

**DOSSIER
PEDAGOGIQUE**

REGROUPEMENT DE CANCERS PEDIATRIQUES DANS PLUSIEURS COMMUNES DE LOIRE ATLANTIQUE

Septembre 2020

Contacts presse

Santé publique France - presse@santepubliquefrance.fr

Vanessa Lemoine : 01 55 12 53 36 - Cynthia Bessarion : 01 71 80 15 66 - Stéphanie Champion : 01 41 79 67 48



Table des matières

EN BREF / INVESTIGATION DES CANCERS PEDIATRIQUES EN LOIRE ATLANTIQUE	3
UNE DEMARCHE TRANSPARENTE	6
LES CANCERS PEDIATRIQUES.....	6
L'incidence des cancers pédiatriques.....	6
Des connaissances incomplètes sur leurs causes.....	7
Comment s'organise la surveillance : le rôle des registres	Erreur ! Signet non défini.
Un travail important de recueil des données.....	7
LES AGREGATS SPATIO-TEMPORELS DE MALADES OU CLUSTERS	9
Le signalement de suspicion de cluster.....	9
L'investigation d'un cluster : une démarche standardisée	9
Evaluation des agrégats : éclairage de Christophe Bonaldi.....	10
L'étude épidémiologique reste essentielle	11
LA REPONSE A LA SAISINE	12
Une enquête de contexte social.....	12
Une évaluation d'incidence.....	13
Une étude épidémiologique.....	13
DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES CANCERS PEDIATRIQUES EN LOIRE ATLANTIQUE ENTRE 2005 ET 2018.....	16
UN BESOIN DE RECHERCHE	17
L'effet cocktail	17
Une étude de biosurveillance serait-elle utile dans le cadre d'un cluster ?	17
L'ENGAGEMENT DE SANTE PUBLIQUE FRANCE EN SANTE ENVIRONNEMENT	19
Des études pour améliorer les connaissances sur les pesticides et polluants.....	19
Une information pour tous pour réduire les expositions.....	19

EN BREF / INVESTIGATION DES CANCERS PEDIATRIQUES EN LOIRE ATLANTIQUE

L'Agence Régionale de Santé (ARS) Pays de la Loire a reçu le 25 février 2019 un signalement de la part d'un particulier, concernant trois cas de cancers pédiatriques, dont 2 leucémies aiguës, sur le secteur de Sainte-Pazanne (44).

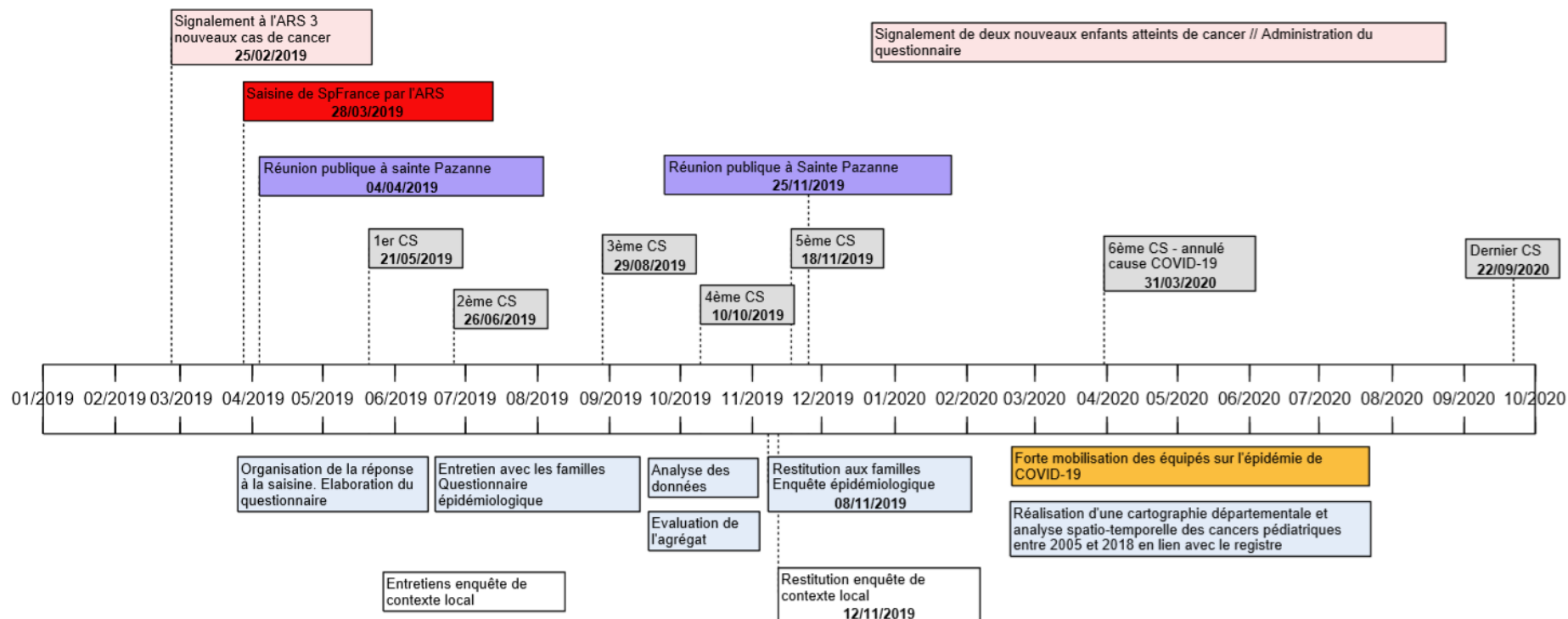
Celui-ci faisait suite à un signalement en avril 2017 de six cancers pédiatriques sur le même secteur, dont 4 cas de leucémies aiguës, qui avait alors fait l'objet d'une investigation non concluante.

