

CANCERS
PÉDIATRIQUES

SEPTEMBRE 2020

ÉTUDES ET ENQUÊTES

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

Résumé

Suite au signalement d'un regroupement de cancers pédiatriques sur un territoire restreint de 7 communes du département de la Loire-Atlantique, une investigation épidémiologique réalisée par Santé publique France avait conclu à un excès du nombre d'enfants malades si on le comparait à l'incidence des cancers de l'enfant observée au niveau national. Cependant, l'investigation n'avait pas permis de mettre en évidence une cause commune pouvant expliquer l'observation de ces maladies sur ce territoire. A la demande des parties prenantes, Santé publique France en lien avec le registre des cancers de Loire-Atlantique/Vendée a réalisé une analyse de la répartition géographique des cancers pédiatriques au niveau de la Loire-Atlantique. L'objectif était de mettre en perspective ce qui avait été observé dans les limites de la zone du signalement avec la distribution des cas de cancers pédiatriques dans le reste du département.

Cette nouvelle analyse repose sur un travail cartographique de la répartition de l'incidence des cancers pédiatriques recueillis par le registre entre 2005 et 2018, au niveau communal ou cantonal. Une analyse cartographique sur 3 périodes de temps (2005-2009, 2010-2014, 2015-2018) a également été réalisée mais uniquement au niveau cantonal pour disposer d'effectifs statistiquement suffisants. De façon complémentaire, une méthode d'identification d'agrégation (ou *cluster*) des observations sur une partie du territoire a été utilisée pour mettre en évidence une éventuelle zone présentant un excès d'incidence et la tester statistiquement.

La répartition géographique des cancers pédiatriques sur l'ensemble du département de la Loire-Atlantique entre 2005 et 2018 ne montrait pas de zones présentant un risque statistiquement en excès. 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 élevée qui persistait dans le temps. Enfin, aucune agrégation significative de cancers pédiatriques n'a été identifiée sur un territoire particulier que ce soit dans la dimension spatiale ou la dimension spatio-temporelle.

Cette étude permettait de replacer les cancers pédiatriques observés sur le secteur des 7 communes du signalement dans la distribution statistique de ces pathologies au niveau du département. Sous cet angle statistique, les résultats n'ont pas permis de confirmer la perception d'une situation singulière et anormale sur ce secteur par rapport au reste du département.

MOTS CLÉS : CARTOGRAPHIE DES MALADIES, CANCERS PEDIATRIQUES, ANALYSE DE CLUSTER, LOIRE-ATLANTIQUE, REGISTRES

Citation suggérée : Bonaldi C, Gorla S, Delacour S, Barataud D, Molinié F et King L. Étude de la distribution géographique des cancers pédiatriques en Loire-Atlantique entre 2005 et 2018. Saint-Maurice : Santé publique France, 2020. 25 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2609-2174 / ISBN-NET 979-10-289-0664-1 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : SEPTEMBRE 2020

Abstract

Study of the geographical distribution of paediatric cancers in Loire-Atlantique between 2005 and 2018

Following the notification of a suspected cluster of paediatric cancers occurring in a limited area of 7 communes in the Loire-Atlantique department, an epidemiological investigation carried out by Santé publique France, the national public health agency, concluded that there was an excess in the incidence of sick children compared to the incidence of childhood cancers observed at the national level. However, the investigation did not identify a common cause that could explain the observed excess in this area. At the request of stakeholders, Santé publique France, in conjunction with the Loire-Atlantique/Vendée cancer registry, conducted an analysis of the geographical distribution of paediatric cancers in the Loire-Atlantic department. The objective was to put into perspective what had been observed within the limits of the reporting zone with the distribution of paediatric cancer cases in the rest of the department.

This new analysis is based on a mapping of the distribution of the incidence of paediatric cancers collected by the registry between 2005 and 2018, at the communal or cantonal level. A cartographic analysis over 3 time periods (2005-2009, 2010-2014, 2015-2018) was also carried out, but only at the cantonal level in order to have a statistically sufficient number of patients. In addition, a statistical method of cluster analysis was used at the department level to highlight a possible area with an excess of incidence and test it statistically.

The geographical distribution of paediatric cancers throughout the Loire-Atlantique department between 2005 and 2018 did not show any areas presenting a statistically significant excess of risk. The geographical analysis of this distribution of cancers over the 3 time periods did not show areas with a high incidence that persisted over time. Finally, no significant aggregation of paediatric cancers was identified in any particular territory, either in the spatial or spatio-temporal dimension.

This study made it possible to place the paediatric cancers observed in the sector of the 7 communes of the public health notification in the statistical distribution of these diseases at the larger level of the department. From this statistical point of view, the results did not confirm the perception of a singular and abnormal situation in this sector compared to the rest of the department.

KEY WORDS: DISEASE CATOGRAPHY, PAEDIATRIC CANCERS, CLUSTER ANALYSIS, LOIRE-ATLANTIQUE, REGISTRIES

Auteurs

Santé publique France (DATA) : Sarah Gorla, Christophe Bonaldi

Santé publique France (DIRE – Cellule régionale Pays de la Loire) : Delphine Barataud, Lisa King

Registre des cancers de Loire-Atlantique/Vendée : Solenne Delacour, Florence Molinié

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Résumé | 1 |
| Abstract | 2 |
| Auteurs | 3 |
| 1. CONTEXTE..... | 5 |
| 2. MATÉRIELS ET MÉTHODES | 7 |
| 2.1 Cancers pédiatriques en Loire-Atlantique | 7 |
| 2.2 Cartographie des cancers pédiatriques..... | 7 |
| 2.3 Recherche de clusters par balayage spatial..... | 8 |
| 3. RÉSULTATS..... | 9 |
| 3.1 Description des cancers pédiatriques en Pays de Loire, 2005-2018 | 9 |
| 3.2 Distribution spatiale des cancers pédiatrique en Loire-Atlantique..... | 10 |
| 3.2.1 Analyse au niveau des communes..... | 10 |
| 3.2.2 Analyse au niveau des cantons..... | 12 |
| 3.2.3 Analyse par période au niveau cantonal..... | 13 |
| 3.3 Analyse de cluster des cancers pédiatrique en Loire-Atlantique..... | 15 |
| 3.3.1 Analyse principale | 15 |
| 3.3.2 Analyse de sensibilité | 16 |
| 4. DISCUSSION..... | 17 |
| Références bibliographiques | 18 |
| Annexes | 20 |
| A. Le modèle de Besag, York et Mollié (BYM, [4])..... | 20 |
| B. La statistique de balayage spatio-temporelle de Kulldorff (SaTscan) | 21 |
| C. Nombre de cancers pédiatriques observés sur la période 2005-2018 par canton (découpage 2014) | 22 |
| D. Analyse de sensibilité de la cartographie du risque relatif des cancers pédiatriques en Loire-Atlantique selon le modèle de lissage utilisé : BYM, BYM2, modèle de Leroux <i>et al.</i> et modèle de Lee <i>et al.</i> | 23 |
| E. Distribution des SIR calculés au niveau des communes de la Loire-Atlantique entre 2015 et 2018 | 24 |

1. CONTEXTE

Le 28 mars 2019, la cellule régionale de Santé publique France avait été saisie par l'ARS Pays de la Loire pour investiguer un regroupement de cancers pédiatriques signalé sur le secteur de la commune de Sainte-Pazanne, incluant 6 autres communes limitrophes situées au sud de l'agglomération Nantaise (Rouans, Saint-Hilaire-de-Chaléons, Port-Saint-Père, Saint-Mars-du-Coutais, Machecoul-Saint-Même, et Villeneuve-en-Retz). L'investigation épidémiologique menée auprès des 13 familles des enfants malades résidentes dans le périmètre de la zone du signalement, n'a pas mis en évidence d'exposition à un facteur de risque documenté spécifique à ce secteur géographique et susceptible d'expliquer le regroupement de ces cancers. L'excès statistique du nombre de cancers pédiatriques a été cependant attesté en considérant l'ensemble des enfants diagnostiqués entre 2015 et 2019 dans les 7 communes de l'étude. Le nombre d'enfants malades y était 2,3 fois plus important (avec un intervalle de confiance à 95 % entre 1,1 et 4,7) que ce qu'il était attendu d'observer si l'incidence de la maladie était l'incidence moyenne estimée en France pour ces pathologies. Santé publique France a ainsi conclu en novembre 2019 à une situation compatible avec un agrégat spatio-temporel sans cause commune identifiée [1].

