



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Université Henri Poincaré, Nancy1
2006

Faculté de Médecine de Nancy



THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Nathalie Mallol

Le 25 octobre 2006

**CARACTERISTIQUES PERINATALES
ET RISQUE DE TUMEUR MALIGNE
DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL DE L'ENFANT**

Examineurs de la thèse :

Professeur Serge Briançon
Professeur Bruno Leheup
Professeur Pascal Chastagner
Docteur Emmanuel Désandes
Docteur Jacqueline Clavel

Président
Juge
Juge
Juge
Juge

Monsieur le Professeur Serge Briançon, professeur d'épidémiologie, économie de la santé et prévention

Je vous remercie pour votre enseignement tout au long de mon internat.

Je suis honorée que vous ayez accepté de présider ce jury aujourd'hui.

Je remercie :

Monsieur le Professeur Bruno Leheup, professeur de génétique, pour son enseignement si précieux et si passionné en génétique.

Monsieur le Pr. P. Chastagner, professeur de pédiatrie, pour son enseignement lors de mon année dans le service de médecine infantile 2 et pour m'avoir transmis un peu de sa passion pour l'oncologie pédiatrique. Je tiens à lui témoigner toute mon admiration pour son dévouement, tant scientifique qu'affectif, pour les enfants atteints de tumeurs cérébrales.

Monsieur le Docteur Emmanuel Désandes, pour sa patience, sa générosité, son enseignement et son soutien moral tout au long de mon internat. Je tiens à te témoigner toute mon admiration et surtout toute mon amitié.

Madame le Docteur Jacqueline Clavel, pour m'avoir appris avec passion l'épidémiologie. Je ne trouverai sans doute jamais les mots pour te remercier pour le soutien que tu m'as apporté, tant scientifique que personnel ces 2 dernières années. J'espère que j'aurai, un jour, la chance de pouvoir profiter à nouveau de tes enseignements.

Je remercie également :

Madame le Professeur Danièle Sommelet et Monsieur le Professeur André Baruchel pour m'avoir fait confiance et transmis leur passion pour l'oncologie pédiatrique. Je tiens à leur témoigner toute mon admiration.

Monsieur le Professeur Denis Hémon pour m'avoir accueilli dans son unité

Tous les membres de l'unité 170 devenue 754 pour leur aide et leur bonne humeur permanente !

Et pour finir, je tiens à remercier mes parents qui m'ont soutenue durant ces très très longues études... ainsi qu'Antoine, pour tout ...

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Liste des abréviations

AMP : Aide médicale à la procréation

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CSP : Catégorie socioprofessionnelle

ENP : Enquête nationale périnatale

FCS : Fausse couche spontanée

ITG : Interruption thérapeutique de grossesse

IVG : Interruption volontaire de grossesse

NF : Neurofibromatose

PNET : Tumeur neuroectodermique primitive

RNHE : Registre national des hémopathies malignes de l'enfant

RNTSE : Registre national des tumeurs solides de l'enfant

SNC : Système nerveux central

TC : Tumeur cérébrale

TMSNC : Tumeur maligne du système nerveux central

Objectif : L'objectif de ce travail était d'étudier l'influence des caractéristiques périnatales (conception, grossesse et post-natal précoce) sur la survenue des tumeurs malignes du système nerveux de l'enfant à partir des données de l'étude ESCALE

Matériel et méthodes : ESCALE est une étude cas-témoin nationale sur les cancers de l'enfant de moins de 15 ans réalisée en population générale en 2003-2004. L'échantillon comportait 206 cas incidents de tumeur maligne du système nerveux central (SNC) et 1681 témoins. L'échantillonnage a été stratifié sur l'âge et le sexe et le taux de participation était de 80% pour les cas et de 69% pour les témoins. L'interview des mères a été réalisée par téléphone par des enquêteurs spécialement formés, utilisant un questionnaire standardisé identique pour les cas et les témoins. L'interrogatoire portait sur les caractéristiques sociodémographiques du foyer, les antécédents personnels et familiaux de l'enfant, son environnement et son mode de vie, ainsi que le déroulement de la grossesse. Les caractéristiques périnatales recueillies étaient les antécédents obstétricaux de la mère, l'aide médicale éventuelle à la procréation, l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'âge des parents, les malformations congénitales et l'allaitement. La relation entre caractéristiques périnatales et tumeur maligne du SNC de l'enfant a été étudiée par des modèles de régression logistique multivariée.

Résultats :

Nous avons observé une association positive entre le risque de tumeur maligne du SNC de l'enfant et les antécédents maternels de fausses couches d'une part, et la présence de malformations congénitales chez l'enfant d'autre part. Dans les 2 cas, l'association concernait plus particulièrement les astrocytomes et les autres gliomes. Les enfants présentant une tumeur embryonnaire semblaient être un peu moins souvent des aînés. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le poids de naissance et le risque de tumeur maligne du SNC. En revanche, les enfants présentant des gliomes semblaient être un peu plus souvent nés en post-terme. Ni l'assistance médicale à la procréation, ni l'allaitement, n'étaient liés au risque de tumeur maligne du SNC.

Conclusion :

Nos résultats apportent des arguments en faveur d'une association entre les fausses couches spontanées de la mère ainsi que les malformations à la naissance et le risque de tumeurs gliales de l'enfant. Ils pourraient témoigner de l'implication des gènes du développement dans la survenue de ces tumeurs. Les recherches devront se poursuivre pour confirmer et approfondir ces associations.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	1
1. Contexte scientifique	1
Épidémiologie descriptive des tumeurs cérébrales de l'enfant	1
Étiologie des tumeurs cérébrales de l'enfant	2
Caractéristiques périnatales et risque de tumeur cérébrale de l'enfant	6
2. Objectif de la recherche	8
II. MATERIEL ET METHODES	9
1. Présentation de l'étude	9
2. Échantillonnage	9
3. Recueil de données	10
4. Puissance de l'étude	11
5. Analyse statistique	11
III. RESULTATS	13
1. Description de l'échantillon	13
Inclusions	13
Distribution par âge et sexe (variables de stratification)	13
Distribution du nombre d'enfants par foyer	14
Caractéristiques sociodémographiques des parents	15
2. Les caractéristiques périnatales	16
Antécédents obstétricaux de la mère	16
Conception de l'enfant	18
Naissance de l'enfant	18
Malformations congénitales	18
L'allaitement	21
3. Liens entre les différentes caractéristiques périnatales et les facteurs sociodémographiques	23
Antécédents obstétricaux de la mère et conception de l'enfant	23
Caractéristiques de l'enfant à la naissance et malformations	23
Allaitement	24
4. Analyse multivariée	25
IV. DISCUSSION	27
V. CONCLUSION	35
VI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	36

I. INTRODUCTION

1. Contexte scientifique

Épidémiologie descriptive des tumeurs cérébrales de l'enfant

Les tumeurs cérébrales (TC) de l'enfant regroupent un ensemble hétérogène de tumeurs du système nerveux central, cancéreuses ou non, siégeant dans la boîte crânienne. Tumeurs solides les plus fréquentes de l'enfant, elles représentent environ 20% de l'ensemble des cancers de l'enfant. L'incidence des TC de l'enfant est de l'ordre de 29 cas par million et par an en France, soit un peu plus de 350 nouveaux cas par an (Desandes et al, 2004). Elle est très légèrement plus élevée chez les garçons que chez les filles (sex ratio=1,1) (McKinney, 2005) et stable en France depuis 1990.

La classification internationale des cancers de l'enfant (Steliarova-Foucher *et al.*, 2005) distingue 5 groupes de TC :

- les épendymomes et tumeurs des plexus choroïdes
- les astrocytomes, glioblastomes et gliomes des voies optiques
- les tumeurs embryonnaires (médulloblastomes et autres PNET)
- les autres gliomes
- les autres tumeurs cérébrales malignes

Ces entités représentent respectivement, en moyenne en France, 14%, 40%, 20% 12% et 11% des TC de l'enfant (Desandes *et al.*, 2004). Leur distribution par âge est très variable selon le type de tumeur cérébrale : les astrocytomes présentent 2 pics d'incidence, à 5 et 13 ans alors que les PNET et les épendymomes surviennent en général avant l'âge de 3 ans (VandenBerg, 2001)(Gurney, 1999)

Toutes TC confondues, la survie moyenne à 5 ans est actuellement de 65% en Europe (Gatta *et al.*, 2005). La survie peut être très différente selon le type de tumeur (78% à 5 ans

pour les astrocytomes, 52% à 5 ans pour les tumeurs embryonnaires) mais aussi selon la localisation, déterminant souvent l'accessibilité ou non à une exérèse chirurgicale.

Étiologie des tumeurs cérébrales de l'enfant

Moins de 1% des TC de l'enfant sont diagnostiquées dans les premiers mois de vie (Punt, 1995), mais la majorité d'entre elles apparaissent avant l'âge de 5 ans, suggérant que toute exposition prénatale ou post-natale doit être considérée comme un facteur de risque potentiel (Autrup, 1993). Le cerveau est un organe qui se développe activement durant la période foetale et jusqu'à 2 à 3 ans après la naissance, chaque type de cellule du système nerveux central ayant, lui-même, un développement très hétérogène dans le temps. Ce développement étant très différent d'une période à l'autre, les effets des expositions peuvent être différents selon la période d'exposition ainsi que selon la durée d'exposition (Rice, 2000).

- ***Facteurs infectieux***

Un agent infectieux bactérien, viral ou parasitaire ayant déjà été identifié dans certains cancers, l'idée que les tumeurs cérébrales de l'enfant pourraient être d'origine infectieuse a été envisagée dans de nombreuses études. Quelques rares études ont mis en évidence une association positive entre certaines infections virales pendant la grossesse (herpès, rubéole, oreillons, varicelle, grippe) et le risque de tumeur cérébrale de l'enfant (Linós *et al.*, 1998)(Fear *et al.*, 2001). Une étude écologique isolée a pu montrer une association entre une exposition aux virus de la rougeole et de la grippe (ante- et périnatale) et le risque de tumeur cérébrale de l'enfant (Dickinson *et al.*, 2002). La famille des polyomavirus humains, JC virus (JCV) et Simian virus 40 (SV40), est également suspectée de jouer un rôle dans la genèse des tumeurs cérébrales de l'enfant (Khalili *et al.*, 2003)(Vilchez & Butel, 2003).

- *Facteurs environnementaux*

Les principales recherches sur les facteurs environnementaux ont porté sur les radiations ionisantes, les champs électromagnétiques, les expositions professionnelles parentales (solvants organiques et pesticides), ainsi que les expositions intra-utérines maternelles au tabac.

L'association entre radiations ionisantes et tumeurs cérébrales de l'enfant a été rapportée pour la première fois en 1956 (GILES *et al.*, 1956) puis en 1962 (MACMAHON, 1962) sur des études étudiant les effets des rayons X à visée diagnostique pendant la grossesse. Cette association a par la suite été confirmée par des études sur des jumeaux dont les mères avaient été irradiées pendant la grossesse (Rodvall *et al.*, 1990)(Mole, 1974)(Harvey *et al.*, 1985). Dans la cohorte des enfants exposés in utero aux retombées des bombes de Hiroshima et Nagasaki, le risque de tumeur cérébrale semblait nécessiter un temps de latence plus long puisque ces enfants ont fait davantage de tumeurs cérébrales à l'âge adulte (Yoshimoto, 1990). Concernant l'irradiation post-natale, une première étude réalisée en 1982 avait montré une augmentation du risque de tumeur cérébrale chez les enfants qui avaient eu plusieurs panoramiques dentaires (Preston-Martin *et al.*, 1982). Par la suite, une étude a montré que les enfants traités par radiothérapie de l'encéphale (1-2 Gy) pour une teigne tondante avaient un risque 7 fois plus élevé de tumeur cérébrale (Ron *et al.*, 1988). Beaucoup d'études ont, par la suite, confirmé l'augmentation du risque de second cancer chez les enfants qui avaient reçu une irradiation de l'encéphale lors d'une radiothérapie (Neglia *et al.*, 1991)(Meadows *et al.*, 1985)(Kingston *et al.*, 1987)(Kuijten & Bunin, 1993)(Little *et al.*, 1998).

L'association entre l'exposition aux champs électromagnétiques haute fréquence et le risque de tumeur cérébrale de l'enfant a été étudiée pour la première fois en 1979 à Denver où il avait été remarqué que les enfants résidant près des lignes à haute tension avaient un

risque augmenté de décès par tumeur cérébrale.(Wertheimer & Leeper, 1979). Depuis, de nombreuses études, même si les effectifs étaient très réduits, ont été réalisées et certaines ont pu mettre en évidence cette association (Kheifets *et al.*, 1999). Toutefois, la plus large étude menée en Angleterre par le UK Childhood Cancer Study n'a mis en évidence aucune association entre les champs électromagnétiques haute fréquence et le risque de tumeur cérébrale de l'enfant (UK Childhood Cancer Study Investigators, 1999). L'exposition aux champs électromagnétiques à extrêmement basses fréquences a été classée comme possiblement carcinogène pour l'homme par le CIRC du fait des observations épidémiologiques sur les leucémies de l'enfant, mais les observations sur les tumeurs cérébrales de l'enfant ont, elles, été jugées peu consistantes lors de cette évaluation. (Kheifets, 2001). Toutefois l'OMS, dans une récente réunion d'experts (Istanbul, juin 2004), a incité à poursuivre les investigations et à maintenir la vigilance sur les risques associés à ces expositions et aux radiofréquences (Kheifets *et al.*, 2005).

