

**SANTÉ
ENVIRONNEMENT**

AVRIL 2018

ÉTUDES ET ENQUÊTES

SIGNALEMENT D'AGRÉGATS

SPATIO-TEMPORELS

DE GLIOBLASTOMES ET D'HYPOTHYROÏDIES

DANS LES COMMUNES

DE SALINDRES ET ROUSSON (GARD)

RÉGION
OCCITANIE

Résumé

Signalement d'agrégats spatio-temporels de glioblastomes et d'hypothyroïdies dans les communes de Salindres et Rousson (Gard)

Des inquiétudes ont été formulées par la population et des associations au sujet des conséquences sanitaires et environnementales de la présence d'industries à Salindres, dans le Gard. Une étude sur la qualité de vie et la santé déclarée a été mise en œuvre fin 2012 par Santé publique France et l'ARS Occitanie. Ses résultats ont mis en évidence des préoccupations sanitaires sur d'éventuelles sur-incidences de maladies, en particulier de glioblastomes (tumeurs cérébrales primitives) et de pathologies thyroïdiennes. Ils ont fait apparaître l'importance des nuisances industrielles et leur impact sur la santé perçue. Des investigations ont été conduites pour rechercher une éventuelle sur-incidence de glioblastomes et d'hypothyroïdies. Plusieurs sources de données ont été mobilisées : le Recensement national histologique des Tumeurs Primitives du Système Nerveux Central (RnhTPSNC), et le Sniiram (Système d'information de l'Assurance maladie). Les expositions professionnelles des personnes ont été étudiées.

Les résultats ne confirment pas l'impression de sur-incidence locale des hypothyroïdies. Concernant les glioblastomes, ils permettent d'estimer de 2006 à 2010 un taux moyen d'incidence dans le Gard conforme à la littérature française et internationale. Des variations locales de l'incidence sont observées mais la rareté de la maladie, la faiblesse des effectifs et la période limitée d'observation rendent délicate l'interprétation à un niveau géographique très fin. L'absence de facteurs environnementaux ou professionnels reconnus pour les glioblastomes n'est pas en faveur d'un lien entre les fluctuations locales ou temporelles et une installation industrielle particulière. Une étude complémentaire sur une période additionnelle de cinq ans est en cours pour surveiller l'évolution de la situation.

MOTS CLÉS : GLIOBLASTOME, HYPOTHYROÏDIE, ENVIRONNEMENT

Citation suggérée : Rousseau C., Ricoux C., Kermarec F., Khireddine-Medouni I. *Signalement d'agrégats spatio-temporels de glioblastomes et d'hypothyroïdies dans les communes de Salindres et Rousson (Gard)*. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 35 p.
Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : EN COURS - ISBN-NET : 979-10-289-0409-8 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : AVRIL 2018

Abstract

Spatiotemporal aggregation of glioblastomas and hypothyroidism in the communes of Salindres and Rousson (Gard)

Some concerns were raised by the general population and associations about the health and environmental consequences of the presence of industries in Salindres, in the Gard district. A study on the quality of life and reported health was implemented at the end of 2012 by Santé publique France, the French national public health agency, and the ARS Occitanie (local health authorities). The study revealed health concerns about a possible over-incidence of diseases, especially glioblastomas (primary brain tumours) and thyroid diseases, and also the importance of industrial nuisances, and their impact on perceived health. Investigations were conducted to search for a possible over-incidence of glioblastomas and hypothyroidism. Several data sources were used: the National Histological Census of Primary Nervous System Neoplasms (RnhTPSNC), and the Sniiram (Health Insurance Information System). Occupational exposures of people were analysed.

The results do not confirm the impression of local over-incidence of hypothyroidism. With regard to glioblastomas, their rates make it possible to estimate an average incidence rate in the Gard district from 2006 to 2010, which is consistent with the one found in the French and international literature. Local variations in incidence are observed, but interpretation at a very fine geographical level is very difficult due to the rarity of the disease, the low number of cases, and the limited period of observation. The absence of recognized environmental or occupational factors for glioblastomas does not support any link between local or temporal fluctuations and a particular industrial facility. An additional study over an additional period of 5 years is underway to monitor the evolution of the situation.

KEY WORDS: GLIOBLASTOMA, HYPOTHYROIDISM, ENVIRONMENT

Auteurs

Cyril Rousseau, Cire Occitanie, Santé publique France
Christine Ricoux, ARS Occitanie
Florence Kermarec, Santé publique France
Imane Khireddine-Medouni, Santé publique France

Ont participé à ce rapport

Expertise neuro-oncologie : Luc Bauchet, CHU de Montpellier, Chantal Campello, CHU de Nîmes
Expertise endocrinologie : Ingrid Julier, Claire Frachebois, CH Alès-Cévennes

Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central (RnhTPSNC)

Fabienne Bauchet (RnhTPSNC), Hélène Mathieu Daudé (Institut du cancer Montpellier, Val d'Aurelle), Sonia Zouaoui (RnhTPSNC), Brigitte Trétarre (Registre des tumeurs de l'Hérault), Maxime Hamon (Cire Occitanie, Santé publique France)

Groupe d'alerte en santé travail (Gast)

Agnès Roulet, consultation de pathologie professionnelle, CHU de Montpellier, Viviane Heuzé, Direccte LR (Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi du Languedoc-Roussillon), Imane Khireddine-Medouni, Cyril Rousseau

Comité technique sanitaire

Henri Allard, ADISL (Association de défense des intérêts salindrois et limitrophes), Luc Bauchet, CHU de Montpellier, Marie-France Chaput, ASATISS (Association de santé au travail interentreprise du site chimique de Salindres), Jean-Pierre Cornut, UPRS-pharmaciens LR (Union régionale des professionnels de santé pharmaciens du Languedoc-Roussillon), Françoise Demateis, agglomération d'Alès/Reseda, Carole Salvio, ARS Occitanie, Ingrid Julier, CH d'Alès, Claire Frachebois, CH d'Alès, Cyril Rousseau, Florence Kermarec, Christine Ricoux

Remerciements

Sophie Colomb, CPP, CHU de Montpellier, Côme Daniau, Santé publique France, Véronique Goulet, Santé publique France, Maxime Hamon, Annick Le Pape, ARS LR, Delphine Lauzeille, Santé publique France, Élodie Plancque, ARS LR, Annabelle Rigou, Santé publique France, Morgane Stempfelet, Santé publique France, Brigitte Trétarre

Relecture

Franck Golliot, Santé publique France
Phillipe Malfait, Santé publique France

Sommaire

1. CONTEXTE	6
2. OBJECTIFS	8
3. L'INVESTIGATION DE L'AGRÉGAT DE GLIOBLASTOMES	9
3.1 Matériel et méthodes	9
3.1.1 Recours à l'expertise	9
3.1.2 Choix d'un outil de recensement des TPSNC pour l'étude.....	9
3.1.3 Zone d'étude et zone de référence	10
3.1.4 Période d'étude	10
3.1.5 Définition de cas	10
3.1.6 Identification de cas manquants et validation des cas signalés.....	11
3.1.7 Analyse statistique.....	11
3.1.8 Aspects concernant la santé au travail, recherche d'exposition professionnelle	11
3.1.9 Aspects éthiques et réglementaires	12
3.2 Résultats	12
3.2.1 Analyse de la littérature	12
3.2.2 Description des cas observés dans le Gard.....	14
3.2.3 Résultats dans la zone d'étude (Salindres et Rousson)	15
3.2.4 Aspects de santé au travail et recherche d'exposition professionnelle.....	18
3.2.5 Discussion et perspectives	18
4. L'INVESTIGATION DU SIGNALEMENT D'EXCÈS DE CAS D'HYPOTHYROÏDIÉS	20
4.1 Matériel et méthodes	20
4.1.1 Le comité technique sanitaire	20
4.1.2 Sources de données.....	20
4.1.3 Définition de cas.....	20
4.1.4 Période d'étude	20
4.1.5 Zone d'étude et zone de référence	21
4.1.6 Garantie de l'anonymat des données	22
4.2 Résultats	23
4.2.1 Données de la littérature.....	23
4.2.2 Données du Sniiram	23
4.3 Discussion.....	24
4.4 Conclusion	24
5. LES ENSEIGNEMENTS TIRÉS DES ÉTUDES ET SUIVIS	25
Références bibliographiques	26

1. CONTEXTE

Salindres, commune de 3 101 habitants, est située dans le département du Gard, à proximité d'Alès et à environ 70 kilomètres au nord-est de Montpellier. Depuis le XIX^e siècle, les ressources naturelles locales y ont permis l'implantation de nombreuses activités industrielles. Berceau de l'aluminium, toute la région de Salindres a connu un fort développement autour de son patrimoine industriel. Depuis plusieurs années, des interrogations et inquiétudes ont été formulées par la population riveraine et par des associations locales au sujet des conséquences sanitaires qui pourraient être liées à cette concentration d'industries. Ces préoccupations se cristallisent principalement autour de la plateforme chimique, composée notamment de deux installations classées Seveso, l'une spécialisée dans la fabrication de catalyseurs utilisés dans le raffinage du pétrole, l'autre fabriquant des produits fluorés organiques destinés à l'industrie pharmaceutique et agrochimique.

Une « Association de défense des intérêts salindrois et limitrophes » (ADISL) s'est constituée à la fin des années 80 en vue d'alerter les autorités publiques sur la situation environnementale et sanitaire de la commune, qu'elle juge préoccupante. Cette situation a pris un caractère d'alerte lorsqu'en 2007, dans un contexte de développement économique de la zone industrielle, ces plaintes ont fait l'objet d'un débat public et d'un fort écho médiatique. Une approche de santé publique, définie par les différents acteurs de la sécurité sanitaire, a alors été proposée par l'Institut de veille sanitaire (InVS, devenu Santé publique France en 2016) dans l'objectif d'être utile à la politique de gestion environnementale et sanitaire de la situation. Cette démarche s'appuyait sur une étude épidémiologique concernant la santé et la qualité de vie, menée par l'InVS et l'Agence régionale de santé (ARS), prenant en compte les différents points de vue des habitants confrontés aux questions environnementales et de santé. L'étude a été effectuée en contactant de façon aléatoire la moitié des habitants par téléphone, entre octobre et décembre 2012, des 7 communes jouxtant la zone industrielle de Salindres : Mons, Rousson, Saint-Julien-les-Rosiers, Saint-Martin-de Valgagues, Saint-Privat-des-Vieux, Salindres et Servas. Ses résultats ont été présentés aux partenaires locaux en janvier 2015. Cette première approche était complétée par des entretiens menés en 2011-12 avec les médecins généralistes exerçant dans la zone d'étude (12 entretiens), dans le but de recueillir leur perception sur l'état de santé de leurs patients. Trois préoccupations sanitaires ont été identifiées à l'occasion de ces entretiens. Elles portaient sur les glioblastomes, la maladie de Vaquez et les pathologies thyroïdiennes. Ce ressenti d'excès de cas autour des communes de Salindres et Rousson, émis également par un représentant de l'ADISL, a été traité comme l'un des signaux sanitaires à investiguer.

