

Analyse cartographique des cancers pédiatriques en Loire-Atlantique et conclusions de l'investigation de Santé publique France

**Regroupement de cancers pédiatriques
sur le secteur de Sainte-Pazanne**

Comité de suivi

Nantes, mardi 22 septembre 2020

Résultats et conclusions au 18 novembre 2019

- **Contexte** : validation définitive des données départementales par le RNCE était toujours en cours au 18/11/2020
- **Méthode utilisée en conséquence** :
 - Calcul d'un **rapport d'incidence standardisé** (SIR) avec un intervalle de confiance à 95%
 - Ratio entre le nombre de cancers observés dans une zone géographique et fenêtre de temps définis par rapport au nombre attendu à partir d'une population de référence (niveau national)
- **Définition de cas**:
 - Tous cancers pédiatriques (< 15 ans) diagnostiqués dans le secteur de Sainte-Pazanne défini par une zone de 7 communes, 2015-2019.
 - Effectif = 11 enfants des 13 (analyse également menée avec 13 enfants par vérification, résultat similaire)

- **Résultat :**
 - Ratio de cas de cancers observés/attendus (SIR) :
 - 2,3 (intervalle de confiance à 95% de 1,1 – 4,1)
 - Un agrégat avec confirmation de l'excès pour tous cancers
 - Néanmoins, le SIR et son intervalle de confiance restent proche de la valeur 1,0
 - Scientifiquement, on ne peut pas exclure que cela reflète la fluctuation aléatoire de la maladie au cours du temps et dans la zone
 - Limites concernant l'interprétation des SIR « locaux » (calculés sur une petite population) et basé sur des hypothèses fortes (non vérifiables)

- **Méthode** : questionnaire standardisé auprès des 13 familles avec un enfant dans le périmètre de l'étude

- **Conclusions**
 - Pas d'exposition identifiée à un facteur de risque documenté spécifique au site et partagé par les enfants

 - Il peut y avoir des facteurs de risque individuels mais aucun ne peut expliquer ce regroupement

 - On ne peut exclure que plusieurs facteurs aient pu interagir pour certains patients

Conclusions au 18/11/2019

- L'interprétation de Santé publique France est celle d'une situation compatible avec un regroupement spatio-temporel sans cause commune identifiée

- Ainsi d'après le guide d'investigation de Santé publique France et plus largement de la méthodologie internationale il est recommandé :
 - ✓ De poursuivre la surveillance épidémiologique
 - ✓ De ne pas poursuivre les investigations épidémiologiques localement
 - ✓ De ne pas engager d'investigations et prélèvements environnementaux supplémentaires

- Santé publique France proposait de maintenir une **surveillance** de tout nouveau cas de cancer pédiatrique diagnostiqué sur le périmètre géographique
 - ✓ Appui du CHU de Nantes et parties prenantes
 - ✓ Proposer le questionnaire afin d'acquérir d'autres informations sur les expositions des enfants

- Santé publique France s'est engagée à réaliser une **cartographie des cancers pédiatriques en Loire-Atlantique**
 - ✓ Collaboration avec le registre général des cancers de Loire-Atlantique/Vendée (Dr Florence Molinié)
 - ✓ Nécessitait la disponibilité les données départementales avec double validation par le registre départemental et le RNCE

Travaux menés depuis le 18/11/2019

Surveillance post-investigation

- Protocole partagé avec les CHU de Nantes (cancers solides et hémopathies) et Angers (tumeurs du SNC)
- Mise en place avec le CHU de Nantes depuis décembre 2019 et formalisation avec les 2 CHU en juin 2020
- Signalement par le praticien à la cellule régionale de SpF
 - ✓ tout enfant répondant à la définition de cas*
- En complément, chaque service d'onco-pédiatrie est contacté par SpFrance une fois par trimestre
- Période de recueil : jusqu'en décembre 2023 dans un premier temps, situation à réévaluer au terme de cette période

**similaire à celle utilisée lors de l'investigation épidémiologique*

Surveillance post-investigation

- Signalement possible à l'ARS et/ou SpF par la population

 - En présence d'un nouvel enfant malade :
 - ✓ Validation du diagnostic auprès du clinicien
 - ✓ Proposition du questionnaire d'investigation à la famille
 - ✓ Information de l'ARS Pays de la Loire, du registre des cancers de Loire-Atlantique/Vendée et du RNCE
- ⇒ Point de situation fait régulièrement avec l'ARS et les registres