L'approche qui a été utilisée pour quantifier cet excès de risque de cancers pédiatriques est assez usuelle en épidémiologie. Elle se base sur un calcul de rapport d'incidence standardisé (plus connu sous le nom de son acronyme anglais SIR pour *Standardized Incidence Ratio*) au niveau de la zone du signalement. Néanmoins, l'emploi d'un SIR pour évaluer si un regroupement sur un territoire restreint d'une maladie spécifique (couramment désigné par l'anglicisme « *cluster* ») représente une singularité est particulièrement délicate en général et doit toujours être considéré avec un œil critique. Dans le contexte d'une suspicion d'un cluster de maladie, la population à « risque » (la population susceptible d'être soumise à un facteur de risque commun) est définie *a posteriori*, plus ou moins arbitrairement à travers un territoire et une fenêtre temporelle déterminés justement à partir et autour des cas de maladie signalés.

L'évaluation statistique de l'excès de risque va être entièrement conditionnée par le périmètre spatio-temporel de la zone choisie. Adopter une zone plus ou moins vaste peut conduire à concentrer ou diluer le risque de maladie en ne faisant varier que la population à risque sous-tendue. Le raisonnement est de plus biaisé par le fait que les observations qui sont à la source du signalement sont les mêmes observations qui sont utilisées pour évaluer l'excès de risque sur ce territoire, sans considération de la distribution de la maladie en dehors de la zone suspectée. A cela s'ajoute le problème du choix de l'incidence de référence pour le calcul : différents taux de référence peuvent conduire à des conclusions différentes. De plus les incidences observées sur des petites unités géographiques peuvent présenter une variabilité plus importante qu'attendue (effet de « sur-dispersion »). Cela a notamment pour conséquence de favoriser de conclure à tort à la significativité d'un excès de risque (erreur statistique de type I). L'évaluation statistique d'une agrégation par le calcul d'un SIR « local » reste cependant communément employée dans la démarche d'investigation d'une suspicion de cluster de maladies non-transmissibles. Il s'agit en effet souvent du seul moyen immédiatement accessible pour évaluer un cluster lorsque l'on ne dispose que des observations signalées.

Santé publique France en lien avec le registre des cancers de Loire-Atlantique/Vendée a ainsi proposé de réaliser une analyse descriptive des cancers pédiatriques à l'échelle départementale en réponse à une demande exprimée dans le cadre du comité de suivi de l'investigation par les parties prenantes.

Le rapport présente cette analyse dont l'objectif est de mettre en perspective la situation observée sur le secteur de Sainte-Pazanne avec la distribution des cancers pédiatriques sur le reste du département. Cette nouvelle étude s'articule autour de deux volets :

- une cartographie des cancers pédiatriques en Loire-Atlantique, pour étudier la distribution géographique des cancers de l'enfant sur l'ensemble du département ;
- un balayage spatio-temporel de recherche de clusters basé sur une méthode permettant d'identifier et de tester la significativité d'une zone du département en sur-incidence et d'évaluer la singularité de la situation sur le secteur de Sainte-Pazanne dans un contexte géographique plus large.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1 Cancers pédiatriques en Loire-Atlantique

Les enfants (0-14 ans) atteints d'une pathologie cancéreuse sur le département de la Loire-Atlantique ont été identifiés à partir du Registre des cancers de Loire-Atlantique/Vendée. Ce registre collecte de manière standardisée et exhaustive tous les nouveaux cancers diagnostiqués chez les personnes résidant dans les départements de Loire-Atlantique et de Vendée au moment du diagnostic. Il est l'un des 14 registres généraux (toutes localisations cancéreuses) métropolitains et fait partie du réseau français des registres de cancers FRANCIM (France Cancer Incidence et Mortalité). Tous les enfants âgés de moins de 14 ans qui ont été diagnostiqués d'une tumeur maligne (ou d'une tumeur bénigne du système nerveux central selon les recommandations internationales) entre 2005 et 2018 ont été inclus pour cette étude. La validation de ces diagnostics avait été réalisée en collaboration avec le Registre national des cancers de l'enfant (RNCE). Les diagnostics sur l'année 2019 n'ont pas pu être inclus dans ce travail, l'année 2019 du recueil des cancers sur le département étant incomplète au moment de la réalisation de cette étude. Pour chaque enfant, la commune de résidence était connue et la population des enfants résidant dans chacune des communes provenait des estimations de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Le nombre de communes a varié au cours du temps passant de 221 communes en 2005 à 207 communes en 2018 suite à la fusion de certaines communes (<https://www.insee.fr/fr/metadonnees/historique-commune?debut=0>).

Le nombre annuel d'enfant avec un diagnostic de cancer présentant des effectifs faibles au niveau des communes, le découpage géographique du département par canton (49 cantons en Loire-Atlantique, découpage 2014) a aussi été envisagé pour certaines analyses, en particulier l'analyse en sous-période (2005-2009, 2010-2014 et 2015-2018). Santé publique France détient une autorisation permanente de la Cnil (n°341194V42) permettant de mener des traitements nécessaires aux investigations urgentes devant être menées sans délai et qui présentent un enjeu de santé publique. Le travail présenté dans ce rapport a été réalisé dans la continuité de l'investigation de cluster de cancers pédiatriques sur le secteur de Sainte-Pazanne menée par Santé publique France et suite à la saisine de l'ARS Pays de la Loire. Le nombre d'enfants diagnostiqués pour un cancer pédiatrique pendant la période étudiée et résidant dans le département de la Loire-Atlantique a été décrit par âge et selon le sexe. La distribution des localisations cancéreuses observées sur l'ensemble de la période a été donnée par groupe diagnostique de la Classification internationale des cancers de l'enfant, 3^e version (*International Classification of Childhood Cancer, Third Edition, ICC3-3* [2]). Les groupes diagnostiques ont été identifiés au moyen des codes histologiques et morphologiques de la classification internationale des maladies pour l'oncologie, 3^e version (CIM-O-3 [3]).

2.2 Cartographie des cancers pédiatriques

L'objet de la cartographie est de représenter la distribution de l'incidence des cancers pédiatriques sur le département de la Loire-Atlantique. Pour comparer les aires infra-départementales (communes ou cantons) entre elles, les SIR ont été calculés sur chaque aire en considérant le taux d'incidence moyen sur le département de la Loire-Atlantique pour toute la période d'étude. Cette cartographie permet ainsi de visualiser les territoires se répartissant au-dessus ou en dessous de cette moyenne départementale. Les niveaux de SIR calculés pourraient être difficiles à interpréter, les valeurs extrêmes étant plus le reflet de faible taille de population à risque que d'une valeur élevée de risque. Pour réduire cet effet, des méthodes de

lissage bayésien ont été utilisées qui permettent de plus de prendre en compte l'éventuelle dépendance spatiale, c'est-à-dire le fait que les risques dans des aires géographiques proches sont similaires. Ces estimations basées sur plus d'information sont aussi généralement plus robustes. Nous avons utilisé un modèle BYM (Besag, York et Mollié [4], voir Annexe A), implémenté sous R [5] au moyen du paquet R-INLA (*Integrated Nested Laplace Approximations* [6], [7]). Les cartes ainsi générées représentent les risques de cancers pédiatriques spécifiques à chaque aire relativement au risque sur l'ensemble du département. Des cartes d'incertitude des risques relatifs (RR) estimés ont également été produites pour visualiser la probabilité sur chacune des aires géographiques que le RR soit strictement supérieur à 1 (conditionnellement au nombre de cancers observés). Un seuil usuel à 80 % de cette probabilité a été considéré pour identifier les zones présentant un risque significativement plus élevé. Une analyse par période (2005-2009, 2010-2014, 2015-2018) et uniquement par canton pour disposer de suffisamment d'effectifs a également été réalisée.

Enfin une analyse de sensibilité de la méthode de lissage sur la période 2005-2018 a été conduite afin de vérifier la stabilité des résultats obtenus selon la méthode considérée (BYM2 [8], modèle de Leroux *et al.*[9] et modèle proposé par Lee *et al.* [10,11]).