Un comité technique sanitaire a été mis en place en 2013 par la Cellule de l'InVS en région Languedoc-Roussillon (Cire LR). Il a réuni des médecins spécialistes des CHU de Montpellier et Nîmes et du CH d'Alès, des médecins du travail et de la santé publique, des représentants locaux des médecins généralistes et des pharmaciens, l'ARS et l'InVS (Cire, département santé-environnement - DSE). Les décisions de ce comité ont été :

- de prendre en charge les investigations sur les signalements de glioblastomes et d'hypothyroïdies dans le cadre de deux groupes de travail distincts, l'investigation étant restituée dans les deux parties successives de ce document ;
- que les investigations porteraient en priorité sur les glioblastomes – tumeurs primitives du système nerveux central (TPSNC) de très mauvais pronostic – pour lesquels les premiers éléments disponibles montraient la faisabilité d'une analyse plus poussée. Cette dernière pathologie a en effet été rapportée comme perçue en excès dans deux des communes de la zone d'étude, Salindres et Rousson, par les professionnels de santé mais aussi par un lanceur d'alerte membre de l'ADISL qui faisait état de 7 personnes atteintes de glioblastomes entre 2008 et 2012 ; la méthodologie

recommandée était celle du protocole InVS d'investigation des cas groupés de maladies chroniques (2005) ;

- que le signalement concernant les « dysfonctionnements thyroïdiens » devait être précisé. Pour ce faire, le médecin de l'ARS a rencontré les endocrinologues du CH d'Alès en mai 2013. Le lanceur d'alerte insistant tout particulièrement sur sa perception d'excès de cas d'hypothyroïdies, le groupe de travail s'est fixé comme finalité la définition des modalités et la mise en œuvre des investigations autour du signalement d'excès de cas d'hypothyroïdies ;
- que la maladie de Vaquez serait exclue des investigations, du fait de l'absence de facteurs environnementaux documentés concernant cette pathologie.

2. OBJECTIFS

Les objectifs des investigations étaient de déterminer s'il existait un excès de cas de glioblastomes, ainsi qu'un excès de cas d'hypothyroïdies, dans la population étudiée.

En cas d'excès de cas identifié, il était convenu, dans un second temps de déterminer s'il existait une ou plusieurs causes possibles à ce regroupement de cas, autres que le hasard, conformément aux recommandations d'évaluation des agrégats spatio-temporels de l'InVS (http://www.invs.sante.fr/publications/2005/guide_ast/guide.pdf).

Concernant les glioblastomes, l'investigation devait étudier aussi les activités professionnelles éventuelles des personnes concernées, et l'éventualité d'une exposition à travers ces activités.

3. L'INVESTIGATION DE L'AGRÉGAT DE GLIOBLASTOMES

3.1 Matériel et méthodes

L'investigation a été menée par un groupe de travail piloté par la Cire LR, constitué d'un neurochirurgien du CHU Montpellier, coordonnateur du Recensement national histologique des Tumeurs Primitives du Système Nerveux Central (RnhTPSNC), de son équipe, d'une neurologue du CHU de Nîmes, d'un médecin de santé publique du département d'information médicale de l'Institut du cancer de Montpellier (ICM Val d'Aurelle), de la directrice du registre des tumeurs de l'Hérault et du département santé-environnement (DSE) de l'InVS (devenu Santé publique France).

3.1.1 Recours à l'expertise

Une analyse de la littérature scientifique a été effectuée. L'expertise du praticien responsable du RnhTPSNC a également été sollicitée. De plus, pour la partie concernant les facteurs professionnels, les praticiens de la consultation de pathologie professionnelle du CHU de Montpellier ont été consultés.

3.1.2 Choix d'un outil de recensement des TPSNC pour l'étude

En l'absence de registre qualifié des TPSNC, plusieurs sources de données disponibles ont été examinées pour évaluer leur exploitation potentielle dans le cadre de cette étude.

Le programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) est un outil comptable de l'activité de soins hospitalière, décrite en termes de séjours. Son principe repose sur le croisement des données administratives avec les informations médicales consignées à la sortie du patient. Cependant, cet outil n'a pas été conçu pour des études épidémiologiques et présente des limites particulièrement péjoratives comme des codages imprécis des pathologies ou l'absence de dates de diagnostic. Pour des pathologies rares comme les glioblastomes le risque de sous-estimation est particulièrement important risquant de constituer des biais importants dans l'étude. Pour des pathologies comme les hypothyroïdies, il s'agit plutôt de pathologies vues le plus souvent en contexte extra-hospitalier rendant cette source de données peu pertinente. Compte tenu de ces limites, il a été décidé de ne pas utiliser le PMSI pour cette investigation.

Le registre des tumeurs de la Gironde est une initiative d'enregistrement des TPSNC [1]. Cogéré par l'InVS et l'Institut national du cancer, il présente la particularité de s'appuyer sur plusieurs sources différentes afin d'obtenir la meilleure exhaustivité possible : comptes-rendus des dossiers médicaux, PMSI, comptes-rendus anatomopathologiques, certificats d'affection longue durée (ALD), certificats de décès. Les taux d'incidence standardisés calculés à partir des données de ce registre sont comparables à ceux de la littérature. Ce registre a aussi l'avantage d'intégrer les diagnostics sans confirmation histologique. Néanmoins, ce registre n'étant pas représentatif de la population française et du Gard, il n'a pas été retenu.

Un enregistrement des cancers dans le Gard existe depuis 2003, mais sans constituer, à l'heure actuelle, un registre qualifié. Pour des raisons de manque d'exhaustivité, il a été décidé de ne pas l'utiliser dans le cadre de l'investigation.

Le Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central (RnhTPSNC), créé en 2004 et basé à Montpellier, est géré par le groupe de neuro-oncologie du Languedoc-Roussillon, (association de neurochirurgiens, d'anatomo-pathologistes, de

neuro-oncologues, d'épidémiologistes et de biostatisticiens). Son objectif est d'assurer un enregistrement prospectif et continu des TPSNC ayant un diagnostic histologique en France [2-5]. La collecte des données est réalisée par l'intermédiaire d'une fiche (Annexe 1) distribuée dans tous les établissements pratiquant la neurochirurgie. Elle permet de recueillir des informations sociodémographiques (âge, sexe, commune de domicile et de naissance), cliniques (antécédents, délai entre le premier symptôme et la chirurgie, symptômes), radiologiques (type d'imagerie, notion de prise de contraste), chirurgicales (topographie, type de chirurgie pratiquée), anatomopathologiques (histologie avec les codes de la classification internationale de l'OMS (ICD-O) et de la nomenclature française (ADICAP) (voir Annexe 2).

Considéré comme la plus grande base de données nationale sur les TPSNC en Europe, le RnhTPSNC travaille avec l'ensemble des services de neurochirurgie et d'anatomopathologie des centres hospitaliers publics et privés. Les premières études à partir des données du RnhTPSNC ont donné des résultats conformes à ceux de la littérature nationale et internationale [6,7], en termes de distribution par type histologique (notamment pour les glioblastomes), sexe et âge au diagnostic [2-5]. De plus, depuis 2006 un travail complémentaire de recueil des données anatomopathologiques est effectué, dans le but de tendre vers l'exhaustivité du recensement des cas histologiques. Dans ce cadre, une attachée de recherche clinique du RnhTPSNC visite les différents laboratoires français de pathologie pour compléter les cas manquants. Le recensement des cas histologiques est considéré maintenant comme exhaustif [8,9]. Le RnhTPSNC a donc été retenu comme base de données pour cette investigation.

3.1.3 Zone d'étude et zone de référence

Le signal sanitaire portant sur les communes de Salindres et Rousson, ces dernières représentent la zone d'étude. Les données relatives à l'ensemble des autres communes du département du Gard, constituant la zone de référence, ont été étudiées séparément. Les données relatives à la France entière établissent une seconde zone de référence.

3.1.4 Période d'étude

La période d'étude a été définie du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2010. Elle correspond à la période la plus grande pour laquelle les données du RnhTPSNC étaient disponibles au moment de la mise en place de l'étude.

3.1.5 Définition de cas

Un cas a été défini comme tout résident des communes de Salindres et Rousson ayant fait l'objet d'un diagnostic histologique de tumeur neuro-épithéliale, de gliome ou de glioblastome entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2010.

En effet, les critères d'inclusion des cas ont été basés sur le diagnostic histologique de glioblastome, enregistré par le RnhTPSNC, quel que soit l'âge. N'étant pas comptabilisées par le RnhTPSNC, les tumeurs sans diagnostic histologique formel et les tumeurs récidivantes n'ont pas été incluses dans l'étude.

Compte-tenu du fait que le diagnostic histologique des TPSNC peut parfois être difficile, notamment dans la définition du grade des gliomes, l'ensemble des tumeurs neuro-épithéliales, des gliomes et des glioblastomes a été collecté (voir Annexe 2 pour la classification).

3.1.6 Identification de cas manquants et validation des cas signalés

En raison de données géographiques manquantes (code postal et commune de domicile) dans la base nationale de recensement, des cas pouvaient être exclus dans la zone d'étude comme dans la zone de référence (département du Gard). Une récupération des données géographiques manquantes a donc été entreprise dans tous les établissements hospitaliers susceptibles d'avoir traité des patients répondant à la définition de cas.

Cette recherche a été effectuée en ciblant les grands centres hospitaliers pratiquant la neurochirurgie à proximité de la zone d'étude (CHU de Nîmes et Montpellier), et dans deux autres régions (hôpital de la Timone, Hôpital nord et clinique Clairval à Marseille, Hospices civils et clinique du Tonkin à Lyon). À cette occasion, les codes postaux et/ou les noms des communes ont été récupérés pour l'ensemble des dossiers incomplets.

Les résultats obtenus par lecture directe du RnhTPSNC étaient différents du signalement initial effectué par le lanceur d'alerte, lequel faisait état de sept patients atteints de glioblastomes dans la zone d'étude. Il a en conséquence été décidé de vérifier les données histologiques et les dates de diagnostic des cas signalés (retour au dossier médical), en vue de vérifier s'ils répondaient à la définition de cas. Le recueil d'une information sur l'activité professionnelle des cas (salariés de la plate-forme chimique ou non) a également été effectué à cette occasion.

