

INVESTIGATION EPIDEMIOLOGIQUE DU RISQUE DE CANCER DE L'ENFANT DANS LE QUARTIER SUD DE VINCENNES - MISE A JOUR 2000-2003

Jacqueline CLAVEL, INSERM U170, Janvier 2004.

1. Contexte et objectifs

L'attention avait été attirée, en mai 2001, par la survenue d'un nouveau cas dans un site où un cluster avait été antérieurement signalé. La période 1995-1999 correspondant au cluster initial a été désignée comme « période d'alerte » lors de l'investigation.

La mise à jour actuelle concerne l'étape 2000-2003 de la période dite « post-alerte ». Réalisée dans un cadre défini a priori (le quartier Sud de Vincennes et l'école Franklin Roosevelt sont surveillés spécifiquement), l'investigation de cette période peut être soumise à des tests statistiques.

L'objectif est ici de tester si, au bout de 4 ans, l'excès persistant ayant suscité l'investigation se révèle significativement différent d'un excès provoqué par les fluctuations ordinaires du nombre de cas autour de son niveau moyen.

Comme au cours des précédentes étapes de l'investigation, nous avons considéré, de façon complémentaire, l'incidence des cancers (1) parmi les enfants entrés à l'école maternelle Franklin Roosevelt entre 1989 et 2000 et (2) dans la population d'âge pédiatrique du quartier Sud de Vincennes

2. Suivi de la cohorte de l'école maternelle Franklin Roosevelt

Méthodes

La cohorte suivie est constituée des enfants qui ont fréquenté l'école Franklin Roosevelt entre le 1er janvier 1990 et le 30 juin 2001. La recherche des nouveaux cas dans cette cohorte a été basée sur le Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant (Dr J. Clavel) et sur le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (Dr B. Lacour), récemment créé. Les familles des 13 enfants résidant à l'étranger ont été contactées par courrier et/ou par téléphone, car les cas survenant chez des enfants français résidant à l'étranger ne sont pas comptabilisés dans les registres nationaux. 4 de ces enfants ont été perdus de vue et leur statut vis-à-vis du cancer n'est donc connu que s'ils sont rentrés en France métropolitaine). Les enfants absents des registres ou non répondants ont été considérés comme indemnes de cancer.

Les taux d'incidence pris pour référence sont les taux estimés par les 6 registres pédiatriques français –Auvergne-Limousin, Bretagne, Lorraine, Paca-Corse, Rhône-Alpes, Val-de-Maine– sur la période 1990-1999¹. Sur cette période, ces registres couvraient un tiers de la population française de moins de 15 ans. L'incidence des cancers avant l'âge de 15 ans, standardisée sur la population mondiale, y est estimée à 137,5 cas par million et par an. Les taux d'incidence estimés pour chaque année d'âge sont rapportés dans le tableau 2.1.

La comparaison de l'incidence de la cohorte à celle de la population française a été effectuée par standardisation indirecte, en estimant des SIR (Standardized Incidence Ratio). Le nombre de cas de cancers attendus dans la cohorte, sous l'hypothèse d'une incidence identique à celle de la population française de même âge, a été calculé tous cancers confondus en appliquant pour chaque année d'âge les taux des registres de référence aux personnes-années de la cohorte. Les SIR ont été obtenus en rapportant le nombre de cas observés dans la cohorte au nombre de cas attendus avec les taux de référence.

Les intervalles de confiance à 95% (IC95%) des SIR ont été calculés en rapportant les intervalles de confiance des nombres observés (loi de Poisson) aux nombres attendus correspondants.