Bilan à jour des enfants malades

3 nouveaux enfants identifiés depuis 18/11/2019

- Deux enfants diagnostiqués en 2020 et 1 enfant en 2018
- Signalements par les parents de 2 des enfants malades et via le réseau de registres pour le troisième
- Trois enfants résident dans une des 7 communes du périmètre de l'étude au moment de diagnostic
- Familles contactées par SpFrance et ARS
- Les questionnaires ont été complétés par 2 familles et transmis à SpFrance
- Mise en commun avec les données des autres enfants

Caractéristiques des enfants au 22/09/2020

- **16 enfants malades**
 - ✓ Dont 4 enfants décédés
- **Âge au diagnostic**
 - ✓ Entre 2 et 16 ans
 - ✓ Moyenne 8 ans
- **Sexe**
 - ✓ 10 garçons – 6 filles
- **Année de diagnostic**
 - ✓ 2015 : 3 enfants
 - ✓ 2016 : 4 enfants
 - ✓ 2017 : 2 enfants
 - ✓ 2018 : 3 enfants
 - ✓ 2019* : 2 enfants
 - ✓ 2020* : 2 enfants

* Données non-validées encore par les 2 registres à partir d'avril 2019

Caractéristiques des enfants au 22/09/2020

■ Commune de résidence

✓ Sainte Pazanne	5
✓ Rouans	1
✓ Saint-Hilaire-de-Chaléons	1
✓ Port-Saint-Père	0
✓ Saint-Mars-du-Coutais	4
✓ Machecoul-Saint-Même	2
✓ Villeneuve-en-Retz	3

Caractéristiques des enfants

- **Diagnostic selon typologie de cancer**
 - ✓ 8 Hémopathies malignes dont 6 LAL (leucémie aiguë lymphoblastique)
 - ✓ 8 Tumeurs solides dont 5 tumeurs du système nerveux central

- **Questionnaires épidémiologiques (n=15) :**
 - ✓ Les informations issus des 2 questionnaires ne modifient pas les conclusions de novembre 2019

ÉTUDE DE LA DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE DES CANCERS PÉDIATRIQUES EN LOIRE- ATLANTIQUE ENTRE 2005 ET 2018

Santé publique France et

le registre général des cancers de Loire-Atlantique/Vendée

- Réaliser une cartographie de la répartition de l'incidence des cancers pédiatriques (enfants de moins de 15 ans) recueillis par le registre des cancers de Loire-Atlantique/Vendée entre 2005 et 2018
 - au niveau communal ou cantonal.
 - Globalement (2005-2018) et sur 3 périodes de temps (2005-2009, 2010-2014, 2015-2018) mais uniquement au niveau cantonal pour disposer d'effectifs statistiquement suffisants
- De façon complémentaire, appliquer une méthode d'identification d'agrégation (ou *cluster*) des observations sur une partie du territoire pour mettre en évidence une éventuelle zone présentant l'incidence la plus élevée et la tester statistiquement.