3.1.7 Analyse statistique

Le rapport du nombre de cas observés sur le nombre de cas attendus d'une maladie est appelé ratio standardisé d'incidence ou « SIR » (*standardized incidence ratio*). Il se réfère à une population donnée pendant une période donnée. Le nombre de cas attendus est calculé en appliquant à chaque tranche d'âge de la population étudiée le taux d'incidence de la population de référence, ce qui permet d'obtenir des nombres de cas « attendus » standardisés par classe d'âge dans la population d'étude. Leur somme permet d'obtenir le nombre total de cas attendus pour la période considérée. Cette standardisation est également effectuée selon le sexe.

Cette méthode permet de vérifier si un excès de cas dans la population étudiée est bien réel (et n'est pas lié à la structure d'âge de la population étudiée par exemple). Un SIR standardisé sur le sexe et l'âge a été calculé pour la zone d'étude et les deux zones de référence retenues (ensemble des communes du Gard et France entière). Les données de population utilisées pour cette étude sont issues du recensement Insee 2009.

3.1.8 Aspects concernant la santé au travail, recherche d'exposition professionnelle

Sous l'angle professionnel, et du fait que les personnes atteintes de glioblastome pouvaient avoir travaillé au niveau de la plateforme de Salindres (en plus d'être résidentes des communes de la zone d'étude), le Groupe d'alerte en santé travail (Gast) a été sollicité en juin 2014. Le Gast réunit sous l'égide de l'InVS des acteurs compétents dans le domaine de la santé au travail, issus de la Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi (Direccte), des spécialistes des pathologies professionnelles, de l'InVS et de l'ARS.

Le Gast a décidé :

- d'analyser la littérature spécifique aux facteurs de risque professionnels du glioblastome ;
- de faire appel au Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles RNV3P qui recense dans un but exhaustif les données de consultations des 32 centres de consultation de pathologie professionnelle (CCPP) de France métropolitaine et un échantillon de services de santé au travail associés. Ceci permettait de connaître la fréquence des diagnostics de glioblastome vus dans ces consultations en raison d'une recherche d'imputabilité à une exposition professionnelle, ainsi que les caractéristiques des emplois occupés et secteurs d'activité concernés ;
- d'échanger avec le médecin du travail de la plateforme chimique de Salindres, permettant d'identifier d'éventuelles expositions à des substances pouvant être impliquées dans la survenue de TPSNC, de revenir aux dossiers individuels ainsi qu'aux caractéristiques des postes occupés durant leur carrière à Salindres.

3.1.9 Aspects éthiques et réglementaires

Une convention de partenariat relative à l'investigation des agrégats de glioblastomes signalés autour de la plateforme chimique de Salindres (Gard) a été signée entre l'Institut de veille sanitaire et le Groupe de Neuro-Oncologie du Languedoc Roussillon (GNOLR), association loi 1901.

Le partenariat entre la Cire et le RnhTPSNC a été défini selon une convention bipartite avec pour objectif le rappel des rôles attribués à chaque partie, les modalités d'utilisation de la base de données et le principe de confidentialité des données.

Par ailleurs, cette étude a été menée conformément aux dispositions de l'autorisation n°341194V42 délivrée le 16 mai 2011 par la Commission nationale informatique et libertés à l'InVS pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre d'investigations urgentes.

3.2 Résultats

3.2.1 Analyse de la littérature

Les TPSNC représentent un ensemble hétérogène de tumeurs rares incluant toutes les tumeurs primitives, bénignes ou malignes, originaires des constituants du système nerveux central (tumeurs neuroépithéliales), de ses enveloppes (tumeurs des méninges), de la partie intracrânienne ou intrarachidienne des nerfs (neurinomes), ainsi que les lymphomes primitifs du système nerveux central [1,6,10,11,12]. Il est à noter qu'il existe quelques différences dans la définition et/ou l'enregistrement des cas en fonction des registres (par exemple, les tumeurs hypophysaires ne sont pas incluses dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé - OMS [12], alors qu'elles sont incluses dans le registre Américain du *Central Brain Tumor Registry of the United States* – CBTRUS [6,11]. D'autre part, l'enregistrement des tumeurs non malignes n'est pas encore effectué par tous les registres. De plus, les résultats publiés font référence à des populations souvent différentes (notamment en termes de classes d'âge) et la standardisation par rapport à la population mondiale n'est pas toujours effectuée.

En France, l'incidence standardisée des TPSNC, calculée en 2000 à partir des données des registres généraux, était égale à 9,5 cas pour 100 000 hommes par an (15^e localisation de

cancer la plus fréquente) et 8,6 cas pour 100 000 femmes par an (13^e localisation), avec une incidence croissante sur les 30 dernières années (augmentation d'environ 140 cas par an entre 1978 et 1997), due essentiellement au vieillissement de la population et à l'amélioration de l'accès à l'imagerie [13]. Sur la période 2000-2004, le registre spécialisé de la Gironde donnait une incidence globale de 17,8 pour 100 000 habitants par an [13]. En Gironde, sur la période 2000-2007, l'incidence de l'ensemble des TPSNC (tumeurs hypophysaires exclues) était, pour 100 000 et par an, en fonction des standardisations, de 17,60 (taux brut), 17,48 (taux standardisé sur la population européenne), 15,95 (taux standardisé sur la population américaine) ou 12,08 (taux standardisé sur la population mondiale) [1].

Aux États Unis, sur la période 2007-2011, l'incidence moyenne annuelle globale des TPSNC (était de 21,42 pour 100 000 (standardisation sur la population américaine) [6]. Celle-ci inclut les tumeurs hypophysaires).

Selon la dernière classification 2007 de l'OMS, les TPSNC regroupent plus de 140 types ou sous-types histologiques différents [12], le type majoritaire étant représenté par les tumeurs neuro-épithéliales (environ 45 %) [1,5], elles-mêmes divisées en 2 entités :

- les gliomes, classés en 4 grades de pronostic décroissant, de l'astrocytome pilocytique (grade I), touchant essentiellement les enfants, de bon pronostic, au glioblastome (grade IV), concernant surtout le sujet âgé, de mauvais pronostic [Annexe 2].
- et l'ensemble des autres tumeurs neuro-épithéliales.

Le glioblastome représente le type histologique le plus fréquent parmi les gliomes. Son incidence annuelle était estimée entre 3,19 cas pour 100 000 habitants aux États-Unis (période 2007-2011) [6] et 4,96 cas pour 100 000 habitants en Gironde (période 2000-2007) [1]. Les glioblastomes affectent le plus souvent les sujets d'âge médian 64 ans, avec un pic d'incidence situé entre 60 et 74 ans, de sexe masculin et d'origine caucasienne : le taux brut d'incidence du glioblastome histologique était de 3,31 pour 100 000 habitants en 2008 [14]. Le diagnostic de certitude du glioblastome se fait grâce à l'examen anatomo-pathologique avec la présence d'atypies cytonucléaires, de mitoses, de proliférations microvasculaires et de nécrose [12], dans le cadre d'une biopsie ou du traitement neurochirurgical, dans un délai inférieur à 4 mois après les premières manifestations cliniques dans environ 90 % des cas [15]. À l'heure actuelle, le traitement recommandé consiste en une résection chirurgicale maximaliste lorsque cela est possible suivie d'une radiochimiothérapie concomitante et adjuvante [15,16].

Malgré la découverte récente d'anomalies génétiques impliquées dans les glioblastomes et les progrès thérapeutiques réalisés avec l'utilisation de nouvelles chimiothérapies, le glioblastome reste une tumeur de très mauvais pronostic avec une médiane globale de survie en population estimée à environ 10 mois et un taux de survie à 5 ans inférieur à 5 % [15,17,18], surtout en cas d'âge avancé, d'atteinte bilatérale et de prise en charge non chirurgicale [19,20].

À la différence de l'incidence des tumeurs du système nerveux central dans leur ensemble, les données actuelles de la littérature montrent que l'incidence des gliomes et glioblastomes demeure stable dans les pays étudiés durant la dernière décennie (Israël, pays nordiques, États-Unis) [17].

Les facteurs de risque génétiques actuellement identifiés pour favoriser la survenue des gliomes et glioblastomes sont les syndromes de prédisposition génétique impliqués dans la neurofibromatose de type 1, la sclérose tubéreuse de Bourneville et le syndrome de Li-Fraumeini ainsi que certains polymorphismes [13,17,21,22]. Cependant ces facteurs n'expliquent qu'une faible proportion des gliomes. De même, il existe des cas familiaux de gliomes rapportés dans la littérature, mais cela reste inférieur à 5 % des cas [13,23].

Parmi les autres facteurs de risques identifiés pour contribuer au risque de gliome, l'exposition aux radiations ionisantes est le plus documenté, avec un risque reconnu [13,17,21,22]. L'influence potentielle des radiations non ionisantes (téléphones portables par exemple) ou des champs électromagnétiques sur le risque de survenue de gliome est discutée [24,25,26] avec des résultats actuellement non concluants [17,27,28].

Les terrains allergiques (asthme, eczéma, certaines allergies alimentaires, etc.) sont associées à une diminution significative du risque de gliome [17].

La contribution d'autres facteurs environnementaux au risque de gliome parmi lesquels les expositions professionnelles potentielles ont aussi été étudiées : des résultats contradictoires ont été mis en évidence pour les pesticides ou les solvants chlorés [17,22,29] nécessitant la poursuite des recherches. En 2006, une synthèse menée par l'InVS indiquait malgré tout la nécessité de surveiller et d'étudier de manière prioritaire le lien des tumeurs primitives du système nerveux central avec l'environnement [30]. Du fait de données expérimentales concluantes, les expositions à certains dérivés de N-nitroso-guanidines et des N-nitroso-urées dans les secteurs de la production ou de la recherche peuvent donner lieu à réparation dans le cadre des tableaux de maladies professionnelles.

Compte tenu du contexte environnemental de cette investigation, avec un site marqué par une activité historique de production d'alumine et d'aluminium, une éventuelle relation entre ces activités et la survenue des TPSNC a été recherchée dans la littérature.

Concernant les activités de raffinage et production d'alumine, l'analyse de la littérature récente ne montre pas de preuves en faveur d'une augmentation du risque de tumeur du système nerveux central [31], tandis que l'étude d'une cohorte de professionnels de ce secteur suggérait un risque aggravé de mélanome avec un niveau de preuve faible [32], et qu'une autre étude indiquait une élévation du risque de pathologies respiratoires et cardio-vasculaires liées à l'inhalation de poussières mais pas celui de maladies tumorales [33].