Bien que 90% des leucémies infantiles aiguës soient aujourd'hui reconnues par la communauté scientifique internationale sans cause connue et que les facteurs de risque liés aux cancers puissent être multiples, l'ARS a saisi Santé publique France le 28/03/2019 pour mener l'investigation épidémiologique du signalement. Son objectif est d'identifier si cette suspicion de regroupement reflète une sur incidence significative et, le cas échéant, s'il est possible d'identifier une exposition commune et inhabituelle des cas à une ou plusieurs causes connues de ces maladies.

2019		
LES ENQUETES MENEES	LES CONCLUSIONS	LES RECOMMANDATIONS
<p><u>Etude épidémiologique</u></p> <p>⇒ Identifier une exposition commune et inhabituelle des enfants à une ou des causes de la maladie</p> <p><u>Evaluation d'incidence</u></p> <p>⇒ Vérifier si le taux de cancers est supérieur à ce que l'on observe en moyenne en France</p> <p><u>Enquête de contexte social</u></p> <p>⇒ Comprendre les attentes et les préoccupations locales.</p>	<p>⇒ Un nombre plus élevé qu'attendu de cancers pédiatriques entre janvier 2015 et mars 2019 dans la zone géographique d'étude comprenant 7 communes (Sainte-Pazanne, Port-Saint-Père, Saint-Mars-de-Coutais, Machecoul-Saint-Même, Villeneuve-en-Retz, St-Hilaire-de-Chaléons et Rouans) relativement à l'incidence observée au niveau national</p> <p>⇒ Pas d'exposition commune identifiée</p> <p><u>En l'absence d'hypothèse causale :</u></p> <p>⇒ Pas de nouveaux prélèvements environnementaux préconisés</p> <p>⇒ Le signal conforte la pertinence des travaux de Santé publique France portant sur une meilleure connaissance du lien entre les expositions environnementales et l'apparition des cancers pédiatriques, en particulier dans les zones agricoles</p>	<p>⇒ Surveillance active de la fréquence des cancers pédiatriques sur la zone géographique menée par Santé publique France en collaboration avec les CHU d'Angers et de Nantes.</p> <p>⇒ Réalisation d'une cartographie des cas de cancers pédiatriques en Loire-Atlantique en collaboration avec le registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée.</p> <p>⇒ Poursuivre et amplifier les projets de recherche menés par l'Inserm et l'INCa visant à identifier les causes environnementales des cancers pédiatriques et à renseigner l'impact sanitaire des co-expositions</p>

2020	
L'ANALYSE MENE	CONCLUSION
<p><u>Etude de la distribution géographique et temporelle des cancers pédiatriques au niveau du département</u></p> <p>⇒ Etablir une cartographie de la répartition des cancers pédiatriques au sein du département pour mieux mettre en perspective la situation de Sainte-Pazanne</p> <p>⇒ Identifier sur le département de Loire-Atlantique l'existence de zones présentant une concentration de cancers pédiatriques et tester si cette agrégation est significative (<i>cluster</i>).</p>	<p>⇒ La répartition des cancers pédiatriques sur l'ensemble du département ne montre pas d'hétérogénéité du risque de cancers pédiatriques.</p> <p>⇒ L'analyse géographique de la répartition des cancers sur 3 périodes de temps distinctes n'a pas mis en évidence des territoires présentant une incidence élevée qui persistait dans le temps</p> <p>⇒ L'analyse n'a pas mis en évidence d'agrégat significatif de cancers pédiatriques dans le département entre 2005 et 2018.</p>

Chronologie des investigations



UNE DEMARCHE TRANSPARENTE

Dès le début des travaux, l'ARS et Santé publique France ont pris l'initiative de mettre en place un comité de suivi dans l'objectif d'avoir **un espace d'échange et d'information avec chacun. Il rassemble l'ensemble des parties-prenantes** : membres de l'équipe projet élargi chargée de l'investigation, Collectif de parents « Stop aux Cancers de nos Enfants », association des riverains de l'ancien site Leduc ASL/Compagnons du bois, préfecture (secrétariat général), DREAL, élus (maires et députés), professionnels de santé (médecin hospitalier, médecins généralistes, infirmières, etc.), Registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée écoles (responsable santé scolaire, rectorat, Uradel - enseignement privé), PMI.

Ce comité est présidé par le Professeur Jacques Dubin, oncologue, chirurgien maxillo-facial et ORL, qui a notamment exercé au CHU Angers. Ancien président du conseil départemental de l'ordre des médecins, il a participé à l'espace régional d'éthique. Il est aussi membre du CA de la ligue contre le cancer 49 et membre de la commission des usagers de la CRSA.

