**3. Les questions en discussion**

**3.1. Effets retardés d’une exposition intra-utérine. Risques de cancer (D. Lafon)**

L’European automated childhood cancer information system (ACCIS) rapporte une augmentation des cancers chez l’enfant de 1 % et chez l’adolescent de 1,5 % en Europe pour la période 1970-1999. Cette augmentation concerne les cancers classiques : leucémies, lymphomes, tumeurs du système nerveux central, neuroblastomes, sarcomes des tissus mous, retinoblastomes, tumeurs germinales, tumeurs hépatiques et rénales. Chez les adolescents, il s’agit des tumeurs des os, des carcinomes, lymphomes, sarcomes des tissus mous, tumeurs des cellules germinales et du système nerveux central. Pour certains cancers, il existait une différence entre l’Europe de l’Ouest ou de l’Est. Des données similaires ont été publiées aux États-Unis avec une augmentation de près de 25 % des cancers chez l’enfant entre 1975 et 2000.

En France, cette augmentation est également retrouvée : incidence 11,3 (10,7 ; 11,9) en 1980, 14,6 (14 ; 15,2) en 2000, avec une évolution annuelle de 1,3 % (1 ; 1,5). Cette augmentation est plus importante chez les garçons : 12,7 (11,8 ; 13,6) en 1980 à 17 (16 ; 18) en 2000, soit 1,5 % (1,1 ; 1,9) chaque année, que chez les filles : 9,9 (9,2 ; 10,6) en 1980, 12,1 (11,3 ; 12,9) en 2000, soit 1 % (0,6 ; 1,4) par an. Les lymphomes malins sont en progression pour les garçons. Les tumeurs du système nerveux central augmentent plus fortement chez les filles [2,4 % (-0,8 ; 5,7)] que chez les garçons [1,3 % par an (-1,5 ; 4,1)]. Le cancer du rein est en progression dans les deux sexes. Les différentes publications rapportent autour de 1 500 cancers pédiatriques en France (Dulioust et al., 2007-2008).

Des discussions relativisent ces chiffres en prenant en compte différents biais notamment les modifications concernant les méthodes de diagnostic, rendus plus précoces par les progrès médicaux (imagerie par résonance magnétique pour les tumeurs cérébrales par exemple au début des années 80), l’amélioration des classifications et des diagnostics histologiques, et de meilleurs systèmes de comptages des cas (Anderson, 2006).

Les évolutions de certains cancers (lymphomes malins non hodgkiniens, tumeurs du système nerveux central) présentent cependant des contrastes importants selon le sexe et l’âge, suggérant une réelle augmentation (Dulioust et al., 2007-2008).

La question se pose du rôle éventuel de l’exposition aux substances chimiques durant la grossesse dans la survenue de cancers chez l’enfant ; ce facteur de risque est soupçonné au même titre que d’autres (virus…).

De nombreuses études épidémiologiques ont examiné les liens possibles entre la survenue de cancers chez l’enfant et les expositions à des agents chimiques, avant la conception, pendant la période prénatale et/ou la période périnatale. Certaines suggèrent un risque accru de leucémies chez des enfants nés de pères exposés professionnellement à des solvants ou des peintures, ou ayant un emploi en relation avec des véhicules à moteur. Le CIRC vient de publier en novembre 2009 des conclusions concernant le tabac. Il considère comme certain le lien entre tabagisme des parents et cancers chez l’enfant. Il signale que quatre études récentes montrent que les enfants nés de parents qui ont fumé avant ou pendant la grossesse présentaient une augmentation significative d’hépatoblastomes. L’augmentation du risque existait si un seul des parents fumait ; elle était augmentée si les deux fumaient. Le CIRC signale également une augmentation possible des leucémies en cas de tabagisme paternel (IARCa, 2009). Le CIRC a également publié fin 2009 une réactualisation des risques de l’exposition aux peintures. Il conclut à une évidence limitée pour un lien causal entre l’exposition maternelle à la peinture (incluant la phase préconceptionnelle et la grossesse) et des leucémies chez leurs enfants (IARCb, 2009).

L’utilisation professionnelle de pesticides par le père pourrait également conduire à un risque accru de cancer du cerveau chez l’enfant.