Concernant les activités de production primaire d'aluminium, certaines études ont mis en évidence une sur-incidence de lymphomes et de cancers ORL mais aussi de TPSNC [34,35] chez des personnes travaillant dans des usines de production primaire d'aluminium. Une revue récente [36] concluait qu'à l'heure actuelle, les preuves d'un risque particulier de survenue de TPSNC en lien avec les activités de production primaire d'aluminium étaient faibles, sans résultat statistiquement significatif hormis pour une d'entre elles, et sans identification d'une substance ou d'un procédé susceptible d'en être la cause. En 1987, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le processus de production d'aluminium comme cancérigène certain pour l'homme, compte tenu des éléments épidémiologiques en faveur d'un risque accru de cancer du poumon et de la vessie. Une synthèse de l'InVS réalisée en 2003 [37], rapportait que les études ultérieures n'avaient pas confirmé ce risque et qu'il n'était plus retenu par l'OMS depuis 1997 ni par l'ATSDR (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, une agence de santé publique de l'*U.S. Department of Health and Human Services*) depuis 1999.

3.2.2 Description des cas observés dans le Gard

755 dossiers complets concernant à des patients du Gard étaient initialement référencés dans la base du RnhTPSNC. Un travail de recherche de données manquantes a permis de retrouver 49 dossiers supplémentaires concernant des patients du Gard traités à l'extérieur (37 à Nîmes et 12 à Marseille, mais aucun d'entre eux n'était originaire de la zone d'étude. Tout compte fait, le nombre de cas de tumeurs neuro-épithéliales dans la population de référence (département du Gard) a été de 253. Parmi les 27 diagnostics histologiques observés, le principal diagnostic était celui de glioblastome avec 132 diagnostics soit 52 % (Tableau 1).

L'âge médian des cas du département du Gard était de 63,6 ans, tandis que le sex ratio était égal à 2. Ils étaient originaires de 68 communes différentes (19,3 % de l'ensemble des communes du Gard), principalement Nîmes (25 cas, soit 19,1 %) et Alès (8 cas, soit 6,1 %). Le taux d'incidence annuel standardisé des habitants du Gard était égal à 3,7 cas pour 100 000 habitants.

I TABLEAU 1 I

Répartition des glioblastomes recensés entre 2006 et 2010 par sexe, âge, année et ville de diagnostic), Gard, « Signalement d'agrégats spatio-temporels de glioblastomes et d'hypothyroïdies dans les communes de Salindres et Rousson », 2015

	GLIOBLASTOME
NOMBRE DE CAS TOTAL	132
PAR SEXE	
Hommes	88
Femmes	44
SELON L'ÂGE (%)	
Moins de 3 ans	0
3-5 ans	0
6-10 ans	0
11-17 ans	1 (1 %)
18-24 ans	2 (2 %)
25-39 ans	2 (2 %)
40-54 ans	21 (16%)
55-64 ans	42 (32 %)
65-79 ans	57 (43 %)
Plus de 80 ans	7 (5 %)
PAR ANNÉE DE DIAGNOSTIC (%)	
2006	21 (16 %)
2007	22 (17 %)
2008	29 (21 %)
2009	31 (24 %)
2010	29 (22 %)

Source : RnhTPSNC

3.2.3 Résultats dans la zone d'étude (Salindres et Rousson)

Au sein des cas identifiés dans le département du Gard, deux cas de glioblastomes ont été recensés par le RnhTPSNC dans la zone d'étude (communes de Salindres et Rousson) entre 2006 et 2010. Parmi les sept cas signalés par le lanceur d'alerte, cinq n'ont pas pu être retenus dans cette étude pour les raisons suivantes :

- deux ne répondaient pas à la définition de cas retenue (métastases cérébrales d'un autre cancer) ;
- trois correspondaient à une période postérieure à celle retenue pour l'étude (2011 et 2012) et pour laquelle les données de référence ne sont pas encore disponibles auprès du RnhTPSNC.

Parmi les deux cas restants, un cas (un résident de Salindres) était inconnu du RnhTPSNC et il a donc été rajouté au recensement.

Au total, trois personnes répondaient à la définition de cas, Il s'agissait de deux hommes et une femme, d'âge compris entre 60 et 70 ans (deux cas) et 80 ans et plus. Les trois personnes avaient toutes été salariées de la plateforme chimique implantée dans la commune.

Le taux d'incidence annuel moyen entre 2006 et 2010 a été calculé par commune grâce à ces données, pour le département du Gard (Figure 1).

L'incidence annuelle moyenne de 2006 à 2010 était de 3,7/100 000 habitants pour le département du Gard, proche de l'incidence nationale (3,3) ou de la Gironde (4,96).

- une majorité de communes n'avaient enregistré aucun cas entre 2006 et 2010, comme représenté par la zone blanche de la Figure 1.
- plusieurs communes avaient une incidence plus élevée que la moyenne départementale, parmi lesquelles les communes de la zone d'étude dont l'incidence annuelle moyenne de 2006 à 2010 était de 8,8/100 000 habitants.

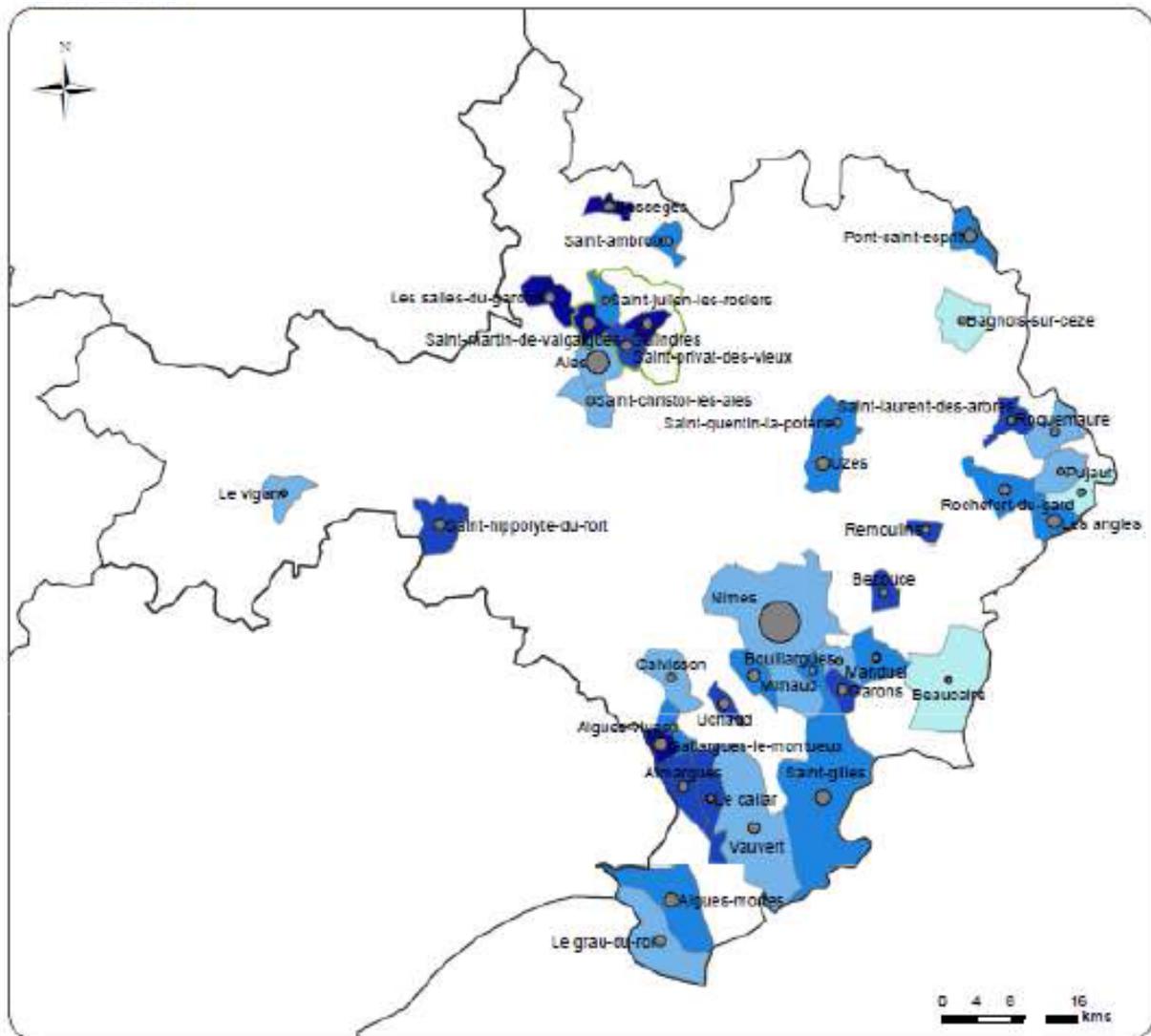
Dans tous les cas, la rareté de la pathologie et la faiblesse des effectifs des communes observées rend les résultats particulièrement variables. La survenue aléatoire dans le temps et l'espace d'une pathologie donnée, indépendamment des facteurs de risque qui l'expliqueraient, peut expliquer des variations brutales de l'incidence d'une commune à l'autre et d'une année à l'autre.

De plus, les différences observées entre les communes peuvent être expliquées par une structure d'âge ou de sexe différente selon les communes, justifiant de calculer un ratio standardisé d'incidence (SIR).

Le SIR ainsi calculé pour la zone d'étude avec pour référence le Gard est de 2,37.

I FIGURE 1

Incidence annuelle des cas de glioblastome recensés entre 2006 et 2010, Gard,
 « Signalement d'agrégats spatio-temporels de glioblastomes et d'hypothyroïdies dans
 les communes de Salindres et Rousson », 2015



Légende

□ Département

■ Zone d'étude

Nb de cas de Glioblastomes

• 1

• 5

• 10

Tx d'incidence annuel
 nb de cas pour 100 000 hab.

0 - 2

3 - 5

6 - 7

8 - 10

11 - 18

Source : Geofla (IGN), Cire (ARS LR), RnhTPSNG 2006-2010 (GNOLR), RP 2009 (Insee)
 Réalisation : Cocad (ARS LR), octobre 2013

3.2.4 Aspects de santé au travail et recherche d'exposition professionnelle

Du fait de la mise en évidence que les 3 personnes atteintes de glioblastome entre 2006 et 2010 dans la zone d'études avaient pour point commun le fait d'avoir aussi travaillé au niveau de la plateforme chimique, des investigations complémentaires ont été menées :

- les éléments issus de l'analyse de la littérature spécifique aux facteurs de risque professionnels du glioblastome ont été intégrés dans la partie 3.2.1. On rappelle que peu de causes professionnelles sont identifiées pour le glioblastome, et qu'aucune substance ou procédé n'a été identifié pour les salariés concernés durant leur carrière sur la plateforme chimique.

L'analyse des postes occupés par les salariés concernés ne montrait pas d'exposition significative à des substances pouvant être impliquées dans la survenue d'un glioblastome :

- deux des personnes avaient un emploi majoritairement ou exclusivement administratif, une troisième avait travaillé dans la production d'alumine pendant 10 ans sans exposition significative à des substances comme les hydrocarbures de type HAP, les rayonnements ionisants ou non ionisants.