2.3 Recherche de clusters par balayage spatial

Pour identifier sur le département de la Loire-Atlantique l'existence d'une aire géographique présentant une concentration en excès de cas (ou *cluster*), nous avons utilisé la méthode de Kulldorff [12–14] au moyen de l'application *SaTscan* [15]. Celle-ci repose sur une procédure de balayage spatio-temporel de l'ensemble du territoire. Pour une détection uniquement spatiale, la méthode consiste à balayer l'ensemble du département avec des portions de territoire de tailles variables et de formes prédéfinies : un disque ou une ellipse. Pour une détection spatio-temporelle, ce sont des cylindres de base (espace géographique) et de hauteurs (temps) variables qui parcourent le temps et l'espace. Les cancers pédiatriques identifiés dans l'aire délimitée par chacune de ces « fenêtres » (spatiales ou spatio-temporelles) constituent alors un cluster candidat. Un rapport de vraisemblances (voir Annexe B) est calculé pour chaque candidat et le rapport le plus élevé définit l'agrégat le plus probable. Enfin la significativité de l'excès de risque pour cet agrégat repose sur le test du rapport de vraisemblance de l'hypothèse nulle d'égalité des risques à l'intérieur et à l'extérieur de la zone du cluster le plus probable versus l'hypothèse d'un risque de maladie plus élevé sur la zone identifiée, en supposant que les cas de cancers sont distribués selon la loi de Poisson. Nous avons considéré la valeur seuil de test à 5 %. Le balayage spatial a été réalisé en fixant un rayon maximal pour l'agrégat de 15 km et pour l'analyse spatio-temporelle une période de temps inférieure à 50 % de la période d'observation totale. Une analyse de sensibilité a été réalisée avec des fenêtres de formes circulaires en considérant des rayons de 20, 25 et 30 km et une période de temps pouvant représenter 90 % du temps total d'observation.

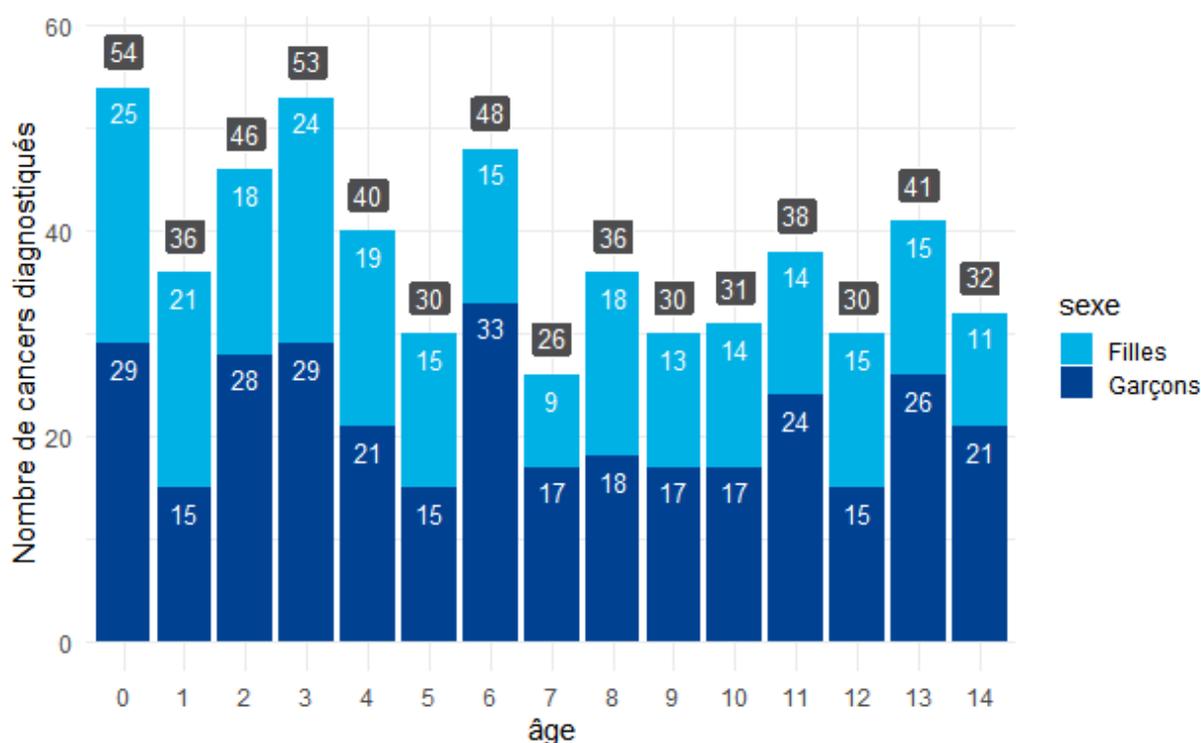
3. RÉSULTATS

3.1 Description des cancers pédiatriques en Pays de Loire, 2005-2018

Entre 2005 et 2018, ce sont 571 enfants dont 325 garçons et 246 filles qui ont été diagnostiqués d'un cancer sur tout le territoire de la Loire-Atlantique. La répartition des enfants par âge et par sexe est montrée sur la Figure 1.

I FIGURE 1 I

Répartition selon l'âge et le sexe du nombre d'enfants diagnostiqués d'un cancer dans le département de la Loire-Atlantique entre 2005 et 2018



Le Tableau 1 décrit le nombre d'enfants selon le diagnostic. Les leucémies, les syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques étaient les cancers les plus fréquents (28 %), suivis par les tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales, qui représentaient un peu plus de 27 % des cancers, et par les lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux pour 11 % des cas. Ces trois groupes diagnostiques comptaient donc pour 66 % (377 enfants) des cancers pédiatriques observés entre 2005 et 2018 en Loire-Atlantique.

I TABLEAU 1 I

Distribution des localisations des tumeurs des enfants atteints de cancers par groupe diagnostique et selon le sexe, Loire-Atlantique, 2005-2018

| Diagnostic (groupe selon ICC-3 *) | Garçons | Filles | Total | % |
|---|---------|--------|-------|-------|
| Leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques (I.) | 93 | 67 | 160 | 28,0 |
| Tumeurs du système nerveux central et diverses tumeurs intracrâniennes et spinales (III.) | 93 | 62 | 155 | 27,1 |
| Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux (II.) | 45 | 17 | 62 | 10,9 |
| Tumeurs rénales (VI.) | 21 | 24 | 45 | 7,9 |
| Tumeurs du système nerveux sympathique (IV.) | 19 | 23 | 42 | 7,4 |
| Sarcomes des tissus mous et extra-osseux (IX.) | 15 | 16 | 31 | 5,4 |
| Tumeurs malignes osseuses (VIII.) | 16 | 12 | 28 | 4,9 |
| Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques (X.) | 6 | 8 | 14 | 2,5 |
| Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales (XI.) | 7 | 7 | 14 | 2,5 |
| Rétinoblastomes (V.) | 7 | 7 | 14 | 2,5 |
| Tumeurs hépatiques (VII.) | 3 | 2 | 5 | 0,9 |
| Autres tumeurs malignes (XII.) | 0 | 1 | 1 | 0,2 |
| Total | 325 | 246 | 571 | 100,0 |

* ICC-3: *International Classification of Childhood Cancer, Third Edition* / Classification internationale des cancers de l'enfant, 3^e version

3.2 Distribution spatiale des cancers pédiatriques en Loire-Atlantique

3.2.1 Analyse au niveau des communes

La cartographie des SIR bruts (Figure 2) calculés à partir de l'incidence moyenne observée sur le département et sur l'ensemble de la période montre une distribution très hétérogène des nombres observés de cancers au-dessus et en dessous des nombres attendus. Nous pouvons observer des valeurs importantes pour certaines communes (SIR maximum = 6,34) ce qui est cependant plus la conséquence des faibles nombres attendus estimés que d'un risque élevé dans ces communes (Tableau 2). Après lissage au moyen du modèle BYM, la Figure 3 (gauche) montre la moyenne *a posteriori* du RR spécifique à chaque commune, relativement au risque sur l'ensemble du département. Sous contrainte de modélisation d'une corrélation spatialisée du risque, un gradient d'Ouest en Est/Sud-Est semble se révéler. Mais le contraste est particulièrement faible avec un risque variant de -1 % à +3 % au maximum. Pour les 7 communes du secteur de Sainte-Pazanne, le risque présente une variation de seulement +0,03 % par rapport à la moyenne du département. Globalement sur l'ensemble de la Loire-Atlantique, aucune aire géographique ne présente un risque significativement différent de la moyenne départementale (Figure 3, carte de droite). On notera que les cartes obtenues avec les 3 autres méthodes de lissages (BYM2, modèle de Leroux *et al.* ou modèle bayésien de Lee *et al.*) aboutissent à des conclusions identiques (résultats montrés en Annexe D).

