

Regroupement de cancers pédiatriques dans plusieurs communes de Loire-Atlantique

Point de situation épidémiologique au 29 novembre 2019

Ce point épidémiologique fait état des résultats de l'investigation épidémiologique menée par Santé publique France, présentés en réunion publique le 25 novembre 2019. Un rapport scientifique détaillé est en cours de préparation et sera disponible au 1^{er} trimestre 2020. Vous pouvez retrouver les documents disponibles ici :

www.santepubliquefrance.fr/regions/pays-de-la-loire/article/cas-groupes-de-cancers-pediatriques-communes-de-loire-atlantique.

Les points-clés à retenir

- **Un regroupement de cancers d'enfants** (de moins de 18 ans) a été investigué dans le secteur de Sainte-Pazanne (7 communes retenues) en Loire-Atlantique, entre janvier 2015 et mars 2019, par Santé publique France ;
- Le suivi des investigations s'est fait selon un **processus de dialogue avec la société**, au sein d'un comité de suivi en Pays de la Loire. Une analyse des attentes et savoirs mobilisés par les parties prenantes locales a été réalisée par Santé publique France et sera détaillée dans le rapport final d'investigation ;
- Une **investigation épidémiologique** a été menée par Santé publique France auprès des 13 familles identifiées dans le périmètre de l'étude. Elle ne visait pas à rechercher des causes individuelles de chaque cancer mais à rechercher un facteur commun, spécifique à ce secteur, qui pourrait expliquer le regroupement de cas et sur lequel on pourrait agir. Elle a mis en évidence un excès de cancers pédiatriques dans la zone des 7 communes et sur la période 2015-2019. Le nombre de cancers pédiatriques était 2 fois plus important que ce que l'on observe en moyenne en France pour cette période et cette zone géographique ;
- Aucun facteur de risque, spécifique au secteur et documenté dans la littérature scientifique, n'a été partagé par les enfants. **Santé publique France conclut à une situation compatible avec un agrégat spatio-temporel sans cause commune identifiée**. En l'absence d'hypothèse de cause commune, il n'est pas préconisé localement de mesures ou dosages supplémentaires ;
- **L'interaction de facteurs individuels et/ou environnementaux (effet cocktail) n'est pas exclue** mais en l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'est pas possible d'explorer cette hypothèse ;
- Santé publique France recommande de maintenir une **surveillance de tout nouveau** cancer pédiatrique diagnostiqué dans cette zone, et s'engage à réaliser une cartographie des cancers pédiatriques de Loire-Atlantique avec le registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée. Afin d'améliorer les connaissances sur les facteurs de risque environnementaux, Santé publique France mène avec ses partenaires des **études épidémiologiques** à l'échelle nationale ;
- Les agrégats spatio-temporels de cancers pédiatriques sont connus de longue date, en France et à l'étranger, sans que leur cause soit élucidée à ce jour, malgré de nombreuses études. **Les causes sont probablement plurifactorielles**, avec des hypothèses toujours débattues, environnementales, génétiques et/ou immuno-infectieuses. En santé environnement, les études épidémiologiques sont en général confrontées à des associations faibles entre la maladie et les facteurs de risque, ce qui limite fortement la capacité des investigations à conclure au niveau local (par manque d'effectif).

Contexte

En mars 2016 et avril 2017, deux signalements de plusieurs cancers, principalement de l'enfant pour le 2ème, ont été faits par des particuliers à l'Agence régionale de santé (ARS) des Pays de la Loire : sur la commune de Saint-Mars-de-Coutais, puis sur Sainte-Pazanne, Saint-Hilaire-de-Chaléons et Rouans (communes de Loire-Atlantique). Ces signalements ont été pris en compte et investigués. En février 2019, de nouveaux cas ont été signalés à Sainte-Pazanne et Rouans. Ce dernier signalement a généré une forte préoccupation locale, des questionnements et des inquiétudes. Des parents concernés par ces cancers pédiatriques ont été à l'initiative de la constitution d'un collectif (« Stop aux cancers de nos enfants ») en février 2019. Le 28 mars 2019, l'ARS a saisi Santé publique France pour réaliser une nouvelle investigation.