Le procédé de production et les substances utilisées ont été étudiés :

- la production d'alumine extraite et raffinée à partir du minerai de bauxite n'est pas associée dans la littérature à un risque de survenue de cancer ;
- le procédé n'exposait pas spécifiquement aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, les fours utilisés fonctionnaient au fioul contenu dans un circuit fermé alimenté par des cuves à l'extérieur de l'atelier et évacué par des cheminées à l'extérieur également. Le circuit et les cuves n'étaient accessibles qu'à des employés spécifiques ;
- le procédé n'utilisait pas l'électrolyse (utilisée pour la fabrication d'aluminium dans d'autres entreprises du groupe).

En revanche, des pratiques comme celle d'utiliser du trichloréthylène pour se nettoyer les mains étaient très fréquentes dans les ateliers : le trichloréthylène est un composé organique de formule brute C_2HCl_3 . Il est classé « cancérigène certain » (Groupe 1) par l'IARC pour le cancer du rein. Il irrite la peau et les muqueuses et est un déprimeur du système nerveux central.

L'analyse de la littérature est cependant en défaveur d'un lien entre la survenue des gliomes/glioblastomes et l'exposition à des solvants chlorés comme le trichloréthylène [38,39].

Il existait également dans l'atelier des sources radioactives scellées et confinées, accessibles seulement par du personnel qualifié. Leur accès limité n'entraîne pas dans les attributions des personnes concernées.

3.2.5 Discussion et perspectives

L'investigation confirme la survenue entre 2006 et 2010 de trois cas de glioblastome à Salindres et Rousson à un âge habituel de survenue. Des regroupements de cas parfois plus importants sont aussi observés dans d'autres communes du Gard. De la même manière, certaines communes présentent une sous-incidence ou une incidence nulle. Ces résultats illustrent la répartition aléatoire des maladies sur un territoire, qui peut donner lieu à de grands écarts quand l'analyse est menée à un niveau local, comme celui des communes. La disparité

de la répartition des cas de maladie sur un territoire s'observe même en l'absence d'un facteur de risque environnemental qui influencerait cette répartition. Il n'est donc pas possible de conclure, avec ces seuls résultats, à l'existence ou pas d'un excès local qui serait en lien avec une exposition.

Les résultats de cette investigation permettent d'estimer un taux moyen annuel d'incidence pour le glioblastome dans le département du Gard entre 2006 et 2010 similaire aux données de la littérature française et internationale. Des variations locales importantes de l'incidence sont observées mais la période d'étude, limitée à 5 années, la rareté de la maladie et les faibles effectifs de population rendent délicate l'interprétation des résultats obtenus à un niveau géographique fin.

L'absence de facteurs environnementaux connus pour le glioblastome n'est pas en faveur d'un lien entre les fluctuations locales ou temporelles d'incidence et une installation industrielle particulière.

Le fait que les trois cas de glioblastome identifiés aient été des salariés de la plateforme de Salindres a incité à examiner ce dossier sous l'angle de la santé au travail. L'investigation effectuée à ce titre n'a pas montré d'élément en faveur d'une origine professionnelle chez les salariés concernés, la littérature n'identifiant pas non plus de substance pouvant exposer ces salariés à un risque de cette nature.

Sur le plan épidémiologique, une limite de l'étude est que les taux d'incidence présentés sont basés sur les cas histologiques et donc n'incluent pas les cas sans histologie, ce qui peut minorer le taux d'incidence réel. Le glioblastome est une maladie très rapidement évolutive, et à notre connaissance, il n'existe pas dans la littérature de cas de glioblastome quiescent. La pratique médico-chirurgicale française implique une étude histologique avant tout traitement oncologique, et d'après le registre de la Gironde, 87,8% des patients atteints de tumeurs neuro-épithéliales ont une étude histologique [1]. Seuls les patients très âgés et/ou en très mauvais état général ont une prise en charge exclusivement palliative. On peut donc faire l'hypothèse que la sous-estimation liée à la pratique d'une analyse histologique est limitée.

Par contre, l'exhaustivité du registre n'a vraisemblablement pas été constante au cours de la période d'étude : elle a pu être moins importante durant l'année de mise en place (2006) conduisant à sous-estimer l'incidence, avec d'éventuelles variations locales impossibles à déterminer.

Alors que d'autres cas de glioblastome sont identifiés postérieurement à la période d'analyse initiale (à compter de 2012), le renouvellement de l'analyse de l'incidence locale et départementale sur une période additionnelle de 5 ans (2011 à 2015) pourrait permettre de surveiller l'évolution de la situation épidémiologique dans la zone d'étude.

4. L'INVESTIGATION DU SIGNALEMENT D'EXCÈS DE CAS D'HYPOTHYROÏDIES

4.1 Matériel et méthodes

Les données de la littérature ont été extraites du rapport sur les maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX. [40].

4.1.1 Le comité technique sanitaire

Le groupe de travail sur les pathologies thyroïdiennes était composé d'un pharmacien, représentant de l'Union régionale des professionnels de santé (URPS), des endocrinologues du CH d'Alès, de l'ARS et de l'InVS (Cire et DSE). Il s'est réuni 2 fois en 2014.

4.1.2 Sources de données

L'hypothyroïdie est définie par une TSH élevée, traitée par une seule molécule, la L-Thyroxine, dont les spécialités pharmaceutiques sont : Levothyrox® (T4), la L-Thyroxine® (T4), le Cynomel® (T3), l'Euthyral® (LT4 et LT3), le Téatrois®. Il a donc été convenu d'approcher la prévalence des hypothyroïdies par le remboursement de la prescription de L-Thyroxine.

Les données du Sniiram (Système d'information de l'assurance maladie basé sur les remboursements de médicaments délivrés sous prescription médicale) ont été exploitées. Il s'agit de données de remboursements de médicaments délivrés sur prescription médicale, quasi-exhaustives, individuelles et anonymes. Le système couvre l'ensemble des données de remboursement de soins des bénéficiaires de la grande majorité des régimes d'Assurance maladie (Régime général, MSA, RSI, Les Mines, etc.) ayant consommé des soins (médicaments, hospitalisations, mises en Affections longue durée, etc.). L'ensemble de ces données médicales peuvent être chaînées afin de retracer le parcours de soins des patients grâce au numéro anonyme (NIR anonymisé). Les informations disponibles sont notamment la commune de résidence, la date de naissance et la date de soin. Afin de préserver l'anonymat, plusieurs données sensibles ne peuvent pas être obtenues de manière précise et simultanée.

4.1.3 Définition de cas

La prévalence des hypothyroïdies a été définie comme le nombre de personnes remboursées d'au moins 2 délivrances de L-Thyroxine au cours de l'année, avec un délai inférieur ou égal à 6 mois entre deux délivrances.

La fréquence de délivrance des médicaments prescrits paraît être un bon facteur de discrimination afin de ne pas inclure les éventuelles prescriptions occasionnelles ou les hypothyroïdies diagnostiquées en cours d'année. Afin d'exclure les prescriptions occasionnelles ou les hypothyroïdies diagnostiquées en cours d'année, il a été jugé préférable de ne retenir que les prescriptions « fréquentes » à savoir celles se répétant au moins 2 fois dans l'année.

4.1.4 Période d'étude

Les données du Sniiram étant disponibles sur 3 ans au-delà de l'année en cours, l'année 2012 a été sélectionnée comme période d'étude, puisqu'elle constituait la dernière année pour laquelle les données étaient complètes au moment de l'étude : c'est donc celle qui a été retenue pour l'étude.

4.1.5 Zone d'étude et zone de référence

Les communes de Salindres, Rousson et Saint-Privat-des-Vieux sont considérées comme la zone d'étude. La commune de Saint-Privat-des-Vieux a été ajoutée à celles étudiées dans le cadre du signalement d'excès de cas de glioblastomes, compte tenu de sa situation géographique sous les vents dominants de la plate-forme chimique, ainsi que des premiers résultats fournis par l'investigation sur les glioblastomes.

Deux zones de référence ont été retenues :

- trois communes proches d'Alès mais en dehors de la zone d'influence de la plate-forme industrielle, ayant des structures socio-professionnelle et géologique proches : Saint-Christol-les-Alès, Bagard et Saint-Jean-du-Pin

- l'ensemble des communes du Gard.

La démographie de la zone d'étude et des deux zones de référence est présentée dans le Tableau 2. Ces zones sont illustrées en figure 1, p.17.

I TABLEAU 2 I

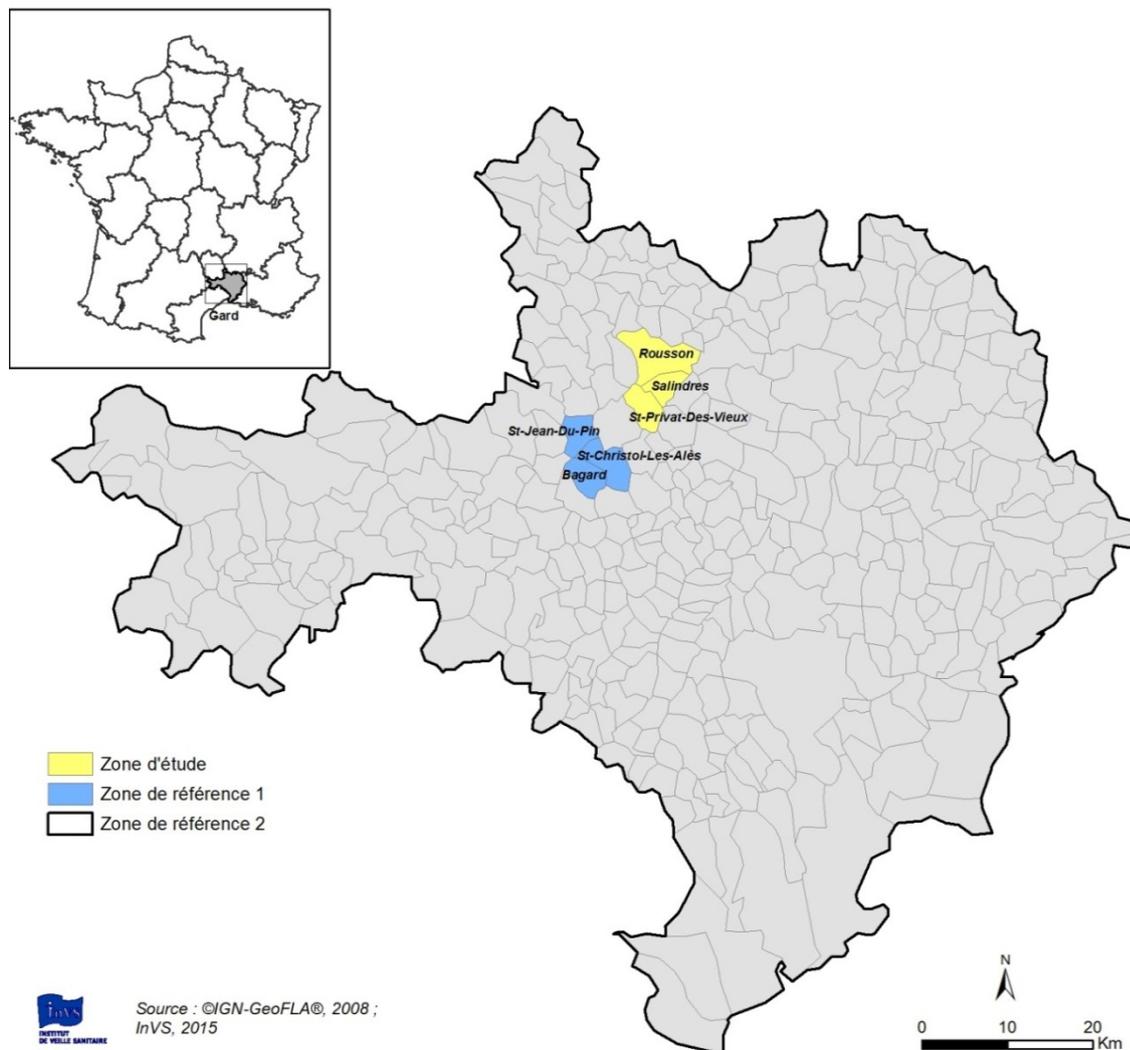
Caractérisation sociodémographique des communes (zones d'étude et référence). « Signalement d'agrégats spatio-temporels de glioblastomes et d'hypothyroïdies dans les communes de Salindres et Rousson », 2015