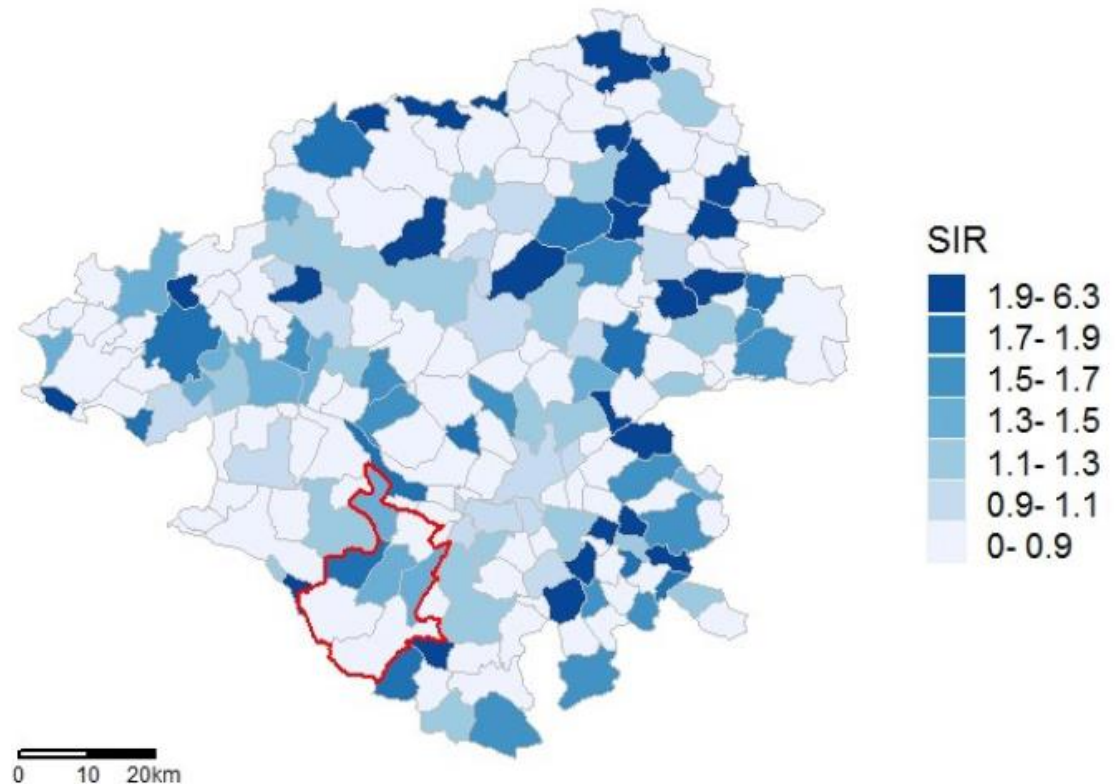
- Source de données ayant bénéficié d'une double validation par le registre des cancers de Loire-Atlantique/Vendée et le Registre National des Cancers de l'Enfant.
- Représenter la distribution de l'incidence des cancers pédiatriques sur le département de la Loire-Atlantique
 - Au moyen d'une représentation des SIRs « bruts » relativement à l'incidence départementale
 - permet de visualiser les territoires se répartissant au-dessus ou en dessous de cette moyenne départementale
 - Mais **très imprécis** car dépend de la population de l'unité géographique : les valeurs extrêmes étant plus le reflet de faible taille de population à risque que d'une valeur élevée de risque
- Solution : Lissage cartographique avec prise en compte de l'éventuelle dépendance spatiale

