

Incidence des leucémies et lymphomes non hodgkiniens de l'enfant en France, 1990-1999

Aurélié Goubin, Jacqueline Clavel

Institut national de la santé et de la recherche médicale, Unité 170-IFR69, Villejuif

Ce travail a été subventionné par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), la Direction générale de la santé, le ministère de l'Environnement et de l'Aménagement du territoire, la Fondation pour la recherche médicale, l'Institut électricité-santé, l'Institut de veille sanitaire et la Fondation de France.

INTRODUCTION

Le Registre national français des leucémies et lymphomes de l'enfant (RNLE) a été créé en 1995 par l'unité 170 de l'Inserm avec la collaboration des réseaux français thérapeutiques d'hémo-oncologie pédiatrique. Le registre couvre la population des moins de 15 ans habitant en France métropolitaine. Grâce à un recueil rétrospectif, le RNLE inclut tous les cas de leucémies, syndromes myélodysplasiques et lymphomes non hodgkiniens (LNH) survenus depuis le 1^{er} janvier 1990 et tous les cas de maladie de Hodgkin (MDH) depuis le 1^{er} janvier 1999. Le RNLE assure ainsi la surveillance de l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant depuis 15 ans. C'est également un puissant outil de recherche sur leurs facteurs de risque. Le registre mène ainsi plusieurs études écologiques et cas-témoins sur le rôle des facteurs environnementaux et génétiques dans les hémopathies malignes de l'enfant. Nous décrivons ici les cas de leucémies et de LNH enregistrés sur la période 1990-1999 en France [1]. Il s'agit du premier rapport sur l'incidence des leucémies et LNH évaluée sur l'échelle nationale.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Population à risque

La population à risque a été estimée d'après les résultats des recensements de la population française en 1990 et 1999 effectués par l'Institut national des statistiques et des études économiques (Insee). Pour l'année *i*, les personnes-années ont été estimées, pour chaque classe d'âge, comme la moyenne des personnes à risque des années *i* et *i*+1.

Sur la période 1990-1999, en France métropolitaine, environ 11 millions d'enfants étaient âgés de moins de 15 ans, 51 % étaient des garçons. En moyenne, 6,4 % étaient âgés de moins de 1 an, 26 % de 2 à 4 ans, 33,7 % de 5 à 9 ans et 33,9 % avaient plus de 10 ans.

Enregistrement des cas

Le RNLE inclut tous les cas de leucémie, de syndrome myélodysplasique ou de lymphome survenant chez des enfants âgés de moins de 15 ans habitant en France métropolitaine lors du diagnostic. Les cas sont identifiés par recherche active dans les services d'hématologie-oncologie pédiatrique et les laboratoires d'hématologie d'une cinquantaine de centres hospitaliers français. Or, en France, les cas sont traités en majorité dans des services pédiatriques. Le recueil de données se fait aussi auprès des responsables des protocoles thérapeutiques qui incluent la majorité des enfants atteints de leucémie ou de LNH en France. Depuis 1998, plusieurs départements d'information médicale des centres hospitaliers fournissent au RNLE la liste des enfants hospitalisés pour un cancer. Les cas de leucémie et de lymphome décédés avant leur transfert dans un service spécialisé - en majorité, des cas néonataux - sont détectés à partir des listes non nominatives

fournies par le service d'information des causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDc). Pour chaque cas inclus, le RNLE enregistre des données d'identification (nom, prénom, sexe, date, lieu de naissance et adresse au moment du diagnostic), des données médicales (morphologie, immunologie, cytogénétique dans tous les cas et, en plus, histologie et stade d'extension pour les lymphomes), la date de diagnostic, le traitement, le statut vital et la date de dernières nouvelles. La base de données, développée en utilisant le logiciel 4D, inclut des procédures de détection des doublons et de vérification des motifs d'exclusion.

L'exhaustivité du RNLE a été testée par capture-recapture et par une comparaison, cas par cas, avec les listes de quatre registres régionaux français pédiatriques (Auvergne-Limousin, Bretagne, Lorraine et Rhône-Alpes) sur la période 1990-1997.