	Zone d'étude			Zone de référence			Gard
	Saint-Privat-des-Vieux	Salindres	Rousson	Bagard	Saint-Christol-les-Alès	Saint-Jean-du-Pin	
Code Insee	30294	30305	30223	30027	30243	30270	
Nombre d'habitants	4 585	3 101	3 747	2 448	6 691	1 323	709 702
Hommes	2 193	1 502	1 885	1 212	3 132	674	341 901
Femmes	2 392	1 599	1 862	1 236	3 559	650	367 798
Total zone	11 433			10 462			709 702
Hommes	5 580			5 018			
Femmes	5 853			5 445			

Source : Insee, RP 2010

I FIGURE 2 I

Zones d'étude et de référence. « *Signalement d'agrégats spatio-temporels de glioblastomes et d'hypothyroïdies dans les communes de Salindres et Rousson* », 2015



Pour que la comparaison des données entre la zone d'étude et les zones de référence soit pertinente, il était nécessaire de s'affranchir autant que possible de l'influence des facteurs de confusion, les plus connus étant l'âge et le sexe. Il a été convenu par le comité technique sanitaire que les autres facteurs de confusion pourraient être pris en compte dans un second temps, si une différence de prévalence était observée entre les zones. Par défaut, il a été considéré dans un premier temps que les facteurs de confusion (autres que l'âge et le sexe) étaient répartis de manière homogène dans l'ensemble du territoire.

4.1.6 Garantie de l'anonymat des données

Cette étude a été menée conformément aux dispositions de l'autorisation n°341194V42 délivrée le 16 mai 2011 par la Commission nationale informatique et libertés à l'InVS pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre d'investigations urgentes.

4.2 Résultats

4.2.1 Données de la littérature

Selon le rapport SU.VI.MAX [40], la littérature internationale fait état d'une prévalence de l'hypothyroïdie dans les pays européens variant entre 0,4 et 7,9% en fonction de la définition de cas. Les principaux facteurs de risque de l'hypothyroïdie, mieux connus chez la femme où elle est plus fréquente, sont les apports excessifs en iode, la consommation d'alcool, l'âge, le nombre d'enfants et la région de résidence.

4.2.2 Données du Sniiram

Le nombre d'hypothyroïdies répondant à la définition de cas observées dans la zone d'étude et dans les deux zones de référence en 2012 est indiqué dans le tableau 3.

I TABLEAU 3 I

Nombre de cas d'hypothyroïdie et prévalences selon le sexe dans la zone d'étude et les zones de référence en 2012. « Signalement d'agrégats spatio-temporels de glioblastomes et d'hypothyroïdies dans les communes de Salindres et Rousson », 2015

	Zone d'étude	Zone de référence (1)	Zone de référence (2)
	Nb de cas –prévalence (%)	Nb de cas –prévalence (%)	Nb de cas –prévalence (%)
Hommes*	65 – 0,50	49 – 0,45	3 773 – 0,53
Femmes*	401 – 3,27	352 – 3,24	22 399 – 3,16
Nombre total de cas	468 – 3,77	402 – 3,69	26 244 – 3,69

*Certains cas ne sont pas renseignés sur le sexe
Zone de référence (1) : Saint-Christol-les-Alès, Bagard et Saint-Jean-du-Pin
Zone de référence (2) : département du Gard

Les taux de prévalence, calculés après standardisation sur l'âge et le sexe, sont identiques entre les deux zones de référence (zone de référence 1 = 3,6873 % ; zone de référence 2 = 3,6877 %). Celui de la zone d'étude est très comparable (3,77 %). Si le calcul des ratios d'incidence standardisés en fonction des deux zones de référence conclut à un léger excédent de cas prévalents d'hypothyroïdies dans la population d'étude (3 %), celui-ci n'est pas statistiquement significatif (intervalle de confiance du ratio calculé avec zone témoin 1 : [0,942 ; 1,132] ; avec zone témoin 2 : [0,935 ; 1,124]). L'ensemble de ces résultats est cohérent avec les données nationales.

4.3 Discussion

La méthode retenue est une approche indirecte. Elle ne comptabilise pas un nombre de malades mais vise à approcher ce nombre par un indicateur de consommation médicamenteuse.

En définitive, l'impression de sur-incidence locale d'hypothyroïdies n'est pas confirmée par l'interrogation des bases de données médico-administratives.

En cas de besoin d'une étude plus précise, les facteurs suivants avaient été identifiés :

- les habitudes de prescription de chaque praticien en fonction des mesures de TSH ;
- la cause de la prescription médicamenteuse d'hormones thyroïdiennes : régime pour maigrir (hors indication), ou ablation de la thyroïde (traitement à vie), ou dysthyroïdies congénitales, etc. ;
- la présence de traitements concomitants (lithium, amiodarone, scanners avec produits de contraste, coronarographie...) ou d'autres actes médicaux (radiothérapie de la région cervicale...).

La prescription en cas de carence en iode (liée au contexte ethno-géographique des Cévennes), susceptible d'influencer par le passé la répartition des hypothyroïdies, n'est, d'après la littérature, plus en vigueur.

Toutefois, dans le contexte de cette étude, en l'absence d'arguments épidémiologiques, il n'a pas été jugé utile par le comité technique de mener plus loin les investigations.

4.4 Conclusion

Les résultats de ces deux investigations d'agrégats ne confirment pas d'excès de ces maladies (glioblastomes et hypothyroïdies) chez les riverains de la zone industrielle. Toutefois, comme d'autres cas de glioblastome sont identifiés hors de la période d'analyse initiale (à compter de 2012), le renouvellement de l'analyse de l'incidence locale et départementale sur une période additionnelle de 5 ans (2011 à 2015) pourrait permettre de surveiller, en 2016, l'évolution de la situation épidémiologique des glioblastomes dans la zone d'étude.

5. LES ENSEIGNEMENTS TIRÉS DES ÉTUDES ET SUIVIS

Sur le même territoire, une étude épidémiologique sur la santé et la qualité de vie a été conduite entre octobre et décembre 2012 auprès des habitants des sept communes situées autour de la plate-forme chimique [41] Elle montre que :

- globalement les riverains de la plate-forme évaluent plus favorablement leur qualité de vie que le reste de la population française prise comme référence, quelle que soit la situation socio-économique ;
- toutefois, les personnes qui sont exposées aux nuisances (odeurs et bruits) en provenance de la zone industrielle déclarent avoir une moins bonne santé (anxiété, troubles du sommeil et moins bonne qualité de vie) que celles qui n'y sont pas exposées. Cet effet sanitaire s'explique par les connaissances que chaque personne a de la zone industrielle, de la pollution qu'elle génère et de son impact sur la santé, et par les inquiétudes qui en découlent.

Les résultats de l'ensemble des études menées sur ce territoire :

- convergent et ne révèlent pas d'impact toxicologique de type chimique de la zone industrielle sur la santé des populations riveraines concernant les pathologies étudiées (hypothyroïdies et glioblastomes) ;
- mais font apparaître l'importance des nuisances industrielles (odeurs et bruits) et leur impact sur la santé.

Ces résultats orientent vers la mise en œuvre de mesures de gestion additionnelles qui devraient être suivies dans le cadre de la Commission de Suivi de Site annuelle.

Références bibliographiques

1. Baldi I, *et al.* Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. *Neuro.Oncol.* 2011 Dec;13(12):1370-78.
2. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, French brain tumor data bank: methodology and first results on 10,000 cases. *J Neurooncol.* 2007 Sep;84(2):189-99. Epub 2007 Apr 13.
3. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Palenzuela G, Figarella-Branger D, Moritz J, Puget S, Bauchet F, Pallusseau L, Duffau H, Coubes P, Trétarre B, Labrousse F, Dhellemmes P ; Société française de neurochirurgie pédiatrique ; Société française de neurochirurgie; Société française de neuropathologie; Association des neuro-oncologues d'expression française. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol.* 2009 Mar;92(1):87-98.
4. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, French brain tumor database: 5-year histological results on 25 756 cases. *Brain Pathol.* 2011 Nov;21(6):633-44. doi: 10.1111/j.1750-3639.2011.00491.x. Epub 2011 Jul 25.
5. Zouaoui S., *et al.* French brain tumor database: general results on 40,000 cases, main current applications and future prospects. *Neurochirurgie* 58.1 2012: 4-13.
6. Ostrom QT *et al.*, CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011, *Neuro Oncol.* 2014 Oct;16 Suppl 4:iv1-63. doi: 10.1093/neuonc/nou223.
7. Wöhrer A, Waldhör T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber-Mösenbacher U, Kiefer A, Maier H, Motz R, Reiner-Concin A, Richling B, Idriceanu C, Scarpatetti M, Sedivy R, Bankl HC, Stiglbauer W, Preusser M, Rössler K, Hainfellner JA. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. *J Neurooncol.* 2009 Dec;95(3):401-11. doi: 10.1007/s11060-009-9938-9. Epub 2009 Jun 28.
8. Bauchet L., Rigau V, Zouaoui S, Sociétés françaises de neurochirurgie et de neuropathologie et Anocéf, French national histological brain tumor registry. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e13051).
9. Zouaoui S, Darlix A, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Bauchet F, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, Trétarre B, Figarella-Branger D, Taillandier L, Loiseau H, Bauchet L; French Brain Tumor DataBase (FBTDB) Participants and Investigators; with the participation of the Société française de neurochirurgie (SFNC); Club de neuro-oncologie de la SFNC; Société française de neuropathologie (SFNP); Association des neuro-oncologues d'expression française (ANOCEF). Descriptive epidemiology of 13,038 newly diagnosed and histologically confirmed meningiomas in France: 2006-2010. *Neurochirurgie.* 2015 Jun 11. pii: S0028-3770(15)00073-9. doi: 10.1016/j.neuchi.2014.11.013. [Epub ahead of print]
10. ENCR, European Network of Cancer Registries, 1998. Recommendations for coding tumours of the brain and central nervous system.
Available at: <http://www.encl.eu/images/docs/recommendations/braincns.pdf>
11. McCarthy BJ, Surawicz T, Bruner JM, *et al.*, 2002. Consensus conference on brain tumor definition for registration. November 10, 2000. *Neuro Oncol.* 2002 Apr;4(2):134-45.
12. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system. 2007. IARC, Lyon, France.

