

MARS 2026
ÉTUDES ET ENQUÊTES

**Investigation d'une suspicion d'agrégat
spatio-temporel d'hémopathies malignes
chez des enfants de moins de 18 ans dans un
secteur rural de l'est des Pays de la Loire,
2016-2020**

Ce rapport a été rédigé de manière à garantir le respect de la vie privée des personnes enquêtées. Il tient compte, à ce titre, des critères d'anonymat posés par les autorités européennes de protection des données.

RÉGION PAYS DE LA LOIRE

Résumé

Investigation d'une suspicion d'agrégat spatio-temporel d'hémopathies malignes chez des enfants de moins de 18 ans dans un secteur rural de l'est des Pays de la Loire, 2016-2020

En septembre 2019, l'Agence régionale de santé des Pays de la Loire a saisi Santé publique France pour investiguer une suspicion de cluster de cancers chez des enfants de moins de 18 ans, constitué en majorité d'hémopathies malignes et déclaré dans un secteur rural de l'est de la région Pays de la Loire.

L'investigation a été menée selon le guide national pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. Afin de valider le regroupement spatio-temporel, la méthode employée a consisté à rechercher rétrospectivement si un excès de cas d'hémopathies malignes était observé dans une zone géographique définie, par rapport aux fréquences de cancers observées en France hexagonale. L'investigation a été menée auprès de 5 enfants de moins de 18 ans au moment du diagnostic établi entre les années 2016 et 2020 et résidant sur une zone géographique contiguë de 6 communes. Elle a confirmé la présence d'une sur-incidence d'hémopathies malignes sur la zone d'étude pour la période considérée.

Un état des lieux environnemental a été réalisé sur les facteurs de risque environnementaux connus pour les hémopathies malignes à partir de plusieurs bases de données existantes. Ce travail ne visait pas à rechercher des causes individuelles de chaque cancer mais à rechercher un facteur commun entre les enfants malades, spécifique au secteur géographique. L'investigation menée n'a pas mis en évidence de facteur environnemental commun à la majorité des enfants malades qui pourrait constituer une hypothèse explicative pour cet agrégat. Ainsi, l'hypothèse d'un regroupement aléatoire d'enfants malades paraît l'explication la plus probable.

Au regard de ces éléments, et en cohérence avec le guide d'investigation des agrégats spatio-temporels, Santé publique France ne préconise pas de poursuivre l'investigation épidémiologique par une étude à visée étiologique, ni la réalisation d'analyses environnementales supplémentaires.

MOTS-CLÉS : AGRÉGAT SPATIO-TEMPOREL ; HÉMOPATHIE MALIGNE ; ENFANT ; ENVIRONNEMENT

Citation suggérée : Fortin N, Loury P, King L. Investigation d'une suspicion d'agrégat spatio-temporel d'hémopathies malignes chez des enfants de moins de 18 ans dans un secteur rural de l'est des Pays de la Loire, 2016-2020. Saint-Maurice : Santé publique France, 2026. 19 p.
Disponible à partir de l'UR : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2609-2174 - ISBN-NET : 978-2-37986-063-8 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION,
SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : MARS 2026

Abstract

Investigation of a suspected spatio-temporal cluster of malignant haemopathies in children under 18 years of age in a rural area of the eastern Pays de la Loire region, France, 2016-2020

In September 2019, the Regional Health Agency of the Pays de la Loire region requested Santé publique France to investigate a suspected cluster of cancers in children under 18 years of age, consisting mainly of malignant haemopathies and reported in a rural area of the eastern region.

The investigation was conducted according to the national guide for the assessment and management of spatio-temporal clusters of non-infectious diseases. In order to validate the presence of a cluster, the method used consisted of retrospectively evaluating whether an excess of cases of malignant haemopathies was observed in a defined geographical area, compared to the cancers frequencies observed in mainland France. The investigation was based on 5 children aged under 18 years at the time of diagnosis, during the periode 2016 and 2020, and resident in a contiguous geographical area of 6 municipalities. The investigation confirmed the presence of an higher-than-expected-incidence of malignant haemopathies in the study area for the period under review.

An environmental survey was carried out for known environmental risk factors for malignant haematopathies using existing databases. This work did not seek individual causes of each cancer case, but to find a common factor among the sick children, specific to the geographical area. The investigation conducted did not reveal any environmental factor common to the majority of sick children that could constitute an explanatory hypothesis for this cluster. Thus, the hypothesis of a random grouping of sick children seems to be the most likely explanation.

In view of these elements, and consistent with the national investigation guide, Santé publique France does not advice continuing the epidemiological investigation by an etiological study, nor carrying out additional environmental analyses.