Les diagnostics sont codés selon la troisième classification internationale des maladies en oncologie (ICD-O-3). Les cancers inclus par le RNLE sont les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), les autres leucémies aiguës (LA), les leucémies myéloïdes chroniques (LMC), les leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC), les lymphomes non hodgkiniens (LNH), les maladies de Hodgkin (MDH), et les syndromes myélodysplasiques (SMD). Les lymphomes ayant un envahissement médullaire de plus de 25 % et les syndromes myélodysplasiques en phase d'acutisation ont été considérés comme des leucémies aiguës. Les leucémies myéloïdes chroniques en phase d'acutisation ont été codées en LMC.

La Commission nationale informatique et libertés a donné une opinion favorable (n° 997 006) au protocole de protection des données nominatives et le registre a obtenu la qualification du Comité national français des registres en 1998.

Analyses statistiques

Les taux d'incidence ont été calculés sur une période de 10 ans (1990-1999) et standardisés sur la population mondiale. Les tendances temporelles de l'incidence ont été testées par une régression de Poisson.

RÉSULTATS

Sources d'information, données manquantes et exhaustivité

Les cas étaient, pour 99 %, identifiés directement par recherche active dans les services pédiatriques d'oncologie. Dans 96 % des cas de LAL, 64 % des cas de LAM et 83 % des cas de LNH, les protocoles thérapeutiques ont été une source d'information complémentaire. En moyenne, un cas a été identifié par 2,5 sources. Sur la période 1990-1999, la date de naissance et le sexe étaient renseignés pour tous les cas inclus. L'adresse de résidence au diagnostic et le lieu de naissance étaient manquants, respectivement pour 0,9 % et 4,4 % des cas. Le diagnostic de leucémie était documenté par la cytologie, l'immunologie et la cytogénétique dans respectivement 97 %, 92 % et 83 % des cas de leucémies aiguës. Le diagnostic de lymphome était documenté par l'histologie, l'immunologie et la cytogénétique dans respectivement 98 %, 71 % et 42 % des cas de LNH et 89 %, 70 % et 10 % des cas de MDH.

Entre 1990 et 1997, le RNLE a inclus 947 cas, dont 750 leucémies et 182 lymphomes non hodgkiniens dans les régions couvertes par un registre local pédiatrique. Parmi ces cas, 907 étaient enregistrés par un registre local. Ces registres pédiatriques

avaient enregistré 12 cas qui n'étaient pas connus du RNLE. L'exhaustivité a donc été estimée à 99,2 % pour les leucémies et 97,2 % pour les lymphomes.

Description des cas et taux d'incidence

Au total, 5 757 cas ont été enregistrés, incluant 4 600 cas de leucémies (3 642 LAL, 770 LAM, 67 LMC, 52 LMMC, 67 autres LA et 2 leucémies sans autres indications) et 1 037 cas de LNH. La distribution des cas par âge et sexe et les taux d'incidence des leucémies sont présentés dans le tableau 1. Les leucémies, dans leur ensemble, ont un taux d'incidence standardisé (ASR) de 43,1 cas, par million et par an et un sexe ratio de 1,3, avec un sex ratio de 2,9 pour les LAL de phénotype T et de 3,4 pour les LAL de type Burkitt. La distribution des LAL, selon l'âge, montrait le pic d'incidence attendu maximum à l'âge de 2 ans. La distribution par âge et sexe et les taux d'incidence des LNH sont donnés dans le tableau 2. L'ASR des LNH est de 8,9 cas par million et par an et le sex ratio de 2,2 (1,8 pour LNH de phénotype T et 3,3 pour les LNH de Burkitt).