CANCERS PÉDIATRIQUES AU NIVEAU COMMUNAL EN LOIRE-ATLANTIQUE, 2005-2018

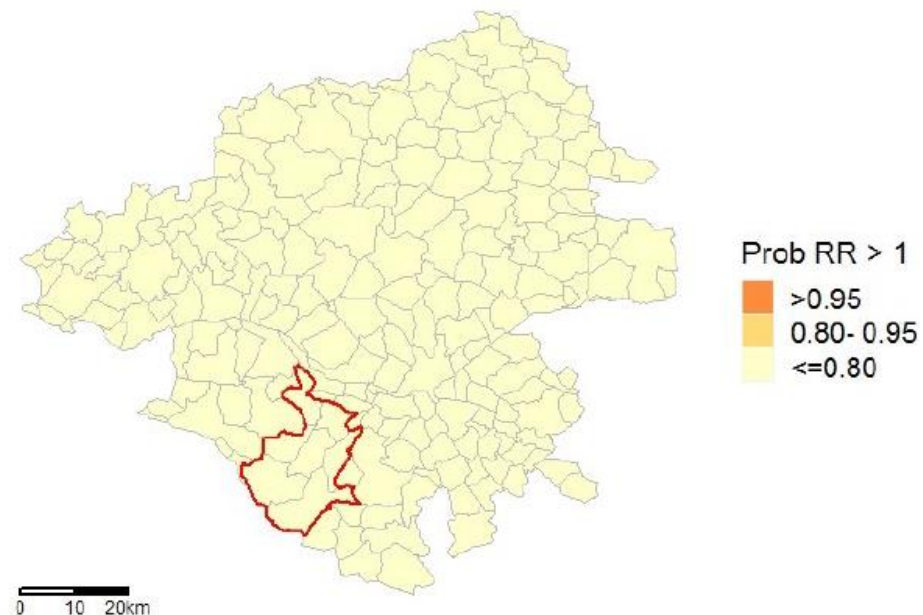
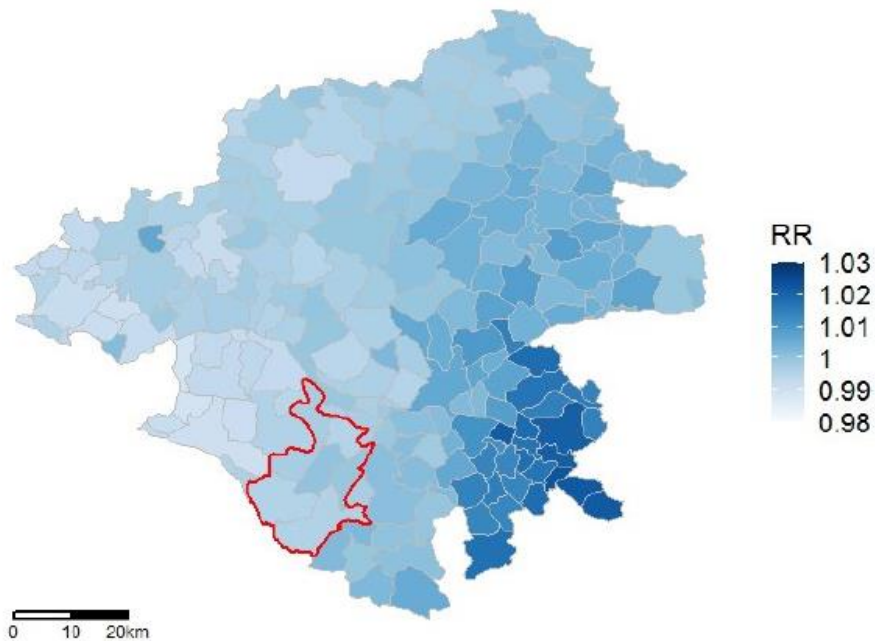
571 enfants diagnostiqués d'un cancer entre 2005 et 2018

Distribution très hétérogène des nombres observés au-dessus et en-dessous des nombres attendus

Reflète imparfaitement le risque car dépend de la taille de la population
(⇒ Nécessité d'utiliser une méthode « de lissage »)