Dans les études épidémiologiques sur le régime alimentaire de la maman pendant la grossesse, la consommation de viande cuite ou fumée pendant la grossesse est le facteur qui semble le plus souvent et étroitement lié au risque de tumeur cérébrale de l'enfant (Preston-Martin *et al.*, 1982)(Kuijten *et al.*, 1990)(Bunin *et al.*, 1993), mettant en cause essentiellement le rôle des dérivés nitrosés. Dans ces mêmes études, la consommation journalière de vitamines ainsi qu'une importante consommation de fruits et légumes pendant la grossesse étaient associés à une diminution du risque de tumeur cérébrale de l'enfant.

Partant du constat que certains pesticides étaient d'une part neurotoxiques par activité propre et d'autre part avaient montré des propriétés carcinogènes chez l'animal, la plausibilité biologique du rôle des pesticides dans la survenue des tumeurs cérébrales de l'enfant a été retenue (Zahm & Ward, 1998) et un nombre important d'études a, par la suite, analysé cette association. Même si, du fait du nombre important de pesticides existant (plus de 24000 différents aux Etats-Unis (Sanderson *et al.*, 1997)), les études sont parfois difficilement interprétables, la plupart ont montré un risque plus élevé de tumeur cérébrale de

l'enfant en cas d'exposition domestique (Davis *et al.*, 1993)(Pogoda & Preston-Martin, 1997)(Daniels *et al.*, 1997)(Gurney *et al.*, 2001) ou professionnelle (Efird *et al.*, 2003), avant, pendant et après la grossesse. Certaines études réalisées sur le sang de cordon ombilical ont, par ailleurs, montré que certains pesticides passaient la barrière placentaire (Burse *et al.*, 2000).

Le rôle de l'exposition au tabac paternel ou maternel pendant et après la grossesse a été exploré dans de nombreuses études. A ce jour, l'association entre tabagisme de la mère et tumeur cérébrale de l'enfant n'a pu être formellement mise en évidence dans la plupart des études, que ce soit avant, pendant ou après la grossesse (Sasco & Vainio, 1999). (Filippini *et al.*, 2002)(Huncharek *et al.*, 2002). Une seule étude a mis en évidence une association entre le tabagisme de la mère pendant la grossesse et le risque d'épendymome (Schuz *et al.*, 2001). Certaines études épidémiologiques ont pu montrer une augmentation du risque de tumeur cérébrale des enfants dont les pères fumaient avant la conception (Ji *et al.*, 1997), mettant en cause la survenue possible de mutations au cours de la spermatogenèse.

Dans de nombreuses industries, les employés peuvent être exposés à des agents neurotoxiques et carcinogènes. Ainsi, des associations positives ont été retrouvées entre certaines expositions professionnelles parentales, notamment à des peintures, à des solvants, et à des hydrocarbures polycycliques aromatiques, et le risque de tumeur cérébrale de l'enfant, même si la difficulté de ces études en limite parfois l'interprétation (Colt & Blair, 1998)(Cordier *et al.*, 1997).

- *Facteurs génétiques*

Même s'ils représentent moins de 5% des causes connues des tumeurs cérébrales de l'enfant (Baldwin & Preston-Martin, 2004), un petit nombre de syndromes génétiques jouent un rôle établi dans l'étiologie de ces tumeurs : la neurofibromatose, le syndrome de Li-Fraumeni, la naevomatose baso-cellulaire ou syndrome de Gorlin, le syndrome de Turcot

(Bunin, 2000) (National Cancer Institute, 1991) ou encore l'ataxie télangiectasie (Groot-Loonen *et al.*, 1988) (Miyagi *et al.*, 1995). Des agrégations familiales de tumeurs cérébrales existent mais sont très rares et le type de tumeur rencontré est très variable (Caroli *et al.*, 2003)(Little J, 1999).

Les études sur le rôle des gènes du métabolisme dans l'étiologie des tumeurs cérébrales de l'enfant, en interaction ou non avec des facteurs environnementaux, sont encore peu développées.

Caractéristiques périnatales et risque de tumeur cérébrale de l'enfant

- Antécédents obstétricaux de la mère

A ce jour, aucune association positive n'a été mise en évidence entre des antécédents de fausse couche chez la mère et les TC de l'enfant (Linnet *et al.*, 1996)(Cordier *et al.*, 1994) (McCredie *et al.*, 1999)(Schuz *et al.*, 2001)(Schuz *et al.*, 1999)(Von Behren & Reynolds, 2003)(McKinney *et al.*, 1999). Une seule étude a mis en évidence une association négative (Kuijten *et al.*, 1990). Aucune de ces études ne détaillait s'il s'agissait de fausses couches spontanées ou d'interruptions médicales de grossesse.

- La conception

L'assistance médicale à la procréation (AMP) subit un essor constant depuis les années 80 et on estime qu'actuellement, 1% des naissances dans les pays industrialisés sont dues à une procréation médicalement assistée (Lightfoot *et al.*, 2005). Il est possible que les traitements et/ou procédures utilisées lors de l'AMP puissent aboutir à des modifications de l'ADN et altérer l'expression des gènes, créant ainsi peut-être une prédisposition à un cancer dans l'enfance. A ce jour, 6 études de cohorte ont été réalisées, et aucune d'entre elles n'a

montré d'association entre l'AMP et le risque de cancer de l'enfant (Lerner-Geva *et al.*, 2000)(Klip *et al.*, 2001)(Doyle *et al.*, 1998)(Bruinsma *et al.*, 2000)(Brinton *et al.*, 2004)(Bergh *et al.*, 1999). Seules 2 d'entre elles ont détaillé spécifiquement le risque de tumeur cérébrale mais aucune n'a montré d'association (Brinton *et al.*, 2004 : SIR=1,0 (0,5-1,7), Klip *et al.*, 2001 : SIR=0,7 (0,0-2,6)). La seule étude cas-témoins réalisée n'a pas non plus mis en évidence de lien entre l'AMP et le risque de TC de l'enfant (OR=1,0 [0,6-1,8]) (Schuz *et al.*, 1999).

- La naissance

De nombreuses études se sont intéressées au poids de naissance des enfants et au risque associé de tumeur cérébrale. Quatre d'entre elles ont mis en évidence un lien entre un poids de naissance élevé (> 4000g) et le risque de tumeur cérébrale de l'enfant toutes TC confondues, (Schuz *et al.*, 2001)(Savitz & Ananth, 1994)(Kuijten *et al.*, 1990)(Emerson *et al.*, 1991) et 3 ont mis en évidence un lien spécifique avec le risque d'astrocytome (Von Behren & Reynolds, 2003) (Linnet *et al.*, 1996)(Emerson *et al.*, 1991). D'autres études n'ont pas mis en évidence ce lien (Yeazel *et al.*, 1997)(Preston-Martin *et al.*, 1982)(McCredie *et al.*, 1994)(Howe *et al.*, 1989)(Daling *et al.*, 1984)(Hardell & Dreifaldt, 2001)(McKinney *et al.*, 1999).

Certaines anomalies chromosomiques peuvent être associées non seulement à des malformations mais aussi à des cancers (Syndrome de Beckwith-Widemann, Trisomie 21), suggérant une possible implication des gènes du développement dans l'oncogenèse. La plupart des études, cohorte ou cas-témoins, ont montré une association forte entre la présence de malformations et le risque de tumeur cérébrale (Windham *et al.*, 1985)(Mili *et al.*, 1993)(Merks *et al.*, 2005)(Altmann *et al.*, 1998)(Agha *et al.*, 2005), avec dans certains cas une association encore plus forte lorsqu'il s'agit de malformations du système nerveux central (Windham *et al.*, 1985) ou bien que le cancer survient avant l'âge de 1 an (Agha *et al.*, 2005). Dans ces études, la neurofibromatose (NF) était considérée comme une

malformation congénitale. Deux études ont étudié les malformations hors NF et n'ont pas mis en évidence d'association entre la présence de malformations (toutes malformations confondues) et le risque de tumeur cérébrale de l'enfant (Baptiste *et al.*, 1989) (Narod *et al.*, 1997), mais dans l'une d'entre elles, l'analyse par sous-type de malformation mettait par contre en évidence une association forte avec les malformations du système nerveux central ou du rachis (Narod *et al.*, 1997).

- L'allaitement

Il a été suggéré, dans de nombreuses études, que l'allaitement pouvait jouer un rôle protecteur pour certains cancers de l'enfant (Martin *et al.*, 2005). A ce jour, sur l'ensemble des études ayant étudié l'allaitement et le risque de tumeur de l'enfant, aucune association n'a été mise en évidence (Smulevich *et al.*, 1999)(Schuz *et al.*, 2001)(McKinney *et al.*, 1999)(Martin *et al.*, 2005)(Hardell & Dreifaldt, 2001)(Davis *et al.*, 1988).

2. Objectif de la recherche

L'objectif de cette thèse est d'étudier en détail le rôle des caractéristiques périnatales dans la survenue des tumeurs malignes du système nerveux central de l'enfant à partir de l'étude cas-témoins nationale ESCALE.

II. MATERIEL ET METHODES

1. Présentation de l'étude

ESCALE est une étude cas-témoins nationale, en population générale, dont l'objectif est de rechercher les facteurs de risque environnementaux, infectieux et génétiques des 4 cancers les plus fréquents de l'enfant : leucémies, lymphomes, neuroblastomes et tumeurs cérébrales. Seules les tumeurs du système nerveux central seront étudiées dans le cadre de cette thèse.

2. Échantillonnage

Les cas éligibles étaient tous les nouveaux cas de TMSNC survenus en 2003 et 2004 chez des enfants de moins de 15 ans résidant en France métropolitaine au moment de leur diagnostic. Les enfants décédés ou en soins palliatifs avant l'inclusion, adoptés, ou dont la maman ne parlait ou ne comprenait pas le français n'étaient pas éligibles. Les seconds cancers n'étaient pas non plus éligibles. Pour les cas, l'interview était réalisée environ 2 mois après le diagnostic, de façon à laisser à la mère le temps de se remettre de l'annonce du diagnostic sans pour autant induire un biais de survie majeur. Il y avait initialement, pour 2003 et 2004, 352 cas de tumeurs cérébrales. Parmi ces 352 cas, 91 n'étaient pas éligibles : 60 enfants étaient décédés, 2 étaient en soins palliatifs, 16 mères ne parlaient pas français, 6 mères n'étaient pas les mères biologiques de l'enfant, 6 mères avaient un problème psychiatrique ou social et enfant avait présenté, 2 ans auparavant, un ostéosarcome ostéoblastique du fémur. Parmi les 261 cas éligibles, 206 ont été inclus dans notre étude (soit un taux de participation de 79%). Pour les 55 cas non inclus, 22 ont refusé de participer à l'étude (pour 19 d'entre eux, il s'agissait du refus de la mère et pour les 3 autres, d'un refus du père) et les 33 mères restantes n'ont pas pu être jointes.

Les *témoins* étaient des enfants de même âge et même sexe en moyenne que les cas tous diagnostics de cancer confondus. Ils ont été échantillonnés en population générale sur la base de l'annuaire téléphonique, avec reconstitution des listes rouges par l'institut CSA. La stratification rendait également l'échantillon comparable à la population française de moins de 15 ans en termes de nombre d'enfants de 0 à 14 ans dans le foyer conditionnellement à l'âge d'après les données du recensement 1999 de l'INSEE et distribution régionale de la population de cet âge. La répartition par âge, sexe et taille du foyer a été assurée par quotas. Sur l'ensemble des témoins éligibles contactés, 69% ont accepté de participer à l'étude. Au total, 1681 témoins ont été inclus.

3. Recueil de données

L'interview a été réalisée par des enquêteurs expérimentés à l'aide d'un questionnaire téléphonique standardisé, identique pour les cas et les témoins et seules les mères biologiques étaient interrogées.

L'interview comportait des questions sur les caractéristiques sociodémographiques du foyer (niveau d'études et profession des parents, habitat et commune de résidence), les antécédents personnels et familiaux de l'enfant, son environnement et son mode de vie, ainsi que sur le déroulement de la grossesse et les habitudes maternelles pendant la grossesse. Les communes de résidence ont été classées selon la classification INSEE du recensement de 1990, soit en commune rurale lorsqu'elles comportaient moins de 5000 habitants, en commune semi-urbaine entre 5000 à 100 000 habitants et en commune urbaine à partir de 100 000 habitants.

L'ajustement sur l'âge et le sexe a été réalisé à l'aide d'une variable unique construite en 14 classes correspondantes aux classes utilisées pour les quotas (Tableau 1).