En parallèle, plusieurs investigations locales, dont des mesures environnementales ciblées, ont été pilotées par l'ARS Pays de la Loire en lien avec la Dréal, l'IRSN et l'Anses notamment et avec l'appui de Santé publique France pour certaines. L'objectif était d'éliminer ou de gérer un risque important et immédiat pour la population locale. La démarche et les résultats détaillés sont disponibles sur le site internet de l'ARS et ne seront pas décrits dans ce document : www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/investigations-sur-lexces-de-cas-de-cancers-pediatriques-sur-le-secteur-de-ste-pazanne.

Objectifs

Les objectifs de l'investigation épidémiologique étaient :

- d'objectiver la situation du regroupement de cancers dans le secteur ;
- de rechercher un facteur de risque de cancer pédiatrique documenté dans la littérature scientifique internationale et commun aux enfants malades, pouvant expliquer une situation différente dans le secteur étudié par rapport à ailleurs en France.

Il ne s'agissait pas de faire de la recherche sur les causes des cancers de l'enfant à ce niveau local. En effet, la recherche sur les causes des cancers nécessite des méthodes spécifiques et des effectifs beaucoup plus importants que ceux disponibles lors d'un regroupement temporo-spatial à une échelle locale.

Que savons-nous sur les cancers de l'enfant en France ?

On compte, en moyenne, 1 770 nouveaux cas de cancers pédiatriques (0-14 ans) chaque année en France métropolitaine selon le Registre national des cancers de l'enfant (RNCE) piloté par l'Inserm (Figure 1). Il effectue une surveillance nationale exhaustive depuis 1990 pour les hémopathies malignes et depuis 2000 pour les cancers solides de l'enfant. Depuis le début de la surveillance, aucune augmentation de fréquence des nouveaux cas, tous types confondus, n'est observée en France (2010-2014)¹. La répartition des types de cancer figure ci-dessous.

Une revue bibliographique sur les facteurs de risque de cancers d'enfant a été réalisée en lien avec le RNCE.

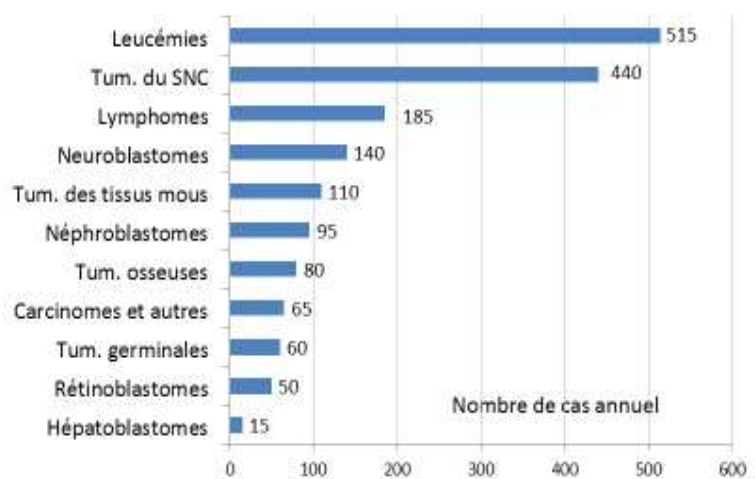
Les **facteurs démontrés (avérés)** sont : la susceptibilité ou les syndromes génétiques, les rayonnements ionisants à visée thérapeutique, le virus d'Epstein-Barr pour le lymphome de Burkitt.

Les principaux **facteurs encore à l'étude et non démontrés à ce jour (suspectés)** sont : l'exposition aux solvants et hydrocarbures en particulier le benzène, aux pesticides en exposition domestique et professionnelle des parents, la prise de certains médicaments (antirétroviraux, anticancéreux), une interaction immuno-infectieuse, certaines caractéristiques à la naissance (surpoids), le tabagisme parental.