KEY WORDS: SPATIO-TEMPORAL CLUSTERING; MALIGNANT HAEMOPATHIE; CHILDREN; ENVIRONMENT

Auteurs

Noémie Fortin	Santé publique France Pays de la Loire
Pascaline Loury	Santé publique France Pays de la Loire
Lisa King	Santé publique France Pays de la Loire

Contributeurs au travail présenté

Magalie Faramus	Agence régionale de santé Pays de la Loire
Chantal Gloaguen	Agence régionale de santé Pays de la Loire
Josselin Vincent	Agence régionale de santé Pays de la Loire
Christophe Bonaldi	Santé publique France – Direction appui, traitements et analyses de données
Laura Chaperon	Santé publique France – Direction santé environnement travail
Arnaud Mathieu	Santé publique France – Direction santé environnement travail
Anne Thuret	Santé publique France – Direction des maladies non transmissibles et traumatismes
Jacqueline Clavel	Registre national des cancers de l'enfant
Stéphanie Goujon	Registre national des cancers de l'enfant

Remerciements

Delphine Barataud	Santé publique France - Directions des régions
François Clinard	Santé publique France - Directions des régions
Pascal Empereur-Bissonnet	Santé publique France - Directions des régions
Franck Golliot	Santé publique France - Directions des régions
Florence Kermarec	Santé publique France - Directions des régions
Laurence Pascal	Santé publique France - Directions des régions
Philippe Pepin	Santé publique France - Directions des régions
Christophe Perrey	Santé publique France - Directions des régions
Onco-pédiatres	Centres hospitaliers universitaires impliqués dans l'investigation

Abréviations

ARS	Agence régionale de santé
CHU	Centre hospitalier universitaire
ICCC	<i>International Classification of Childhood Cancer</i>
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
RNCE	Registre national des cancers de l'enfant
SIR	<i>Standardized Infection Ratio</i> – Ratio d'incidence standardisé

Sommaire

1. INTRODUCTION	7
Signalement	7
Les cancers de l'enfant.....	7
Epidémiologie des cancers chez les enfants de moins de 18 ans	7
Epidémiologie des hémopathies malignes	8
Facteurs de risque des cancers de l'enfant.....	8
Les agrégats spatio-temporels de maladies ou « clusters » et leur investigation selon une démarche standardisée	9
2. MÉTHODE D'INVESTIGATION	10
Définition de cas, zone géographique et période d'étude	10
Traitement de données à caractère personnel	10
Recensement des cas d'hémopathies malignes	10
Évaluation statistique de l'agrégat signalé	11
Description des caractéristiques des enfants.....	11
État des lieux environnemental.....	11
3. RÉSULTATS	13
Description des cas d'hémopathies malignes chez des enfants de moins de 18 ans identifiés sur la zone d'étude	13
Évaluation statistique de l'agrégat	13
État des lieux environnemental.....	14
Rayonnements ionisants.....	14
Champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences.....	14
Polluants atmosphériques.....	14
Autres polluants émis par les activités humaines	15
Produits phytosanitaires (pesticides).....	15
4. DISCUSSION.....	16
Références bibliographiques	19

1. INTRODUCTION

Signalement

Début 2018, une infirmière libérale a signalé à un centre hospitalier universitaire (CHU) des Pays de la Loire 4 cas de cancers pédiatriques (3 hémopathies malignes et 1 néphroblastome) diagnostiqués sur une période de sept mois chez des enfants résidant sur une commune rurale. L'infirmière évoquait une exposition aux pesticides due à la présence de vergers sur la commune comme source environnementale, hypothèse soulevée par une des familles. Le 1^{er} mars 2018, ce signalement a été relayé par le service d'oncologie pédiatrique du CHU à l'Agence régionale de santé (ARS) des Pays de la Loire. En amont de cette transmission à l'ARS, le CHU avait ajouté au signalement initial de l'infirmière, l'information de deux cas de cancers supplémentaires diagnostiqués en 2017 chez des enfants habitant à 9 et 12 kilomètres de la commune du signalement initial.

Une première évaluation du signalement de 6 cas dont 4 hémopathies malignes a été réalisée par l'ARS des Pays de la Loire qui a confirmé l'existence et la localisation géographique des cas signalés. Il a également été identifié, à partir d'un travail de cartographie, la présence de potentiels facteurs de risques environnementaux sur le secteur : une exposition potentielle aux pesticides en lien avec des vergers et à des hydrocarbures en lien avec un garage/station-service. L'ARS a conclu à la nécessité de poursuivre les investigations et a saisi Santé publique France le 5 septembre 2019 « *pour rechercher une éventuelle sur-incidence, et si elle existe, pour rechercher des facteurs de risques environnementaux communs* ».

Les cancers de l'enfant

Épidémiologie des cancers chez les enfants de moins de 18 ans

Le Registre national des cancers de l'enfant (RNCE) piloté par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) effectue une surveillance nationale exhaustive depuis 1990 des hémopathies malignes et, depuis 2000, des cancers solides de l'enfant, en se basant sur la troisième édition de la Classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC-3 : *International Classification of Childhood Cancer*) [1].

Environ 2 300 nouveaux cas de cancers sont recensés chez les moins de 18 ans en moyenne chaque année en France hexagonale selon le RNCE, avec au premier rang les leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques (ICCC-3, groupe diagnostique I, 26 %), puis les tumeurs du système nerveux central, diverses tumeurs intracrâniennes et spinales (ICCC-3, groupe diagnostique III, 25 %) et les lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux (ICCC-3, groupe diagnostique II, 15 %)¹. En France hexagonale, les tendances publiées par le RNCE montrent une légère augmentation du nombre de cas incidents de cancers pédiatriques chez les moins de 15 ans : +0,3 % par an (IC95 % [0-0,05], p=0,03) sur les 12 groupes et les 22 sous-groupes diagnostiques disponibles sur la période d'étude 2000-2016². Cette tendance ne concerne pas les hémopathies malignes, leur incidence était globalement stable entre 2000 et 2016. Le taux d'incidence tout cancer varie avec l'âge ; les taux les plus élevés se trouvent chez les enfants âgés de <1 an et de 1-4 ans (240 et 201/million d'enfants respectivement ; 2014-2020).

