

AGRÉGAT SPATIO-TEMPOREL DE LEUCÉMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES EN INDRE-ET-LOIRE

Les Rencontres de Santé publique France
31 mai 2017

Luce Menudier
Épidémiologiste, Cire Centre-Val de Loire

CETTE INTERVENTION EST FAITE EN TANT QUE PERSONNEL DE SANTÉ PUBLIQUE FRANCE, ORGANISATEUR DE LA MANIFESTATION. JE N'AI PAS DE LIEN D'INTÉRÊTS AVEC LE SUJET TRAITÉ.



Contexte de la saisine

Investigations

Évaluation & Validation du signal

Description des cas signalés et recherche de cas

Estimation de l'excès de cas de cancer

Recherche et description des expositions

Discussion, perspectives et conclusion

CONTEXTE

- Chaque année, environ 1700 nouveaux cas de cancers pédiatriques diagnostiqués en France
 - dont 450-500 cas de leucémies recensés chaque année en France
 - leucémies : cancer de l'enfant le plus fréquent (30% des cas)
- La répartition par classes d'âge montre que les enfants de 0-4 ans sont les plus affectés avec un pic de fréquence qui atteint 8 à 9 cas par an pour 100 000 enfants de 2 à 4 ans
- L'incidence des leucémies diminue après l'âge de 15 ans

SIGNALEMENT PAR UN PROFESSIONNEL DE SANTÉ

- **Avril 2016 : 8 cas de cancers (6 enfants) de la commune de St Hippolyte (37600) et les communes avoisinantes sont signalés à l'ARS**
- **Signalement d'un service de cancérologie - hématologie - thérapie cellulaire**
- **Le déclarant suspecte l'exposition aux pesticides comme pouvant avoir favorisé la survenue de ces cas de cancer**

SAISINE DE SANTÉ PUBLIQUE FRANCE PAR L'ARS CENTRE-VAL DE LOIRE

- **Mai 2016 : l'ARS saisit Santé publique France pour un appui à l'évaluation de cette suspicion d'agrégat de cancers principalement pédiatriques dans l'Indre-et-Loire**

ZONE CONCERNÉE

- St Hippolyte : commune rurale de 600 habitants; Sud-Est de l'Indre-et-Loire; limitrophe de l'Indre
- Et les communes alentours (300 à 700 habitants)



OBJECTIF DE L'INVESTIGATION

**CONFIRMER OU INFIRMER L'EXISTENCE D'UN EXCÈS DE CAS DE
CANCERS PÉDIATRIQUES ET, LE CAS ÉCHÉANT, RECHERCHER
LES EXPOSITIONS QUI POURRAIENT EXPLIQUER CET EXCÈS**

INVESTIGATIONS

MÉTHODES

DÉMARCHE D'INVESTIGATION DU SIGNAL

- Construite en s'appuyant sur les recommandations du Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses édité en 2005 par l'InVS (aujourd'hui, Santé publique France)

4 ETAPES

- Évaluation & validation du signalement
- Description des cas signalés et recherche de cas
- Estimation de l'excès de cas de cancer
- Recherche et description des expositions

INVESTIGATIONS

Etape 1: ÉVALUATION & VALIDATION DU SIGNAL

- 8 cas de cancers signalés chez des enfants et jeunes adultes (< 25 ans) de la commune de St Hippolyte (37600) et des communes avoisinantes
 - Consultation des dossiers médicaux hospitaliers des cas après accord des parents
 - Tous les cas avaient un diagnostic anatomo-pathologique précis
 - 1 cancer du sein
 - 1 neuroblastome (tumeur solide rare)
 - 5 leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)
 - 1 lymphome lymphoblastique (LL)
- } **physiopathologie
similaire**

- Seuls les cancers présentant une physiopathologie similaire ont été retenus pour l'analyse de l'agrégat
- Le cas de cancer du sein et le neuroblastome ont été exclus

➤ L'analyse a porté sur les leucémies aiguës lymphoblastiques et le lymphome lymphoblastique

- **Agrégat = 6 cas : 5 LAL et 1 LL diagnostiqués entre 2004 et 2013 chez des enfants et des jeunes adultes**
- **Sur les 6 cas de l'agrégat :**
 - 2 cas (1 LAL et 1 LL) chez des jeunes ≥ 15 ans lors du diagnostic
 - 4 cas (LAL) pédiatriques < 15 ans lors du diagnostic
 - Les 4 cas de LAL résident à Saint Hippolyte ou Saint-Jean-Saint-Germain dans l'Indre-et-Loire
 - 2 cas sont issus de la même fratrie

- **Absence de registre de cancer chez les adultes dans le département de l'Indre-et-Loire**
 - **Registre National des Cancers de l'Enfant (RNCE) inclut tous les enfants < 15 ans, atteints d'un cancer (jusqu'à 17 ans depuis 2011)**
 - Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE)
 - Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE)
- **L'analyse de la situation pédiatriques est apparue possible et prioritaire au regard de la disponibilité des données exhaustives**

