

DÉCEMBRE 2023

MALADIES
NON INFECTIEUSES

MÉTHODE

GUIDE MÉTHODOLOGIQUE
POUR L'ÉVALUATION
DES AGRÉGATS SPATIO-TEMPORELS
DE MALADIES NON INFECTIEUSES

Résumé

Guide méthodologique pour l'évaluation des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses

Les suspicions d'agrégats de maladies non infectieuses (cancers, maladies dégénératives, maladies inflammatoires chroniques, malformations congénitales, etc.) sont régulièrement signalées aux agences régionales de santé (ARS), soulevant des hypothèses sur des facteurs de risque présents dans les divers milieux de vie et l'environnement des personnes concernées. Il s'agit de signaux d'alerte à évaluer par les autorités et agences de santé publique, dans le cadre de leurs missions de veille et de protection de la santé contre les risques. Après un premier guide publié en 2005, cette nouvelle édition intègre l'expérience acquise depuis, la mise à jour des connaissances et des guides produits dans d'autres pays, les évolutions méthodologiques et le besoin de renforcer la prise en compte du contexte local, social et médiatique, ainsi que sa gestion. Le guide propose un cadre de référence destiné aux professionnels de santé publique des agences de santé publique, des ARS, et aux chercheurs impliqués.

Un agrégat spatio-temporel est un « regroupement inhabituel dans le temps et dans l'espace, réel ou perçu, d'événements de santé incidents non-infectieux ». L'investigation est fondée sur un recueil progressif et hiérarchisé d'informations avec des points d'étapes pour juger de la pertinence d'engager ou non de nouvelles investigations ou actions. Si les faiblesses de ces investigations *a posteriori* limitent la capacité à expliquer l'excès de cas pour bon nombre d'agrégats, dans certaines situations, l'investigation peut apporter des éléments nouveaux pour maîtriser une exposition à risque. La démarche par étapes vise à identifier les situations pour lesquelles une étude étiologique a le plus de chance d'être concluante.

Le guide est structuré en quatre étapes : 1 : prise en charge du signalement ; 2 : analyse et validation de l'agrégat ; 3 : évaluer la nécessité et la faisabilité d'une étude épidémiologique ; 4 : mise en place d'une étude épidémiologique étiologique si décidée à l'étape 3. Les signalements de suspicion d'agrégats ayant souvent lieu dans des contextes locaux et sociaux spécifiques, il importe de les analyser pour les comprendre et adapter la réponse de santé publique. Chaque étape doit garantir écoute, information, dialogue et concertation régulière avec les malades, la population, ses représentants et les parties prenantes. Ce dialogue et la communication publique qui en découle, à chacune des étapes, sont de la responsabilité de l'agence régionale de santé.

La décision de poursuivre ou d'arrêter l'investigation à chaque étape est basée sur l'analyse des critères suivants : l'atteinte ou non des objectifs initiaux de l'investigation ; la spécificité de l'événement de santé ; la fréquence habituelle de l'événement de santé ; la sévérité ; l'importance de l'excès de cas ; la vulnérabilité de la population (enfants, nouveau-nés, etc.) ; l'existence d'une exposition à un facteur de risque partagée par un nombre suffisant de cas et pouvant en expliquer l'excès ; l'état des connaissances sur les liens entre les expositions et la maladie ; la plausibilité scientifique du lien entre l'exposition et la maladie ; le potentiel évolutif ; le contexte et l'attente sociale ; la nécessité de mesures de gestion pour réduire une éventuelle exposition à risque.

Ces principes s'appliquent à l'ensemble des agrégats indépendamment de la maladie et de la population concernée. L'expérience a cependant montré qu'il existe des aspects particuliers pour les cancers pédiatriques, les malformations congénitales et ceux survenant en milieu du travail qui sont abordés dans une des cinq annexes à la fin du guide (annexe 3). Quatre autres annexes complètent le guide sur : les approches statistiques, l'évaluation du contexte social, la prise en compte des dimensions éthiques et de protection des données personnelles et un exemple de questionnaire utilisé pour l'enquête auprès de cas d'un agrégat de cancers.

MOTS-CLÉS : AGRÉGATS ; EXCÈS DE CAS SPATIO-TEMPORELS ; MALADIES NON INFECTIEUSES ; INVESTIGATION SUR LE TERRAIN ; CONTEXTE SOCIAL ; EXPOSITIONS À RISQUE

Citation suggérée : Guide méthodologique pour l'évaluation des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. Saint-Maurice : Santé publique France, 2023. 93 p. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/guide-methodologique-pour-l-evaluation-des-agregats-spatio-temporels-de-maladies-non-infectieuses>

ISSN : 2647-4816 - ISBN-NET : 979-10-289-0794-5 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : DÉCEMBRE 2023.

Abstract

Methodological guide for assessing space-time clusters of non-communicable diseases

Suspected clusters of non-communicable diseases (cancers, degenerative diseases, chronic inflammatory diseases, congenital malformations, etc.) are regularly reported to regional health agencies (*agence régionale de santé*, ARS), raising questions about environmental risk factors present in the surroundings of those concerned. These are warning signals, which public health authorities and agencies are responsible for assessing as part of their mission to monitor and protect the population's health. First published in 2005, this new edition of the methodological guide incorporates recent experiences, updated knowledge and documentation from other countries, and methodological developments, as well as the need to strengthen our consideration and management of local, social and media contexts. The guide offers a frame of reference for public health professionals from regional health agencies and public health institutions, as well as for researchers working on the subject.

A space-time cluster is an "unusual grouping in time and space, real or perceived, of non-communicable incidents of a health event". The investigation is based on a progressive and hierarchical collection of information, providing milestones that help to judge the relevance of initiating new investigations or actions. While the weaknesses inherent in *a posteriori* investigations can limit our ability to explain the excess of cases for many clusters, investigation may provide new elements for controlling risk exposure in some situations. The step-by-step approach aims to identify the situations for which an etiological study is most likely to be conclusive.

The guide is structured in four stages: 1) handling the report of an alleged cluster; 2) analysis and validation of the cluster; 3) assessing the necessity and feasibility of an etiological epidemiological study; 4) implementation of an etiological epidemiological study if decided in step 3. As reports of suspected clusters often occur in specific local and social contexts, analysis is essential to understand them and adapt the public health response. At every stage, it is essential to listen to, inform, discuss and consult with patients, the general public, their representatives and all implicated parties on a regular basis. This dialogue and the resulting public communication is under the responsibility of the regional health agency.

The decision to continue or stop an investigation at a given stage is based on an analysis of the following criteria: specificity of health event; usual frequency; severity; number of excess cases; vulnerability of population (children, newborns, etc.); evidence of exposure to a risk factor shared by a sufficient number of cases that may explain excess; state of knowledge on links between exposures and cases; scientific plausibility of a link between exposure and disease; evolutionary potential; context and social expectation; need for measures to reduce possible exposure to risk.

These principles apply to all clusters regardless of the disease and the population. However, experience has shown that there are specific aspects to consider regarding pediatric cancers, congenital malformations and work-related illnesses, which are addressed in Appendix 3 at the end of the guide. To complete the guide, four other appendices focus on statistical approaches, evaluation of the social context, ethical dimensions and personal data protection, and an example questionnaire used to survey cases during an investigation into a cluster of cancers.

KEYWORDS: CLUSTERS; SPATIO-TEMPORAL EXCESS OF CASES;
NON-COMMUNICABLE DISEASE ; FIELD INVESTIGATION ; SOCIAL CONTEXT ;
RISK EXPOSURE

Membres du groupe de travail (Santé publique France)

Christophe Perrey	Direction des régions
Frédéric Moisan	Direction santé environnement travail
Yao Kudjawa	Direction des maladies non transmissibles et traumatismes
Nolwen Regnault	Direction des maladies non transmissibles et traumatismes
Julie Boudet-Berquier	Direction des maladies non transmissibles et traumatismes
Bertrand Gagnière	Direction des régions
François Clinard	Direction des régions
Yann Le Strat	Direction appui, traitements et analyses de données
Christophe Bonaldi	Direction appui, traitements et analyses de données
Arnaud Mathieu	Direction santé environnement travail
Lisa King	Direction des régions
Franck Golliot	Direction des régions
Jean-Claude Desenclos	Direction générale
Anne-Sophie Barret	Direction des maladies infectieuses
Olivier Catelinois	Direction des régions
Clothilde Hachin	Délégué à la protection des données
Vanessa Lemoine	Direction de la communication et du dialogue avec la société
Philippe Magne	Direction alerte et crise
Philippe Pepin	Direction des régions

Revue documentaire (Santé publique France)

Edwige Bertrand	Direction scientifique et international
Ludmila Ruster	Direction appui, traitements et analyses de données Data

Expert consulté

Florence Rouget	Registre des anomalies congénitales de Bretagne
------------------------	---

Rédaction du document (Santé publique France)

Jean-Claude Desenclos	Direction générale
Yann Le Strat	Direction appui, traitements et analyses de données
Franck Golliot	Direction des régions

Relecteurs (Santé publique France)

Sébastien Denys	Direction santé environnement travail
Mélanie Le Barbier	Direction santé environnement travail
Anne Gallay	Direction des maladies non transmissibles et traumatismes
Anne Laporte	Direction des régions
Geneviève Chêne	Direction générale (de novembre 2019 à octobre 2022)

Agences et structures consultées pour relecture

Direction générale de l'Anses, de l'INCa, de l'IRSN, de l'INRS, de l'Ineris et de l'ANSM, Conférence nationale de santé, Réseau Francim des registres des cancers, Registre national des cancers de l'enfant (RNCE), Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB), Centres de consultations sur les pathologies professionnelles et environnementales (CCPPE).

Ce guide a été soumis au **Conseil scientifique de Santé publique France** lors de sa séance du 21 juin 2022.

Édition du rapport et du logigramme (Santé publique France)

Hélène Therre, Vincent Fournier, Anne-Sophie Mélard, Direction de la communication et du dialogue avec la société

Abréviations

AIPD	Analyse d'impact sur la protection des données
ANR	Agence nationale de la recherche
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance publique – Hôpitaux de Paris
ARS	Agence régionale de santé
Atmo	Association pour la surveillance de la qualité de l'air
ATMS	Agénésies transverses des membres supérieurs
CAPTV	Association des centres antipoison et de toxicovigilance
Carsat	Caisse locale d'assurance retraite et de la santé au travail
CDC	Centres pour le contrôle et la prévention des maladies états-unis
Cesrees	Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé
CIM	Classification internationale des maladies
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
Cnil	Commission nationale informatique et liberté
CNS	Conférence nationale de santé
CPDPN	Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
CPP	Comité de protection des personnes
Crat	Centre de référence des agents tératogènes
CRPPE	Centre régional de pathologies professionnelles et environnementales
CSE	Comité social et économique
DAC	Direction alerte et crise
Data	Direction appui, traitements et analyses de données
DG	Direction générale
DGS	Direction générale de la santé
Dircom	Direction de la communication et du dialogue avec la société
DiRe	Direction des régions
DMI	Direction des maladies infectieuses
DMNTT	Direction des maladies non transmissibles et traumatismes
DOM	Département d'outre-mer
DPIA	<i>Data Protection Impact Assessment</i> (AIPD en français)
DPO	Délégué à la protection des données
Dreal	Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement
Dreets	Directions régionales de l'économie, de l'emploi, du travail et des solidarités
Dset	Direction santé environnement travail
DSIn	Direction scientifique et international
Duerp	Document unique d'évaluation des risques professionnels
ENRC	<i>European Network of Cancer Registries</i>
EPCI	Établissement public de coopération intercommunale
Eurocat	<i>European Surveillance of Congenital Anomalies</i> . Réseau de registres de population pour la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales, couvrant 1,5 million de naissances dans 23 pays d'Europe

Gast	Groupe alerte en santé-travail de la région
ICCC	<i>International Classification of Childhood Cancer</i>
ICPE	Installation classée pour la protection de l'environnement
IMG	Interruption médicale de grossesse
INCa	Institut national du cancer
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
Ineris	Institut national de l'environnement industriel et des risques
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
InVS	Institut de veille sanitaire (remplacé par Santé publique France en 2016)
Iris	Îlots regroupés pour l'information statistique
IRSN	Institut de radioprotection et sûreté nucléaire
MCO	Médecine, chirurgie, obstétrique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PIA	<i>Privacy Impact Assessment</i> , étude d'impact sur la vie privée (EIVP), analyse d'impact relative à la protection des données
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RIPH	Recherche impliquant la personne humaine
RNCE	Registre national des cancers de l'enfant
RNHE	Registre national des hémopathies malignes de l'enfant
RNTE	Registre national des tumeurs solides de l'enfant
SIR	<i>Standardized incidence ratio</i> , RSI Ratio standardisé d'incidence en français
SMR	<i>Standardised mortality ratio</i>
SNDS	Système national des données de santé

Sommaire

Résumé.....	2
Abstract.....	3
Membres du groupe de travail.....	4
Revue documentaire.....	4
Experts consultés.....	4
Rédaction du document.....	4
Relecteurs de Santé publique France.....	4
Abréviations.....	5
AVANT-PROPOS.....	9
INTRODUCTION.....	9
DÉMARCHE DE RÉVISION DU GUIDE.....	12
Synthèse des principaux résultats à prendre en compte dans la révision du guide.....	12
Synthèse des points clés identifiés.....	13
INVESTIGATION D'UN AGRÉGAT SPATIO-TEMPOREL DE MALADIES NON INFECTIEUSES.....	15
Principes généraux.....	15
Étape 1. Prise en charge du signalement.....	18
1.1 Prendre contact avec la personne à l'origine du signalement	
1.2 Compléter les informations du signalement initial	
1.3 Rechercher des situations similaires passées dans la zone de notification de l'agrégat	
1.4 Faire un premier bilan des connaissances disponibles dans la littérature	
1.5 Évaluer la dimension et les répercussions sociales du signalement	
1.6 Faut-il une investigation épidémiologique locale plus approfondie ?	
1.7 Rédaction d'un rapport de synthèse	
Étape 2. Analyse d'un agrégat spatio-temporel suspecté.....	23
2.1 Constituer une équipe d'investigation élargie	
2.2 Mettre en place une interface de dialogue avec les parties prenantes et les acteurs locaux et préparer la stratégie de communication	
2.3 Approfondir la revue de la littérature épidémiologique, toxicologique et environnementale commencée à l'étape de l'analyse du signalement	
2.4 Définir la zone et la période d'étude	
2.5 Formuler une définition de cas	
2.6 Rechercher et valider les cas	
2.7 Existe-t-il un excès de risque ?	
2.8 Recueillir des données sur des expositions à des facteurs de risque avérés, plausibles ou suspectés au sein de la population de la zone de survenue de l'agrégat	
2.9 Conclusions quant à l'existence d'un agrégat et sur la nécessité de conduire une étude épidémiologique approfondie	

Étape 3. Évaluer la capacité et la faisabilité d'une étude épidémiologique spécifique pour identifier les facteurs de survenue de l'agrégat	33
3.1 Objectifs de l'étude	
3.2 Capacité d'une étude épidémiologique à identifier un facteur de risque spécifique	
3.3 Faisabilité d'une telle étude	
3.4 Décider de réaliser ou non une étude spécifique	
Étape 4. Organiser et programmer l'étude prévue à l'étape 3	36
Calendrier de réalisation d'une investigation d'agrégat temporo-spatial	
CONCLUSION	36
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	38
ANNEXES	41
Annexe 1. Règles éthiques et réglementaires à appliquer lors de l'investigation d'agrégats de maladies non infectieuses, Santé publique France.....	42
Annexe 2. Contexte local et social lors de l'investigation d'un signalement d'agrégat spatio-temporel de maladies non-infectieuses : analyse et implications	44
Annexe 3. Aspects spécifiques d'agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses..	56
Annexe 4. Aspects statistiques : principes et applications.....	65
Annexe 5. Exemple de questionnaire d'enquête individuelle sur les facteurs de risque auprès des cas d'un agrégat.....	71
Annexe 6. Logigramme Investigation des agrégats spatiaux-temporels de maladies non infectieuses.....	93

AVANT-PROPOS

Les agences de santé publique ont développé des guides d'investigations des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses qu'elles font évoluer au cours du temps en fonction des connaissances scientifiques, de l'expérience acquise, et de retours d'expérience.

L'Institut de veille sanitaire (devenu Santé publique France en 2016) a produit un tel [guide en 2005](#) (1). Sur la base de son expérience acquise ces dernières années, notamment de l'investigation d'agrégats de cancers de l'enfant et d'agénésie transverse des membres supérieurs (ATMS), des demandes du terrain, de la mise à jour des connaissances et des guides dans d'autres pays, des évolutions méthodologiques et du besoin de renforcer certains aspects des investigations (prise en compte du contexte local, dimension sociale, médiatique, stratégie de communication), Santé publique France a débuté, en 2019, la révision du guide publié en 2005.

INTRODUCTION

Les maladies infectieuses, par nature transmissibles, ont une forte tendance à survenir en foyers spatio-temporels d'excès de cas par rapport à l'attendu et à donner lieu à des épidémies. Si pour les maladies chroniques (cancers, maladies dégénératives, maladies inflammatoires chroniques, malformations congénitales, etc.), le regroupement spatio-temporel (désigné sous le terme d'agrégat spatio-temporel - *cluster* en anglais - dans ce guide) semble plus rare que pour les maladies infectieuses, des suspicions d'agrégats sont régulièrement signalées aux autorités de santé et semblent même en augmentation (2). Ces signalements soulèvent alors des interrogations sur les facteurs de risque pouvant être présents dans les divers milieux de vie et l'environnement des personnes concernées. Les signalements de suspicion d'agrégats spatio-temporels sont donc des signaux d'alerte à expertiser par les autorités et agences de santé publique dans le cadre de leurs missions de veille et de protection de la santé contre les risques sanitaires des populations (1-3).