Son rôle de président consiste à animer de façon impartiale le dialogue entre experts, autorités sanitaires et parties prenantes.

Le Comité de suivi s'est réuni régulièrement tout au long des investigations pour informer les parties prenantes de l'avancée des travaux, pour répondre aux questions que ces travaux peuvent susciter et pour débattre de propositions formulées par les différents membres.

LES CANCERS PEDIATRIQUES

L'incidence des cancers pédiatriques

La France dispose d'un dispositif unique de surveillance épidémiologique des cancers pédiatriques, le Registre National des cancers de l'Enfant (RNCE) (cf encadré) qui permet de fournir des données de qualité et exhaustives concernant l'épidémiologie de ces pathologies et de réaliser des travaux de recherche sur leurs causes.

En France métropolitaine, chaque année, selon ce registre, 1770 nouveaux cas de cancers pédiatriques sont dénombrés chez des enfants âgés de 0 à 14 ans.

Entre 2000 et 2014, le nombre de nouveaux cas des cancers pédiatriques en France est stable, la variation moyenne annuelle du taux d'incidence étant estimée à - 0,1 %

En parallèle, nous observons davantage de signalements qui sont interprétés comme des regroupements. Nous notons que ces signalements, qui émanaient auparavant principalement des professionnels de santé, impliquent désormais de plus en plus la population.

Des connaissances incomplètes sur leurs causes

D'une manière générale, **les causes des cancers d'enfants** sont aujourd'hui encore très mal connues et les scientifiques disposent essentiellement d'hypothèses génétiques, environnementales ou immuno-infectieuses. En l'état actuel des connaissances, les causes de plusieurs cancers pédiatriques apparaissent comme étant plurifactorielles.

Le Registre National des Cancers de l'Enfant a réalisé en 2016 une revue de la littérature sur les facteurs de risque de cancers de l'enfant (Clavel, 2016). Cette revue montre que les facteurs de risque bien établis pour les enfants sont les radiations ionisantes à forte dose, certains facteurs iatrogènes (radiothérapie, traitements alkylants et antitopoisomérase II, traitements immunosuppresseurs) et le virus d'Epstein-Barr dans un contexte de déficit immunitaire inné ou acquis.

Cette revue de la littérature montre par ailleurs que des facteurs environnementaux sont également suspectés. Des études supplémentaires sont toutefois nécessaires pour confirmer le lien entre ces facteurs et les cancers de l'enfant. Il s'agit en particulier des radiations ionisantes à faible dose, des expositions liées au trafic routier, des champs magnétiques à extrêmement basse fréquence, des pesticides et des infections banales dans le cadre de l'hypothèse hygiéniste^[1].

Comment s'organise la surveillance : le rôle des registres

En France, la surveillance des cancers de l'enfant et l'adolescent est assurée par le Registre National des Cancers de l'Enfant (RNCE) qui recense tous les cas de cancers des enfants de moins de 15 ans en France métropolitaine, depuis 1990 pour les hémopathies malignes et depuis 2000 pour les tumeurs solides. Depuis 2011, il a été étendu aux résidents des départements d'outre-mer (Martinique, Guadeloupe, Guyane, Réunion) et aux adolescents de moins de 18 ans.

Un registre est défini comme **un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique**, par une équipe ayant des compétences appropriées.

La surveillance a été mise en place notamment dans le contexte d'investigations de regroupements de cas de cancers pédiatriques : leucémies autour de la Hague pour le début du registre des hémopathies de l'enfant (1990), et cancers chez des élèves de l'école Franklin-Roosevelt à Vincennes pour le début du registre des cancers solides de l'enfant (2000). Ces deux registres ont fusionné en un seul (Registre National des Cancers de l'Enfant ou RNCE) et ont permis d'obtenir des données de qualité et exhaustives sur le sujet, en réponse aux interrogations soulevées. Ils permettent aussi de faire des recherches pour améliorer les connaissances sur ces cancers, car elles peuvent se faire sur de plus grands nombres, à l'échelle nationale.

Un travail important de recueil des données

La collecte des informations par un registre est **un travail long et difficile qui s'appuie sur différentes sources** (services cliniques, laboratoires, départements d'information médicale, laboratoire

^[1] J. Clavel, Oncologie, 2016

d'anatomie pathologie...). C'est ce qui fait leur force et leur apport essentiel à la surveillance et la connaissance d'une pathologie dans une population bien définie.

Pour obtenir des données de qualité et exhaustives tous les cas de cancer doivent être validés. Cela nécessite, entre autres, un travail spécifique d'enquête sur le terrain. Les enquêteurs sont amenés à se déplacer dans les hôpitaux. Les cliniciens oncologues leur permettent avec l'accord des familles d'accéder aux dossiers médicaux pour collecter des informations et effectuer des vérifications.

Ces vérifications peuvent être longues et expliquent pourquoi le registre publie les données avec deux ans de décalage. Aujourd'hui, ces données sont des références et sont indispensables pour suivre les évolutions de la fréquence et de la répartition des cancers en France.