I TABLEAU 2 I

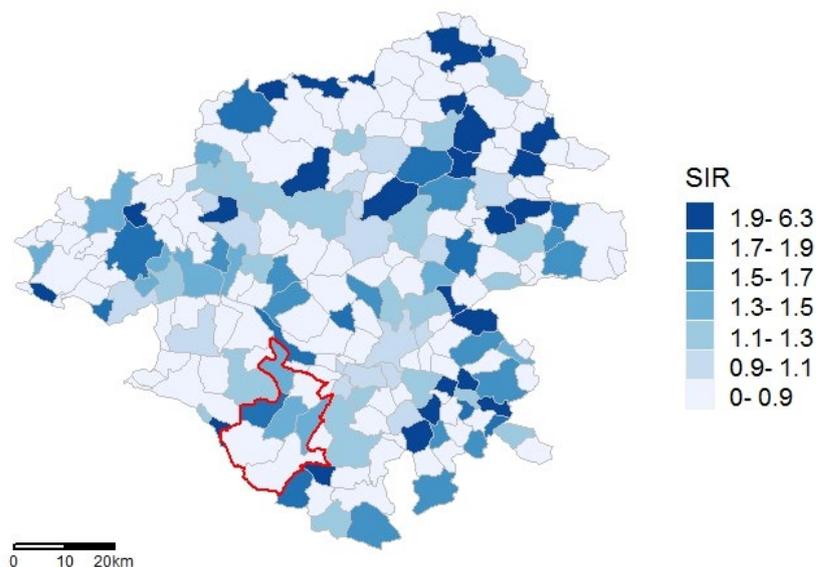
Distribution (minimum, maximum, percentiles à 25 %, 50 %, 75 %, et moyenne) des nombres observés et attendus de cancers pédiatriques à l'échelle des communes de Loire-Atlantique entre 2005 et 2018

| | Minimum | 25 % | 50 % | Moyenne | 75 % | Maximum |
|--------------|---------|------|------|---------|------|---------|
| Cas observés | 0 | 0 | 1 | 2,7 | 3 | 108 |
| Cas attendus | 0,1 | 0,9 | 1,5 | 2,7 | 2,6 | 105,5 |

I FIGURE 2 I

Carte des SIR bruts des cancers pédiatriques au niveau communal en Loire-Atlantique, 2005-2018. Le contour en rouge identifie le secteur des 7 communes du signalement autour de Sainte-Pazanne

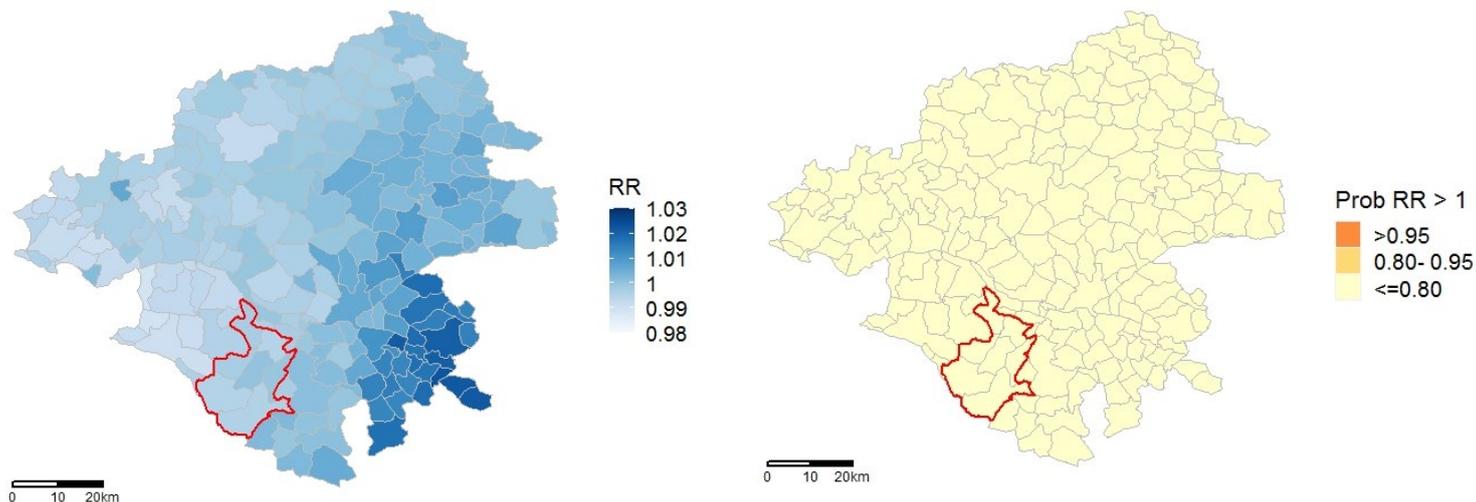
Le contour en rouge identifie le secteur des 7 communes du signalement autour de Sainte-Pazanne.



I FIGURE 3 I

Estimation de la moyenne *a posteriori* du risque relatif de cancers pédiatriques spécifique à chaque commune, relativement au risque sur l'ensemble du département de la Loire-Atlantique entre 2005 et 2018 (gauche) et probabilité que ce risque relatif soit strictement supérieur à 1, conditionnellement au nombre de cancers observés (droite)

Le contour en rouge identifie le secteur des 7 communes du signalement autour de Sainte-Pazanne.

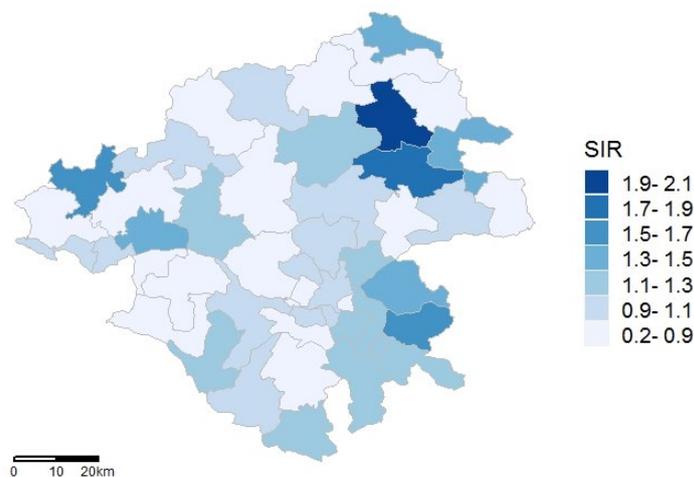


3.2.2 Analyse au niveau des cantons

La distribution du nombre de cancers pédiatriques observé par canton est donnée en annexe (Annexe C). La cartographie des SIR bruts au niveau cantonal est visible sur la carte Figure 4. La modélisation BYM donne une carte montrant une information comparable avec ce qui est obtenu à l'échelon communal (Figure 5 gauche). On retrouve notamment le gradient d'Ouest en Est/Sud-Est mais avec un contraste faible avec la même variation du risque entre -1 % à +3 % pour les cantons relativement à la moyenne départementale (non significatif au seuil de 80 %, Figure 5 droite).

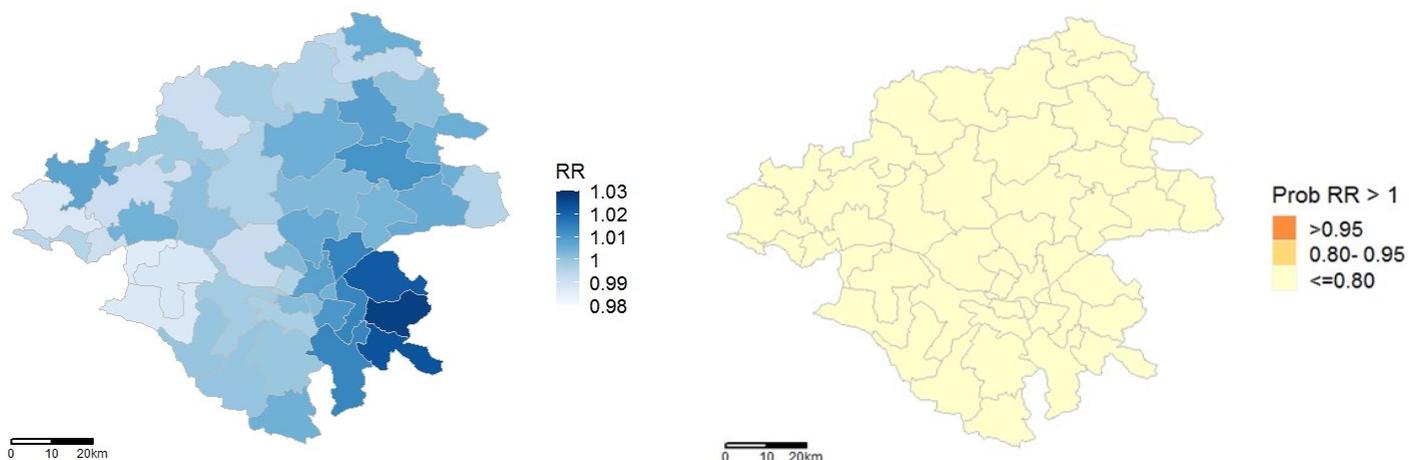
I FIGURE 4 I

Carte des SIR bruts des cancers pédiatriques au niveau cantonal (découpage 2014) en Loire-Atlantique, 2005-2018