¹ RNCE : « Incidence des cancers 0-17 ans (France métropolitaine, 2014-2020). Nombre de cas annuel moyen (N), taux d'incidence annuel brut, standardisé et cumulé à 18 ans en cas par million, et sex-ratio » : <https://rnce.inserm.fr/rnce/les-chiffres/> Consulté le 12/02/2025.

² RNCE. « Variation temporelle de l'incidence des cancers de l'enfant en France métropolitaine sur la période 2000-2016 » : <https://rnce.inserm.fr/rnce/les-chiffres/> Consulté le 12/02/2025.

Épidémiologie des hémopathies malignes

Les hémopathies malignes comprennent :

- les leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques ;
- les lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux.

Elles représentent environ 40 % de la totalité des cancers qui surviennent avant l'âge de 18 ans¹.

Concernant les leucémies, les types varient en fonction de la nature des cellules sanguines affectées (lymphoïde ou myéloïde). Les leucémies, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques constituent les cancers de l'enfant les plus fréquents, avec 579 nouveaux cas en moyenne chaque année en France chez les moins de 18 ans recensés entre 2014 et 2020, soit un taux d'incidence annuel standardisé de 42 cas par million d'enfants¹. Un pic d'incidence est observé chez les 1-4 ans³. Parmi ce groupe d'hémopathies, les leucémies lymphoïdes sont les plus fréquentes (77 % soit 447 nouveaux cas en moyenne chaque année chez les moins de 18 ans), suivies par les leucémies aiguës myéloïdes (16 % soit 90 nouveaux cas en moyenne chaque année chez les moins de 18 ans)¹.

Selon les données du RNCE¹, de 2014 à 2020, l'incidence annuelle nationale standardisée des lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux était de 24 cas par million d'enfants âgés de moins de 18 ans, soit 329 nouveaux cas en moyenne chaque année. Un pic d'incidence est observé chez les 15-17 ans³. Parmi ce groupe d'hémopathies, les lymphomes de Hodgkin sont les plus fréquents (près de 58 %, soit 191 nouveaux cas en moyenne chaque année chez les moins de 18 ans¹).

Facteurs de risque des cancers de l'enfant

D'une manière générale, les causes des cancers de l'enfant sont aujourd'hui mal connues et les scientifiques disposent essentiellement d'hypothèses génétiques, environnementales ou immuno-infectieuses. En l'état actuel des connaissances, les causes des cancers de l'enfant sont considérées comme très probablement plurifactorielles.

Les facteurs de risque des cancers de l'enfant reconnus dans la littérature [2-4] et clairement établis sont :

- les rayonnements ionisants à forte dose ;
- des facteurs iatrogènes (radiothérapie, traitements de chimiothérapie - alkylants et antitopoisomérase II, traitements immunosuppresseurs) ;
- certains syndromes génétiques, comme le syndrome de Down (trisomie 21) pour les leucémies ;
- certains virus : le virus Epstein Barr dans le lymphome de Burkitt notamment.

Beaucoup de données ont été réunies sur d'autres expositions environnementales, sans pour autant parvenir à des conclusions fermes sur leur rôle causal dans les cancers de l'enfant. Les 30 dernières années ont permis de suspecter d'autres facteurs de risque dont les principaux sont [2-6] :

- les radiations ionisantes à faible dose ;
- les expositions aux champs électromagnétiques à extrêmement basse fréquence ;
- le tabagisme des parents ;
- les expositions aux pesticides (produits phytopharmaceutiques) : en exposition domestique, notamment durant l'enfance ou de la mère pendant la grossesse, ou du fait de l'exposition professionnelle des parents ;
- les expositions liées au trafic routier et à la pollution de l'air, en particulier le benzène.

³ RNCE. « Nombre de cas annuel moyen (N), taux d'incidence annuel spécifique en cas par million d'enfants (TI), par tranche d'âge des cancers de l'enfant en France métropolitaine (2014-2020) » : <https://rnce.inserm.fr/rnce/les-chiffres/> Consulté le 12/02/2025.

Les agrégats spatio-temporels de maladies ou « clusters » et leur investigation selon une démarche standardisée

Un « agrégat spatio-temporel » de maladies non infectieuses, ou « *cluster* » en anglais, est un regroupement inhabituel, réel ou perçu, dans le temps et dans l'espace, de personnes ayant une même maladie ou les mêmes symptômes ou d'événements de santé au sein d'une population localisée.

Le principe scientifique qui justifie l'investigation d'un agrégat est qu'un regroupement dans le temps et l'espace de personnes atteintes d'une même maladie peut être le résultat d'une exposition commune et inhabituelle de ces personnes à un ou plusieurs facteurs causals de cette maladie. La démarche suivie par Santé publique France dans ce type d'événements sanitaires s'appuie sur son guide pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses [7].

Il s'agit de déterminer s'il existe un excès statistique du nombre de cas de maladies, et, en cas d'excès, de déterminer s'il existe une exposition à un ou des facteurs de risque connus, à partir de la littérature scientifique, qui soit commune aux personnes atteintes de cette maladie et pouvant expliquer cet excès. L'investigation est fondée sur un recueil progressif et hiérarchisé d'informations avec des points d'étape pour juger de la pertinence d'engager ou non de nouvelles investigations ou actions. La démarche par étapes vise à identifier les situations pour lesquelles une étude étiologique a le plus de chance d'être concluante.