Pour autant, les signalements de suspicions d'agrégats ne correspondent pas nécessairement à un excès confirmé statistiquement de malades et peu d'investigations aboutissent à l'identification d'une cause. Dans la littérature scientifique, l'investigation d'agrégats avérés au plan statistique a permis d'identifier une cause spécifique non contestable pour un nombre limité d'entre eux et leur majorité reste sans explications probantes (1-3). Le bilan des investigations conduites en France est cohérent avec ce constat fait à l'international : en effet parmi 80 investigations d'agrégats (confirmés statistiquement ou pas) signalés à l'InVS puis à Santé publique France entre 2002 et 2019 (cf. les points clés de la synthèse de la revue documentaire de l'encadré page 14-15, ci-dessous), une seule a permis d'incriminer une cause spécifique pour un agrégat spatio-temporel de cancer du rein survenu dans une entreprise (4). Ainsi, si l'investigation d'un agrégat n'est pas conclusive pour la plupart des agrégats signalés, l'expérience indique qu'elle peut permettre d'identifier une cause jusque-là non connue et sur laquelle agir. De plus, une agence de santé publique se doit de considérer chaque signalement, chacun apportant sa part d'information. De par ses missions, Santé publique France permet cette vision globale et le rapprochement de toutes ces remontées de terrain pour identifier des problématiques émergentes à différentes échelles.

Le nombre limité d'investigations conclusives est lié à de nombreux facteurs, notamment la nature rétrospective des enquêtes (délais depuis la survenue des cas voire leur découverte, biais d'information, de mémoire, etc.), le nombre souvent limité de cas, l'histoire naturelle de la maladie impliquée, qui peut-être imparfaitement connue, les incertitudes quant aux

expositions à rechercher et leur latence, et le fait que l'on ne peut jamais exclure une variation aléatoire de la survenue des cas. En effet, compte tenu de la distribution statistique des cas dans le temps et dans l'espace, le fait que le nombre de cas perçu comme anormal appartienne à cette distribution, et donc reflète simplement un effet extrême de l'aléa, est possible. Tous ces éléments soulignent la grande difficulté d'établir des relations causales avec d'éventuels facteurs de risque, notamment environnementaux, lors des investigations d'agrégats.

Cependant, cela ne doit pas minimiser l'importance d'une réponse de santé publique globale, structurée, précoce et cohérente au regard des connaissances. Cette réponse doit mobiliser des expertises multidisciplinaires (clinique, épidémiologie, science de l'environnement, sciences sociales, etc.), tout en intégrant l'écoute de la demande, le dialogue avec la communauté touchée et la participation de celle-ci (1-3, 5-8) pour notamment intégrer dans la démarche les éléments de connaissances du contexte dont elle dispose et favoriser sa compréhension et l'appropriation des résultats et la résilience de la communauté concernée.

Le signalement d'agrégat de maladies non infectieuses est souvent à l'initiative de membres de la communauté où vivent les cas (professionnels de santé, malades ou leurs proches, collectifs, etc.). Le signalement d'un agrégat par des malades ou un collectif de citoyens traduit souvent une préoccupation au sein de la communauté où il est repéré. Le rendu public du signalement d'un regroupement dans le temps et dans l'espace de maladies non infectieuses à l'autorité sanitaire et l'investigation qui en découle sur le terrain ajoutent naturellement aux questionnements au sein de la population concernée.

Ces questionnements sont à l'origine d'inquiétudes variées : existe-t-il des expositions à risque dans mon environnement de vie pour ma famille et notamment mes enfants ? Faut-il prendre des mesures pour limiter voire annuler l'exposition ? Que font les autorités compétentes ? Ces signalements révèlent aussi des enjeux sociaux au sein de la communauté (5-8) qu'il importe d'analyser et de prendre en compte pour la réponse de santé publique et pour accompagner la communauté de la manière la plus adaptée. S'y ajoute le fait que l'investigation peut faire l'objet d'une forte médiatisation et générer des controverses déstabilisantes tant pour les membres de la communauté concernée que pour les équipes chargées des investigations (1-3).

Il est aussi nécessaire de prendre en compte l'évolution de la société vers une implication plus forte des citoyens dans tous les domaines les concernant – en particulier la santé et l'environnement, implication concrétisée dans le développement des sciences citoyennes (5, 6).

Ce nouvel environnement dans lequel l'épidémiologie institutionnelle s'inscrit doit être considéré et non mis de côté, en favorisant un dialogue constructif, afin de lier les expériences vécues, les modes de connaissance et d'action collective (9).

Face aux enjeux sociaux et de santé publique soulevés par les agrégats spatio-temporels et aux difficultés méthodologiques des investigations, une démarche de réponse structurée et partagée est nécessaire pour les acteurs de santé publique, aux niveaux territorial, régional et national (1-3). C'est ainsi qu'un premier guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses avait été élaboré et publié par l'Institut de veille sanitaire en juin 2005 (1). Ce premier guide, destiné aux professionnels de santé des administrations de la santé, agences sanitaires, organismes de recherche et experts impliqués dans la réponse aux agrégats, proposait une démarche générique structurée en étapes décisionnelles et des recommandations de bonnes pratiques à adapter aux contextes et au terrain. Il avait été construit sur la base de la littérature scientifique et de l'expérience acquise à l'époque. Ce guide indiquait en conclusion de son avant-propos que « *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* ». Fort de l'expérience acquise sur le terrain depuis 2005,

d'une revue documentaire des investigations réalisées par Santé publique France et des guides d'investigation produits dans d'autres pays, ainsi que de l'analyse d'investigation d'agrégats récents, l'agence a entrepris la révision du guide en 2019, dans l'esprit de la conclusion de l'avant-propos rappelé ci-dessus.

Comme pour le guide de 2005, son actualisation a trait aux seuls agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses signalés ou détectés en population, avec ou sans hypothèses étiologiques initiales. Le guide révisé est un outil opérationnel s'inscrivant dans la perspective des missions de Santé publique France (10) dont l'une est d'identifier et analyser les risques pour la santé, en soutien à la réponse et la gestion qui sont de la responsabilité des autorités de santé aux niveaux régional et national. Ce guide actualisé a vocation à faciliter la coordination et l'interaction entre les intervenants mobilisés dans l'investigation et la réponse de santé publique aux signalements des agrégats (professionnels de la santé, cliniciens, administration de la santé, agences de santé publique, registres de morbidité, organismes de recherche, équipes de recherches, etc.) sous la responsabilité des agences régionales de santé (ARS) et en cohérence avec l'instruction aux ARS du ministère chargé de la santé et de la prévention (11).

La démarche proposée dans ce guide repose sur trois piliers :

- 1) l'investigation épidémiologique de terrain ;
- 2) la revue de littérature des connaissances scientifiques ;
- 3) l'analyse et la compréhension du contexte social, le dialogue avec les personnes et familles touchées, la population concernée par l'agrégat, ses représentants ainsi que les parties prenantes pour préparer la stratégie de communication qui est de la responsabilité de l'ARS (11).

Ce guide intègre donc pleinement le dialogue avec la communauté dans laquelle on s'interroge sur le regroupement des cas et sur une éventuelle cause sous-jacente à celui-ci, mais aussi la participation et l'accompagnement de cette communauté lors du déroulement des investigations (1-3, 5-8).

DÉMARCHE DE RÉVISION DU GUIDE

La révision du guide de 2005 a commencé en 2019. Un groupe de travail transversal au sein de l'agence, coordonné par la direction appui, traitements et analyses des données (Data) et présidé par le directeur scientifique, a été mis en place (cf. composition page 4). Pour préparer les travaux du groupe, des revues documentaire et bibliographique ont été conduites (12).

Ces revues ont pris en compte la synthèse des connaissances réalisée lors de la préparation du guide de 2005 (1) et ont été complétées par :

- **Une revue des guides d'investigations existants dans divers pays.** Cette recherche bibliographique visait à identifier les points communs et les divergences dans la démarche proposée dans les différents pays et en fonction du type d'événement ;
- **Une revue des investigations d'agrégats répertoriées dans la base documentaire de Santé publique France depuis 2002.** Cette revue a complété celle réalisée pour le guide publié en 2005 qui était basée sur des références publiées jusqu'en 2002 ;
- **Une revue des méthodes statistiques de détections d'agrégats spatio-temporels.** La revue bibliographique des méthodes de détections d'agrégats spatio-temporels a été effectuée en interrogeant la base de données PubMed (12).

Par ailleurs le groupe de travail a analysé et tiré les enseignements de plusieurs investigations d'agrégats ayant nécessité une forte mobilisation et conduites lors des dernières années : agrégats d'agénésies transverses des membres supérieurs – ATMS (13, 14), agrégats de cancers pédiatriques en Loire-Atlantique (15), agrégats de tumeurs cérébrales (16). Il a aussi auditionné une experte extérieure impliquée dans ces investigations.

Synthèse des principaux résultats à prendre en compte dans la révision du guide

La synthèse des résultats clés issus de la revue documentaire et de l'expérience acquise depuis la publication du guide de 2005 est présentée ci-dessous. Elle a permis d'identifier plusieurs points d'attention à prendre en compte, renforcer, préciser ou clarifier dans la révision du guide :

- L'approfondissement de l'évaluation du contexte social ;
- L'écoute et le dialogue transparent avec la communauté ;
- Le déploiement systématique, et à chaque étape, d'une communication appropriée et anticipée en direction des décideurs, de la population concernée et des parties prenantes ;
- La définition de la période et de la zone d'étude ;
- La définition de cas avec la nécessité d'une expertise clinique approfondie de ceux-ci ;
- L'identification des « agrégats à risque de controverse » ;
- La promotion de nouveaux outils d'analyse spatio-temporelle ;
- Le recours à une démarche méthodologique partagée pour s'assurer d'un traitement homogène et cohérent des agrégats par Santé publique France quel que soit le territoire.

Synthèse des points clés identifiés

- L'interrogation de la base documentaire de Santé publique France a permis d'identifier 322 rapports ou articles relatant une investigation d'agrégats spatio-temporels (tous événements de santé confondus) conduite entre 2002 et 2019 par l'agence, dont environ un quart (n = 80) concernait des maladies non infectieuses, les 242 autres traitant de maladies infectieuses.
- Les investigations d'agrégats d'événements de santé non infectieux concernaient la population générale pour 70 % (n = 56). Dix-neuf agrégats concernaient des enfants (24 %), principalement des cancers (15/19), suivis des malformations congénitales [n = 3/19]. Les agrégats en milieu de travail étaient au nombre de 14 (17,50 %), principalement des cancers (12/14).
- La revue des guides d'investigation a identifié 28 guides, 20 traitant d'agrégats de maladies chroniques et 8 de maladies infectieuses. La majorité des guides, hors infectieux, traitaient les agrégats de cancers et beaucoup plus rarement de malformations congénitales.
- La définition d'un agrégat la plus souvent retrouvée correspondait à : « regroupement inhabituel, réel ou perçu, d'événements de santé dans le temps et dans l'espace ».
- Depuis la rédaction du guide de 2005, des logiciels ou applications de détection et d'analyses spatio-temporelles ont été développés (cf. annexe 4) et doivent être disponibles en routine pour les équipes de terrain.
- L'utilisation de ces outils implique de disposer de données de surveillance suffisamment robustes et stables dans le temps et l'espace, et actualisées.
- Les protocoles d'investigation sont habituellement organisés en quatre étapes : 1) évaluation initiale du signalement ; 2) vérification des cas et recherche d'une exposition ; 3) intérêt et faisabilité d'une étude étiologique spécifique et 4) réalisation d'une étude et/ou mise en place d'une surveillance spécifique.
- Il existe de forts enjeux méthodologiques dans la définition de l'entité clinique, de la zone géographique et de la période d'étude.
- Le nombre minimal de cas pour évoquer un possible agrégat est largement discuté. Pour les cancers un nombre de cas > 10 est proposé par certains guides. Il n'existe cependant pas de consensus sur une valeur seuil du ratio standardisé d'incidence (RSI) (valeurs comprises entre 4 et 20 selon les guides). La conjonction de deux critères est proposée par certains (au moins 5 cas et RSI > 2). Pour les malformations congénitales, un guide propose un nombre de cas d'au moins 3 et un RSI > 10 (17).
- Dans la majorité des agrégats de maladies non infectieuses signalés, les investigations n'identifient pas de cause. En France, sur les 80 investigations répertoriées entre 2002 et 2019, une seule, en milieu du travail, a permis d'identifier une cause qui n'était pas connue (agrégat de cancer du rein lié à l'exposition professionnelle au chloracetol C5) (4).
- Une proportion importante des investigations est close à la fin de la première étape (évaluation initiale).
- L'importance de disposer a priori de critères transparents et partagés sur lesquels s'appuyer pour décider de clore ou de continuer l'enquête à chaque étape de l'investigation.
- L'importance à toutes les étapes de l'investigation, de l'évaluation des contextes local et social dans lesquels l'agrégat est signalé. Cette évaluation vise à répondre aux préoccupations de la communauté et à la participation de ses représentants via la mobilisation de leur savoir expérientiel. Maintenir le dialogue et la confiance tout au long du processus est essentiel, ce qui implique précocité, transparence, pédagogie, équité de la réponse et respect : « Faire preuve de respect pour les préoccupations du public, même lorsqu'elles ne sont pas fondées sur des données scientifiques » (5-6). En effet, « le signalement procède d'une connaissance partagée qui se forme à l'intérieur de réseaux sociaux, qui prend appui sur des caractéristiques propres à la situation et qui

rend plausible l'association entre les maladies et une source identifiable de danger pour la santé » (18).

- La revue de la littérature et des guides d'investigation indique que la réalisation d'études non justifiées scientifiquement n'est pas une solution raisonnable, ce qui soulève des questions éthiques quant à l'intérêt général si elles sont déclenchées sans justification.
- L'équilibre entre la mobilisation raisonnable des ressources de santé publique dans l'investigation dont la capacité à conclure est, d'expérience, limitée et l'attente des populations est difficile à trouver. Le dialogue transparent avec les représentants de la population vise à (tenter de) trouver cet équilibre.
- La mise en place de comités de suivi, groupes consultatifs communautaires et de réunions publiques par les autorités de santé est avantageuse. Ces dispositifs visent à écouter les attentes et à nouer le dialogue, expliquer et décrire l'avancement des travaux. Il s'agit d'assurer et d'instaurer par le dialogue un bon niveau de confiance et de crédibilité de la démarche auprès de la communauté. Elles nécessitent une préparation minutieuse en lien avec les autorités de santé et les parties prenantes.
- Une communication proactive et transparente des autorités sanitaires associée à une démarche pédagogique des actions entreprises est essentielle. Elle repose sur un processus qui débute dès le signalement et doit se poursuivre à toutes les étapes de l'enquête.

INVESTIGATION D'UN AGRÉGAT SPATIO-TEMPOREL DE MALADIES NON INFECTIEUSES

Principes généraux

Pour ce guide d'investigation, nous avons retenu la définition suivante d'un agrégat : « regroupement inhabituel, réel ou perçu, d'événements de santé incidents dans le temps et dans l'espace ».

Le principe d'une investigation d'agrégat spatio-temporel de maladies non infectieuses est fondé sur un recueil progressif et hiérarchisé d'informations qui permet de fixer des points d'étapes au cours desquels est jugée la pertinence d'engager ou non de nouvelles investigations ou actions. Ce processus par étapes est justifié par le fait que la réalisation d'une étude étiologique approfondie (qui en est l'éventuelle ultime étape) nécessite des ressources importantes alors que l'expérience internationale indique qu'elle identifie rarement une cause de l'agrégat. En effet, les signalements sont souvent peu spécifiques et les faiblesses méthodologiques intrinsèques des investigations sur le terrain de tels événements limitent la capacité à expliquer l'excès de cas par une cause identifiable. Cependant, dans certaines situations qui restent rares, l'investigation peut apporter des éléments nouveaux en matière de facteurs de risque non connus et ainsi d'éventuelles mesures pour réduire une exposition à risque. La démarche par étapes vise ainsi à identifier les cas de figure pour lesquels une investigation épidémiologique approfondie a le plus de chance d'être concluante.

Sur la base de ce constat et de la revue des guides d'investigation d'agrégats publiés, une approche en quatre étapes à valeur décisionnelle a été retenue :

Étape 1 : prise en charge du signalement

Étape 2 : analyse d'un agrégat spatio-temporel suspecté

Étape 3 : évaluation de la capacité et de la faisabilité d'une étude épidémiologique spécifique

Étape 4 : mise en place d'une étude épidémiologique spécifique

Un [logigramme](#) synthétise cette démarche en étapes à partir du signalement ou de la détection d'un agrégat.

L'investigation des agrégats de maladies non infectieuses implique de collecter des informations à caractère personnel, ce qui impose, à chaque étape, de respecter les règles réglementaires, déontologiques et éthiques en vigueur en matière de protection des données à caractère personnel (se reporter à l'annexe 1 qui spécifie les démarches à effectuer en relation avec le délégué à la protection des données (DPO) de Santé publique France). La prise en compte de ces aspects doit également faire l'objet d'une attention élevée et anticipée lors de la valorisation et de la communication publique des résultats (cf. annexe 1).

Comme indiqué en introduction, les signalements de suspicion d'agrégats de maladies surviennent souvent dans des contextes locaux et sociaux spécifiques, dont l'expérience a montré qu'il était essentiel de les comprendre afin d'adapter la réponse de santé publique à la communauté concernée et à ses questionnements. Chaque étape de l'investigation doit donc être accompagnée de mesures visant à garantir une écoute, une information et un dialogue régulier avec les malades, la population, ses représentants et les autres parties prenantes (population dans laquelle survient l'agrégat, associations, élus, etc.). L'accompagnement des personnes impliquées et l'engagement du dialogue avec la communauté concernée et ses représentants et leur participation font donc partie de la gestion d'une suspicion d'agrégat sur le terrain dès son signalement et tout au long de l'investigation (cf. annexe 2). Dans certaines situations, qu'il faudra pouvoir reconnaître, l'analyse du contexte social peut nécessiter des travaux spécifiques à conduire par un expert ou une équipe en sciences humaines et sociales (cf. annexe 2). Le recours à une médiation indépendante à la fois des parties prenantes, des investigateurs et de l'autorité sanitaire peut aussi être nécessaire.

À chaque étape, et au vu de l'interprétation des données recueillies, l'équipe/organisme responsable de l'investigation doit juger de l'opportunité de poursuivre ou de mettre fin aux investigations. Selon les résultats, des actions de gestion, comme la promotion d'actions de réduction à d'éventuelles expositions à risque identifiées ou l'application de programme de prévention et de promotion de la santé pourront être proposées. À chacune de ces étapes seront définies, sous l'égide de l'autorité sanitaire, les modalités de communication vers les malades, la population et les parties prenantes concernées.