I FIGURE 5 I

Estimation de la moyenne *a posteriori* du risque relatif de cancers pédiatriques spécifique à chaque canton (découpage 2014), relativement au risque sur l'ensemble du département de la Loire-Atlantique entre 2005 et 2018 (gauche) et probabilité que ce risque relatif soit strictement supérieur à 1, conditionnellement au nombre de cancers observés (droite)



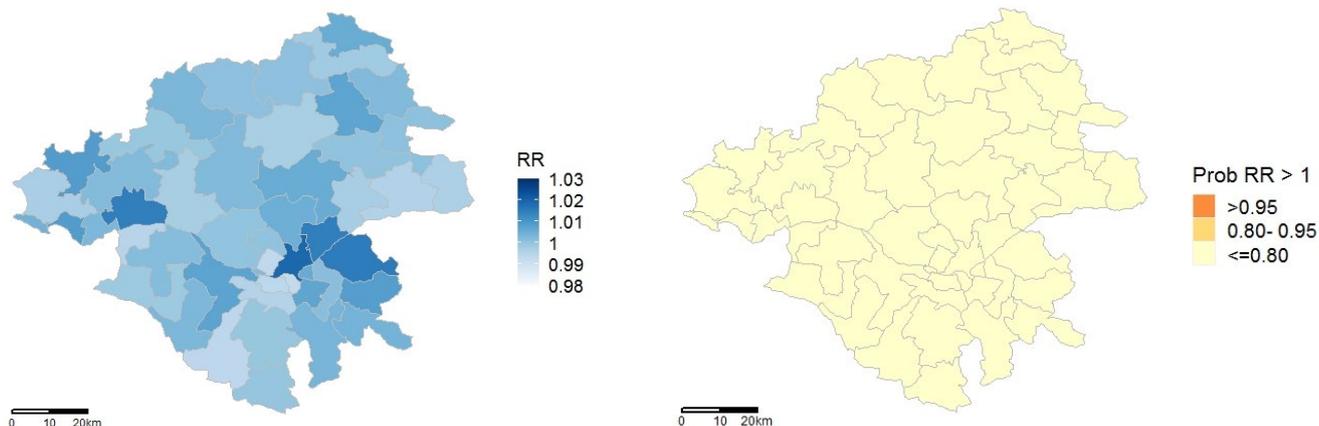
3.2.3 Analyse par période au niveau cantonal

Les cartes des risques relatifs à l'échelle cantonale sur trois périodes distinctes (2005-2009, 2010-2014 et 2015-2018, Figure 6) après lissage montrent des différences de risque faiblement contrastées (toujours entre -1 % et +3 %). On constate que la cartographie ne présente pas de motifs similaires sur les trois périodes, ce qui ne semble pas indiquer de persistance de zones à risque au cours du temps. Quelle que soit la période, aucun contraste n'est significatif (cartes de droite, au seuil de 80 %).

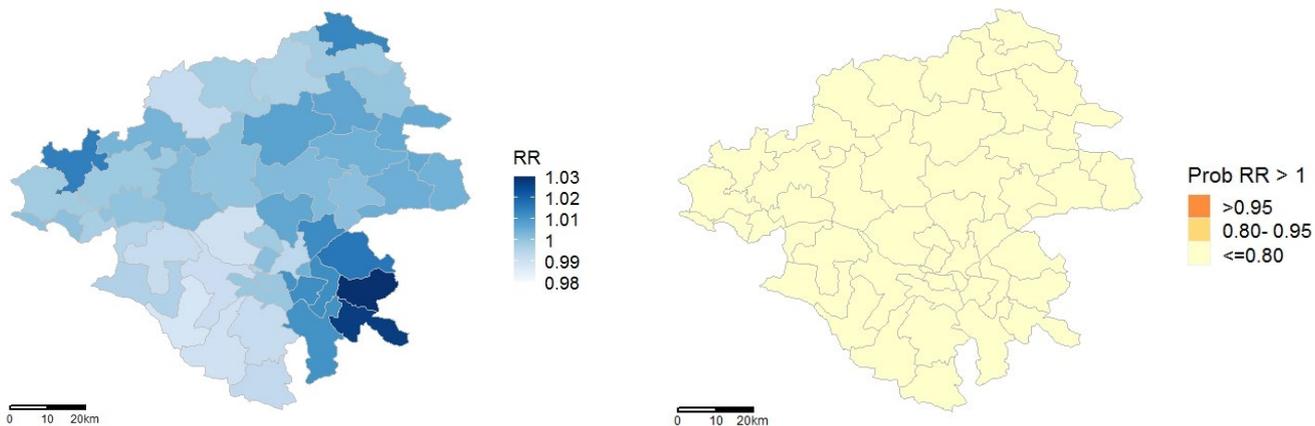
I FIGURE 6 I

Estimation de la moyenne a posteriori du risque relatif de cancers pédiatriques spécifique à chaque canton (découpage 2014), relativement au risque sur l'ensemble du département de la Loire-Atlantique sur les 3 périodes 2005-2009, 2010-2014 et 2015-2018 (gauche) et probabilité que ce risque relatif soit strictement supérieur à 1, conditionnellement au nombre de cancers observés (droite)

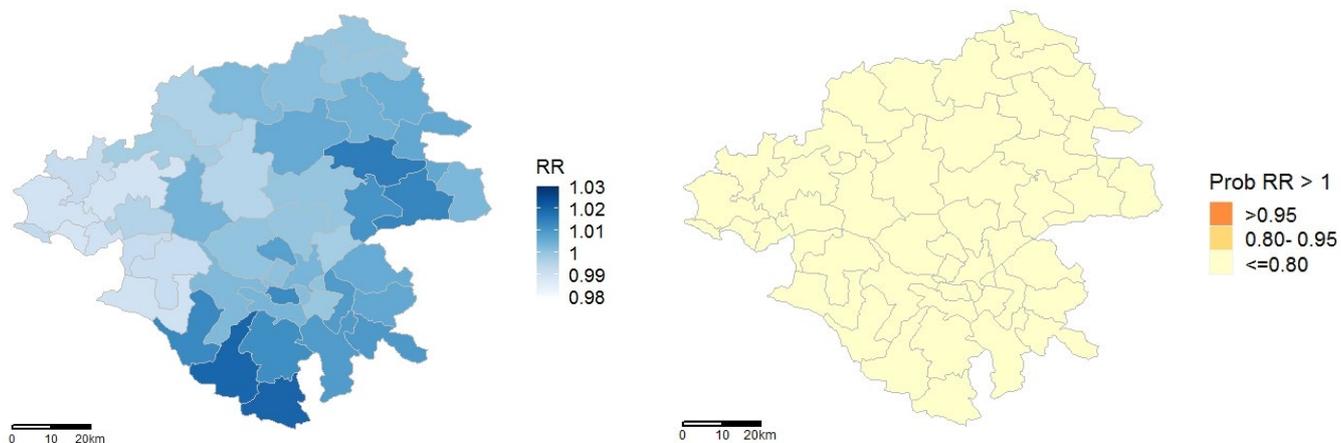
2005-2009



2010-2014



2015-2018



3.3 Analyse de cluster des cancers pédiatriques en Loire-Atlantique

3.3.1 Analyse principale

L'analyse du balayage spatial à partir de la méthode de Kulldorff avec une fenêtre circulaire de moins de 15 km de rayon et une fenêtre de temps maximale de 7 ans (correspondant à 50 % de la période d'étude) ne révèle pas d'agrégation spatialisée ou temporo-spatiale des cancers pédiatriques observés sur le département ($p = 0,31$ et $p = 0,56$ respectivement, Tableau 3). Les zones correspondant aux agrégations « les plus probables » au sens de la méthode de Kulldorff et qui ont servi pour le test statistique sont montrées pour le balayage spatial et spatio-temporel sur la Figure 7, droite et gauche respectivement.