LES AGREGATS SPATIO-TEMPORELS DE MALADES OU CLUSTERS

Un « agrégat spatio-temporel » de malades ou « cluster » en anglais, est un regroupement de personnes ayant une même maladie ou les mêmes symptômes dans une zone géographique et dans une période donnée et dont le nombre rapporté à sa population est inhabituellement élevé.

Un tel regroupement survenant au sein d'une collectivité peut avoir des causes variées, et possiblement imbriquées, d'origine génétique, environnementale, infectieuse, professionnelle ou encore liées au mode de vie. Si aucune cause n'est identifiée, ce regroupement peut être lié à une cause non connue ou au hasard qui ne peut pas être exclu, du fait de la distribution aléatoire des cas de maladie observés sur un territoire.

La mise en évidence d'un cluster soulève l'hypothèse, en santé publique, que ce regroupement de cas d'une même maladie est expliqué par leur **exposition commune et inhabituelle**, c'est-à-dire plus intense que celle des autres membres de leur groupe de population, à **une ou plusieurs causes connues** de la maladie. Autrement dit, que la sur incidence observée de la maladie est liée à une sur exposition des cas à une des causes de cette maladie.

Le signalement de suspicion de cluster

Tout événement de santé inhabituel ou toute exposition susceptible d'avoir un impact sur la santé de la population doit être en pratique signalé à l'ARS.

L'ARS reçoit les signalements, évalue les risques immédiats et peut déclencher une investigation, en lien avec Santé Publique France pour les cas complexes.

L'investigation d'un cluster : une démarche standardisée

Santé publique France, en s'appuyant sur la littérature et les guides internationaux a produit un guide méthodologique d'investigation des regroupements spatio-temporels de cas de maladie non infectieuse (cluster). Ce guide est disponible sur le site internet de l'agence. Une nouvelle édition de ce guide est en cours afin d'intégrer les dernières avancées en matière d'investigation de clusters. Le protocole de l'investigation prévoit la collecte d'informations sur les problèmes de santé ayant fait l'objet d'un signalement et sur l'environnement dans lequel il est survenu.

Le principe scientifique directeur de l'investigation d'un signalement de cluster réside dans la notion que, s'il y a regroupement « anormal » de personnes atteintes d'une même maladie, elles pourraient partager une exposition à une ou plusieurs cause(s) commune(s) **et que cette situation d'exposition ne soit pas retrouvée dans le reste de la population**. Dès lors, les objectifs épidémiologiques de la réponse à une suspicion de cluster sont de déterminer :

- s'il existe effectivement un excès statistique de maladies dans la population observée ;
- et, si cet excès existe, de déterminer s'il existe une ou plusieurs causes locales à ce regroupement de cas, autres que le hasard, sur la ou lesquelles il est possible d'agir.

Il existe plusieurs moyens pour évaluer un agrégat, chacun présentant des avantages et des limites.

Pour évaluer un risque en population, il est usuel d'avoir recours au calcul d'un rapport standardisé d'incidence (très couramment désigné par son acronyme anglais *SIR* pour Standardized Incidence Ratio) qui consiste à comparer le nombre de malades observé au nombre de malades attendu dans une population de référence.

$$SIR = \frac{\text{Nombre de malades observé dans la zone et sur la période d'étude}}{\text{Nombre de malades attendu dans la zone de référence sur la même période}}$$

La plupart des maladies ne se répartissent pas uniformément dans une population et un territoire et le nombre observé de malades est rarement égal au nombre attendu. Aussi l'interprétation du SIR consistera à évaluer si le nombre observé est suffisamment éloigné du nombre attendu pour en faire un événement statistiquement « anormal », basé sur une stratégie de test statistique.

L'évaluation d'une agrégation de maladie à partir d'un calcul de SIR est cependant très fragile et peu fiable en pratique. Les agrégations signalées concernent généralement des phénomènes de santé peu répandus en population générale avec très peu de cas de maladie observés et sur des territoires avec des petites tailles de population. En conséquence la valeur du SIR aura souvent tendance à être élevé non pas à cause du nombre de malades observés mais plutôt à cause d'un très faible nombre de cas attendus.

De plus, la limite de cette méthode d'évaluation réside dans le fait que le calcul est réalisé uniquement à partir de cas signalés dans un espace et un temps que l'on définit à partir de leur apparition, *a posteriori*. Cela induit un choix biaisé de la population soumise au risque éventuelle ce qui va encore une fois favoriser une valeur élevée pour le SIR. En absence d'information sur la distribution des malades en dehors de la zone de signalement, le test statistique du SIR reposera sur des hypothèses statistiques fortes mais invérifiables en pratique. Notamment, la valeur du SIR dépend du taux d'incidence de référence (national, régional, autres études...) ce qui peut conduire à des résultats très différents.

Malgré ces limites, un calcul de SIR reste souvent réalisé dans la pratique car nous ne disposons que de l'information sur la zone du signalement.

Le balayage spatio-temporel est une méthode développée par le professeur et biostatisticien Martin Kulldorff (Harvard Medical School, Brigham And Women's Hospital). Cette méthode s'affranchit de l'événement constitutif du cluster. Elle consiste à « scanner » ou « balayer » l'ensemble d'un territoire avec des fenêtres spatiales et/ou temporelle afin d'identifier une zone du territoire qui présente l'incidence la plus élevée. Une stratégie de test statistique est ensuite utilisée pour déterminer si l'incidence observée sur cette zone singulière est compatible avec l'incidence de la maladie observée sur le reste du territoire.