Tableau 1 : Quotas utilisés pour la stratification de l'échantillon sur l'âge et le sexe

	< 2 ans	2 ans	3-4 ans	4-6 ans	7-8 ans	9-11 ans	12-14 ans
Garçon	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	Classe 5	Classe 6	Classe 7
Fille	Classe 8	Classe 9	Classe 10	Classe 11	Classe 12	Classe 13	Classe 14

4. Puissance de l'étude

En situation bilatérale, les OR minimum détectables, pour des fréquences d'exposition chez les témoins variant de 5% à 50 %, avec une puissance $1-\beta=80\%$ et un risque de première espèce $\alpha=5\%$, sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : OR minimums détectables pour une fréquence d'exposition FE, un risque de première espèce de 5% et une puissance de 80%

	FE (témoins)	Toute TC		Ependymome		Astrocytome		T. embryonnaire		Autre gliome	
		Tt Age	≥6mois	Tt Age	≥6mois	Tt Age	≥6mois	Tt Age	≥6mois	Tt Age	≥6mois
Cas		206	202	32	31	25	24	99	97	45	45
Témoins		1681	1591	1681	1591	1681	1591	1681	1591	1681	1591
OR	50%	1,5	1,5	2,8	2,9	3,3	3,4	1,8	1,8	2,4	2,4
	30-40%	1,5	1,6	2,8	2,8	3,2	3,2	1,8	1,8	2,4	2,4
	20%	1,6	1,6	3,0	3,0	3,4	3,5	1,9	2,0	2,5	2,5
	10%	1,8	1,9	3,7	3,8	4,3	4,4	2,3	2,3	3,1	3,1
	5%	2,2	2,2	5,0	5,1	5,9	6,0	2,9	2,9	4,1	4,1

5. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS V9. Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées à l'aide du test du χ^2 . Les odds ratios (OR) et leur intervalle de confiance ont été estimés par des régressions logistiques non conditionnelles (procédure logistic). Les analyses par type histologique de tumeur cérébrale ont été réalisées par régression logistique polytomique.

Nous avons d'abord étudié la comparabilité des cas et des témoins sur les variables de stratification (âge et sexe) et les variables sociodémographiques. Nous avons ensuite étudié les variables d'intérêt : les antécédents obstétricaux de la mère (fausses couches spontanées, interruptions volontaires ou thérapeutiques de grossesse), l'aide médicale à la

procréation, les caractéristiques de l'enfant à la naissance (terme, poids, âge des parents, rang de naissance et malformations) et l'allaitement (type et durée). Puis, après avoir étudié les relations entre ces différentes variables, nous avons réalisé une analyse multivariée.

III. RESULTATS

1. Description de l'échantillon

Inclusions

Tableau 3 : Répartition des cas par types de tumeurs malignes du SNC

	Cas (n=206)	
	n	%
Ependymome	32	15,5
Astrocytome	25	12,1
Tumeur embryonnaire	99	48,1
Autre gliome	45	21,8
Autre	5	2,4

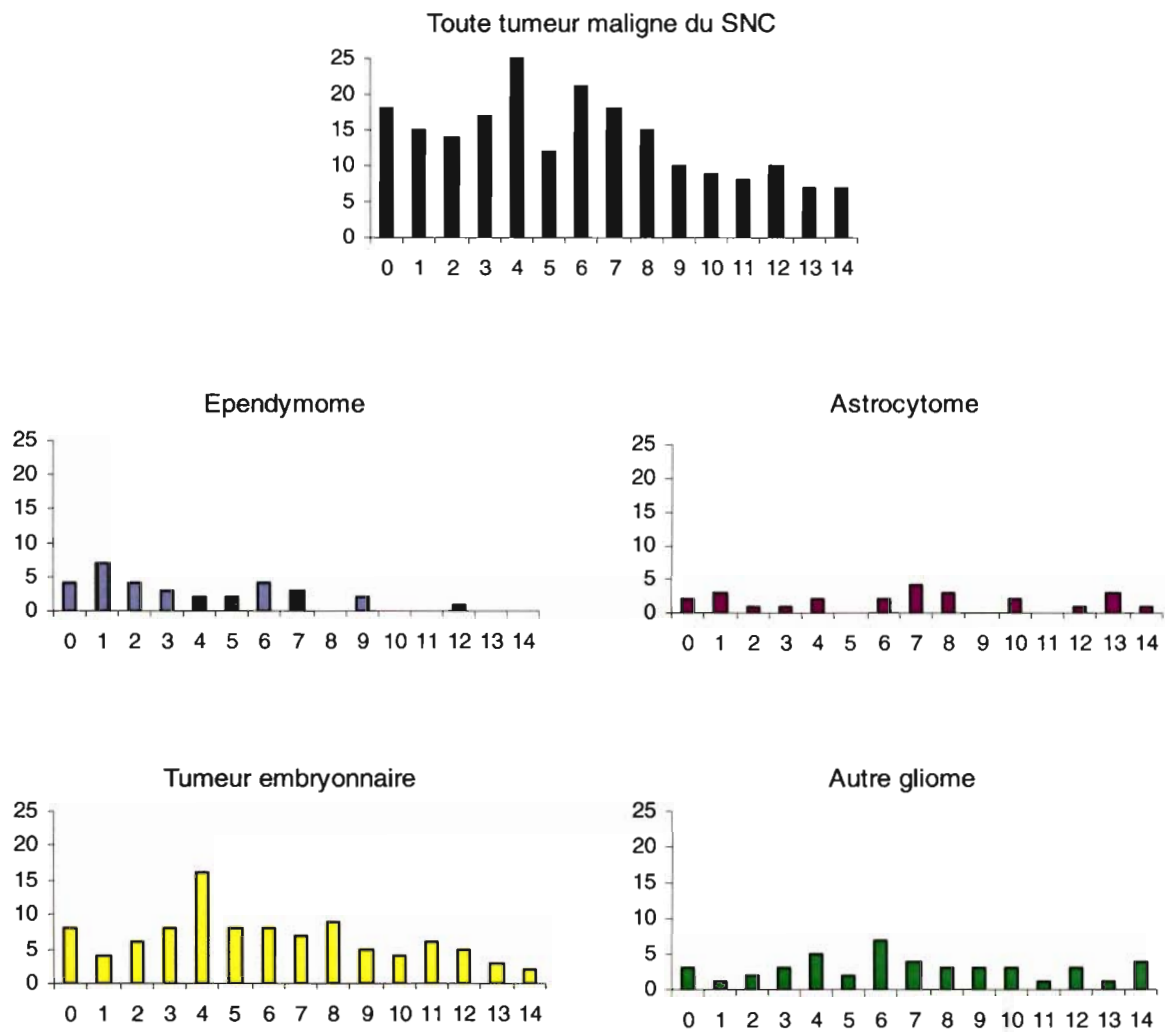
Distribution par âge et sexe (variables de stratification)

Les cas et les témoins ne différaient pas pour le sexe (Tableau 4). En revanche, la distribution des cas selon l'âge différait significativement de celles des témoins choisis pour l'ensemble des cas de cancers, en particulier pour les moins de 2 ans et pour les 7-8 ans. Chaque strate d'âge comportait environ 5 à 10 témoins pour 1 cas. La répartition par âge était différente selon le type histologique (Schéma 1).

Tableau 4 : Comparabilité des cas et des témoins sur leur âge et leur sexe

	Cas (n=206)		Témoins (n=1681)		p
	n	%	n	%	
Sexe					
garçon	122	59,2	932	55,4	0,30
filles	84	40,8	749	44,6	
Age					
< 1 ans	18	8,7	187	11,1	0,04 *
1-2 ans	29	14,1	335	19,9	
3-4 ans	42	20,4	311	18,5	
5-6 ans	33	16,0	228	13,6	
7-8 ans	33	16,0	163	9,7	
9-11 ans	27	13,1	225	13,4	
12-14 ans	25	12,1	232	13,8	

Schéma 1 : Répartition par âge selon le type histologique (nombre de cas/âge)



Distribution du nombre d'enfants par foyer

Les familles comportant 1 seul enfant étaient moins nombreuses parmi les cas que parmi les témoins ($p < 0,01$). La répartition des témoins était similaire à celle de l'INSEE (Tableau 5).

Tableau 5 : Comparabilité des cas et des témoins sur la taille du foyer

	Cas (206)	Témoins (1681)	ORa [IC _{95%}]	INSEE
Nombre d'enfants (0-14) dans le foyer				
1	23%	32%	Réf.	31%
2	49%	42%	1,5 [1,0-2,2] *	43%
≥ 3	28%	25%	1,4 [0,9-2,1]	26%

Caractéristiques sociodémographiques des parents

Il n'y avait pas de différence entre les cas et les témoins sur la situation maritale des parents (Tableau 6). De même, on n'observait pas de différence de niveau d'étude ni de catégorie socioprofessionnelle entre les cas et les témoins. Les cas demeuraient plus souvent en zone urbaine que les témoins à l'inclusion.

Tableau 6 : Comparabilité entre cas et témoins sur leurs caractéristiques sociodémographiques - OR estimés par régression non conditionnelle ajustée sur l'âge et le sexe.

	Cas (n=206)		Témoins (n=1681)		ORa [IC _{95%}]	
	n	%	n	%		
Situation maritale de la mère						
mariée ou en couple	188	91,3	1541	91,7	1,0	Réf.
célibataire	14	6,8	75	4,5	1,4	[0,8-2,6]
séparée/divorcée	3	1,5	58	3,5	0,4	[0,1-1,3]
veuve	1	0,5	7	0,4	1,0	[0,1-8,6]
Niveau d'étude du père						
pas d'études - CAP ou BEP	104	50,5	827	49,2	1,0	Réf.
niveau Bac - études supérieures	99	48,1	837	49,8	1,0	[0,7-1,3]
données manquantes	3	1,5	17	1,0		
Niveau d'étude de la mère						
pas d'études - CAP ou BEP	80	38,8	658	39,1	1,0	Réf.
niveau Bac - études supérieures	126	61,2	1022	60,8	1,0	[0,8-1,4]
données manquantes	0	0,0	1	0,1		
CSP du foyer						
science, prof libérales, cadres sup.	91	44,2	713	42,4	1,0	Réf.
administration, commerce	50	24,3	475	28,3	0,8	[0,6-1,2]
services	28	13,6	217	12,9	1,0	[0,6-1,5]
agriculture, engins, transports	35	17,0	254	15,1	1,1	[0,7-1,6]
données manquantes	2	1,0	22	1,3		
CSP du foyer pendant la grossesse						
science, prof libérales, cadres sup.	84	40,8	676	40,2	1,0	Réf.
administration, commerce	52	25,2	477	28,4	0,9	[0,6-1,3]
services	32	15,5	174	10,4	1,4	[0,9-2,3]
agriculture, engins, transports	32	15,5	316	18,8	0,8	[0,5-1,2]
données manquantes	6	2,9	38	2,3		
Travail de la mère à la naissance						
oui	145	70,4	1150	68,4	1,0	Réf.
non	61	29,6	531	31,6	0,9	[0,6-1,2]
Habitat au diagnostic						
zone rurale	64	31,1	601	35,8	1,0	Réf.
zone semi urbaine	43	20,9	471	28,0	0,8	[0,6-1,3]
zone urbaine	95	46,1	609	36,2	1,4	[1,0-2,0] *
données manquantes	4	1,9	0	0,0		

2. Les caractéristiques périnatales

Antécédents obstétricaux de la mère

Les mères des cas rapportaient un peu plus souvent un antécédent de fausses couches spontanées que celles des témoins, mais il n'y avait pas d'augmentation de l'OR avec le nombre de fausses couches (Tableau 7). Cette association était retrouvée uniquement pour les astrocytomes et autres tumeurs gliales (Tableau 8). Il n'y avait pas de différences entre les mères des cas et des témoins en terme d'interruption de grossesse, volontaire ou médicale. Les mères dont l'enfant présentait un épendymome avaient présenté un peu plus d'interruption volontaire de grossesse.

Tableau 7 : Antécédents obstétricaux de la mère, aide médicale à la procréation, et tumeur maligne du SNC de l'enfant - OR estimés par régression non conditionnelle ajustée sur l'âge et le sexe.

	Cas (n=206)		Témoins (n=1681)		ORa [IC _{95%}]
	n	%	n	%	
Fausse couche spontanée					
non	140	68,0	1239	73,7	1,0 Réf.
oui	66	32,0	442	26,3	1,3 [1,0-1,8] *
. 1	49	23,8	303	18,0	1,4 [1,0-2,0] *
. 2	11	5,3	91	5,4	1,1 [0,6-2,1]
. ≥ 3	6	2,9	47	2,8	1,1 [0,5-2,6]
Interruption volontaire de grossesse					
non	171	83,0	1429	85,0	1,0 Réf.
oui	35	17,0	252	15,0	1,2 [0,8-1,7]
. 1	27	13,1	209	12,4	1,1 [0,7-1,7]
. ≥ 2	8	3,9	43	2,6	1,5 [0,7-3,3]
Interruption thérapeutique de grossesse					
non	200	97,1	1594	94,8	1,0 Réf.
oui	6	2,9	87	5,2	0,5 [0,2-1,2]
. malformation	2	1,0	14	0,8	1,0 [0,2-4,7]
. anomalie chromosomique	0	0,0	10	0,6	
. rubéole	0	0,0	2	0,1	
. toxoplasmose	0	0,0	3	0,2	
. autre	4	1,9	61	3,6	0,5 [0,2-1,4]
Conception de la grossesse index					
normale	195	94,7	1599	95,1	1,0 Réf.
médicalement assistée	11	5,3	82	4,9	1,2 [0,6-2,2]
. FIV	5	2,4	22	1,3	1,9 [0,7-5,2]
. IA sperme conjoint	2	1,0	9	0,5	2,0 [0,4-9,3]
. IA sperme donneur	0	0,0	0	0,0	
. traitement pour ovulation seul	3	1,4	41	2,4	0,6 [0,2-2,1]
. non précisé	1	0,5	10	0,6	

Tableau 8 : Antécédents obstétricaux de la mère, aide médicale à la procréation, et tumeur maligne du SNC de l'enfant par type de tumeur - OR estimés par régression polytomique ajustée sur l'âge et le sexe.