I TABLEAU 3 I

Analyse de cluster spatial et spatio-temporel des cancers pédiatriques en Loire-Atlantique, 2005-2018

| Analyse | Agrégation (<i>cluster</i>) la plus probable testée | | | | | |
|-------------------|--|---------|---------|------------|-------------------------|---------|
| | Situation | Nombre | | Population | Fenêtre temporelle | p-value |
| | | observé | attendu | | | |
| Spatiale | Regroupement de 15 communes autour de la commune de Vallet | 43 | 25,6 | 158830 | 2005 - 2018 | 0,31 |
| Spatio-temporelle | Groupement de 5 communes* | 10 | 2,1 | 5794 | 01/01/2014 – 31/12/2015 | 0,56 |

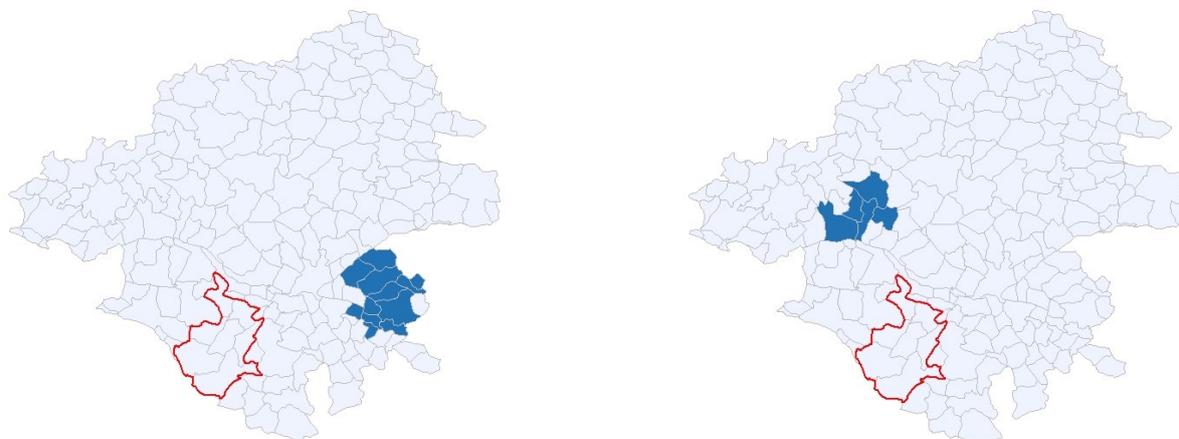
* Chapelle-Launay, Prinquiau, Savenay, Campbon, Donges

I FIGURE 7 I

Localisation des agrégations les plus probables identifiées par le balayage spatial (gauche) et le balayage spatio-temporel (droite) avec la méthode de Kulldorff en Loire-Atlantique, 2005-2018

Ces agrégations mises en évidence sont non significatives ($p = 0,31$ et $p = 0,56$), ce qui indique l'absence de clusters de cancers pédiatriques statistiquement inattendus sur l'ensemble du département de la Loire-Atlantique dans sa dimension spatiale comme dans sa dimension spatio-temporelle

Le contour en rouge identifie le secteur des 7 communes du signalement autour de Sainte-Pazanne.



3.3.2 Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité selon les caractéristiques de la fenêtre du balayage spatial ou de la fenêtre temporelle (50 % ou 90 % de la période, soit 7 et 12 ans) reste robuste avec les conclusions de l'analyse principale en n'identifiant pas non plus de clusters significatifs de cancers pédiatriques en Loire-Atlantique (Tableau 4).

I TABLEAU 4 I

P-value des tests des clusters les plus probables selon les caractéristiques de la fenêtre de balayage considérées pour l'application de la méthode de Kulldorff= sur les cancers pédiatriques en Loire-Atlantique, 2005-2018

| | | Rayon maximum en km | | | |
|-----------------|------------------|---------------------|------|------|------|
| | | 15 | 20 | 25 | 30 |
| Spatial | Fenêtre | | | | |
| | Circulaire | 0,31 | 0,34 | 0,35 | 0,36 |
| Spatio-temporel | 50 % max (7 ans) | 0,56 | 0,60 | 0,62 | 0,62 |
| | 90 % max (12ans) | 0,59 | 0,63 | 0,64 | 0,65 |

4. DISCUSSION

Cette analyse de la répartition géographique des cancers pédiatriques sur l'ensemble du territoire du département de la Loire-Atlantique entre 2005 et 2018 n'a pas mis en évidence de zones présentant un risque en excès. Cette conclusion reste identique quelle que soit l'échelle géographique considérée, la commune ou le canton. Après lissage du risque pour tenir compte des effets de taille de population et sous la contrainte d'une dépendance spatiale, un gradient d'Ouest en Est semblait se révéler, mais avec une variabilité particulièrement faible et non significative. Le découpage en trois périodes de temps ne montre pas de zones avec un risque supérieur à la moyenne départementale persistant dans le temps. Aucune agrégation significative de cancers pédiatriques n'a été mise en évidence sur un territoire particulier que ce soit dans la dimension spatiale ou la dimension spatio-temporelle. La distribution des cancers pédiatriques selon leur localisation tumorale observée sur le département montrent une répartition assez conforme à ce qui est rapporté nationalement [16].

Cette étude confronte la distribution des cancers pédiatriques sur l'ensemble du territoire de la Loire-Atlantique avec la situation des 7 communes de l'investigation de cluster sur le secteur de Sainte-Pazanne : elle n'a pas permis d'identifier une singularité sur ce dernier territoire. Ce résultat ne renforce donc pas la validation du signalement qui avait été réalisé précédemment sur la base du calcul d'un SIR « local ». Mais comme nous l'avons rappelé en introduction, cette première évaluation pouvait être soumise à des biais et des difficultés d'interprétation. Si l'analyse des SIR est renouvelée, en considérant cette fois-ci l'ensemble des communes en Loire-Atlantique sur la même période (2015-2018) et avec le même taux d'incidence de référence (taux d'incidence national 2018), la répartition des SIR à l'échelle de la commune ne montre pas d'écart avec la distribution aléatoire attendu de ces SIR (loi de Poisson, voir la répartition des SIR communaux en Annexe E). La différence de résultat avec la première analyse ne semble donc s'expliquer que par la variation du SIR en fonction du regroupement des communes contigües à Sainte-Pazanne, périmètre défini *a posteriori* à partir des cancers observés. On notera de plus que si 10 enfants atteints de cancers ont été enregistrés par le Registre des cancers de Loire-Atlantique/Vendée sur le secteur entre 2015 et 2018, aucun cancer pédiatrique n'avait été observé les 4 années précédentes. En élargissant la fenêtre temporelle de l'étude, le nombre de cancers observés sur le secteur entre 2011 et 2018 serait alors conforme à l'attendu (SIR = 1,3 ; IC95% = 0,6 - 2,4). On ne peut donc exclure que la combinaison fortuite d'une distribution temporelle déséquilibrée avec le choix du périmètre géographique utilisé pour investiguer ce signalement ait pu conduire à la conclusion de la première investigation.

Conclusion

Ce travail de cartographie avait comme objectif d'étudier la distribution géographique des cancers de l'enfant sur l'ensemble du département de la Loire-Atlantique en replaçant les observations sur le secteur de Sainte-Pazanne dans leur environnement géographique. D'un point de vue statistique, les résultats de cette étude ne permettent pas de confirmer la perception d'une situation singulière et anormale sur ce secteur par rapport au reste du département, entre 2005 et 2018, dans la population des moins de 15 ans.

Références bibliographiques

1. Barataud D, King L. Regroupement de cancers pédiatriques dans plusieurs communes de Loire-Atlantique. Point au 29 novembre 2019. [Internet]. Santé publique Fr. 2019 [cited 2020 Jul 16].

<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/pays-de-la-loire/documents/bulletin-regional/2019/regroupement-de-cancers-pediatriques-dans-plusieurs-communes-de-loire-atlantique.-point-au-29-novembre-2019>

2. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer*. 2005;103:1457–67

3. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin M, et al. Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie. 3rd ed. World Health Organization, editor. Geneva: World Health Organization; 2008

4. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math*. Kluwer Academic Publishers; 1991;43:1–20

5. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2019

6. Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian inference for latent Gaussian models by using integrated nested Laplace approximations. *J R Stat Soc Ser B (Statistical Methodol)*. 2009;71:319–92

7. Blangiardo M. Spatial and Spatio-temporal Bayesian Models with R-INLA Spatial and Spatio-temporal Bayesian Models with R-INLA. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. 2013;7:39–55.