Répartition des cancers de l'enfant



Environ 1770 nouveaux cas par an en métropole (0-14 ans)
Distribution différente de celle des cancers de l'adulte



RNCE, 2010-2014 <http://rnce.inserm.fr>

Figure 1 : Nombre moyen de cas de cancer de l'enfant en France par type, 2010-2014, RNCE (Inserm)

¹Goujon S, Kyrimi E, Faure L, et al. Spatial and temporal variations of childhood cancers: Literature review and contribution of the French national registry. Cancer Med. 2018;00:1–16. <https://doi.org/10.1002/cam4.1774>

Méthodes

- L'investigation mise en place suit le guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses (InVS, 2005)².
- **Définition de cas et périmètre de l'étude épidémiologique** : Un cas a été défini selon des critères temporels, géographiques, diagnostics et d'âge : il s'agit d'un enfant de moins de 18 ans ayant présenté un cancer (tous types), diagnostiqué entre janvier 2015 et mars 2019 et résidant dans une des communes suivantes : Machecoul-Saint-Même, Port-Saint-Père, Rouans, Sainte-Pazanne, Saint-Hilaire-de-Chaléons, Saint-Mars-de-Coutais, Villeneuve-en-Retz (Figure 2). Une fois le périmètre de l'étude ainsi défini, il n'est pas modifié pendant l'investigation sous peine de biaiser les résultats.
- **La recherche active de tous les enfants répondant à la définition de cas et la validation de leur diagnostic** ont été réalisées par le registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée en collaboration avec le RNCE.
- **Evaluation de l'agrégat spatio-temporel** : elle a été réalisée par le calcul d'un rapport d'incidence standardisé (SIR) qui permet d'objectiver un écart, sur une zone géographique et une période définies, entre le nombre de cas de cancers pédiatriques observés par rapport au nombre de cas attendus d'après une population de référence, ici la France métropolitaine³. Malgré certaines limites méthodologiques, cet indicateur permet d'évaluer l'ampleur de l'excès : plus le SIR est élevé et loin de la valeur de 1,0 plus la situation paraît inhabituelle et non liée à la fluctuation aléatoire de la maladie en question dans une population donnée. Les SIR sont assortis d'un intervalle de confiance à 95% calculé selon une approximation de Byar⁴. Un taux d'incidence «tous cancers» chez les moins de 18 ans n'étant pas disponible, nous avons estimé les taux d'incidence « tous cancers » chez les moins de 15 ans à partir des estimations nationales de 2018 publiées⁵. Chez les enfants d'âge < 15 ans ils sont respectivement de 15,9 /100000 personnes-années chez les garçons et de 13,4 /100000 personnes-années chez les filles.
- **Enquête par questionnaire auprès des familles** : Elle cherchait à décrire les caractéristiques socio-démographiques des enfants et de leurs parents, leur environnement et leurs habitudes de vie et aussi d'identifier d'éventuels facteurs de risque (avérés ou suspectés) communs aux enfants. Le questionnaire a été construit à partir des questionnaires existants, des facteurs de risque documentés pour les cancers de l'enfant (individuels et environnementaux au sens plus large) et un état des lieux de l'environnement local avec des visites sur place et un partage des connaissances locales avec les parties prenantes. Une démarche de concertation avec le collectif a aussi été entreprise pour construire le questionnaire.
- Santé Publique France dispose d'une **autorisation CNIL** pour mener toute investigation en urgence face à une menace sanitaire (n° 341194v42).
- Le questionnaire a été adressé aux familles par voie postale et administré en face à face par un épidémiologiste de Santé publique France Pays de la Loire, entre le 9 juillet et le 19 septembre 2019.
- **Analyse** : Toutes les variables ont été saisies (près de 1 500) dans une base de données sécurisée. Une analyse descriptive a été réalisée. Pour respecter l'anonymat des enfants et des familles, les résultats sont présentés sous forme agrégée.
- **Une analyse cartographique**, avec le calcul de distances, a été réalisée par un géomaticien de Santé publique France pour certaines expositions environnementales (champs cultivés, lignes à haute tension, axes routiers, source de carburant) pour tous les logements fréquentés actuellement par les enfants (n=14). L'analyse a été faite à partir de bases de données géographiques et de photos satellites, complétée par des données de l'ARS des Pays de la Loire.