Tableau 1

Taux d'incidence des leucémies et des myélodysplasies par âge et sexe, 1990-1999		Garçons			Filles			Tous			SR
		Nb	TI	ASR	Nb	TI	ASR	Nb	TI	ASR	
<1 an	Toute leucémie	136	36,7		125	35,4		261	36,1		1,1
	LAL	55	14,8		54	15,3		109	15,1		1,0
	LAM	66	17,8		57	16,1		123	17,0		1,2
	LMC	1	0,3		0	0,0		1	0,1		
	LMMC	10	2,7		7	2,0		17	2,3		1,4
	SMD	3	0,8		0	0,0		3	0,4		
1-4 ans	Toute leucémie	1 118	74,8		932	65,3		2 050	70,2		1,2
	LAL	967	64,7		784	55,0		1 751	59,9		1,2
	LAM	112	7,5		124	8,7		236	8,1		0,9
	LMC	3	0,2		6	0,4		9	0,3		0,5
	LMMC	23	1,5		7	0,5		30	1,0		3,3
	SMD	6	0,4		5	0,4		11	0,4		1,2
5-9 ans	Toute leucémie	799	41,2		554	30,0		1 353	35,7		1,4
	LAL	674	34,8		439	23,7		1 113	29,4		1,5
	LAM	96	5,0		98	5,3		194	5,1		1,0
	LMC	18	0,9		7	0,4		25	0,7		2,6
	LMMC	2	0,1		1	0,1		3	0,1		2,0
	SMD	7	0,4		4	0,2		11	0,3		1,8
10-14 ans	Toute leucémie	543	27,6		393	20,9		936	24,3		1,4
	LAL	398	20,2		271	14,4		669	17,4		1,5
	LAM	116	5,9		101	5,4		217	5,6		1,1
	LMC	18	0,9		14	0,7		32	0,8		1,3
	LMMC	1	0,1		1	0,1		2	0,1		1,0
	SMD	6	0,3		5	0,3		11	0,3		1,2
Total	Toute leucémie	2 596	45,0	47,3	2 004	36,4	38,7	4 600	40,8	43,1	1,3
	LAL	2 094	36,3	38,3	1 548	28,1	30,1	3 642	32,3	34,3	1,4
	- B mature	111	1,9	1,9	33	0,6	0,6	144	1,3	1,3	3,4
	- B immature	1 529	26,5	28,7	1 333	24,2	26,1	2 862	25,4	27,4	1,1
	- T	406	7,0	6,8	140	2,5	2,5	546	4,8	4,7	2,9
	LAM	390	6,8	7,0	380	6,9	7,2	770	6,8	7,1	1,0
	LMC	40	0,7	0,6	27	0,5	0,5	67	0,6	0,6	1,5
	LMMC	36	0,6	0,7	16	0,3	0,3	52	0,5	0,5	2,3
	SMD	22	0,4	0,4	14	0,3	0,3	36	0,3	0,3	1,6

TI = taux d'incidence brute par million et par an; ASR = taux standardisés sur la population mondiale par million et par an; SR = sex ratio

Tableau 2

Taux d'incidence des lymphomes non-hodgkiniens par âge et sexe, 1990-1999		Garçons			Filles			Tous			SR
		Nb	TI	ASR	Nb	TI	ASR	Nb	TI	ASR	
0-4 ans	LNH	140	7,5		77	4,3		217	6,0		1,8
	Burkitt	80	4,3		25	1,4		105	2,9		3,2
	LNH T	29	1,6		23	1,3		52	1,4		1,3
	Autre LNH	31	1,7		29	1,6		60	1,6		1,1
5-9 ans	LNH	294	15,2		123	6,7		417	11,0		2,4
	Burkitt	165	8,5		49	2,6		214	5,7		3,4
	LNH T	47	2,4		23	1,2		70	1,8		2,0
	Autre LNH	82	4,2		51	2,8		133	3,5		1,6
10-14 ans	LNH	279	14,2		124	6,6		403	10,5		2,3
	Burkitt	116	5,9		36	1,9		152	4,0		3,2
	LNH T	62	3,1		31	1,7		93	2,4		2,0
	Autre LNH	101	5,1		57	3,0		158	4,1		1,8
Total	LNH	713	12,4	11,9	324	5,9	5,7	1 037	9,2	8,9	2,2
	Burkitt	361	6,3	6,1	110	2,0	2,0	471	4,2	4,1	3,3
	LNH T	138	2,4	2,3	77	1,4	1,4	215	1,9	1,9	1,8
	Autre LNH	214	3,7	3,5	137	2,5	2,4	351	3,1	3,0	1,6