8. Riebler A, Sørbye SH, Simpson D, Rue H, Lawson AB, Lee D, et al. An intuitive Bayesian spatial model for disease mapping that accounts for scaling. *Stat Methods Med Res*. 2016;25:1145–65

9. Leroux B, Lei X, Breslow N. Estimation of disease rates in small areas: A new mixed model for spatial dependence. In: Halloran M, Berry D, editors. *Stat Model Epidemiol Environ Clin Trials*. New York: Springer-Verlag; 1999. p. 135–78

10. Lee D, Rushworth A, Sahu SK. A Bayesian localized conditional autoregressive model for estimating the health effects of air pollution. *Biometrics*. 2014;70:419–29

11. Lee D, Sarran C. Controlling for unmeasured confounding and spatial misalignment in long-term air pollution and health studies. *Environmetrics*. 2015;26:477–87.

12. Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Commun Stat methods*. 1997;26:1481–96

13. Kulldorff M, Athas WF, Feuer EJ, Miller BA, Key CR. Evaluating cluster alarms: a space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos, New Mexico. *Am J Public Health*. 1998;88:1377–80

14. Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, Assunção R, Mostashari F. A Space–Time Permutation Scan Statistic for Disease Outbreak Detection. Blower SM, editor. *PLoS Med*. Public Library of Science; 2005;2:e59

15. Kulldorff M, Information Management Service I. SaTScan v7.0: Software for the spatial and space-time scan statistics. <http://www.satscan.org/>; 2006. p. 92

16. Goujon S, Kyrimi E, Faure L, Guissou S, Hémon D, Lacour B, et al. Spatial and temporal variations of childhood cancers: Literature review and contribution of the French national registry. *Cancer Med.* Blackwell Publishing Ltd; 2018;7:5299–314

17. Spiegelhalter DJ. Funnel plots for comparing institutional performance. *Stat Med.* 2005;24:1185–202

Annexes

A. Le modèle de Besag, York et Mollié (BYM, [4])

Le modèle BYM est un modèle de lissage bayésien classiquement utilisé pour le traitement de la dépendance spatiale de la distribution des risques de maladie sur un territoire. Son application nécessite de définir une structure de voisinage qui définit la relation de voisinage entre les différentes aires géographiques sur le territoire. De façon formelle [7], le modèle s'écrit, avec y_i le nombre de cas de maladie sur une aire i :

$$y_i \sim \text{Poisson}(\lambda_i), \quad \lambda_i = E_i \rho_i, \quad \log(\rho_i) = \eta_i$$

$$\eta_i = \log(\rho_i) = b_0 + u_i + v_i$$

λ_i le paramètre de la distribution de Poisson s'exprime en fonction du nombre E_i de malades attendus et du risque relatif ρ_i . b_0 quantifie le risque moyen observé sur l'ensemble du territoire étudié tandis que v_i est un résidu Gaussien non-structuré indépendant et identiquement distribué :

$$v_i \sim \text{Normal}(0, \sigma_v^2)$$

Enfin $\mathbf{u} = (u_1, \dots, u_n)$ sont des résidus structurés spatialement modélisés avec un modèle conditionnel autorégressif (CAR), ce qui signifie que u_i est défini conditionnellement à son voisinage. Il suit par hypothèse une loi normale:

$$u_i | \mathbf{u}_{-i} \sim \text{Normal} \left(\frac{1}{\mathcal{N}_i} \sum_{j=1}^n a_{ij} u_j, \frac{\sigma_u^2}{\mathcal{N}_i} \right)$$

\mathcal{N}_i est le nombre d'aires au voisinage de l'aire i et $a_{ij} = 1$ si i et j sont des aires voisines, 0 sinon. Le logarithme du risque relatif sur une aire i relativement au risque sur l'ensemble de la zone d'étude s'exprime simplement en fonction du terme spatial u_i et du « bruit » v_i

$$\log(RR_i) = u_i + v_i$$

B. La statistique de balayage spatio-temporelle de Kulldorff (SaTscan)

Sous l'hypothèse nulle, les risques de maladie p à l'intérieure de la zone z définie par la fenêtre glissante (un regroupement de communes) et q à l'extérieure de cette zone (sur le reste du département) sont égaux, tandis que $p > q$ sous l'hypothèse alternative. Le rapport de vraisemblance est alors [12] :

$$RV_z = \left(\frac{o_z}{e_z}\right)^{o_z} \left(\frac{O - o_z}{E - e_z}\right)^{O - o_z} 1_{\left\{\frac{o_z}{e_z} > \frac{O - o_z}{E - e_z}\right\}}$$

O et E sont les nombres de malades observés et attendus sur l'ensemble du département, et o_z et e_z sont les nombres observés et attendus restreints à la zone z . La statistique de test est alors définie par la maximisation de la fonction du rapport de vraisemblance sur l'ensemble Z de toutes les zones explorées par la fenêtre glissante.

$$RV_{z_c} = \max_{z \in Z} RV_z$$

La zone z_c pour laquelle le maximum est atteint est définie comme le *cluster le plus probable*.

C. Nombre de cancers pédiatriques observés sur la période 2005-2018 par canton (ou regroupement de cantons, découpage 2014)

| Chef-lieu | Nombre de cas observés |
|------------------------------|------------------------|
| AIGREFEUILLE-SUR-MAINE | 15 |
| ANCENIS | 13 |
| BASSE-GOULAIN | 12 |
| BLAIN | 8 |
| BOUAYE | 6 |
| BOURGNEUF-EN-RETZ | 6 |
| CARQUEFOU | 23 |
| CHATEAUBRIANT | 3 |
| CLISSON | 14 |
| DERVAL | <3 ¹ |
| GUEMENE-PENFAO | 4 |
| GUERANDE | 9 |
| HERBIGNAC | 13 |
| LA BAULE-ESCOUBLAC | 8 |
| LA CHAPELLE-SUR-ERDRE | 20 |
| LE CROISIC | 3 |
| LE LOROUX-BOTTEREAU | 18 |
| LE PELLERIN | 16 |
| LEGE | 5 |
| LIGNE | 5 |
| MACHECOUL | 7 |
| MOISDON-LA-RIVIERE | 7 |
| MONTOIR-DE-BRETAGNE | 16 |
| NANTES ² | 116 |
| NORT-SUR-ERDRE | 13 |
| NOZAY | 11 |
| ORVAULT | 13 |
| PAIMBOEUF | 3 |
| PONTCHATEAU | 9 |
| PORNIC | 8 |
| REZE ³ | 24 |
| RIAILLE | 8 |
| ROUGE | 3 |
| SAINT-ETIENNE-DE-MONTLUC | 13 |
| SAINT-GILDAS-DES-BOIS | 8 |
| SAINT-HERBLAIN | 17 |
| SAINT-JULIEN-DE-VOUVANTES | <3 |
| SAINT-MARS-LA-JAILLE | 4 |
| SAINT-NAZAIRE | 24 |
| SAINT-NICOLAS-DE-REDON | 3 |
| SAINT-PERE-EN-RETZ | 3 |
| SAINT-PHILBERT-DE-GRAND-LIEU | 9 |
| SAVENAY | 16 |
| VALLET | 16 |
| VARADES | <3 |
| VERTOU | 14 |