	Témoins (n=1681)		Ependymome (n=32)			Astrocytome (n=25)			Tumeur embryonnaire (n=99)			Autre gliome (n=45)		
	n	%	n	%	OR [IC _{95%}]	n	%	OR [IC _{95%}]	n	%	OR [IC _{95%}]	n	%	OR [IC _{95%}]
Fausses couches spontanées														
non	1239	73,7	28	87,5	Réf.	15	60,0	Réf.	68	68,7	Réf.	26	57,8	Réf.
oui	442	26,3	4	12,5	0,4 [0,1-1,2]	10	40,0	1,8 [0,8-4,0]	31	31,3	1,3 [0,8-2,0]	19	42,2	2,0 [1,1-3,6] *
. 1	303	18,0	2	6,3	0,3 [0,1-1,2]	10	40,0	2,6 [1,2-6,0] *	23	23,2	1,4 [0,8-2,3]	12	26,7	1,8 [0,9-3,6]
. 2	91	5,4	2	6,3	1,0 [0,2-4,4]	0	0,0		5	5,1	1,0 [0,4-2,7]	4	8,9	2,1 [0,7-6,1]
. ≥ 3	47	2,8	0	0,0		0	0,0		3	3,0	1,2 [0,4-3,9]	3	6,7	2,8 [0,8-9,8]
Interruptions volontaires de grossesse														
non	1429	85,0	22	68,8	Réf.	21	84,0	Réf.	84	84,8	Réf.	39	86,7	Réf.
oui	252	15,0	10	31,3	2,7 [1,3-5,8] *	4	16,0	1,1 [0,4-3,3]	15	15,2	1,0 [0,6-1,7]	6	13,3	0,8 [0,4-2,0]
Interruptions thérapeutiques de grossesse														
non	1594	94,8	32	100,0	Réf.	23	92,0	Réf.	96	97,0	Réf.	44	97,8	Réf.
oui	87	5,2	0	0,0		2	8,0	1,5 [0,3-6,4]	3	3,0	0,5 [0,2-1,8]	1	2,2	0,4 [0,1-2,8]
Conception de la grossesse index														
normale	1599	95,1	28	87,5	Réf.	24	96,0	Réf.	96	97,0	Réf.	43	95,6	Réf.
médicalement assistée	82	4,9	4	12,5	2,7 [0,9-7,9]	1	4,0	0,9 [0,1-6,7]	3	3,0	0,7 [0,2-2,1]	2	4,4	0,9 [0,2-3,9]

Conception de l'enfant

Il n'y avait pas de différence entre les cas et les témoins sur le type de conception, spontanée ou médicalement assistée, quelque soit le type d'aide à la procréation et quelque soit le type de tumeur cérébrale (Tableaux 7 et 8).

Naissance de l'enfant

Ni le poids de naissance, ni l'âge des parents à la naissance ne semblaient liés au risque de TMSNC de l'enfant (Tableau 9). Même si cela ne concernait que 3 cas et 12 témoins, il semblait y avoir un lien entre une naissance post-terme et le risque de gliome (Tableau 10). Les cas, et en particulier les cas de tumeur embryonnaire, étaient un peu plus souvent des 2èmes enfants dans la fratrie que les témoins.

Malformations congénitales

Toutes TMSNC confondues, les malformations congénitales n'étaient pas associées au risque de TMSNC de l'enfant (Tableau 9). Une neurofibromatose (NF1) a été rapportée chez 7 cas et aucun témoin mais dans notre étude, nous n'avons pas pris en compte les NF1 comme malformations. Parmi les cas, 7 présentaient une malformation, majeure pour 6 d'entre elles : 2 fentes labiales, une luxation congénitale de hanche, des mains en bêche, un naevus géant congénital du thorax (malformation mineure), des doigts de pieds palmés et une malformation vasculaire. Les effectifs étaient trop faibles pour estimer les OR associés aux différentes malformations. Toutefois, il semblait y avoir une association positive entre la présence de malformations et le risque d'astrocytome et autres gliomes, et ce de façon plus marquée pour les malformations majeures (Tableau 10). Cette association était indépendante de l'âge et aucune malformation ne concernait un enfant de moins de 1 an.

Tableau 9 : Caractéristiques de l'enfant à la naissance et malformations congénitales et risque de tumeur maligne du SNC – OR estimés par régressions logistique non conditionnelle ajustée sur l'âge et le sexe.

	Cas (n=206)		Témoins (n=1681)		ORa [IC _{95%}]
	n	%	n	%	
Terme					
< 37 SA	24	11,7	183	10,9	1,1 [0,7-1,7]
37-41 SA	177	85,9	1476	87,8	1,0 Réf.
> 41 SA	3	1,5	12	0,7	2,3 [0,6-8,4]
<i>donnée manquante</i>	2	1,0	10	0,6	
Poids de naissance (grammes)					
< 2500	16	7,8	94	5,6	1,4 [0,8-2,4]
2500-4000	175	85,0	1451	86,3	1,0 Réf.
> 4000	15	7,3	135	8,0	0,9 [0,5-1,6]
<i>donnée manquante</i>	0	0,0	1	0,1	
Age du père à la naissance					
< 25 ans	7	3,4	69	4,1	0,8 [0,4-1,8]
25-35 ans	150	72,8	1193	71,0	1,0 Réf.
> 35 ans	49	23,8	419	24,9	0,9 [0,7-1,3]
Age de la mère à la naissance					
< 25 ans	16	7,8	163	9,7	0,8 [0,5-1,4]
25-35 ans	165	80,1	1297	77,2	1,0 Réf.
> 35 ans	25	12,1	221	13,2	0,9 [0,6-1,4]
Rang de naissance					
1	78	37,9	708	42,1	1,0 Réf.
2	93	45,1	608	36,2	1,3 [1,0-1,8] *
≥ 3	35	17,0	365	21,7	0,8 [0,6-1,3]
Malformations congénitales					
non	197	95,6	1624	96,6	1,0 Réf.
oui	7	3,4	57	3,4	1,0 [0,4-2,1]
. malformation majeure	6	2,9	38	2,3	1,2 [0,5-2,9]
Type de malformation					
appareil digestif			1		
appareil urinaire			9		
cardiaque			4		
fente labiale	2		2		
squelette	2		19		
appareil génital			5		
peau	2				
vasculaire	1		2		
autre			3		
localisations multiples			6		
<i>donnée manquante</i>			6		

SA : semaines d'aménorrhée

Tableau 10 : Caractéristiques de l'enfant à la naissance et malformations congénitales et risque de tumeur maligne du SNC par type de tumeur – OR estimés par régression polytomique ajustée sur l'âge et le sexe

	Témoins (n=1681)			Ependymome (n=32)			Astrocytome (n=25)			Tumeur embryonnaire (n=99)			Autre gliome (n=45)		
	n	%		n	%	OR [IC _{95%}]	n	%	OR [IC _{95%}]	n	%	OR [IC _{95%}]	n	%	OR [IC _{95%}]
Terme															
< 37 SA	183	11,0		4	12,5	1,1 [0,4-3,2]	1	4,2	0,3 [0,0-2,6]	15	15,3	1,5 [0,8-2,6]	3	6,7	0,6 [0,2-2,1]
37-41 SA	1476	88,3		28	87,5	Réf.	23	95,8	Réf.	83	84,7	Réf.	39	86,7	Réf.
41 SA	12	0,7		0	0,0		0	0,0		0	0,0		3	6,7	9,2 [2,4-35,5] *
Poids de naissance															
< 2500	94	5,6		2	6,3	1,0 [0,2-4,5]	3	12,0	2,0 [0,6-6,8]	8	8,1	1,6 [0,7-3,3]	3	6,7	1,2 [0,4-4,0]
2500-4000	1451	86,4		28	87,5	Réf.	22	88,0	Réf.	82	82,8	Réf.	38	84,4	Réf.
> 4000	135	8,0		2	6,3	0,8 [0,2-3,4]	0	0,0		9	9,1	1,1 [0,5-2,3]	4	8,9	1,2 [0,4-3,5]
Age du père à la naissance															
< 25 ans	69	4,1		0	0,0		1	4,0	0,9 [0,1-6,7]	5	5,1	1,3 [0,5-3,2]	1	2,2	0,5 [0,1-3,6]
25-35 ans	1193	71,0		26	81,3	Réf.	19	76,0	Réf.	68	68,7	Réf.	34	75,6	Réf.
> 35 ans	419	24,9		6	18,8	0,6 [0,2-1,5]	5	20,0	0,8 [0,3-2,2]	26	26,3	1,1 [0,7-1,8]	10	22,2	0,9 [0,4-1,8]
Age de la mère à la naissance															
< 25 ans	163	9,7		2	6,3	0,7 [0,2-2,8]	2	8,0	0,8 [0,2-3,6]	7	7,1	0,7 [0,3-1,6]	5	11,1	1,1 [0,4-3,0]
25-35 ans	1297	77,2		26	81,3	Réf.	19	76,0	Réf.	81	81,8	Réf.	35	77,8	Réf.
> 35 ans	221	13,1		4	12,5	0,8 [0,3-2,4]	4	16,0	1,4 [0,5-4,1]	11	11,1	0,8 [0,4-1,6]	5	11,1	0,9 [0,3-2,4]
Rang de naissance															
1	708	42,1		13	40,6	Réf.	10	40,0	Réf.	30	30,3	Réf.	22	48,9	Réf.
2	608	36,2		14	43,8	1,2 [0,6-2,7]	13	52,0	1,5 [0,6-3,4]	52	52,5	1,9 [1,2-3,1] *	14	31,1	0,7 [0,4-1,4]
≥ 3	365	21,7		5	15,6	0,7 [0,3-2,0]	2	8,0	0,4 [0,1-1,8]	17	17,2	1,1 [0,6-1,9]	9	20,0	0,8 [0,4-1,7]
Malformations congénitales															
non	1624	96,6		32	100,0	Réf.	22	88,0	Réf.	96	97,0	Réf.	42	93,3	Réf.
oui	57	3,4					1	4,0	1,4 [0,2-10,6]	3	3,0	0,8 [0,2-2,6]	3	6,7	1,9 [0,6-6,5]
. majeure	38	2,3					1	4,0	1,8 [0,2-14,2]	2	2,0	0,8 [0,2-3,5]	3	6,7	2,9 [0,9-9,9]

L'allaitement

Il n'existait pas de lien entre l'allaitement et le risque de tumeur maligne du SNC, toutes TMSNC confondues, quels que soient le type et la durée d'allaitement (Tableau 11). Cette absence d'association se retrouvait pour tous les types de tumeur cérébrale, avec toutefois un OR augmenté pour les allaitements de moins de 3 mois dans le groupe des autres gliomes (tableau 12).

Tableau 11 : Allaitement et tumeur maligne du SNC de l'enfant – OR estimés par régression logistique non conditionnelle ajustée sur l'âge et le sexe, et restreinte aux enfants âgés de 6 mois et plus.