13. Loiseau, H., et al. Epidemiology of primary brain tumor. Rev.Neurol.(Paris) 165.8-9 (2009): 650-70.
14. Bauchet L, Zouaoui S, Darlix A, et al., Patterns of care for 1,602 patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* (2015) 33, (suppl; abstr e13005).
15. Bauchet L., Mathieu-Daudé H., Fabbro-Peray P., Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004, *Neuro Oncol.* 2010 Jul;12(7):725-35. doi: 10.1093/neuonc/noq030. Epub 2010 Apr 2.
16. Stupp R., Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma, *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
17. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review, *Neuro Oncol.* 2014 Jul;16(7):896-913.
18. Woehrer A, Bauchet L, Barnholtz-Sloan JS. Glioblastoma survival: has it improved? Evidence from population-based studies. *Curr Opin Neurol.* 2014 Dec;27(6):666-74.
19. Zouaoui S, Darlix A, Fabbro-Peray P, Mathieu-Daudé H, Rigau V, Fabbro M, Bessaoud F, Taillandier L, Ducray F, Bauchet F, Wager M, Faillot T, Capelle L, Loiseau H, Kerr C, Menei P, Duffau H, Figarella-Branger D, Chinot O, Trétarre B, Bauchet L. Oncological patterns of care and outcomes for 265 elderly patients with newly diagnosed glioblastoma in France. *Neurosurg Rev.* 2014 Jul;37(3):415-23; discussion 423-4.
20. Bauchet L, Zouaoui S, Darlix A, Menjot de Champfleury N, Ferreira E, Fabbro M, Kerr C, Taillandier L *Neuro Oncol.* 2014 Nov;16(11):1459-68. doi: 10.1093/neuonc/nou063. Epub 2014 May 2
21. Wrensch M., *et al.* Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol.* 2002 Oct;4(4):278-99.
22. Bondy M. L., *et al.* Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer.* 2008 Oct 1;113(7 Suppl):1953-68. doi: 10.1002/cncr.23741.
23. Malmer B., R. Henriksson, and H. Gronberg. Familial brain tumours-genetics or environment? A nationwide cohort study of cancer risk in spouses and first-degree relatives of brain tumour patients. *Int J Cancer.* 2003 Aug 20;106(2):260-3.
24. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):624–626.
25. Hardell L, Carlberg M, Soderqvist F, et al. Case-control study of the association between malignant brain tumours diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use. *Int J Oncol.* 2013;43(6):1833–1845.
26. Coureau G, Bouvier G, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, Guillamo JS, Loiseau H, Mathoulin-Pélissier S, Salamon R, Baldi I. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occup Environ Med.* 2014 Jul;71(7):514-22.
27. Deltour I, Auvinen A, Feychting M, et al. Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979–2008: consistency check. *Epidemiology.* 2012;23(2):301–307.

28. Little MP, Rajaraman P, Curtis RE, et al. Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ*. 2012;344:e1147.
29. Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. Epidemiology of glioblastoma. *Neurochirurgie*. 2010 Dec;56(6):433-40.
30. Le Moal J. et al. « Cancers prioritaires à surveiller et étudier en lien avec l'environnement. » Rapport InVS 2006
31. Donoghue AM, et al. Bauxite mining and alumina refining: process description and occupational health risks. *J Occup Environ Med*. 2014 May;56(5 Suppl):S12-7.
32. Fritschi L, et al. All cause mortality and incidence of cancer in workers in bauxite mines and alumina refineries. *Int J Cancer*. 2008 Aug 15;123(4):882-7. doi: 10.1002/ijc.23554.
33. Friesen MC. Et al. Relationships between alumina and bauxite dust exposure and cancer, respiratory and circulatory disease. *Occup Environ Med*. 2009 Sep;66(9):615-8.
34. Björ O., et al. Long-term follow-up study of mortality and the incidence of cancer in a cohort of workers at a primary aluminum smelter in Sweden. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 2008 34.6 2008: 463-70.
35. Spinelli J. J., et al. "Cancer risk in aluminum reduction plant workers (Canada). *Cancer Causes Control*.2006 Sep;17(7):939-48.
36. Graham W. Gibbs, et al. Cancer Risks in Aluminum Reduction Plant Workers A Review, *J Occup Environ Med*. 2014 May; 56(5 Suppl): S40–S59. Published online 2014 May 8. PMID: PMC4131938
37. Gourier-Fréry, C. *et al.* Aluminium, quels risques pour la santé ? Synthèse des études épidémiologiques. Rapport InVS 2010
38. Neta G, *et al.* Occupational exposure to chlorinated solvents and risks of glioma and meningioma in adults. *Occup Environ Med*. 2012 Nov;69(11):793-801. doi: 10.1136/oemed-2012-100742. Epub 2012 Aug 3.
39. Ruder AM *et al.*, The Upper Midwest Health Study: gliomas and occupational exposure to chlorinated solvents. *Occup Environ Med*. 2013 Feb;70(2):73-80. doi: 10.1136/oemed-2011-100588. Epub 2012 Oct 26.
40. Estaquio C, Castetbon K, Valeix P. Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX. Estimation de leur incidence et des facteurs de risque associés, 1994-2002. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire et Université Paris 13, août 2009, 58 p.
41. Daniau C. *et al.*, Santé et qualité de vie des personnes riveraines du site industriel de Salindres, Gard, France, Rapport d'étude, Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, à paraître.

Annexe 1 : Fiche de recensement d'anatomopathologie en neurochirurgie

FICHE DE RECENSEMENT D'ANATOMOPATHOLOGIE EN NEUROCHIRURGIE
 *A joindre systématiquement avec le bon de demande d'examen anatomopathologique

COLLER ETIQUETTE PATIENT
 NOM : _____
 NOM MARITAL : _____
 PRENOM : _____
 SEXE : F M
 DATE DE NAISSANCE : __ / __ / ____
 N° HOSPITALISATION : _____

- **Date des prélèvements** : __ / __ / ____
 - **Provenance des prélèvements** :
Chirurgien : _____ **Service** : _____
Hôpital : _____ **Ville** : _____
 - **Ville domicile** : _____ **Code postal** : ____ - ____
 - **Ville naissance** : _____ **Code postal** : ____ - ____

-Tumeur Primitive du Système Nerveux Central Possible (remplir l'encadré et *); **Autre** (ne pas remplir mais *)

Antécédent familial de tumeur du SNC ou de phacomatose: non connu , non , **oui** **préciser**: _____
Antécédent personnel de tumeur du SNC, de phacomatose, ou de cancer: non connu , non , **oui** **préciser**: _____

- Délai premier symptôme-chirurgie actuelle : non connu , connu : délai en mois ____ (si < à 1 mois écrire 0)
 - Symptomatologie actuelle ou passée en rapport avec la maladie : non connue ; asymptomatique ;
 épilepsie épilepsie 1^{er} symptôme oui , non ; céphalée ; HIC
 trouble fonctions supérieures et/ou comportement ; déficit neurologique ; autre préciser: _____
Karnofsky avant traitement anti-oedémateux __ __ /100, ou **OMS** ; **Karnofsky** préopératoire __ __ /100, ou **OMS** _
 - Prise de contraste (PC) en TDM: non connue , non , doute , oui
en IRM : PC: non connue , non , doute , oui : homogène , hétérogène , ponctiforme , annulaire
T1 et/ou T2: lésion unifocale plurifocale ; Envahissement ligne médiane: oui non ; Nécrose radiologique: oui non
 - Topographie : lésion plurilobaire oui non
Noter la topographie principale radiologique ou macroscopique (*cocher une seule case par item en gras*):
.Encéphale : **Côté**: Droit Gauche Médian : **Lésion** Extra , Intra parenchymateuse ;
 intra-parenchymateuse: **Atteinte**: superficielle (cortex seul) , profonde (S B et/ou Nx gris) , cortex et S B ;
Sus tentorielle: Lobe: Frontal , Pariétal , Temporal , Occipital , Insulaire , Ventricule , Corps calleux ,
 Cerveau Profond , Région Pinéale , Région Sellaire et/ou Suprasellaire , autre préciser: _____

.Sous tentorielle: Cervelet , Tronc cérébral , 4^{ème} Ventricule , autre préciser: _____
.Mixte: Sus et sous tentorielle , Sous tentorielle et médullaire , pan SNC

.Moelle épinière , Queue de Cheval , Mixte: médullaire et queue de cheval
.Méninges: Méninges cérébrales , Méninges rachidiennes : , (pour toute lésion dont l'origine semble être la méninge)
.Nerf: Nerf olfactif , Nerf optique , Nerf VIII , autre Nerf crânien , Nerf rachidien (*idem ligne sus-jacente*)
.Autre localisation **préciser**: _____
 - Patient ayant déjà eu une autre intervention avec étude histologique pour ce type de tumeur :
 non non connue oui date(s) : _____ établissement(s)/ville(s) : _____
 - Chirurgie actuelle pratiquée: biopsie (sans cadre , avec cadre) exérèse non précisée
geste associé à visée anti-tumorale (chimiothérapie locale, injection d'isotope, etc) **préciser** : _____

Pathologiste : _____ Laboratoire : _____ Ville : _____
-Numéro d'enregistrement du prélèvement (dans le laboratoire) : _____

Classification(s) utilisée(s) <small>Cocher la ou les cases</small>	OMS <input type="checkbox"/>	Sainte Anne <input type="checkbox"/>
Diagnostic en clair		
Code ADICAP	__ - __ - __ - __ - __ - __	__ - __ - __ - __ - __ - __
Code SNOMED (ICD-O)	__ - __ - __ - __ / __ -	__ - __ - __ - __ / __ -