2. MÉTHODE D'INVESTIGATION

Définition de cas, zone géographique et période d'étude

La zone géographique pour l'investigation a été définie comme les communes de signalement et des communes limitrophes créant une zone géographique contiguë de 6 communes. L'élargissement de la zone a été réalisé afin de limiter le biais de sélection induit quand une investigation porte uniquement sur les lieux de survenue des cas [7].

Le guide d'investigation précise qu'il est plus probable de retrouver un facteur environnemental à l'origine d'un regroupement de cas si la maladie étudiée concerne un même type de cancers ou des types de cancers dont il a été scientifiquement prouvé qu'ils ont la même cause [7]. Dans ce but, les investigations épidémiologiques se sont concentrées sur les hémopathies malignes puisque 4 des 6 cas du signalement concernaient ce type de cancer.

La tranche d'âges des moins de 18 ans (0-17 ans) a été retenue en cohérence avec les taux d'incidence de référence des hémopathies malignes (2014-2020) publiés par le RNCE¹.

Le signalement indiquait des diagnostics de cancers posés entre 2017 et 2018. La période de temps retenue était de 5 ans sur la période 2016-2020. Cette période comprenait les années de diagnostics des cancers et suivait la préconisation du guide d'investigation de privilégier des périodes de temps *a priori* de 5 ou 10 ans [7].

Ainsi, un cas a été défini comme toute personne âgée de moins de 18 ans (0-17 ans) au moment du diagnostic, résidant dans une des 6 communes de la zone d'étude et ayant présenté une hémopathie maligne, quel que soit son type histologique, dont le diagnostic a été établi entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020.

Traitement de données à caractère personnel

Cette investigation a été menée conformément aux dispositions de l'autorisation n° 341194v42 délivrée le 16 mai 2011 par la Commission nationale de l'informatique et des libertés à Santé publique France (anciennement Institut de veille sanitaire - InVS) afin de mener en urgence les investigations épidémiologiques nécessaires pour prévenir ou maîtriser un phénomène épidémique. L'accord oral des familles de participer à l'investigation a été obtenu par Santé publique France. Un courrier d'information sur les conditions de conservation et de traitement des données collectées dans le cadre de l'investigation et de leurs droits leur a été adressé.

Recensement des cas d'hémopathies malignes

Le recensement exhaustif des cas d'hémopathies malignes pour le périmètre et la période d'étude a été réalisé en lien avec les services d'oncologie pédiatrique des CHU couvrant la zone géographique et le RNCE. Une actualisation finale a été réalisée en mars 2025.

Les adresses de domicile des enfants malades, nécessaires pour l'état des lieux environnemental, ont été obtenues auprès de leurs parents.

Évaluation statistique de l'agrégat signalé

La vérification de l'existence d'une sur-incidence a été réalisée à partir de l'incidence estimée de la maladie dans la population française chez les enfants âgés de moins de 18 ans et au moyen de deux indicateurs [7] :

- le rapport standardisé d'incidence, souvent désigné par son acronyme anglais SIR pour *Standardized Incidence Ratio*, assorti d'un intervalle de confiance à 95 %. Le SIR est le rapport entre le nombre de cas observés dans cette population et le nombre de cas attendus dans cette population si la fréquence de la maladie était la même, à chaque âge, que dans une population prise en référence (la population française hexagonale a été prise comme référence). Un SIR supérieur à 1 et dont la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est strictement supérieur à 1 indique une sur-incidence ;
- le nombre attendu d'agrégats en France comportant le même nombre de cas d'hémopathies malignes chez les enfants de moins de 18 ans sur la même période d'étude (5 ans) et sur une taille de population équivalente.

Les données démographiques provenaient de l'Institut national de la statistique et des études économiques (année 2019).

Le taux d'incidence d'hémopathies malignes chez les enfants âgés de moins de 18 ans en France, utilisé comme référence pour le calcul des indicateurs ci-dessus, a été calculé à partir des travaux du RNCE¹.

Description des caractéristiques des enfants

Les éléments de validation des maladies des enfants (diagnostic précis, âge au diagnostic, antécédents médicaux) ont été vérifiés auprès des onco-pédiatres des CHU et du RNCE.

État des lieux environnemental

Un état des lieux environnemental de la zone d'étude a été mené par l'ARS Pays de la Loire. L'objectif de cet état des lieux était de vérifier s'il existait des expositions environnementales particulières connues sur la zone d'étude et susceptibles d'être mises en lien avec la survenue d'hémopathies malignes pédiatriques. La liste d'expositions à explorer s'est basée sur les facteurs de risques avérés ou suspectés des cancers pédiatriques.

Ce travail s'est appuyé sur une analyse des bases de données existantes sur les expositions aux rayonnements ionisants, aux champs électromagnétiques, aux pesticides, aux polluants émis par les activités humaines (industrie, trafic automobile) et sur la qualité de l'eau distribuée. Un travail de cartographie géographique a été réalisé à partir des adresses de domicile des cas au moment de leur diagnostic. Un seuil à 500 mètres a été retenu pour l'occupation des sols et les sites industriels [8]. La proximité avec les lignes de transport d'électricité et les postes de transformation a été évaluée au seuil de 50 mètres [9, 10].

