeur de Franz du pancréas.

Le sex ratio est légèrement supérieur à 1 garçon pour 1 fille dans la plupart des cancers pédiatriques. Citons néanmoins comme exceptions les médulloblastomes pour lesquels les

filles sont légèrement plus touchées (sex ratio = 0,9) et les lymphomes de Burkitt qui atteignent les garçons de manière bien plus importante (sex ratio = 12).

Environ 40 % des cancers pédiatriques de notre étude surviennent chez l'enfant de moins de 5 ans et 11 % chez l'enfant de moins de 1 an (Figure 2). Chez les patients de moins de 1 an, les neuroblastomes sont les cancers les plus fréquents, suivis par les tumeurs du système nerveux central, les leucémies et les tumeurs rénales (Figure 3). On ne retrouve pas de tumeur épithéliale, de lymphome ni de tumeur osseuse chez ces enfants.

Chez les patients de 1 à 5 ans, on observe une prédominance de leucémies, suivies par les tumeurs du SNC et les tumeurs embryonnaires du système nerveux sympathique (neuroblastomes) et du rein (néphroblastomes). Les tumeurs osseuses ne sont pas représentées dans cette population tandis que les lymphomes et les tumeurs épithéliales sont rares.

Dans la cohorte des 5 à 9 ans, ce sont les tumeurs du SNC, les leucémies et les lymphomes (non hodgkiniens) qui sont les néoplasies les plus fréquentes. Les tumeurs osseuses commencent à apparaître dans cette tranche d'âge, les tumeurs embryonnaires étant plus rares. Nous n'avons pas rencontré d'hépatoblastome chez les plus de 5 ans.

Chez les pré-adolescents et adolescents, c'est-à-dire les plus de 10 ans, les tumeurs du SNC, les leucémies et les lymphomes constituent la majorité des cancers. Les tumeurs osseuses prennent également une part importante. Dans notre série, 6 patients âgés de plus de 10 ans ont présenté un néphroblastome.

La survie à 5 ans, toutes tumeurs confondues, s'élève à 80,2 %. Les leucémies ont une survie globale à 5 ans de 83,1 % avec une survie de 87,7 % pour les leucémies lymphoblastiques aiguës qui correspondent à 77 % des leucémies ainsi qu'une survie de 59,1 % pour les leucémies myéloïdes aiguës qui comptent pour 15 % des leucémies. Concernant les tumeurs du SNC, la survie globale s'élève à 65,9 %. Elle varie, cependant, de manière importante selon le type de tumeur. Les astrocytomes de bas grade ont une survie de 85,3 %; la survie à 5 ans des tumeurs embryonnaires (incluant les médulloblastomes) se situe à 71,4 %; la catégorie des «autres tumeurs intracérébrales» qui, selon la classification internationale, regroupe principalement les craniopharyngiomes, les pinéalo-blastomes et les méningiomes, a une survie de 88,9 %. A l'opposé, les tumeurs gliales, autres que les astrocytomes de bas grade, ont des survies de 49,5 %. Il est, néanmoins, nécessaire de préciser que ce dernier groupe de la CICE réunit les glioblastomes, les gliomes des voies optiques, les gliomes du tronc cérébral, mais également quelques lésions gliales de grade indéterminé. Enfin, les épendymomes et les tumeurs des plexus choroïdes ont, ensemble, une survie de 56,3 % à 5 ans. La survie des lymphomes est de 91,8 % : elle s'élève à 100 % pour les lymphomes de Hodgkin et les lymphomes de Burkitt tandis qu'elle se situe à 72,2 % pour les lymphomes non-Hodgkinien non-Burkitt. Les neuroblastomes ont, globalement, une survie de 86,8 %. Les tumeurs osseuses ont une survie à 5 ans de 79,3 %, plus élevée pour les sarcomes d'Ewing (81,3 %) que pour les ostéosarcomes (62,9 %). La survie à 5 ans des tumeurs malignes des tissus mous (TMTM) est la plus faible, soit 59,3 %. Elle s'élève, néanmoins, à 65 % pour les TMTM les plus fréquentes chez l'enfant, les rhabdomyosarcomes. Les pourcentages de survie des tumeurs rénales, des tumeurs germinales malignes et des hépato-

blastomes sont, respectivement, de 94,1 %, 89,5 % et 100 %.