Les données concernant les expositions maternelles professionnelles ou environnementales sont relativement succinctes, mais quelques études rapportent une augmentation de certains cancers (leucémies, cerveau) associée à l’utilisation de pesticides. Pour le moment, les liens de causalité ne sont pas clairement établis et restent encore à confirmer (Colt et Blair, 1998 ; Infante-Rivard et Weichenthal, 2007 ; Wigle et al., 2008).

Très peu d’études ont examiné l’impact possible des expositions prénatales à des agents chimiques, sur le risque de cancer chez l’adulte. Cela tient vraisemblablement à la complexité de leur mise en œuvre, en particulier à la difficulté de documenter les expositions, plusieurs décennies après la grossesse (Hardell et al., 2003).

Un sujet d’actualité concerne l’augmentation de l’incidence du cancer du testicule dans plusieurs pays européens qui a soulevé de nombreuses interrogations. Elle a été mise en relation avec l’augmentation de certaines malformations de l’appareil reproducteur (hypospadias, cryptorchidie et la diminution de la qualité du sperme), rapportées ces vingt dernières années. Ces altérations ont fait l’objet d’une description sous le nom de « syndrome de dysgénésie testiculaire », qui pourrait être en relation avec une perturbation du développement testiculaire pendant la vie intra-utérine liée éventuellement à l’exposition à des substances à action endocrinienne. L’hypothèse a été émise que des niveaux élevés d’œstrogènes pendant certaines phases de la grossesse pourraient constituer un facteur de risque et que l’exposition intra-utérine à des produits chimiques dotés de propriétés de type œstrogénique pourrait jouer un rôle (Garner et al., 2005 ; Grotmol et al., 2006 ; Storgaard et al., 2006). Un argument en faveur de cette hypothèse est l’augmentation (modérée) du risque de cancer des testicules observée chez les fils de femmes traitées avec du diéthylstilbestrol pendant leur grossesse. Une augmentation de l’incidence des cryptorchidies et des hypospadias a également été rapportée chez ces garçons (Strohsnitter et al., 2001 ; Martin et al., 2008).

Les données épidémiologiques (quantitatives) sur les relations entre la survenue de cancer du testicule et des expositions prénatales, environnementales ou professionnelles, à des produits chimiques sont rares. Bien que certaines évoquent un lien de causalité possible, il reste encore beaucoup d’incertitudes et les investigations méritent d’être poursuivies (Kardaun et al., 1991 ; Toppari et al., 1996 ; Knight et Marrett, 1997 ; Grotmol et al., 2006 ; Nori et al., 2006 ; Martin et al., 2008 ; Wigle et al., 2008).

Des publications signalent également l’impact potentiel d’une exposition *in utero* aux œstrogènes sur le développement à l’âge adulte de cancers de la prostate (Prins et al., 2007). Le développement de la prostate se déroule durant les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse et est terminé à la naissance. Chez les rongeurs, le développement continue durant les premiers jours de la vie. Le développement de la prostate est dépendant des androgènes (dihydrotestosterone - DHT) produits par les testicules fœtaux.

Dans le domaine des cancers initiés lors d’une exposition *in utero*, il existe cependant des certitudes : les radiations ionisantes et le DES (Diéthylstilbestrol) entraînent lors d’une exposition *in utero* des cancers dans la descendance, que se soit chez l’animal ou l’être humain. La mise en évidence épidémiologique des effets des radiodiagnostics durant la grossesse a été publiée à la fin des années 50 (Anderson et al., 2000). Elle a été depuis confirmée par de nombreuses études expérimentales. Ces données montrent que le fœtus est plus sensible que l’adulte aux effets des rayonnements ionisants. Herbst a publié en 1971 les premières études sur le DES et son impact sur les adenocarcinomes à cellules claires du vagin de la descendance. Cet impact a été confirmé depuis par de nombreuses études. Des cas ont été observés pour des doses totales inférieures à 500 mg (Anderson, 2004). Chez l’animal, des cancers ont même été observés dans les 2ème et 3ème générations qui n’avaient pas été directement exposées au DES (Anderson, 2004).

Ford en 1993 a montré que les modifications du locus 11q23 observé dans une majorité des leucémies de l’enfant pouvaient avoir une origine *in utero*.