La décision de la poursuite ou de l'arrêt de l'investigation, à une étape donnée de la démarche, est basée sur l'analyse des critères suivants :

- La spécificité clinique ou anatomo-clinique de l'événement de santé signalé ;
- La fréquence habituelle de l'événement de santé concerné ;
- La sévérité de l'événement de santé ;
- La réalité et l'importance d'un excès de cas ;
- La vulnérabilité particulière de la population (enfants, nouveau-nés, etc.) ;
- L'existence d'une exposition à un facteur de risque partagée par un nombre suffisant de cas et pouvant en expliquer l'excès ;
- L'état des connaissances sur les liens entre les expositions suspectées et la maladie ;
- La plausibilité scientifique du lien entre l'exposition et la maladie concernée ;
- Le potentiel évolutif ;
- Le contexte et l'attente sociale ;
- La nécessité de mesures de gestion pour réduire une éventuelle exposition à risque.

Dans la plupart des pays, la réponse à un signalement d'agrégat est de la responsabilité des structures/services du système de santé publique national. Les signalements de regroupement de cas de maladies non infectieuses font partie des événements de santé pouvant permettre d'identifier un risque pour la santé de la population concernée au-delà de la prise en charge médicale individuelle. En France, ces signalements font ainsi partie des signaux d'alerte qui

doivent être signalés aux agences régionales de santé (ARS)¹. Ces dernières ont la responsabilité d'évaluer le risque, d'assurer et coordonner la réponse de santé publique et la communication (11). L'étape 1 est assurée par les ARS (avec l'éventuel soutien de la cellule de santé publique France en région), l'ARS confiant habituellement l'investigation pour les étapes ultérieures, dans le cadre d'une saisine, à Santé publique France, qui s'appuie sur ses cellules en région pour sa réalisation sur le terrain, avec la contribution des directions scientifiques de l'agence et, selon les cas, de spécialistes extérieurs à l'agence, notamment les registres.

Les principes de la démarche proposée en quatre étapes s'appliquent à l'ensemble des agrégats, quelles que soient la maladie et la population concernée. L'expérience a cependant montré qu'il existe des particularités, notamment liées à la nature et la sensibilité sociale pour les agrégats de cancers pédiatriques et de malformations congénitales ou relatives au contexte pour les cancers survenant en milieu du travail, qu'il faudra pouvoir prendre en compte. L'annexe 3 aborde les aspects particuliers à ces trois situations.

¹ Les ARS ont dans leurs missions la réception, la validation et la gestion des signaux sanitaires et des signaux environnementaux à impact sanitaire. Santé publique France est chargée d'évaluer et d'investiguer, en appui à l'ARS, les signaux pouvant représenter une menace grave, notamment les signaux inhabituels et complexes. Par ailleurs, Santé publique France doit veiller à la cohérence du système de veille et de surveillance sur l'ensemble du territoire. Pour apporter les éléments d'évaluation de risque et de décision à l'ARS, Santé publique France mobilise son niveau régional mais également, en fonction des besoins, l'ensemble de ses directions métiers et services support pour soutenir les investigations sur le terrain.

Étape 1. Prise en charge du signalement par l'Agence régionale de santé

Les professionnels de santé sont souvent à l'origine des signalements d'agrégat à l'ARS devant une situation qu'ils jugent inhabituelle. Mais les signalements peuvent également avoir pour origine des responsables de collectivité, des élus, des responsables d'entreprise, des médecins du travail, des personnes malades, des salariés, des collectifs de riverains ou encore des citoyens préoccupés par des questions de santé (cf. l'encadré [« Source du signal »](#) du logigramme). Le signalement est quelquefois adressé directement au ministère chargé de la santé ou à Santé publique France. Dans ce dernier cas de figure, le signalement est redirigé vers l'ARS concernée. Enfin, les registres de morbidité (registres des cancers, registres des malformations congénitales, etc.) peuvent détecter des suspicions d'agrégats spatio-temporels dans le cadre de leur mission d'alerte qu'ils doivent signaler aux ARS. Le signal initial d'un agrégat peut aussi résulter de la détection d'un regroupement spatio-temporel par l'application a priori d'un algorithme de modélisation spatio-temporelle à une base de données par Santé publique France, un registre ou une équipe de recherche (19, cf. annexe 4 sur les aspects statistiques). Dans ce cas, on passera directement à l'étape 2 pour rechercher une ou des exposition(s) qui pourrait(ent) contribuer à l'excès de cas détecté a priori.

Après réception et enregistrement du signalement, l'ARS débute sans délai l'étape 1 (cf. [Étape 1 du logigramme](#)) dont les principes sont décrits ci-dessous, avec l'appui éventuel de la cellule régionale de santé publique France.

1.1 Prendre contact avec la personne à l'origine du signalement

La première tâche est de contacter la personne qui a fait le premier signalement. Cet entretien permet de préciser la nature et les caractéristiques de l'événement signalé, de recueillir les attentes du signalant et de lui expliquer la démarche d'investigation scientifique et d'échange/communication que l'agence va mettre en place.

1.1.1 Établir une relation de confiance avec la personne déclarant le signalement

Lors du premier contact, il importera d'expliquer au signalant la démarche et les travaux qui vont être mis en place par la suite, en faisant notamment référence au guide d'investigation des agrégats spatio-temporels disponible sur le site web de Santé publique France.

Il s'agira de créer une relation de confiance avec la personne qui a signalé le regroupement : ne pas banaliser le signalement ni l'exagérer, mais le considérer comme un signal objectif à un moment donné qui nécessite une évaluation pour juger s'il révèle, ou pas, un risque pour la santé de la population sur la base de ses caractéristiques, des connaissances disponibles et de l'expérience et s'il n'appelle pas d'éventuelles mesures de gestion.

1.1.2 Recueillir des informations, connues de la personne à l'origine du signalement, sur les cas et leurs environnements

Parmi les informations à recueillir figure la raison pour laquelle la personne a signalé à l'autorité sanitaire la suspicion d'agrégat et à quel titre elle le fait (professionnel de santé, malade, partie prenante, etc.). Seront précisées les circonstances qui ont amené à suspecter un regroupement spatio-temporel, la nature de la ou des maladie(s), le nombre de cas dont elle a connaissance avec si possible, les lieux et les dates d'identification et de survenue (distinguer les cas incidents des cas prévalent...), les lieux de prise en charge et les expositions communes suspectées qu'elles soient individuelles ou collectives (lieu de travail, collectivité de vie, etc.). Cette collecte d'information vise à constituer une première liste de cas

et de leurs principales caractéristiques. Il faudra aussi préciser si la personne déclarante a commencé les premières investigations, et si oui, lesquelles, dans quel cadre et pour quels objectifs ? La connaissance qu'a le déclarant de signalements de maladies similaires antérieurs ainsi que d'éventuels facteurs de risque individuels ou d'expositions à d'éventuelles nuisances dans le milieu de vie, de travail ou l'environnement de la zone concernée seront aussi précisés.

Outre ces éléments de documentation, il est utile de demander à la personne qui signale ce regroupement de décrire sa perception du contexte local (contexte social, contexte environnemental, existence de nuisances ou de pollutions chroniques, etc.) et son jugement sur l'existence d'une éventuelle exposition à risque ou cause. Seront également précisés les professionnels de santé et autres personnes ou organismes auprès de qui des informations complémentaires pourraient être collectées.

Enfin il conviendra d'indiquer au signalant que l'on reprendra contact avec lui pour d'éventuelles questions complémentaires ou du moins pour l'informer des suites qui seront données et que l'on reste à sa disposition pour toute information supplémentaire dont il pourrait vouloir disposer.

1.2 Compléter les informations du signalement initial

La personne chargée de l'investigation prendra contact avec les personnes et organismes cités par le déclarant pour compléter, préciser et recouper les informations sur les cas et leur environnement de vie et environnement professionnel et éventuellement identifier d'autres cas qui n'étaient pas connus de la personne à l'origine du signalement. Si de nouveaux interlocuteurs sont identifiés à cette phase, ils seront aussi contactés (approche « boule de neige »). Selon la situation, il pourra aussi être utile d'identifier et de prendre contact avec d'autres sources complémentaires non mentionnées par le signalant (soignants, services hospitaliers, registre de morbidité, etc.). Différentes personnes contactées pourront avoir des visions/analyses différentes de l'événement de santé. Une position neutre, ouverte et de dialogue est essentielle tout en mettant en perspective l'objectif de la démarche.

1.3 Rechercher des situations similaires passées dans la zone de notification de l'agrégat

En complément des premières informations obtenues auprès de la personne qui a signalé ce possible regroupement spatio-temporel et des autres sources d'information contactées, il conviendra de rechercher des situations similaires non signalées ou des éléments de contexte utiles à l'analyse du signalement : nuisances connues et/ou récurrentes, maladies, expositions à risque, contexte social et/ou contexte politique local, controverses dans la zone de signalement. Ceci peut se faire par la consultation de partenaires, de services de l'État ou de parties prenantes : ARS, bases de données de signalement de Santé publique France et de l'ARS, saisines passées, décideurs locaux, maires notamment, administration régionale (Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement [Dreal], notamment), registres de morbidité, associations, presse locale, équipes de recherche régionales, réseaux sociaux etc. (cf. point 2.8 Recueillir des données sur des expositions à des facteurs de risque avérés, plausibles ou suspectés au sein de la population de la zone de survenue de l'agrégat).

1.4 Faire un premier bilan des connaissances disponibles dans la littérature

Sur la base des premières informations collectées, il conviendra d'établir une synthèse rapide des connaissances scientifiques sur la ou les maladie(s) signalée(s), portant en priorité sur l'histoire naturelle de la maladie (formes cliniques et anatomopathologiques), sa pathogenèse, son épidémiologie (incidence, prévalence et mortalité, globalement et par âge, tendance récente de la maladie dans le temps et l'espace selon les données les plus récentes), ses facteurs de risque avérés et suspectés. Les sources de données françaises (registres de maladies ou d'études ad hoc en population, etc.) et si besoin européennes et internationales devront aussi être identifiées. Il sera fait appel à des experts du sujet au niveau régional, national, voire des centres de référence, selon la spécificité des pathologies à l'étude : responsables des registres de la ou des maladies concernées, cliniciens et experts sur la maladie et ses facteurs de risque, etc. (cf. annexe 3).

1.5 Évaluer la dimension et les répercussions sociales du signalement

Au-delà de l'analyse épidémiologique du signalement, il conviendra de documenter les éventuelles préoccupations sociales et environnementales qui l'accompagnent et ont pu pousser au signalement. Il importe en effet d'identifier et de comprendre les attentes de la population directement concernée par l'agrégat spatio-temporel. Ces attentes participent d'une autre logique que celles du modèle épidémiologique de l'investigation du signalement et peuvent traduire des inquiétudes et des demandes qui sont légitimes pour la population. Par ailleurs, il faut également tenir compte du fait que, les attentes de ceux qui signalent peuvent être différentes de celles des familles directement touchées par la maladie. La population n'est pas constituée d'un seul bloc et les enjeux peuvent varier selon les interlocuteurs. Les éléments d'analyse de la dimension sociale incluent : la sévérité de la maladie, la survenue de décès, l'âge de survenue (nouveau-nés, enfants, etc. cf. annexe 2), la survenue dans un contexte de pollution chronique ou itérative connue, le portage par un collectif de familles de malades ou une association de défense de l'environnement, l'inquiétude de la population, la médiatisation, la dénonciation d'une carence de l'action publique, la nature du secteur d'activité s'il s'agit d'un agrégat en milieu professionnel, etc.

La mise en place d'une interface de dialogue avec la population, ses représentants et les parties prenantes fait partie de la démarche d'investigation et doit, par principe, être effective dès le début de l'investigation.

1.6 Faut-il une investigation épidémiologique locale plus approfondie ?

La réponse à cette question sera basée sur les informations collectées, les premiers éléments de la littérature et la compréhension du contexte social local. Trois options peuvent être envisagées :

- L'arrêt de l'investigation : les éléments collectés sont rassurants quant au nombre de cas, de la distribution spatio-temporelle, de facteurs de risque et de préoccupation de la population. Les arguments en faveur de cette décision incluent notamment les faits suivants : le signalement de l'agrégat potentiel de la maladie n'est pas argumenté par des réalités objectives (maladies très diverses, nombre de cas signalés qui correspond à l'attendu en tenant compte des caractéristiques d'âge, de sexe, de facteurs individuels ou comportementaux, etc.) ; l'identification ou la perception de l'agrégat apparaît résulter d'un biais de surveillance...
- La poursuite de l'investigation : on estime que l'hypothèse d'un regroupement spatio-temporel est plausible et que cela nécessite une investigation plus approfondie pour l'évaluer (étape 2 de l'investigation de l'agrégat). Les arguments en faveur de la poursuite incluent notamment : un nombre élevé de cas d'une maladie spécifique compatible avec

l'hypothèse d'un excès de cas ; l'existence d'éventuelle(s) exposition(s) avec plausibilité d'une relation entre l'exposition et la maladie ; une ou plusieurs exposition(s) à risque suspectée(s) ; les caractéristiques de la maladie (maladie spécifique rare, survenue chez des enfants...).

- Il n'est pas possible de répondre à la question à ce stade, et des informations complémentaires sont nécessaires. Elles seront alors collectées et la réponse à la question sera reconsidérée à la lumière de ce que ces données apportent.

Un contexte de préoccupation sociale, voire de controverse, devra faire l'objet d'une attention particulière dans le dialogue avec la communauté concernée.

Dans l'hypothèse où cette première étape aurait révélé des nuisances environnementales ou de la pollution dues au manque de respect de la réglementation en vigueur, des mesures de gestion seront appliquées par l'ARS.

1.7 Rédaction d'un rapport de synthèse

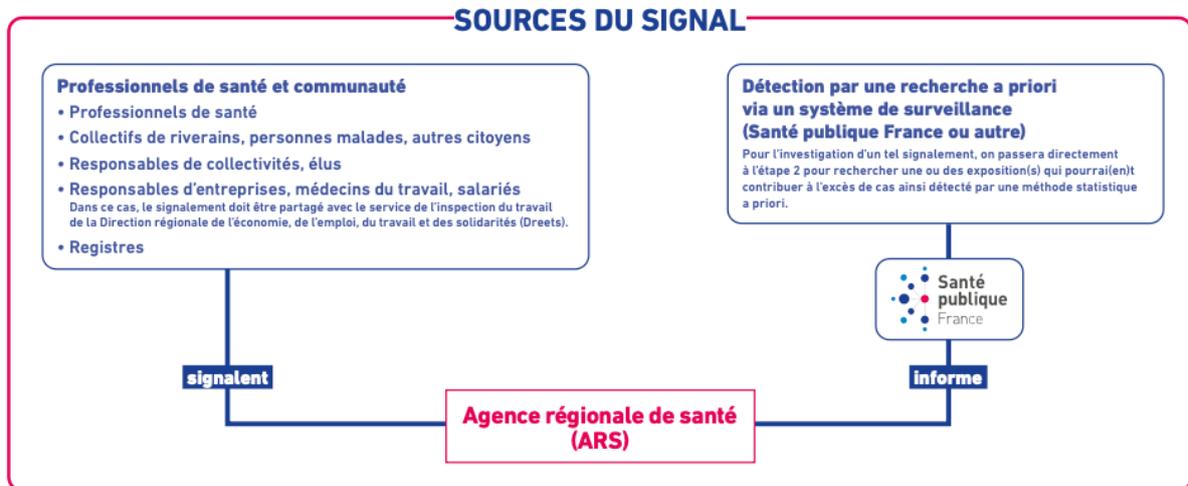
Un rapport synthétique sera rédigé par le service de l'ARS ayant conduit l'étape 1, dans lequel on proposera la poursuite des investigations ou sa fin. La conclusion sera justifiée par des arguments objectifs accompagnés par les éventuels éléments d'incertitude. La personne à l'origine du signalement en sera informée, si possible via une discussion de vive voix et par un écrit. Les contributeurs de l'investigation (Santé publique France, cliniciens, registres de morbidité, etc.) seront destinataires du rapport. Les conclusions feront l'objet d'un retour oral aux personnes malades et à leurs familles en amont de toute information publique. Selon la situation et l'évaluation du contexte local, une présentation des conclusions sera aussi organisée par l'ARS, aux représentants de la population et aux parties prenantes. Si besoin, une information, voire un temps d'échange avec les autres agences ou instituts concernés (INCa, Anses, IRSN...) permettra de partager et approfondir les questions soulevées pour la préparation de la réponse et de la communication.

Une communication publique sera organisée par l'ARS et mise en place en direction des personnes et de la population concernée selon des modalités à adapter aux conclusions de l'étape 1 et au contexte du signalement de la suspicion de l'agrégat.

Il est recommandé de tracer et d'enregistrer les résultats et conclusion dans une (la) base de données des signalements de l'ARS.

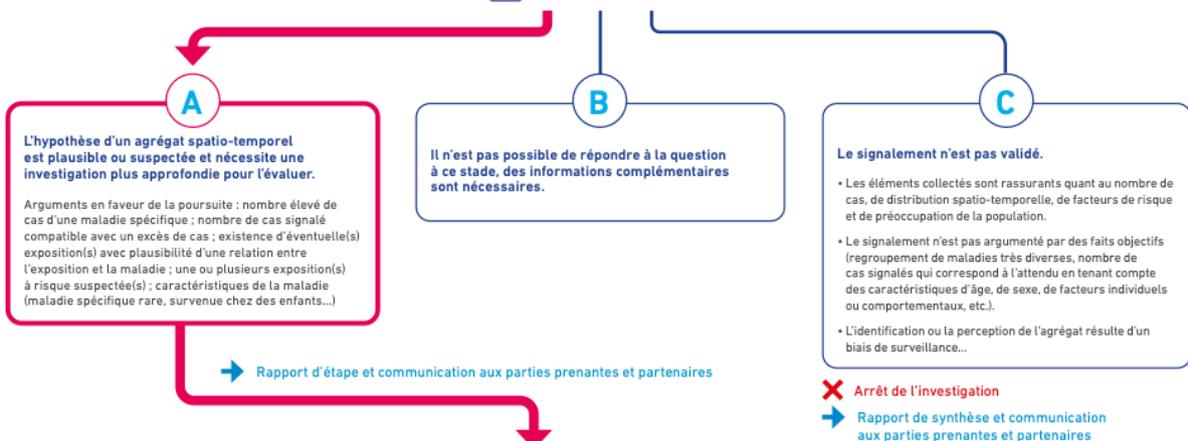
Investigation des agrégats spatio-temporels de maladies non-infectieuses

Étape 1 - Prise en charge du signalement



Étape 1. Prise en charge du signalement

📅 DÉLAI : 1 À 3 MOIS



Étape 2. Analyse de l'agrégat spatio-temporel

Étape 2. Analyse d'un agrégat spatio-temporel suspecté

Cette étape (cf. [Étape 2 du logigramme](#)) est habituellement confiée, par saisine de l'Agence régionale de santé, à Santé publique France qui la traite via sa cellule régionale en région (20). À cette étape, il sera nécessaire de collecter et d'analyser des données cliniques, épidémiologiques et environnementales précises, les plus actualisées et exhaustives possibles dans la population concernée. Ces données seront confrontées à des données de référence issues de la population générale (régionale ou nationale). Cette phase de l'analyse est sujette à des biais, notamment de surveillance et d'information, qu'il faudra maîtriser du mieux possible. C'est donc une phase de l'investigation qui sera plus exigeante en ce qui concerne la méthodologie et l'interprétation, et donc les compétences à mobiliser.