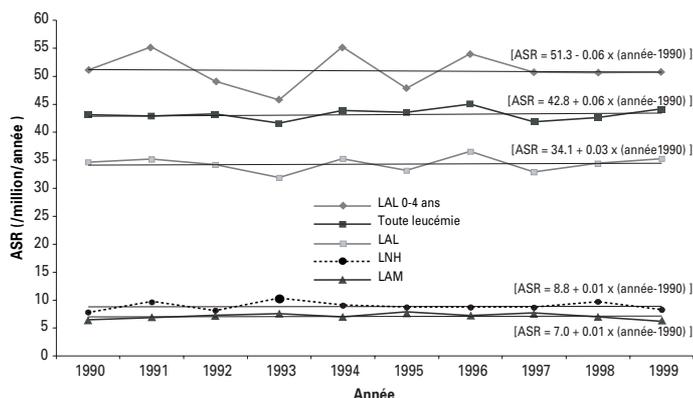
Cinquante-neuf des 67 cas de LMC présentaient un chromosome de Philadelphie t(9;22) (q34;q11). La trisomie 21 était présente dans 110 cas de leucémie aiguë (2,5 %) et 3 cas de LNH (0,3 %), avec une distribution similaire pour les garçons et les filles ; 72 % de ces cas avaient moins de 5 ans. Parmi les 110 cas de leucémies avec trisomie 21, 9 cas étaient âgés de moins de 1 an et présentaient une LAM ; la plupart de ces cas était du type M7. Inversement, 28,4 % de l'ensemble des cas de LAM M7 présentait une trisomie 21.

Taux d'incidence annuel et tendance temporelle

Aucune tendance temporelle n'a été observée, que ce soit pour les leucémies, ou pour les LNH, ou pour un groupe d'âge particulier (figure 1). Il n'y avait pas d'hétérogénéité significative ou de tendance linéaire avec le temps.

Figure 1

Variation du taux standardisé des leucémies et lymphomes non-hodgkinien entre 1990 et 1999 en France



DISCUSSION

Les données présentées sont celles des 10 premières années du RNLE. Les méthodes de recueil des données sont celles qui sont préconisées par l'IARC, International Agency for Research on Cancer. L'exhaustivité était très bonne dans les régions couvertes par les registres locaux pédiatriques et le taux est similaire dans les régions sans registre local. La participation des protocoles thérapeutiques a largement contribué à l'exhaustivité et à la qualité des données.

Les taux d'incidence estimés par le RNLE sont très proches de ceux estimés par les registres français sur la période 1983 à 1992 et comparables à ceux des autres pays industrialisés [2]. Le taux d'incidence des LMC est faible comparé aux résultats basés sur la seconde édition de l'ICD-O qui incluait les LMMC dans la catégorie des LMC. La distribution par âge et sexe est cohérente avec celle des autres pays. La distribution des LAL, selon le phénotype T et B immature (15 % et 78 % respectivement), est similaire à celle reportée par Coebergh aux Pays-Bas [3] (13 % et 79 % respectivement) et Pui [4] (15 % et 83 % respectivement). Les données du RNLE ne montrent pas d'augmentation de l'incidence sur la période 1990-1999, que ce soit pour les leucémies ou les lymphomes, et même pour la classe d'âge 1-4 ans. Sur des périodes antérieures, plusieurs pays ont enregistré une hausse de l'incidence des leucémies aiguës, mais il est difficile d'évaluer la part de l'amélioration de l'enregistrement ou du diagnostic dans cette augmentation. Sur la période couverte par le RNLE, une augmentation significative de l'incidence des LAL a été enregistrée dans le nord-ouest de l'Angleterre, essentiellement chez les 1-4 ans [5], mais elle n'a pas été retrouvée dans la région adjacente du Yorkshire [6].

Le RNLE apparaît, aujourd'hui, comme une base de données fiable et utile pour la santé publique et la recherche.