Cette méthode, qui est méthodologiquement plus rigoureuse que le calcul d'un SIR sur la zone de signalement nécessitera cependant de disposer de données exhaustives sur l'ensemble du territoire.

L'étude épidémiologique reste essentielle

Depuis plus de 30 ans, des agrégats de cancers d'enfants en milieu communautaire ont été observés en France comme à l'étranger, et **de nombreuses études et investigations ont été menées, sans apporter d'élément probant sur l'origine de ces agrégats.**

Néanmoins, les investigations locales sont réalisées, selon une démarche similaire à celle des autres pays, pour :

- **écarter l'existence d'une exposition commune et inhabituelle des cas à un facteur causal de la maladie** sur lequel on pourrait agir localement
- **répondre aux questionnements et préoccupations locales**, dans la mesure du possible.

LA REPONSE A LA SAISINE

Le 28 mars 2019, l'ARS Pays de la Loire a saisi Santé publique France pour mener une investigation dont l'objectif est d'identifier si cet agrégat reflète une sur incidence et le cas échéant, s'il est possible d'identifier un ou des facteurs d'exposition dans la population concernée, afin de proposer les mesures appropriées pour réduire ces expositions

Pour répondre à cette saisine, Santé publique France s'est appuyé sur le Registre des cancers de Loire Atlantique et de Vendée et un comité technique pluridisciplinaire. Suite à plusieurs réunions de travail, il a été décidé de lancer une étude épidémiologique et une enquête sociologique.

Au-delà de l'investigation épidémiologique, et sans attendre les résultats, Santé publique France a également porté appui à l'ARS pour définir les investigations environnementales conduites dans le cadre de la campagne de levée de doutes menée par l'ARS suite aux premières investigations qui avaient montré que 4 enfants malades avaient fréquenté la même école.

Une enquête de contexte local

L'enquête de contexte local sur les attentes et questionnements des acteurs locaux a été lancée en mai 2019 par Santé publique France. Elle est complémentaire des échanges se développant dans le comité de suivi et des informations fournies par ailleurs par les parties prenantes. **Elle a pour objectif d'identifier l'ensemble des craintes, des questionnements, des attentes, des savoirs locaux et des actions mises en place localement**, afin de fournir des éléments de réponse adaptés aux parties prenantes locales.

Ce type **d'enquête qualitative** ne vise pas à obtenir une représentativité statistique des points de vue mais cherche, en fonction du nombre et du choix des interlocuteurs, à saisir les positions des acteurs locaux impliqués sur différents points.

Une vingtaine d'entretiens individuels semi-directifs en face-à-face ou petits groupes (5 personnes au maximum) a permis de **rencontrer 30 personnes** : des responsables et membres d'associations locales et du collectif « Stop aux cancers de nos enfants », des parents d'enfants atteints d'un cancer, des élus locaux, des représentants du milieu scolaire, des professionnels de santé, des experts de la surveillance des cancers et des riverains des villes concernées.

Les entretiens font ressortir **un vécu des événements variable et des attentes différentes en fonction des personnes interrogées**.

- Le vécu s'exprime sur le registre de l'émotion : douleur des familles touchées par la maladie de leur enfant, inquiétude ou absence d'inquiétude dans la population, peur d'un traitement médiatique stigmatisant mais nécessaire pour faire bouger les lignes, solidarité et empathie envers les familles, espoir de comprendre l'incompréhensible. Ces émotions se cristallisent autour de tous les protagonistes : autorités sanitaires, élus locaux, médias...
- Les attentes mêlent rationalité et émotion. Elles sont nombreuses, variées et très concrètes avec un besoin d'actions visibles sur le terrain (mesure, enquête) pouvant apporter des réponses rapidement et écarter des risques. Les suggestions de pistes d'investigation (comme par exemple, la prise en compte des effets dits « cocktail », le recours à la biologie moléculaire et la biosurveillance, la recherche de facteurs génétiques de prédisposition) reflètent une volonté d'être pleinement associé aux enquêtes et révèlent l'émergence d'une

« épidémiologie profane ». Ils y expriment aussi leur doute sur la capacité à obtenir des résultats.

Par ailleurs, un besoin d'informations claires, accessibles et susceptibles d'être relayées par les maires et les médecins a été formulé.

D'autres personnes enfin ne se posent pas de question et ne souhaitent pas alimenter un « climat de psychose » local.

Une évaluation d'incidence

Cette étude réalisée avec l'appui du Registre des cancers de Loire Atlantique et de Vendée a pour objectif de **vérifier s'il existe une sur-incidence de cancers pédiatriques dans la zone d'étude par rapport à la moyenne nationale**. L'évaluation de l'agrégat est réalisée par le calcul d'un risque en population (SIR) qui consiste à comparer ici le nombre de cancers observés au nombre de cancers attendus dans une population de référence.