2.1 Constituer une équipe d'investigation élargie

La constitution d'une équipe d'investigation élargie permet de disposer des compétences complémentaires nécessaires à mobiliser pour cette phase : compétences cliniques, anatomopathologiques, registre de morbidité correspondant à la maladie, expositions environnementales, aspects spécifiques liés à la maladie ou au contexte, etc. (cf. annexe 3). Au sein de Santé publique France, la constitution d'une telle équipe correspond à un comité d'appui thématique². Le niveau de préoccupation sociale des habitants de la zone de survenue des cas fera l'objet d'une évaluation systématique. L'implication d'un expert en sciences humaines et sociales dans l'équipe d'investigation sera à considérer en fonction de cette évaluation (cf. annexe 2 sur la prise en compte du contexte social).

2.2 Interface de dialogue avec les parties prenantes et les acteurs locaux et préparation de la stratégie de communication

La mise en place d'un tel processus est de la responsabilité de l'ARS (11). Elle doit, par principe, être opérationnelle dès le début de l'investigation (comme indiqué au 1.5). Son dimensionnement doit faire l'objet d'une analyse adaptée à chaque agrégat sur la base des conclusions de l'analyse du contexte social. Son objectif est de disposer d'un espace de partage, de consultation et de discussion avec la population, ses représentants et plus largement toutes les parties prenantes, ouvert et transparent, au sujet de l'avancée et des résultats des investigations. Il s'agit moins de trouver un consensus avec les parties prenantes que de permettre à chacun de comprendre la démarche de l'autre et d'identifier et utiliser les savoirs locaux qu'exprimeront les participants pour l'enquête. Il importera que sa mise en place, le choix de ses modalités et son animation, qui sont de la responsabilité de l'ARS, prennent en compte les résultats de l'étape 2 de l'investigation. Cette interface sera articulée étroitement avec la préparation de la stratégie de communication de l'ARS.

2.3 Approfondir la revue de la littérature épidémiologique, toxicologique et environnementale commencée à l'étape de l'analyse du signalement

Une synthèse de la littérature plus approfondie que le bilan rapide des connaissances mentionné au point 1.4 sera nécessaire. Elle sera adaptée pour chaque situation à la nature de la maladie et des éventuelles expositions considérées. Elle devra préciser et actualiser l'épidémiologie de la maladie faisant l'objet de l'investigation (incidence, mortalité, évolution

² Comités de Santé publique France mobilisant des personnes qualifiées externes. Modalités de constitution et de fonctionnement. Version révisée octobre 2021.

temporelle et spatiale récente en France et à l'étranger, etc.), les aspects anatomo-cliniques (incluant les éventuelles évolutions de la classification anatomo-clinique de la maladie), les connaissances sur la période de latence entre l'exposition à des facteurs de risque et la survenue de la maladie, les éventuels facteurs de susceptibilité familiaux et/ou génétiques qui pourraient contribuer à l'agrégation des cas, les facteurs de risque, notamment environnementaux et toxicologiques (incluant les effets d'exposition multiples) et leur niveau de preuve scientifique (avéré, vs probable ou suspecté), l'existence d'agrégats spatio-temporels similaires rapportés dans la littérature, leurs caractéristiques, les niveaux d'excès de risque observés, les expositions étudiées ou suspectées, les conclusions des investigations, les mesures prises, etc.

2.4 Définir la zone et la période d'étude

C'est une étape essentielle, souvent difficile car impossible à définir a priori à partir du signalement. Définir la zone d'étude uniquement à partir des lieux de survenue des cas signalés tend à augmenter l'estimation du taux d'incidence (biais dit du tireur d'élite qui dessine la cible après avoir tiré [3]). Il s'agit d'un biais de sélection (la zone d'estimation de l'incidence est définie au vu des cas et non en fonction d'une hypothèse a priori). Pour réduire dans la mesure du possible la portée de ce biais, il est nécessaire de privilégier des critères de définition géographique objectifs basés sur les découpages administratifs a priori pour lesquels des données démographiques sont disponibles de manière actualisée et régulière (départements, cantons, établissements publics de coopération intercommunale [EPCI], communes, bassins de vie, bassins d'emploi, îlots regroupés pour l'information statistique [IRIS]). Ces découpages, de différentes tailles, qui n'annulent pas les biais mentionnés à l'annexe 4, peuvent permettre de trouver des compromis utiles entre la taille de la population concernée (trop petite, les indicateurs statistiques ne sont pas robustes) et la zone d'exposition à explorer (trop grande elle devient trop vaste pour la recherche d'une éventuelle exposition à risque suffisamment partagée par les malades). On pourra aussi utiliser les unités géographiques mentionnées ci-dessus (Canton, EPCI, IRIS...) pour décrire au mieux la distribution des cas et des taux d'incidence, mais l'interprétation en sera prudente du fait des biais inhérents à cette approche et l'instabilité des indicateurs du fait des faibles effectifs (cf. annexe 4).

La définition de la période d'étude doit être tout aussi rigoureuse. La survenue des cas pouvant s'étaler sur plusieurs années, des périodes de temps de cinq ou dix ans définies a priori sont à privilégier car en théorie moins influencées directement par les dates de survenue et de signalement. Il sera nécessaire de prendre en compte la dynamique de l'événement de santé, ou l'histoire de la maladie, en termes d'éventuelles expositions, de temps de latence ou de délai de survenue. Pour un agrégat de malformations congénitales, le délai entre l'éventuelle exposition suspectée et la survenue de la malformation qui peut être définie est court, alors qu'il est beaucoup plus long pour les cancers, en particulier ceux de l'adulte (cf. annexe 3). Pour les agrégats de maladies survenant chez de jeunes enfants, la période de recherche d'exposition intégrera la grossesse et la période pré-conceptionnelle (cf. annexe 3). Il sera aussi nécessaire de consulter des spécialistes de l'épidémiologie de la maladie concernée (registres, cliniciens, chercheurs, etc.) pour définir sur la base de leur expérience une période d'étude qui soit la moins biaisée possible par la démarche d'investigation a posteriori. Pour la définition de la zone et de la période d'étude, une discussion avec la communauté concernée et ses représentants pourra être utile. Si d'un côté il faut se prémunir du biais a posteriori mentionné ci-dessus, consulter la population locale sur cette dimension n'en est pas moins une démarche pertinente pour l'enquête : c'est une opportunité de dialogue, de pédagogie et de participation de la population.

L'utilisation de méthodes statistiques par balayage spatio-temporel d'une zone géographique et d'une période beaucoup plus larges que celles de la suspicion d'agrégat est une approche

à envisager chaque fois que cela est possible car ces méthodes permettent d'identifier une zone et une période d'excès de cas sur une base statistique indépendante et ainsi de réduire le biais dit du tireur d'élite (cf. paragraphe 2.7 et l'annexe 4 sur les aspects statistiques).

2.5 Formuler une définition de cas

La formulation de la définition de cas est très intriquée avec celle de la définition de la zone et de la période d'investigation. Les cas à inclure sont uniquement les cas incidents, ce qui implique de pouvoir exclure les cas prévalents (cas dont le début de la maladie a eu lieu avant la période d'étude, ce qui impose de disposer des dates précises de début des signes et/ou de diagnostic). Elle doit prendre en compte les informations recueillies à la phase initiale (zone et période de survenue, groupe d'âge, population concernée). Elle doit aussi être fondée sur des considérations anatomo-cliniques et d'histoire naturelle de la maladie (cf. ci-dessus), ce qui implique pour l'équipe d'investigation de prendre l'attache de cliniciens spécialisés dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie incriminée. En effet, des aspects anatomo- ou bio-cliniques spécifiques de la maladie permettent de préciser la définition de cas et d'évaluer si l'ensemble correspond à une même entité nosologique ou pas. Des formes anatomo- ou biocliniques différentes peuvent en effet correspondre à des mécanismes de survenue différents et donc des hypothèses d'expositions différentes. Ceci est particulièrement important pour les malformations congénitales pour lesquelles une expertise syndromologique et génétique est toujours nécessaire (cf. annexe 3). Il convient aussi de consulter et tenir compte de la Classification internationale des maladies (CIM) de l'OMS la plus récente (CIM-11 [21]) pour la définition de cas à retenir. Ceci est important pour tenir compte au mieux de la classification nosologique que préconise la CIM, en particulier en matière de comparaison du nombre de cas observés avec le nombre attendu estimé à partir de données de référence. Pour l'oncologie, il existe une classification spécifique (CIM Oncologie, 3^e édition [CIM O3], version en langue française [22]), utilisée notamment par les registres de cancers. Les règles de codage de la CIM Oncologie 3 sont reprises au niveau européen par l'ENCR (*European Network of Cancer Registries*) et les registres français de cancers (23). Pour les cancers de l'enfant, on dispose d'une classification spécifique développée par l'OMS (cf. l'annexe 3 sur les aspects spécifiques des investigations d'agrégats spatio-temporels de maladie non infectieuses [24]). Les anatomo-pathologistes utilisent également les classifications Adicap (25) qu'il pourra être nécessaire de consulter. Il faudra aussi porter une attention particulière aux évolutions des classifications qui peuvent créer des ruptures dans les comparaisons temporelles. Il faut, par ailleurs, avoir présent à l'esprit que la classification la plus récente n'est pas nécessairement la plus adaptée (leur utilisation prend du temps et le transcodage rétroactif n'est généralement pas possible). La révision la plus récente peut ne pas être adaptée pour les cas antérieurs à la révision dans une analyse chronologique. Il est donc indispensable de prendre l'attache des producteurs de données, au premier lieu le/les registre(s) de la pathologie concernée.

Enfin, il faudra tenir compte des tranches d'âges des données d'incidence disponibles qui seront utilisées comme référence pour la comparaison attendue/observée, notamment dans le cas d'agrégat de maladies pédiatriques.

Disposer d'une définition de cas précise qui corresponde aux classifications nosologiques en vigueur est indispensable avant de rechercher, valider et classer les cas qu'ils soient issus du signalement initial ou de recherches ultérieures (cf. point 2.4). L'expérience française en matière d'investigation d'agrégat spatio-temporels en a démontré l'importance cruciale, notamment pour les cancers pédiatriques (14), les malformations congénitales (13, 14) et les tumeurs du système nerveux central (16).

2.6 Rechercher et valider les cas

La recherche des cas définis à l'étape précédente doit être la plus exhaustive possible. Elle est facilitée s'il existe un registre pour la maladie impliquée et couvrant la zone et la période d'étude. Les registres ont cependant un délai d'enregistrement complet des informations concernant chaque cas en moyenne de deux ans pouvant générer un retard d'accès à l'information pour les deux dernières années (voire plus). En l'absence de registre ou si le registre est dans l'impossibilité de faire une mise à jour rapide des cas les plus récents, l'équipe d'investigation devra envisager de rechercher les cas auprès des services de santé de référence de la zone et pendant la période de survenue. Différentes approches pourront être utilisées : recherche auprès des médecins de ville, de spécialistes, des services hospitaliers, de service d'anatomo-maladies, recherche via les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) au sein du système national des données de santé (SNDS), via les départements d'information médicale hospitaliers, un entrepôt de données de santé si celui-ci couvre la zone de l'agrégat voire le retour aux dossiers médicaux, aux archives, etc. Ces recherches peuvent nécessiter des démarches administratives, réglementaires, dans le strict respect des règles éthiques et donc allonger sensiblement la durée des investigations (cf. annexe 1 sur la protection des données).

La validation des cas est une phase essentielle. Elle est réalisée avec un ou des cliniciens experts à partir des données médicales et biologiques collectées dans les dossiers médicaux par le registre le cas échéant à partir des données des dossiers médicaux dont il faudra demander l'accès auprès des cliniciens référents. Il est recommandé de constituer un groupe de validation au sein de l'équipe d'investigation (composé de cliniciens spécialisés et d'un épidémiologiste, selon le cas d'un registre ou de Santé publique France). À l'issue de l'expertise, les cas seront classés selon un niveau de certitude diagnostique défini a priori (par exemple : cas certain, cas probable, cas exclus, cas ne pouvant être classé par manque d'information). La démarche de retour aux dossiers médicaux sera préparée avec les cliniciens qui expertiseront les cas. Le retour au dossier médical impliquera de se conformer aux règles éthiques et d'information des personnes concernées (cf. annexe 1 sur la protection des données).

2.7 Existe-t-il un excès de risque ?

L'application d'une méthode d'analyse statistique par « balayage spatio-temporel » d'une zone géographique beaucoup plus large que celle où a été repéré l'agrégat (niveau régional, voire national) est la méthode de choix pour évaluer si l'on est face à un risque en excès dans la zone et la période d'étude par rapport au risque moyen dans une zone plus large définie a priori pour minimiser le risque de biais (1-3). Cette analyse (cf. annexe 4 sur les aspects statistiques) nécessite de disposer de données exhaustives et actualisées sur la maladie dans une zone géographique suffisamment étendue (régionale ou nationale, sinon départementale) via notamment un registre avec des données suffisamment récentes, ou l'exploitation des données issues du système national des données de santé (SNDS) et dont la qualité est considérée comme suffisamment bonne. En pratique, ces conditions ne sont pas toujours réunies pour faire cette analyse dans les meilleurs délais. Ces méthodes ont été utilisées dans l'analyse d'agrégats spatio-temporels d'agénésies des membres supérieurs (13, 14) ou de cancers de l'enfant en Loire-Atlantique (26).

Dans les situations où la réalisation d'une analyse par balayage spatio-temporel n'est pas rapidement disponible, l'évaluation de l'excès de risque sera réalisée par le calcul d'un ratio d'incidences standardisé (*Standardized incidence ratio* [SIR]) et son intervalle de confiance à 95 %. Cette mesure d'association ajustée sur l'âge permet d'estimer s'il existe un éventuel excès de cas dans la zone et pendant la période définie, par rapport à une population de référence (par exemple données nationales ou régionales pendant la même période d'étude

de l'agrégat ou extrapolées si données antérieures). Pour le détail méthodologique, se référer à l'annexe 4 qui traite des aspects statistiques et des limites et biais liés à l'utilisation de cet estimateur dans l'analyse d'un agrégat a posteriori. S'il peut être utile de compléter le calcul du SIR dans la zone et la période d'étude définie par des estimations dans des sous-groupes jugés pertinents (âge, sexe, période, zones géographiques selon les découpages géographiques mentionnés au paragraphe 2.2.4 Définir la zone d'étude), ces analyses sont à conduire et interpréter avec grandes précautions du fait de la surdispersion des données (cf. annexe 4). Le choix de la référence devra être discuté. La « granularité » des données de la zone d'étude doit être compatible avec celle des données de référence que l'on va utiliser. Dans le cas d'une maladie dont l'incidence est stable dans le temps et l'espace et pour laquelle on dispose de données représentatives et précises récentes (registre de morbidité), le choix se portera sur les données nationales métropolitaines pour un agrégat en métropole. Pour les DOM, le choix se portera sur les données des registres spécifiques du DOM concerné. Dans le cas d'une maladie dont on sait qu'elle varie dans l'espace, on pourra appliquer une référence régionale ou locale sous réserve de la robustesse de son estimation, en particulier de sa précision (intervalle de confiance). Pour certaines maladies, il est possible que l'on ne dispose pas de données de référence représentatives et actualisées. On aura alors recours à des données issues d'autres pays comparables en Europe ou à des estimations en France, notamment à partir des données du SNDS.

Pour illustrer la question de l'aléa dans la survenue d'un agrégat avec un nombre de cas x dans une population de taille donnée, il peut être utile de calculer, pour des territoires équivalents démographiquement à celui où a eu lieu l'agrégat, le nombre de ces territoires en France pour lesquels on observerait un nombre de cas équivalent à celui observé sur la base de l'incidence nationale de la maladie et de la distribution statistique du SIR (cf. annexe 4 sur les aspects statistiques). Cette approche est illustrée pour deux exemples d'investigation d'agrégats.

- Exemple d'un agrégat d'agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS) isolés de 4 cas au sein d'une commune avec environ 100 naissances par an (27). Dans cet exemple, où le SIR était de 79,76 (IC à 95 % : 21,46-204,21), la probabilité d'observer une commune avec 4 cas, parmi les 1 555 communes en France où le nombre de naissance moyen était compris entre 50 et 150 par an était de $2,53 \cdot 10^{-7}$ indiquant que l'événement observé dans la commune de signalement était très improbable (bien que pas nul) ce qui est en faveur d'un agrégat non lié au hasard.
- Agrégat de cancers pédiatriques de 6 cas dans le Haut-Jura (28). Il a été estimé que 21 communautés de même taille que celle de survenue de l'agrégat étaient susceptibles de présenter, parmi les 12 958 communautés de même taille en France, un nombre de cancers pédiatriques équivalents à celui observé par le seul fait du hasard sur la période étudiée (nombre de cas = 6 ; probabilité de survenue = 0,002, SIR = 4,4). Dans cet exemple, si l'on ne peut exclure que l'excès de cas observé puisse être lié en partie à une exposition non identifiée dans le territoire concerné, il est tout à fait possible qu'il soit dû au hasard.