INVESTIGATIONS

Etape 2: DESCRIPTION DES CAS SIGNALÉS ET RECHERCHE DE CAS

DESCRIPTION DES CAS SIGNALÉS

Cas pédiatriques (âge < 15 ans au moment du diagnostic)

Cas 1 : 5-9 ans, **LAL**, Saint Hippolyte

Cas 2 : < 5 ans, **LAL**, Saint Hippolyte

Cas 3 : 5-9 ans, **LAL**, Saint Hippolyte

Cas 4 : < 5 ans, **LAL**, signalé à St Hippolyte, mais réside à St-Jean-Saint-Germain

Cas 5 : < 5 ans, **neuroblastome**, Géhée

dans l'agrégat

Cas non pédiatriques (âge ≥ 15 ans au moment du diagnostic)

Cas 6 : 20-24 ans, **cancer du sein**, Saint Hippolyte

Cas 7 : 15-19 ans, **LAL**, Châtillon sur Indre

Cas 8 : 15-19 ans, **LL**, Saint Hippolyte

dans l'agrégat

QUELLE ZONE D'ÉTUDE EN L'ABSENCE DE SOURCE D'EXPOSITION SPÉCIFIQUE ?

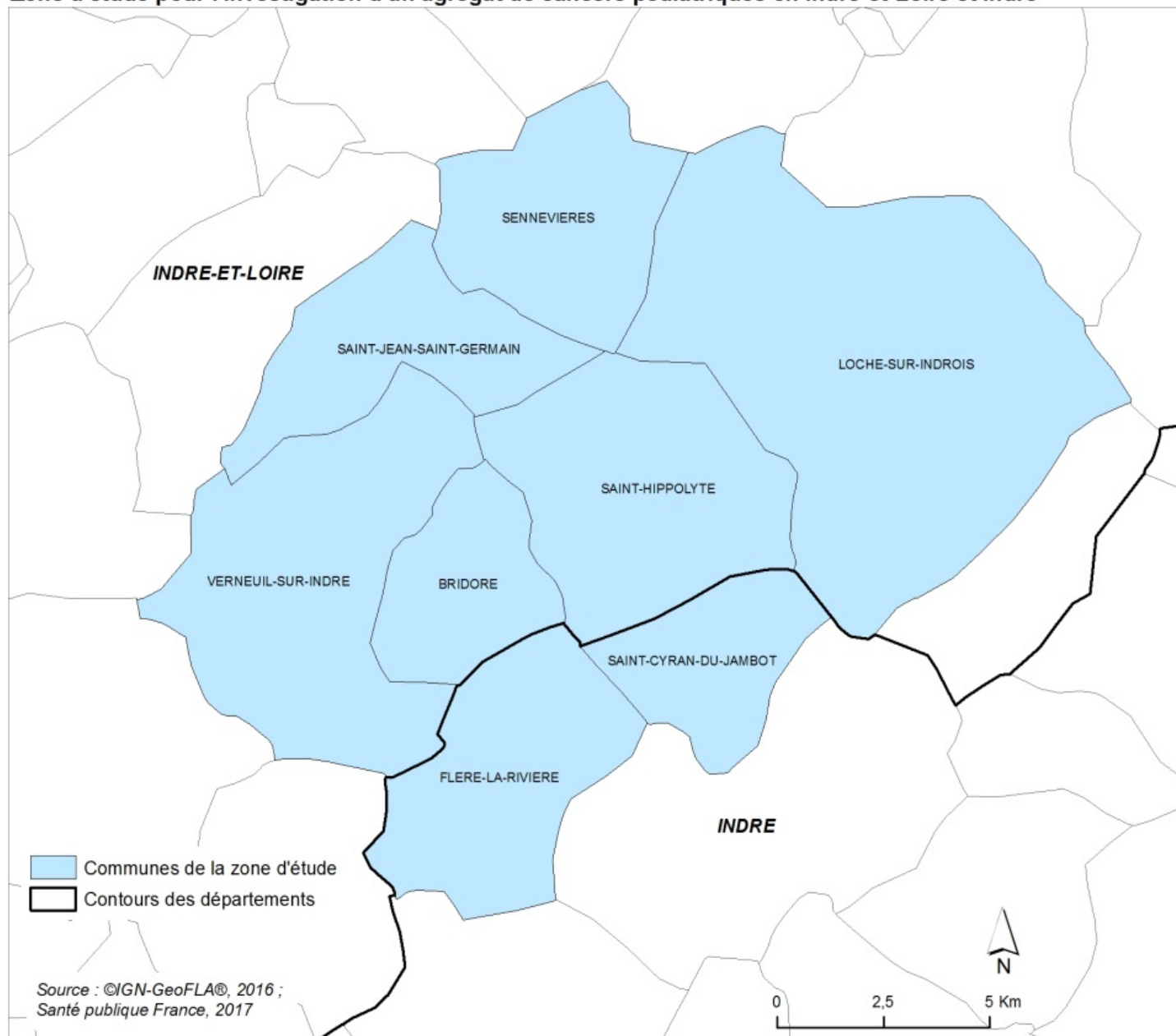
- Zone d'étude définie en respectant une cohérence de lieux de fréquentation pour les enfants des communes
- Notion de bassin de vie évoquée mais non retenue car le bassin de vie est très étendu et les communes du Nord sont différentes de celles du Sud