Les sources de données utilisées comprenaient :

- Base de données de la Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement Pays de la Loire et Areva pour la cartographie des zones de radioactivité ;
- Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire pour l'exposition au radon ;
- Données sur la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, ARS Pays de la Loire ;
- Base de données de surveillance de la qualité de l'air extérieur réalisée par Air Pays de la Loire ;
- Réseau de transport d'électricité pour le recensement des lignes à très haute tension ;
- Inventaire BASEMIS des émissions des polluants atmosphériques principaux tous secteurs d'activité confondus en Pays de la Loire par établissement public de coopération intercommunale;
- Données S3IC des installations classées pour la protection de l'environnement recensant les activités industrielles actuelles ou passées ;
- Base de données BASIAS pour le recensement des sites ayant accueilli historiquement des activités industrielles ou de services susceptibles d'avoir pollué les sols et eaux souterraines ;
- Base de données BASOL pour le recensement des sites et sols pollués ou potentiellement pollués appelant une action des pouvoirs publics à titre curatif ou préventif ;
- Base de données du département concerné pour le trafic routier – carte routière de l'Institut national de l'information géographique et forestière ;
- Base de données Agreste Recensement agricole de la Direction régionale de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt ;
- Base de données de l'Institut national de l'information géographique et forestière – Registre parcellaire graphique servant de référence à l'instruction des aides de la politique agricole commune (2015 et 2019).

Une synthèse des travaux de l'ARS est présentée dans ce rapport dans la partie ci-dessous.

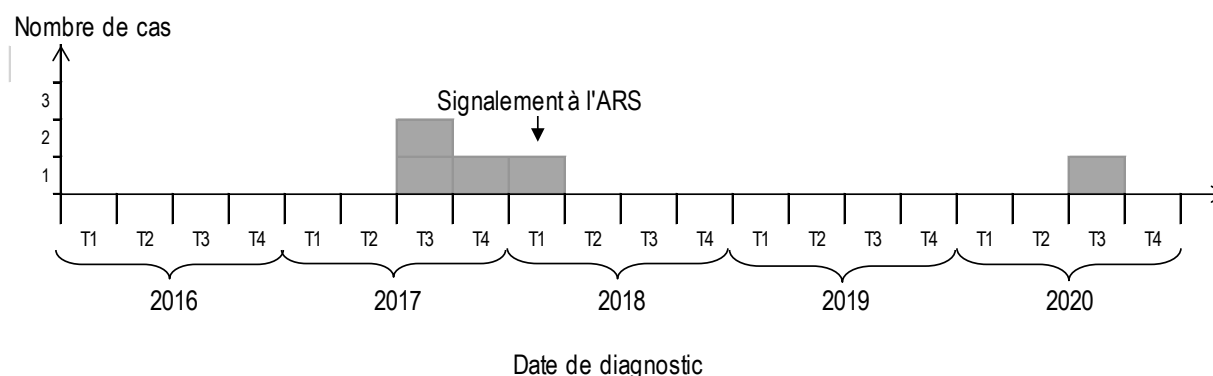
3. RÉSULTATS

Description des cas d'hémopathies malignes chez des enfants de moins de 18 ans identifiés sur la zone d'étude

Au total, 5 enfants répondant à la définition de cas ont été identifiés. Quatre d'entre eux figuraient dans le signalement du CHU. Les 2 autres enfants du signalement n'ont pas été diagnostiqués avec une hémopathie maligne et ont été exclus. Un autre enfant avec un diagnostic d'hémopathie maligne posé après le signalement et dans la période de temps définie a été compris dans l'investigation.

Les hémopathies malignes diagnostiquées étaient des leucémies aiguës lymphoblastiques pour 4 enfants et un lymphome de Hodgkin pour 1 enfant. Les cas concernaient 3 jeunes enfants et 2 adolescents, 3 filles et 2 garçons. Quatre des cinq enfants ont reçu leur diagnostic pendant la période 2017-2018 (figure 1). Les enfants étaient guéris ou en cours de rémission⁴. Aucun antécédent médical n'a été rapporté chez les enfants et leurs parents respectifs par les onco-pédiatres des CHU. Au moment de la finalisation de ce rapport en 2025, aucun nouveau cas n'a été diagnostiqué sur la zone d'étude depuis le 3^e trimestre de 2020.

Figure 1 : Distribution temporelle des cas d'hémopathies malignes selon le trimestre de l'année de diagnostic, enfants âgés de 0-17 ans, zone d'étude, Pays de la Loire, 2016 à 2020



Évaluation statistique de l'agrégat

La survenue de 5 cas d'hémopathies malignes sur une période de 5 ans (2016 à 2020 compris) sur la zone d'étude constituait une sur-incidence, c'est-à-dire que le nombre d'hémopathies malignes chez les enfants de moins de 18 ans observé était significativement supérieur au nombre attendu dans cette population au cours de la période concernée (tableau 1). Cependant les effectifs étaient faibles et on constatait une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % qui était proche de la valeur 1,0.

En France, l'incidence standardisée des hémopathies malignes est estimée à 66,7 cas pour 1 000 000 enfants de moins de 18 ans¹. Compte tenu de cette fréquence de la maladie, trente-cinq territoires parmi les 3 536 de la taille de la zone d'étude sont susceptibles de présenter en France 5 cas d'hémopathies malignes par le seul fait du hasard sur une période de 5 ans (tableau 1).