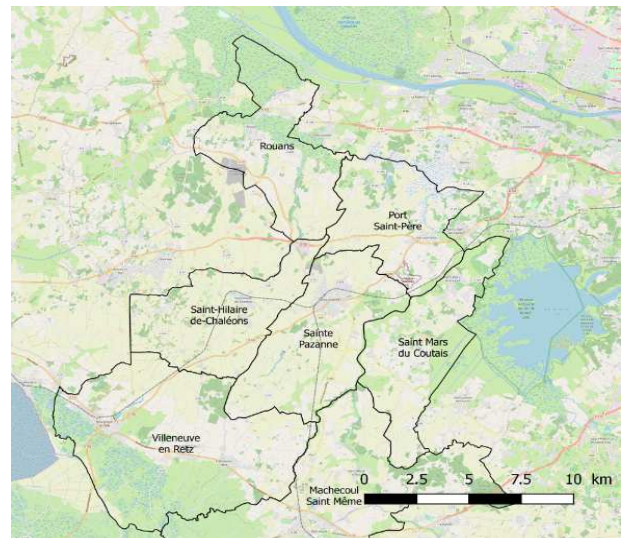


Figure 2 : Les sept communes de Loire-Atlantique prises en compte dans le périmètre de l'étude

²Germonneau P and coll. Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio temporels de maladies non infectieuses. Institut de veille sanitaire. 2005.

³Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives. Bouyer, J ; Technique et documentation - Lavoisier, 2009, 498 p.

⁴Rothman KJ, Boice JD Jr: Epidemiologic analysis with a programmable calculator. NIH Pub No. 79-1649. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1979;31-32.

⁵<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>

Les résultats

- Treize enfants de moins de 18 ans présentant ou ayant présenté un cancer, entre 2015 et 2019 et sur les 7 communes du secteur ont été recensés.
- **Evaluation de l'agrégat spatio-temporel** : Parmi les 13 enfants identifiés par la définition de cas, 11 avaient moins de 15 ans, contre 4,84 cas attendus. Un SIR de 2,27 a été calculé. Il indique que nous avons dénombré environ 2 fois plus de cas de cancers pédiatriques que ce qui est attendu en moyenne en France (Tableau 1). La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du SIR [1,13 – 4,07] est supérieure à 1. Ceci ne permet pas d'exclure que la valeur du SIR observée reflète la fluctuation aléatoire de ces maladies au cours du temps et selon la zone géographique.

Tableau 1 : estimation du SIR chez les moins de 15 ans pour la zone géographique et la période d'étude

	Nombre observé	Nombre attendu	SIR*	Intervalle de confiance à 95 %
Tous cancers	11	4,84	2,27	[1,13 – 4,07]

* SIR : rapport d'incidence standardisé

- Les enfants étaient âgés de 1 à 15 ans (moyenne de 8 ans) au moment du diagnostic. Il s'agit de 8 garçons et 5 filles. Les années de diagnostic étaient 2015 (3 enfants), 2016 (4 enfants), 2017 (2 enfants), 2018 (2 enfants) et 2019 (janvier-mars) (2 enfants). De 2011 à 2014, aucun cas n'a été recensé sur les communes de la zone d'étude.
- Les enfants résidaient sur 5 des 7 communes de la zone d'étude au moment du diagnostic de leur cancer : Machecoul-Saint-Même (0 enfant), Port-Saint-Père (0 enfant), Rouans (1 enfant), Sainte-Pazanne (5 enfants), Saint-Hilaire-de-Chaléons (1 enfant), Saint-Mars-de-Coutais (3 enfants), Villeneuve-en-Retz (3 enfants). Ces chiffres qui ne prennent pas en compte la population pédiatrique résidente ne peuvent pas être comparés entre communes. La durée d'habitation dans la zone d'étude variait de 5 mois à 16 ans.
- Sept enfants ont été diagnostiqués avec une hémopathie maligne dont 5 leucémies aiguës lymphoblastiques et 6 avec une tumeur solide dont 3 tumeurs du système nerveux central. Le délai de diagnostic à partir du début des signes cliniques variait de 0 à 4 mois (1,5 mois en moyenne).
- **Mode de garde, scolarité et loisirs** : Aucun lieu de garde commun aux enfants n'a été identifié. Dix établissements scolaires différents ont été fréquentés par les 11 enfants en âge d'être scolarisés au moment du diagnostic. Deux établissements ont été fréquentés par plusieurs enfants : cinq enfants pour l'un et deux pour l'autre. Pour chacune de ces deux écoles, aucune année scolaire de fréquentation n'était commune à l'ensemble des enfants. Aucune activité ni de lieux de loisirs particulièrement partagés entre les enfants n'ont été identifiés.