➤ **Consensus des parties prenantes pour retenir les communes limitrophes de la principale commune de signalement des cas : Saint-Hippolyte**

QUELLE PÉRIODE D'ÉTUDE ?

- 10 années de 2004 à 2013 car les cas ont été diagnostiqués pendant cette période

Zone d'étude pour l'investigation d'un agrégat de cancers pédiatriques en Indre-et-Loire et Indre



RECHERCHE DE CAS AUPRÈS DU RNHE

- Le registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE) recueille de façon exhaustive tous les cas de leucémies pédiatriques, chez des enfants (<15 ans) depuis 1990
 - Requête adressée au RNHE pour recueillir tous les cas de LAL et LL dans la zone d'étude définie et sur la période d'étude retenue
- **Aucun autre cas de LAL et LL de l'enfant à Saint-Hippolyte et dans les 7 communes voisines**

INVESTIGATIONS

Etape 3: ESTIMATION DE L'EXCÈS DE CAS DE CANCER

ESTIMATION DE L'EXCÈS DE CAS DE CANCER

- Déterminer si l'agrégat pédiatrique observé correspond à un excès de cas de cancer
- Hypothèse: l'incidence des leucémies dans la zone d'étude serait identique à l'incidence en France métropolitaine
- Calcul du Standardized Incidence Ratio (SIR)
 - si $SIR < 1 \rightarrow$ pas d'excès de cas de cancers pédiatriques
 - si $SIR > 1 \rightarrow$ excès de cas de cancers pédiatriques

ESTIMATION DE L'EXCÈS DE CAS DE CANCER

- Le nombre de cas attendu chez l'enfant (< 15 ans) sur la zone d'étude est calculé selon les estimations d'incidence nationales des leucémies / lymphomes lymphoblastiques
- Nombre de cas attendus : 0,22
 - [0-4 ans] → 0,10
 - [5-9 ans] → 0,07
 - [10-14 ans] → 0,05
- Nombre exhaustif de cas observés : 4
- $SIR = 18,2 \rightarrow$ en faveur d'un excès d'incidence de LAL au sein de la population d'enfants de moins de 15 ans de la zone d'étude

ESTIMATION DE L'EXCÈS DE CAS CANCER

- **MAIS** sur les 4 cas de l'agrégat pédiatrique, la moitié se situe dans la même fratrie
 - Sous l'hypothèse d'un facteur de susceptibilité génétique commun aux cas de la même fratrie, le 2^{ième} cas serait lié au 1^{er}
 - Si on retire de l'agrégat le 2^{ième} cas survenu dans la fratrie,
- **SIR = 13,6 → en faveur d'un excès d'incidence de LAL au sein de la population d'enfants de moins de 15 ans de la zone d'étude**

DISCUSSION, PERSPECTIVES ET CONCLUSION

- Agrégat de 6 leucémies/lymphome lymphoblastiques dont 4 cas de LAL pédiatriques
- Statistiquement, un excès ponctuel de cas observé chez les enfants dans la zone et sur la période étudiée
- Agrégat peut être dû au hasard sous l'hypothèse d'absence d'hétérogénéité spatiale de l'incidence des cancers de l'enfant
- Environ 30% de chance d'observer au moins une fois 4 cas dans une unité géographique de cette taille (J. Clavel et S. Bellec, 2009)
- Importance et difficulté dans la détermination de la zone d'étude

A COURT-TERME

- Suspicion du déclarant sur les pesticides → zone rurale et agricole
- Recherche et description des expositions à risque

CONCLUSION

QUELLE CONDUITE À TENIR FACE À UN AGRÉGAT SANS SOURCE D'EXPOSITION SPÉCIFIQUE ?

- Etendre la zone d'étude : limitrophe ? multi-sites ?
- Etendre la période d'étude ?
- Etude répétée dans le temps ?

→ APPUI SUR LES PARTIES PRENANTES +++

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



Remerciements

RNHE : Jacqueline Clavel et Stéphanie Goujon (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant)

Santé publique France : Florence DE Maria (Direction des maladies non transmissibles et traumatismes), Morgane Stempfelet et Florence Kermarec (Direction santé environnement)

CHU de Tours : Pr Colombat (service de cancérologie - hématologie - thérapie cellulaire)