RÉFÉRENCES

- Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvergnon A, Waterkeyn C, Patte C, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Sommelet D, Vilmer E, Bellec S, Perrillat-Menegaux F and Hémon D. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *European J Cancer Prevention* 2004; 13(2):97-103.
- Parkin DM, Kramarova E et al. IARC Scientific Publications n°144. International Incidence of Childhood Cancer vol II. IARC 1998.
- Coebergh JWW, van der Does-van den Berg A, van Wering ER, van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, van't Verr MB, Schmitz PIM, van Zanen GE. Childhood leukaemia in The Netherlands, 1973-1986: temporary variation of incidence of acute lymphocytic leukemia in young children. *Br J Cancer* 1989; 59:100-5
- Pui CH. Childhood leukemias. *New Engl J Med* 1995; 332:1618-30.
- McNally RJ, Birch JM, Taylor G M, Eden OB. Incidence of childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia in north-west England. *Lancet* 2000; 356:485-6

REMERCIEMENTS

Nous sommes reconnaissants aux nombreux investigateurs qui ont contribué à la recherche active des informations dans les services hospitaliers. Nous tenons à exprimer notre gratitude aux chefs de service qui nous ont aidés dans le recueil de données, et

particulièrement à A. Baruchel, G. Leverger, B. Nelken, N. Philippe, D. Sommelet et E. Vilmer (†) qui ont participé au comité de pilotage du registre. Nous adressons aussi nos remerciements à M.-F. Auclerc, A. Auvergnon, C. Patte et C. Waterkeyn qui nous ont aidé à accéder aux données des protocoles thérapeutiques. Nous tenons également à remercier E. Jouglu, responsable du CépIDC Inserm et C. Berger, F. Demeocq, B. Lacour et I. Tron, responsable respectivement des registres pédiatriques régionaux des cancers de l'enfant en Rhône-Alpes, Auvergne-Limousin, Lorraine et Bretagne.

Évaluation du programme de maîtrise de la diffusion des bactéries multi-résistantes dans les établissements de l'interrégion Sud-Ouest, 2002

Laetitia Daubisse-Marliac¹, Xavier Verdeil¹, Anne-Marie Rogues², Pierre Parneix³, Jean-Claude Labadie³

¹Epidémiologie et hygiène hospitalière, CHU Toulouse-Purpan

²Service d'hygiène hospitalière, CHU Bordeaux

³Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales du Sud-Ouest, Bordeaux

INTRODUCTION

L'augmentation continue de l'incidence de souches bactériennes multirésistantes aux antibiotiques dans les établissements de santé français représente un véritable problème de santé publique [1]. La maîtrise de la diffusion des bactéries multi-résistantes (BMR) aux antibiotiques est devenue une priorité des organismes de lutte contre les infections nosocomiales au niveau national [2,3].

Les objectifs de cette étude étaient de dresser un état des lieux interrégional et d'évaluer l'impact des actions de prévention en matière de maîtrise de la diffusion des BMR dans les établissements de santé de l'interrégion sud-ouest (Aquitaine, Guadeloupe, Guyane, Limousin, Martinique, Midi-Pyrénées, Poitou-Charentes).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Cette étude, initiée en mars 2003 par le Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales du Sud-Ouest, invitait par courrier les présidents des Comités de lutte contre les infections nosocomiales (Clin) des 405 établissements de santé de l'interrégion Sud-Ouest à répondre à un questionnaire concernant leur stratégie de lutte contre la diffusion des BMR. Les données recueillies en complément des données administratives comprenaient celles relatives à la mise en œuvre du programme du Comité technique national des infections nosocomiales (CTIN) de 1999 [3] : année de mise en œuvre, rédaction de protocoles, mise en œuvre d'une politique d'utilisation des antibiotiques, programme ciblé sur certaines bactéries, notification par le laboratoire de l'isolement d'une BMR, signalisation des patients porteurs de BMR, système d'information relatif au portage, mesures d'isolement des patients porteurs, mesures de dépistage et de décolonisation. Des questions concernaient l'évaluation de ce programme et de son efficacité : détermination du caractère importé/acquis des BMR, pratiques mises en œuvre, information du personnel soignant, indicateurs de surveillance des *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) (pourcentage de SARM dans l'espèce et incidence pour 100 admis) pour l'année précédant la mise en œuvre du programme et pour l'année 2002.

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epi Info version 6.04. Les pourcentages portaient sur les établissements concernés par chaque question.