Caractéristiques communes du domicile au moment du diagnostic et son environnement proche

- Tous les enfants habitaient à moins de 500 m de distance d'un **champ cultivé** dont quatre enfants à moins de 50 m. Globalement, autour des 14 domiciles, les types de cultures majoritaires répertoriés étaient variés (blé, maïs, tournesol, prairies, vignes, grandes serres, colza, protéagineux) ;
- Douze logements se situaient à plus de 100 m d'une **source de carburant** ;
- Aucune famille ne résidait à moins de 50 m d'une **ligne à haute tension électrique aérienne ou enterrée** (63 000 V). Pour trois logements, la distance était comprise entre 56 m et 75 m puis entre 500 m et 6,5 km pour 11 d'entre eux. On constate l'absence de ligne à très haute tension (225 et 400 kV) sur le secteur ;
- L'ARS Pays de la Loire a répertorié 4 **axes routiers structurants** dans le secteur (D751, D758, D13, D723). Dix logements sont à plus de 150 m d'un de ces axes.

Les expositions individuelles du père, de la mère et de l'enfant

- Des promenades à proximité des champs cultivés ont été rapporté pour environ la moitié des familles (chiffres allant de 6 à 8 pour enfant, mère et père) . Il s'agissait généralement des lieux proches des domiciles. Aucun lieu commun n'a été identifié entre les familles ;
- Une exposition aux produits chimiques étaient retrouvée chez les familles (chiffres allant de 9 à 11 pour enfant, mère et père), principalement par des produits de ménage et des pesticides domestiques (particulièrement des insecticides (produit anti-moustique, traitement anti-poux, dispositif anti-puce)) ;
- De possibles expositions professionnelles étaient documentées chez plusieurs parents dont des pesticides, des solvants et des rayonnements ionisants.

Limites de l'investigation épidémiologique

Les connaissances sur les facteurs de risque de cancers pédiatriques sont actuellement insuffisantes et évolutives. L'effet conjugué de plusieurs expositions, notamment chimique ('effet cocktail') est possible, mais il ne peut pas être mis en évidence par manque de connaissances et du fait de l'absence d'outils d'investigation appropriés.

L'interprétation statistique de l'indicateur utilisé (SIR) pour objectiver l'excès de cas dans le périmètre étudié doit être prudente car la théorie nécessite de calculer cet indicateur sans *a priori* sur la distribution dans le temps et dans l'espace des cas, alors qu'ici le périmètre et la période ont été définis *a posteriori* des cas signalés.

Conclusions

Santé publique France conclut à **la présence d'un agrégat de cancers pédiatriques avec confirmation de l'excès.**

L'investigation épidémiologique indique la présence de certaines caractéristiques communes partagées par des familles de l'étude. Toutefois, **elle ne met pas en évidence d'exposition à un facteur de risque documenté spécifique à ce secteur géographique et susceptible d'expliquer le regroupement de cancers.** Il peut y avoir des facteurs de risque individuels mais aucun n'apparaît expliquer ce regroupement. L'investigation ne peut pas exclure qu'une partie des cas de cancers soient, comme partout ailleurs, en lien avec des facteurs de risque environnementaux et qu'ils aient pu interagir pour certains entre eux.

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

Les suites

Sur la suite des investigations épidémiologiques, Santé publique France préconise une **surveillance active** de tout nouveau cas de cancer pédiatrique diagnostiqué sur le périmètre géographique et de conduire une enquête auprès de chaque famille sur les expositions des enfants. De plus, une **cartographie des cas de cancers** pédiatriques en Loire-Atlantique sera réalisée en collaboration avec le registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée.