Nous avons également étudié la survie de notre cohorte selon l'âge. Ce sont les bébés de moins de 1 an (n=73) qui ont la survie la plus faible, avec un taux de 70,4 %. La survie est de 80,9 % pour les enfants de 1 à 4 ans (n=196), de 82 % chez les patients âgés entre 5 et 9 ans (n=166) tandis que les 224 cas de néoplasie chez les plus de 10 ans ont une survie de 80,8 %. En séparant notre cohorte en un premier groupe d'enfants dont le diagnostic a été posé avant l'an 2000 et un second dont le diagnostic a été posé après l'an 2000, nous obtenons des survies respectives de 78 % et 81 %.

La survie à 10 ans est proche de la survie à 5 ans. En effet, seuls 18 des 121 décès connus de notre cohorte se sont produits plus de 5 ans après le diagnostic, dont 7 décès par récurrence, 6 décès par second cancer, deux décès par progression de la tumeur initiale, un décès par accident, un décès par choc septique dans le cadre d'une immunodéficience génétique et un décès de cause inconnue. Il est, cependant, à mentionner que parmi les 7 récurrences, une seule a eu lieu plus de 5 ans après le diagnostic. Il s'agit d'un cas de leucémie lymphoblastique aiguë ayant récidivé à 20 ans du diagnostic initial. Enfin, au sein de la cohorte, nous avons retrouvé 13 patients ayant présenté plusieurs cancers nécessitant un traitement par chimiothérapie.

DISCUSSION

Nous avons objectivé une augmentation du nombre de nouveaux cancers diagnostiqués au cours du temps. Cette hausse peut s'expliquer par plusieurs hypothèses. Premièrement, il peut s'agir d'une réelle augmentation de l'incidence des cancers chez l'enfant telle qu'elle est retrouvée dans la littérature (1, 3). Ensuite, il peut s'agir d'une augmentation de la population des enfants en région liégeoise, sans augmentation de l'incidence. Nous ne disposons pas des données démographiques suffisantes pour accepter ou réfuter cette hypothèse. Enfin, il peut s'agir d'une augmentation du nombre de cas pris en charge sans modification de la population, c'est-à-dire une augmentation du nombre de patients dans notre centre, et donc, un meilleur recrutement. Cependant, il nous paraît plausible que s'additionnent à la fois une augmentation de l'incidence des cancers de l'enfant, déjà décrite dans la littérature (1, 3), ainsi qu'une amélioration du recrutement.

Les cancers de l'enfant sont très différents des cancers de l'adulte (4). Les plus fréquents sont les leucémies, les tumeurs du SNC et les lymphomes. Les leucémies et les tumeurs du SNC font partie des néoplasies pédiatriques les plus fréquentes à tout âge. Les tumeurs malignes des tissus mous et les tumeurs germinales malignes touchent également l'enfant quel que soit l'âge, mais dans des proportions faibles. Les tumeurs embryonnaires de type neuroblastomes, tumeurs rénales (néphroblastomes) et hépatoblastomes sont des tumeurs de l'enfant de moins de 5 ans et sont exceptionnelles chez les plus grands. Cependant, au sein de notre cohorte, on ne retrouve pas moins de 7 cas de néphroblastomes chez des enfants de plus de 8 ans. Il s'agit d'un résultat inhabituel, qu'il ne nous est pas possible d'expliquer. Etant donné que les lectures anatomopathologiques sont centralisées au niveau européen, nous pouvons nous assurer qu'il ne s'agit pas d'erreurs diagnostiques. L'évolution de ces enfants a été globalement plus complexe que chez les plus jeunes enfants; citons un cas de décès sur toxicité médicamenteuse, un décès par second cancer, un cas de métastases pulmonaires et une rechute. Les lymphomes et les tumeurs osseuses se comportent de manière inverse aux tumeurs embryonnaires. Ils sont très rares chez le jeune enfant tandis qu'ils font partie des cancers les plus fréquents chez les plus âgés; ainsi, la maladie de Hodgkin est exceptionnelle avant l'âge de 10 ans.

Dans notre série, les néoplasies pédiatriques touchent de manière plus importante les garçons que les filles (sex ratio = 1,2). Nous ne pouvons trouver d'explication à ces données qui sont cependant conformes à celles retrouvées dans la littérature (1, 3). Par contre, au sein de notre groupe de patients, les lymphomes de Burkitt sont exceptionnels chez les filles, avec un sex ratio de 12, ce qui ne se retrouve pas dans les données épidémiologiques internationales.