Par ailleurs, bien que les études épidémiologiques aient du mal à être conclusives, les études chez l’animal ont montré qu’un certain nombre de produits cancérogènes administrés *in utero* ou dans la période postnatale, pouvaient entraîner des cancers chez l’enfant (EPA, 2005).

Il a été prouvé, toujours chez l’animal, que l’exposition des cellules germinales à des cancérogènes ou mutagènes pouvait entraîner un excès de tumeurs dans la descendance (Anderson, 2000).

Hayashi en 2000 publie une étude montrant que des substances mutagènes engendrent plus facilement des micronoyaux dans des tissus fœtaux que maternels.

Il a été également montré que la susceptibilité d’un embryon ou d’un fœtus à un cancérogène peut être différent de celle d’un adulte (Buschmann, 2006). Ceci peut-être dû à la susceptibilité spécifique du conceptus, mais aussi au métabolisme différent. Le produit doit passer le placenta, peut y être métabolisé puis ensuite peut ou non être métabolisé dans le conceptus et ce de manière différente de l’adulte.

Un certain nombre de facteurs ont été avancés afin d’expliquer une susceptibilité accrue aux substances cancérogènes durant la gestation :

- Nombre de cellules à risque : plus le fœtus comporte de cellules, plus il est à risque (donc plutôt fin de gestation).

- Plus les cellules sont en phase de division, plus elles sont sensibles à l’action d’un génotoxique. Le temps nécessaire pour la réparation des lésions de l’ADN est trop long. Cependant cela pourra se traduire plutôt par une destruction des cellules (d’où d’éventuelles malformations) que par un phénomène cancérogène.

- Certaines cellules embryonnaires manquent d’enzymes de réparation de l’ADN.

- Certains composants du système immunitaire ne sont pas fonctionnels durant le développement.

- Le fonctionnement du système hormonal est différent.

- Certaines anomalies du développement peuvent entraîner une prédisposition à la survenue de cancers ultérieurement.

- Capacité de réparation des dommages à l’ADN.

*3.1.1. Comment évaluer le risque de cancer lors d’exposition in utero*

Les études épidémiologiques sont susceptibles de mettre en évidence la survenue de cancers chez des individus exposés *in utero*, qu’ils surviennent à l’âge adulte ou dans l’enfance. La réalisation de telles études est cependant complexe. La plupart de ces études présentent des limites méthodologiques, en particulier en ce qui concerne l’évaluation des expositions et la taille des échantillons. Pour arriver à mettre en exergue une différence statistiquement significative pour des pathologies rares, le nombre de sujets à enrôler est important : 15 000 sujets dans une cohorte pour avoir 80 % de chance de montrer une différence pour une pathologie présente dans moins de 0,1 % des cas. Dans une étude rétrospective, il faudrait 600 cas comparés à 1 200 témoins (Anderson, 2000). En cas d’étude rétrospective, il est difficile de déterminer avec pertinence les expositions durant la grossesse (multi-exposition, biais de mémoire…).

Se baser uniquement sur l’épidémiologie pour évaluer de tels effets est donc insuffisant.

Comme pour les autres effets potentiellement engendrés lors d’une exposition *in utero*, il est nécessaire de disposer de tests expérimentaux prédictifs.

Les tests de cancérogenèse actuels sont réalisés sur des animaux âgés de 6 à 8 semaines. Comme expliqué précédemment, ces animaux matures ne réagissent pas obligatoirement comme des animaux immatures, tels que ceux présents *in utero*. L’extrapolation de leurs résultats à ce type d’exposition n’est donc pas scientifiquement valable, dans un sens ou dans un autre. Il aurait été intéressant de pouvoir comparer pour un même produit des études de cancérogenèse dont la phase d’exposition se déroule durant la gestation avec des études de cancérogenèse classique avec exposition de sujets adultes. L’EPA a effectué une recherche bibliographique dans ce sens (EPA, 2005). Plus d’une cinquantaine de substances chimiques ont engendré des cancers chez l’animal lors d’expositions périnatales. Très peu d’études ont été effectuées lors d’exposition uniquement intra-utérine. Elles ne permettent pas de réaliser des comparaisons et d’en tirer des conclusions.