	Cas (n=202)		Témoins (n=1591)		ORa [*] [IC _{95%}]	
	n	%	n	%		
Allaitement						
non	93	46,0	775	48,7	1,0	Réf.
oui	109	54,0	816	51,3	1,1	[0,8-1,5]
. sein exclusif	99	49,0	718	45,3	1,2	[0,9-1,6]
. mixte	10	5,0	91	5,7	0,9	[0,5-1,8]
Durée d'allaitement						
tout allaitement						
. 0-3 mois	52	25,7	439	27,7	1,0	[0,7-1,4]
. 4-6 mois	36	17,8	231	14,6	1,3	[0,9-2,0]
. plus de 6 mois	21	10,4	139	8,8	1,3	[0,8-2,2]
allaitement au sein exclusif						
. 0-3 mois	71	35,1	496	31,3	1,2	[0,9-1,7]
. 4-6 mois	23	11,4	172	10,9	1,2	[0,7-1,9]
. plus de 6 mois	5	2,5	50	3,2	0,8	[0,3-2,1]

Tableau 12 : Allaitement et tumeur maligne du SNC de l'enfant par type de tumeur – OR estimés par régression polytomique ajustée sur l'âge et le sexe et retreint aux enfants âgés de 6 mois et plus

	Témoins (n=1591)			Ependymome (n=31)			Astrocytome (n=24)			Tumeur embryonnaire (n=97)			Autre gliome (n=45)		
	n	%		n	%	OR [IC _{95%}]	n	%	OR [IC _{95%}]	n	%	OR [IC _{95%}]	n	%	OR [IC _{95%}]
Allaitement															
non	775	48,7		16	51,6	Réf.	12	50,0	Réf.	43	44,3	Réf.	19	42,2	Réf.
oui	816	51,3		15	48,4	0,8 [0,4-1,7]	12	50,0	1,1 [0,5-2,4]	54	55,7	1,2 [0,8-1,9]	26	57,8	1,4 [0,8-2,5]
. <i>sein exclusif</i>	718	45,3		14	45,2	0,9 [0,4-1,8]	10	41,7	1,0 [0,4-2,3]	48	49,5	1,3 [0,8-1,9]	25	55,6	1,5 [0,8-2,8]
. <i>mixte</i>	91	5,7		1	3,2	0,5 [0,1-3,9]	2	8,3	1,5 [0,3-7,0]	6	6,2	1,2 [0,5-2,9]	1	2,2	0,4 [0,1-3,4]
Durée d'allaitement															
tout allaitement															
. <i>0-3 mois</i>	439	27,7		4	12,9	0,4 [0,1-1,3]	7	29,2	1,1 [0,4-2,9]	29	29,9	1,2 [0,8-2,0]	11	24,4	1,1 [0,5-2,3]
. <i>4-6 mois</i>	231	14,6		4	12,9	0,8 [0,3-2,3]	4	16,7	1,2 [0,4-3,9]	18	18,6	1,5 [0,8-2,6]	10	22,2	1,9 [0,9-4,3]
. <i>plus de 6 mois</i>	139	8,8		7	22,6	2,1 [0,8-5,2]	1	4,2	0,5 [0,1-4,1]	7	7,2	1,0 [0,4-2,2]	5	11,1	1,6 [0,6-4,5]
allaitement au sein exclusif															
. <i>0-3 mois</i>	496	31,3		8	25,8	0,7 [0,3-1,8]	9	37,5	1,3 [0,5-3,0]	32	33,0	1,2 [0,7-1,9]	21	46,7	1,8 [1,0-3,4] *
. <i>4-6 mois</i>	172	10,9		4	12,9	0,9 [0,3-2,9]	1	4,2	0,4 [0,1-3,5]	14	14,4	1,6 [0,8-3,0]	3	6,7	0,8 [0,2-2,8]
. <i>plus de 6 mois</i>	50	3,2		2	6,5	1,6 [0,4-7,5]	0	0,0		2	2,1	0,7 [0,2-3,0]	1	2,2	0,9 [0,1-7,2]

3. Liens entre les différentes caractéristiques périnatales et les facteurs sociodémographiques

Antécédents obstétricaux de la mère et conception de l'enfant

Le nombre de fausses couches spontanées était lié à la catégorie socioprofessionnelle du foyer, avec des antécédents de fausses couches spontanées moins fréquents pour les foyers de catégorie plus élevée (directeurs, scientifiques, professions libérales et cadres). Il était également associé positivement au fait que les mères travaillaient pendant la grossesse ou que les parents avaient un âge élevé à la naissance.

Les antécédents d'interruption volontaire de grossesse (IVG) étaient plus fréquents chez les femmes célibataires. Le nombre d'IVG était également plus fréquent en zone urbaine et chez les mères les plus âgées.

Le nombre d'interruptions médicales de grossesse était uniquement lié au rang de naissance.

De manière assez logique, le rang de naissance était étroitement lié à l'âge de la mère mais aussi au niveau d'étude des parents, à leur catégorie socioprofessionnelle ainsi qu'à l'habitat.

Le seul facteur qui semblait lié au mode de conception était le terme, les enfants nés après une assistance médicale à la procréation étant plus souvent prématurés.

Caractéristiques de l'enfant à la naissance et malformations

La prématurité était légèrement plus fréquente chez les enfants dont les mères avaient un niveau d'étude bac ou supérieur.

Le poids de naissance était étroitement lié au rang de naissance mais également à la CSP pendant la grossesse.

Les âges des parents à la naissance étaient positivement liés entre eux, et les parents les plus âgés avaient plus souvent une catégorie socioprofessionnelle plus élevée et habitaient plus souvent en zone urbaine.

Aucun des facteurs étudiés n'était lié aux antécédents de malformation.

Allaitement

Les mères de catégorie sociale élevée et de bon niveau d'études allaitaient davantage leur enfant, de même que les femmes vivant en zone urbaine. Les aînés étaient davantage allaités que les enfants suivants et les enfants prématurés étaient moins souvent allaités que les enfants nés à terme.

4. Analyse multivariée

Après ajustement, il persistait une association entre les antécédents de fausses couches spontanées et le risque d'astrocytome ou autre gliome (Tableau 13). Les associations observées entre IVG et épépendymome d'une part, et entre naissance post-terme et tumeurs du groupe autre gliome, d'autre part, se maintenaient également. Enfin, bien que l'association soit non significative, les malformations congénitales majeures restaient liées aux astrocytomes et aux autres gliomes.

Tableau 13 : Antécédents obstétricaux de la mère, aide médicale à la procréation, et tumeur maligne du SNC de l'enfant – Analyse multivariée par régression polytomique

	Toute TMSNC (n=206)	Ependymome (n=32)	Astrocytome (n=25)	Tumeur embryonnaire (n=99)	Autre gliome (n=45)
	OR [IC _{95%}]	OR [IC _{95%}]	OR [IC _{95%}]	OR [IC _{95%}]	OR [IC _{95%}]
Antécédents maternels obstétricaux					
au moins 1 FCS	1,4 [1,0-1,8] *	0,4 [0,1-1,2]	2,2 [0,9-5,2]	1,3 [0,8-2,1]	1,9 [1,0-3,7] *
. 1	1,5 [1,0-2,1] *	0,3 [0,1-1,3]	3,4 [1,4-8,1] *	1,4 [0,9-2,4]	1,8 [0,9-3,8]
. 2	0,9 [0,5-1,9]	1,1 [0,2-4,7]		0,8 [0,3-2,4]	1,7 [0,5-5,7]
. ≥ 3	1,2 [0,5-3,0]			1,3 [0,4-4,5]	3,4 [0,9-12,0]
au moins 1 IVG	1,1 [0,7-1,6]	2,6 [1,2-5,8] *	1,0 [0,3-3,1]	0,9 [0,5-1,7]	0,8 [0,3-2,0]
au moins 1 ITG	0,5 [0,2-1,2]		1,4 [0,3-6,4]	0,5 [0,2-1,7]	0,4 [0,1-3,0]
Aide médicale à la procréation					
	1,1 [0,5-2,1]	2,6 [0,9-7,8]		0,6 [0,2-2,1]	1,1 [0,2-4,5]
Terme					
< 37 SA	1,1 [0,7-1,7]	1,1 [0,4-3,3]	0,3 [0,0-2,5]	1,4 [0,8-2,6]	0,6 [0,2-2,1]
> 41 SA	1,6 [0,4-7,4]				7,0 [1,4-34,3] *
Poids de naissance (g)					
< 2500	1,4 [0,8-2,5]	1,1 [0,3-4,9]	1,3 [0,3-5,8]	1,9 [0,9-4,1]	1,1 [0,3-3,8]
> 4000	0,9 [0,5-1,6]	0,8 [0,2-3,4]		1,1 [0,5-2,2]	1,3 [0,5-3,9]
Age du père à la naissance					
< 25 ans	0,9 [0,3-2,2]		1,0 [0,1-9,2]	1,4 [0,5-4,6]	0,5 [0,1-4,2]
> 35 ans	0,9 [0,6-1,3]	0,5 [0,2-1,4]	0,6 [0,2-1,9]	1,1 [0,7-1,9]	0,9 [0,4-2,0]
Age de la mère à la naissance					
< 25 ans	0,7 [0,4-1,3]	1,0 [0,2-4,3]	0,7 [0,1-3,5]	0,5 [0,2-1,4]	1,0 [0,3-3,2]
> 35 ans	1,0 [0,6-1,6]	1,1 [0,3-3,5]	1,7 [0,5-5,7]	0,8 [0,4-1,6]	1,0 [0,3-2,7]
Rang de naissance					
2	1,3 [1,0-1,9] *	1,2 [0,6-2,7]	1,4 [0,6-3,4]	2,0 [1,2-3,2] *	0,7 [0,4-1,5]
≥ 3	0,9 [0,5-1,3]	0,8 [0,2-2,3]	0,4 [0,1-1,8]	1,1 [0,6-2,1]	0,8 [0,4-2,0]
Malformations congénitales					
toutes	1,0 [0,4-2,2]		1,5 [0,2-11,6]	0,8 [0,3-2,7]	2,0 [0,6-6,9]
majeures	1,2 [0,5-3,0]		1,9 [0,2-15,0]	0,9 [0,2-3,6]	3,0 [0,9-10,5]

Après ajustement, l'association entre une durée courte d'allaitement et le risque d'autre gliome devenait non significative (Tableau 16). En revanche, il semblait y avoir une association entre une durée longue d'allaitement et le risque d'épendymome.

Tableau 16 : Analyse multivariée : allaitement (enfants âgés de 6 mois et plus)

	Toute TMSNC (n=202)	Ependymome (n=31)	Astrocytome (n=24)	Tumeur Embryonnaire (n=97)	Autre Gliome (n=45)
	OR [IC _{95%}]	OR [IC _{95%}]	OR [IC _{95%}]	OR [IC _{95%}]	OR [IC _{95%}]
Allaitement					
oui	1,1 [0,8-1,5]	0,7 [0,3-1,5]	1,2 [0,5-2,7]	1,3 [0,8-2,0]	1,2 [0,6-2,3]
.sein exclusif	1,2 [0,9-1,6]	0,8 [0,4-1,7]	1,2 [0,5-2,8]	1,3 [0,9-2,1]	1,4 [0,7-2,6]
.mixte	0,8 [0,4-1,6]	0,4 [0,1-3,2]	1,3 [0,3-6,1]	1,0 [0,4-2,8]	0,4 [0,1-3,0]
Durée d'allaitement					
allaitement total					
.0-3mois	0,9 [0,6-1,4]	0,3 [0,1-1,0]	1,1 [0,4-3,0]	1,2 [0,7-2,1]	1,0 [0,4-2,1]
.4-6mois	1,3 [0,8-2,0]	0,6 [0,2-2,0]	1,3 [0,4-4,2]	1,7 [0,9-3,1]	1,5 [0,6-3,5]
.plus de 6mois	1,5 [0,9-2,6]	2,4 [1,0-6,0]*	1,3 [0,3-6,1]	1,0 [0,4-2,4]	1,8 [0,7-5,2]
sein exclusif					
.0-3mois	1,2 [0,8-1,7]	0,6 [0,2-1,4]	1,3 [0,5-3,3]	1,3 [0,8-2,1]	1,7 [0,9-3,3]
.4-6mois	1,1 [0,7-1,9]	1,1 [0,4-3,3]	0,5 [0,1-4,1]	1,7 [0,9-3,4]	0,3 [0,0-2,1]
.plus de 6mois	1,2 [0,5-2,8]	1,5 [0,3-7,2]	1,6 [0,2-13,4]	1,0 [0,2-4,2]	0,9 [0,1-7,6]

IV. DISCUSSION

Nous avons observé une association positive entre le risque de tumeur maligne du SNC de l'enfant et les antécédents maternels de fausses couches d'une part, et la présence de malformations congénitales chez l'enfant d'autre part. Dans les 2 cas, l'association concernait plus particulièrement les astrocytomes et les autres gliomes. Les enfants présentant une tumeur embryonnaire semblaient être un peu moins souvent des aînés. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le poids de naissance et le risque de tumeur maligne du SNC. En revanche, les enfants présentant des gliomes semblaient être un peu plus souvent nés en post-terme. Ni l'assistance médicale à la procréation, ni l'allaitement, n'étaient liés au risque de tumeur maligne du SNC.

Toutes tumeurs malignes du SNC confondues, notre étude avait une puissance suffisante pour détecter des Odds ratios minimums entre 1,5 et 2,2. Cependant, selon les expositions étudiées, la puissance était parfois beaucoup plus faible pour les analyses par sous-groupes de TMNSC.

Sélection des cas

L'identification des cas a été réalisée de manière continue dans tous les centres français d'oncologie pédiatrique par le réseau commun d'enquêteurs des registres nationaux des cancers de l'enfant : Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (Dr J. Clavel, INSERM U754, Villejuif) et Registre National des Tumeurs solides de l'enfant (Dr B. Lacour, CHU Nancy).

Pour des raisons éthiques, les mères dont les enfants étaient soit hospitalisés en soins palliatifs, soit décédés avant la date prévue de l'inclusion, n'étaient pas contactées et leurs

enfants non éligibles. Certaines TMSNC (astrocytomes et autres gliomes) étaient associées à un plus grand risque de décès précoce et donc plus souvent non éligibles que les autres types histologiques. Quoi qu'il en soit, aucune des variables que nous avons étudiées ici n'est, d'après la littérature, liée à la survie des TC de l'enfant (Gurney *et al.*, 2001).