L'analyse a ainsi permis de valider le fait que le nombre de cancers pédiatriques sur le secteur des 7 communes sur la période 2015-2019 est plus important que le nombre attendu si l'on considérait le taux moyen de l'incidence de ces pathologies en France.

Une étude épidémiologique

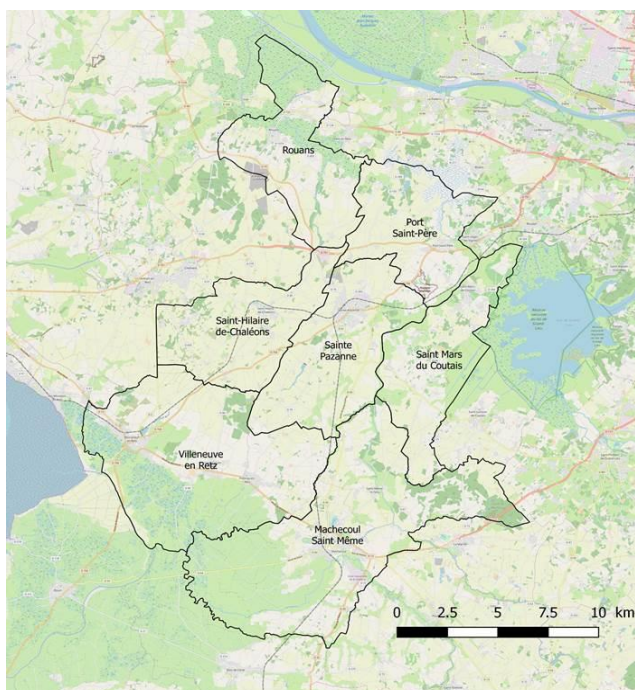
L'étude épidémiologique est **une étude descriptive qui a pour objectif d'identifier une exposition commune et inhabituelle à une cause établie ou fortement suspectée de la maladie** et pouvant expliquer l'excès de cancers de l'enfant signalés. Elle comprend plusieurs étapes indispensables (qui ont été menées d'avril à novembre 2019) : la définition d'un périmètre qui ne pourra pas évoluer au cours de l'investigation, l'élaboration d'un questionnaire dédié et spécifique, une analyse détaillée des réponses et des expositions environnementales, les résultats et les recommandations.

- **Première étape : définir le périmètre**

Le périmètre de l'étude tient compte de 3 paramètres : la période, la zone géographique et les diagnostics pris en compte dans l'étude.

Il sert à **définir les contours de l'étude** avant sa réalisation. Une fois fixé, il ne pourra plus évoluer au risque de fausser les résultats.

Dans le cas présent, le périmètre défini comprend **les cancers pédiatriques** de toute nature identifiés **entre janvier 2015 et mars 2019**. La zone géographique d'étude comprend **7 communes** : Sainte-Pazanne, Port-Saint-Père, Saint-Mars-de-Coutais, Machecoul-Saint-Même, Villeneuve-en-Retz, St-Hilaire-de-Chaléons et la commune de Rouans qui est à proximité de Sainte-Pazanne.



Seuls les enfants diagnostiqués (et certifiés par les registres) entre janvier 2015 et mars 2019 ont donc été pris en compte. Les registres ont recherché activement tous les cas dans le périmètre défini. Depuis le début des investigations, de nouveaux cas de cancers ont été signalés par le Collectif. Tous n'entrent pas dans le périmètre précédemment défini pour l'étude épidémiologique.

Parmi les signalements, 13 familles étaient au moment de l'investigation dans le périmètre de l'étude épidémiologique.

- **2^{ème} étape : élaborer et administrer le questionnaire épidémiologique**

Le questionnaire à destination des familles a été élaboré à partir de l'étude de la littérature scientifique et après un état des lieux de l'environnement local avec des visites sur place et un partage des connaissances locales par des parties prenantes. Une démarche de concertation avec le collectif de parents a été entreprise.

Ce questionnaire permet le recueil d'informations relatives à :

- **l'enfant** : éléments liés au diagnostic, à la maladie et sa prise en charge, antécédents médicaux familiaux et personnels, informations relatives aux lieux de résidence principale, secondaire et lieux de vacances, mode de garde et scolarité, loisirs, habitudes alimentaires...
- **la mère** avant, pendant la grossesse et pendant l'allaitement si la personne est concernée ainsi qu'**au père** : antécédents médicaux personnels, facteurs environnementaux, facteurs médicaux, habitudes de vie...

Il a été adressé par courrier aux familles en amont des rendez-vous en face à face qui se sont déroulés entre le 9 juillet et 19 septembre 2019, afin qu'elles puissent se l'approprier.

L'objectif du questionnaire est d'identifier le cas échéant un ou plusieurs facteurs de risque qui serait commun aux enfants malades. Par définition, l'investigation vise donc à identifier des spécificités du secteur de Sainte-Pazanne et n'est donc pas centrée sur des produits de consommation courants disponibles sur le marché national.

- **3^{ème} étape : analyser les données**

En lien avec l'ARS, **une analyse de cartographie a été réalisée pour certaines expositions environnementales à risque vis à vis des cancers pédiatriques et repérées sur le secteur** (champs cultivés, lignes à haute tension, axes routiers, station d'essence).