⁴ Rémission : Diminution ou disparition des signes d'une maladie. Dans le cas du cancer, on parle de rémission dès lors que toute trace du cancer a disparu. Au bout d'un certain délai, la rémission devient guérison (source : <https://www.cancer.fr/glossaire/remission>)

Tableau 1 : Évaluation de l'excès de cas d'hémopathies malignes sur la zone d'étude, enfants âgés de 0-17 ans, Pays de la Loire, 2016 à 2020

	Zone d'étude
<u>Rapport standardisé d'incidence (SIR)</u>	
Nombre d'enfants en 2019 (< 18 ans)	4 084
Nombre de personnes-années (sur 5 ans)	20 420
Nombre de cas	5
Nombre de cas attendus	1,4
SIR avec intervalle de confiance à 95 %	3,7 [1,2-8,6]
<u>Nombre attendu d'agrégats ailleurs en France</u>	
Nombre attendu de clusters avec ce nombre de cas	35
sur une zone de même taille du fait du hasard, en France	
Probabilité d'observer 5 cas en 5 ans sur notre zone d'étude	1/100

État des lieux environnemental

Ci-après est partagée la synthèse de l'état des lieux environnemental réalisé par l'ARS Pays de la Loire.

Rayonnements ionisants

Les communes étudiées étant localisées à plus de 50 kilomètres d'une centrale nucléaire, l'hypothèse d'une exposition à des rejets gazeux radioactifs a été écartée. Le périmètre d'étude n'appartenait pas aux zones cartographiées comme présentant une radioactivité supérieure à la radioactivité naturelle en raison de l'emploi historique de stériles miniers uranifères. Compte tenu du classement des communes en catégorie 1, zones à potentiel faible d'exhalation du radon, la plausibilité d'une exposition significative au radon n'a pas été retenue. Au regard de la conformité de la qualité des eaux destinées à la consommation humaine, l'hypothèse d'une exposition hydrique aux rayonnements ionisants a été écartée.

Champs électromagnétiques d'extrêmement basses fréquences

Aucun domicile n'était situé à moins de 50 mètres d'une ligne à haute ou très haute tension, ainsi cette hypothèse a été écartée.

Polluants atmosphériques

En termes d'exposition au trafic routier, aucun domicile des 5 enfants ne se trouvait à moins de 500 mètres d'une autoroute.

Les modélisations réalisées par Air Pays de la Loire dans le cadre de la surveillance des polluants atmosphériques réglementés concernant la zone d'étude pour les années 2017 et 2018 ne montraient pas de dépassement des valeurs réglementaires (il n'existait pas de données de mesures ni de données modélisées dans la zone d'étude avant 2017). La liste de polluants atmosphériques surveillés comprenait les particules fines (PM₁₀, PM_{2,5}), le benzène, le dioxyde d'azote et l'ozone.

Autres polluants émis par les activités humaines

L'analyse cartographique réalisée à l'aide de la base de données BASOL a permis de montrer qu'aucun domicile des 5 enfants ne se trouvait à moins de 500 mètres d'un site ou sol pollué ou potentiellement pollué appelant une action des pouvoirs publics à titre curatif ou préventif.

Les domiciles de 3 enfants se trouvaient à moins de 500 mètres d'un site ayant accueilli historiquement des activités industrielles ou de services susceptibles d'avoir pollué les sols et eaux souterraines (sites répertoriés dans la base de données BASIAS). Ces 3 domiciles se trouvaient dans 3 communes différentes :

- Pour un domicile, il s'agissait d'un ancien garage et station-service à moins de 400 mètres de distance.
- Pour le deuxième, il s'agissait d'un garage (carrosserie et peinture) /station-service en activité qui se trouvait à moins de 400 mètres du domicile et à environ 10 kilomètres de distance du premier garage.
- Le troisième domicile se trouvait en milieu urbain à proximité de multiples sites identifiés. Le garage ou station-service le plus proche se trouvait à moins de 400 mètres du domicile et à une distance d'environ 8 kilomètres et 5 kilomètres respectivement de chacun des garages les plus proches du premier et deuxième domicile. Le dépôt de liquide inflammable le plus proche se trouvait à moins de 400 mètres.

Ainsi, les domiciles de 3 des 5 enfants se trouvaient à moins de 500 mètres d'un garage ou station-service, soit en activité soit ancien.

Produits phytosanitaires (pesticides)

Le périmètre d'étude était globalement rural. L'orientation des exploitations agricoles était principalement la polyculture et le polyélevage.

La culture de vergers était présente sur 2 des 6 communes : une commune avec 3 enfants résidents et une commune limitrophe de la précédente avec aucun enfant résident.

Deux domiciles sur une commune se situaient à moins de 500 mètres d'un verger, le plus proche à une distance de moins de 100 mètres et le deuxième à plus de 450 mètres. Les 3 autres domiciles se trouvaient à des distances allant de 600 mètres à 3,5 kilomètres.

4. DISCUSSION

À la suite du signalement en 2018 par un onco-pédiatre de CHU de plusieurs cas de cancers chez des enfants de moins de 18 ans survenus entre 2017 et 2018 sur un secteur rural de la région, l'ARS des Pays de la Loire a saisi Santé publique France pour investiguer cette suspicion de regroupement spatio-temporel.