Le seul facteur de survie connu des TMSNC, hormis le type histologique, est l'âge (Gurney *et al.*, 2001). D'après les données du RNTSE, les enfants non inclus avaient, en moyenne, le même âge que les cas inclus (6,4 ans). Il n'y avait pas non plus de différence de sex ratio entre les cas inclus et les cas non inclus. Parmi les cas inclus dans notre étude, 17 enfants sont décédés depuis l'interview. Ces enfants étaient bien un peu plus jeunes que les enfants non décédés (5,8 ans vs 6,5 ans, $p=0,1$) mais étaient semblables aux autres cas concernant toutes les autres variables d'intérêt.

Sélection des témoins

Les témoins ont été recrutés en population générale de façon à être comparables aux cas en termes de distribution par âge et sexe, et à la population générale en termes de zone d'habitat rurale/urbaine, de région et de nombre d'enfants de moins de 15 ans vivant dans le foyer à âge donné. Le recrutement s'est appuyé sur une base de 60 000 foyers d'abonnés au téléphone (France Télécom), échantillonnés pour être représentatifs de la population en termes de région et d'habitat (données INSEE). Cette base a été affinée, par suppression des numéros de standards téléphoniques, commerces, fax et cabines et par reconstitution des numéros sur liste rouge selon une procédure aléatoire. Pour éviter une sélection par activité, les appels ont été renouvelés en cas d'absence, et ce jusqu'à 12 fois et à des horaires différents.

Nous avons utilisé des quotas pour assurer une distribution finale d'âge et de sexe semblable à celle des cas, et donc de la population générale. La stratification sur le nombre d'enfants de moins de 15 ans vivant au foyer était nécessaire pour maintenir la comparabilité des témoins à la population générale sur le rang de naissance, variable importante qui influence plusieurs

variables d'intérêt d'ESCALE (Perrillat *et al.*, 2002) (Jourdan-Da Silva *et al.*, 2004). Dans notre étude, les quotas ont été bien respectés et le rang de naissance des témoins nés en 1995, 1998 et 2003 était comparable à celui des Enquêtes Nationales Périnatales de ces mêmes années (Blondel, 1996) (Blondel, 2000) (Blondel, 2004) (tableau 18).

Soixante neuf pour cent des témoins ont accepté de participer à l'enquête, ce qui est un bon taux de réponse pour une étude réalisée en population générale. Le refus de participer à l'étude pouvait être lié à différentes caractéristiques sociodémographiques. Même si les mères des témoins étaient légèrement plus âgées que dans l'enquête périnatale, leur niveau d'étude était proche. Quoi qu'il en soit, aucune de ces variables ne semblait liée au risque de tumeur cérébrale et l'ajustement sur l'âge de la mère ou son niveau d'étude ne modifiait pas les résultats.

Les interruptions volontaires de grossesse, l'aide médicale à la procréation et le poids de naissance des témoins d'ESCALE étaient distribués de façon très comparable à l'enquête périnatale (ENP). Les témoins d'ESCALE étaient un peu plus souvent prématurés que dans l'ENP mais nous n'avons mis en évidence aucun lien entre la prématurité et le risque de TMSNC. Les témoins d'ESCALE nés en 1995 semblaient un peu moins souvent allaités que dans l'ENP, mais l'ENP enregistre l'intention d'allaiter au moment de la naissance alors qu'ESCALE retrace l'allaitement effectif. Cela peut aussi être en rapport avec le taux plus important de prématurité enregistré dans ESCALE pour cette année de naissance. Compte tenu de ces données, il est peu vraisemblable que notre sélection de témoins ait influencé la fréquence de l'allaitement au point de masquer une relation avérée. La prévalence des malformations des témoins d'ESCALE était semblable à l'estimation du Registre des malformations congénitales de Paris (De Vigan *et al.*, 2005) qui retrouve une prévalence variant de 2,2% à 3,2% pour des enfants nés entre 1988 et 2000. L'association que nous avons observée avec les malformations congénitales de l'enfant n'est donc vraisemblablement pas le fait d'une sous-estimation de la prévalence des malformations chez les témoins.

Tableau 18 : Comparaison des témoins à l'enquête nationale périnatale

	Enquête nationale périnatale			ESCALE		
	1995 ⁽¹⁾	1998 ⁽²⁾	2003 ⁽³⁾	1995 ^(a) n=90	1998 ^(a) n=131	2003 ^(a) n=145
Age de la mère à la naissance						
< 25	20%	17%	19%	10%	7% *	8% *
[25-30[	38%	38%	33%	44%	38%	33%
[30-35[	28%	30%	32%	30%	40%	37%
≥ 35	13%	15%	16%	16%	15%	22%
Age du père à la naissance						
< 25			7%			2%
[25-30[			23%			23%
[30-35[			36%			41%
≥ 35			24%			33%
Rang de naissance						
1	41%	43%	44%	33%	37%	46%
2	35%	33%	34%	39%	38%	32%
3 et plus	24%	24%	22%	28%	24%	21%
Niveau d'étude de la mère						
> bac	33%	39%	43%	41%	39%	50%
IVG						
oui	15%	12%	12%	18%	18%	12%
Aide médicale à la procréation						
oui		6%	5%		7%	3%
Terme						
< 37 SA	6%	7%	7%	14% *	8%	12% *
37-41 SA	92%	92%	92%	84%	92%	88%
> 41 SA	2%	1%	1%	0%	1%	0%
Poids de naissance (grammes)						
< 2500	6%	7%	8%	0%	4%	6%
2500-4000	87%	86%	85%	1%	90%	84%
> 4000	7%	7%	7%	2%	6%	10%
Allaitement						
non	48%	48%	37%	60%	48%	38%
oui	52%	52%	63%	40% *	51%	61%
. sein exclusif	41%	45%	57%	37% *	47%	56%
. mixte	11%	7%	6%	3%	4%	6%

⁽¹⁾ (Blondel et al., 1996) ⁽²⁾ (Blondel et al., 2000) ⁽³⁾ (Blondel et al., 2004)

^(a) Année de naissance de l'enfant

* p<0,05

Erreurs de classement

Tous les diagnostics ont été vérifiés dans la base du registre national des tumeurs solides de l'enfant et 84% des cas avaient bénéficié d'une confirmation histologique du diagnostic. Cependant, si on excluait de l'étude les 33 cas qui n'avaient pas de diagnostic histologique de certitude (essentiellement classés dans la catégorie « autres gliomes »), nos résultats

étaient identiques. Les témoins ont été choisis en population générale et aucun d'eux n'avait d'antécédent de cancer.

Les mères ont été interrogées directement avec le même questionnaire pour les témoins et pour les cas, ce qui minimise le risque d'erreurs de classement concernant le terme, le poids de naissance, l'allaitement, le mode de procréation ou les antécédents d'interruptions de grossesse.

La déclaration des mères concernant les malformations congénitales de leur enfant pouvait être sujette à un biais de mémorisation différentiel et induire un biais de classement chez les cas. Les malformations, essentiellement mineures, ont pu être sur-déclarées (mères des cas qui n'ont pas la même perception de la santé de leur enfant que les mères des témoins) aussi bien que sous-déclarées (mères des cas, très focalisées sur la tumeur de leur enfant, qui pouvaient centrer leur attention sur celle-ci et ne pas déclarer certaines malformations). Pour tenter de minimiser ce biais, le questionnaire explorait de manière très détaillée et systématique les malformations et nous avons étudié de manière séparée les malformations mineures et majeures. L'ensemble des investigations pré-thérapeutiques réalisé sur les enfants malades (échographies cardiaques, radiographies...) a pu mettre en évidence certaines malformations. Cependant, dans notre étude, aucun enfant de moins de 1 an ne présentait de malformation majeure, et il est assez peu probable que celle-ci ait pu passer inaperçu au-delà d'un an. Finalement, l'ensemble de ces biais possibles concernait les malformations mineures alors que nos résultats concernaient essentiellement les malformations majeures. Un article récent portant sur plus de 1000 enfants atteints d'un cancer a mis en évidence le fait que, si les enfants n'étaient pas examinés de manière systématique par un généticien ou par un pédiatre spécialisé dans les anomalies morphologiques, un très grand nombre de malformations n'était pas diagnostiqué (Merks *et al.*, 2005). Il est donc probable que, dans ESCALE, les malformations des cas, comme celles des témoins, ont été sous-estimées, entraînant plutôt un risque de sous-estimation des associations.

Biais de confusion

En dehors des facteurs de risque génétiques comme la neurofibromatose ou certains traitements iatrogènes, on ne connaît guère de facteur de confusion potentiel. L'âge du pic d'incidence est très variable selon le type de TMSNC et au sein même de chaque type de TMSNC, raison pour laquelle toutes les analyses ont été ajustées sur des classes d'âge très serrées. L'analyse ajustée sur les facteurs sociodémographiques ne modifiait pas les résultats. Nous avons, de plus, ajusté l'analyse de chaque variable d'intérêt sur les facteurs de confusion qui lui étaient propres et aucun de nos résultats n'a été modifié.

Validité externe

Toutes TMSNC confondues, la plupart des études n'ont pas non plus mis en évidence d'association entre les fausses couches spontanées et le risque de TMSNC : OR=1,2 [0,9-1,5] (Von Behren & Reynolds, 2003), OR=1,0 [0,8-1,4] (Schuz *et al.*, 2001), OR=1,7 [0,7-4,4] (McKinney *et al.*, 1999), OR= 1,1 [0,8-1,3] (McCredie *et al.*, 1999), OR= 0,5 [0,2-1,2] (Linet *et al.*, 1996), OR= 1,2 [0,5-2,8] (Cordier *et al.*, 1994), OR=1,3 [0,8-2,1] (Emerson *et al.*, 1991). Seules quelques une de ces études ont étudié le risque plus spécifique associé aux astrocytomes, dont une seule a pu mettre en évidence un lien positif : OR=1,9 [1,0-1,9] (Emerson *et al.*, 1991). Cette étude était également l'une des rares restreinte aux tumeurs malignes et excluant donc les astrocytomes de bas grade. Aucune étude publiée jusqu'à ce jour n'a étudié le lien entre interruption thérapeutique de grossesse et tumeur cérébrale de l'enfant. Sur l'ensemble des études publiées à ce jour, aucune n'a mis en évidence de lien entre le rang de naissance et le risque de TMSNC de l'enfant (Von Behren & Reynolds, 2003)(Schuz *et al.*, 2001)(Schuz *et al.*, 1999)(Savitz & Ananth, 1994)(Mogren *et al.*, 2003)(McKinney *et al.*, 1999)(McCredie *et al.*, 1999)(McCredie *et al.*, 1994)(Linet *et al.*, 1996)(Emerson *et al.*, 1991)(Cordier *et al.*, 1994). Dans notre étude, nous avons trouvé un

lien entre un rang de naissance de 2 et le risque de tumeur embryonnaire. Ce lien était isolé, n'apparaissait pas avec un rang de naissance de 3 et n'était appuyé par aucun argument de plausibilité biologique. Ces résultats ont pu être le résultat aléatoire des nombreux tests statistiques effectués.

A ce jour, seules 3 études ont analysé l'association entre assistance médicale à la procréation (AMP) et risque du tumeur cérébrale de l'enfant. Pour deux d'entre elles, il s'agissait d'études de cohortes et aucune des 2 n'avait mis en évidence de lien : SIR=1,0 [0,5-1,7] (Brinton *et al.*, 2004), SIR=0,7 [0,0-1,7] (Klip *et al.*, 2001). La 3^{ème} était une étude cas-témoin qui ne mettait pas, non plus, en évidence de lien significatif entre AMP et TMSNC de l'enfant : OR=1,0 [0,6-1,8] (Schuz *et al.*, 1999). Aucune de ces études n'avait détaillé le type de tumeur cérébrale. Ainsi, nos résultats sont compatibles avec les données actuelles de la littérature et ce, d'autant plus que les études qui ont étudié le risque associé aux cancers de l'enfant (tout cancer confondu) ne mettaient pas non plus en évidence de lien avec l'AMP (Lerner-Geva *et al.*, 2000)(Bruinsma *et al.*, 2000)(Bergh *et al.*, 1999)(Doyle *et al.*, 1998).

En accord avec les données de la littérature (Von Behren & Reynolds, 2003)(Schuz *et al.*, 2001)(Savitz & Ananth, 1994)(Mogren *et al.*, 2003)(McKinney *et al.*, 1999)(McCredie *et al.*, 1999)(Linnet *et al.*, 1996)(Kuijten *et al.*, 1990)(Fear *et al.*, 2001)(Emerson *et al.*, 1991), nous n'avons trouvé aucun lien entre la prématurité et le risque de TMSNC de l'enfant. L'ensemble de ces études ne retrouvait pas de lien entre le post-terme et le risque de TMSNC. Une seule d'entre elles détaillait le risque associé aux autres gliomes mais ne retrouvait pas de lien : OR=1,0 [0,4-2,9] (McCredie *et al.*, 1999). Dans notre étude, les effectifs des cas nés après le terme exact étaient très réduits (3 enfants atteints d'autres gliomes uniquement), et reposaient uniquement sur des données déclaratives de la date

présumée de la fécondation et de la date prévue du terme. Il est donc difficile de conclure, dans notre étude, sur le rôle exact du post-terme.