2.8 Recueillir des données sur des expositions à des facteurs de risque avérés, plausibles ou suspectés au sein de la population de la zone de survenue de l'agrégat

Le recueil de cette information est réalisé de manière concomitante à l'évaluation de l'excès de cas. Elle sera orientée par les hypothèses soulevées par le regroupement de la maladie en cause et de la revue de littérature (cf. point 2.3). Il devra aussi considérer les demandes ou suggestions faites par les parties prenantes lors du dialogue institué avec celles-ci (instance d'interface mentionnée au point 2.3 Approfondir la revue de la littérature). Les expositions seront classées en 3 niveaux de plausibilité comme indiqué dans l'encadré ci-dessous.

Définition d'un facteur de risque avéré, plausible ou suspecté

- Une exposition à un facteur de risque avéré correspond à une relation démontrée entre la maladie et le facteur de risque (par exemple, pour les cancers la classification en facteur de risque avéré par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (29).
- Une exposition à un facteur de risque plausible implique une relation de cause à effet probable mais non encore complètement démontrée dans la littérature scientifique entre l'exposition et la maladie.
- Une exposition suspectée correspond à des hypothèses plus ou moins étayées sans éléments de démonstration disponible suffisant dans la littérature scientifique.

Le recueil d'information sur les éventuelles expositions à risque sera réalisé par deux approches complémentaires :

- Recherche, dans les environnements de vie de la population concernée, de sources d'exposition à des agents ou nuisances considérées a priori comme facteurs de risque avérés, plausibles ou suspectés (cf. définition ci-dessus). Pourront y être ajoutées, sur la base de leur pertinence scientifique, les propositions faites sur des expositions soulevées par les représentants de la population ou les parties prenantes : exposition avec une incertitude scientifique qui nécessite d'être explorée ou source d'exposition qui ne représente pas a priori un risque probant mais qu'on prend en compte pour expliquer ou évaluer qu'elle n'est très probablement pas à l'origine de l'agrégat.

Cette recherche sera réalisée auprès des services santé environnement de l'ARS, des services de la Dreal, des services du ministère de l'agriculture qui disposent de base de données notamment sur l'état des lieux environnemental des sols, de l'eau et de la qualité de l'air, de la pollution par les pesticides, etc. des communes de la zone d'étude. Une exploitation cartographique de ces bases de données géo-référencées permettra de préciser l'occupation des sols (Base CORINE Land Cover [30]), le répertoire des [sites et sols pollués \(ex-Basol\)](#) (31), le recensement historique des sites industriels ou activités pouvant entraîner une pollution des sols Basias³ (32), la proximité des lieux de vie avec les lignes à haute et très haute tension, etc. La consultation des services de la Dreal permettra de compléter et interpréter ces données géo-référencées. La base de données Sise-Eaux de l'ARS permettra d'explorer des éventuelles pollutions de l'eau (33). Les questions de pollutions de l'air seront explorées auprès d'Atmo référent et pôle d'expertise agréé par le ministère chargé de l'environnement dans le domaine de la qualité de l'air (34). « Pour les questions relatives à la radioactivité dans l'environnement, l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), qui dispose d'une expertise approfondie sur la connaissance et l'évaluation des effets des expositions aux rayonnements ionisants et produit des données issues de la surveillance du territoire français, pourra être consulté (35,36). S'agissant des situations incluant les milieux de vie professionnels, il sera nécessaire de se rapprocher des services de santé au travail (Directions régionales de l'économie, de l'emploi, du travail et des solidarités, Dreets [37]). Pour les agrégats survenant en milieu professionnel, l'expertise de l'Institut national de recherche en sécurité (INRS) pourra aussi être considérée. Pour l'évaluation des éventuelles expositions à des substances toxiques la consultation des Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV [38]) et de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) sera à considérer. Face à d'éventuelles expositions à des dangers ou risques industriels, l'expertise de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) pourra aussi être sollicitée.

³ En novembre 2021, le système d'information géographique constitué par la CASIAS, carte des anciens sites industriels et activités de services, a intégré les sites répertoriés dans BASIAS. Ce système d'information géographique est évolutif : d'autres données y seront incluses ultérieurement. <https://www.georisques.gouv.fr/risques/pollutions-sols-sis-anciens-sites-industriels>

- Enquête par entretiens auprès des personnes malades ou de leur famille s'il s'agit d'enfant ou de nouveau-nés. La démarche sera à adapter selon la population concernée notamment en cas d'agrégat en milieu professionnel (cf. annexe^o3 sur les spécificités des agrégats en milieu professionnel). Cette enquête à visée exploratoire sera réalisée en face-à-face par un épidémiologiste. Elle nécessitera la construction d'un questionnaire par l'équipe d'investigation. Le questionnaire passera en revue les différentes expositions et comportements d'intérêt retenus, leurs lieux, contextes, modalités et périodes de survenue. Pour la période à explorer, il conviendra de tenir compte des connaissances disponibles sur le temps de latence entre l'exposition et la survenue de la maladie (cf. annexe 3 pour certaines situations spécifiques). Pour l'élaboration du questionnaire, il est utile de partir d'un questionnaire déjà utilisé dans d'autres investigations (cf. annexe 5) et de l'adapter à l'investigation et à son contexte. Il est recommandé de consulter les parties prenantes lors de la construction du questionnaire pour l'enrichir de propositions pertinentes quant aux expositions à explorer et pour en améliorer l'acceptabilité. Ce recueil d'information à caractère personnel devra prendre en compte les considérations légales et éthiques en la matière (consultation en amont du DPO de Santé publique France, cf. annexe 1 sur la protection des données).

2.9 Conclusions quant à l'existence d'un agrégat et sur la nécessité de conduire une étude épidémiologique approfondie

2.9.1 Synthèse des résultats

L'équipe chargée de l'investigation procédera à une synthèse des résultats collectés et analysés lors des étapes précédentes. Les réponses aux questions indiquées ci-dessous font partie des éléments clés dont il faudra disposer et qu'il faudra passer en revue :

- Forme anatomo-clinique unique ou multiple de la maladie ?
- Nombre de cas ?
- Définition de la zone géographique et de la période de survenue des cas incidents ?
- Fréquence habituelle de la maladie dans la population générale (rare vs fréquente ; en augmentation dans la population générale...) ?
- Résultat de l'analyse par balayage spatio-temporel et valeur du SIR ?
- Évidences en faveur d'un lien entre des expositions et la maladie rassemblées dans la revue de la littérature ?
- Existence d'exposition à des facteurs de risque avérés, plausibles ou suspectés (cf. encadré page 24 au point 2.8) ?
- Robustesse des hypothèses sur le lien entre la (les) exposition(s) et la survenue des cas ?
- Gravité (décès, séquelles, etc.) ?
- Population spécifique touchée, notamment les enfants et les nouveau-nés (malformation congénitale), agrégat en milieu du travail, etc. ?

Le contexte social sera pris en compte, moins pour l'évaluation de l'évidence scientifique de l'agrégat et de son lien avec une exposition à un facteur de risque que dans la perspective du dialogue, de la concertation et de la participation de la population, de ses représentants et des parties prenantes ainsi que pour établir une communication inclusive.

2.9.2 Élaboration des conclusions

À partir de la synthèse des principaux résultats et de leur interprétation et sur la base de l'expérience, on peut envisager plusieurs options :

- Une forme anatomo-clinique spécifique et unique de la maladie, un nombre de cas élevé (10 ou plus) et un SIR élevé (4 ou plus) et statistiquement significatif, l'existence d'une exposition partagée par un nombre suffisant de cas avec une hypothèse crédible

(notamment en milieu du travail) sont autant d'arguments pour considérer la mise en place d'une étude épidémiologique. Dans cette situation et pour préparer la phase suivante, il sera nécessaire de préciser les hypothèses à tester et les objectifs auxquels une éventuelle enquête à visée étiologique devra répondre.

- La situation d'un agrégat répondant aux caractéristiques indiquées ci-dessus mais sans mise en évidence d'expositions partagées par un nombre suffisant de cas dans l'environnement de vie et/ou professionnel des malades, ou dans les comportements et modes de vie pourra amener à proposer la mise en place d'une surveillance active de la survenue de nouveaux cas dans la population où l'agrégat a été identifié. Les principes de cette surveillance devront alors être précisés dans un protocole : objectifs (l'excès de risque persiste-t-il ?), modalité de surveillance, définition de cas, système de surveillance, données minimales à collecter, durée de surveillance, périodicité de l'analyse, contraintes à prendre en compte, ressources à mobiliser, etc. Dans la mesure où l'objectif est d'évaluer si l'excès d'incidence constaté pendant la période et dans la zone géographique de survenue de l'agrégat persiste (comparaison d'incidence sur deux périodes sur une zone géographique définie), le protocole de surveillance pour la période de suivi devra viser à l'exhaustivité des cas et être strictement comparable à celui utilisé pour l'investigation de l'agrégat pendant la phase 2 (définition de cas, population d'étude, système de recueil, validation des cas, nature de l'analyse, délai nécessaire au recueil et à l'analyse des données, etc.). Pour la durée de surveillance, une période minimale équivalente à celle de la durée de l'agrégat est à envisager dans un premier temps.
- Un nombre de cas limité (moins de 10) avec variété des formes anatomo-cliniques correspondant à des mécanismes étiologiques différents ou un SIR peu élevé (inférieur à 4) et l'absence d'exposition partagée par un nombre suffisant de cas à un facteur de risque avéré, plausible ou suspecté sur la base d'hypothèses argumentées dans l'environnement, les modes de vie et les comportements des cas, sont en faveur d'une fluctuation aléatoire probable de la maladie. Un arrêt des investigations est alors préconisé.
- Dans les situations où l'agrégat apparaît avéré la mise en évidence de facteurs d'expositions avérés ou plausibles dans l'environnement est en faveur de mesures immédiates de correction par les autorités compétentes. Il faudra proposer ces mesures à l'ARS dans le rapport d'investigation. Cette situation est par ailleurs en faveur de la mise en place d'une surveillance prospective et réactive de la survenue de nouveaux cas.
- Dans certaines situations, les faits documentés ne vont pas dans le sens d'un risque spécifique à la date de l'investigation (pas d'excès de cas, pas d'exposition à un facteur de risque avéré ou plausible, etc.) et sont défavorables à la poursuite de l'enquête. Cependant, la population ou ses représentants ne partagent pas cette analyse et souhaitent des investigations complémentaires. Ils peuvent ainsi mettre en avant une ou des exposition(s) à une ou des nuisance(s) (ou à l'interaction d'expositions multiples) qu'ils suspectent, alors que l'investigation n'apporte pas d'éléments objectifs sur ces points et que la revue de la littérature scientifique n'est pas en faveur de la continuation de l'enquête. Dans ce cas, la question de réaliser des prélèvements dans l'environnement voire chez les malades est souvent soulevée avec insistance. Sauf à disposer d'une hypothèse d'exposition(s) à risque suffisamment documentée (ou d'interaction plausible entre plusieurs expositions) lors d'un agrégat avéré, les prélèvements environnementaux non argumentés, d'expérience, n'apportent pas d'éléments contributifs aux investigations. Il conviendra de comprendre les contextes de ces demandes dans le cadre du processus de dialogue instauré. Si une telle hypothèse existe pour un agrégat avéré, cette question sera traitée aux phases 3 et 4 de l'investigation.
- Circonstances particulières qui peuvent amener à réaliser des prélèvements. C'est le cas quand l'évaluation des éventuelles expositions environnementales (cf. 2.8) identifie une exposition qui doit faire l'objet d'un contrôle réglementaire et qu'il peut exister des doutes

sur la réalité de ce dernier. Dans ce cas il sera recommandé à l'ARS ou aux administrations compétentes (Dreal pour les installations classées pour la protection de l'environnement [ICPE], Dreet, Inspection du travail en cas d'agrégat en milieu du travail, etc.) de faire réaliser les prélèvements prescrits par la réglementation pour lever cet éventuel doute et appliquer des mesures correctives si nécessaire (« levée de doute »). Ce type de situation sera discuté avec attention dans le cadre du dialogue avec les parties prenantes, en particulier dans un contexte social tendu ou controversé. L'objectif ici n'est pas d'ajouter des investigations qui seraient jugées scientifiquement infondées mais d'aller vers une compréhension mutuelle argumentée des logiques des uns et des autres.

Un rapport d'investigation sera rédigé à l'issue de cette phase et validé par les partenaires impliqués. Il y sera en particulier présenté les conclusions et les arguments sur lesquels elles sont fondées ainsi que les éventuelles options de gestion proposées.

2.9.3 Remise du rapport aux autorités sanitaires, présentations des résultats aux malades, parties prenantes et stratégie de communication

Ce rapport sera transmis par courrier aux autorités de santé concernées (ARS, DGS et autres administrations ou agences concernées, notamment la préfecture, la Dreal, agences de sécurité sanitaire...) avec un courrier de synthèse présentant la conclusion et les actions éventuelles proposées (il sera aussi remis aux partenaires de l'investigation). Il sera aussi présenté et remis dans les meilleurs délais aux patients touchés par l'agrégat dans un premier temps (de manière individuelle et/ou collective). Il sera ensuite présenté aux parties prenantes via l'instance d'interface qui aura été mise en place par l'Agence régionale de santé (point 2.2) sous une forme à définir (réunion avec les représentants des parties prenantes, réunion publique, voire les deux successivement) avec les autorités sanitaires. La publication du rapport suivra la présentation des résultats aux parties prenantes et cette phase sera coordonnée avec le plan de communication défini par l'ARS après préparation en amont avec les services de communication de l'ARS, de Santé publique France (pour l'investigation de l'agrégat) et, selon les cas, les autres institutions impliquées.

Investigation des agrégats spatio-temporels de maladies non-infectieuses

Étape 2 - Analyse d'un agrégat spatio-temporel suspecté

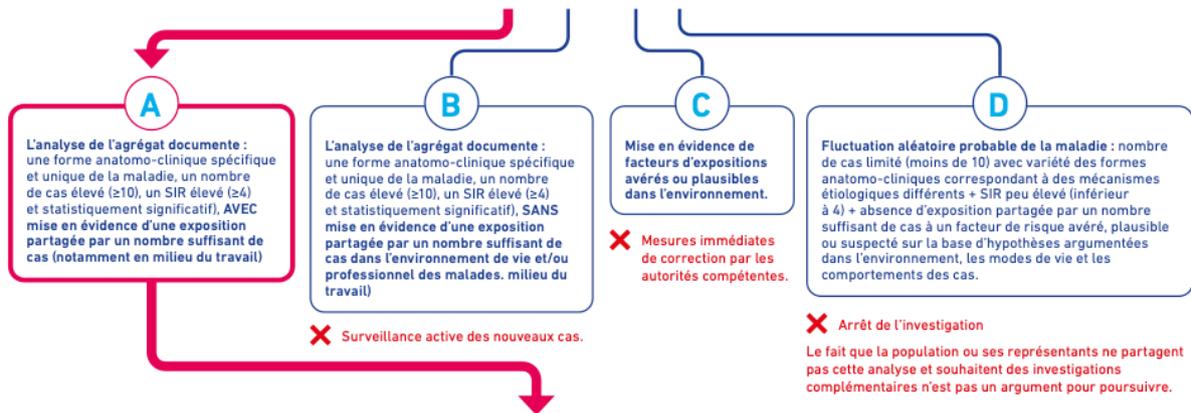
Étape 2. Analyse de l'agrégat spatio-temporel



DÉLAI : 3 À 6 MOIS

Critères à documenter, caractériser et passer en revue lors de l'analyse d'un agrégat de maladies non infectieuses :

L'événement de santé signalé est-il spécifique ? Quelle est la fréquence habituelle de l'événement de santé concerné ? Quelle est la sévérité de l'événement de santé ?
Quelle réalité et quelle importance d'un excès de cas ? Existe-t-il une vulnérabilité particulière de la population (enfants, nouveau-nés...) ? L'exposition des cas à un facteur de risque est-elle suffisamment partagée et peut-elle en expliquer l'excès ? Quelles sont les connaissances concernant les liens entre les expositions suspectées et la maladie ?
Quelle est la plausibilité scientifique du lien entre l'exposition et la maladie ? Quel est le potentiel évolutif ? Quels sont le contexte et l'attente sociale ?
Des mesures pour réduire une éventuelle exposition à risque sont-elles nécessaires ?



Étape 3. Évaluation de la pertinence et de la faisabilité d'une étude épidémiologique spécifique pour identifier les facteurs de survenue de l'agrégat

Étape 3. Évaluer la capacité et la faisabilité d'une étude épidémiologique spécifique pour identifier les facteurs de survenue de l'agrégat

Cette étape sera réalisée si, à l'étape précédente, la conclusion est favorable à une enquête épidémiologique plus approfondie (cf. [Étape 3 du logigramme](#)). Elle devra d'abord préciser les hypothèses à tester et les questions auxquelles il faut répondre. Il s'agira ensuite d'évaluer la capacité d'une étude épidémiologique dans le lieu de survenue de l'agrégat à répondre à ces questions ainsi que sa faisabilité. Pour mener à bien cette évaluation, qui est à l'interface de la recherche et de la gestion d'un agrégat, il sera nécessaire de consulter des chercheurs et experts du champ de la maladie impliquée, de sa relation avec les contaminants de l'environnement, de la toxicologie, des mécanismes étiologiques et des hypothèses à considérer. Une interaction avec, et une implication des institutions d'expertise et de soutien à la recherche ou des organismes de recherche, sera aussi nécessaire (INCa, Anses, Inserm, ANR, etc.) sous une forme à définir avec ces dernières. En effet, si des hypothèses nouvelles sont soulevées par l'investigation de l'agrégat, il est légitime d'en promouvoir l'évaluation via les programmes de recherche spécifiques dont ces organismes ont la responsabilité de la programmation. Comme pour les étapes précédentes, il sera nécessaire de consulter les parties prenantes via l'instance d'interface mise en place par l'ARS et mentionnée au point 2.2.

3.1 Objectifs de l'étude

Dans un contexte d'agrégat spatio-temporel confirmé, l'objectif de l'étude épidémiologique est le plus souvent d'évaluer l'association entre la maladie et une ou plusieurs exposition(s) suffisamment crédible(s) et partagée(s) par les cas (voire à l'interaction entre plusieurs expositions). Il peut aussi être pertinent de mettre en place un dispositif de recherche actif pour évaluer si de nouveaux cas continuent de survenir et de pouvoir les inclure dans l'étude épidémiologique.