Les établissements ont été regroupés en cinq catégories pour l'analyse : 1. Centres hospitaliers universitaires, Centres hospitaliers, Centres de lutte contre le cancer (CHU-CH-CLCC) ; 2. Centres hospitaliers secteur psychiatrique (CHS) ; 3. Centres de soins de longue durée, Hôpitaux locaux (SLD-HL) ; 4. Cliniques médico-chirurgico-obstétricales (MCO) ; 5. Centres de soins de suite et de réadaptation (SSR).

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population d'étude

Au 16 mai 2003, la population d'étude comprenait 121 établissements (taux de réponse global de 30 %). Les taux de réponse par types d'établissements recensés en région sud-ouest étaient : 67 % pour les CHU, 46 % pour les CH, 23 % pour les CHS, 28 % pour les HL, 22 % pour les cliniques MCO, 31 % pour les SSR, 33 % pour les SLD et 50 % pour les CLCC. Ces 121 établissements étaient répartis en 4 CHU (3 %), 39 CH (32 %), 9 CHS (7 %), 10 HL (8 %), 29 cliniques MCO (24 %), 25 centres

SSR (21 %), 2 centres SLD (2 %), 1 CLCC (1 %) et 2 établissements classés « autres » (2 %) (1 centre médical mutualiste, 1 établissement d'hospitalisation à domicile) ; 61 établissements étaient publics (50 %), 48 privés (40 %) et 12 PSPH (10 %).

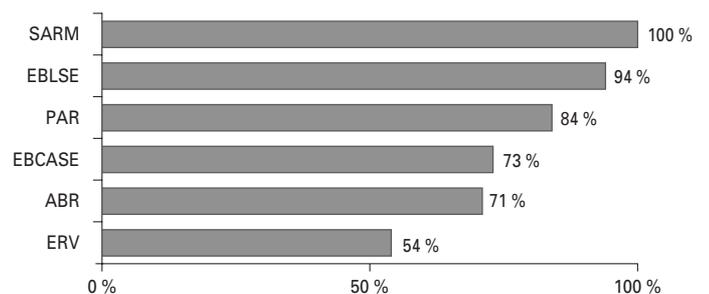
Connaissance et mise en œuvre du programme de maîtrise de la diffusion des BMR du CTIN 1999 [3]

Ce programme était déclaré connu dans 96 % et mis en place dans 88 % des établissements, l'année 2000 étant l'année de mise en œuvre la plus fréquente. Il était accompagné de la rédaction de protocoles élaborés en concertation avec le personnel soignant et l'équipe opérationnelle d'hygiène dans 89 % des établissements. Il existait une politique concomitante d'utilisation des antibiotiques dans 60 % avec des différences en fonction des types d'établissements : 27 % pour les SLD-HL, 48 % pour les SSR, 54 % pour les CHU-CH-CLCC, 63 % pour les CHS et 89 % pour les cliniques MCO ($p < 0,01$).

Le programme était ciblé sur certaines bactéries dans 66 % des établissements, ce pourcentage variant selon le type d'établissement : 33 % des SLD-HL, 39 % des SSR, 69 % des cliniques MCO, 71 % des CHS et 86 % des CHU-CH-CLCC ($p < 0,001$). Les bactéries les plus fréquemment ciblées sont répertoriées dans la figure 1.

Figure 1

Fréquence des bactéries ciblées (en pourcentage d'établissements répondants)



SARM : *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline

EBLSE : entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu

PAR : *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants

EBCASE : entérobactéries résistantes aux bêta-lactamines par hyper-production de céphalosporinase

ABR : *Acinetobacter baumannii* multirésistants

ERV : entérocoques résistants à la vancomycine

Les patients porteurs de BMR faisaient l'objet d'une notification par le laboratoire pour 96 % des établissements, par mention du caractère multirésistant sur la feuille de résultats pour 97 % des établissements et par contact personnalisé (téléphone ou fax) entre le biologiste et l'équipe soignante pour 63 % des établissements. La signalisation des patients porteurs était réalisée dans 89 % des établissements : dans le dossier du patient (91 %), à l'entrée de sa chambre (82 %), sur les bons d'examen médico-techniques (75 %). Il existait un système d'information relatif au portage de BMR lors d'une hospitalisation ultérieure ou d'un transfert dans 64 % des établissements. Les précautions-contact étaient déclarées être mises en place par 98 % des établissements ; ces mesures d'isolement avaient