Dans l'hypothèse où le risque de TMSNC de l'enfant serait lié au taux d'œstrogène pendant la grossesse et qu'un poids de naissance élevé serait associé à un taux d'oestrogènes élevé (Ekbom *et al.*, 1992), certaines études ont mis en évidence un lien entre un poids de naissance élevé et le risque de TMSNC de l'enfant (Von Behren & Reynolds, 2003)(Schuz *et al.*, 2001)(Linnet *et al.*, 1996)(Kuijten *et al.*, 1990)(Emerson *et al.*, 1991). Cependant, ces associations concernaient essentiellement les astrocytomes, sans distinction entre astrocytomes malins et de bas grade, il est donc difficile de comparer nos résultats à ceux de la littérature. Une étude de cohorte avait même pu mettre en évidence un lien entre poids de naissance et TMSNC restreint les astrocytomes de bas grade (Mogren *et al.*, 2003).

En accord avec toutes les données de la littérature (Von Behren & Reynolds, 2003)(Schuz *et al.*, 2001)(Mogren *et al.*, 2003)(McKinney *et al.*, 1999)(McCredie *et al.*, 1999)(Linnet *et al.*, 1996)(Emerson *et al.*, 1991)(Davis *et al.*, 1988)(Cordier *et al.*, 1994)(Bunin *et al.*, 2006)(Brinton *et al.*, 2004), nous n'avons pas mis de lien en évidence entre l'âge des parents et le risque de TMSNC de l'enfant.

Nous avons mis en évidence un lien entre la présence de malformations et le risque d'astrocytome malin ou autres gliomes de l'enfant. Il ne s'agissait pas, dans notre étude, de malformations de système nerveux central ni de malformations en association avec une maladie de Von Recklinghausen. A ce jour, une seule étude de cohorte a mis en évidence ce lien, et tout comme nous, le lien persistait après exclusion des malformations cérébrales (Altmann *et al.*, 1998) et concernait essentiellement les astrocytomes. Nos résultats sont également confortés par une étude de cohorte récente portant sur plus de 90 000 naissances qui mettait également en évidence une association forte entre les malformations et le risque de TMSNC de l'enfant (Agha *et al.*, 2005). Notre étude n'a pas mis en évidence de malformations cérébrales. Il est possible que certaines mères de cas aient sous-déclaré ces malformations, pensant qu'elles ne représentaient qu'une seule et même entité avec la

tumeur cérébrale de leur enfant. Toutefois, d'après le registre des malformations congénitales de Paris (De Vigan *et al.*, 2005), la prévalence des malformations à la naissance diminue constamment depuis 1995, avec une augmentation parallèle des interruptions médicales de grossesse après détection des anomalies par diagnostic anténatal (spina bifida...). La détection anténatale de plus en plus fréquente des malformations cérébrales explique que nous n'ayons pas, parmi les témoins comme parmi les cas, de malformations du système nerveux central. De nombreux pays ne bénéficient pas, actuellement, du même nombre d'échographies anténatales et ont une date limite pour les interruptions médicales de grossesse différente de la France, expliquant que nos pourcentages de malformations cérébrales soient souvent inférieurs aux données de la littérature.

En accord avec toutes les données de la littérature (Smulevich *et al.*, 1999)(Schuz *et al.*, 2001)(McKinney *et al.*, 1999)(Mathur *et al.*, 1993)(Hardell & Dreifaldt, 2001)(Davis *et al.*, 1988), nous n'avons pas mis de lien en évidence entre l'allaitement et le risque de TMSNC de l'enfant, quels que soient le mode ou la durée de l'allaitement. L'association entre gliomes malins et durée courte de l'allaitement persistait mais à un moindre degré en analyse multivariée et était probablement associée à une structure d'âges très particulière pour ces tumeurs.

V. CONCLUSION

Nos résultats apportent des arguments en faveur d'une association entre les fausses couches spontanées de la mère ainsi que les malformations à la naissance et le risque de tumeurs gliales de l'enfant. Ils pourraient témoigner de l'implication des gènes du développement dans la survenue de ces tumeurs. Les recherches devront se poursuivre pour confirmer et approfondir ces associations.

VI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

References

- Agha, M. M., Williams, J. I., Marrett, L., To, T., Zipursky, A. & Dodds, L. (2005). Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer*, 103, 1939-48.
- Altmann, A. E., Halliday, J. L. & Giles, G.G. (1998). Associations between congenital malformations and childhood cancer. A register-based case-control study. *Br J Cancer*, 78, 1244-9.
- Autrup, H. (1993). Transplacental transfer of genotoxins and transplacental carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, 101 Suppl 2, 33-8.
- Baldwin, R. T. & Preston-Martin, S. (2004). Epidemiology of brain tumors in childhood--a review. *Toxicol Appl Pharmacol*, 199, 118-31.
- Baptiste, M., Nasca, P., Metzger, B., Field, N., MacCubbin, P., Greenwald, P., Armbrustmacher, V., Waldman, J. & Carlton, K. (1989). Neurofibromatosis and other disorders among children with CNS tumors and their families. *Neurology*, 39, 487-92.
- Bergh, T., Ericson, A., Hillensjö, T., Nygren, K. G. & Wennerholm, U.B. (1999). Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet*, 354, 1579-85.
- Blondel, Norton, Du Mazaubrun, Breart (1996). Enquête nationale périnatale 1995. , , .
- Blondel, Norton, Du Mazaubrun, Breart (2000). Enquête nationale périnatale 1998. , , .
- Blondel, Supernant, Du Mazaubrun, Breart (2004). Enquête nationale périnatale 2003. , , .
- Brinton, L. A., Kruger Kjaer, S., Thomsen, B. L., Sharif, H. F., Graubard, B. I., Olsen, J. H. & Bock, J.E. (2004). Childhood tumor risk after treatment with ovulation-stimulating drugs. *Fertil Steril*, 81, 1083-91.
- Bruinsma, F., Venn, A., Lancaster, P., Speirs, A. & Healy, D. (2000). Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod*, 15, 604-7.
- Bunin, G. (2000). What causes childhood brain tumors? Limited knowledge, many clues. *Pediatr Neurosurg*, 32, 321-6.
- Bunin, G. R., Kuijten, R. R., Buckley, J. D., Rorke, L. B. & Meadows, A.T. (1993). Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *N Engl J Med*, 329, 536-41.
- Bunin, G., Robison, L., Biegel, J., Pollack, I. & Rorke-Adams, L. (2006). Parental Heat Exposure and Risk of Childhood Brain Tumor: A Children's Oncology Group Study. *Am J Epidemiol*, , .

- Burse, V. W., Najam, A. R., Williams, C. C., Korver, M. P., Smith, B. F. J., Sam, P. M., Young, S. L. & Needham, L.L. (2000). Utilization of umbilical cords to assess in utero exposure to persistent pesticides and polychlorinated biphenyls. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 10, 776-88.
- Caroli, E., Salvati, M., Peruzzi, P., Frati, A. & Giangaspero, F. (2003). Familial gliomas. Analysis of six families with cerebral gliomas and without other inheritable syndromes. *Neurosurg Rev*, 26, 280-2.
- Colt, J. S. & Blair, A. (1998). Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect*, 106 Suppl 3, 909-25.
- Cordier, S., Iglesias, M. J., Le Goaster, C., Guyot, M. M., Mandereau, L. & Hemon, D. (1994). Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *Int J Cancer*, 59, 776-82.
- Cordier, S., Lefevre, B., Filippini, G., Peris-Bonet, R., Farinotti, M., Lovicu, G. & Mandereau, L. (1997). Parental occupation, occupational exposure to solvents and polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of childhood brain tumors (Italy, France, Spain). *Cancer Causes Control*, 8, 688-97.
- Daling, J. R., Starzyk, P., Olshan, A. F. & Weiss, N.S. (1984). Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*, 72, 1039-41.
- Daniels, J. L., Olshan, A. F. & Savitz, D.A. (1997). Pesticides and childhood cancers. *Environ Health Perspect*, 105, 1068-77.
- Davis, J. R., Brownson, R. C., Garcia, R., Bentz, B. J. & Turner, A. (1993). Family pesticide use and childhood brain cancer. *Arch Environ Contam Toxicol*, 24, 87-92.
- Davis, M. K., Savitz, D. A. & Graubard, B.I. (1988). Infant feeding and childhood cancer. *Lancet*, 2, 365-8.
- De Vigan, C., Khoshnood, B., Lhomme, A., Vodovar, V., Goujard, J. & Goffinet, F. (2005). [Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris Registry of congenital malformations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 34, 8-16.
- Desandes, E., Clavel, J., Berger, C., Bernard, J., Blouin, P., de Lumley, L., Demeocq, F., Freycon, F., Gembara, P., Goubin, A., Le Gall, E., Pillon, P., Sommelet, D., Tron, I. & Lacour, B. (2004). Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer*, 43, 749-57.
- Dickinson, H. O., Nyari, T. A. & Parker, L. (2002). Childhood solid tumours in relation to infections in the community in Cumbria during pregnancy and around the time of birth. *Br J Cancer*, 87, 746-50.
- Doyle, P., Bunch, K. J., Beral, V. & Draper, G.J. (1998). Cancer incidence in children conceived with assisted reproduction technology. *Lancet*, 352, 452-3.

Efird, J. T., Holly, E. A., Preston-Martin, S., Mueller, B. A., Lubin, F., Filippini, G., Peris-Bonet, R., McCredie, M., Cordier, S., Arslan, A. & Bracci, P.M. (2003). Farm-related exposures and childhood brain tumours in seven countries: results from the SEARCH International Brain Tumour Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 17, 201-11.

Ekbom, A., Trichopoulos, D., Adami, H. O., Hsieh, C. C. & Lan, S.J. (1992). Evidence of prenatal influences on breast cancer risk. *Lancet*, 340, 1015-8.

Emerson, J. C., Malone, K. E., Daling, J. R. & Starzyk, P. (1991). Childhood brain tumor risk in relation to birth characteristics. *J Clin Epidemiol*, 44, 1159-66.

Fear, N. T., Roman, E., Ansell, P. & Bull, D. (2001). Malignant neoplasms of the brain during childhood: the role of prenatal and neonatal factors (United Kingdom). *Cancer Causes Control*, 12, 443-9.

Filippini, G., Maisonneuve, P., McCredie, M., Peris-Bonet, R., Modan, B., Preston-Martin, S., Mueller, B. A., Holly, E. A., Cordier, S., Choi, N. W., Little, J., Arslan, A. & Boyle, P. (2002). Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke: the SEARCH international case-control study. Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans. *Int J Cancer*, 100, 206-13.

GILES, D., HEWITT, D., STEWART, A. & WEBB, J. (1956). Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet*, 271, 447.

Gatta, G., Capocaccia, R., Stiller, C., Kaatsch, P., Berrino, F. & Terenziani, M. (2005). Childhood cancer survival trends in Europe: a EUROCARE Working Group study. *J Clin Oncol*, 23, 3742-51.

Groot-Loonen, J. J., Slater, R., Taminiau, J. & Voute, P.A. (1988). Three consecutive primary malignancies in one patient during childhood. *Pediatr Hematol Oncol*, 5, 287-92.

Gurney, J. G., Smith, M. A., Olshan, A. F., Hecht, S. S. & Kasum, C.M. (2001). Clues to the etiology of childhood brain cancer: N-nitroso compounds, polyomaviruses, and other factors of interest. *Cancer Invest*, 19, 630-40.

Gurney, J.G, Smith, M.A., Bunin, G.R. (1999). CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. In Ries, L.A., Smith, M.A., Gurney, J.G., Linet, M., Tamra, T., Young, J.L., Bunin, G.R. (Eds) (Ed.), *Cancer incidence and survival among Children and Adolescents : United-States Seer Program 1975-1995* (Volume , pp. 51-63). National Cancer institute, SEER Program, Bethesda, MD.

Hardell, L. & Dreifaldt, A.C. (2001). Breast-feeding duration and the risk of malignant diseases in childhood in Sweden. *Eur J Clin Nutr*, 55, 179-85.

Harvey, E. B., Boice, J. D. J., Honeyman, M. & Flannery, J.T. (1985). Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N Engl J Med*, 312, 541-5.

Howe, G. R., Burch, J. D., Chiarelli, A. M., Risch, H. A. & Choi, B.C. (1989). An exploratory case-control study of brain tumors in children. *Cancer Res*, 49, 4349-52.

Huncharek, M., Kupelnick, B. & Klassen, H. (2002). Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. *J Neurooncol*, 57, 51-7.

Ji, B. T., Shu, X. O., Linet, M. S., Zheng, W., Wacholder, S., Gao, Y. T., Ying, D. M. & Jin, F. (1997). Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst*, 89, 238-44.