Un regroupement spatio-temporel de pathologies non infectieuses, quelle que soit sa typologie, peut s'expliquer par une distribution aléatoire des maladies, la répartition des malades n'étant pas nécessairement homogène sur une zone géographique et une période donnée, ou être la conséquence de l'exposition à un facteur de risque commun à la plupart des malades. Plusieurs décennies d'expériences internationales montrent que ces investigations sont très rarement conclusives, soit parce que le regroupement est dû au hasard (donc sans facteur causal commun), soit parce que l'identification du facteur causal reste hors de portée des moyens scientifiques disponibles à une échelle locale. Des investigations locales sont alors réalisées, selon une démarche similaire à celle des autres pays, pour écarter en priorité un éventuel facteur de risque déjà documenté sur lequel on pourrait agir localement et pour ensuite répondre aux questionnements et préoccupations locales. De plus, parallèlement, il s'agit de savoir si la collectivité concernée par la suspicion de cluster est plus exposée que la population prise comme référence à un ou plusieurs facteurs de risque connus ou suspectés de la pathologie concernée.

Les cancers de l'enfant constituent un groupe de maladies peu fréquentes et d'origines mal connues. On estime que le processus de leur développement est plurifactoriel et multi-étapes. L'expertise collective de l'Inserm de 2021 [6] a conclu que les facteurs de risque avérés des hémopathies malignes n'expliquent qu'une faible proportion des nouveaux cas diagnostiqués et que l'étiologie des hémopathies malignes reste donc en grande partie inconnue. De plus, les hypothèses sur les expositions directes des adultes ne sont pas directement transposables aux enfants pour lesquels il faut aussi prendre en compte l'exposition au cours de la grossesse et durant la période pré-conceptuelle (spermatogénèse pour le père et développement des ovocytes chez la grand-mère pour la mère). Le travail d'investigation est donc difficile et l'expérience montre qu'il est rare de mettre en évidence un ou des facteurs de risque communs aux enfants constituant un regroupement spatio-temporel [7].

Santé publique France Pays de la Loire, en lien avec l'ARS Pays de la Loire pour le volet environnemental, a réalisé l'investigation selon le guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses [7]. Elle a porté sur 5 cas d'hémopathies malignes diagnostiqués entre 2016 et 2020 chez des enfants âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic et résidant dans l'une des 6 communes de la zone d'étude. Il n'y avait pas de particularité observée sur la description clinique des enfants. Les âges des enfants au moment du diagnostic et les types d'hémopathies malignes diagnostiqués correspondaient à ce qui est décrit dans les données nationales du RNCE.

L'enquête a conclu à l'existence d'une sur-incidence d'enfants atteints d'hémopathies malignes dans les 6 communes entre 2016 et 2020 avec un SIR de 3,7 (IC à 95 % : 1,2-8,6). Néanmoins, cette sur-incidence doit être interprétée avec précaution car elle a été établie sur un faible nombre d'enfants malades et est ainsi considérée comme peu stable d'un point de vue statistique [7].

L'état des lieux environnemental réalisé par l'ARS Pays de la Loire ne révèle pas de caractéristique environnementale particulière au secteur étudié et qui pourrait constituer une hypothèse d'exposition commune à une majorité des 5 enfants malades.

Une exposition locale aux produits phytosanitaires en lien avec la culture de vergers a été évoquée au moment du signalement en 2018 par une des familles comme hypothèse de source environnementale à étudier. L'état des lieux environnemental a identifié de la présence de vergers

dans deux des 6 communes : dans l'une habitaient 3 enfants et dans la seconde, aucun enfant n'était domicilié. Toutefois, le travail de cartographie environnementale précis, mené à partir des adresses de domicile des enfants, a montré qu'uniquement 2 des 5 enfants habitaient à moins de 500 mètres d'un verger au moment du diagnostic. Ainsi cette hypothèse semble peu plausible comme explication de l'agrégat.

Une deuxième hypothèse environnementale évoquée lors de l'investigation initiale par l'ARS Pays de la Loire était la présence de garage/station-service sur le secteur. Le travail de cartographie environnementale a confirmé la présence d'un garage ou station de service, soit en activité soit ancien à moins de 500 mètres de distance des domiciles de 3 enfants. Il s'agissait de trois structures différentes avec au moins 5 kilomètres de distance entre elles. Certaines études ont retrouvé un risque plus élevé de développer une leucémie aiguë uniquement chez les enfants vivant à proximité immédiate (moins de 50 mètres) d'une station-service ou d'un garage [11-13]. Ceci n'est pas le cas dans cette investigation et ainsi cette hypothèse ne semble pas plausible comme explication de l'agrégat.

L'agrégat peut également être dû au hasard. En effet, compte tenu de la distribution statistique des cas de cancers de l'enfant dans le temps et dans l'espace, il est possible que le nombre de cas perçu comme anormal appartienne à cette distribution et reflète simplement un effet extrême de l'aléa [7]. Un calcul de probabilité montre qu'en France, sur une même période d'observation, 35 territoires parmi les 3 536 avec le même nombre d'enfants de moins de 18 ans que la zone d'étude pourraient présenter 5 cas d'hémopathies malignes, par le seul fait de la distribution aléatoire de ces maladies selon les années et les zones géographiques.

Enfin, une surveillance active mise en place dans les suites de l'investigation a montré une absence de nouveau cas diagnostiqué sur la zone d'étude depuis le 3^e trimestre de 2020. Ceci renforce l'hypothèse d'une fluctuation aléatoire de la répartition spatio-temporelle du nombre de cas.