Dans l’idéal, il serait donc nécessaire de réaliser des études de cancérogenèse avec des expositions *in utero*. Actuellement, il n’existe pas de ligne directrice OCDE validée pour cela et ces tests ne sont pas réalisés en routine.

Dans le doute, et en absence de données spécifiques, il semble cependant légitime de penser qu’une substance capable d’engendrer des cancers chez l’animal ou l’homme soit également susceptible d’en créer lors d’une exposition *in utero*.

Le même raisonnement peut être tenu vis-à-vis des substances mutagènes.

**Bibliographie**

Anderson LM. Environmental genotoxicants/carcinogens and childhood cancer: bridgeable gaps in scientific knowledge, *Mutat Res*. *Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2006 ; 608 (2) : 136-56.

Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children’s health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect*. 2000 ; 108 (Suppl 3) : 573-94.

Buschmann J. Critical aspects in reproductive and developmental toxicity testing of environmental chemicals. *Reprod Toxicol*. 2006 ; 22 (2) : 157-63.

Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect*. 1998 ; 106 (Suppl 3) : 909-25.

Dulioust J, Pépin P, Grémy I. Ile de France. Épidémiologie des cancers chez l’enfant de moins de 15 ans. *Actual Doss Santé Publique.* 2008 ; 61 : 99-108.

Barton H, Cogliano J, Firestone MP, Flowers L et al. Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens. EPA/630/R-03/003F. Washington : EPA ; 2005 : 126 p.

Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. *I J Cancer*. 2005 ; 116 (3) : 331-39.

Grotmol T, Weiderpass E, Tretli S. Conditions in utero and cancer risk. *Eur J Epidemiol*. 2006 ; 21 (8) : 561-70.

Hardell L, Van Bavel B, Lindström G, Eriksson M et al. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl*. 2006 ; 29 (1) : 228-34.

Hayashi M, MacGregor JT, Gatehouse DG, Adler ID et al. In vivo rodent erythrocyte micronucleus assay. II. Some aspects of protocol design including repeated treatments, integration with toxicity testing, and automated scoring. *Environ Mol Mutagen*. 2000 ; 35 (3) : 234-52. (a)

IARC. IARC strengthens its findings on several carcinogenic personal habits and household exposures. Press Release N° 196, 2 novembre 2009. WHO, IARC, 2009 ([www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2009/pdfs/pr196\_E.pdf](http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2009/pdfs/pr196_E.pdf)).

IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100, Meeting F: Chemical Agents and Related Occupations. IARC, 2009 ([monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol100F-evaluations.pdf](http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol100F-evaluations.pdf)).

Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward’s 1998 review. *J Toxicol Environ Health Part B Crit Rev*. 2007 ; 10 (1-2) : 81-99.

Kardaun JW, Hayes RB, Pottern LM, Brown LM et al. Testicular cancer in young men and parental occupational exposure. *Am J Ind Med*. 1991 ; 20 (2) : 219-27.

Knight JA, Marrett LD. Parental occupational exposure and the risk of testicular cancer in Ontario. *J Occup Environ Med*. 1997 ; 39 (4) : 333-38.

Martin OV, Shialis T, Lester JN, Scrimshaw MD et al. Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2008 ; 116 (2) : 149-57.

Nori F, Carbone P, Giordano F, Osborn J et al. Endocrine-disrupting chemicals and testicular cancer: a case-control study. *Arch Environ Occup Health*. 2006 ; 61 (2) : 87-95.

Prins GS, Birch L, Tang WY, Ho SM. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. *Reprod Toxicol*. 2007 ; 23 (3) : 374-82.

Storgaard L, Bonde JP, Olsen J. Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure. A review of published epidemiological studies. *Reprod Toxicol*. 2006 ; 21 (1) : 4-15.

Strohsnitter WC, Noller KL, Hoover RN, Robboy SJ et al. Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol. *J Natl Cancer Inst*. 2001 ; 93 (7) : 545-51.

Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Pespect*. 1996 ; 104 (Suppl 4) : 741-803.

Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Bérubé A et al. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health Part B Crit Rev*. 2008 ; 11 (5-6) : 373-517.