



**GUIDE METHODOLOGIQUE
POUR L'EVALUATION ET LA PRISE EN CHARGE
DES AGREGATS SPATIO-TEMPORELS
DE MALADIES NON INFECTIEUSES**

1^{ère} Edition
juillet 2004

Ce document a été rédigé par :

Philippe Germonneau,

Hélène Tillaut,

Eugénia Gomes Do Espirito Santo

Epidémiologistes (Institut de veille sanitaire - Département Santé-Environnement)

Ont également contribué à la rédaction de ce guide :

Olivier Borraz, Sociologue (Cnrs - Centre de Sociologie des Organisations)

Claire Gourier-Fréry, Epidémiologiste (Département Santé - Environnement, InVS)

Philippe Quénel, Epidémiologiste (Cire Antilles-Guyane)

Les objectifs et le plan de ce guide méthodologique ont été définis dans le cadre d'un groupe de travail associant :

Bernard Asselain, Cancérologue (Institut Curie).

Jacqueline Clavel, Epidémiologiste (Institut national de la santé et de la recherche médicale)

Christophe Duchon, Ingénieur sanitaire (Ddass de l'Ardèche)

Marc Di Palma, Médecin inspecteur de santé publique (Drass de Bourgogne)

Eric Jouglu, Epidémiologiste (Institut national de la santé et de la recherche médicale)

Martine Ledrans, Responsable du Département Santé - Environnement, InVS

Laurence Leenhardt, Epidémiologiste (Département Maladies Chroniques et Traumatismes, InVS)

Les auteurs tiennent à remercier également ces personnes pour la relecture attentive de ce document et Edwige Bertrand (Département formation-documentation de l'InVS) pour son aide dans la réalisation de la revue bibliographique.

Avant-propos

La prise en charge des agrégats spatio-temporels de pathologies non infectieuses est complexe et requiert multiples expertises : sanitaires, techniques, économiques et sociales. Face à des situations similaires, les investigations entreprises jusqu'à ce jour ont montré une diversité de réponses apportées du point de vue scientifique, sanitaire et social et ainsi une iniquité dans la prise en charge du problème.

L'objectif du présent document est de constituer un guide méthodologique de référence destiné aux professionnels de santé des administrations de la santé, agences sanitaires et instituts de recherche en charge de l'expertise sanitaire de ces événements. Dans ce cadre général, ce guide vise à :

- *systématiser la prise en charge des agrégats et standardiser les investigations dès le signalement ;*
- *proposer une réponse de santé publique adéquate par :*
 - *l'écoute et la compréhension de la demande du public ;*
 - *la précocité et la transparence des actions mises en œuvre ;*
 - *la participation de la population ou de ses représentants à la démarche,*
 - *la formulation de conclusions argumentées, et la justification étayée d'entreprendre ou non des actions complémentaires (évaluation, gestion) ;*
 - *le soin apporté à la communication ;*
- *solliciter les ressources de santé publique de manière adaptée en évitant la mise en œuvre d'études ou d'investigations non justifiées au plan scientifique.*

Les orientations proposées dans ce guide relèvent d'une analyse de la littérature sur le sujet et de l'expérience acquise lors de diverses investigations. Elles rassemblent des recommandations structurées qui peuvent être adaptées selon les situations. Les expériences qui seront acquises dans l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels permettront de faire évoluer ces recommandations qui constituent aujourd'hui une première édition.

Ce guide a trait aux seuls agrégats spatio-temporels de pathologies non infectieuses signalés en population générale, avec ou sans hypothèse étiologique environnementale initiale. Les méthodes d'études destinées à identifier des agrégats à partir de données de morbidité ou de mortalité recueillies en routine sur un large territoire (clustering) sont exclues de ce guide.

Table des matières

1	CONTEXTE	7
1.1	HISTORIQUE DES INVESTIGATIONS DES AGREGATS SPATIO-TEMPORELS	8
1.1.1	<i>Description d'investigations concluantes quant à l'existence d'un facteur de risque</i>	8
1.1.2	<i>Les investigations menées au plan international</i>	12
1.1.3	<i>Les investigations menées aux Pays Bas</i>	12
1.1.4	<i>Les investigations menées en France de 1997 à 2002</i>	13
1.1.5	<i>Exemples d'investigations menées en France</i>	14
1.2	LE CONTEXTE SOCIAL	16
1.3	ENSEIGNEMENTS TIRES DES INVESTIGATIONS EPIDEMIOLOGIQUES DES AGREGATS SPATIO-TEMPORELS	17
2	PRINCIPES D'INVESTIGATION D'UN AGREGAT SPATIO-TEMPOREL DE MALADIES NON INFECTIEUSES ET SES LIMITES	18
2.1	EXISTE-T-IL UN EXCES DE CAS ?	19
2.1.1	<i>Principe de la réponse épidémiologique</i>	19
2.1.2	<i>Difficultés méthodologiques</i>	19
2.2	S'IL Y A EXCES DE CAS, QUELLE EN EST LA CAUSE ?	22
2.2.1	<i>Principe de la réponse épidémiologique</i>	23
2.2.2	<i>Difficultés méthodologiques</i>	23
2.3	CONDITIONS DE MISE EN ŒUVRE D'UNE INVESTIGATION	24
3	LE PROTOCOLE A ETAPES DECISIONNELLES	25
3.1	PRINCIPE DU PROTOCOLE.....	25
3.2	DEFINITION D'UN AGREGAT	26
3.3	SCHEMA GENERAL DU PROTOCOLE D'INVESTIGATION	26
3.4	LES ETAPES D'INVESTIGATION.....	29
	<i>Etape 1</i>	29
	<i>Etape 2</i>	34
	<i>Etape 3</i>	38
	<i>Etape 4</i>	43
4	LA COMMUNICATION	45
4.1	CONSTRUIRE LA DEMANDE.....	46
4.2	L'ECHANGE D'INFORMATION.....	48
4.3	LE PLAN DE COMMUNICATION	49
4.3.1	<i>Définition du plan de communication</i>	49
4.3.2	<i>Les recommandations</i>	50
4.3.3	<i>La communication avec les médias</i>	50
5	REFERENCES	52
6	ANNEXES	56

LISTE DES ABREVIATIONS

CDC	Centers for disease control and prevention
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
Circ	Centre international de recherche sur le cancer
Cire	Cellules interrégionales d'épidémiologie
Clis	Commission locale d'information et de surveillance
Ddaf	Direction départementale de l'agriculture et de la forêt
Ddass	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DGS	Direction générale de la santé
Drire	Direction régionale de l'industrie de la recherche et de l'environnement
DSV	Direction des services vétérinaires
ECB	European chemicals bureau
ICPE	Installation classée pour l'environnement
Ineris	Institut national de l'environnement industriel et des risques
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
MMWR	Morbidity and mortality weekly report
Niosh	National institute for occupational safety and health
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORS	Observatoires régionaux de la santé
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RIVM	Rijksinstituut voor volksgezondheid en milieu
SCHS	Service communal d'hygiène et de santé
SIR	Standardized incidence ratio
SMR	Standardized mortality ratio
VTR	Valeur toxicologique de référence

1 Contexte

Avec l'intérêt croissant du public pour la qualité de l'environnement et son impact sur la santé, les autorités sanitaires sont de plus en plus souvent sollicitées pour mettre en place des études épidémiologiques visant à objectiver l'existence d'une relation entre la perception d'un excès de maladie et une source de pollution présumée. Ces demandes s'expriment à l'échelle nationale ou internationale comme par exemple, la question des cancers de la thyroïde et les retombées du nuage de Tchernobyl, mais également de plus en plus souvent à l'échelle locale, comme dans le cas de regroupements de pathologies variées associées à des pollutions liées à des installations industrielles, des sites pollués, des activités agricoles, etc.

Le regroupement dans le temps et l'espace de cas de maladies, de symptômes ou d'événements de santé au sein d'une population localisée est dénommé « agrégat spatio-temporel » ou « cluster » en anglais.

La gravité des maladies évoquées (souvent des cancers), la présence de facteurs de risques potentiels dans l'environnement général de la population (site industriel) génèrent questions, inquiétudes et angoisse au sein des populations. Les demandes de prise en charge du problème par les pouvoirs publics sont pressantes puisqu'elles s'accompagnent de questionnements concernant « la vie de tous les jours » : que dois-je faire pour mon enfant ? Faut-il déménager ? Dois-je modifier mes habitudes de vie ? Ainsi que des demandes fortes concernant la réduction des nuisances de la source désignée, la fermeture de l'installation industrielle ou des demandes de réparation.

La gestion de ces situations est souvent difficile pour les décideurs contraints d'apporter des réponses aux questions et inquiétudes légitimes des populations et les outils scientifiques mobilisables face à de telles questions de santé publique trouvent leurs limites en raison d'un champ d'investigation réduit à la fois dans le temps, l'espace et de la taille des populations concernées.

Confrontés depuis des décennies à ces difficultés, certains pays comme le Canada [1], les Etats-Unis [2-7], les Pays-Bas [8] ou la Nouvelle Zélande [9] ont élaboré des guides d'investigation pour l'évaluation et la gestion des suspicions d'agrégat de maladies non infectieuses. Leur application permet de trouver un juste équilibre entre la nature et l'importance des études à mener et le « risque sanitaire potentiel ».

C'est dans ce contexte que l'Institut de veille sanitaire en associant des épidémiologistes, des cancérologues, des spécialistes en bio statistiques et en sociologie, a décidé de rédiger un guide méthodologique afin d'élaborer des recommandations pour l'évaluation et la prise en charge des signalements d'agrégats spatio-temporels. Ce document a été adapté au contexte institutionnel et social français afin d'apporter une aide à l'ensemble des services de santé au niveau national, régional et départemental ayant à prendre en charge ce type d'événement.

1.1 Historique des investigations des agrégats spatio-temporels

De nombreuses études et investigations ont été menées autour de telles situations, principalement à l'étranger et plus récemment en France, permettant de tirer plusieurs enseignements pour l'évaluation scientifique et la gestion du problème.

1.1.1 Description d'investigations concluantes quant à l'existence d'un facteur de risque

Globalement les investigations d'agrégats ayant débouché sur des conclusions claires et non contestables, mettant en évidence le rôle possible d'un agent extérieur sont extrêmement rares. La connaissance de leurs circonstances de survenue doit permettre d'identifier de tels événements à l'avenir. Leurs caractéristiques épidémiologiques, mises en évidence par une revue de la littérature dont un résumé est présenté ci-dessous, sont les suivantes (tableau 1) :

- la définition de cas est une pathologie unique et clairement définie ;
 - la maladie en cause présente une forme différente des cas précédemment recensés ;
 - la population affectée est différente de la population habituellement atteinte par cette maladie ;
 - un facteur de risque connu est présent ;
 - le risque relatif est élevé ;
 - une exposition spécifique à un facteur de risque est identifiée.
- *Epidémie de phocomélie en Allemagne liée à la consommation de Contergan (thalidomide), [10 ;11].*

En 1961, en Allemagne, l'incidence de la phocomélie a brusquement augmenté. La très grande majorité des maternités d'ex-Allemagne de l'Ouest déclarèrent 3 fois plus de nouveau-nés atteints de phocomélie en 1961 qu'en 1960. Cette brusque et massive augmentation du nombre de cas d'une forme nouvelle de phocomélie, d'abord cantonnée à l'intérieur des frontières de l'ex-

RFA, a conduit les médecins à mener des études étiologiques qui ont montré que la grande majorité des femmes ayant accouché d'enfants atteints de phocomélie avaient consommé, pendant leur grossesse, un médicament appelé Contergan, contenant de la thalidomide, largement répandu en Allemagne de l'Ouest. Ce médicament, consommé sous des noms différents dans d'autres pays occidentaux, a été à l'origine d'une épidémie d'ampleur internationale.

- *Adénocarcinome du vagin associé à une thérapie à l'œstrogène stilbestrol chez la mère, [12;13]*

Le cancer du vagin est une maladie rare qui survient chez les femmes de plus de 50 ans. Entre 1966 et 1969, 7 jeunes femmes âgées de 15 à 22 ans atteintes d'un adénocarcinome du vagin ont été admises à l'hôpital Vincent Memorial de Boston. Cette particularité a conduit les cliniciens du service d'obstétrique et de gynécologie à mener une étude cas – témoins qui a permis de montrer qu'un traitement hormonal (diéthylstilbestrol) administré aux mères des cas pendant la grossesse était à l'origine de l'apparition d'un adénocarcinome du vagin ($p < 0,00001$).

- *Cancers respiratoires et trémolite en Nouvelle-Calédonie, [14]*

Lors d'une étude sur l'incidence des cancers respiratoires, une équipe de l'Inserm a constaté, en Nouvelle-Calédonie, un excès de cancers primitifs de la plèvre sur la période 1978-1987 par comparaison à des données de registres de cancers français et anglo-saxons : 12 cas, soit un risque relatif de 2 à 6 pour l'ensemble de la population du territoire et de 3,5 à 9 pour la population mélanésienne. Le lien entre le mésothéliome et une exposition aux fibres d'amiante étant connu, une enquête cas-témoins a permis de montrer que les populations étaient exposées aux fibres d'amiante par l'intermédiaire d'un enduit (pö) utilisé pour blanchir les habitations et fabriqué à partir d'une roche friable, trouvée aux alentours de certains villages et qui s'est avérée être de la trémolite (type d'amiante du groupe des amphiboles).

- *Angiosarcome du foie chez les ouvriers des usines de production du chlorure de vinyle, [15;16]*

En décembre 1973, la découverte d'un 3^{ème} cas en 3 ans d'angiosarcome du foie, maladie extrêmement rare (0,0014 cas/ 100 000 personnes.années) dans une usine de production de chlorure de vinyle aux Etats-Unis a attiré l'attention des professionnels de santé. A la suite d'une recherche dans d'autres usines de production de PVC, 13 cas ont été recensés entre 1961 et 1974, soit un ratio de 400/1 entre les nombres de cas observés et attendus dans cette population. Une étude de l'historique des postes occupés dans l'usine a permis de mettre en évidence que les cas travaillaient à des activités de polymérisation du chlorure de vinyle.

- *Tumeurs des cellules germinales des testicules chez les ouvriers réparateurs d'avions, [17]*

Entre 1981 et 1983, 3 cas de tumeurs des testicules sont recensés dans un atelier de réparation des avions Phantom F4 de la US-Navy. La rareté de cette tumeur en population générale (5/100 000 personnes.années chez les hommes blancs entre 20 et 64 ans) a conduit les autorités sanitaires à entreprendre une recherche exhaustive des cas, sur les autres sites réalisant les mêmes activités que l'atelier où ont été découverts les premiers cas. Cette étude a permis de mettre en évidence une association significative entre le fait de travailler dans les ateliers de réparation des avions Phantom F4 et la survenue d'une tumeur des testicules (4 cas observés pour 19040 personnes.années contre 0,95 cas attendus, $p < 0,02$). L'étude détaillée de l'historique des postes occupés par les cas et des produits utilisés a permis d'émettre l'hypothèse d'une contamination par du diméthylformamide.

- *Cancer du poumon chez les ouvriers du chloromethyl methyl ether, [18]*

En 1962, dans une usine de production chimique, lors de visites de contrôle radiologique des poumons des travailleurs, le personnel médical de l'entreprise a recensé un nombre inhabituel de cancers du poumon chez les travailleurs d'une zone de l'usine. Pour mettre en évidence un éventuel excès de cancer du poumon, un groupe de 125 travailleurs a été inclus dans un programme de recherche sur l'incidence du cancer du poumon (Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project). Cette étude a montré que, sur 5 ans, l'incidence du cancer du poumon était 8 fois plus élevée ($p = 0,0017$) chez les travailleurs de l'usine que dans la population incluse dans le projet de recherche (hommes de 45 à 54 ans). Dans le même temps, une investigation était réalisée à l'intérieur de l'usine pour mettre en évidence le facteur de risque commun : l'unique dénominateur commun des cas était une exposition au chloromethyl methyl ether.