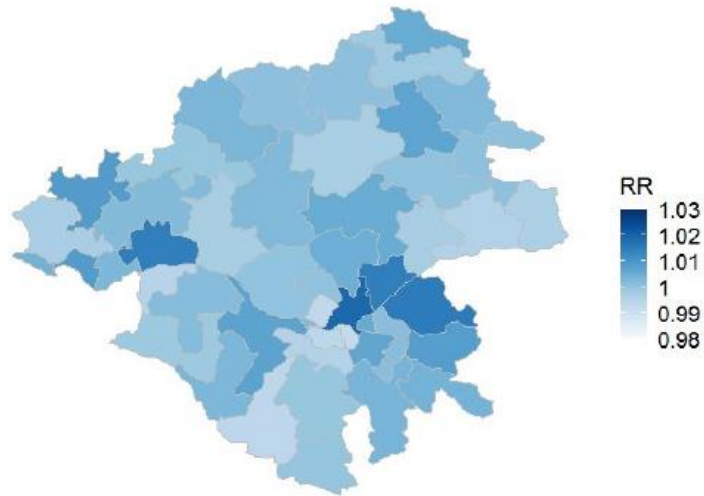
CANCERS PÉDIATRIQUES AU NIVEAU COMMUNAL EN LOIRE-ATLANTIQUE, 2005-2018



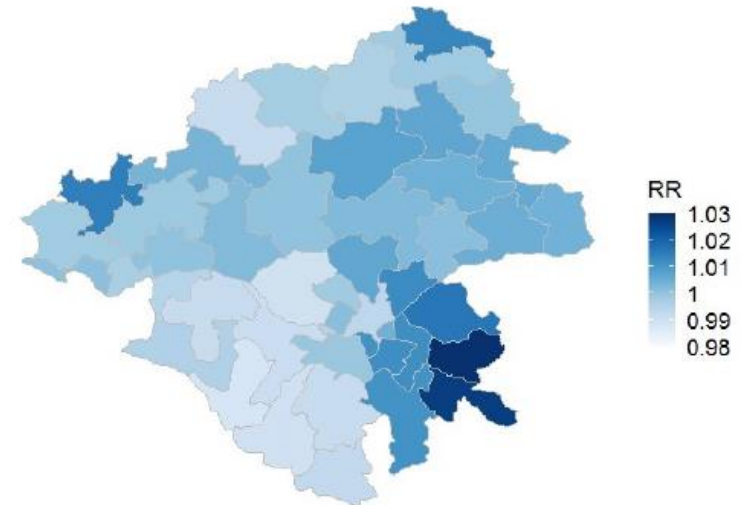
- Contraste particulièrement faible : risque variant de -1% à +3%
- Aucune aire géographique ne présente un risque significativement différent de la moyenne départementale

CARTOGRAPHIE : SUR 3 PÉRIODES DISTINCTES (NIVEAU CANTONAL)

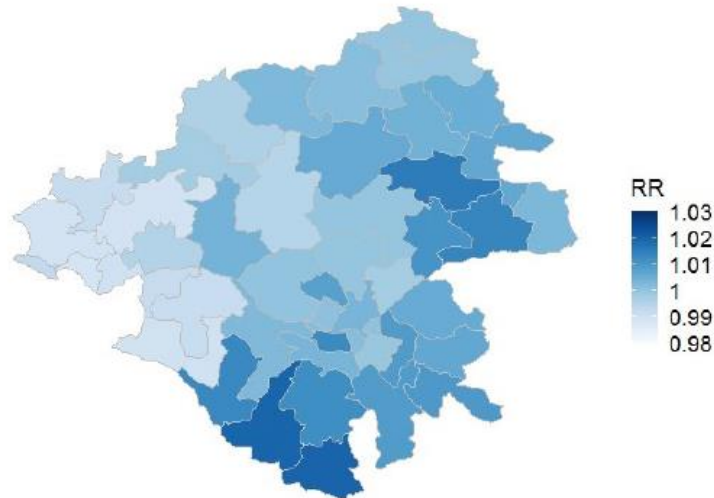
2005-2009



2010-2014



2015-2018



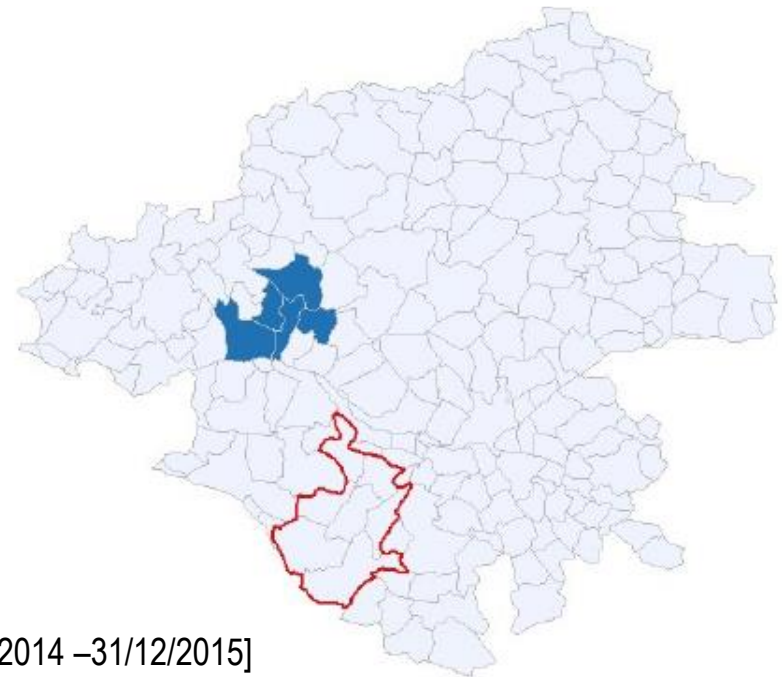
- Absence de « motif similaire » sur les 3 périodes
- Aucun contraste sur les 3 cartes n'est significatif
- N'oriente pas vers une persistance de zones à risque au cours du temps