¹ Desandes E, Clavel J, Berger C, Barnard J, de Lumley L, Freycon F, Gambara P, Goubin A, Le Gall E, Pillon P, Tron I, Lacour B (2004). Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Soumis pour publication*

L'écart entre le SIR observé et la valeur 1 correspondant à l'absence d'excès a été testé par la méthode exacte (loi de Poisson sous l'hypothèse d'un taux d'incidence égal au taux de référence). Le test est unilatéral (augmentation de l'incidence vs pas d'augmentation), ce qui le rend plus sensible à une éventuelle augmentation. Compte tenu de la faiblesse des effectifs, la puissance du test est obligatoirement faible. Aussi avons-nous choisi de privilégier le risque d'erreur dit de première espèce (risque de détecter une sur-incidence qui n'existe pas) pour limiter le manque de puissance (risque de passer à côté d'un risque qui existe). En effet, le risque de première espèce et la puissance ne peuvent être simultanément optimisés. Pour un risque de première espèce de 10%, la puissance de l'étude pour mettre en évidence un SIR de 5 ou de 10 est respectivement de 47,9% et 87,3%. Pour un risque de première espèce de 30%, elle est respectivement de 85,7% et 98,8%.

TABLEAU 2.1 : Taux d'incidence des cancers de l'enfant pris pour référence – Estimation par les registres pédiatriques français sur la période 1990-1999.

Âge	Taux d'incidence*
2 ans	195,1
3 ans	185,8
4 ans	136,0
5 ans	118,9
6 ans	124,2
7 ans	115,2
8 ans	89,8
9 ans	92,3
10 ans	85,6
11 ans	101,6
12 ans	118,6
13 ans	114,7
14 ans	112,3

*par million d'enfants et par an

Résultats

La cohorte des enfants de Franklin Roosevelt a totalisé 3697,7 personnes-années sur la période 2000-2003. Le nombre de cas attendus sur cette période est de 0,41 cas.

Aucun nouveau cas n'a été observé dans la cohorte depuis le cas signalé en mai 2001 et survenu en février 2001² (sarcome de la parotide chez un enfant de 3,8 ans). L'interview, par le médecin de la DDASS, des parents de cet enfant n'a révélé aucun antécédent particulier.

Le SIR est de 2,41 avec un intervalle de confiance à 95% de [0,07-13,4] (tableau 2.2). Toutefois, cet intervalle à 95% revient implicitement à faire le test au seuil de 5%. L'intervalle de confiance à 70% du SIR, correspondant au test au seuil de 30% choisi pour augmenter les conditions de puissance, est de [0,4 - 8,1]. La valeur du SIR ne s'écarte pas, statistiquement au seuil de 30%, des valeurs attendues.

² L'exhaustivité des registres sur la période 2000-2003 n'étant pas totalement acquise du fait des délais nécessaires pour rechercher, documenter et valider les cas, les chiffres devront être confirmés au cours des prochains mois.

TABLEAU 2.2 : SIR estimé dans la cohorte des enfants de Franklin Roosevelt sur la période 2000-2003 en prenant pour référence les taux du tableau 2.1.

Cas observés	Cas attendus	SIR	IC95%	P*
1 cas	0.41	2.41	0.07-13.4	0,34

*degré de signification du test exact de Poisson - test unilatéral

Conclusion

L'incidence des cancers observée aujourd'hui dans la cohorte est conforme à celle de la population française de même âge. Si l'on consent à un risque d'erreur de 1ère espèce du test à 30%, le manque de puissance est très faible. A ce seuil d'erreur de 30%, le SIR ne diffère pas statistiquement de 1. La poursuite du suivi au moins 1 an, comme prévu initialement, permettra de gagner encore un peu de puissance.

3. Incidence des cancers et des tumeurs cérébrales bénignes dans le Quartier Sud de Vincennes

Méthodes

L'objectif de l'étude d'incidence est de suivre la fréquence des cancers dans la population des enfants résidant dans le périmètre scolaire de l'école Franklin Roosevelt.

La population de moins de 15 ans a été considérée comme stable depuis le recensement de 1999 sur la période 2000-2003. Ce sont donc les effectifs du Quartier Sud au recensement de 1999 qui sont utilisés pour chacune des années 2000, 2001, 2002 et 2003. En effet, l'échelle géographique est trop petite pour permettre l'extrapolation des données démographiques au-delà du recensement de 1999. Les recensements partiels qui seront réalisés à partir de 2004 permettront ultérieurement d'affiner l'estimation.