Tableau 1 : récapitulatif des investigations d'agrégats concluantes quant à l'identification d'un facteur de risque

	Nb de cas dans l'agrégat	Période	Délimitation géographique	Caractéristique de la situation d'agrégat	Incidence	Facteur de risque / exposition	Risque Relatif	Orientation épidémiologique
Thalidomide et phocomélie [10 ; 11] 1961	Plusieurs centaines	2 ans	Nationale	Spécificité Exposition/maladie	faible	Contergan	3	- Etude cas / témoins
Adénocarcinome du vagin et stilbestrol [12 ; 13] 1966 -1969	7	3 ans	1 hôpital	Caractéristique inhabituelle des cas (femmes jeunes)	faible	ATCD de fausse couche + traitement	≈ 500	- Etude cas / témoins
Amiante et cancer du poumon [14] 1978-1987	12	9 ans	Régionale	Spécificité Exposition/maladie (mésothéliome)	faible	Connu et présent (amiante)	3,5 à 9	- Etude cas / témoins
Angiosarcome du foie et chlorure de vinyl [15 ; 16] 1973	3	2 ans	1 usine	Pathologie rarissime et milieu professionnel	0,0014/100000	Facteur de risque suspecté lors d'étude toxicologique	400	- Facteur de risque suspecté - découverte d'autres cas chez des travailleurs d'usine de VC - Pas d'étude étiologique - Fréq. d'exposition chez les travailleurs = 20%, freq d'exp. chez les cas = 100%
Cancer du testicule et diméthylformamide [17] 1981-1983	3	2 ans	1 usine	Pathologie rarissime et milieu professionnel	5/100000	Spécifique (exposition professionnelle)	≈ 130	- présence d'autres cas dans le même type d'usine - étude d'incidence sur 3 sites
Cancer du poumon et chloromethyl methyl ether [18] 1962	3	1 an	1 usine	Caractéristique inhabituelle des cas et de la maladie		Tous les cas sont exposés au CMME	8	-pas d'étude étiologique -incidence et particularité des cas suggèrent la relation

La revue de littérature sur le sujet montre que les investigations relatées ci-dessus restent exceptionnelles dans leur capacité à mettre en évidence un facteur de risque à l'origine des agrégats. Les bilans d'investigations réalisés au niveau international et présentés ci-dessous en témoignent.

1.1.2 Les investigations menées au plan international

Les CDC débutèrent les investigations d'agrégats spatio-temporels aux Etats Unis au début des années soixante. De 1961 à 1982, 108 agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses ont été investigués dont 73% concernaient des agrégats de leucémies. Aucune de ces investigations n'aboutit à la mise en évidence d'une relation étiologique consistante [19]. En milieu professionnel, aucune des 61 investigations d'agrégats spatio-temporels menées par le Niosh de 1978 à 1984 ne conclut à une plausibilité étiologique malgré la présence d'excès significatifs de pathologies et l'existence de cancérigènes dans les milieux de travail [20].

S'intéressant spécifiquement à 11 investigations approfondies d'agrégats spatio-temporels de cancers de l'enfant (dont La Hague, Sellafield, Woburn, Dounreay), F. Alexander concluait qu'aucune de ces études n'avait apporté d'indication étiologique convaincante [21].

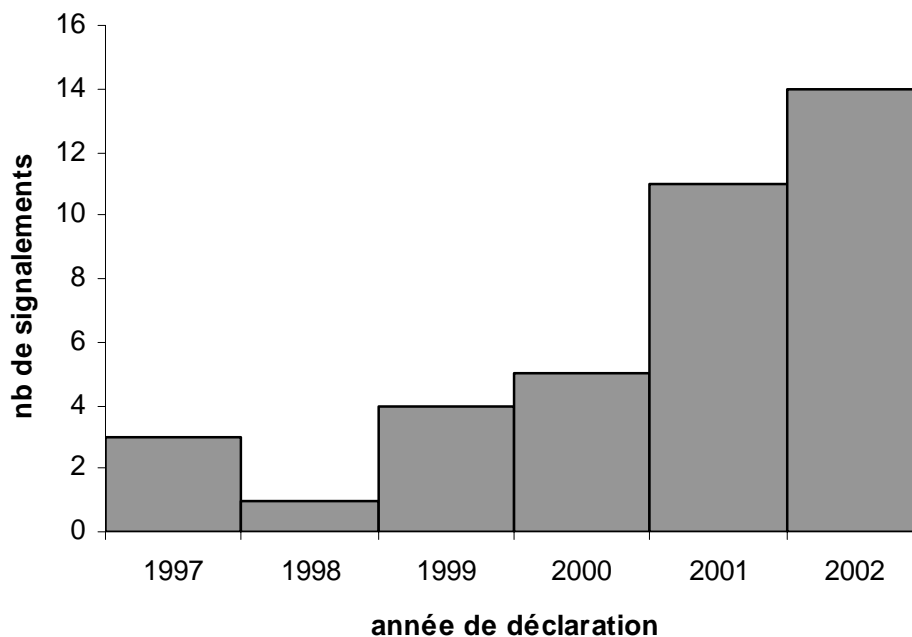
1.1.3 Les investigations menées aux Pays Bas

Aux Pays-Bas, le RIVM a réalisé entre 1993 et 1997 une enquête descriptive des agrégats de pathologies d'origine environnementale. L'information a été recueillie auprès des services de santé de l'état par questionnaire postal ; 120 agrégats ont ainsi été rapportés, 73% des investigations concernait la mortalité et la morbidité par cancers. La cause environnementale la plus souvent évoquée comme étant à l'origine des regroupements de cas était la pollution des sols. On comptait en moyenne 17 cas signalés par agrégat. Dans 74% des investigations menées, les cas ne présentaient pas de caractéristiques spécifiques (concernant l'âge ou le sexe par exemple...). Lors du signalement, le délai entre la survenue du premier et du dernier cas se comptait en années et les cas étaient généralement répartis géographiquement à l'échelle d'un quartier. Aucun de ces agrégats n'a été confirmé par une étude cas-témoins. En 15 ans, le nombre d'agrégats rapportés aux autorités sanitaires a été multiplié par 4. Cette augmentation du nombre de signalements traduit les préoccupations grandissantes de la population vis-à-vis de la qualité des milieux de vie et des effets possibles sur la santé [22].

1.1.4 Les investigations menées en France de 1997 à 2002

Une enquête menée en 2003 auprès des services déconcentrés du Ministère de la santé et des Observatoires régionaux de la santé a permis de recenser 38 déclarations d'agrégats de pathologies non infectieuses en France entre 1997 et 2002. Les 38 signalements ont été principalement reçus par les Ddass et provenaient le plus souvent d'un médecin (14/38) ou d'un particulier (9/38). Ils ont concerné 29 départements et sont survenus de façon progressive jusqu'en 2002.

Figure 1 – Distribution temporelle des signalements de regroupements de cas de pathologies non infectieuses, France, 1997-2002



Les pathologies les plus fréquemment signalées étaient des cancers (28/38). Parmi ces signalements, 13 portaient sur tous les types de cancer, 7 étaient des signalements de cas regroupés de leucémies. Parmi les signalements ne concernant pas des cancers, 4/10 étaient des pathologies thyroïdiennes. La majorité des signalements concernaient des adultes (18/33), 6 concernaient des enfants, il s'agissait de leucémies dans 4 cas.

Le plus souvent le niveau géographique concerné était une collectivité (une école dans la majorité des cas), un quartier ou une commune (22/38). Une source environnementale était incriminée dès le signalement pour 25/38 signalements. Un site potentiellement polluant, en activité était mis en cause dans 17/25 signalements (usines d'incinération d'ordures ménagères, sites nucléaires, autres sites industriels émetteurs d'effluents).

Une investigation sanitaire a été réalisée pour 32/38 signalements rapportés. Une investigation environnementale a été réalisée à la suite de 26/38 signalements rapportés. La mise en œuvre conjointe d'investigations sanitaire et environnementale a été réalisée pour 24/38 signalements rapportés. Lors des enquêtes environnementales, une campagne de mesures a été mise en œuvre pour 11/25 signalements. Aucune hypothèse environnementale explicative n'a pu être émise suite à ces investigations environnementales.

Une association (consommateurs, parents d'élèves, défense de l'environnement) était impliquée dans 14/38 signalements. Dans 11/14 cas, il s'agissait d'une association de portée locale et dans 3 cas d'une association de portée nationale. Les investigations ont fait l'objet d'une médiatisation pour 16/38 signalements. L'enquêteur a déclaré que la population a semblé mobilisée dans 7/38 cas. Des actions juridiques ont été intentées dans 5/38 cas.

Il existe une association significative entre la présence d'une association et la médiatisation du problème. Concernant les sources de pollution incriminées lors des signalements, il semble que les signalements mettant en cause une usine d'incinération d'ordures ménagères aient été plus souvent médiatisés que les signalements mettant en cause d'autres sources.

Une communication en direction du public a été réalisée pour 16/38 signalements rapportés. Un communiqué de presse a été réalisé pour 6/15 investigations ayant fait l'objet d'une communication en direction du public. Une réunion publique a été organisée dans 9/15 cas. Dans 4 cas, une commission locale d'information et de surveillance (CLIS) a été mise en place.

Suite au signalement rapporté, des actions destinées à surveiller ou à protéger les populations d'un éventuel risque ont été mises en œuvre dans 8/38 signalements. Ces actions consistaient en une surveillance active de la survenue de nouveaux cas pour 3/8 signalements, une surveillance de l'environnement pour 2/8 cas, une réduction de l'émission ou un arrêt de la source supposée de pollution dans 4/8 cas.

1.1.5 Exemples d'investigations menées en France

Agrégat de cancers de l'enfant dans une école de Vincennes [23]

(<http://www.invs.sante.fr/publications/default.htm>) : En septembre 1999 quatre cas de cancer, diagnostiqués entre mars 1995 et mai 1999, ont été signalés parmi des enfants fréquentant une

école maternelle de Vincennes. L'origine suspectée de cet agrégat par la population était les déchets contenus dans le sous-sol et provenant d'un ancien site industriel.

L'étape de validation des cas n'a retenu que trois des quatre rapportés. L'étape de validation de l'exposition a consisté, à partir de la connaissance des produits utilisés par l'entreprise et de leur toxicité, à rechercher l'exposition potentielle des enfants dans les lieux fréquentés. Aucun facteur de risque potentiel n'a pu être mis en évidence. En mai 2000, le rapport d'investigation a conclu à l'observation d'une tendance à l'excès de cas de cancer dans cette population sans que cet excès puisse être confirmé, compte tenu du faible nombre de cas. En l'absence d'exposition à risque, il n'a pas été recommandé d'actions complémentaires.

En février 2001 la survenue d'un nouveau cas de cancer, diagnostiqué chez un enfant ayant fréquenté l'école pendant six mois, a soulevé à nouveau la question de l'existence d'un excès de cas dans l'école et du lien avec l'environnement. Les inquiétudes de la population, relayées par les media et la demande pressante des pouvoirs publics ont conduit à de nouvelles investigations épidémiologiques et environnementales. Les résultats de ces investigations ont corroboré ceux de la première phase en confirmant l'observation d'un excès de cas de cancer sans identifier une exposition particulière commune. Malgré des ressources humaines et financières très importantes engagées, la population reste interrogative sur le rôle de l'environnement dans la survenue des cas de cancer.

Agrégat de leucémies de l'adulte à Gaillon [24]
(<http://www.invs.sante.fr/publications/default.htm>) : En novembre 1997, une habitante de la commune de Gaillon signale à la Ddass de l'Eure un cas de leucémie parmi un membre de sa famille et affirme avoir connaissance d'autres cas de leucémie dans son entourage géographique. Parallèlement la population locale fait état d'une détérioration de l'environnement, en mettant en cause les rejets de la zone industrielle avoisinante.

Dans un premier temps le signal sanitaire a été confirmé par les médecins de la région et les cas ont été validés auprès des médecins, des laboratoires et des établissements hospitaliers. L'étude de l'environnement faisait état de la présence d'une zone industrielle à proximité sans connaissance d'une pollution particulière. Afin de juger de l'excès de cas ou non, une étude d'incidence a été menée sur une zone géographique de 5km autour de la commune, définie arbitrairement du fait de l'absence de source spécifique. L'étude a conclu à une sur-incidence de leucémie. L'entrevue qui a été menée auprès des cas ou de leur famille afin d'identifier des expositions communes s'est avérée négative.

L'investigation a conclu à un excès de cas de leucémie non expliqué et il a été recommandé :

- la mise en place d'une surveillance prospective des leucémies dans la région afin d'observer soit le retour à une fréquence habituelle, signant probablement un artéfact, soit la persistance de l'excès permettant, par l'augmentation du nombre de cas, la mise en œuvre d'études épidémiologiques complémentaires.
- une surveillance environnementale de la zone industrielle afin de repérer éventuellement des facteurs de risques non identifiés à ce stade.

Agrégat de leucémies de l'enfant à Nice

Suite à une alerte du Maire de Cagnes-sur-Mer, la Ddass des Alpes-Maritimes a été saisie par le Préfet en juillet 2003 de la survenue à sept mois d'intervalle de 2 cas de leucémie aiguë lymphoblastique chez des enfants habitant le même immeuble. En août la Ddass a saisi la Cire PACA pour participer à l'investigation. Parallèlement les familles concernées s'inquiétaient de la présence dans l'environnement de terrains contaminés et de la présence d'antennes. Les premières investigations ont été mises en œuvre par la Ddass et ont permis de documenter l'absence de sources d'expositions potentielles aux champs électromagnétiques de basses et très basses fréquences en population générale. En janvier 2004, les renseignements fournis par un médecin du CHU de Nice ont permis d'identifier un troisième cas de leucémie lymphoblastique (LAL). Face à la survenue de ces 3 cas, dans un délai court et un environnement restreint et devant l'inquiétude des parents, un groupe technique a été mis en place pour mettre en œuvre une investigation plus approfondie des données sanitaires et environnementales, ainsi qu'un interrogatoire des familles des cas pour une recherche de facteurs communs d'exposition.

L'investigation n'a pas permis de mettre en évidence une surexposition de la population de Cagnes-sur-Mer pouvant expliquer la survenue des trois cas de leucémie de façon groupée. Sur le plan individuel, aucun facteur de risque de leucémie connu et commun aux enfants et à leurs familles n'a été identifié. En conclusion, en absence d'hypothèse permettant de rattacher les trois cas à une source environnementale commune, le groupe technique n'a pas estimé nécessaire de poursuivre les investigations.

1.2 Le contexte social

Les signalements d'agrégat soulèvent des interrogations du public très souvent relayées par les médias. L'expérience dans la prise en charge de ces signalements montre qu'il y a un écart entre les croyances, les attentes du public et les positions des professionnels de santé [25]. Le public « profane » est convaincu « qu'il doit y avoir un lien entre les cas » et « que les autorités

devraient faire quelque chose pour protéger la population avant que la situation devienne critique ». Le public, les associations s'interrogent et interpellent les autorités sanitaires : « combien de morts attendez-vous avant de faire quelque chose ? », « Vous êtes payés par les grandes compagnies et les industriels ! », « Et pourtant j'ai entendu parler d'une étude où il est affirmé que telle exposition peut provoquer des cancers » ou « tel scientifique a publié que 80% des cas de cancer sont dus à l'environnement ».

Du fait des expériences passées dans l'analyse infructueuse de nombreux agrégats les scientifiques répondent : "il n'y a pas assez de cas pour procéder à des analyses statistiques" ou "il n'y a pas d'excès", "de toute façon, la plupart des investigations d'agrégats ne donnent pas de résultats concluants" ou "la connaissance scientifique actuelle ne permet pas de tirer des conclusions". Face à une incapacité scientifique à conclure, le jugement de la population, est guidé par la confiance envers les institutions [26]. Le refus d'engager des moyens d'investigation peut soulever des soupçons et les investigations concluant à des résultats négatifs peuvent donner l'image d'une volonté de négation ou de dissimulation des pollutions environnementales subies.

Dans l'expectative, la pression publique et politique peut amener les services concernés à entreprendre une investigation alors qu'il est connu d'avance, qu'elle n'apportera pas de résultats concluants [27]. Dans ce cadre, l'engagement de travaux scientifiques ressort davantage d'un règlement social du problème sous couvert d'expertise technique [28]. Par ailleurs, les investigations entreprises alors que les experts n'avaient pas identifié de problème particulier sont peu probables de produire des résultats remarquables. Et les délais nécessaires à tenter d'apporter une réponse engendrent fréquemment une inquiétude dans la population et des critiques à l'encontre des pouvoirs publics [29].

Cette confrontation entre demande sociale, pression politique et position scientifique a été précisément décrite à propos de l'investigation d'un agrégat de cancer du sein survenu à Long Island dans les années quatre-vingt dix [30].