- **Balayage spatio-temporel de l'ensemble du territoire (SatScan de Kulldorff)**
- **Consiste à « scanner » ou « balayer » l'ensemble d'un territoire avec des fenêtres spatiales et/ou temporelle afin d'identifier une zone du territoire qui présente l'incidence la plus élevée**
- **Stratégie de test statistique est ensuite utilisée pour déterminer si l'incidence observée sur cette zone singulière est compatible avec l'incidence de la maladie observée sur le reste du territoire**

Spatial $p = 0,31$



Spatio-temporel $p = 0,56$



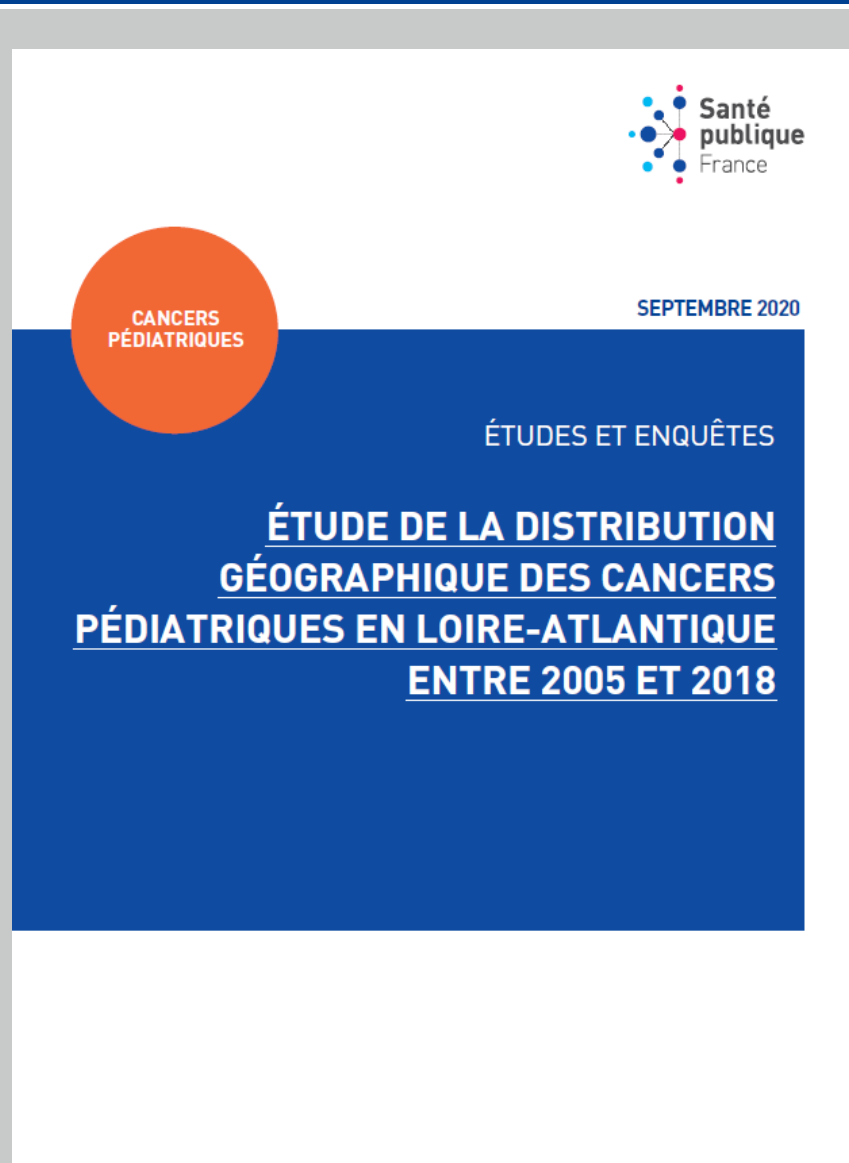
[01/01/2014 –31/12/2015]