Les taux d'incidence pris pour référence sont les taux estimés par les 6 registres pédiatriques français –Auvergne-Limousin, Bretagne, Lorraine, Paca-Corse, Rhône-Alpes, Val-de-Marne– sur la période 1990-1999¹. Sur cette période, ces registres couvraient un tiers de la population française de moins de 15 ans. L'incidence des cancers avant l'âge de 15 ans, standardisée sur la population mondiale, y est estimée à 137,5 cas par million et par an. Les taux d'incidence estimés pour chaque tranche d'âge sont rapportés dans le tableau 3.1. Ils ont été appliqués pour chaque tranche d'âge aux effectifs de population du quartier Sud correspondants pour obtenir les nombres de cas attendus.

L'écart entre le SIR observé et la valeur 1 correspondant à l'absence d'excès a été testé par la méthode exacte (loi de Poisson sous l'hypothèse d'un taux d'incidence égal au taux de référence). Le test est unilatéral (augmentation de l'incidence vs pas d'augmentation), ce qui le rend plus sensible à une éventuelle augmentation. Compte tenu de la faiblesse des effectifs, la puissance du test est obligatoirement faible. Aussi avons-nous choisi de consentir un risque d'erreur dit de première espèce (risque de détecter une sur-incidence qui n'existe pas) plus élevé pour limiter le manque de puissance (risque de passer à côté d'un risque qui existe). En effet, le risque de première espèce et la puissance ne peuvent être simultanément optimisés. Pour un risque de première espèce à 10%, la puissance de l'étude pour mettre en évidence un SIR de 5 ou de 10 est respectivement de 75,9% et 98,6%. Pour un risque de première espèce de 30%, elle est respectivement de 92,8% et 99,8%.

Il n'est pas possible d'évaluer correctement l'incidence des cancers sans inclure les tumeurs cérébrales bénignes car il n'existe pas de taux de référence distinct. Cependant, en première approximation, nous avons également calculé l'incidence en retirant les astrocytomes, groupe de tumeurs cérébrales qui inclut le type de tumeur bénigne observée à Vincennes du nombre de tumeurs attendues et observées.

TABLEAU 3.1 : Taux d'incidence des cancers (et des tumeurs cérébrales bénignes) de l'enfant pris pour référence - Estimation par les registres pédiatriques français sur la période 1990-1999.

Age	Taux d'incidence*
< 1 an	223,1
1-4 ans	175,8
5-9 ans	108,0
10-14 ans	106,5
0-14 ans	137,5

*par million d'enfants et par an

Résultats

Sur la période 2000-2003, 0,6 cas étaient attendus pour un effectif estimé de 4459 personnes-années.

Sur cette période, 2 cas ont été observés dans le Quartier Sud¹ : le cas de cancer déjà connu au début des investigations, survenu en février 2001 et appartenant à la cohorte des enfants de l'école (sarcome de la parotide chez un enfant de 3,8 ans), et un second cas (astrocytome pilocytique chez un enfant de 12,3 ans), bénin, survenu en octobre 2003. Le second cas, bien que bénin, doit être comptabilisé parmi les cas de cancers puisque selon les règles internationales en vigueur toutes les tumeurs localisées dans la boîte crânienne doivent être incluses dans les registres de cancer, qu'elles soient bénignes ou malignes. L'interview, par le médecin de la DDASS, des parents de ces 2 enfants n'a révélé aucun antécédent particulier.

Le SIR est de 3,4 avec un intervalle de confiance à 95% de [0,4-11,8] (tableau 3.2). La valeur du SIR ne s'écarte pas, statistiquement au seuil de 10%, des valeurs attendues (l'intervalle de confiance à 90% du SIR, correspondant au test à 10%, est de [0,1-11,4]).