1.3 Enseignements tirés des investigations épidémiologiques des agrégats spatio-temporels

L'analyse de l'historique d'agrégats spatio-temporels a montré que leur investigation n'a que très rarement permis de faire progresser les connaissances scientifiques sur les facteurs de risque d'origine environnementale ou d'apporter des éléments clairs permettant d'orienter les mesures

de prévention, malgré la consommation très importante de ressources humaines et financières mises en jeu. Les investigations fructueuses ont concerné soit :

- des pathologies ou des formes très spécifiques de maladies ;
- la présence d'une exposition à un toxique connu ;
- des risques relatifs très élevés.

Les questions soulevées par la population et ses relais lors de l'observation d'un nombre de cas de maladies perçu comme anormal dans la collectivité sont légitimes et doivent s'adresser aux professionnels de santé publique. Ceux-ci doivent pouvoir, par la description des maladies rapportées, l'analyse de leur distribution dans l'espace et le temps, la connaissance des expositions des populations, apporter un avis scientifiquement fondé au décideur.

De nombreux auteurs affirment la nécessité de mener des investigations lors de signalements d'agrégat, afin d'apporter une réponse même incomplète (description des cas, des expositions, des incidences et de la mortalité) mais témoignant d'une prise en compte de la demande des populations [31].

A l'inverse, l'observation de tant d'investigations infructueuses, a conduit d'autres auteurs à recommander l'arrêt des investigations d'agrégats spatio-temporels et de consacrer prioritairement les ressources à l'évaluation et à la gestion de l'environnement des populations [28] [32].

En définitive, il appartient au professionnel de santé publique confronté à un problème d'agrégat d'être à l'écoute de la demande sociale et d'identifier les situations susceptibles d'être informatives dans leur investigation pour en déduire une décision en santé publique sans engager d'actions inutiles au détriment d'autres activités. Ceci nécessite d'analyser les problèmes méthodologiques, d'en tirer les enseignements et de formaliser une démarche scientifique d'investigation pragmatique et transparente.

2 Principes d'investigation d'un agrégat spatio-temporel de maladies non infectieuses et ses limites

Le principe scientifique directeur de l'investigation d'un agrégat réside dans la notion que s'il y a regroupement de cas de maladies c'est que les personnes atteintes partagent une ou plusieurs expositions à une cause commune [28]. Dès lors, les objectifs épidémiologiques de la réponse à une suspicion d'agrégat spatio-temporel sont de déterminer :

- s'il existe effectivement un excès de pathologie dans la population observée ;
- et, si cet excès existe, de déterminer s'il existe une ou plusieurs causes à ce regroupement de cas, autres que le hasard.

2.1 Existe-t-il un excès de cas ?

2.1.1 Principe de la réponse épidémiologique

Généralement on mettra en œuvre une étude d'incidence ou de mortalité dans un cadre spatio-temporel défini [33]. Il s'agit dans une telle étude de comparer statistiquement le nombre de cas de maladie ou de décès observé au nombre attendu si la population avait la même fréquence de la maladie qu'une population de référence non exposée à la source présumée de l'agrégat (calcul d'un SIR ou SMR¹).

2.1.2 Difficultés méthodologiques

2.1.2.1 La distribution spatio-temporelle des maladies

L'accumulation d'observations sur des grandes tailles de population à l'échelle géographique ou temporelle génère une stabilité statistique qui permet de dégager des tendances et des facteurs explicatifs aux variations observées. A l'échelle internationale, certaines disparités d'incidence des cancers peuvent être expliquées par des facteurs environnementaux pris au sens large ainsi que par des disparités génétiques ou socio-économiques [34]. Ainsi, l'incidence du mélanome malin cutané est 300 fois plus élevée chez les Australiens qui ont la peau claire que dans la communauté chinoise de San Francisco [35]. Par ailleurs les études menées auprès des migrants tendent à montrer l'implication des facteurs environnementaux ; les incidences des maladies dans les populations migrantes se rapprochant de celles du pays d'établissement [36].

Du fait de la conviction commune que la fréquence des maladies observées à l'échelle nationale est applicable à l'échelle d'une petite collectivité [37], les événements extrêmes de la distribution géographique et temporelle des maladies remarqués de la population (population concernée, associations, médecins locaux, élus), paraîtront anormaux et sujets à questionnement sur leur cause [26]. Pourtant, la survenue d'un agrégat spatio-temporel peut être le simple fait du « hasard » c'est à dire de la distribution aléatoire d'événements dont on ne connaît pas les déterminants : taille de la population source, durée et nombre d'observations [38]. Si l'on

¹ SIR : Standardized Incidence Ratio, SMR : Standardized Mortality Ratio

considère sur le territoire français l'ensemble des collectivités (communes, quartiers, écoles, entreprises ...) et l'ensemble des maladies pouvant survenir (par exemple tous les types de cancers), il est hautement probable, d'observer sur une période donnée dans une de ces collectivités un nombre de cas supérieur à celui attendu par une fréquence moyenne (annexe 7).

Le concept de distribution aléatoire, selon lequel peuvent être distribuées les maladies n'implique pas une distribution uniforme et proportionnée des maladies à tout instant et en tout lieu. Cette distribution pouvant tendre vers une loi statistique sur une échelle de temps et une zone géographique plus étendue. Ainsi, suite à l'observation en 1975 dans l'Ohio, de 12 cas de leucémie de l'enfant dans un comté, Schinazi a démontré qu'en présence d'un excès localement significatif, il était hautement probable pour qu'au moins une zone géographique de même taille aux Etats-Unis présente dans une année donnée, 12 cas ou plus de leucémie [39].

A l'échelle temporelle ou spatiale réduite, la fréquence des maladies non infectieuses rares est soumise à des fluctuations ponctuelles qui relèvent le plus souvent d'un « accident » spatio-temporel que de l'expression localisée d'un facteur de risque. Ceci n'implique pas l'absence de cause à la survenue de chaque cas de maladie formant l'agrégat, mais probablement l'absence d'une exposition commune partagée par les cas.

2.1.2.2 La définition de la fenêtre spatio-temporelle et les tests statistiques

Un excès de pathologie est l'observation d'un nombre plus élevé que celui attendu dans un espace et un temps déterminé par rapport à une fréquence de référence. La réalisation de l'étude d'incidence ou de mortalité permet de juger de la réalité de l'excès mais requiert de définir une fenêtre spatio-temporelle à l'agrégat, et donc de sélectionner les critères qui vont permettre le choix de cette fenêtre.

Lorsqu'il existe une source présumée à l'origine des maladies rapportées, la fenêtre spatio-temporelle d'étude peut-être définie en rapport à la dimension temporelle et spatiale des expositions à risque. Lors de l'exploration de l'environnement de l'agrégat, Il est rare d'observer une exposition précise et documentée. L'échelle d'étude est alors définie selon l'apparition spatio-temporelle des cas. Elle est déterminée *a posteriori* de l'observation des événements et généralement choisie selon la perception, c'est à dire, en regroupant le maximum de cas dans la période la plus courte et sur la plus petite échelle géographique, générant un biais de sélection appelé « TexasSharpshooter » [28] [40] [41] [42]. Afin de limiter ce biais la fenêtre spatio-temporelle peut être définie de façon arbitraire par période calendaire et zone géographique administrative.

Dans ce contexte les tests statistiques de significativité des ratio d'incidence ou de mortalité ne sont pas valides, le résultat dépendant principalement du choix de l'étendue de la période et de la zone d'étude. S'ils sont employés, ces tests n'auront pas vocation à tester une hypothèse mais à décrire l'ampleur de l'agrégat rapporté [7]. L'utilisation des tests d'hypothèse n'a de valeur que dans un protocole d'étude dans lequel la période et la zone d'étude seraient définies *a priori* de la connaissance de la survenue des événements [40]. De telles études dites de « clustering » utilisent des tests statistiques « généralisés » sur une large région voire un pays [43]. L'OMS a réalisé un ouvrage de synthèse concernant les diverses approches méthodologiques qui peuvent être utilisées lors d'études épidémiologiques menées à l'échelon local [44].

On trouvera en annexe 6, une note explicative sur l'approche *a priori* et *a posteriori* dans une investigation d'agrégat spatio-temporel.

2.1.2.3 Les données de surveillance épidémiologique

Afin de calculer le risque en population, il convient de disposer de données de surveillance épidémiologique qui permettent de décrire et dénombrer les événements de santé dans la zone et période d'étude et de disposer de valeurs comparatives de référence.

□ La disponibilité

En France, les données de mortalité par cause sont disponibles pour l'ensemble du territoire, validées pour les années N-2 et antérieures, au CépiDc de l'Inserm (http://sc8.vesinet.inserm.fr:1080/accueil_fr.html). Les registres du cancer couvrent approximativement en métropole 13% de la population, l'analyse de ces données permet d'estimer une incidence nationale pour une vingtaine de localisations cancéreuses [45]. Les données de surveillance d'autres pathologies sont pratiquement inexistantes. Certaines investigations ont ainsi nécessité de mettre en place des dispositifs spécifiques de surveillance [46]. En absence de registre dans la zone de déclaration de l'agrégat, la recherche exhaustive des cas nécessite de recueillir des informations auprès des établissements de soins, des laboratoires et des professionnels de santé locaux.

□ Le choix des fréquences de référence

S'agissant des données d'incidence de pathologie, le calcul du risque en population (SIR) nécessite de choisir une source de référence. Elle peut être départementale ou régionale (registre de cancers par exemple), nationale (estimation à partir de plusieurs registres) ou internationale. Elle peut être généraliste (registre « tous cancers ») ou être spécialisée pour un type de pathologie ou une population (cancers de l'enfant). Le choix retenu peut influencer les

résultats du fait des caractéristiques propres à chaque source. Les données nationales ou internationales auront l'avantage d'une stabilité dans l'estimation de la fréquence de la maladie mais reflèteront mal les spécificités de la région d'étude. A l'inverse les données régionales ou départementales donneront une bonne représentation de la fréquence de base de la maladie dans la zone d'étude mais seront sujettes à une plus grande variabilité. On pourra utiliser les données de systèmes d'information spécifiques d'une maladie (type de cancer) ou d'une population (enfants). Elles sont toutefois peu nombreuses sur le territoire et peu de pathologies sont couvertes.

Au début de l'investigation, l'objectif est d'obtenir une première estimation l'ampleur de l'excès de cas. Dans cette première approche la connaissance de la fréquence de la maladie à partir de données les plus accessibles suffiront à l'estimation. Pour un calcul plus précis du risque, il conviendra ensuite de faire le choix des données de référence les plus valides et adaptées à la population à risque. Afin d'estimer la variabilité du calcul du risque, plusieurs sources peuvent être utilisées.

2.1.2.4 La disponibilité des données démographiques

Les données démographiques permettent de calculer la taille de la population à risque. Elles peuvent être obtenues auprès de l'Insee pour les années de recensement 1968, 1975, 1982, 1990, 1999. Plusieurs techniques permettent d'estimer la taille de la population pour les périodes intercensitaires [47], mais sont peu valides à l'échelle d'une commune.

2.2 S'il y a excès de cas, quelle en est la cause ?

Du fait des connaissances limitées concernant les étiologies des cancers et du caractère insidieux de leur survenue, l'environnement est souvent mis en avant comme étant à l'origine d'un agrégat spatio-temporel de cancer. La part des facteurs environnementaux dans les causes de cancers reste controversée. Ces facteurs pris au sens large (y compris l'alimentation) pourraient participer jusqu'à 20 % dans la survenue des 11 cancers les plus fréquents [35]. Au sens restreint, en ne considérant que les facteurs géophysiques et la pollution (rayonnements ionisants et solaires, produits physiques et chimiques dans l'air et l'eau), ils pourraient expliquer de 3% à 9% des décès par cancer [34]. Ces proportions peuvent sembler faibles comparées à la part attribuable à d'autres facteurs de risque tels que l'alimentation ou le tabac. Cependant, compte tenu de la fréquence des cancers, la responsabilité de facteurs environnementaux serait en cause dans un nombre considérable de cancers, vis à vis desquels des actions de prévention pourraient être développées si ces facteurs étaient identifiés. Cela justifie la poursuite des

recherches dans ce domaine, d'autant qu'environ 380 substances pouvant potentiellement se retrouver dans l'environnement ont été classées possiblement, probablement ou certainement cancérigènes par le Circ depuis 1972. Par ailleurs, chaque année, 300 à 350 nouvelles substances chimiques manufacturées ou importées sont notifiées au Bureau européen des produits chimiques (ECB) pour évaluation des risques sanitaires et environnementaux.

Identifier un facteur de risque environnemental comme cause possible d'un agrégat, requiert la possibilité de qualifier et de quantifier l'exposition des populations concernées afin de discriminer le facteur des autres causes possibles de l'excès (fluctuations aléatoires ou biais). La quantification de l'exposition peut être réalisée de façon directe, à l'aide de marqueurs d'exposition ou de façon indirecte notamment par modélisation. Divers guides méthodologiques d'évaluation des expositions sont proposés sur le site Internet de l'Environmental protection agency (<http://www.epa.gov/>).

2.2.1 Principe de la réponse épidémiologique

En présence d'un excès de maladie, la description des événements de santé, la connaissance de leurs facteurs de risque confrontée à la connaissance des expositions des populations concernées permet de générer des hypothèses qui doivent être testées dans des études étiologiques type « cohorte » ou « cas / témoins ». Les méthodes pour la réalisation de telles études relèvent de l'épidémiologie générale [33] et ne seront pas présentées même si elle font partie intégrante de l'analyse d'un agrégat spatio-temporel.

2.2.2 Difficultés méthodologiques

Pour qu'un agent environnemental puisse être considéré comme étant à l'origine d'un agrégat de pathologies « remarquable » c'est à dire observable à l'œil nu, plusieurs des critères épidémiologiques suivants doivent être réunis [1] [28] :

- l'introduction de l'agent dans le milieu doit être rapide, de sorte que la variation de la fréquence des pathologies dans le temps soit marquée ;
- le nombre de personnes exposées doit être élevé pour que le nombre de cas attribuables à l'agent soit suffisant ;
- l'intensité de l'exposition doit être suffisante pour que le niveau d'exposition soit au-dessus d'un éventuel seuil d'effet ;
- l'effet doit être puissant de l'exposition, risque relatif doit être élevé ;

- l'effet doit être spécifique à l'exposition, idéalement une seule maladie rare (en effet dans ce cas la maladie en cause relève le plus fréquemment d'un seul et même processus pathologique et donc plus probablement d'un même facteur de risque) ;
- l'effet doit être grave pour attirer l'attention ;
- le délai entre l'exposition et la survenue de la maladie doit être court afin que le phénomène de migration des populations ne dilue pas l'effet.

Or, la plupart des situations de suspicion d'agrégats spatio-temporels rapportées rencontrent très rarement ces critères épidémiologiques [48] :

- les maladies signalées sont souvent diverses et hétérogènes (différents types de pathologies, maladies de l'enfant et de l'adulte...), rarement spécifiques d'un agent causal et fréquemment multifactorielles ;
- le délai écoulé entre l'exposition présumée et la maladie est le plus souvent long ;
- l'intensité de l'exposition et la puissance connue de l'effet sont souvent limitées ;
- le signalement concerne un petit nombre de cas rapportés (souvent <10) ;
- les expositions suspectées sont souvent multiples et de faible intensité et les réseaux de données de surveillance environnementale, même s'ils sont bien développés concernant certains milieux (eau potable, qualité de l'air en milieu urbain), ne permettent que rarement de connaître les expositions actuelles et surtout passées des populations à des facteurs de risques locaux (émissions industrielles, sols pollués...).
- les facteurs suspectés à l'origine de l'agrégat de cas doivent être testés dans des contextes similaires hors de l'étude même [38] [42], dès lors qu'une information précise de l'exposition peut être obtenue [49].

2.3 Conditions de mise en œuvre d'une investigation

Ces limites méthodologiques sont importantes et rendent peu probable l'apport d'éléments de réponse quant à l'excès et l'étiologie des maladies dans un agrégat en population générale [5] [50, 51]. Cependant, dans certaines situations, l'investigation est susceptible d'aboutir. Il est donc essentiel pour les autorités sanitaires de pouvoir identifier les cas pour lesquelles une investigation épidémiologique peut être concluante quant à l'existence d'un facteur explicatif.