- Deux zones identifiées pour tester *la vraisemblance*, mais aucune est significative (l'incidence observée est compatible avec l'incidence sur le reste du territoire)
- **Conclusion** : absence de « *clusters* » de cancers pédiatriques statistiquement inattendus dans sa dimension spatiale comme dans sa dimension spatio-temporelle sur l'ensemble du département

Conditionnellement aux limites des outils statistiques utilisés

- Pas de mise en évidence de zones présentant un risque de cancers pédiatriques (0-14 ans) statistiquement en excès sur l'ensemble du département de la Loire-Atlantique entre 2005 et 2018.
- L'analyse géographique de cette répartition des cancers sur les 3 périodes de temps n'a pas mis en évidence des territoires présentant une incidence relativement élevée qui persistait dans le temps.
- Aucune agrégation significative de cancers pédiatriques n'a pu être identifiée sur un territoire particulier que ce soit dans la dimension spatiale ou la dimension spatio-temporelle.
 - ⇒ Un risque de cancers pédiatriques plutôt homogène sur l'ensemble du département

Rapport Santé publique France
présentant ces résultats de façon
exhaustive sera rendu publique sur
le site web de l'agence le 25/09



Synthèses et conclusions de l'investigation menée par SpFrance

Synthèse des travaux réalisés

- **Avril 2019** : initiation en avril 2019 d'une étude épidémiologique en amont de l'évaluation de l'excès perçu
 - ✓ Absence de données validées pour faire ce travail avant sept 2019
- **Octobre 2019** : étude épidémiologique n'a pas identifié de sur-exposition à un facteur de risque documenté, spécifique au site et partagé par les enfants
- **Octobre 2019** : validation de l'excès de cancer en octobre 2019 en utilisant un ratio de cas de cancers observés/attendus (SIR)
- **Décembre 2019** : initiation d'une étude de la distribution géographique des cancers à l'échelle départementale
 - ✓ Grace à la disponibilité des données validées

Conclusions au 22 septembre 2020

- Au final, les investigations menées ne permettent pas :
 - ✓ de confirmer la présence d'une situation singulière sur le secteur de Ste Pazanne par rapport au reste de département (2005-2018, enfants <15 ans)
 - ✓ Ni d'identifier une sur-exposition à un facteur de risque documenté, spécifique au site et partagé par les enfants

- Ainsi d'après le guide d'investigation de Santé publique France et plus largement de la méthodologie internationale il est recommandé :
 - ✓ De ne pas poursuivre les investigations épidémiologiques localement
 - ✓ De ne pas poursuivre la surveillance épidémiologique
 - ✓ De ne pas engager d'investigations et prélèvements environnementaux supplémentaires

Au 22 septembre 2020 et après

- SpFrance propose néanmoins de maintenir la surveillance renforcée sur le secteur pendant 3 ans
 - ✓ Recensement de tout éventuel nouveau diagnostic de cancer pédiatrique
 - ✓ Calcul des taux et rapports d'incidence (SIR) avec suivi de sa tendance dans le temps
 - ✓ Signalement à l'ARS en cas d'évolution de la situation épidémiologique
 - ✓ Bilan partagé avec les parties prenantes dans 2 ans ou plus rapidement si la situation épidémiologique le nécessite

Au 22 septembre 2020 et après

- Concernant les efforts de recherche pour élucider les étiologies des cancers pédiatriques :
 1. SpFrance continuera sa contribution aux travaux de recherche et ses actions de prévention dans le domaine de santé environnement p.ex.
 - ✓ Etude « Pesti-Riv »
 - ✓ Etude « Geocap-Agri »
 - ✓ Etude « Estéban »
 - ✓ Site de prévention « Agir pour bébé »
 2. SpFrance travaillera pour améliorer la prise en compte des résultats des investigations de cluster dans les travaux de recherche menés
 - ✓ Renforcer les articulations SpFrance, RNCE, DGS, INCA, Francim

Au 22 septembre 2020 et après

3. SpFrance sollicitera la DGS, l'Inserm et l'INCA pour discuter de la pertinence de réaliser une expertise collective sous l'égide de l'INSERM pour, à partir de la revue des connaissances, définir des axes de recherche stratégique à promouvoir

Merci pour votre attention