¹ Pour des raisons de confidentialité, les effectifs < 3 ne sont pas montrés

² Incluse la commune de Saint-Sébastien-sur-Loire

³ Incluse la commune de Bouguenais

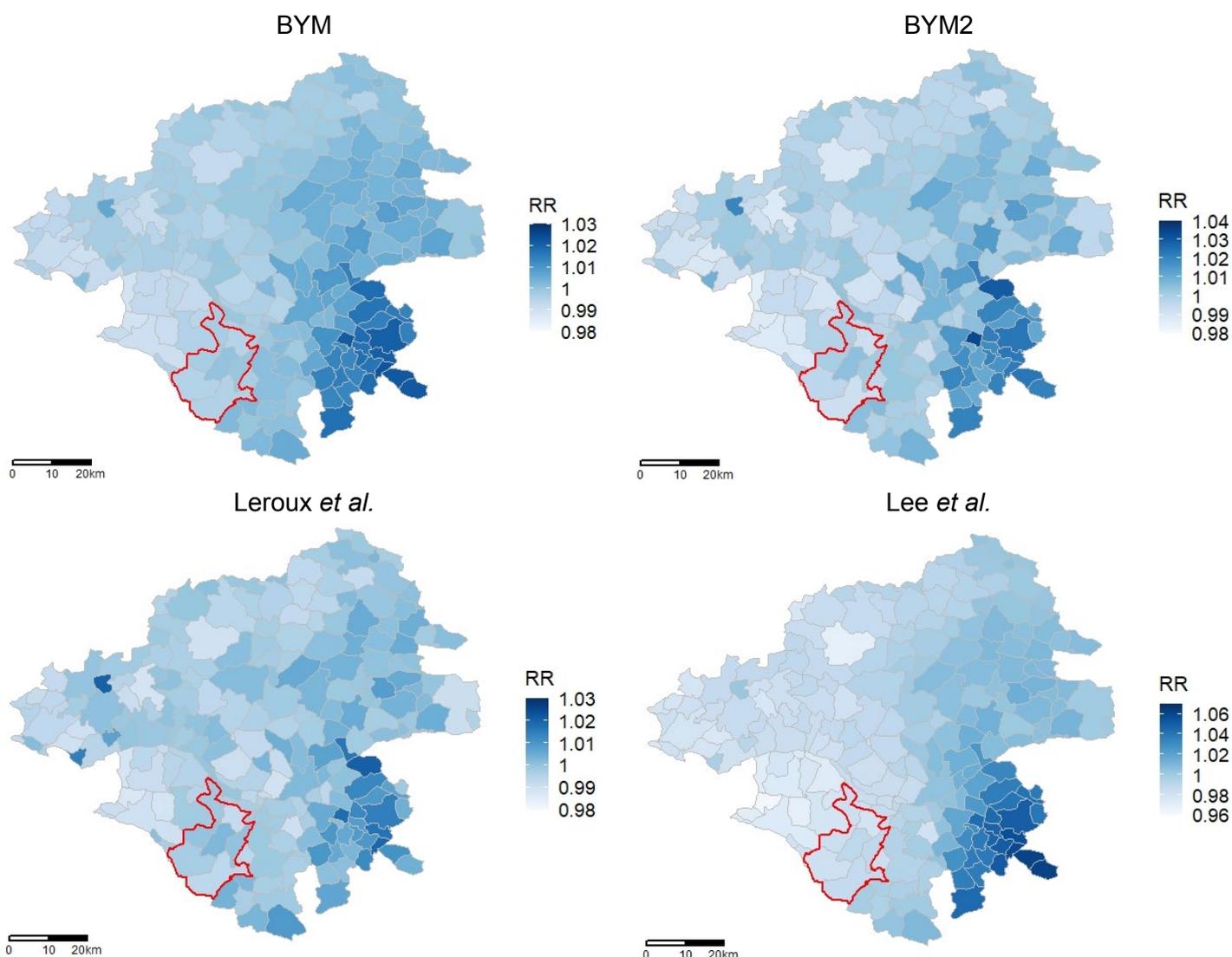
D. Analyse de sensibilité de la cartographie du risque relatif des cancers pédiatriques en Loire-Atlantique selon le modèle de lissage utilisé : BYM, BYM2, modèle de Leroux *et al.* et modèle de Lee *et al.*

I FIGURE A1 I

Cartes des estimations de la moyenne *a posteriori* du risque relatif de cancers pédiatriques spécifique à chaque commune, relativement au risque sur l'ensemble du département de la Loire-Atlantique entre 2005 et 2018 selon la méthode de lissage cartographique utilisée

Conditionnellement au nombre de cancers observés, aucune carte d'incertitude montrait une probabilité dépassant 80 % que le RR soit strictement supérieur à 1 sur l'ensemble des aires géographiques du département de la Loire-Atlantique (cartes non montrées).

Le contour en rouge identifie le secteur des 7 communes du signalement autour de Sainte-Pazanne.



E. Distribution des SIR calculés au niveau des communes de la Loire-Atlantique entre 2015 et 2018

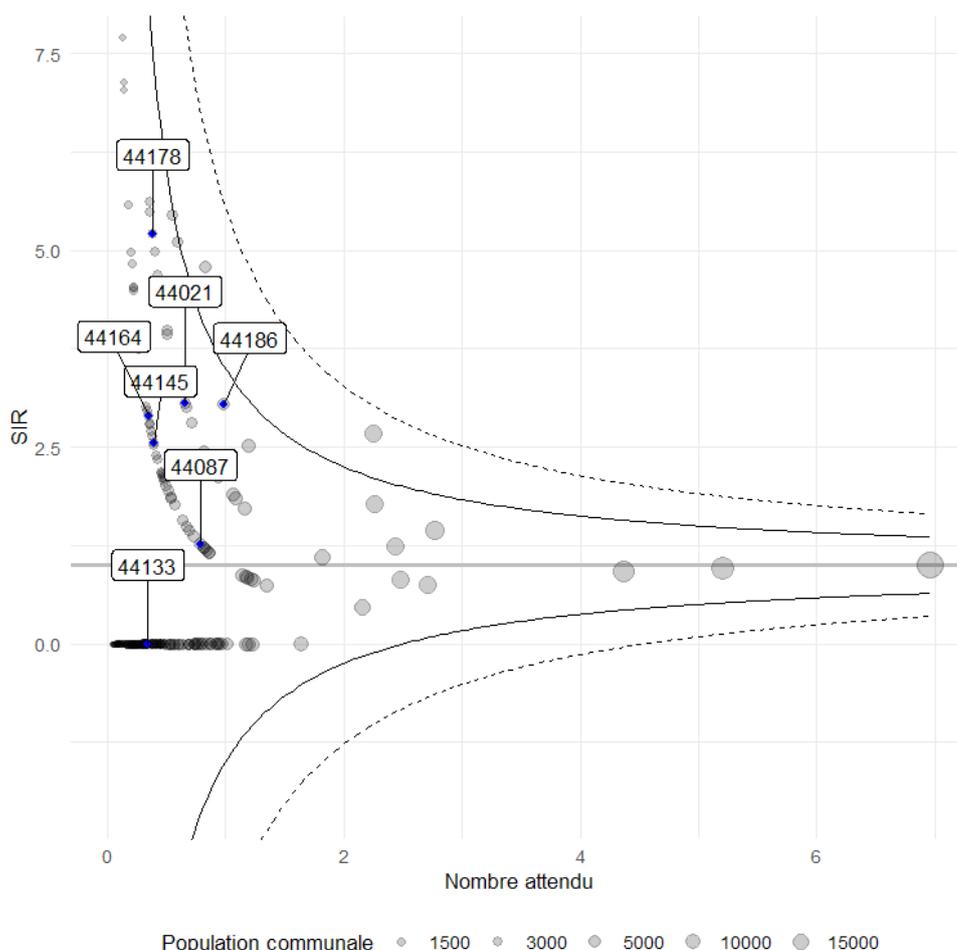
Pour toutes les communes de Loire-Atlantique, le rapport d'incidence standardisé (SIR) a été estimé avec le taux d'incidence de référence des cancers pédiatriques (enfants de moins de 14 ans) estimé en France en 2018 (14,7 cas pour 100 000) considéré au moment de la validation du regroupement des cas de cancers sur l'ensemble du secteur de Sainte-Pazanne. La distribution des SIR est illustrée sous forme d'un « funnel plot » [17] qui permet de visualiser la valeur du SIR en fonction du nombre attendu de cas et en surimposant les limites correspondant à 2 déviations standards (95 % de la distribution) et 3 déviations standards (99,8 % de la distribution) autour de la valeur cible SIR = 1 sous l'hypothèse d'une loi de Poisson. Afin de réduire l'axe des abscisses et améliorer la clarté du graphique, l'agglomération Nantaise n'est pas montrée (35 cas attendus).

I FIGURE A2 I

« Funnel plot » des SIR des cancers pédiatriques au niveau communal en Loire-Atlantique, 2015-2018

Les étiquettes désignent les codes INSEE des communes du secteur de Sainte-Pazanne (identifié par les points bleus) : Saint-Mars-de-Coutais (44178), Villeneuve-en-Retz (44021), Saint-Hilaire-de-Chaléons (44164), Sainte-Pazanne (44186), Rouans (44145), Machecoul-Saint-Même (44087) et Port-Saint-Père (44133). Les lignes pleines et en pointillés indiquent respectivement les limites à 95 % et à 99,8 %.

La taille des cercles est proportionnelle à la taille de la population à risque des enfants de moins de 14 ans de la commune.



Ce graphique illustre que l'essentiel des SIR communaux se situe à l'intérieur des limites à 95 %, y compris les communes du secteur de Sainte-Pazanne. Aucune commune est à l'extérieur des limites à 99,8 %. La variabilité des SIR observées au niveau de l'ensemble des communes de la Loire-Atlantique semble donc compatible avec une distribution aléatoire des cancers pédiatriques observés au niveau communal (processus de Poisson).