La survie globale des cancers de l'enfant dans notre étude est de 80,2 %. Ce résultat est comparable aux résultats thérapeutiques obtenus au niveau international (1, 3). La survie est évidemment pondérée par le type de cancer. Les néoplasies ayant le meilleur pronostic sont les hépatoblastomes, les tumeurs germinales malignes et rénales. Pour ces tumeurs, on peut objectiver une survie proche de 90 %. La survie est également élevée pour les leucémies et les lymphomes, supérieure à 80 %. Concernant les neuroblastomes, la survie globale est excellente, supérieure à 85 %, mais il faut préciser que sous la dénomination de neuroblastomes, des tumeurs de pronostics très

différents sont réunies : les tumeurs localisées du tout petit enfant étant de bien meilleure évolution que les tumeurs métastatiques du plus grand. Le pronostic des tumeurs osseuses est satisfaisant, voisin de 80 %, meilleur pour les sarcomes d'Ewing que pour les ostéosarcomes. Les cancers de moins bon pronostic sont les tumeurs malignes des tissus mous, avec une survie atteignant néanmoins 65 % à 5 ans pour les rhabdomyosarcomes. En ce qui concerne les tumeurs du SNC, le pronostic est influencé de manière importante par le type histologique.

Il n'existe pas ou peu de différence de survie, toutes tumeurs confondues, selon l'âge de l'enfant, à l'exception des patients de moins de 1 an chez qui, globalement, le pronostic est plus péjoratif, avec un taux de survie proche de 70 % à 5 ans. Cependant, ce chiffre masque des disparités importantes selon le type de cancer : les neuroblastomes ont un excellent pronostic chez les tout-petits tandis que les leucémies ont un pronostic plus péjoratif lorsqu'elles surviennent avant le premier anniversaire. Le plus mauvais pronostic des cancers des enfants âgés de moins de 1 an concerne les tumeurs cérébrales. On observe donc que, pour certains types de tumeurs, comme déjà précisé pour les neuroblastomes, l'âge peut être un facteur pronostique important.

Plus de 85 % des décès (103 sur 121) observés dans notre étude surviennent dans les 5 ans du diagnostic. La première cause de décès tardif est représentée par les rechutes (n=7), les seconds cancers (n=6) constituant la 2^{ème} cause de décès tardifs. Seule une rechute est survenue plus de 5 ans après le diagnostic. Dans notre cohorte, 13 patients ont présenté plusieurs cancers, ce qui représente une incidence cumulée de quasi 2 % pour un suivi moyen des patients de 10 ans. Ce chiffre est inférieur aux données de la littérature qui évaluent l'incidence cumulée de seconds cancers à 3,2 % à 20 ans et 9,3 % à 30 ans (5). Cette discordance est probablement à mettre en relation avec la sélection des patients dans notre travail, puisque nous n'avons tenu compte que des seconds cancers nécessitant un traitement par chimiothérapie : les lésions de grade intermédiaire ou ne nécessitant pas de traitement autre que la chirurgie n'ont pas été prises en compte.

Enfin, nous avons objectivé une augmentation de survie de 3 % chez les enfants dont le diagnostic a été posé après l'an 2000 par rapport à ceux dont le diagnostic a été posé auparavant. Néanmoins, nous n'avons pas pu démontrer le caractère statistiquement significatif de ce résultat encourageant.

CONCLUSION

Les cancers pédiatriques sont très différents des cancers de l'adulte. Il s'agit principalement de cancers du petit enfant. Les leucémies, les lymphomes et les tumeurs du SNC sont les néoplasies les plus fréquentes. Il existe des différences importantes de répartition de ces cancers en fonction de l'âge.

Contrairement à l'adulte, le pronostic des cancers pédiatriques est excellent avec une survie globale à 5 ans de 80 %.

Au vu des constantes avancées médicales, nous espérons pouvoir décrire, à l'avenir, une amélioration significative de la survie au cours du temps.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al.— Childhood and adolescent cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2014, **64**, 83-103
2. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, et al.— International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*, 2005, **103**, 1457-1467.
3. Dulioust J, Pépin P, Grémy I.— *Epidémiologie des cancers chez l'enfant de moins de 15 ans*. Actualité et Dossier en Santé Publique, 2007-2008, 61/62, 99-106.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al.— Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015, **136**, 359-386.
5. Boutard P.— *Epidémiologie et pronostics des différents cancers de l'enfant*. Réseau Ancelot Pédiatrie, 2010.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Jankowski, Service de Pédiatrie, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : m.jankowski@alumni.uliege.be