La totalité des variables des questionnaires a été saisie dans une base de données sécurisée. Santé publique France a procédé à leur analyse.

L'analyse a été terminée début novembre. Un temps de restitution et d'échanges a été organisé le 8 novembre avec les familles concernées.

- **4^{ème} étape : produire les résultats et les recommandations**

L'investigation a mis en évidence certaines caractéristiques qui sont communes aux enfants. Néanmoins, **elle n'a pas mis en évidence d'exposition à un facteur de risque documenté spécifique à ce secteur géographique et susceptible d'expliquer le regroupement de cancers.**

Il peut y avoir des facteurs de risque individuels mais aucun ne peut expliquer ce regroupement. Cependant, on ne peut pas exclure qu'une partie des cas de cancers soient, comme partout ailleurs, en lien avec des facteurs de risque environnementaux.

Santé publique France conclut à un regroupement spatio-temporel sans cause commune identifiée.

Conformément au guide méthodologique d'investigation des clusters, du fait de l'absence d'hypothèse permettant d'établir clairement un ou plusieurs facteurs de risque commun, Santé publique France ne propose pas d'investigation environnementale complémentaire aux investigations menées dans le cadre de la campagne de levée de doute.

Santé publique France a préconisé de mettre en place **une surveillance active en collaboration avec le CHU de Nantes et le CHU d'Angers de tout nouveau cas de cancer pédiatrique diagnostiqué sur la zone géographique de l'étude et de conduire une enquête sur les expositions des enfants concernés auprès de ces familles.** La mise en place de cette surveillance a fait l'objet d'un protocole partagé avec les CHU. La cellule régionale de Santé publique France a institué un échange trimestriel avec les équipes des deux services d'onco-pédiatrie de Nantes et d'Angers afin de s'assurer qu'il n'y ait aucun oubli de signalement.

A noter que les parents d'enfants touchés par un cancer peuvent être à l'initiative d'un signalement. Chaque signalement est alors immédiatement suivi d'une prise de contact avec le centre hospitalier en charge du suivi de l'enfant pour une confirmation du diagnostic, d'une information du registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée.

DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DES CANCERS PEDIATRIQUES EN LOIRE ATLANTIQUE ENTRE 2005 ET 2018

Pour répondre aux attentes formulées lors des comités de suivi, Santé publique France a réalisé en lien avec le registre de Loire Atlantique et de Vendée une analyse de la **répartition géographique des cancers pédiatriques dans le département de la Loire Atlantique** entre 2005 et 2018 au niveau communal et cantonal. Son objectif est de pouvoir comparer ce qui est observé sur le secteur de Sainte-Pazanne avec le reste du département.

Entre 2005 et 2018, 571 enfants ont été diagnostiqués d'un cancer sur tout le territoire de la Loire-Atlantique. L'observation au niveau communal comme cantonal montre que **la répartition des cancers pédiatriques sur l'ensemble du département est hétérogène. Et le calcul du risque en population (SIR) n'identifie pas de commune ou de canton présentant une concentration de cancers pédiatriques statistiquement en excès par rapport au reste du département.**

Le calcul du risque en population est un exercice difficile et son interprétation est délicate surtout avec des effectifs limités. Le premier calcul fait en novembre a été produit à partir d'information qui était disponible (taux d'incidence national) pour apporter rapidement un premier éclairage sur la situation avec toutes les limites déjà formulées. La mise à disposition récente de données des cancers pédiatriques en Loire-Atlantique, nous a permis de remettre en perspective la situation de Sainte-Pazanne avec la distribution de l'incidence communale ou cantonale du département. Cette étude a été complétée par une analyse de cluster par balayage spatio-temporel. Cette nouvelle étude n'a pas permis de confirmer la conclusion de la première investigation.

UN BESOIN DE RECHERCHE

Les connaissances scientifiques aujourd'hui sur les causes des cancers de l'enfant et le potentiel rôle des expositions environnementales dans ce processus restent parcellaires. **La recherche sur les causes des cancers pédiatriques devrait permettre dans l'avenir d'enrichir les connaissances et ainsi d'améliorer les outils d'investigation disponibles pour répondre aux interrogations de la population face à un regroupement de cas de cancers pédiatriques.**

L'effet cocktail

Toutes les connaissances actuelles montrent que **la population est exposée à des mélanges complexes qui associent des substances chimiques, ainsi que des agents physiques** (rayonnement ionisants, UV solaires, champs électromagnétiques, etc.) **et microbiologiques**. L'étude Estéban de Santé publique France a récemment montré que les enfants sont particulièrement concernés par les poly-expositions chimiques du fait de leurs spécificités physiologiques et comportementales.

Les effets cocktail ont été mis en évidence au moyen d'études expérimentales toxicologiques, *in vitro* ou chez des animaux. Dans les conditions expérimentales, il est possible d'exposer les animaux ou les cellules à des faibles concentrations de substances définies, à leurs mélanges et observer les effets. **Chez l'homme, il est impossible de se mettre dans des conditions similaires d'observation permettant de mettre en évidence les effets des mélanges à faibles doses**, car nous sommes tous déjà exposés depuis notre vie intra-utérine à une infinité de mélanges. **La connaissance des impacts sur la santé humaine de l'exposition à des polluants à faible concentration est encore très insuffisante.**

Les travaux sur les effets des mélanges sont donc actuellement focalisés sur la toxicologie animale, dans l'objectif d'améliorer la prise en compte de tels effets au niveau réglementaire, pour les substances et mélanges mis sur le marché.