TABLEAU 3.2 : SIR estimé dans le Quartier Sud de Vincennes sur la période 2000-2003 en prenant pour référence les taux du tableau 3.1

Age	Cas observés	Cas attendus	SIR	IC95%	P*
0		0,12	0,0		
1-4	1	0,27	3,7	0,1-20,8	0,24
5-9		0,16	0,0		
10-14	1	0,10	9,7	0,3-54,0	0,10
Total 0-14	2	0,64	3,1	0,4-11,2	0,14

*degré de signification du test exact de Poisson - test unilatéral

Si l'on fait abstraction des astrocytomes, groupe dans lequel s'inscrit le cas de tumeur bénigne observé, le SIR est de 1,7 avec un intervalle de confiance à 95% de [0,05-9,5] (p=0,45).

Conclusion

Si l'on consent à un risque d'erreur de 1ère espèce du test à 10%, le manque de puissance est très faible si le SIR attendu est de 10. En revanche il est encore élevé (24%) pour mettre en évidence un SIR de 5. La poursuite du suivi au moins 1 an, comme prévu initialement, permettra de gagner encore un peu de puissance.

Cependant, si l'on exclut de l'observation et de la référence les cas d'astrocytome pour essayer d'approcher le risque en l'absence de tumeur cérébrale bénigne, le manque de puissance est très faible si l'on accepte un risque de première espèce de 40%, seuil inférieur

que degré de signification observé, puisqu'il est de 0,1%, 5,5% et 19,3% pour un SIR de 10, de 5 ou même de 3, respectivement.

4. Discussion et conclusion générales

La poursuite des investigations de la cohorte des enfants de l'école maternelle d'une part, du périmètre scolaire de l'école d'autre part, ne confirme pas aujourd'hui, statistiquement, l'excès de cancer suggéré par les observations initiales.

Deux éléments peuvent cependant brouiller la perception de la situation : d'une part le nombre de cas attendus est fractionnaire, puisque calculé, et ici inférieur à 1 alors que le nombre de cas réels, lui, est nécessairement entier et d'au moins 1 puisqu'un cas était déjà observé en post-alerte lorsque l'enquête a débuté. Le SIR est donc d'emblée de l'ordre de 2,5. C'est son intervalle de confiance qui permet d'apprécier l'étendue des valeurs possibles autour de cette estimation. L'autre élément est le fait qu'un cas non cancéreux soit comptabilisé parmi les cas. Si les raisons d'un tel classement sont parfaitement logiques dans une optique de surveillance internationale de l'incidence des cancers (les méthodes diagnostiques des tumeurs intracrâniennes ont beaucoup varié avec le temps et d'un pays à l'autre), elles sont évidemment peu recevables si l'on s'intéresse à la recherche d'un facteur environnemental cancérigène. Nous avons tenté de nous affranchir de cette difficulté en excluant la catégorie de cancers dans laquelle ce cas était classé.

La surveillance gagnera encore en puissance avec l'année supplémentaire prévue. Il faudra également affiner les calculs lorsque des estimations démographiques auront été fournies par l'Insee au-delà du recensement de 1999 et lorsque les 2 années les plus récentes des registres nationaux seront définitivement validées (probablement au delà de 2005).

Enfin, les conclusions portées ci-dessus concernent exclusivement les investigations épidémiologiques et le risque de cancer de l'enfant observé aujourd'hui dans le quartier Sud de Vincennes. Elles ne sont pas faites pour juger de la pollution observée ou non sur ce site et n'apportent aucun argument en faveur ou en défaveur de cette pollution.

Ce rapport a été approuvé par les membres du sous-groupe épidémiologique du comité scientifique

Dr Jacqueline Clavel, Inserm U170, Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant

Dr Olivier Hartmann, Institut Gustave Roussy

Mr Eric Jouglu, Inserm Cèpi-DC

Dr Brigitte Lacour, Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant

Dr Florence Suzan, Institut de veille sanitaire