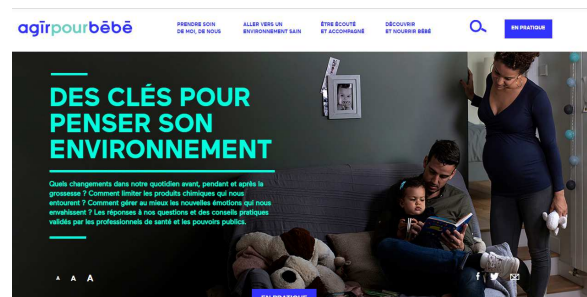
Santé publique France, en conformité avec la démarche du guide d'investigation, ne recommande **pas de prélèvements environnementaux supplémentaires** localement, autres que ceux déjà réalisés ou prévus à venir dans l'école et aux domiciles des enfants (investigations ARS Pays de la Loire), puisque l'investigation ne retrouve pas de facteur commun susceptible d'expliquer le regroupement. La multiplication de prélèvements sans hypothèse préalable, non interprétables du point de vue sanitaire, n'est pas de nature à répondre aux questions posées par cet agrégat de cancers .

La progression des connaissances sur les causes de cancers pédiatriques doit se faire dans le cadre de la recherche, avec des méthodes spécifiques et des effectifs suffisamment importants (généralement des milliers d'enfants) pour ce qui est de la recherche épidémiologique. Santé publique France collabore avec des équipes de recherche et d'autres agences sanitaires, pour mener des études de grande ampleur en santé environnement, notamment sur l'exposition aux pesticides.

Trois exemples d'études épidémiologiques de grande ampleur sont :

- Le volet biosurveillance de l'étude **Esteban** qui mesure à partir de prélèvements biologiques (urine, sang, cheveux) les expositions de la population à de nombreux polluants environnementaux et identifie leurs déterminants afin de guider les actions de prévention ;
- L'étude nationale **GEOCAP-AGRI**, en partenariat avec le RNCE et avec la participation financière de l'Anses qui étudie le risque de cancers d'enfants en fonction de la proximité de différents types de cultures ;
- **Pestiriv**, une étude multisites qui a pour but de caractériser l'exposition biologique et environnementale aux pesticides d'origine agricole des riverains de cultures, menée par Santé publique France et l'Anses.

Par ailleurs, afin de mieux informer les futurs parents et parents de nouveau-nés sur les mesures concrètes visant à réduire les expositions environnementales précoces, Santé publique France a lancé en septembre 2019 le site « Agir pour bébé » : <https://agir-pour-bebe.fr/>



Pour en savoir plus

Santé publique France :

- Le dossier dédié sur le site www.santepubliquefrance.fr/regions/pays-de-la-loire/article/cas-groupes-de-cancers-pediatriques-communes-de-loire-atlantique,avec-une-foire-aux-questions
- Le Guide méthodologique d'investigation des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses : www.santepubliquefrance.fr/docs/guide-methodologique-pour-l-evaluation-et-la-prise-en-charge-des-agregats-spatio-temporels-de-maladies-non-infectieuses.-edition-1.2

Agence régionale de santé des Pays de la Loire : www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/investigations-sur-lexces-de-cas-de-cancers-pediatriques-sur-le-secteur-de-ste-pazanne

Registre national des cancers de l'enfant (RNCE / Inserm) : il recense chaque enfant ou adolescent de moins de 18 ans domicilié en France et atteint d'un cancer ou d'une pathologie dite « frontière » à des fins de surveillance sanitaire et de recherche ; <http://rnce.vjf.inserm.fr>

Institut national du cancer (Inca) : www.e-cancer.fr

- Dossier sur les cancers de l'enfant et Guide d'information à destination du grand public (mon enfant a un cancer : comprendre et être aidé. Mai 2014. 120 p). www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-l-enfant/Les-cancers-de-l-enfant
- Plan d'actions sur la recherche en cancérologie pédiatrique www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Relever-le-defi-de-la-cancerologie-pediatrique/Le-plan-d-actions

Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) : www.anses.fr/fr



Directrice de la publication :
Geneviève Chêne, Santé publique France

Rédaction : Delphine Barataud, Lisa King,
Santé publique France Pays de la Loire

Contactez-nous sur :
cire-pdl@santepubliquefrance.fr

Remerciements :

- aux familles, au collectif SCE, aux mairies
- à l'ARS des Pays de la Loire, au CHU de Nantes, aux cliniciens, au registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée, au RNCE
- et aux agents mobilisés des différentes directions de Santé publique France

Retrouvez-nous sur :
santepubliquefrance.fr