La surveillance nationale coordonnée par le RNCE permettra de suivre désormais la situation épidémiologique. Plusieurs initiatives sont en cours pour renforcer cette surveillance nationale dont une étude de balayage spatio-temporel à partir des données du RNCE pour identifier d'éventuelles zones de sur-incidence de cancers pédiatriques spécifiques, et aussi une étude (ATLAS) impliquant Santé publique France et plusieurs partenaires, pour décrire la distribution spatiale à plusieurs échelles géographiques des cancers chez les personnes de 15 ans ou plus sur les zones couvertes par les registres. La même démarche méthodologique sera ensuite utilisée pour produire un atlas de l'incidence des cancers pédiatriques (0-14 ans) à partir des données du RNCE.

En conclusion, l'investigation menée par Santé publique France avec l'appui de l'ARS Pays de la Loire confirme la présence d'un agrégat d'hémopathies malignes chez des enfants de moins de 18 ans sur ce secteur rural de l'est des Pays de la Loire sur la période de 2016 à 2020. L'investigation n'a pas mis en évidence de facteur environnemental commun à la majorité des enfants malades et qui pourrait constituer une hypothèse d'exposition plausible comme explication de l'agrégat. Ainsi, l'hypothèse d'un regroupement aléatoire d'enfants malades paraît l'explication la plus probable.

L'expérience de 40 ans d'investigations pour des suspicions d'agrégats de cancers démontre que certains éléments doivent être réunis pour qu'une investigation puisse avoir une chance d'aboutir : au moins 10 cas d'une même maladie, un SIR à 4 ou plus et statistiquement significatif et l'existence d'une exposition partagée par un nombre suffisant de cas. Ces conditions ne sont pas réunies pour cette investigation. Au regard de ces éléments, et en cohérence avec le guide d'investigation des agrégats spatio-temporels [7], Santé publique France ne préconise pas de poursuivre l'investigation épidémiologique par une étude à visée étiologique, ni la réalisation d'analyses environnementales supplémentaires.

Une restitution des travaux menés dans le cadre de cette investigation auprès des parties prenantes (familles d'enfants malades, onco-pédiatres des CHU, infirmière libérale à l'origine du signalement,

RNCE, maires et sous-préfet) a été assurée par Santé publique France et l'ARS des Pays de la Loire.

Afin de contribuer à l'amélioration des connaissances des causes des cancers de l'enfant, Santé publique France transmettra les conclusions de cette investigation à la Direction générale de la Santé et aux équipes impliquées dans la recherche des causes des cancers de l'enfant. Dans le prolongement de ce travail et pour progresser collectivement sur les étiologies possibles de cancers, les efforts des programmes de recherche sur les cancers doivent être soutenus et amplifiés via des programmes de recherche d'ampleur.

Références bibliographiques

- [1] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. American Cancer Society. 2005;103(7):11.
- [2] IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans - List of Classifications by cancer site [En ligne]. 2023. Disponible: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf; <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/publications-du-circ/classification-du-circ-par-localisations-cancereuses/#nbp15>
- [3] Schüz J, Erdmann F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. Arch Med Res. 2016;47(8):607-14.
- [4] Clavel J. Facteurs de risque environnementaux des cancers de l'enfant. Oncologie. 2016;18(11):579-82.
- [5] Clavel J, Lacour B. Connaissance sur les facteurs de risque des cancers pédiatriques et travaux de recherche. Suspicion d'un regroupement de cancers pédiatriques en Loire-Atlantique - Surveillance post-investigation. Point de situation au 5 octobre 2022. Point Epidemiologique Santé publique France; 2022. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/pays-de-la-loire/documents/bulletin-regional/2022/suspicion-d-un-regroupement-de-cancers-pediatriques-en-loire-atlantique.-point-au-5-octobre-2022>
- [6] Inserm. Pesticides et santé – Nouvelles données (2021) [En ligne]. 2021. Disponible: <https://www.inserm.fr/expertise-collective/pesticides-et-sante-nouvelles-donnees-2021/>
- [7] Guide méthodologique pour l'évaluation des agrégats spatio-temporels de maladies non-infectieuses. Saint-Maurice : Santé publique France; 2023. 93 p. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/guide-methodologique-pour-l-evaluation-des-agregats-spatio-temporels-de-maladies-non-infectieuses>
- [8] Spycher BD, Feller M, Rösli M, Ammann RA, Diezi M, Egger M, *et al.* Childhood cancer and residential exposure to highways: a nationwide cohort study. Eur J Epidemiol. 2015;30(12):1263-75.
- [9] Sermage-Faure C, Demoury C, Rudant J, Goujon-Bellec S, Guyot-Goubin A, Deschamps F, *et al.* Childhood leukaemia close to high-voltage power lines--the Geocap study, 2002-2007. Br J Cancer. 2013;108(9):1899-906.
- [10] Bédja M, Magne I, Souques M, Lambrozo J, Le Brusquet L, Fleury G, *et al.* Methodology of a study on the French population exposure to 50 Hz magnetic fields. Radiat Prot Dosimetry. 2010;142(2-4):146-52.
- [11] Malavolti M, Malagoli C, Filippini T, Wise LA, Bellelli A, Palazzi G, *et al.* Residential proximity to petrol stations and risk of childhood leukemia. Eur J Epidemiol. 2023;38(7):771-82.
- [12] Infante PF. Residential Proximity to Gasoline Stations and Risk of Childhood Leukemia. American Journal of Epidemiology. 2017;185(1):1-4.
- [13] Brosselin P, Rudant J, Orsi L, Leverger G, Baruchel A, Bertrand Y, *et al.* Acute childhood leukaemia and residence next to petrol stations and automotive repair garages: the ESCALE study (SFCE). Occup Environ Med. 2009;66(9):598-606.