- Inclassable Suspicion clinico-radiologique de tumeur mais histologie non-contributive
- Qualité du prélèvement: interprétable , difficilement interprétable
- Nature du fixateur: Formol , Formol Zn , Bouin , AFA , Gluta , autre préciser:
- Cryopréservation des prélèvements (réponse facultative) : oui non

Annexe 2 : Classification des gliomes par sous-type histologique avec les codes ADICAP et ICD-O correspondants

	ICD-O SNOMED	ADICAP
TUMORS OF NEUROEPITHELIAL TISSUE		
Glioma, NOS	9380/3	N7R0
ASTROCYTIC TUMORS		
Astrocytoma, NOS	9400/3	N7S0
Pilocytic Astrocytoma	9421/1	N0S8
Pilomyxoid Astrocytoma	9425/3	N4S8
Subependymal Giant cell astrocytoma	9384/1	N0T2
Subependymal Giant cell astrocytoma (Bourneville)	9384/1	N0T3
Pleomorphic xantho-astrocytoma	9424/3	N7S9
Fibrillary astrocytoma	9420/3	N7S2
Gemistocytic astrocytoma	9411/3	N7S4
Protoplasmic astrocytoma	9410/3	N7S6
Anaplastic astrocytoma	9401/3	N7T6
Glioblastoma	9440/3	N7X0
Glioblastoma oligodendroglial component	9440/3	N7X0
Giant cell glioblastoma	9441/3	N7X2
Gliosarcoma	9442/3	N7X4
Gliomatosis cerebri	9381/3	N7R9
OLIGODENDROGLIAL TUMORS		
Oligodendroglioma	9450/3	N7V0
Anaplastic oligodendroglioma	9451/3	N7V4
OLIGOASTROCYTIC TUMORS		
Oligoastrocytic tumors, NOS	9382/3	N7R4
Oligoastrocytoma	9382/3	N7V2
Anaplastic Oligoastrocytoma	9382/3	N7V3
EPENDYMAL TUMORS		
Subependymoma	9383/1	N0W6
Myxopapillary ependymoma	9394/1	N7W2
Ependymoma, NOS	9391/3	N7W0
Cellular ependymoma	9391/3	N7W1
Papillary ependymoma	9393/3	N7W4
Clear cell ependymoma	9391/3	N7W5
Ependymoma, anaplastic	9392/3	N7W8
Tanicytic ependymoma	9391/3	N7W6
ICD-O SNOMED		
ADICAP		
CHOROID PLEXUS TUMORS		
Choroid plexus papilloma	9390/0	N0Z0
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1	N4Z0
Choroid plexus carcinoma	9390/3	N7Z0
OTHER NEUROEPITHELIAL TUMORS		
Astroblastoma	9430/3	N7T4
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	N4V0
Angiocentric glioma	9431/1	N0V0

OTHER NEUROEPITHELIAL TUMORS		
Astroblastoma	9430/3	N7T4
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	N4V0
Angiocentric glioma	9431/1	N0V0
Esthesioneuroblastoma °	9522/3	B7F2
NEURONAL AND MIXED NEURONAL-GLIAL TUMORS		
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	9493/0	N0L2
Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioma	9412/1	N0N0
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	9413/0	N0N2
Gangliocytoma	9492/0	N0L0
Ganglioglioma	9505/1	N7N0
Anaplastic ganglioglioma	9505/3	N7N1
Central neurocytoma	9506/1	N4L0
Extraventricular Neurocytoma	9506/1	N4L2
Cerebellar liponeurocytoma	9506/1	N4L4
Papillary glioneuronal tumor	9509/1	N4L6
Rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle	9509/1	(0009)
Paraganglioma	8680/1	P0A0
Paraganglioma Malignant	8680/3	P7A0
TUMOR OF THE PINEAL REGION		
Pinealoma, NOS	9360/1	P7P0
Pineocytoma	9361/1	P7P2
Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation	9362/3	P7P6
Pineoblastoma	9362/3	P7P4
Papillary tumor of the pineal region	9395/3	P7P8
	ICD-O SNOMED	ADICAP
EMBRYONAL TUMORS		
Medulloblastoma, NOS	9470/3	N7P0
Desmoplastic medulloblastoma	9471/3	N7P2
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3	N7P4
Anaplastic medulloblastoma	9474/3	N7P6
Large cell medulloblastoma	9474/3	N7P8
CNS primitive neuroectodermal tumor	9473/3	N7M2
CNS Neuroblastoma	9500/3	N7M0
CNS Ganglioneuroblastoma	9490/3	N7M1
Medulloepithélioma	9501/3	N7Q0
Ependymoblastoma	9392/3	N7X8
Atypical teratoid/rhabdoid tumor	9508/3	X7R8
TUMORS OF THE CRANIAL AND PARASPINAL NERVES		
Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	9560/0	N0A0
Schwannoma - Neurinoma (Antoni type A)	9560/0	N0A2
Schwannoma - Neurinoma (Antoni type B)	9560/0	N0A4
Schwannoma (Neurofibromatosis)	9560/0	N0B0
Cellular schwannoma	9560/0	N4A0
Plexiform schwannoma	9560/0	N0A6
Mélanotic schwannoma	9560/0	N0C4

Neurofibroma	9540/0	N0C0
Plexiform neurofibroma	9550/0	N0C1
Granular cells neurofibroma	9540/0	N0C8
Neurofibroma (Neurofibromatosis)	9540/0	N0D0
Neurofibrosarcoma, NOS	9540/3	N7C0
Perineurioma	9571/0	N0G0
Intra neural perineurioma	9571/0	N0G4
Malignant Perineurioma	9571/3	N7G0
Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)	9540/3	N7A0
Epithelioid MPNST	9540/3	N7A3
MPNST with mesenchymal differentiation	9540/3	N7H0
Melanotic MPNST	9540/3	N7A5
MPNST with glandular differentiation	9540/3	N7A6
	ICD-O	ADICAP
	SNOMED	
TUMORS OF THE MENINGES		
TUMORS OF MENINGOTHELIAL CELLS		
Meningioma, NOS	9530/0	N0J0
Meningothelial meningioma	9531/0	N0K2
Fibrous (fibroblastic) meningioma	9532/0	N0J4
Transitional (mixed) meningioma	9537/0	N0K4
Psammomatous meningioma	9533/0	N0K8
Angiomatous meningioma	9534/0	N0J2
Rare variety meningioma, NOS	9530/0	N0K9
Microcystic meningioma	9530/0	N0K9
Secretory meningioma	9530/0	N0K9
Lymphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0	N0K9
Clear cell meningioma	9538/1	N0K9
Chordoid meningioma	9538/1	N0K9
Rhabdoid meningioma	9538/3	N0K9
Metaplastic meningioma	9530/0	N0K3
Atypical meningioma	9539/1	N4J0
Papillary meningioma	9538/3	N7K6
Anaplastic meningioma	9530/3	N7J0
Meningiomatosis	9530/1	N4J9
MESENCHYMAL TUMORS		
Benign mesenchymal tumor, NOS		X0H0
Lipoma	8850/0	L0L0
Angiolipoma	8861/0	L0P1
Hibernoma	8880/0	L0M4
Liposarcoma	8850/3	L7L0
Solitary fibrous tumor	8815/0	F0A1
Fibrosarcoma	8810/3	F7A0
Histiocytome fibreux malin	8830/3	F7M0
Leiomyoma	8890/0	L0A0
Leiomyosarcoma	8890/3	L7A0
Rhabdomyoma	8900/0	R0C0
Rhabdomyosarcoma	8900/3	R7C0

Chondroma	9220/0	C0A0
Chondrosarcoma	9220/3	C7A0
Osteoma	9180/3	Q0A0
Osteosarcoma	9180/3	Q7A0
Osteochondroma	9210/0	C0G0
Hemangioma	9120/0	V0A0
Epithelioid Hemangioendothelioma	9133/1	V7N0
Haemangiopericytoma Benign (Uncertain malignancy haemangiopericytoma)	9150/1	V0K0 (V4K0)
Infantile haemangiopericytoma		V0K1
Anaplastic haemangiopericytoma	9150/3	V7K0
Angiosarcoma	9120/3	V7A0
Kaposi sarcoma	9140/3	V7R0
Ewing's sarcoma - PNET	9364/3	X7L0
	ICD-O SNOMED	ADICAP
PRIMARY MELANOCYTIC LESIONS		
Diffuse Melanocytosis	8728/0	M0D0
Melanocytoma	8728/1	M0A0
Malignant melanoma	8720/3	M7A0
Meningeal melanomatosis	8728/3	M7A2
OTHER NEOPLASMS RELATED TO THE MENINGES		
Haemangioblastoma	9161/1	V0G0
LYMPHOMAS AND HAEMATOPOIETIC NEOPLASMS *		
Malignant lymphoma	9590/3	K7G0 /J7Z0
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	9680/3	K7G7/J7G1
Plasmacytoma, NOS	9731/3	J7D8
Granulocytic sarcoma	9930/3	H7D1
GERM CELL TUMORS		
Germinoma	9064/3	G7K0
Embryonal carcinoma	9070/3	G7H5
Yolk sac tumor	9071/3	G7H6
Choriocarcinoma	9100/3	T7C0
Teratoma, NOS	9080/1	D0V0
Teratoma, mature	9080/0	G0G0
Immature germ cell tumors, NOS	9080/3	G7H0
Immature Teratoma	9080/3	G7H1
Teratoma with malignant transformation	9084/3	G7G0
Mixed germ cell tumor	9085/3	T7H0
Immature teratoma and Seminoma	9080/3	G7M6
Malignant germ cell tumors, NOS	9064/3	G7A0
	ICD-O SNOMED	ADICAP
TUMORS OF THE SELLAR REGION		
Craniopharyngioma	9350/1	D0N2
Adamantinous craniopharyngioma	9351/1	D0N3
Papillary craniopharyngioma	9352/1	D0N5

Granular cell tumor	9582/0	N0A8
Pituicytoma	9432/1	D0N1
Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis	8291/0	A0L3
MISCELLANEOUS		
Chordoma	9370/3	D4N4
Unclassifiable tumor malignancy uncertain	8000/1	X4T0
Malignant tumor uncategorized	8000/3	X7T0
Suspicion (non-contributory histology)	8000/1	(Z0Z0)
Unclassifiable	8000 /1	(Z9Z0)
Not obvious diagnosis		0160

Les esthésioneuroblastomes sont des tumeurs incluses dans les tumeurs ORL dans la classification de l'OMS, mais elles sont incluses dans les TPSNC dans le registre américain du CBTRUS.

* Pour les lymphomes primitifs du système nerveux central, seuls les principaux types sont notés dans le tableau.

Note :

Les codes ADICAP entre parenthèse correspondent à une codification propre au RnhTPSNC pour permettre une correspondance entre les codes internationaux et français.

Les Tumeurs hypophysaires ne sont pas prises en compte.