3.2 Capacité d'une étude épidémiologique à identifier un facteur de risque spécifique

Le travail à conduire à ce stade est de préciser et argumenter les hypothèses à examiner, approfondir la recherche bibliographique réalisée à l'étape précédente en fonction des hypothèses et observations documentées au stade 2 et passer en revue les points suivants :

- Les schémas d'études envisageables : schéma de cohorte, cas-témoins, étude écologique, système de surveillance actif, etc. ;
- Les résultats de l'étape précédente : un agrégat validé avec une hypothèse d'exposition(s) suspectée(s) pourra orienter vers une étude étiologique ; un agrégat validé sans hypothèses d'exposition orientera vers la mise en place d'un système de surveillance actif ;
- La population d'étude ;
- Les critères de jugement spécifiques à appliquer ;
- Les expositions spécifiques à rechercher et mesurer ;
- Les données à recueillir (questionnaires, prélèvements humains et environnementaux, etc.) ;
- Les dosages pertinents à réaliser ;
- Les biais et facteurs confondants ainsi que les éventuels moyens de les minimiser ;
- La puissance statistique nécessaire et celle dont on disposera sur le terrain de l'agrégat.

La capacité d'une telle étude à apporter des éléments conclusifs sera évaluée sur les éléments suivants : l'agrégat est de taille suffisante ; l'existence d'une (des) hypothèse(s) d'exposition à risque argumentée(s) et évaluable(s) ; un schéma d'étude étiologique est susceptible

d'apporter des éléments en faveur de l'hypothèse d'une association entre l'(les) expositions alléguée(s) et les cas de maladie de l'agrégat. Concernant les éventuelles hypothèses d'interaction entre expositions, la puissance statistique disponible dans le contexte d'un agrégat ne permet pas de les explorer et elles doivent être traitées dans le cadre de projet de recherche.

3.3 Faisabilité d'une telle étude

La faisabilité de l'étude s'analyse au regard de sa capacité à répondre aux objectifs identifiés. Elle prend en compte les éléments logistiques et organisationnels, l'acceptabilité de l'étude par la population et les personnes concernées, le fait que les informations nécessaires à collecter sont disponibles et de qualité suffisante, la nature rétrospective et l'ancienneté de la survenue des cas, la ou les exposition(s) d'intérêt qui peuvent être évaluée(s), en particulier qu'elles ne soient pas trop anciennes et/ou il existe des éléments objectifs pour la documenter... La faisabilité de l'enquête devra aussi intégrer, la disponibilité d'une équipe de recherche pour la diriger et les ressources humaines et financières spécifiques à mobiliser pour cela.

3.4 Décider de réaliser ou non une étude spécifique

Cette décision sera basée sur la conclusion qu'une telle étude puisse contribuer à apporter des éléments de compréhension utile à la fois à la gestion de santé publique et à la connaissance déjà disponible, et qu'elle soit faisable. La question des moyens et ressources à mobiliser sera prise en compte dans la réflexion et mise en relation avec la capacité de l'étude à apporter des éléments nouveaux et utiles. Il sera aussi nécessaire de mettre en balance l'efficacité et l'efficience d'une étude dans la population de survenue de l'agrégat en comparaison d'un protocole de recherche prospectif dans la population générale qui aurait une meilleure validité interne et externe, et une meilleure puissance statistique.

- Il sera proposé de réaliser l'étude épidémiologique si la conclusion est que, dans le contexte de survenue de l'agrégat, elle peut raisonnablement contribuer à comprendre la survenue de l'agrégat, contribuer à la connaissance et la maîtrise du risque, et qu'elle est faisable.
- Par contre, si le jugement est qu'une étude a une capacité limitée d'apporter des éléments de compréhension des facteurs de survenue de l'agrégat et/ou qu'elle a une faisabilité limitée, l'investissement dans une telle approche ne sera pas proposé.

Outre la décision de proposer ou non la réalisation d'une étude épidémiologique dans la population où l'agrégat a été observé et sa justification, des recommandations en matière de surveillance et de travaux de recherche plus larges seront aussi proposés en concertation avec les organismes de recherche (cf. ci-dessus). Il sera aussi utile de discuter de l'intérêt de recommander à l'ARS un programme de santé publique et de prévention pour la population affectée par l'agrégat (promotion de programmes de réduction du tabac, de dépistage des cancers, d'exercice physique, d'alimentation saine, etc.).

Un plan de communication, spécifique à cette étape sera alors préparé de manière proactive avec les autorités sanitaires (ARS) et les parties prenantes. Il doit prendre en compte les spécificités du contexte social (voir évaluation du contexte social). Il inclura, en amont du rendu public des conclusions, une réunion de restitution aux parties prenantes via l'instance d'interface mentionnée en 2.2, voire une réunion publique.

Investigation des agrégats spatio-temporels de maladies non-infectieuses

Étape 3 - Évaluer la capacité et la faisabilité d'une étude épidémiologique spécifique pour identifier les facteurs de survenue de l'agrégat

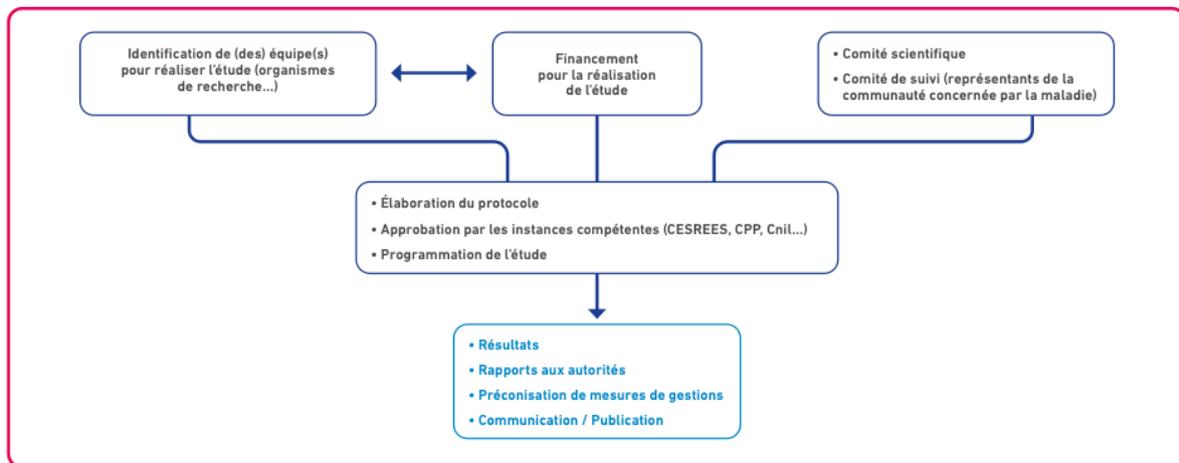
Étape 3. Évaluation de la pertinence et de la faisabilité d'une étude épidémiologique spécifique pour identifier les facteurs de survenue de l'agrégat

 DÉLAI : 1 À 3 MOIS

Création d'un COMITÉ SCIENTIFIQUE PLURIDISCIPLINAIRE, qui présente et discute cette évaluation (avec un pré-protocole), avec les parties prenantes et l'ARS.



Étape 4. Organisation et programmation de l'étude épidémiologique spécifique



Étape 4. Organiser et programmer l'étude spécifique prévue à l'étape 3

Sur l'ensemble des agrégats signalés, l'investigation aboutit rarement à cette étape (1 fois sur 80 investigations répertoriés de 2002 à 2018 par Santé publique France (agrégat de cancer du rein lié à l'exposition professionnelle au chloracétol C5 [4]). L'objectif de l'étude épidémiologique est de tester l'association entre la maladie et une ou plusieurs exposition(s) qui auront été jugées pertinentes et dont la faisabilité apparaît correcte (cf. étape 3). S'agissant d'une étude de nature étiologique il conviendra d'identifier, avec les organismes de recherche l'équipe qui réalisera l'étude recommandée. Un protocole précisant la nature de l'étude et le recueil d'information incluant les prélèvements et les dosages nécessaires (humains et environnementaux) sera alors élaboré ainsi que son calendrier de réalisation, les ressources et le budget nécessaire. Il devra être approuvé par les instances éthiques et réglementaires (selon la nature de l'étude : Comité de protection des personnes [CPP] si RIPH ; Comité éthique et scientifique pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé si hors RIPH [Cesrees] ; Commission nationale de l'informatique et des libertés [Cnil] ; cf. annexe 1 sur la protection des données). Les financements nécessaires à la réalisation de l'étude devront être identifiés. Un comité de suivi de l'étude sera mis en place en impliquant les acteurs impliqués aux étapes précédentes et les représentants de la communauté concernée (cf. [Étape 3 du logigramme](#)).

Calendrier de réalisation d'une investigation d'agrégat temporo-spatial

Le calendrier de réalisation de l'investigation d'un agrégat temporo-spatial de maladies non-infectieuses dépend de différents facteurs, tels que la disponibilité des ressources humaines nécessaires, l'étape à laquelle l'investigation est conclue (Étape 1, 2 ou 3), la disponibilité des données (par exemple l'absence de registre de morbidité sur la zone de l'agrégat nécessite un temps plus long pour collecter les informations), la sensibilité sociale... Par ailleurs et pour Santé publique France, la contribution éventuelle à l'étape 1 et la réalisation des étapes 2 et 3 s'inscrivent, dans le cadre de la réponse à une alerte sanitaire avec une dérogation à l'obligation d'autorisation posée qui est valable pendant un an (cf. annexe 1). En pratique le calendrier d'investigation pour les trois premières étapes cumulées si elle atteint d'étape 3 doit permettre de ne pas dépasser l'année. Les repères suivants pour chaque étape sont proposés, sur la base de l'expérience : Étape 1 : un à trois mois ; Étape 2 : trois à six mois; Étape 3 : un à trois mois.

CONCLUSION

Le principe d'une investigation d'agrégat spatio-temporel de maladies non infectieuses est fondé sur un recueil progressif et hiérarchisé d'informations qui permet de fixer des points d'étapes au cours desquels est jugée la pertinence d'engager ou non de nouvelles investigations ou actions. Ce guide révisé met à jour les principes et la démarche méthodologique nécessaires à une approche cohérente partagée au sein de Santé publique France et de ses partenaires membres du réseau national de santé publique en soutien aux missions des ARS. L'appréhension et la prise en compte du contexte social et le dialogue avec les parties prenantes, tout au long de l'enquête, sont des éléments essentiels à intégrer dans le processus dès son démarrage. L'investigation des agrégats est une démarche complexe, multidimensionnelle et multidisciplinaire (clinique, épidémiologique, environnementale, sociale, etc.). Elle requiert une procédure bien structurée et la prise en compte du contexte local. D'expérience, l'identification d'une cause de l'agrégat n'est pas la règle. La démarche par étapes vise à identifier les cas de figure pour lesquels une investigation épidémiologique approfondie a le plus de chance d'être concluante. La démarche méthodologique est commune aux différentes maladies et contexte de survenue qui peuvent être concernés. Certaines spécificités sont à prendre en compte : les agrégats de cancers pédiatriques, les agrégats de malformations congénitales et les agrégats survenant en milieu de travail (cf. annexe 3).

Références bibliographiques

1. Germonneau P, Gomes E. Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. Version mai 2005 ; InVS, 75 p.
<https://www.santepubliquefrance.fr/docs/guide-methodologique-pour-l-evaluation-et-la-prise-en-charge-des-agregats-spatio-temporels-de-maladies-non-infectieuses.-version-mai-2005>
2. Elstein D, Germonneau P, Lefranc A. Épidémiologie de terrain et environnement. Épidémiologie de terrain in Epidémiologie de Terrain. Méthodes et application. Dabis F, Desenclos JC. John Libbey Eurotext, Paris, 2017, 590-601.
3. Centers for Diseases Control and Prevention. Investigating Suspected Cancer Clusters and Responding to Community Concerns. Guidelines from CDC and the Council of State and Territorial Epidemiologists. MMWR 2013 ; 62(8):1-24.
4. Iwatsubo Y, *et al.* An extensive epidemiological investigation of a kidney cancer cluster in a chemical plant: what have we learned ? Occup Environ Med 2014 ;71:4–11. doi :10.1136/oemed-2013-101477
<https://oem.bmj.com/content/oemed/71/1/4.full.pdf>
5. Calvez M. Les signalements profanes de clusters de cancers : épidémiologie populaire et expertise en santé environnementale. Sciences Sociales et Santé, 2009 ; 27 :79-106.
6. Calvez M. Expertise interactionnelle, expérience locale et connaissance tacite : le cas des signalements de clusters de cancers. Presses universitaires de Rennes. Aux frontières de l'expertise. Dialogues entre savoirs et pouvoirs, Presses universitaires de Rennes, pp.115-129, 2010, Res publica.
7. Brucker G. Vers des démarches d'expertise partagées. Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 7-8 :54-54.
8. Lapidès V. Perception du dossier et de son déroulement par le Collectif Vigilance Franklin. Bull Epidemiol Hebdo 2007 ; 7-8 ; 59-60.
9. Chateauraynaud F. Des alertes aux processus critiques de longue durée : les risques sanitaires entre logiques procédurales et formes de mobilisation. Actualité et dossier en santé publique (ADSP) n° 106 mars 2019.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/adsp?clef=168>
10. Santé publique France : Missions et Actions 03-mai-2016.
<https://www.santepubliquefrance.fr/Sante-publique-France/Qui-sommes-nous>
11. Instruction N° DGS/EA2/2023/117 du 17 juillet 2023 relative à la gestion des suspicions de cas groupés communautaires de cancers ou de maladies non transmissibles. Bulletin officiel sante (n° 2023.14, 31 juillet 2023)
12. Ruster L. Contribution à la révision du guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. M1 Santé publique filière non médicale, Faculté de médecine Paris Sud, Le Kremlin-Bicêtre, 2019.
13. Comité d'experts scientifiques ATMS. Premier rapport sur les agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS). Anses. Santé publique France. Juillet 2019. 267 p.
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/215099/2440869>
14. Santé publique France, Anses. Complément au rapport du comité d'experts scientifiques sur les agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS), publié

- le 11 juillet 2019. Saisine n° 2018-SA-0242 « Demande d'avis relatif à l'existence de cas groupés d'agénésie transverse des membres supérieurs dans des zones géographiques restreintes de trois départements (Ain, Morbihan et Loire-Atlantique) ». Dépôt légal : mai 2021.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/documents/rapport-synthese/complement-au-rapport-du-comite-d-experts-scientifiques-sur-les-agenesies-transverses-des-membres-superieurs-atms-publie-le-11-juillet-2019.-sai>
15. Santé publique France. Dossier pédagogique. Regroupement de cancers pédiatriques dans plusieurs communes de Loire-Atlantique. Septembre 2020.
<https://www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/system/files/2020-09/Dossier%20p%C3%A9dagogique%20Regroupement%20de%20cancers%20p%C3%A9diatrique%20Loire%20Atlantique%2022-09-20.pdf>
 16. Santé publique France. Analyse des signalements de regroupement de cas de tumeurs du système nerveux central. Santé publique France, document non publié, mars 2019.
 17. Wynne JW, Harris J, Bentley S, Stierman L. Investigating birth defects clusters : a systematic approach. California birth defects monitoring program, avril 1999.
<https://www.cbdmp.org>
 18. Calvez M, Leduc S. Des environnements à risques, se mobiliser contre le cancer. Mines ParisTech, Presse des Mines, Paris 2011.
<https://books.openedition.org/pressesmines/553?lang=fr>
 19. Le Moal J, Goria S, Guillet A, Rigou A, Chesneau J. Time and spatial trends of operated cryptorchidism in France and environmental hypotheses : a nationwide study from 2002 to 2014. *Human Reproduction* journal. doi :10.1093/humrep/378
 20. Charte de qualité des saisines (DGS CASA 2009), pages 153 à 155 dans « Les saisines et le lancement de l'expertise sanitaire », rapport thématique N° RM2011-049A, Inspection générale des affaires sociales (Igas), avril 2011.
<https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/114000251.pdf>
 21. CIM-11 Classification internationale des maladies, 11^e révision. La norme internationale pour l'évaluation de l'état de santé. Utilisation de la CIM-11.
<https://icd.who.int/fr>
 22. Classification internationale des maladies oncologie, 3^e édition (CIM-O3). Version française.
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43859/9789242545340_fre.pdf;jsessionid=F8BAF96C043B8B1C21666F8CADD4137?sequence=1
 23. European Network of Cancer Registries (ENCR).
<https://www.encre.eu/recommendations-and-working-groups>
 24. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005 Apr 1 ;103(7):1457-67. doi : 10.1002/cncr.20910. PMID : 15712273
 25. Terminologie ADICAP, 2019-5. <https://smt.esante.gouv.fr/terminologie-adicap>
Focus spécifique en hématologie <http://gfhc.fr/wp-content/uploads/2020/03/adicap-hemato-2018.pdf>
 26. Bonaldi C, Goria S, Delacour S, Barataud D, Molinié F et King L. Étude de la distribution géographique des cancers pédiatriques en Loire-Atlantique entre 2005 et 2018. Saint-Maurice : Santé publique France, 2020. 25 p.
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/314443/2899679>

27. Gagnière B., Rouget F. Investigation d'un signalement d'agénésies de l'avant-bras dans une commune du Morbihan, 2018, Santé publique France, 11 p.
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/bretagne/documents/rapport-synthese/2018/investigation-d-un-signalement-d-agenesies-de-l-avant-bras-dans-une-commune-du-morbihan>
28. Investigation d'un agrégat spatio-temporel de cancers pédiatriques dans le Haut Jura. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 57 p.
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/431141/3445319>
29. IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans.
<https://monographs.iarc.who.int/>
30. CORINE Land Cover - Occupation des sols en France.
<https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/corine-land-cover-occupation-des-sols-en-france/>
31. Sites et sols pollués (ou potentiellement pollués) appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif (ex BASOL).
<https://www.georisques.gouv.fr/donnees/bases-de-donnees/sites-et-sols-pollues-ou-potentiellement-pollues>
32. Inventaire historique de sites industriels et activités de service
<https://www.georisques.gouv.fr/donnees/bases-de-donnees/inventaire-historique-de-sites-industriels-et-activites-de-service>
33. Sise-eaux. Système d'information du Ministère chargé de la Santé et de ses services en région et département dédié au stockage organisé de l'information sanitaire sur les eaux.
<http://www.data.eaufrance.fr/concept/sise-eaux>
34. Atmo France. Fédération des associations agréées de surveillance de la qualité de l'air.
<https://atmo-france.org/>
35. Le radon. Connaître le potentiel radon de ma commune
<https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Environnement/expertises-radioactivite-naturelle/radon/Pages/5-cartographie-potentiel-radon-commune.aspx#.YvwDTRzP2Uk>
36. IRSN (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire). Réseau Téléray.
<http://telaray.irsn.fr/>
37. Directions régionales de l'économie, de l'emploi et du travail et des solidarités (Dreets)
<http://dreets.gouv.fr/>
38. La toxicovigilance. Mise en œuvre du dispositif et réseau des centres antipoison (CAP).
<https://www.anses.fr/fr/content/la-toxicovigilance>

ANNEXES

Annexe 1. Règles éthiques et réglementaires à appliquer lors de l'investigation d'agrégats de maladies non infectieuses

Annexe 2. Analyse du contexte local et social lors de l'investigation d'un signalement d'agrégat spatio-temporel de maladies non infectieuses

Annexe 3. Aspects spécifiques d'agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses (cancers pédiatriques ; malformations congénitales et événements de santé survenant en milieu du travail)

Annexe 4. Aspects statistiques : principes et applications

Annexe 5. Exemple de questionnaire d'enquête individuelle sur les facteurs de risque auprès des cas d'un agrégat

Annexe 6. Logigramme Investigation des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses

Annexe 1. Règles éthiques et réglementaires à appliquer lors de l'investigation d'agrégats de maladies non infectieuses, Santé publique France

A1.1 Traitement de données

A1.1.1 Dérogation à l'obligation d'autorisation

Les investigations menées s'inscrivent dans le cadre de la **réponse à une alerte sanitaire** et dans la mesure où peut être **caractérisée et justifiée la nécessité d'une mise en œuvre en urgence**, peuvent bénéficier de la dérogation à l'obligation d'autorisation posée par l'article 67 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi informatique et libertés).