L'identification de la cause de la survenue des pathologies dans la population est plus susceptible d'aboutir lorsque le plus grand nombre de critères suivants est réuni [52] :

- la survenue d'au moins 5 cas de maladies et un risque relatif très élevé (20 ou plus) ;
- un même type de pathologie ;

- l'agent causal persiste dans l'environnement et peut être mesuré ;
- il existe une hétérogénéité de l'exposition au sein de la population ;
- la reconstitution de l'exposition est possible au niveau individuel ;
- il est possible de mener une étude multicentrique avec des populations exposées et non exposées.

Au bilan, deux facteurs majeurs limitent les capacités des investigateurs à apporter des réponses aux interrogations sur l'origine des agrégats de pathologie :

- la rareté des situations où un facteur environnemental est la cause d'un agrégat de pathologie (nombreux artéfacts de distribution) ;
- l'incapacité des outils épidémiologiques à identifier le facteur de risque responsable ou contributeur (maladies hétérogènes et multifactorielles, expositions multiples ou non mesurables, faible nombre de cas).

Ces éléments doivent être appréciés très en amont de l'investigation car le fait de mettre en évidence un excès de maladie sans amener d'éléments explicatifs a pour conséquence d'alarmer inutilement la population [49].

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, le protocole développé ci-dessous se propose de guider les investigateurs dans le recueil des informations sanitaires et environnementales visant à repérer les situations plausibles d'agrégats liés à des facteurs d'exposition environnementaux suspectés et à les investiguer dans les limites des capacités des outils épidémiologiques.

3 Le protocole à étapes décisionnelles

3.1 Principe du protocole

Le principe est fondé sur un recueil progressif et hiérarchisé d'informations qui permet de fixer des points d'étapes au cours desquels est décidée la pertinence d'engager ou non de nouvelles actions. En aval des décisions, il peut s'agir de mener des actions de gestion de risque (réduction des expositions), de poursuivre les investigations dans le but de compléter les connaissances de la problématique afin de décider ultérieurement des actions à entreprendre ou encore d'arrêter les investigations (absence d'agrégat, absence d'hypothèse étiologique, absence de plausibilité). Chaque étape de l'investigation doit être accompagnée de mesures visant à garantir une écoute et une information permanente des populations concernées (population générale, associations, élus...).

Une telle option offre en effet l'avantage de n'engager des compétences et des moyens que progressivement en fonction des conclusions obtenues aux étapes intermédiaires tout en garantissant aux décideurs et à la population une rigueur méthodologique, une transparence dans la démarche et des arguments objectifs et opposables.

3.2 Définition d'un agrégat

La littérature présente diverses définitions d'un agrégat spatio-temporel. Le plus souvent il est défini comme « un regroupement inhabituel d'un problème de santé dans un espace géographique et dans une période de temps donnés ». Le CDC (MMWR) dans sa définition intègre l'idée de contexte de l'observation : « nombre inhabituel, réel ou perçu, d'événements de santé regroupés dans le temps et l'espace et porté à la connaissance des instances sanitaires ». Nous retiendrons cette dernière définition qui est plus adaptée aux diverses expériences déjà vécues en France.

3.3 Schéma général du protocole d'investigation

Les protocoles Nord-Américains distinguent généralement 4 étapes dans l'investigation des agrégats spatio-temporels (Figure 2). A chaque fin d'étape, au vu de l'interprétation des données recueillies, se décide l'opportunité d'actions ultérieures en matière de gestion ou d'évaluation complémentaires du risque selon les critères suivants :

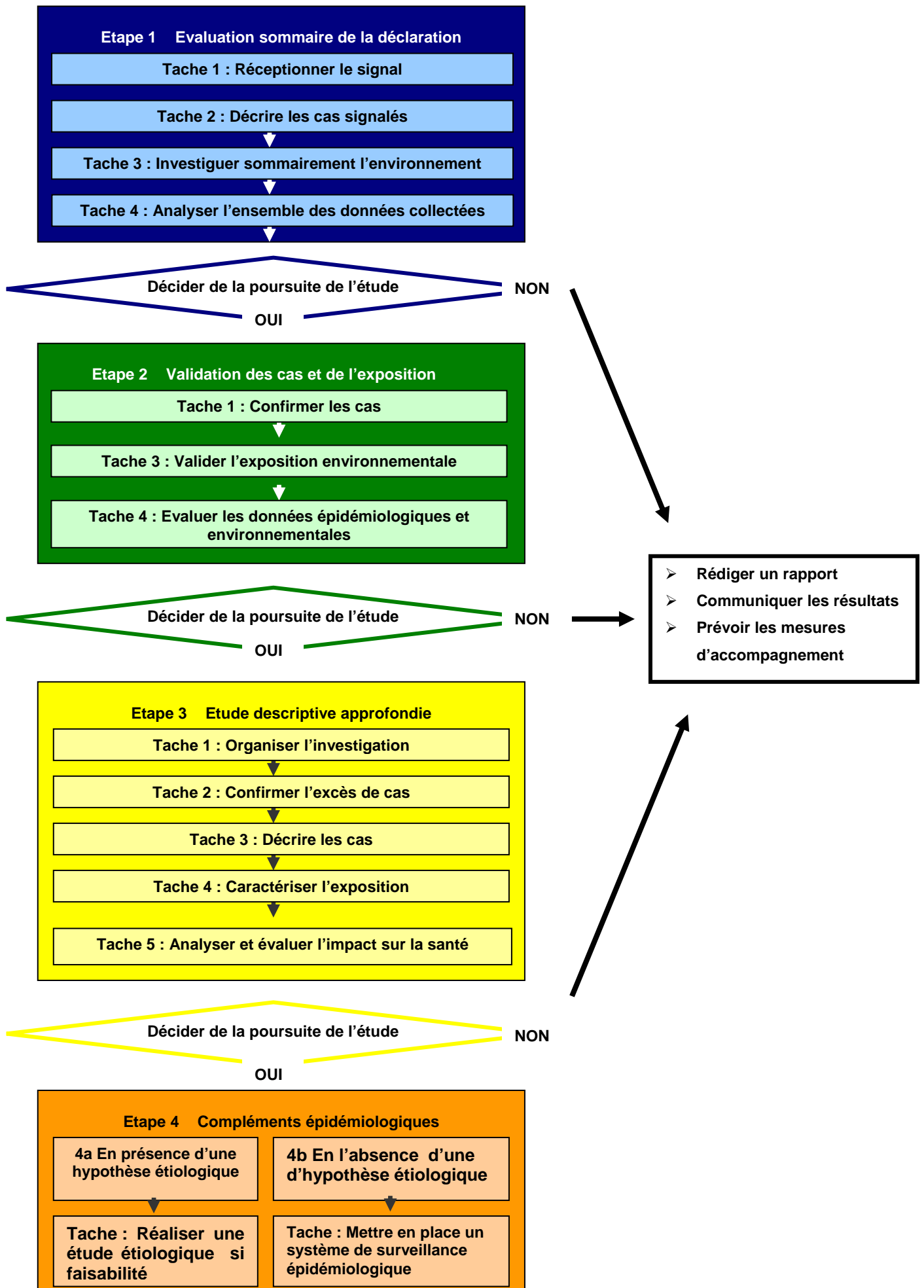
- homogénéité et rareté des événements de santé ;
- plausibilité d'un excès de cas ;
- plausibilité d'une sur-exposition de la population ;
- spécificité et sévérité du problème ;
- plausibilité d'un lien exposition-maladie ;
- potentiel d'extension du problème ;
- contexte social.

La réalisation des étapes doit être faite par les instances en charge de l'investigation d'agrégats dans un cadre approprié disposant :

- d'une ou des personnes référentes sur la problématique des agrégats spatio-temporels ;
- d'un comité technique pour la prise de décision en fonction de la complexité du problème;

L'adoption des décisions est assurée par le professionnel de santé publique en charge du problème ou dans le cadre d'un comité technique selon l'étape d'investigation et la complexité du problème. Le protocole mené jusqu'à son terme n'implique pas forcément la fin de prise en charge du problème. Il peut y avoir des prolongements en terme de gestion de l'environnement.

Figure 2 : Schéma général du protocole d'investigation d'un agrégat spatio-temporel



3.4 Les étapes d'investigation

Etape 1 : Evaluation sommaire du signalement
Objectif : déterminer si la situation d'agrégat spatio-temporel est plausible
Tache 1 : réceptionner le signal
Actions
<ul style="list-style-type: none">❑ Recueillir les coordonnées du déclarant et son statut (particulier, représentant d'association, professionnel de santé, média).❑ Recueillir auprès du déclarant les informations générales sur les caractéristiques sanitaires et environnementales du signal ;❑ Ouvrir une main-courante sur le dossier❑ Contacter les partenaires (Ddass, Cire, SCHS, InVS) pour information réciproque et décider de la responsabilité de prise en charge.
Mesures d'accompagnement
<ul style="list-style-type: none">❑ Assurer le déclarant de la prise en charge du problème ;❑ Discuter les premières impressions avec le déclarant (connaissances épidémiologiques et facteurs de risque connus des pathologies en cause, la latence de survenue lors d'exposition à risque, la fréquence des agrégats, l'issue étiologique difficile...)❑ Garder le contact avec le déclarant et assurer qu'une information régulière sera faite à chaque point d'avancement de l'investigation.
Commentaires et références
<ul style="list-style-type: none">➤ Les caractéristiques de l'agrégat peuvent d'être recueillies dans un document standardisé du type de celui présenté en annexe 1.➤ Compte tenu du caractère potentiellement médiatique et générateur de conflit des signalements d'agrégat, une prise en charge rapide du problème est préconisée dans toutes les situations.➤ Il est primordial de garder le contact avec le déclarant, en effet le fait de travailler avec lui, de le tenir informé, permet de développer un partenariat avec la population en évitant certains conflits. Si des investigations ultérieures doivent être menées, le déclarant pourra participer à l'information des populations sur les travaux en cours.➤ Une information du déclarant sur la fréquence des cancers (on peut rappeler que sur 100 hommes et 100 femmes, respectivement 40 et 28 développeront un cancer au cours de leur vie), la variété de pathologies observées, l'absence d'exposition spécifique, conduit dans certains cas à rassurer sur le caractère non exceptionnel de l'observation.➤ Dès ce stade il est intéressant de connaître le contexte socio-politique local, cet élément peut être partie prenante de la question soulevée par la population (problème d'environnement dont la suspicion d'agrégat est un moyen de porter le problème au niveau sanitaire).

Etape 1 : Evaluation sommaire du signalement

Objectif : déterminer si la situation d'agrégat spatio-temporel est plausible

Tache 2 : Description de l'agrégat

Actions

- Décrire les cas en terme de « temps, lieux, personnes » à partir des données du déclarant, on notera :
 - le diagnostic ou les symptômes évoqués ;
 - la zone géographique ou la collectivité concernée (école, établissement sanitaire, entreprise..) ;
 - la période de survenue des événements ;
 - les caractéristiques des personnes (age, sexe).
- Contacter au besoin les professionnels de santé locaux pour valider le signal, même s'il ne s'agit pas à cette étape d'une validation des cas stricto sensu.
- Consulter la bibliographie sur l'épidémiologie et les facteurs de risques connus des pathologies en cause

Commentaires et références

- A ce stade le contact avec les professionnels de santé locaux peut permettre de juger de l'étendue du problème et du ressenti de la population

Etape 1 : Evaluation sommaire du signalement

Objectif : déterminer si la situation d'agrégat spatio-temporel est plausible

Tache 3 : Investiguer sommairement l'environnement

Actions

- ❑ Contacter les services techniques locaux (Ddass, Drire, Ddaf, Préfecture, Mairie) et éventuellement les associations de protections de la nature afin de connaître l'existence ou non d'une ou plusieurs sources de polluantes présentes ou passées.
- ❑ Collecter des informations sur la qualité générale de l'environnement afin de déterminer si une sur-exposition des cas à un agent toxique ou pathogène est plausible.

Commentaires et références

- On s'intéressera plus particulièrement à l'existence d'exposition à des facteurs de risques connus des pathologies signalées.
- On s'interrogera sur la présence actuelle ou passée de sites naturels ou d'activités à risque dans le voisinage susceptibles de générer des expositions des populations :
 - par les vecteurs aériens, hydriques ou alimentaires ;
 - durant les activités professionnelles, domestiques ou de loisir.
- A ce stade l'information est qualitative. Il ne s'agit pas à cette étape d'entreprendre des analyses spécifiques environnementales mais de reconnaître la plausibilité d'une exposition de la population (présence d'une ICPE, d'une entreprise SEVESO, d'une zone industrielle ou d'une infrastructure potentiellement à risque dans le voisinage). Pour ces informations, outre les administrations locales on pourra consulter les bases de données existantes sur les sites à risques :
 - Basias : Inventaire d'anciens sites industriels et activités de services, <http://basias.brgm.fr/> ;
 - Basol : Base de données sur les sites et sols pollués, ou potentiellement pollués, appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif, <http://basol.environnement.gouv.fr/>

Etape 1 : Evaluation sommaire du signalement

Objectif : déterminer si la situation d'agrégat spatio-temporel est plausible

Tache 4 : Analyser l'ensemble des données collectées et décider de la poursuite de l'investigation (1^{er} point décisionnel)

Actions

- Analyser les données collectées en fonction des critères suivants :
 - le caractère rare et inhabituel des problèmes de santé
 - le nombre de cas et la possibilité qu'un excès de cas existe
 - la plausibilité que l'exposition suspectée génère le type de problème rapporté :
 - latence entre l'exposition suspectée et la survenue des cas compatible,
 - nature et niveau de l'exposition si connue,
 - connaissance de l'exposition comme facteur de risque
 - la spécificité du problème
 - le potentiel d'extension (exposition persistante, augmentation de la population exposée)
- Décider de la poursuite de l'investigation

Mesures d'accompagnement

- Rédiger une note technique sur les informations collectées et diffuser les conclusions tirées aux autorités et aux partenaires.
- Communiquer par écrit les résultats d'évaluation au déclarant. Si la population est impliquée (l'information de suspicion d'agrégat provient de plusieurs particuliers, d'associations, de responsable de collectivité ...), dès cette étape, il convient de mettre en place le plan de communication. La rencontre des personnes impliquées avec les autorités et les professionnels de santé locaux permettra d'écouter leur demande, de présenter les premiers éléments d'enquête et d'exprimer les suites épidémiologiques proposées et les résultats attendus (§ 4).

Commentaires et références

- L'expérience des nord-américains [5] montre que, dans nombre de cas, les informations rapportées ne nécessitent pas d'investigation ultérieure. Cette situation recouvre par exemple la déclaration de plusieurs cas de cancers divers ou fréquents d'un point de vue épidémiologique dans une collectivité, en absence d'exposition suspecte.
- Une variété de pathologie ou de sites s'il s'agit de cancer constitue rarement un agrégat spatio-temporel, seuls quelques facteurs (rayonnements ionisants, amiante) sont connus pour générer une variété de pathologies lorsqu'ils exposent une large population à une intensité significative (§ 2.2.2)
- A cette étape aucun calcul n'est requis pour juger ou non de la poursuite de l'investigation, la plausibilité de l'excès est appréciée :
 - selon le type de pathologie (consistance épidémiologique) ;
 - selon la fréquence de la maladie dans la population par rapport à des fréquences de référence ;
 - et selon la proximité temporelle et spatiale de la survenue des cas.
- L'issue de cette étape est décidée en interne au service sollicité (Ddass, Cire, InVS).
- L'investigation des agrégats est l'opportunité de messages d'information et d'éducation de santé publique qui doit permettre de réduire l'anxiété générée par la perception de l'agrégat :
 - les maladies perçues comme étant rares par la population surviennent plus fréquemment (le cancer n'est pas une maladie rare) ;
 - généralement la survenue de cancers secondaires à une exposition nécessite un temps de latence important peu compatible avec l'exposition suspectée ;
 - les cancers sont souvent multifactoriels, il est rare qu'un seul agent soit à l'origine de plusieurs types de cancer.
- Dans certaines situations, les inquiétudes de la population, relayées par les media et les pouvoirs publics, peuvent conduire à documenter davantage les pathologies rapportées et la source suspectée et ainsi passer à l'étape 2.
- Parfois l'exposition incriminée est sans rapport connu avec les pathologies observées et relève plus d'une demande implicite de prise en charge d'un problème environnemental ressenti. Dans ce contexte, les solutions à proposer aux problèmes identifiés passe moins par une investigation épidémiologique que par la reconnaissance et la résolution des questions environnementales soulevées par une population dans une zone géographique donnée.

Aide décisionnelle

A ce stade il est rare que l'on puisse clore l'investigation à partir des informations collectées. Les seules situations qui le permettent sont celles pour lesquelles :

- il n'a pas été montré d'exposition suspecte des populations,***
- et il n'y a pas d'excès potentiel de même pathologie (ce dernier critère est difficile à recueillir puisque cette première étape n'a pas permis de dénombrer tous les cas).***

Dans une telle situation, il s'agira pour les personnes en charge de l'investigation de convaincre la population qu'il n'y a pas de caractère anormal à la situation.

Etape 2 : Validation des cas et de l'exposition environnementale

Objectif : Etayer les informations collectées en vue de formuler les hypothèses épidémiologiques

Tache 1 : Confirmation des cas de pathologies rapportés

Actions

- Identifier les sources d'information permettant de confirmer les cas :
 - les dossiers médicaux des médecins libéraux, des établissements de soins, des laboratoires d'analyses ;
 - les dossiers médicaux de la médecine du travail ;
 - le programme de médicalisation des systèmes d'information hospitalier (PMSI) ;
 - les registres des cancers, des hémopathies, des malformations congénitales et autres pathologies
 - le registre des causes médicales de décès (CépiDc-Inserm)
 - les documents personnels des cas.
- Consulter les sources les plus appropriées (accessibilité, disponibilité, qualité) en associant au besoin un ou plusieurs spécialistes des pathologies en cause ;
- S'assurer de la congruence avec les diagnostics rapportés, les dates de diagnostic et le lieu de résidence au moment du diagnostic et renseigner la fiche de description de cas ([annexe 1](#)) ;
- Formuler la définition de cas.

Mesures d'accompagnement

- Recueillir par l'intermédiaire du médecin traitant l'accord des personnes concernées pour l'accès à leur dossier médical ;
- Veiller à la conformité vis-à-vis de la CNIL ;
- Concevoir un plan de communication avec la communauté concernée, les autorités, les media ([§ 4](#))

Commentaires et références

- A ce stade de l'investigation, la validation des cas peut conduire à découvrir une variété de diagnostics ce qui, après relecture de la bibliographie sur les facteurs de risques ne milite généralement pas en faveur d'un réel agrégat.
- Si la confirmation des cas ne peut être faite que par une entrevue avec les personnes concernées ou si le signalement de l'agrégat provient des cas ou de leur famille, il peut être opportun dès cette étape de réaliser la description des cas prévue à la tache 3 de l'étape 3.

Etape 2 : Validation des cas et de l'exposition environnementale

Objectif : Etayer les informations collectées en vue de formuler les hypothèses épidémiologiques

Tache 2 : Validation de l'exposition environnementale suspectée

Actions

En partenariat avec plusieurs spécialistes du domaine environnemental (service Santé-environnement des Ddass, Drass, Drire, DSV, Ddaf, Ineris, associations de mesure de la qualité de l'air, industriels) :

Environnement général

- Identifier les types de contaminants émis par la ou les sources présumées.
- Identifier la population exposée, la ou les voies et période d'exposition à partir des sources présumées et des milieux contaminés.
- Collecter les données concernant la qualité des milieux et l'exposition.

Bilan des données recueillies concernant l'environnement

- Analyser la qualité de la surveillance environnementale.
- Evaluer les données disponibles et caractériser l'environnement.
- Revoir la littérature concernant les polluants et leur toxicologie.
- Evaluer la possibilité de contact de la population avec la source polluante.

Commentaires et références

- A ce stade, l'objectif est de pouvoir qualifier et quantifier l'exposition de la population à partir des données disponibles provenant des systèmes de surveillance réglementaires ou d'autocontrôle en place (surveillance des installations classées pour la protection de l'environnement, association de qualité de l'air, contrôle sanitaire des eaux d'alimentation). Des campagnes métrologiques spécifiques sont prématurées.
- La recherche bibliographique permettra de recueillir des rapports d'investigation de problèmes similaires, de recueillir les données toxicologiques de la littérature (caractère cancérigène, mutagène, toxique) et ainsi la plausibilité d'un risque à une exposition aux produits considérés, aux niveaux d'exposition considérés.
- Si le bilan environnemental ne fait pas apparaître une contamination des milieux susceptible de générer une exposition en rapport avec les pathologies signalées, on s'orientera vers la description des expositions et facteurs de risques individuels, domestiques et professionnels par interview des cas ou de leur famille comme indiqué à la tache 3 de l'étape 3.
- En présence d'une contamination de l'environnement, s'il est difficile d'estimer *a priori* la possibilité de contact de la population avec le milieu (ex : lieu de baignade, site pollué) on procédera à l'interview des cas ou de leur famille comme indiqué à la tache 3 de l'étape 3.

Etape 2 : Validation des cas et de l'exposition environnementale

Objectif : Etayer les informations collectées en vue de formuler les hypothèses épidémiologiques

Tache 3 : Evaluer les données épidémiologiques et environnementales (2^{ème} point décisionnel)

Actions

- ❑ Analyser les données collectées en fonction des critères suivants :
 - le caractère rare et inhabituel des problèmes de santé ;
 - la persistance de l'excès potentiel après validation des cas ;
 - la plausibilité que l'exposition suspectée génère le type de problème rapporté :
 - latence entre l'exposition suspectée et la survenue des cas compatible,
 - nature et niveau de l'exposition si connue,
 - connaissance de l'exposition comme facteur de risque.
 - la spécificité du problème ;
 - le potentiel d'extension (exposition persistante, augmentation de la population exposée).
- ❑ Décider de la poursuite de l'investigation

Mesures d'accompagnement

- ❑ Rédiger et diffuser un rapport d'étape descriptif des actions menées et les conclusions tirées aux autorités et aux personnes concernées.
- ❑ A cette étape, si un problème environnemental est reconnu, il doit être recommandé de réduire voire supprimer l'exposition des populations.

Aide décisionnelle

Deux situations principales peuvent survenir à l'analyse des données sanitaires et environnementales collectées lors de la 2^{ème} étape :

Absence d'agrégat :

- les allégations d'excès de cas d'une pathologie et d'une exposition à risque ne sont pas soutenues par l'analyse des données collectées (regroupement de maladies très diverses, absence d'exposition suspecte par rapport à la population générale) ;*
- la maladie est fréquente ou l'expression dans la population d'étude est attendue du fait des caractéristiques de cette dernière (âge, sexe, facteurs individuels ou comportementaux) ;*
- la perception de l'agrégat provient d'un biais de surveillance.*

En présence de telles situations, il est préconisé de rédiger un rapport d'investigation, d'informer l'ensemble des partenaires et d'arrêter les investigations épidémiologiques et environnementales.

Agrégat apparent non expliqué

- l'excès de cas de pathologies est probable. L'analyse des données concernant le type et les caractéristiques des pathologies, la fréquence de la maladie par rapport à la fréquence attendue, l'existence d'une exposition suspecte, la plausibilité d'une relation entre l'exposition et la maladie, déterminent l'opportunité de réaliser une étude approfondie (étape 3) :

- lorsqu'une ou plusieurs expositions peuvent être suspectées les investigations doivent être poursuivies ;*
- lorsqu'aucune exposition n'est suspectée (la population concernée n'est pas soumise à une exposition significativement différente de la population générale) et si l'examen des caractéristiques épidémiologiques de la maladie (fréquence, forme, nombre de cas) ne présente pas de spécificité particulière, l'agrégat est probablement l'expression de la distribution aléatoire des maladies et des facteurs de risques individuels. Il peut être décidé d'arrêter les investigations à ce stade. A l'inverse, en présence d'un nombre élevé de cas d'une pathologie spécifique ou d'une forme particulière l'investigation peut être poursuivie.*

L'issue de cette étape est décidée en interne avec l'avis des spécialistes des pathologies en cause et de l'environnement sollicités. Si l'analyse des données oriente vers l'arrêt des investigations, cette décision doit être officialisée par l'avis écrit d'un groupe technique réuni à cette fin.

Etape 3 : Etude descriptive approfondie

Objectif : Analyser et évaluer l'impact environnemental sur la santé

Tache 1 : Organiser l'investigation

Actions

- ❑ Constituer une équipe d'investigation (comité technique) composée de :
 - professionnels de santé publique locaux (Ddass, Drass, SCHS, Santé scolaire) ;
 - épidémiologistes (Cire, InVS, ORS, Universités, Registres) ;
 - cliniciens spécialistes des pathologies déclarées ;
 - toxicologues ;
 - spécialistes en environnement ;
 - professionnels de la communication.
- ❑ Rédiger le protocole d'étude

Mesures d'accompagnement

- ❑ Instaurer le lieu d'échange prévu dans le plan de communication avec l'ensemble des parties concernées (représentant de la population, élus, autorités, scientifiques) s'il n'a pas été mis en place à l'étape 2.
- ❑ Présenter le protocole d'étude et les résultats attendus à la communauté concernée, aux autorités, aux media.

Commentaires et références

- Le lieu d'échange entre les scientifiques et la population peut être un comité de suivi. Il se distingue du comité technique qui a seule vocation à la réalisation des études. Il permet de présenter le protocole et les résultats, de discuter l'interprétation, de répondre aux questions et demandes de la population. Il permet enfin d'entériner les décisions concernant l'évaluation de l'agrégat ou les actions de gestion à mener.

Etape 3 : Etude descriptive approfondie

Objectif : Analyser et évaluer l'impact environnemental sur la santé

Tache 2 : Confirmation de l'excès

Actions

- Réviser la définition de cas
- Définir la zone et la période d'étude
- Rechercher de façon exhaustive les cas
- Evaluer l'excès
 - Par méthode statistique paramétrique (calcul d'un SIR ou SMR) :
 - o rechercher des données d'incidence ou de mortalité de référence ;
 - o rechercher des données démographiques concernant la période et zone de déclaration de l'agrégat ;
 - o comparer le nombre de cas observés au nombre de cas attendus dans la zone et période d'étude.
 - Par méthode statistique non paramétrique.

Commentaires et références

- Le choix de la méthode statistique dépendra de la disponibilité des données et du nombre de cas. L'analyse statistique consiste généralement en l'appréciation de l'amplitude de l'excès de cas ou du risque en population c'est à dire le rapport entre le nombre observé de cas et le nombre attendu (SMR, SIR) ajusté au minimum sur l'âge et le sexe. Il n'est pas valide d'assortir cette mesure d'un test statistique puisque l'hypothèse de départ est biaisée (§ 2.1.2.2).
- Il est conseillé de recourir aux méthodes non paramétriques en présence d'un petit nombre de cas survenus dans un cadre spatio-temporel limité. Indépendamment des données d'incidence ou de mortalité, ces techniques permettent de tester l'hétérogénéité d'une distribution spatiale et/ou temporelle et donc la plausibilité d'un agrégat (annexe 5).
- Si une exposition est suspectée, la zone et la période d'étude seront déterminées par la connaissance de l'étendue spatiale et temporelle des émissions. En absence de source putative, il convient de définir le plus arbitrairement possible ces paramètres (période censitaire, délimitation administrative) afin de réduire les biais de sélection (§ 2.1.2.2).
- La définition de cas est formulée précisément selon la classification internationale des maladies (CIM). Divers sites Internet présentent cette classification (ex : http://www.med.univ-rennes1.fr/noment/cim10/CIM10_tree_0.html).
- Il s'agit de dénombrer de façon exhaustive les cas dans la fenêtre spatio-temporelle retenue, soit par le biais d'un registre de la pathologie concernée s'il existe, soit à partir des sources identifiées (étape 2, tache1).
- Dans le cas d'utilisation de méthode paramétrique, les données démographiques peuvent être obtenues auprès de l'Insee. A ce stade on se contentera d'utiliser les données démographiques du recensement le plus proche.
- Les données de référence les plus cohérentes avec la population à risque sont sélectionnées (calculées sur une large population pour avoir une stabilité de l'estimateur, le plus proche géographiquement afin d'éviter les facteurs confondants, les plus valides et exhaustives par rapport aux données de l'agrégat). A cette fin on développera un partenariat avec le registre concerné.

Etape 3 : Etude descriptive approfondie

Objectif : Analyser et évaluer l'impact environnemental sur la santé

Tache 3 : Description des cas

Actions

- Concevoir un questionnaire de description de cas
- Réaliser une interview des cas ou de leur famille

Mesures d'accompagnement

- L'interview des personnes est aussi l'occasion de :
 - présenter l'étude qui est menée et les résultats attendus ;
 - informer des retours d'information prévus ;
 - donner des informations générales de santé publique sur les agrégats, sur la fréquence des pathologies en cause, le caractère populationnel et non individuel de la démarche.

Commentaires et références

- L'objectif de l'enquête auprès des personnes est la recherche et la quantification d'une exposition partagée à des facteurs de risques, notamment ceux identifiés dans l'analyse environnementale. Cette recherche peut parfois fournir une hypothèse étiologique. Un exemple de questionnaire de description de cas est présenté en [annexe 2](#).
- La décision de mener ou non une enquête auprès des personnes afin de connaître les possibles expositions environnementales, domestiques et professionnelles est discutable car des entretiens particuliers peuvent être vécus de façon angoissante si l'ensemble des personnes concernées n'a pas connaissance de la suspicion d'agrégat. A l'inverse cette intervention pourra être rassurante lorsque la population est demandeuse d'information dans une situation déjà très médiatisée et donc anxiogène.

Etape 3 : Etude descriptive approfondie

Objectif : Analyser et évaluer l'impact environnemental sur la santé

Tache 4 : Evaluer l'impact sanitaire

Actions

- ❑ Quantifier l'exposition de la population :
 - de façon directe (marqueur d'exposition ou d'effet)
 - de façon indirecte par la connaissance de la contamination des milieux
- ❑ Faire une évaluation quantitative des risques

Commentaires et références

- ❑ La quantification du risque est soumise à la capacité à quantifier l'exposition de la population et à l'existence de valeurs toxicologiques de référence des produits concernés.

Etape 3 : Etude descriptive approfondie	
Objectif : Analyser et évaluer l'impact environnemental sur la santé	
Tache 5 : Evaluer la plausibilité du lien entre l'exposition et la maladie (3 ^{ème} point décisionnel)	
Actions	
<input type="checkbox"/> Analyser les données collectées en fonction des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - existence d'un excès de cas ; - existence d'une surexposition de la population ; - existence d'un excès de risque pour la population ; - adéquation entre l'évaluation quantitative des risques et l'excès de cas. 	
<input type="checkbox"/> Décider de la mise en œuvre de mesure de gestion ou de compléments épidémiologiques (tableau 3).	
Mesures d'accompagnement	
<input type="checkbox"/> Rédiger le rapport d'investigation de l'agrégat avec au besoin des recommandations pour la gestion du risque si les investigations ont mis en évidence une exposition inacceptable	
<input type="checkbox"/> Discuter les résultats dans le cadre du comité de suivi.	
Commentaires et références	

Tableau 3 : aide décisionnelle en fin d'étape 3

		Surexposition	
		NON	OUI (a)
Présence d'un agrégat spatio- temporel	NON	- Rédaction d'un rapport et communication	- Gestion du risque - Information sur les autres données sanitaires
	OUI	- Surveillance épidémiologique (b)	- Gestion du risque - Etude étiologique (c)

(a) La surexposition est définie comme la présence dans l'environnement des cas d'une exposition supérieur à des valeurs de référence (normes, VTR, niveau moyen d'exposition de la population). Les mesures à prendre consistent au retrait de l'exposition à laquelle la population est soumise (gestion du risque) et à rechercher s'il a pu survenir d'autres pathologies en rapport avec le facteur.

(b) La surveillance épidémiologique doit permettre soit de retrouver au fil du temps la fréquence attendue, signant le plus probablement un artéfact spatio-temporel, soit d'observer la persistance de l'excès de cas et donc de collecter plus d'information en vue d'une étude étiologique.

(c) Dans le cas où l'excès de cas ne peut être expliqué par l'EQRS, il doit être envisagé de mettre en œuvre une étude étiologique sous réserve de faisabilité et notamment de puissance de l'étude.

- L'issue de cette étape est décidée dans le cadre du comité technique.

<p>Etape 4a : Compléments épidémiologiques en présence d'une hypothèse étiologique</p> <p>Objectif : Rechercher une relation entre le facteur de risque suspecté et la pathologie en cause</p>
<p>Tache 1 : Réaliser une étude étiologique</p>
<p>Actions</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Rédiger un protocole sommaire d'étude étiologique <input type="checkbox"/> Estimer la puissance de l'étude <input type="checkbox"/> Estimer la faisabilité pratique et les coûts afférents <input type="checkbox"/> Décider de la faisabilité de l'étude dans le cadre du comité technique <input type="checkbox"/> Mettre en oeuvre l'étude étiologique si faisabilité
<p>Mesures d'accompagnement</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Communiquer les résultats de l'étude faisabilité (protocole, résultat attendu) à la communauté concernée, aux autorités, aux media. <input type="checkbox"/> Communiquer les résultats de l'étude étiologique (protocole, résultat attendu) à la communauté concernée, aux autorités, aux media.
<p>Commentaires et références</p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Les difficultés méthodologiques sont importantes lors de la réalisation d'études étiologiques dans le cadre d'un agrégat et nécessitent d'étudier précisément la faisabilité (§ 2.2). ➤ Pour être valide scientifiquement l'étude étiologique doit être réalisée dans un contexte similaire autre que celui où ont été révélés les cas.

Etape 4b : Surveillance épidémiologique en absence d'hypothèse étiologique
Objectif : Estimer la persistance ou non de l'excès
Tache : Mettre en place un système de surveillance épidémiologique
Actions
<ul style="list-style-type: none"> ❑ Rédiger un protocole de surveillance épidémiologique avec les partenaires concernés ❑ Organiser le fonctionnement du système de surveillance
Mesures d'accompagnement
<ul style="list-style-type: none"> ❑ Communiquer sur la mise en place du système et sur ses objectifs à la communauté concernée, aux autorités, aux media.
Commentaires et références
<ul style="list-style-type: none"> ➤ La surveillance épidémiologique est recommandée lorsque l'excès de cas est avéré : <ul style="list-style-type: none"> ○ lorsqu'il n'a pas été mis en évidence d'exposition ou de plausibilité biologique ; ○ lorsque le nombre de cas est insuffisant à la réalisation d'une étude étiologique. ➤ La surveillance est réalisée en partenariat avec le registre de la maladie concernée. En absence de registre, une collecte spécifique et régulière peut être organisée auprès des établissements de soins ou des professionnels de santé locaux (médecins généralistes, spécialistes, laboratoires) ➤ L'analyse du système se fait à intervalle de temps régulier. L'issue en est l'arrêt de la surveillance si la fréquence de la maladie rejoint les niveaux de fréquence attendue ou la décision d'une réévaluation épidémiologique si la survenue de cas se poursuit.

4 La communication

La communication entre la population et les services chargés d'une investigation d'agrégat est déterminante pour la réussite de l'évaluation et de la prise en charge d'un agrégat. En effet, on observe souvent une forte implication de la population ou de ses relais (élus, médecins, association, media) lors de la suspicion d'un agrégat. Cette implication est liée au caractère grave et fréquemment insidieux des maladies observées, aux étiologies encore incertaines (souvent des cancers), survenant parfois dans une population sensible (des enfants) et mettant souvent en cause des pollutions environnementales subies. .

Une suspicion d'un agrégat constitue à la fois une question sanitaire et une question politique : elle soulève un problème de santé et simultanément met le plus souvent en cause une activité génératrice de pollution environnementale (sa présence, sa justification, ses responsables, les services en charge de son autorisation ou de son contrôle). Le traiter essentiellement comme une question sanitaire, avec une approche purement scientifique, sans prendre en compte sa dimension sociale, peut non seulement s'avérer insuffisant mais en outre décrédibiliser l'ensemble de la démarche et la légitimité des responsables de l'investigation. Il convient au contraire, dès le début, de considérer qu'il s'agit d'une demande qui appelle à la fois des réponses scientifiques et une prise en charge politique et sociale. Cela suppose de se donner les moyens de comprendre les demandes qui accompagnent la suspicion d'agrégat et rapidement, si l'inquiétude ne retombe pas, d'associer les populations, leurs associations, et les élus à la démarche d'investigation.

Une démarche ne reposant que sur la communication en direction des populations, visant à corriger ou à tempérer des perceptions erronées en termes épidémiologiques court le risque d'accentuer les soupçons et d'amplifier le mouvement d'opposition émergent ou établi. De la même manière, une posture d'empathie, si elle est toujours nécessaire, ne saurait suffire à assurer la prise en charge sociale dont il est question. Il est en effet important d'assurer le public que l'anxiété légitime qu'il ressent sera prise en compte pendant l'investigation et de le préparer à accepter des résultats négatifs ou non concluants. Mais éviter tout conflit avec une population qui se sent touchée par une situation dramatique et injuste, lésée et impuissante, n'est pas un objectif réaliste. L'intention est bien plus d'établir et de maintenir un degré de confiance et une crédibilité autour du dispositif d'investigation, en la distinguant mais en l'associant à la prise en charge politique et sociale des demandes formulées dont la responsabilité doit être confiée aux autorités locales (élus ou services déconcentrés de l'Etat).

Il n'appartient pas, en effet, aux services chargés d'une investigation d'agrégat de procéder eux-mêmes à cette prise en charge. En revanche, il leur appartient, outre les éléments mentionnés dans les parties précédentes :

- de se donner les moyens de comprendre les demandes qui accompagnent la suspicion d'un agrégat, ou à défaut de les signaler de telle manière à en informer les autorités compétentes en leur indiquant leurs responsabilités en la matière ;
- d'organiser et d'entretenir un échange d'information permanent avec les populations ou leurs représentants ;
- d'associer les populations ou leurs représentants à la production de données ;
- de prévoir un plan de communication en direction de l'ensemble de la population et des médias.

Ces missions supposent de réunir les moyens correspondants.

4.1 Construire la demande

Il est fréquent qu'une suspicion d'agrégat remette en cause concomitamment une activité qui est accusée d'être à l'origine des problèmes de santé recensés. Dans certaines circonstances, l'annonce d'un agrégat précède l'identification d'une source ; dans d'autres, elle peut suivre la dénonciation d'une activité jugée polluante ou menaçante.

La population peut exprimer une inquiétude face à des risques bien différents de ceux qui les tuent réellement d'un point de vue statistique ; alors que les scientifiques se fondent sur les critères épidémiologiques tels que morbidité et mortalité, les risques dans la population sont ressentis d'autant plus forts qu'ils sont subis, incontrôlables par eux-mêmes et d'origine industrielle. La perception des risques possède sa propre logique sociale. Celle-ci est fréquemment inscrite dans un enchaînement d'événements qui conduit à dénoncer une situation jugée localement désormais inacceptable. Parmi ces événements, on retrouve : des demandes adressées aux élus locaux, services de l'Etat ou opérateurs industriels restées sans réponse ; des institutions ou des procédures peu sensibles (par manque de temps, de moyens ou de catégories adaptées) aux inquiétudes d'individus concernant leur santé ou celle de leurs enfants ; des réponses qui visent à nier le problème ; des comportements qui traduisent une forme de mépris pour des demandes jugées irrationnelles, égoïstes, infondées ou illégitimes. Or, il est primordial de considérer que toute inquiétude d'ordre sanitaire est légitime, de même que toute suspicion d'agrégat mettant en cause une activité est rationnelle – ce qui ne signifie pas qu'elle est valide.

Il importe pour cela de comprendre le contexte dans lequel s'inscrit la demande. Ainsi faut-il analyser dans quelles conditions la suspicion d'agrégat émerge et comment se fait le lien d'imputation avec une activité. Dans certaines circonstances, il peut s'agir d'une activité présente de longue date, dont on prend soudain conscience de l'existence et des risques qu'elle représente : comment se fait cette prise de conscience ? Est-ce par une information lue dans la presse mettant en cause une activité similaire ailleurs ? Est-ce par l'existence de données ou de résultats alarmants diffusés dans le public ? Est-ce par la multiplication de problèmes de santé à proximité de l'activité, jugée anormalement élevée ? Est-ce par un niveau de pollution ou des désagréments estimés trop importants ? Dans d'autres circonstances, l'activité est plus récente et c'est son arrivée, alors jugée agressive ou n'ayant pas fait l'objet de débat, qui est mise en cause. Il peut aussi arriver que la demande s'inscrive dans un conflit préexistant : entre une population et son maire, des locataires et leur bailleur, des parents d'élèves et un directeur d'école. Dans tous les cas, la reconstitution de la manière dont le problème émerge est susceptible de donner des indications précieuses sur le contexte dans lequel il prend son sens et, partant, sur le dispositif à envisager.

Il importe donc de se donner les moyens de comprendre la demande qui entoure la suspicion d'agrégat, soit en interrogeant des personnes bien informées, soit en organisant un dispositif d'enquête léger. Il peut être utile d'interroger l'informant qui signale l'agrégat (tout en étant conscient qu'il peut ne détenir que des informations partielles), le maire (tout en sachant qu'il peut être partie prenante) ou d'autres sources d'information locale. L'enquête peut consister à établir depuis quand l'activité est présente, les plaintes et critiques dont elle a pu être l'objet dans le passé, les démarches entreprises par les services de l'Etat, l'existence de conflits préexistants. Elle doit faire ressortir la manière dont le problème a émergé et les réponses (ou non réponses) qui ont été apportées aux demandes, ainsi que le délai écoulé entre les premiers signaux et le moment de l'intervention.

Ce travail permettra, d'une part, de bien cerner les éléments sur lesquels le service chargé d'investiguer l'agrégat peut fournir des réponses et la pertinence de ces réponses au regard des questionnements soulevés, d'autre part, d'identifier les autorités concernées par les interrogations qui entourent la suspicion d'agrégat. Autrement dit, il s'agit de délimiter clairement ce qui appartient à l'investigation épidémiologique de ce qui relève d'autres compétences, de manière à éviter qu'une confusion ne s'installe autour de l'intervention des services de santé et, partant, que se reproduise, soit l'incompréhension habituelle entre scientifiques et population lorsqu'il s'agit d'investiguer un agrégat – surtout lorsque les investigations menées ne permettent pas d'identifier de facteur de risque et concluent alors par défaut à l'expression statistique du hasard – soit une déception due à des attentes non satisfaites.

Il appartient donc aux pouvoirs publics d'éviter que cette incompréhension ne débouche sur un conflit. Les autorités sanitaires ont un rôle à jouer dans l'implication des responsables sur l'aspect social et politique du signalement en coordination avec l'investigation. Il s'agit de développer la démarche scientifique en garantissant une information transparente et en prenant en charge parallèlement les autres dimensions du problème.

4.2 L'échange d'information

Lors de la première étape de l'investigation, les échanges sont limités à l'information réciproque du déclarant et de la personne réceptionnant le signal. Le contact doit être maintenu tout au long des procédures de validation du signal et un retour d'information, notamment écrit, doit être assuré à la ou aux personnes déclarantes à l'issue de cette étape.

Il est primordial, lorsque l'investigation est plus avancée du fait de l'importance sanitaire et sociale du problème, d'assurer un échange permanent d'information entre la population ou ses représentants et les services en charge de l'investigation. Cet échange, qui peut se faire dans le cadre du comité de suivi, doit viser à :

- 1) exposer l'ensemble des demandes de la population en identifiant les questions relevant de l'investigation épidémiologique des autres aspects (politiques, sociaux, réglementaires, juridiques ...) pour lesquels seront définis les compétences et responsabilités ;
- 2) définir les objectifs épidémiologiques permettant de répondre aux questionnements de santé publique ;
- 3) expliciter les méthodes épidémiologiques qui peuvent être mises en œuvre, les règles de travail, la portée et les limites des outils, ce qui peut être démontré et ce qui échappe à cette approche ; un tel travail, s'il est consommateur de temps, est indispensable pour éviter par la suite une remise en cause des résultats produits par les seuls épidémiologistes ;
- 4) recueillir les informations susceptibles de susciter de nouvelles interrogations, de suggérer de nouvelles pistes de recherche, d'émettre de nouvelles hypothèses notamment dans les champs dans lesquels il existe souvent peu de données scientifiques et de travaux validés, autrement dit de champs marqués encore par de fortes incertitudes scientifiques ; outre le fait que cela ne peut que servir à crédibiliser la démarche, cela peut être utile dans une perspective d'accumulation à moyen terme de signalements autour d'activités similaires.
- 5) tenir la population informée des démarches entreprises, des travaux en cours, des résultats obtenus, de telle manière à susciter une confiance dans le travail réalisé – ne

serait-ce qu'en démontrant que des actions sont en cours, justifiant l'attente des résultats annoncés mais non encore produits ;

- 6) débattre sur la ou les sources présumées, leur maintien ou leur éventuel retrait ou leur déplacement, même si la décision finale appartient à l'autorité locale ou à l'opérateur industriel.

Un tel échange avec les populations, et leurs représentants offre l'avantage de dissocier clairement l'investigation scientifique, qui relève prioritairement du comité technique, des discussions plus larges. Par la suite, il appartient uniquement au comité technique de se prononcer sur l'existence ou non d'un agrégat et, si oui, sur le lien entre cet agrégat et une source environnementale.

4.3 Le plan de communication

Il convient d'élaborer un plan de communication avec le public sur les risques et sur le déroulement et les résultats de l'investigation. Le plan de communication est un programme qui indique la marche à suivre pour produire et communiquer les informations nécessaires sur le déroulement des activités et les résultats obtenus. Il permet de fixer des échéances, de rappeler les études prévues et leurs objectifs, évitant ainsi les sollicitations intempestives durant le déroulement de l'étude. Il intègre l'échange d'information préalable mentionné plus haut.

Dans le contexte de l'investigation, un plan de communication consistera dans l'élaboration d'un cadre conceptuel définissant le fonctionnement et le contenu des échanges entre l'équipe d'investigation et les autres parties concernées leur permettant de se tenir à jour sur les activités en cours. Un plan aidera aussi l'équipe d'investigation à se construire une capacité de communication sur le risque pour l'investigation en cours.

4.3.1 Définition du plan de communication

Les modalités des échanges : réunions publiques, comité de suivi, journées d'ateliers, site Internet, lettre d'information à l'attention des représentants des parties concernées (associations), des autorités locales, des représentants médicaux locaux, des médias.

La fréquence des échanges : afin de ne jamais laisser les personnes concernées dans l'expectative, il convient d'établir la fréquence régulière de rencontres ou de publication des documents d'information.

Le contenu des échanges : information générale sur les agrégats (cf annexe 3), sur les méthodologies d'investigation retenues (leur logique, leur pertinence, leur limite, les traductions des effets du hasard, quand et comment des résultats peuvent être conclusifs et la signification), sur les modalités de réalisation de l'investigation (présentation du protocole, des résultats d'étape, des résultats finaux et les recommandations sanitaires et environnementales) (cf annexe 4), sur les facteurs de risques en cause et de la maladie évoquée. S'il s'agit de rencontres publiques, un temps pour les questions et la discussion doit être aménagé avec la population concernée.

La forme des échanges : les messages se doivent d'être clairs, sans ambiguïté en évitant les jargons techniques ou à l'inverse excessivement simplificateurs. Ils doivent exprimer des perspectives en prenant en compte les questions de la population et les capacités techniques de réalisation

4.3.2 Les recommandations

Nouvellement adaptées au contexte épidémiologique, les techniques de communication proposent plusieurs recommandations [53] dont :

- informer des résultats d'abord les personnes directement concernées ;
- s'assurer de la compréhension du public ;
- reconnaître et exprimer les incertitudes ;
- afficher les limites des outils d'investigation employés ;
- utiliser les techniques épidémiologiques lorsqu'elles sont requises et ne pas les utiliser s'il est peu probable qu'elles apportent de la connaissance ;
- respecter les interrogations du public même si elles ne sont pas d'ordre scientifique ;
- reconnaître que la communication fait partie de votre métier et se former à ses techniques.

4.3.3 La communication avec les médias

Les médias ont un rôle primordial dans la gestion d'un agrégat spatio-temporel. Ils sont, en effet, la première source d'information du public et ont la possibilité d'amplifier les événements révélés localement. Les investigateurs sont nécessairement confrontés aux media et doivent s'y préparer en tenant compte de conseils spécifiques à la communication avec les médias [54] :

- En préalable à une communication orale ou écrite, s'assurer que les personnes concernées sont déjà informées des résultats afin qu'elles ne les découvrent pas en même temps que le grand public.
- Choisir quelques points clés d'information que vous souhaitez faire passer.
- Etre précis, clair et succinct, afin d'éviter toute distorsion du message (plus le message est long, plus la distorsion est possible).
- Pour une communication orale, préparer des réponses aux questions qui vous semblent les plus délicates.
- Plus généralement, il est important de ne pas envisager de relations avec les médias seulement à chaud ; il convient au contraire d'organiser avec eux des rencontres préalables. Celles-ci permettent d'identifier les journalistes spécialisés sur ces questions, de leur expliquer les outils des investigations, leur pertinence, leur limite et leurs résultats et de souligner l'importance d'une prise en charge complémentaire sociale et politique des affaires les plus sensibles.

-

5 Références

- [1] Centre Hospitalier de l'Université Laval - Département de Santé Communautaire. Protocole d'investigation des agrégats de nature non infectieuse. 1996.
- [2] Centers for Disease Control-US Department of Health and Human Services. Guidelines for investigating clusters of health events. *MMWR.Morb.Mortal.Wkly.Rep.Recommandations and Reports* 39[RR-11], 1-23. 27-7-1990.
- [3] California Department of Health Services-Environmental Epidemiology and Toxicology Section. Investigating non-infectious disease clusters. 16-1-1996.
- [4] Fiore BJ, Hanrahan LP, Anderson HA. State health department response to disease cluster reports: a protocol for investigation. *Am J Epidemiol* 1990; 132(1 Suppl):S14-S22.
- [5] Bender AP, Williams AN, Johnson RA, Jagger HG. Appropriate public health responses to clusters: the art of being responsibly responsive. *Am J Epidemiol* 1990; 132(1 Suppl):S48-S52.
- [6] Devier JR, Brownson RC, Bagby JR, Jr., Carlson GM, Crellin JR. A public health response to cancer clusters in Missouri. *American Journal of Epidemiology* 1990; 1990 Jul;132(1 Suppl):S23-S31.
- [7] King WD, Darlington GA, Kreiger N, Fehringer G. Response of a cancer registry to reports of disease clusters. *European Journal of Cancer* 1993; 29A(10):1414-1418.
- [8] Drijver M, Woudenberg F. Cluster management and the role of concerned communities and the media. *Eur J Epidemiol* 1999; 15(9):863-869.
- [9] Ministry of health. Investigating Clusters of non-communicable Disease - "guidelines for public health services". Ministry of Health . 1997.
- [10] Taussig HB. A study of the german outbreak of phocomelia. *JAMA* 1962;80-88.
- [11] McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961;1358.
- [12] Herbst AL, Green TH, Jr., Ulfelder H. Primary carcinoma of the vagina. An analysis of 68 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106(2):210-218.
- [13] Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284(15):878-881.
- [14] Luce D, Brochard P, Quenel P, Salomon-Nekiriai C, Goldberg P, Billon-Galland MA et al. Malignant pleural mesothelioma associated with exposure to tremolite. *Lancet* 1994; 344(8939-8940):1777.
- [15] Creech JL, Jr., Johnson MN. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med* 1974; 16(3):150-151.

- [16] Heath CW, Jr., Falk H, Creech JL, Jr. Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers in the United States. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 246:231-236.
- [17] Ducatman AM, Conwill DE, Crawl J. Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. *J Urol* 1986; 136(4):834-836.
- [18] Figueroa WG, Raszkowski R, Weiss W. Lung cancer in chloromethyl methyl ether workers. *N Engl J Med* 1973; 288(21):1096-1097.
- [19] Caldwell GG. Twenty-two years of cancer cluster investigations at the Centers for Disease Control. *Am J Epidemiol* 1990; 132(1 Suppl):S43-S47.
- [20] Schulte PA, Ehrenberg RL, Singal M. Investigation of occupational cancer clusters: theory and practice. *Am J Public Health* 1987; 77(1):52-56.
- [21] Alexander FE. Clusters and clustering of childhood cancer: a review. *Eur J Epidemiol* 1999; 15(9):847-852.
- [22] Van Poll R, Drijver M. Environnementally-related Disease Clusters in the Netherlands. 1999.
- [23] InVS. Analyse d'un agrégat de cas de cancers dans l'école Franklin Roosevelt de Vincennes. Rapport final. InVS, editor. 1-44. 2002.
- [24] InVS. Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies dans la région de Gaillon (Eure). InVS, editor. 1-32. 2001.
- [25] Cartwright RA. Cluster investigations: are they worth it? [editorial; comment]. *Medical Journal of Australia* 1999; 171(4):172.
- [26] Siegrist M, Cvetkovich GT, Gutscher H. Shared values, social trust, and the perception of geographic cancer clusters. *Risk Anal* 2001; 21(6):1047-1053.
- [27] Elliott P, Wakefield J. Disease clusters: should they be investigated, and, if so, when and how? *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 2001; 164(1):3-12.
- [28] Rothman KJ. A sobering start for the cluster busters' conference. *Am J Epidemiol* 1990; 132(1 Suppl):S6-13.
- [29] Dutzik T, Baumann J. Health Tracking & Disease Clusters. U.S.PIRG Education Fund, editor. 2002.
- [30] Robinson D. Cancer clusters: findings vs feelings. *MedGenMed* 2002; 4(4):16.
- [31] Graber DR, Aldrich TE. Working with community organizations to evaluate potential disease clusters. *Soc Sci Med* 1993; 37(8):1079-1085.
- [32] Smith D, Neutra R. Approaches to disease cluster investigations in a state health department. *Statistics in Medicine* 1993; 12(19-20):1757-1762.
- [33] Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B et al. *Epidémiologie : principes et méthodes quantitatives*. Paris: INSERM, 1995.

- [34] Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66(6):1191-1308.
- [35] Bonaïti-Pellié C, Doyon F, G.Lê M. Où en est l'épidémiologie des cancers en l'an 2001? *Médecine/Sciences* 2001; 17:586-595.
- [36] Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(22):1819-1827.
- [37] Gawande A. The cancer-cluster myth. *The New Yorker* 1999;34-37.
- [38] Enterline PE. Evaluating cancer clusters. *Am Ind Hyg Assoc J* 1985; 46(3):B10-B13.
- [39] Schinazi RB. The probability of a cancer cluster due to chance alone. *Statistics in Medicine* 2000; 2000 Aug 30;19(16):2195-2198.
- [40] Olsen SF, Martuzzi M, Elliott P. Cluster analysis and disease mapping--why, when, and how? A step by step guide. *BMJ* 1996; 313(7061):863-866.
- [41] Ducatman A, Crawl JR, Conwill DE. Cancer clusters: correlation, causation, and common sense. *Chemtech* 1988;204-210.
- [42] Besag J, Newell J. The Detection of Clusters in rare Diseases. *J R Statist Soc* 1991; 154:143-155.
- [43] Alexander FE, Boyle P. Methods for investigating localized clustering of disease. Lyon: 1996.
- [44] Elliott P, Cuzick J, English D, Stern R. Geographical and environmental epidemiology : methods for small-area studies. Oxford: Oxford University Press, 1992.
- [45] Remontet L, Buemi A, Velten E, Jouglu E, Estève J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. 1-217. 2003.
- [46] Trumbo CW. Public requests for cancer cluster investigations: a survey of state health departments. *Am J Public Health* 2000; 90(8):1300-1302.
- [47] Benhamou E, Laplanche A. [Estimate of the population at risk between 2 census records for the calculation of incidence level or mortality of cancer: comparison of 4 methods]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1991; 39(1):71-77.
- [48] Heath CW, Jr. Investigating causation in cancer clusters. *Radiation & Environmental Biophysics* 1996; 1996 Aug;35(3):133-136.
- [49] Grufferman S. Methodologic approaches to studying environmental factors in childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998; 106 Suppl 3:881-886.
- [50] Wartenberg D, Greenberg M. Solving the cluster puzzle: clues to follow and pitfalls to avoid. *Statistics in Medicine* 1993; 12(19-20):1763-1770.
- [51] Quataert PK, Armstrong B, Berghold A, Bianchi F, Kelly A, Marchi M et al. Methodological problems and the role of statistics in cluster response studies: a framework. *Eur J Epidemiol* 1999; 15(9):821-831.
- [52] Neutra RR. Counterpoint from a cluster buster. *Am J Epidemiol* 1990; 132(1):1-8.

- [53] Sandman PM. Emerging communication responsibilities of epidemiologists. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(Suppl. I):41S-50S.
- [54] Greenberg M, Wartenberg D. Understanding mass media coverage of disease clusters. *Am J Epidemiol* 1990; 132(1 Suppl):S192-S195.
- [55] U.S.Department of health & human services. Cluster 3.1. Software system for epidemiologic analysis. 1-2-1993.

6 ANNEXES

Annexe 1 : fiche d'enregistrement d'un signalement d'une suspicion d'agrégat spatio-temporel

Date : ____/____/____ Heure : ____/____

Nom de la personne réceptionnant le signal

:

1 – ORIGINE DE L'APPEL :

Nom :

.....

Qualité (particulier, association de l'environnement, de médecin, élu, administration) :

.....

 ____/____/____/____/____ Fax : ____/____/____/____/____

E-mail :.....

Origine de la suspicion d'agrégat (membre de la famille, ami, collègue de travail, médecin traitant d'un cas, media)

2 – EXPLICITATION DU PROBLEME :

3 – EVENEMENTS DE SANTÉ DECLARES

➤ **Description**

Cas N°	Age	Sexe	Diagnostic	Date de diagnostic	Age au Δ	Lieu de résidence au Δ	profession
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							

➤ **Temps** : (période suspectée de l'agrégat)

➤ **Lieu** : (communauté, collectivité, famille, etc...)

➤ **Y a t il une exposition suspectée ?**

➤ **Population susceptible d'être exposée** (taille, caractéristiques, lieu, etc...) :

Annexe 2 : Exemple de description de cas de leucémie de l'adulte

Institut de Veille Sanitaire
Département Santé-Environnement

1 - IDENTIFICATION

- 1.1- Numéro d'identification du sujet :
- 1.2- Date du questionnaire : M 20
- 1.3- Numéro de l'enquêteur :
- 1.4- Date de naissance : M 19
- 1.5- Sexe : (H = 1, F = 2)
- 1.6- Inclusion : type de leucémie
- Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
 - Leucémie myéloïde chronique (LMC)
 - Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)
 - Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)
 - Autre : (*en clair*).....
- 1.7- Date du diagnostic de leucémie : M 19
- 1.8- Laboratoire ayant porté le diagnostic :
- 1.9- Nom du médecin traitant :
Adresse
- Téléphone
- 1.10- Nom de l'hématologue ou cancérologue :
Adresse
- Téléphone
- 1.11- Si sujet décédé, date du décès : M 19

2 – CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES

2.1- Niveau d'étude le plus élevé atteint

I_

- 1 - Pas de scolarité
- 2 - Enseignement primaire (menant au CEP)
- 3 - Enseignement secondaire général 1^{er} cycle (6°, 5°, 4°, 3°) menant au brevet
- 4 - Enseignement technique secondaire (CAP, BEP)
- 5 - Etudes secondaires 2^{ème} cycle (2°, 1°, terminale) menant au BAC
- 6 - Enseignement technique secondaire long menant au Brevet de technicien
- 7 - Enseignement supérieur
- 9 - Ne sait pas

2.2- Diplôme le plus élevé obtenu

I__I

Enseignement général ou supérieur

- 10 - Sans diplôme
- 11 - Certificat d'études (CEP)
- 12 - BEPC
- 13 - Brevet élémentaire, BEPC
- 14 - Baccalauréat première partie
- 15 – Baccalauréat série A à E
- 16
- 17 - DUEL, DUES, DEUG, DUT, BTS, autres diplômes 1^{er} cycle supérieur, DUT et BTS
- 18 – Licence, maîtrise, DEA, DESS, doctorat
- 19 – Autre.....

Enseignement technique ou professionnel

- 20 - Sans diplôme
- 21 – CAP, CAPA
- 22 – BEP, BEPA
- 23 - EFAA
- 24 – FPA (1^{er} degré)
- 25 – Brevet professionnel
- 26 – BEA, BEC, BES, BATA
- 27 – Baccalauréat de technicien (série F, G, H), BT, BTA, BSEC
- 28 – Ecole d'ingénieurs, école de commerce
- 29 Autre.....

99 - Ne sait pas

3 – ACTIVITES PROFESSIONNELLES

Liste des activités professionnelles exercées en commençant par la plus récente. Inclure les stages, périodes d'apprentissage, période militaire :

3.1- Activité professionnelle n°1 :

3.1.1 : Nom et adresse (commune, département) de l'entreprise

.....
.....

3.1.2 : Activité de l'entreprise

.....

3.1.3 : Fonctions et tâches réalisées

.....
.....

3.1.4 : Date de début de l'activité

J _ _ | M _ _ | 19 | _ _

3.1.5 : Date de fin de l'activité :

J _ _ | M _ _ | 19 | _ _

3.1.6 : Activité exercée :

à temps plein

à temps partiel

3.1.7 Travail nécessitant une manipulation de produits particuliers chimiques* Oui Non

*(peinture, colles, solvants : essence, benzène, white spirit, pesticides, herbicides, cosmétiques, produits pétroliers et dérivés, métaux et dérivés [plomb, zinc, cuivre, cadmium, etc.], minéraux et dérivés, produits chlorés, résines, plastiques,...).

Si oui, quels types :

→ à quelle fréquence : 1 fois/jour

< 1 fois / jour et > 1 fois / semaine

< 1 fois / semaine et > 1 fois / mois

< 1 fois / mois

→ nombre d'années en contact avec le produit | _ | _ | Années

3.1.8 Travail impliquant des expositions à des rayonnements :

Oui

Non

Ne sait pas

→ Si oui, dans quel milieu :

milieu médical

industrie nucléaire

transports aériens

autres.....

→ Si oui avez-vous porté un dosimètre ?

Oui

Non

→ nombre d'années d'exposition | _ | _ | Années

4 – HABITAT-ENVIRONNEMENT

Liste des lieux de résidence en commençant par le domicile actuel ou le plus récent

4.1 Lieu de résidence n°1 :

4.11 : Rue.....

Commune.....Département I_I_I

Date d'arrivée J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I

Date de départ J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I

Type d'habitat

- pavillon, maison particulière avec jardin*
- pavillon, maison particulière sans jardin*
- appartement*
- foyer (travailleurs, social,...)*
- autre : en clair.....*

4.12: Environnement

Agricole

type de culture.....

distance au domicile.....

Industriel < 500m

type d'industrie.....

distance au domicile.....

Infrastructure (ligne HT, Autoroute...)

type d'infrastructure.....

distance au domicile.....

5 –ANTECEDENTS FAMILIAUX et MEDICAUX

5.1 : Y a t-il d'autres personnes atteintes de leucémie dans la famille ? Oui Non

Si oui : lien de parenté :

5.2 : Vous connaissez-vous une maladie génétique ?

Oui Non

Si oui laquelle :

5.3 : Aviez-vous été traité par radiothérapie (séances de rayons) avant la découverte de votre leucémie ? Oui Non

Si oui pour quelle(s) maladie(s) ? :

Nombre de séances réalisées I _ II _ I

Date de début J I _ I _ I M I _ I _ I 19 I _ I _ I

Date de fin J I _ I _ I M I _ I _ I 19 I _ I _ I

5.4 : Aviez-vous été traité par chimiothérapie avant la découverte de votre leucémie ?

Oui Non

Si oui pour quelle(s) maladie(s) ? :

Nombre de séances réalisées I _ II _ I

Date de début J I _ I _ I M I _ I _ I 19 I _ I _ I

Date de fin J I _ I _ I M I _ I _ I 19 I _ I _ I

6 – HABITUDES DE VIE ET LOISIRS

6.1 : Avez-vous fumé au cours de votre vie ? oui non

Si oui consommation de tabac :

De l'âge de ans à l'âge de ans, nombre de cigarettes par jour :

De l'âge de ans à l'âge de ans, nombre de cigarettes par jour :

De l'âge de ans à l'âge de ans, nombre de cigarettes par jour :

De l'âge de ans à l'âge de ans, nombre de cigarettes par jour :

De l'âge de ans à l'âge de ans, nombre de pipes par jour :

De l'âge de ans à l'âge de ans, nombre de pipes par jour :

6.2 : Buvez-vous habituellement

- Eau du robinet : nb de litres/jours
- Eau embouteillée : nb de litres/jours
- Eau du puits : nb de litres/jours
- Vin : nb de litres (verres) /jours
- Bière : nb de litres (canettes) / jours
- Apéritif, digestif : nb de verres jours

6.3 : Aviez-vous suivi un régime alimentaire particulier avant la découverte de votre leucémie (régime végétarien, végétalien, macrobiotique) ? Oui Non

Si oui, lequel ?

Si oui, nombre d'années ?

6.3 : Aviez-vous l'habitude d'utiliser régulièrement des produits pesticides dans des activités de jardinage ou domestiques ? Oui Non

Si oui, Type(s) de pesticides utilisé(s) en clair :

(fongicides, herbicides, insecticides)

Nombre de jours par an

6.4 : Aviez-vous l'habitude d'utiliser régulièrement des produits chimiques dans des activités de loisirs (bricolage, mécanique, photo...) avant votre leucémie? Oui Non

Si oui, Type(s) de produits utilisé(s) en clair :

(White spirit, essence....)

Nombre de jours par an

Annexe 3 : Note d'information du public sur les suspicions d'agrégat spatio-temporel de cancer et leur méthodes d'investigation.

Texte adapté des documents du CDC (<http://www.cdc.gov/nceh/clusters/default.htm>)

Qu'est-ce qu'un agrégat spatio-temporel de cancer ?

Un agrégat spatio-temporel de cancer est défini comme étant un nombre inhabituellement élevé de cas de cancer survenant dans une population, dans une zone géographique et période de temps donnée.

Qui va prendre en charge le problème ?

En population générale lorsqu'un agrégat est suspecté, il convient d'informer l'autorité sanitaire locale (Direction départementale des affaires sanitaires et sociales du département concerné – Service des actions de santé). Le cas échéant la Ddass pourra solliciter un appui technique de la Cellule inter-régionale d'épidémiologie et de l'Institut de veille sanitaire. Au besoin, des chercheurs ou d'autres professionnels de santé publique pourront être associés (ORS, Inserm, registres de cancers). En milieu professionnel, la personne référente est le médecin du travail.

Comment sont investigués les agrégats de cancer ?

Devant les sollicitations nombreuses de suspicion d'agrégat, les professionnels de santé ont développé un protocole spécifique pour l'étude de tels événements. Ce protocole recherche par l'analyse des informations collectées sur l'environnement et sur les problèmes de santé déclarés à expliquer le problème observé et à prendre les mesures de santé publiques nécessaires.

Dans un premier temps, les investigateurs vont collecter les informations sur la suspicion de l'agrégat (type et nombre de cancers, caractéristiques des personnes, qualité de l'environnement dans la zone géographique). Si une évaluation plus précise est nécessaire, les diagnostics des maladies, les expositions potentielles pourront être vérifiés auprès des malades, de leurs familles ou des dossiers médicaux.

Dans un second temps, les informations collectées seront comparées avec des données de référence afin de savoir si le nombre de cas observé est supérieur à celui normalement attendu dans la collectivité (excès de cas) et si les populations sont surexposées à un ou plusieurs facteurs de risque. Si tel est le cas, une étude spécifique pourra être réalisée pour savoir s'ils en sont la cause.

Quelles sont les situations les plus probables d'un réel agrégat ?

Ce qui en première impression peut être un agrégat, n'en est peut être pas un. En effet, un agrégat peut apparaître lorsque les cas ont une cause commune, mais aussi en absence de cause commune mais survenant dans le même temps du simple fait du hasard. Une répartition au hasard d'événements n'implique pas une répartition uniforme dans une population. Un nombre de cas peut paraître particulièrement élevé dans une petite collectivité où les personnes malades ont naturellement beaucoup de chose en commun (même lieu de travail, même école, même rue, même bâtiment).

Une suspicion d'agrégat de cancer est plus probable d'être un réel agrégat lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- un grand nombre de cas d'un seul type de cancer, plutôt que quelques cas de divers types ;
- un cancer rare plutôt qu'un cancer commun ;
- plusieurs cas de cancer d'un même type dans une tranche d'âge habituellement peu touchée par cette maladie.

Quelles sont les difficultés survenant lors de l'investigation d'agrégat ?

- Beaucoup de suspicions d'agrégat incluent un trop petit nombre de cas pour permettre de tirer des conclusions ;
- Les difficultés à définir la zone géographique et la période d'étude adéquates, ne permettent pas toujours de savoir s'il y a un réel excès de cas ;
- Lorsque l'agrégat de cas de cancer est confirmé, il est souvent impossible d'en déterminer la cause, puisque la survenue d'un cancer est souvent la résultante de la combinaison de nombreux facteurs qui peuvent interagir entre eux et être apparus des années auparavant et donc impossibles à déterminer.
- L'expérience nous apprend que de telles investigations peuvent prendre des années et ont très rarement permis de déterminer la cause de l'agrégat.

Annexe 4 : Exemple d'une lettre d'information du public sur l'état d'avancement de l'investigation d'un agrégat spatio-temporel



PREFECTURE DU VAL DE MARNE

FRANKLIN *info*

N°6

24 juin 2003

FRANKLIN info est une note d'information réalisée par la Préfecture du Val de Marne (DDASS) à destination des habitants du quartier situé autour de l'école Franklin Roosevelt. Il vous informe sur l'état des investigations et répond à vos questions. Franklin info est diffusé avec l'aide de la mairie de Vincennes.

DES PREMIERES ÉTUDES SUR LE QUARTIER DE 1999 A 2000

En septembre 1999, les autorités sanitaires sont informées de la survenue de quatre cas de cancers parmi des enfants scolarisés dans l'école maternelle Franklin-Roosevelt de Vincennes.

Un lien possible entre la survenue de ces cancers et la localisation de l'école sur l'ancien site industriel des usines Pathé-Kodak est évoqué.

Les investigations menées par l'Institut de Veille Sanitaire et la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales en collaboration avec la mairie de Vincennes vont permettre de valider trois cas (le quatrième est une tumeur bénigne).

Parallèlement des études environnementales sont effectuées sur le site de l'école.

En juin 2000, un rapport relatif à la « Suspicion d'un agrégat de cas de cancers dans l'école Franklin Roosevelt à Vincennes » est rendu dont les conclusions sont validées par un comité d'experts :

« L'ensemble des informations collectées ne permet pas de suspecter un lien entre la fréquentation de l'école et la survenue des cas de cancers. »

Il ne paraît donc pas justifié de poursuivre les investigations épidémiologiques et environnementales.

Le résumé du rapport épidémiologique de juin 2002 est consultable sur le site de l'InVS :
<http://www.invs.sante.fr>

DES INVESTIGATIONS ÉLARGIES À PARTIR D'AVRIL 2001

En avril 2001, un nouveau cas de cancer diagnostiqué chez un enfant fréquentant l'école maternelle est porté à la connaissance de la DDASS. La prise en compte de ce nouveau cas et d'un cas de neuroblastome (tumeur maligne du système nerveux) diagnostiqué en 2000 chez un enfant n'ayant pas fréquenté l'école, mais habitant dans le quartier, vont relancer les investigations.

Un Comité scientifique est formé sous la présidence de l'Institut de Veille Sanitaire. Il apporte un avis d'experts sur chaque étude (milieux à explorer, objectifs des études, moyens à mettre en œuvre et résultats).

Un Comité de suivi sous la présidence du préfet du Val de Marne organise la concertation et assure toute la transparence nécessaire.

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Deux études épidémiologiques ont été réalisées :

- Sur les enfants ayant fréquenté l'école maternelle depuis son ouverture

- Sur les enfants du quartier sud de Vincennes

Ces études prennent en compte une période de temps partant de 1990 et il est prévu de poursuivre la surveillance de la population d'enfants jusqu'en 2004. Le dénombrement exhaustif des cas a nécessité la constitution d'un registre des cancers pédiatriques dans le Val de Marne. Huit personnes ont travaillé à sa constitution sous la responsabilité du Dr Clavel.

En juin 2002, le rapport final des études épidémiologiques est rendu.

Il confirme le regroupement des cas de cancers sur le quartier, bien limité dans le temps, entre 1995 et 1999.

L'hypothèse d'un regroupement aléatoire est la plus probable car l'exposition à un facteur de risque environnemental donnerait une répartition plus régulière dans le temps.

En pages 2 et 3 de ce Franklin Info, vous trouverez un récapitulatif de l'ensemble des études environnementales menées sur le site, et en page 4 et en page centrale les conclusions de l'étude détaillée des risques, l'avis du Comité Scientifique et les conclusions du comité de suivi du 23 juin.

Annexe 5 : Exemple d'utilisation de test non paramétriques (méthode de Knox [55])

Les méthodes décrites ci-dessous sont particulièrement utiles lorsque le nombre de cas est petit, la fenêtre spatio-temporelle étroite, ou que l'on ne dispose pas de données de référence. Ces techniques doivent être adaptées s'il n'y a pas de répartition géographique ou temporelle homogène des caractéristiques de la population d'étude. Le logiciel et son utilisation sont disponibles à l'adresse : <http://www.atsdr.cdc.gov/HS/cluster.html>

La méthode présentée ici a été développée par Knox en 1964, lors de l'évaluation d'une suspicion d'agrégat de leucémies de l'enfant en Angleterre.

Principe : L'objectif est de tester la proximité spatiale et temporelle des cas.

Réalisation :

Chaque cas est défini par son lieu géographique de résidence au moment du diagnostic et sa date de diagnostic.

On définit toutes les combinaisons de couple de cas possible et à chacune d'elle est attribuée une distance temporelle et spatiale.

On constitue un tableau 2 X 2 dans lequel on distribue les combinaisons selon qu'elles sont proches ou non dans le temps et l'espace.

		TEMPS		
		+	-	TOTAL
ESPACE	+	A	B	N1
	-	C	D	N2
TOTAL		M1	M2	N

Les seuils de proximité sont définis arbitrairement par exemple de sorte que $N1 \# M1 \# 0.10 N$.

Test : Pour déterminer si l'on est en présence d'un agrégat, l'hypothèse est faite que le nombre de paires de cas proches dans l'espace et le temps suit une Loi de Poisson. La valeur attendue de A est m, telle que $m = (N1) (M1) / N$. Si $A = x$, la probabilité d'observer au moins x cas est :

$$P(X \geq x) = \sum_{X=x}^{\infty} \frac{e^{-m} m^x}{X!}$$

Exemple : L'étude de Knox sur la survenue de 96 cas de leucémie pédiatrique, conduit à définir le tableau 2 X 2 suivant :

		TEMPS		
		+	-	TOTAL
ESPACE	+	5	20	25
	-	147	4388	4535
TOTAL		152	4408	4560

Le nombre attendu de paires dans la cellule A est : $m = (25) (152) / 4560 = 0.83$. La table de Poisson indique que la probabilité d'observer 5 cas lorsque 0.83 est attendu est de 0.0014. On conclue qu'il y a un agrégat spatio-temporel et une investigation doit être entamée auprès des 5 paires de cas agrégées dans le temps et l'espace.

Annexe 6 : Approche statistique *a priori* et *a posteriori* de la déclaration d'un agrégat spatio-temporel

1) Approche *a priori* de la révélation des cas :

Contexte :

Dans un département comprenant 100 communes on décide de mener une étude sur la fréquence des leucémies de l'enfant. La démarche épidémiologique retenue est de calculer les risques en population pour chacune des communes pour une période donnée et ce *a priori* de toute révélation de suspicion de d'excès de cas. L'hypothèse nulle générale est qu'il n'y a pas de commune présentant d'excès significatif de cas autre que ceux générés par la fluctuation échantillonnale (risque $\alpha = 5\%$).

Résultats :

Supposons que les résultats donnent 96 communes sans excès significatif de cas et 4 communes (A, B, C, D) avec excès significatif.

Interprétation :

L'hypothèse de départ est valide, puisque elle est formulée sans connaissance de la distribution des événements et les résultats indiquent que les excès observés pour 4 communes rentrent dans les possibilités de distribution aléatoire. On en conclue que dans ce département pour la période considérée, il n'y a pas de fréquence anormale de leucémie de l'enfant.

2) Approche *a posteriori* de la révélation des cas :

Contexte :

Dans ce même département, l'étude précédente ne présente pas de caractère prioritaire et n'est finalement pas réalisée. Au cours de l'année la Ddass reçoit le signalement d'un médecin généraliste de la commune « B », qui suspecte un nombre élevé de leucémie dans sa clientèle. La démarche d'analyse d'agrégat est mise en œuvre avec vérification de l'excès de cas.

Résultats :

Sur la même période donnée précédemment, l'analyse montre un excès de cas significatif de leucémie de l'enfant dans la commune « B ». Il y avait moins de 5 chances sur 100 que cette commune présente un excès de cas. On est tenté de conclure à l'existence d'un agrégat spatio-temporel à caractère anormal.

Interprétation :

Il ne peut être conclu à un excès significatif de cas dans la commune, en effet, dans une telle situation l'hypothèse de départ n'est pas valide : elle est formulée *a posteriori* de la révélation des cas sans avoir défini préalablement les déterminants de la distribution source; taille de la population et durée d'observation.

Ainsi, il n'est pas valide scientifiquement de formuler et de tester des hypothèses *a posteriori* de la connaissance de la distribution des événements. Il en est de même lorsque l'on mène une étude étiologique au sein d'un agrégat. Les facteurs de risque suspectés, issus de la description des cas doivent être testés dans des situations similaires mais autres qu'au sein de la population dont sont issus les cas.

Annexe 7

1) Probabilité d'observer un agrégat spatio-temporel de cancers en France dans une collectivité d'enfants.

A partir de quelques données générales nous allons estimer la probabilité d'observer un agrégat de cancers dans une collectivité de 500 enfants pendant une période de 5 ans du seul fait de la distribution aléatoire des maladies. En France, il y a environ 10 millions d'enfants (0 -14 ans) soit 20000 regroupements de 500 enfants. La fréquence moyenne des cancers de l'enfant est de 15 pour 100 000 personnes années.

Nombre de cas de cancers attendus en moyenne dans chacune des collectivités pendant une durée de 5 ans : $15 \cdot 10^{-5} \cdot 500 \cdot 5 = 0.38$

Nombre de cas observés (N)	Probabilité d'observer un tel nombre de cas dans un regroupement (distribution de Poisson)	Nombre de regroupements d'enfants présentant un nombre N de cas	Risque relatif
0	0.68729	13746	0
1	0.25773	5155	2.7
2	0.04483	967	5.3
3	0.00604	120	8
4	0.00057	11	10.7
5	0.00004	0.84	13
6	2.654E-06	0.05	16
7	1.42E-07	0.003	18.7
8	6.66E-09	0.0001	21.3
9	2.78E-10	5.56E-06	24
10	1.04E-11	2.08E-07	26.7

Ainsi pour une durée d'observation de 5 ans, du simple fait de la distribution aléatoire on peut observer 120 agrégats de 3 cancers dans une collectivité d'enfants dans laquelle moins d'un cas est attendu. Ce nombre d'observations serait augmenté si l'on considérait l'ensemble des possibilités de regroupement d'enfants (milieux scolaires, quartiers etc...).

2) Probabilité d'observer un agrégat spatio-temporel de leucémies en France dans une collectivité d'enfants.

A partir de quelques données générales nous allons estimer la probabilité d'observer un agrégat de leucémies dans une collectivité de 500 enfants pendant une période de 5 ans du seul fait de la distribution aléatoire des maladies. En France, il y a environ 10 millions d'enfants (0-14 ans) soit 20000 regroupements de 500 enfants. La fréquence moyenne des leucémies de l'enfant est de 4 pour 100 000 personnes années.

Nombre de cas de leucémie attendus en moyenne dans chacune des collectivités pendant une durée de 5 ans : $4 \cdot 10^{-5} \cdot 500 \cdot 5 = 0.1$

Nombre de cas observés (N)	Probabilité d'observer un tel nombre de cas dans un regroupement (distribution de Poisson)	Nombre de regroupements d'enfants présentant un nombre N de cas	Risque relatif
0	0.90484	18100	0
1	0.09048	1810	10
2	0.00452	90	20
3	0.00015	3	30
4	3.770E-06	0.07	40
5	7.540E-08	0.001	50
6	1.257E-09	2.513E-05	60
7	1.795E-11	3.591E-07	70
8	2.244E-13	4.488E-09	80
9	2.493E-15	4.987E-11	90
10	2.493E-17	4.987E-13	100

Ainsi on observe que du simple fait de la distribution aléatoire on peut observer 90 regroupements de 2 leucémies et 3 de 3 leucémies dans une collectivité d'enfants. Ce nombre d'observations serait augmenté si l'on considérait l'ensemble des possibilités de regroupement d'enfants (milieux scolaires, quartiers etc...).

Notes

Notes

Notes