L'action conjuguée d'une exposition à plusieurs agents dangereux est différente selon les composants du mélange (additivité, synergie, antagonisme). La recherche progresse, et des programmes européens sont dédiés à ce sujet.

Sur le plan épidémiologique, nous ne pouvons écarter l'hypothèse d'un effet cocktail dans la survenue des cancers pédiatriques. Il n'est toutefois pas possible aujourd'hui de caractériser l'effet cocktail non seulement à l'échelle de la population d'individus malades de Sainte-Pazanne mais aussi à l'échelle de la population générale française. Caractériser un tel effet chez l'Homme nécessite de meilleures connaissances sur les facteurs de risque avéré des cancers pédiatriques et sur les fenêtres d'exposition pertinentes ; l'acquisition d'un corpus de données toxicologiques et épidémiologiques sur les effets et impacts combinés de ces différents facteurs de risques et enfin le développement de méthodes d'investigations environnementales adéquates visant à mesurer les indicateurs de co-exposition en lien avec l'apparition de tels cancers.

Une étude de biosurveillance serait-elle utile dans le cadre d'un cluster ?

Une étude de Biosurveillance permet de mesurer à partir de prélèvements (urine, sang, cheveux) la présence de substances dans notre corps et d'identifier les possibles sources d'exposition à ces

substances. **Elle ne mesure pas les effets des substances sur la santé, elle permet de proposer des recommandations pour diminuer l'exposition. Elle ne permet pas d'expliquer la survenue d'un excès de cas de cancers.**

La mesure ponctuelle de l'imprégnation **ne reflète pas toujours une exposition chronique** : lorsque les polluants ne sont pas persistants, elle ne reflète qu'une exposition très récente. De plus, les imprégnations mesurées aujourd'hui ne reflètent pas forcément les expositions passées des enfants, celles qui ont pu contribuer à la survenue de leur maladie, notamment durant leur vie prénatale.

Enfin, la mesure de l'exposition biologique n'est en aucun cas prédictive de l'apparition d'effets sanitaires.

Le lien entre une exposition environnementale locale et la survenue de cancers est difficile à établir à cause de l'absence de marqueur biologique qui permettrait de prédire l'apparition de ces pathologies.

L'ENGAGEMENT DE SANTE PUBLIQUE FRANCE EN SANTE ENVIRONNEMENT

En matière de santé environnement, le champ d'expertise de Santé publique France concerne la surveillance épidémiologique et la prévention sur des sujets relevant de facteurs de risque environnementaux tels que la pollution de l'air, les sites pollués, les substances chimiques ou les changements climatiques.

Des études pour améliorer les connaissances sur les pesticides et polluants

Santé publique France mène différentes études en population générale dans le but d'élargir les connaissances et nourrir la recherche :

- La surveillance de l'exposition de la population française à différents polluants et métaux à travers les résultats du programme national de biosurveillance (ENNS¹, Elfe², Esteban³...). Ces études permettent à partir de prélèvements (urine, sang, cheveux) de mesurer les niveaux d'imprégnation et de rechercher les modalités de l'exposition. Si ces mesures ne sont pas prédictives d'effets sanitaires, elles permettent de proposer des recommandations pour diminuer l'exposition et disposer de valeurs de références en population générale et de surveiller les évolutions des expositions aux substances qui nous entourent.
- GEOCAP-AGRI est une étude nationale en partenariat avec le Registre National des Cancers d'Enfant et le soutien de l'Anses. Elle étudie le risque de cancers d'enfants en fonction de la proximité de certaines familles de cultures.
- PESTIRIV³ est une étude nationale menée avec l'Anses dont l'objectif est de mieux connaître l'exposition aux pesticides des personnes vivant en zone viticole. Elle est basée sur un recueil d'informations à partir de questionnaires et des prélèvements environnementaux et biologiques seront effectués.

Une information pour tous pour réduire les expositions

Santé publique France a lancé en septembre le site « Agir pour bébé » : <https://agir-pour-bebe.fr/>. L'objectif est d'informer les futurs parents et parents de nouveau-nés sur l'influence pendant la grossesse et la petite enfance des environnements (chimiques, physiques, sociaux, affectifs etc.) sur leur santé et celle de leur enfant. Le site regroupe de nombreux conseils pratiques qui reposent sur des informations scientifiquement validées.

¹ Etude nationale nutrition santé 2006-2007 dont l'un des volets avait pour objectif de décrire l'exposition de la population à certains métaux lourds (arsenic, cadmium, mercure, plomb) et pesticides, ainsi que leurs déterminants.

² La Cohorte Elfe a pour but de mieux connaître les facteurs (environnement, entourage familial, conditions de vie...) qui peuvent avoir une influence sur le développement physique et psychologique de l'enfant, sa santé et sa socialisation. <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/cohorte-elfe>

³ Esteban - étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/esteban>