Dans le cadre des investigations d'agrégats de maladies non infectieuses, cette dérogation ne s'appliquera que pour les investigations ayant pour objet la validation d'un signal sanitaire et la détermination d'une potentielle source commune d'exposition.

Cette dérogation à l'obligation d'autorisation préalable n'est **valable que pendant un an** (si l'investigation dure plus d'un an, il faut déposer une autorisation auprès de la Cnil).

A1.1.2 Respect des principes de la loi informatique et libertés tout au long de la mise en œuvre du traitement

Cette dérogation à l'obligation d'autorisation préalable n'exonère pas Santé publique France du respect des autres obligations de la loi informatique et libertés, notamment les principes de **finalités légitimes et déterminées, de minimisation des données, de limitation des durées, de sécurité et de confidentialité** des données de la collecte à la suppression, **d'information préalable** des personnes concernées et de **respect de leurs droits** d'opposition, d'accès, de rectification, de limitation.

En cas de prélèvements biologiques, la question du recueil du consentement de la personne concernée et de la possibilité d'une qualification en recherche impliquant l'humain (RIPH) sera posée.

Des **engagements contractuels** (ex : convention, engagement de confidentialité, conditions générales d'utilisation) doivent également être établis avec toute personne physique ou morale accédant aux données à caractère personnel collectées ou à collecter dans le cadre de l'investigation (partenaires, prestataires, experts, etc.).

Pendant l'exécution du traitement, les **demandes de droits** d'opposition, d'accès, de rectification et de limitation doivent être traitées dans un **délai d'un mois après leur réception**. La déléguée de la protection des données (DPO) de Santé publique France est associée à cette réponse.

Toute **faille de sécurité ou violation de données** à caractère personnel doit être signalée à incidentsecurite@santepubliquefrance.fr

À l'issue de l'investigation, la procédure de **destruction ou d'archives** des données doit être entamée avec l'appui de l'archiviste de l'agence.

A1.1.3 Évaluation préalable du traitement de données par le DPO avant son exécution ou sa modification

Avant son exécution ou avant toute modification, chaque projet d'investigation doit faire l'objet d'une évaluation de conformité par le délégué à la protection des données. Le responsable de traitement opérationnel remet à cet effet au délégué à la protection des données un projet d'analyse d'impact sur la protection des données (AIPD/PIA).

A1.2 Anonymat et publication des résultats

Enfin, une attention particulière doit être portée à la rédaction des rapports d'investigation afin que ces derniers ne comportent **aucun risque raisonnable d'identification directe ou indirecte** des personnes concernées. La rédaction des rapports ne doit pas permettre d'individualiser une personne physique, ni permettre un croisement avec une autre base de données qui conduirait à révéler l'identité de la personne concernée, ni permettre à un tiers de déduire ou d'apprendre une information sur une personne physique.

Les risques raisonnables d'identification indirecte sont accrus dès lors que l'investigation porte sur une population réduite et précisément localisable. L'exposition médiatique d'un événement est également à prendre en compte.

Ainsi une description précise d'une maladie rare, la description de la composition du foyer familial ou des expositions environnementales en mentionnant les distances précises par rapport au lieu d'habitation dès lors que la commune de résidence est identifiée, créent un risque d'identification indirecte.

La publication de données à caractère personnel ne peut avoir lieu sans le recueil du consentement express et spécifique des personnes concernées.

En outre, les publications de Santé publique France doivent également respecter les secrets prévus par les articles L. 311-6 et L. 311-7 du code des relations entre le public et l'administration. Ainsi, les publications de Santé publique France ne peuvent notamment pas dévoiler d'information :

- dont la communication porterait atteinte à la protection de la vie privée, au secret médical et au secret des affaires, lequel comprend le secret des procédés, des informations économiques et financières et des stratégies commerciales ou industrielles ;
- portant une appréciation ou un jugement de valeur sur une personne physique, nommément désignée ou facilement identifiable ;
- faisant apparaître le comportement d'une personne, dès lors que la divulgation de ce comportement pourrait lui porter préjudice.

Annexe 2. Contexte local et social lors de l'investigation d'un signalement d'agrégat spatio-temporel de maladies non infectieuses : analyse et implications

Points clés

- Face aux signalements d'agrégats spatio-temporels, le public 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 ne devienne critique ».
- Du fait de la réelle difficulté scientifique des investigations d'agrégats et de l'incertitude pour conclure sur le lien avec un facteur de quelque nature que ce soit, en particulier environnemental, le jugement de la population est avant tout guidé par la confiance envers les institutions.
- Les investigations négatives ou la décision de ne pas engager de moyens dans des investigations qui ne seraient pas conclusives peuvent donner l'image d'une volonté de négation ou de dissimulation de pollutions environnementales subies.
- Si la communication et l'empathie envers les populations touchées sont essentielles, elles sont à elles seules, souvent, insuffisantes pour créer la confiance.
- Il appartient aux structures chargées de l'investigation et aux autorités de santé de faire en sorte que cette incompréhension ne débouche sur un conflit, notamment en :
 - 1) se donnant la capacité de comprendre les demandes qui accompagnent la suspicion d'un agrégat, ou à défaut de les identifier pour en tenir compte dans la démarche ;
 - 2) organisant et entretenant un échange d'information transparent et permanent avec les populations et leurs représentants ;
 - 3) associant les populations ou leurs représentants à la production de données et
 - 4) prévoyant un plan de communication transparent en direction de l'ensemble de la population et des médias.

A2.1 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 attentes du public et les positions des agences et autorités de santé [1]. Le public 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 ne devienne critique ». Le public, les associations, les professionnels de santé et les élus locaux s'interrogent et relaient leurs préoccupations voire interpellent les autorités sanitaires qui représentent l'État, dont l'une des missions est la protection des populations : « Combien de morts attendez-vous avant de faire quelque chose ? », « 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 » « Vous êtes financés par les grandes compagnies et les industriels pour ne rien faire ! »

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 » ; « il n'y a pas d'excès » ; « de toute façon, la plupart des investigations d'agrégats ne donnent pas de résultats concluants » ou encore « la connaissance scientifique actuelle ne permet pas de tirer des conclusions ».

Face à une réelle difficulté scientifique à conclure face à chaque agrégat, le jugement de la population est guidé par la confiance envers les institutions [2]. Le refus d'engager des moyens

d'investigation au-delà des préconisations des guides 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.

Une démarche d'investigation parallèle de type « épidémiologie parties prenantes » peut également être mise en place par certaines parties prenantes (regroupées ou non en associations) et porter sur :

- L'identification de nouveaux cas dans la zone concernée par différentes démarches (bouche-à-oreille, réseaux sociaux, enquête ad hoc, etc.) ;
- L'historique ou l'existence actuelle de site(s) industriel(s) ou d'entreprises susceptibles de polluer le milieu environnant ;
- Des facteurs de risques présents localement perçus comme étant liés avec les maladies rencontrées ;
- La réalisation de mesures de polluants dans certains compartiments biologiques (comme les cheveux) par des laboratoires privés associés à la démarche ou dans l'environnement.

Dans l'expectative, la pression publique et politique peut amener à entreprendre des investigations supplémentaires non argumentées alors que leur valeur contributive à l'identification d'une exposition commune n'est pas étayée dans la littérature scientifique et l'expérience [3]. Dans ce cadre, l'engagement de travaux scientifiques procède davantage d'un règlement social du problème sous couvert d'expertise technique [4] et correspond plus à une fuite en avant techniciste qui ne traite pas le sujet au fond. Par ailleurs, les investigations approfondies entreprises alors que les experts n'avaient pas identifié de problème particulier ont peu de chance de produire des résultats nouveaux. Et les délais nécessaires à tenter d'apporter une réponse ne font que renforcer l'inquiétude au sein de la population et les critiques à l'encontre des pouvoirs publics [5].

Cette confrontation entre demande sociale, pression politique et démarche d'investigation et d'évaluation de risque 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 [6]. Elle a fait également l'objet d'analyses sociologiques sur différents agrégats en France [7,8,9,10].

A2.2 Implications pour la conduite de l'investigation

L'interaction avec, et la communication entre la population et les services chargés d'une investigation d'agrégat sont déterminantes 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, associations, médias) lors de la suspicion d'un agrégat. Cette implication est liée au caractère grave et fréquemment insidieux des maladies observées, aux causes souvent incertaines (souvent des cancers mais pas uniquement), survenant parfois dans une population particulièrement vulnérable (cancers chez l'enfant, malformations du nouveau-né) et soulevant souvent l'hypothèse d'un lien avec des pollutions environnementales subies. La suspicion d'un agrégat constitue à la fois une question de santé et une question sociopolitique : elle soulève un problème de santé à caractère collectif et simultanément met le plus souvent en cause une activité potentiellement génératrice de pollution environnementale (sa présence, sa justification, ses responsables, les services en charge de son autorisation ou de son contrôle). La traiter essentiellement comme une question de santé, avec une approche purement épidémiologique, sans prendre en compte sa dimension sociale, peut non seulement s'avérer insuffisant, mais en outre mettre en difficulté, voire décrédibiliser l'ensemble de la démarche et la légitimité des responsables de l'investigation épidémiologique.

Il convient donc, dès le début, de considérer qu'il s'agit d'une demande qui appelle une réponse à la fois épidémiologique et une prise en charge politique et sociale. Cela suppose

d'être capable d'analyser et de comprendre le contexte social dans lequel le signalement de suspicion d'agrégat a lieu dès l'initiation de l'investigation et d'associer les populations, leurs associations, et les élus à la démarche d'investigation et de réponse.

Si une action de communication proactive est nécessaire, il faut avoir conscience qu'une démarche ne reposant que sur la communication en direction des populations et visant uniquement à corriger ou à tempérer des perceptions en termes épidémiologiques est souvent insuffisante et 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 mais aussi que les résultats négatifs ou non concluants sont très fréquents. Pour autant, éviter tout désaccord, voire conflit, avec une population qui se sent touchée par une situation dramatique et injuste, lésée et impuissante, n'est pas un objectif réaliste. Au-delà des divergences d'analyse qui surviendront, l'intention est plutôt d'établir et maintenir un degré de confiance et de crédibilité autour du dispositif d'investigation. Dans cette perspective, il convient 1) de garantir l'indépendance de la démarche d'investigation vis-à-vis de la prise en charge politique et sociale des demandes issues de la communauté concernée, dont la responsabilité revient aux autorités locales (services déconcentrés de l'État, élus locaux...); 2) de mettre à la disposition de ces autorités les résultats de l'investigation avec les options de gestions qui en découlent. C'est donc dire l'importance d'organiser activement l'interaction, la médiation et le débat transparent avec les parties prenantes.

S'il n'appartient pas à l'équipe chargée d'une investigation d'agrégat de procéder elle-même à cette prise en charge qui dépasse ses compétences et missions, il lui appartient, outre les éléments mentionnés dans les parties précédentes :

- d'être capable de comprendre les demandes qui accompagnent la suspicion d'un agrégat, ou à défaut de les identifier de manière à en informer les autorités compétentes en leur indiquant les options de gestion qui peuvent en découler et leurs responsabilités en la matière ;
- de contribuer à l'échange d'information organisé par l'ARS avec les populations ou leurs représentants ;
- de pouvoir associer les populations ou leurs représentants à la production de données dans l'intérêt de l'investigation;
- de contribuer pour sa part au plan de communication mis en place par l'ARS en direction de l'ensemble de la population et des médias.

Cette perspective suppose de réunir les compétences et les moyens correspondants au sein de l'institution chargée des investigations d'agrégat.

A2.2.1 Analyser la demande et son contexte pour mieux construire la réponse

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, le signalement d'un agrégat suspecté précède l'identification d'une source ; dans d'autres, il peut survenir dans un contexte de dénonciation d'une activité jugée polluante ou menaçante.

La population concernée peut exprimer une inquiétude face à des risques bien différents de ceux qui la touchent réellement d'un point de vue épidémiologique ; alors que la démarche d'investigation est fondée sur les critères épidémiologiques tels que morbidité et mortalité, les risques et les expositions à des nuisances dans la population sont ressentis d'autant plus fortement qu'ils sont subis, incontrôlables par eux-mêmes et d'origine industrielle.

La perception des risques a 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'État 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 sont perçues comme visant à minimiser voire nier le problème, qui sont interprétées comme une forme de mépris pour des demandes jugées irrationnelles, égoïstes, infondées ou illégitimes. Or, il est primordial de considérer que toute inquiétude en matière de santé a sa légitimité, de même que toute suspicion d'agrégat mettant en cause une activité est rationnelle – ce qui ne signifie pas qu'elle soit justifiée d'un point de vue scientifique à la suite de diverses investigations.

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 la population locale fait le lien d'imputation avec une ou des activité(s) donnée(s). 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 pourrait représenter : 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, jugés excessifs ? 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, etc. 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 sur le dispositif à envisager.

Il est donc très utile, lors de l'investigation, d'investir dans la compréhension des éléments de contexte qui entourent la suspicion ou la révélation d'un agrégat, soit en interrogeant des personnes bien informées, soit en organisant un dispositif d'enquête léger. Le cas échéant, en fonction du niveau de sensibilité d'une situation, une analyse plus approfondie du contexte social, des attentes et savoirs mobilisés par les parties prenantes locales pourra être réalisée en faisant appel à des compétences spécialisées en sciences humaines et sociales. Il est souvent 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 veillera à établir depuis quand l'activité mise en cause est présente, les plaintes et critiques dont elle a pu être l'objet dans le passé, les démarches entreprises par les services de l'État, l'existence de conflits préexistants. Elle doit faire ressortir la manière dont le problème a émergé et les réponses (ou absence de réponses) qui ont été apportées aux demandes, ainsi que le délai écoulé entre les premiers signaux et le moment de l'intervention.

Dans certaines situations, en réaction à une réponse des autorités sanitaires jugée insuffisante, des riverains regroupés ou non en association, appuyés parfois par des professionnels de santé ou des scientifiques développent un travail d'enquête pour appréhender une exposition ou pour recenser des maladies qui se sont développées autour d'un site. Ces enquêtes peuvent être parallèles, précéder ou tenter d'éclairer des études réalisées par des experts mandatés. Non exemptes de biais, les enquêtes de type « épidémiologie populaire » peuvent parfois constituer un apport à l'expertise institutionnelle.

Elles peuvent selon P Brown [11,12] 1) jouer une fonction de critique scientifique en identifiant les limites de la science « normale » ; 2) contribuer à la collecte de données de terrain spécifiques ou adaptées (prise en compte de la communauté, accès à des données plus étendues et 3) contribuer à la recherche (méthodes, manière de faire) ou aux politiques publiques (déclenchement d'alerte, etc.). Cependant ces enquêtes n'en suscitent pas moins débats et désaccords entre experts et parties prenantes [10,11]. L'analyse de contexte devra documenter et analyser les savoirs mobilisés. Elle pourra identifier les décalages de points de vue entre acteurs et réfléchir aux modalités permettant de les dépasser⁴.

Malgré toutes les précautions prises pour garantir les conditions d'une concertation équitable, le consensus n'est pas toujours obtenu au bout du processus. Des logiques peuvent s'affronter et s'avérer parfois inconciliables. L'important est de justifier les positions tenues. Il est important également de signaler que l'arrêt d'une investigation ne signifie pas l'arrêt de la surveillance. L'analyse de contexte permettra également 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 et par ailleurs d'identifier les autorités concernées par les interrogations sociales 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 publique 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 à l'expression statistique probable du hasard –, soit une déception due à des attentes non satisfaites.

Il appartient donc aux structures chargées de l'investigation et aux autorités de santé 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.

A2.2.2 Échanges d'information avec les parties prenantes

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 et en fonction du niveau d'importance sanitaire et sociale du problème, d'assurer un échange permanent d'information entre la population ou ses représentants et les services chargés de l'investigation. Cet échange doit être mis en place par l'ARS. Il peut se faire, le cas échéant, dans le cadre d'une instance de suivi, qui vise à :

- Exposer l'ensemble des demandes de la population en identifiant les questions relevant de l'investigation épidémiologique et des autres aspects (politiques, sociaux, réglementaires, juridiques, etc.) pour lesquels seront définies les compétences et responsabilités ;
- Exposer les objectifs épidémiologiques permettant de répondre aux questionnements de santé publique ;
- Expliciter les méthodes épidémiologiques qui seront utilisées, les règles de travail, la portée et les limites des outils, ce qui peut être démontré et ce qui échappe à cette

⁴ Guide de mise en œuvre des dispositifs participatifs de Santé publique France, Tome 2. Les investigations locales en santé-environnement (document interne non publié).