Jourdan-Da Silva, N., Perel, Y., Mechinaud, F., Plouvier, E., Gandemer, V., Lutz, P., Vannier, J. P., Lamagnere, J. L., Margueritte, G., Boutard, P., Robert, A., Armari, C., Munzer, M., Millot, F., De Lurnley, L., Berthou, C., Rialland, X., Pautard, B., Hemon, D. & Clavel, J. (2004). Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia. *Br J Cancer*, 90, 139-45.

Khalili, K., Del Valle, L., Otte, J., Weaver, M. & Gordon, J. (2003). Human neurotropic polyomavirus, JCV, and its role in carcinogenesis. *Oncogene*, 22, 5181-91.

Kheifets, L. I. (2001). Electric and magnetic field exposure and brain cancer: a review. *Bioelectromagnetics*, Suppl 5, S120-31.

Kheifets, L. I., Sussman, S. S. & Preston-Martin, S. (1999). Childhood brain tumors and residential electromagnetic fields (EMF). *Rev Environ Contam Toxicol*, 159, 111-29.

Kheifets, L., Repacholi, M., Saunders, R. & van Deventer, E. (2005). The sensitivity of children to electromagnetic fields. *Pediatrics*, 116, e303-13.

Kingston, J. E., Hawkins, M. M., Draper, G. J., Marsden, H. B. & Kinnier Wilson, L.M. (1987). Patterns of multiple primary tumours in patients treated for cancer during childhood. *Br J Cancer*, 56, 331-8.

Klip, H., Burger, C. W., de Kraker, J. & van Leeuwen, F.E. (2001). Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*, 16, 2451-8.

Kuijten, R. R. & Bunin, G.R. (1993). Risk factors for childhood brain tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2, 277-88.

Kuijten, R. R., Bunin, G. R., Nass, C. C. & Meadows, A.T. (1990). Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Res*, 50, 2608-12.

Lerner-Geva, L., Toren, A., Chetrit, A., Modan, B., Mandel, M., Rechavi, G. & Dor, J. (2000). The risk for cancer among children of women who underwent in vitro fertilization. *Cancer*, 88, 2845-7.

Lightfoot, T., Bunch, K., Ansell, P. & Murphy, M. (2005). Ovulation induction, assisted conception and childhood cancer. *Eur J Cancer*, 41, 715-24; discussion 725-6.

Linet, M. S., Gridley, G., Cnattingius, S., Nicholson, H. S., Martinsson, U., Glimelius, B., Adami, H. O. & Zack, M. (1996). Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors (Sweden). *Cancer Causes Control*, 7, 437-48.

Linos, A., Kardara, M., Kosmidis, H., Katriou, D., Hatzis, C., Kontzoglou, M., Koumandakis, E. & Tzartzatou-Stathopoulou, F. (1998). Reported influenza in pregnancy and childhood tumour. *Eur J Epidemiol*, 14, 471-5.

Little J (1999). Epidemiology of childhood cancer. .

Little, M. P., de Vathaire, F., Shamsaldin, A., Oberlin, O., Campbell, S., Grimaud, E., Chavaudra, J., Haylock, R. G. & Muirhead, C.R. (1998). Risks of brain tumour following treatment for cancer in childhood: modification by genetic factors, radiotherapy and chemotherapy. *Int J Cancer*, 78, 269-75.

MACMAHON, B. (1962). Prenatal x-ray exposure and childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*, 28, 1173-91.

Martin, R. M., Gunnell, D., Owen, C. G. & Smith, G.D. (2005). Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer*, 117, 1020-31.

Mathur, G. P., Gupta, N., Mathur, S., Gupta, V., Pradhan, S., Dwivedi, J. N., Tripathi, B. N., Kushwaha, K. P., Sathy, N. & Modi, U.J. (1993). Breastfeeding and childhood cancer. *Indian Pediatr*, 30, 651-7.

McCredie, M., Little, J., Cotton, S., Mueller, B., Peris-Bonet, R., Choi, N. W., Cordier, S., Filippini, G., Holly, E. A., Modan, B., Arslan, A. & Preston-Martin, S. (1999). SEARCH international case-control study of childhood brain tumours: role of index pregnancy and birth, and mother's reproductive history. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 13, 325-41.

McCredie, M., Maisonneuve, P. & Boyle, P. (1994). Perinatal and early postnatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children. *Int J Cancer*, 56, 11-5.

McKinney, P. A. (2005). Central nervous system tumours in children: epidemiology and risk factors. *Bioelectromagnetics, Suppl 7*, S60-8.

McKinney, P. A., Juszczak, E., Findlay, E., Smith, K. & Thomson, C.S. (1999). Pre- and perinatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study. *Br J Cancer*, 80, 1844-51.

Meadows, A. T., Baum, E., Fossati-Bellani, F., Green, D., Jenkin, R. D., Marsden, B., Nesbit, M., Newton, W., Oberlin, O. & Sallan, S.G. (1985). Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*, 3, 532-8.

Merks, J. H. M., Caron, H. N. & Hennekam, R.C.M. (2005). High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet A*, 134, 132-43.

Mili, F., Khoury, M. J., Flanders, W. D. & Greenberg, R.S. (1993). Risk of childhood cancer for infants with birth defects. I. A record-linkage study, Atlanta, Georgia, 1968-1988. *Am J Epidemiol*, 137, 629-38.

Miyagi, K., Mukawa, J., Kinjo, N., Horikawa, K., Mekaru, S., Nakasone, S., Koga, H., Higa, Y. & Naito, M. (1995). Astrocytoma linked to familial ataxia-telangiectasia. *Acta Neurochir (Wien)*, 135, 87-92.

- Mogren, I., Malmer, B., Tavelin, B. & Damber, L. (2003). Reproductive factors have low impact on the risk of different primary brain tumours in offspring. *Neuroepidemiology*, 22, 249-54.
- Mole, R. H. (1974). Antenatal irradiation and childhood cancer: causation or coincidence?. *Br J Cancer*, 30, 199-208.
- Narod, S. A., Hawkins, M. M., Robertson, C. M. & Stiller, C.A. (1997). Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. *Am J Hum Genet*, 60, 474-85.
- National Cancer Institute (1991). Cancer Statistics Review 1973-1988. *NIH Publication*, no. 92-21789, .
- Neglia, J. P., Meadows, A. T., Robison, L. L., Kim, T. H., Newton, W. A., Ruymann, F. B., Sather, H. N. & Hammond, G.D. (1991). Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*, 325, 1330-6.
- Perrillat, F., Clavel, J., Auclerc, M. F., Baruchel, A., Leverger, G., Nelken, B., Philippe, N., Schaison, G., Sommelet, D., Vilmer, E. & Hemon, D. (2002). Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study. *Br J Cancer*, 86, 1064-9.
- Pogoda, J. M. & Preston-Martin, S. (1997). Household pesticides and risk of pediatric brain tumors. *Environ Health Perspect*, 105, 1214-20.
- Preston-Martin, S., Yu, M. C., Benton, B. & Henderson, B.E. (1982). N-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Res*, 42, 5240-5.
- Punt, J. (1995). Congenital defects, vascular malformations and other lesions. In Levene, M.I., Lilford, R.J. (Eds.) (Ed.), *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery* (Volume ,). Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Rice, D., Barone Jr. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system. *Environ. Health Perspect.*, 108 (Suppl. 3), 511-533.
- Rodvall, Y., Pershagen, G., Hrubec, Z., Ahlbom, A., Pedersen, N. L. & Boice, J.D. (1990). Prenatal X-ray exposure and childhood cancer in Swedish twins. *Int J Cancer*, 46, 362-5.
- Ron, E., Modan, B., Boice, J. D. J., Alfandary, E., Stovall, M., Chetrit, A. & Katz, L. (1988). Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med*, 319, 1033-9.
- Sanderson, W. T., Talaska, G., Zaebst, D., Davis-King, K. & Calvert, G. (1997). Pesticide prioritization for a brain cancer case-control study. *Environ Res*, 74, 133-44.
- Sasco, A. J. & Vainio, H. (1999). From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action. *Hum Exp Toxicol*, 18, 192-201.
- Savitz, D. A. & Ananth, C.V. (1994). Birth characteristics of childhood cancer cases, controls, and their siblings. *Pediatr Hematol Oncol*, 11, 587-99.
- Schuz, J., Kaatsch, P., Kaletsch, U., Meinert, R. & Michaelis, J. (1999). Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol*, 28, 631-9.

Schuz, J., Kaletsch, U., Kaatsch, P., Meinert, R. & Michaelis, J. (2001). Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: results from a German population-based case-control study. *Med Pediatr Oncol*, 36, 274-82.

Smulevich, V. B., Solionova, L. G. & Belyakova, S.V. (1999). Parental occupation and other factors and cancer risk in children: I. Study methodology and non-occupational factors. *Int J Cancer*, 83, 712-7.

Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., Lacour, B. & Kaatsch, P. (2005). International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*, 103, 1457-67.

UK Childhood Cancer Study Investigators (1999). Exposure to power-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer.. *Lancet*, 354, 1925-31.

VandenBerg, S. (2001). The developing brain and cellular targets for neoplastic transformation. In Kaye, A.H., Laws Jr., E.R.(Eds.) (Ed.), *Brain Tumors; An Encyclopedic Approach*, 2nd ed. (Volume ,). Churchill Livingstone, London.

Vilchez, R. A. & Butel, J.S. (2003). SV40 in human brain cancers and non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*, 22, 5164-72.

Von Behren, J. & Reynolds, P. (2003). Birth characteristics and brain cancers in young children. *Int J Epidemiol*, 32, 248-56.

Wertheimer, N. & Leeper, E. (1979). Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol*, 109, 273-84.

Windham, G. C., Bjerkedal, T. & Langmark, F. (1985). A population-based study of cancer incidence in twins and in children with congenital malformations or low birth weight, Norway, 1967-1980. *Am J Epidemiol*, 121, 49-56.

Yeazel, M. W., Ross, J. A., Buckley, J. D., Woods, W. G., Ruccione, K. & Robison, L.L. (1997). High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr*, 131, 671-7.

Yoshimoto, Y. (1990). Cancer risk among children of atomic bomb survivors. A review of RERF epidemiologic studies. Radiation Effects Research Foundation. *JAMA*, 264, 596-600.

Zahm, S. H. & Ward, M.H. (1998). Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect*, 106 Suppl 3, 893-908.



VU

NANCY, le **15 septembre 2006**

Le Président de Thèse

Professeur S. BRIANÇON

NANCY, le **21 septembre 2006**

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

C. CHOSEROT

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **25 septembre 2006**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectif : L'objectif de ce travail était d'étudier l'influence des caractéristiques périnatales (conception, grossesse et post-natal précoce) sur la survenue des tumeurs malignes du système nerveux de l'enfant à partir des données de l'étude ESCALE. **Matériel et méthodes :** ESCALE est une étude cas-témoin nationale sur les cancers de l'enfant de moins de 15 ans réalisée en population générale en 2003-2004. L'échantillon comportait 206 cas incidents de tumeur maligne du système nerveux central (SNC) et 1681 témoins. L'échantillonnage a été stratifié sur l'âge et le sexe et le taux de participation était de 80% pour les cas et de 69% pour les témoins. L'interview des mères a été réalisée par téléphone par des enquêteurs spécialement formés, utilisant un questionnaire standardisé identique pour les cas et les témoins. L'interrogatoire portait sur les caractéristiques sociodémographiques du foyer, les antécédents personnels et familiaux de l'enfant, son environnement et son mode de vie, ainsi que le déroulement de la grossesse. Les caractéristiques périnatales recueillies étaient les antécédents obstétricaux de la mère, l'aide médicale éventuelle à la procréation, l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'âge des parents, les malformations congénitales et l'allaitement. La relation entre caractéristiques périnatales et tumeur maligne du SNC de l'enfant a été étudiée par des modèles de régression logistique multivariée. **Résultats :** Nous avons observé une association positive entre le risque de tumeur maligne du SNC de l'enfant et les antécédents maternels de fausses couches d'une part, et la présence de malformations congénitales chez l'enfant d'autre part. Dans les 2 cas, l'association concernait plus particulièrement les astrocytomes et les autres gliomes. Les enfants présentant une tumeur embryonnaire semblaient être un peu moins souvent des aînés. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le poids de naissance et le risque de tumeur maligne du SNC. En revanche, les enfants présentant des gliomes semblaient être un peu plus souvent nés en post-terme. Ni l'assistance médicale à la procréation, ni l'allaitement, n'étaient liés au risque de tumeur maligne du SNC. **Conclusion :** Nos résultats apportent des arguments en faveur d'une association entre les fausses couches spontanées de la mère ainsi que les malformations à la naissance et le risque de tumeurs gliales de l'enfant. Ils pourraient témoigner de l'implication des gènes du développement dans la survenue de ces tumeurs. Les recherches devront se poursuivre pour confirmer et approfondir ces associations.

TITRE EN ANGLAIS

Antenatal, perinatal and early postnatal risk factors for childhood malignant central nervous tumours: a French case-control study

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNEE 2006

MOTS CLEFS :

Epidémiologie – Etude cas-témoin – Cancer – Tumeur cérébrale – Tumeur système nerveux central – Périnatalité – Malformations – Allaitement – Fausses couches – Aide médicale à la procréation

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex