

Assessment of the findings from a childhood brain cancer cluster analysis in Switzerland¹

Lothar Aicher & Martin F. Wilks,
Swiss Centre for Applied Human Toxicology (SCAHT)

Résumé

Konstantinoudis G. et al (2020a) ont réalisé une étude de cohorte rétrospective en Suisse et ont conclu que, par rapport au niveau national, le risque relatif de cancer du cerveau chez l'enfant était plus élevé dans le nord du canton de Zurich et dans le Seeland, dans le canton de Berne.

L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a chargé le Centre suisse de toxicologie humaine appliquée (SCAHT) de créer un groupe de spécialistes pour évaluer les points forts et les limites de cette étude. Il s'agissait notamment d'évaluer les méthodes statistiques utilisées et de déterminer la probabilité que d'autres facteurs de risque (non pris en compte dans l'étude) aient influencé les conclusions. Le groupe devait également formuler des recommandations d'action susceptibles d'aider à vérifier les conclusions de l'étude et à en explorer les causes afin de mieux pouvoir évaluer des problèmes semblables de santé publique dans le futur.

Le SCAHT a établi un groupe multidisciplinaire composé de spécialistes en neuro-oncologie, neurologie et neurochirurgie de l'adulte, en oncologie pédiatrique, en épidémiologie environnementale et en statistique médicale. Ce groupe a conclu que l'étude épidémiologique avait été bien conçue et que les auteurs avaient soigneusement pris en compte, relevé et ajusté les facteurs de confusion connus tels que les facteurs démographiques et les circonstances de vie. La nouveauté de l'étude réside dans le fait que les clusters de cancer ont été analysés à petite échelle, sur une grille de 1 km². De telles analyses sont adaptées pour détecter les effets extrêmement localisés associés à des sources de pollution ponctuelles. Toutefois, dans le cas de maladies rares telles que le cancer du cerveau chez l'enfant, la dispersion de l'échantillon est très importante dans les petites zones. Il y a donc un risque que même les plus petites différences dans les nombres de cas entre les clusters conduisent à des faux positifs, c'est-à-dire suggèrent la présence d'un cluster à haut risque alors qu'il s'agit en réalité d'un événement aléatoire. Par conséquent, les auteurs ont eu recours à la statistique bayésienne, à savoir l'analyse statistique supérieure, pour atténuer les fluctuations dues au hasard et éviter de tels faux positifs.

Globalement, le groupe de spécialistes convient que les clusters spatiaux signalés doivent être interprétés avec prudence, car l'étude montre au mieux de faibles variations spatiales. En outre, les effets n'étaient pas très robustes du point de vue de l'évaluation temporelle du

¹ https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/chem/expertenbericht-hirntumoren-bei-kindern/abschlussbericht-expertengruppe.pdf.download.pdf/Abschlussbericht_Expertengruppe.pdf
Résumé traduit par l'OFSP

lieu de résidence. Le fait que l'évaluation histopathologique des tumeurs cérébrales présente une grande variabilité et que la concordance inter-observateurs soit relativement faible est également source d'incertitude. Konstantinoudis G. et al (2020a) ont regroupé différents sous-types de cancer du cerveau, de sorte qu'il est difficile de tirer des conclusions fiables sur le développement de ces sous-types et sur leur progression. Par ailleurs, on ignore si les clusters représentent une accumulation de différents sous-types de cancer imputables à différentes causes. De plus, le registre des cancers de l'enfant (RCdE) ne couvre pas les adolescents âgés de 16 à 19 ans à l'échelle nationale, ce qui implique que les cas sont relevés différemment selon les régions. Pour le groupe de spécialiste, la valeur ajoutée de l'étude de Konstantinoudis G. et al. (2020a) réside dans le fait qu'elle a mis en lumière des sites potentiellement problématiques et ainsi orienté des experts en santé publique vers des zones et des questions devant faire l'objet d'explorations.

Konstantinoudis G. et al. (2020a) ont élaboré des hypothèses sur les causes de la répartition spatiale des cas de cancer du cerveau et ont évalué dans quelle mesure la concentration modélisée de dioxyde d'azote (NO₂) dans l'air ambiant, l'exposition modélisée au rayonnement ionisant ambiant, le statut socio-économique dans le voisinage, la région linguistique, la durée (en années) de la tenue d'un registre général du cancer dans le canton et le degré d'urbanisation constituent des facteurs de risque potentiels. Ces covariables ne leur ont pas permis d'expliquer pleinement les différences spatiales observées dans l'incidence de la maladie. Le groupe de spécialistes a examiné d'autres facteurs de risque potentiels décrits dans la littérature scientifique et a conclu que les seuls facteurs de risque clairement établis pour le cancer du cerveau chez l'enfant sont l'exposition au rayonnement ionisant et les altérations génétiques héréditaires. Il considère qu'il est très improbable qu'une exposition iatrogène ou diagnostique aux radiations explique les clusters spatiaux, mais ne peut par contre pas exclure que des mutations génétiques en soient une cause, car celles-ci ne sont pas couvertes systématiquement dans le RCdE. Les mutations génétiques acquises à la suite d'une exposition à des produits chimiques, notamment des pesticides, figurent parmi les autres facteurs dont les effets sur le risque de cancer du cerveau sont incertains, controversés ou non prouvés. Le groupe n'a pas trouvé, dans la littérature scientifique, de preuves solides d'un lien de causalité entre l'exposition aux pesticides et le cancer du cerveau chez l'enfant. La plupart des études épidémiologiques se concentrent sur les adultes et l'exposition professionnelle au rayonnement, ainsi que sur les produits chimiques qui sont ou seront bientôt interdits de commercialisation en Suisse. De plus, une surveillance de l'exposition personnelle, qui est cruciale pour l'évaluation des risques en santé humaine, n'était pas disponible dans la plupart des études. Le groupe de spécialistes reconnaît que Konstantinoudis G. et al. (2020a) ont décrit un risque accru de cancer du cerveau chez l'enfant dans deux régions où l'agriculture est intensive, mais relève qu'il peut s'agir d'une coïncidence, car aucune étude n'a décrit de risque accru pour d'autres régions agricoles de Suisse. Il fait valoir que, sans preuves supplémentaires d'une possible contamination ponctuelle dans les clusters concernés et sans priorisation des produits chimiques à examiner sur la base d'hypothèses, il n'est pas possible d'étudier l'exposition à ces substances en tant que facteur de risque, car tout le monde est exposé à des milliers d'entre elles chaque jour. Le groupe a souligné que même si une contamination chimique

spécifique à un cluster pouvait être détectée dans l'environnement, l'évaluation rétrospective de l'exposition individuelle serait difficile, voire impossible, en raison du manque de données.

Globalement, le groupe de spécialistes n'estime pas nécessaire de prendre d'autres mesures à court terme. En effet, le signal spatial des données est relativement faible, et les effets de cluster n'étaient pas très robustes du point de vue de l'évaluation temporelle du lieu de résidence. À court terme, il n'est pas non plus possible d'étudier plus avant les facteurs de risque potentiels. D'autres recherches sur le sujet impliqueraient une plus grande cohorte de patients et des informations fiables sur l'exposition. D'importantes ressources seraient nécessaires à la collecte de données prospectives sur l'exposition. Or, il s'agit d'un processus coûteux qui exigerait des recrutements sur plusieurs années et pourrait ne pas fournir de résultats en temps voulu. Compte tenu de la faiblesse du signal spatial dans les données et des incertitudes qui y sont liées, il semble disproportionné de fournir un tel effort pour une seule question de recherche spécifique. La situation serait différente s'il existait en Suisse une étude de cohorte prospective à grande échelle incluant des biobanques. Grâce au recueil systématique d'informations sur les maladies et à la collecte d'échantillons biologiques au sein de la population, il serait également possible de détecter rétrospectivement des substances chimiques dans les fluides et les tissus corporels humains et de vérifier les relations de cause à effet.

Par conséquent, le groupe de spécialistes recommande de mettre en œuvre une biosurveillance humaine à grande échelle et, en cas de préoccupation spécifique par rapport à l'exposition aux pesticides, d'introduire un système de déclaration des pesticides afin de pouvoir, à l'avenir, mieux gérer les questions de santé publique. Il recommande également à la Suisse de participer à des projets de recherche internationaux de grande envergure afin de disposer de suffisamment de patients et de données sur les maladies et sur l'exposition à des fins d'analyse statistique et, ainsi, de pallier les défis fondamentaux inhérents à la recherche sur une maladie rare dans des populations aussi restreintes que la Suisse. Par ailleurs, les causes du cancer du système nerveux central chez l'enfant étant en grande partie inconnues, le groupe de spécialistes recommande de renforcer la recherche sur les mécanismes pathologiques afin de mieux comprendre l'étiologie du cancer du cerveau chez l'enfant. Au niveau national, il recommande d'examiner la possibilité de perfectionner le RCdE. Il semble en effet qu'il y ait matière à optimisation en ce qui concerne l'harmonisation terminologique pour la classification des cancers, l'enregistrement systématique des mutations génétiques héréditaires, l'établissement de profils moléculaires supplémentaires avec des techniques de pointe, notamment de profils de la méthylation de l'ADN, et le suivi des différents lieux de résidence.