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 ;

- Recueillir les informations susceptibles de susciter de nouvelles interrogations, de suggérer de nouvelles pistes d'analyse, 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 encore marqués 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 ;
- Tenir la population informée des démarches entreprises, des travaux en cours, des résultats obtenus, de 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 ;
- 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 concernée.

Un tel échange avec les populations et leurs représentants offre l'avantage de dissocier clairement l'investigation scientifique, qui relève prioritairement de l'équipe d'investigation, des discussions plus larges sur le contexte local qui relèvent des autorités concernées (ARS, et préfecture), des élus et des parties prenantes.

A2.3 Implications pour la communication

Il convient d'élaborer un plan de communication entre les autorités sanitaires et 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, ce plan consistera à 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. Le plan doit aussi prévoir d'aider l'équipe d'investigation à se construire une capacité de communication sur le risque pour l'investigation en cours.

A2.3.1 Définition d'un plan de communication

Modalités des échanges : réunions publiques, comité de suivi, ateliers, site internet, lettre d'information à l'attention des représentants des parties concernées (associations), des autorités locales, des représentants médicaux locaux, des médias, etc. Afin de ne jamais laisser les personnes concernées dans l'expectative, il convient d'établir la fréquence des rencontres et de publication des documents d'information.

Contenu des échanges : information générale sur :

- les agrégats (cf. page 44 à 47, ci-dessous) ;
- 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 leur signification) ;
- les modalités de réalisation de l'investigation (présentation du protocole, des résultats d'étape, des résultats finaux et recommandations de santé publique et environnementale) ;
- 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.

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.

A2.3.2 Les bonnes pratiques

Des auteurs ont proposé des recommandations de bonnes pratiques en matière de communication des résultats des investigations épidémiologiques [13] récemment adaptées à ce contexte spécifique, parmi lesquelles :

- Informer des résultats d'abord les personnes directement concernées (c'est-à-dire les personnes malades et leur famille) et selon le cas, de manière individuelle ou collective puis des parties prenantes locales. La communication grand public est mise en œuvre immédiatement après celle des parties prenantes.
- S'assurer de la compréhension du public ;
- Reconnaître et exprimer les incertitudes ;
- Afficher les limites des outils d'investigation employés ;
- Décrire de manière compréhensible les techniques épidémiologiques ;
- 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.

A2.3.3 La communication avec les médias

Les médias influent de manière déterminante 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 médias et doivent s'y préparer en s'appuyant sur les conseils et l'expertise du service de communication en matière de relation avec les médias [4]. Les points suivants sont importants à prendre en compte :

- S'assurer que les demandes de la presse passent par le service communication de l'ARS qui est responsable de la communication afin qu'elle puisse les coordonner et les hiérarchiser et préparer au mieux les réponses, notamment avec l'équipe d'investigation, de renvoyer si besoin vers des documents écrits publics, de rediriger la demande vers une structure plus adaptée à la question...
- En préalable à une communication orale ou écrite, s'assurer que les personnes concernées (malades et leurs proches) 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 les investigateurs souhaitent faire passer.
- Être 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 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, leurs limites et leurs résultats et de souligner l'importance d'un accompagnement social et politique des situations les plus sensibles.

A2.3.4. L'analyse et utilisation des réseaux sociaux

Le recours aux réseaux sociaux s'est développé ces dernières années pour recueillir et analyser des informations sur la perception, l'interprétation, l'inquiétude générée par la connaissance et la médiatisation d'événements de santé... (incluant les suspicions d'agrégats de maladies non infectieuses) au sein de la communauté concernée et au-delà.

La disponibilité de ces nouvelles sources d'information permet d'envisager leur utilisation pour l'évaluation du contexte social et la stratégie de communication :

- Contribuer à analyser les enjeux qui se jouent dans la communauté (15, 16) et ainsi à évaluer le contexte social et local : analyse des contenus des réseaux sociaux (X (Twitter), Facebook, Instagram...) pour apprécier la perception du signalement de l'agrégat et ses éventuelles répercussions régionales et nationales. Le recours à ces outils, outre l'accès aux contenus anonymisés, nécessite une expertise méthodologique et technique spécifique notamment en matière d'analyse et d'interprétation sociale. Ces approches utiles ne sont cependant pas exemptes de biais (15, 16).
- Utilisation des réseaux sociaux dans le cadre d'une stratégie de communication et de médiation avec la population et des parties prenantes : animation de communautés (16, 17).

Références bibliographiques

1. Cartwright RA. Cluster investigations: are they worth it ? [Éditorial ; comment]. Medical Journal of Australia 1999 ; 171(4):172.
2. Siegrist M, Cvetkovich GT, Gutscher H. Shared values, social trust, and the perception of geographic cancer clusters. Risk Anal 2001 ; 21(6):1047-1053.
3. 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.
4. Rothman KJ. A sobering start for the cluster busters' conference. Am J Epidemiol 1990 ; 132(1 Suppl) :S6-13.
5. Dutzik T, Baumann J. Health Tracking & Disease Clusters. U.S.PIRG Education Fund, editor. 2002.
6. Robinson D. Cancer clunsters : findings vs feelings. MedGenMed 2002 ; 4(4):16.
7. Akrich M, Barthe Y Rémy C, Les enquêtes profanes et la dynamique des controverses en santé environnementale :7-52 dans Akrich M, Barthe Y, Rémy C (sous la coord), Sur la piste environnementale. Menaces sanitaires et mobilisations profanes. Paris : Presses des Mines ;
8. Calvez M, 2009, Les signalements profanes de clusters : épidémiologie populaire et expertise en santé environnementale, Sciences sociales et santé, vol. 27, n° 2, 79-106
9. Calvez M, Van Tilbeurgh V, Sylvie Ollitrault S, 2015, Les plaintes en santé environnementale et l'expertise épidémiologique, Sciences sociales et santé, vol. 33, n° 4, 5-28.
10. Calvez M (avec la collaboration de Leduc S), 2011. Des environnements à risque. Se mobiliser contre le cancer. Saint-Cyr l'École, Vincennes, Nivillac, Paris, Presses des Mines, Coll. Sciences sociales, 218 p.
11. Brown P, 1992, Popular epidemiology and toxic waste contamination : lay and professional ways of knowing, Journal of Health and Social Behaviour, 3, 267-281.

12. Brown P, 1997, Retour sur l'épidémiologie populaire : 53-87 dans : Akrich M, Barthe Y, Remy C. Sur la piste environnementale. Menaces sanitaires et mobilisations profanes. Paris : Presses des Mines ; 2010.307 p.
13. 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
14. Greenberg M, Wartenberg D. Understanding mass media coverage of disease clusters. Am J Epidemiol 1990 ; 132(1 Suppl) :S192-S195.
15. Vienne F, Douay N, Le Goix R, Severo M. Lieux et hauts lieux des densités intermédiaires : une analyse par les réseaux sociaux numériques. <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00959879>
16. Segault A, Tajariol F, Domenget JC, Roxin I, « Communication de crise sur les médias sociaux : outils pour l'étude des publics », dans revue ¿ Interrogations ?, N° 24. Public, non-public : questions de méthodologie, juin 2017 [en ligne], <https://revue-interrogations.org/Communication-de-crise-sur-les> (Consulté le 25 août 2022).
17. Ministère de la Culture et de la communication, Univers Science, 2020. Lumière sur les réseaux sociaux : Animation des communautés connectées, guide pratique (60 p). <https://www.francenum.gouv.fr/files/2022-03/GuideReseauxSociaux.pdf>

Exemple de note d'information du public sur les suspicions d'agrégat spatio-temporel de cas de maladies non infectieuses et leur méthode d'investigation

Texte adapté des documents des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDCs) états-unien (<http://www.cdc.gov/nceh/clusters/default.htm>)

Qu'est-ce qu'un agrégat spatio-temporel de cas de maladie (*cluster* en anglais) ?

Un agrégat spatio-temporel est défini comme étant un nombre inhabituellement élevé de cas de maladie observé dans une population, pour une zone géographique et une période de temps données.

Un tel regroupement peut survenir au sein d'une collectivité du fait de la conjonction aléatoire de causes variées, et possiblement imbriquées, d'origine génétique, environnementale, professionnelle ou encore liées au mode de vie. La mise en évidence d'un agrégat spatio-temporel soulève cependant la question, en santé publique, de l'existence d'une cause commune qui explique le regroupement de cas de maladie dans le temps et dans l'espace.

Qui va prendre en charge le problème ?

En population générale, lorsqu'un agrégat est suspecté, il convient d'informer l'Agence régionale de santé (ARS). L'ARS pourra solliciter un appui technique de Santé publique France représenté localement par sa cellule en région. Au besoin, d'autres professionnels de santé publique pourront être associés, en particulier le registre des cancers si le département possède un tel dispositif de surveillance. En milieu professionnel, la personne de référence est le médecin du travail.

Comment est traité un signalement d'agrégat de cas de maladie ?

Les professionnels de santé ont développé un protocole spécifique pour l'étude des regroupements spatio-temporels de cas de maladie, qui est présenté dans un [guide méthodologique disponible en ligne sur le site de Santé publique France](#). Ce protocole prévoit la collecte d'informations sur les problèmes de santé ayant fait l'objet d'un signalement et sur l'environnement dans lequel il est survenu. La finalité de cette démarche d'épidémiologie d'intervention est de trouver, si elle existe, une cause commune aux cas dans le but de guider les actions de santé publique pour la contrôler ou, si nécessaire, la supprimer.

Dans un premier temps, les investigateurs vont collecter les informations sur les cas : maladie(s) signalée(s), nombre et caractéristiques des personnes atteintes, qualité de l'environnement dans la zone géographique considérée. Si une évaluation plus précise est nécessaire, les diagnostics des maladies pourront être vérifiés dans les dossiers médicaux et auprès des malades ou de leur famille, et les expositions potentielles seront documentées.

Les informations collectées seront ensuite comparées avec des données de référence afin, d'une part, de confirmer la réalité de l'agrégat en vérifiant que le nombre de cas observé est supérieur à celui normalement attendu dans cette collectivité. D'autre part, il s'agit de savoir si la population est surexposée à un ou plusieurs facteurs de risque connus de cette maladie. Une réponse positive à ces deux questions conduira à réaliser une étude spécifique à la recherche de la cause principale des cas de maladie en excès.

Quelles sont les conditions permettant de relier un agrégat à une cause spécifique ?

Il est d'autant plus probable qu'un agrégat spatio-temporel de cas de maladie soit lié à une cause spécifique que :

- le nombre de cas est élevé ;
- la maladie est rare ou présente une forme singulière (par exemple si elle survient dans une tranche d'âge inhabituelle) ;
- l'agrégat est constitué de cas d'une seule et unique maladie (par exemple localisation identique et même type histologique de cancer) ;
- la population est exposée de manière remarquable par son intensité ou d'autres caractéristiques, à un facteur particulier que l'on peut quantifier.

Les critères ci-dessus sont très rarement réunis en santé environnementale. Cela a toutefois été le cas dans un agrégat spatio-temporel de cancer du rein en lien avec l'exposition professionnelle au chloracétol C5, dans une usine de production de vitamine A et E, France entre 1994 et 2002. L'investigation de cet agrégat a ainsi permis de maîtriser l'exposition à l'agent causal responsable.

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

- Les difficultés à définir la zone géographique et la période d'étude adéquates, souvent de manière arbitraire, ne permettent pas toujours de savoir s'il y a un réel excès de cas ;
- Lorsqu'un 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 plusieurs facteurs qui peuvent interagir entre eux et être apparus des années auparavant et donc impossible à déterminer. Le problème est d'autant plus ardu que les modes de vie actuels et les activités professionnelles exposent quasiment l'ensemble de la population à de nombreux agents cancérigènes certains : fumée de tabac et de bois, alcool, essences et gaz d'échappement automobile, colles et solvants, émissions industrielles, agents naturels comme le radon et les rayons UV, prise en compte des interactions entre agents en cas d'expositions multiples etc. ;
- L'expérience montre que de telles investigations peuvent prendre des années et ont très rarement permis de déterminer la cause de l'agrégat.

Comment peut-on expliquer les maladies (les cancers en particulier) lorsque les investigations d'agrégats spatio-temporels ne trouvent pas de cause ?

L'élucidation des causes des maladies, en particulier des événements rares comme les cancers pédiatriques et certaines localisations chez l'adulte, revient à la recherche en médecine, en épidémiologie, en biologie et en toxicologie. L'épidémiologie doit disposer de grandes séries de cas et faire des enquêtes dites analytiques (études cas/témoin, cohortes) pour être en mesure d'apporter des éléments solides en faveur d'une relation causale entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'une maladie. En santé environnementale, la difficulté est accrue du fait que les risques sanitaires sont faibles, nécessitant des études avec une grande puissance statistique, que la maladie se déclare plusieurs années voire décennies après le début de l'exposition au facteur de risque, que cette exposition – souvent difficile à mesurer car d'intensité modérée – est concomitante à des expositions à d'autres facteurs susceptibles d'influencer la maladie étudiée (facteurs de confusion).

La recherche épidémiologique ne fait partie des missions de Santé publique France. Toutefois, l'agence contribue à l'effort de la recherche française sur les causes des cancers en participant à des comités d'orientation des travaux soutenus par les fonds publics, en contribuant au financement des registres de cancers et à celui de Géocap, une étude menée par l'Institut

national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) qui est spécialement dévolue aux causes environnementales des cancers de l'enfant. La surveillance de la fréquence des cancers et d'autres maladies permet par ailleurs à Santé publique France d'alerter les autorités sanitaires si une augmentation est observée.

Annexe 3. Aspects particuliers rencontrés lors de l'investigation d'agrégats spatio-temporels : cancers pédiatriques, malformations congénitales et agrégat survenant en milieu du travail

Cette annexe aborde certaines dimensions particulières relatives aux investigations d'agrégats spatio-temporels dans trois situations qui peuvent s'ajouter aux contextes d'investigation et influencer la démarche : cancers pédiatriques ; malformations congénitales et événements de santé survenant en milieu du travail.

Pour ces trois situations, si la démarche générale du guide s'applique de principe, il convient d'avoir présent à l'esprit certaines spécificités/particularités qui tiennent notamment à la nature de la maladie concernée, aux professionnels de santé et organismes impliqués dans sa prise en charge, aux compétences spécifiques à mobiliser, au contexte social et à la dimension réglementaire (Code du travail et dispositifs spécifiques pour les agrégats survenant en milieu du travail).

A3.1. Cancers pédiatriques

Définition et sources de données

Un cancer pédiatrique est défini par le diagnostic d'un cancer chez un enfant ou adolescent de moins de 18 ans. La France dispose d'un registre national des cancers pédiatriques couvrant l'ensemble du territoire national : le Registre national des cancers de l'enfant (RNCE) (1). Il est constitué de deux registres certifiés, le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE) (2) et le Registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE) (3), dont les enregistrements ont débuté en 1990 et en 2000 respectivement. Jusqu'à 2011, le RNCE couvrait la population de moins de 15 ans résidant en France métropolitaine. Depuis 2011, le registre a été étendu aux DROM et aux adolescents de moins de 18 ans. Du fait des délais nécessaires pour collecter, documenter et valider l'ensemble des cas, les dernières données disponibles une année donnée sont celles de l'année N-2 voire N-3.

Aspects cliniques et épidémiologiques

Les cancers de l'enfant diffèrent de ceux de l'adultes par leurs caractéristiques histopathologiques et biologiques. Leur localisation est aussi très différente de ce qui est observé chez l'adulte, avec notamment très peu de carcinomes. C'est pourquoi les cancers de l'enfant sont décrits selon une classification spécifique : l'*International Classification of Childhood Cancer* (ICCC) (4). Les dernières données disponibles selon le type de cancer et l'âge sont publiées sur le site du RNCE⁵. En France métropolitaine, le cancer de l'enfant touche chaque année environ 2 300 enfants et adolescents de moins de 18 ans dont 1 840 enfants de moins de 15 ans (Source : Registre national des cancers de l'enfant [RNCE]). Chez les enfants de moins de 15 ans, les cancers les plus fréquents sont les leucémies (29 % des cas, dont 80 % de leucémies aiguës lymphoblastiques), les tumeurs du système nerveux central (25 %) et les lymphomes (10 %). En France métropolitaine, l'incidence des cancers de l'enfant est en légère augmentation entre 2000 et 2016 (+0,3% d'augmentation annuelle moyenne de l'incidence). Au niveau européen, une tendance à la hausse est aussi documentée pour les 20 dernières années (progression moyenne annuelle de 0,5 % pour les enfants et 1,0 % pour les adolescents) avec

⁵ Le Registre national des cancers de l'enfant (<https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/>) recense tous les enfants et adolescents domiciliés en France et atteints d'un cancer ou de certaines tumeurs bénignes avant l'âge de 18 ans, à des fins de surveillance sanitaire et de recherche. Le RNCE est dirigé par les docteurs J Clavel et B Lacour, de l'équipe de recherche d'Epidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adolescent (Équipe Epicea du Cress, Inserm U1153).

un ralentissement de la progression lors des dernières années (5). En France, le taux de survie global à cinq ans des enfants atteints de cancer est de plus de 80 % (6) Dans les suspicions d'agrégat de cancer pédiatriques, il est fréquent de retrouver plusieurs types anatomo-cliniques qui peuvent avoir des spécificités quant aux facteurs de risque. La compétence anatomo-clinique est donc un élément d'analyse essentiel et doit, au-delà des compétences du registre, mobiliser un onco-pédiatre.

Période d'exposition à risque à explorer

Alors que chez l'adulte la période de latence pour le développement d'un cancer à partir d'une exposition à un facteur de risque causal est très longue et imprécise, chez l'enfant elle est plus courte (7). Chez l'enfant, surtout quand le cancer survient tôt dans la vie (environ 45 % des cancers de l'enfant surviennent avant l'âge de 5 ans), la période d'exposition à explorer pour rechercher un éventuel facteur de risque partagé par certains des cas d'un agrégat est beaucoup plus courte que pour l'adulte et en théorie potentiellement plus facile à reconstituer. La période d'exposition à explorer inclura les éventuelles expositions pendant la grossesse et la période de conception.

Aspects sociaux

Lors du signalement d'un agrégat spatio-temporel, le public peut être 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 ». Cette perception est d'autant plus forte quand les malades sont des enfants (cancers de l'enfant) ou des nouveau-nés (malformations congénitales). La souffrance et l'inquiétude induites pour, respectivement, les familles des enfants malades, la population et leurs représentants (élus, associations, etc.) soulèvent légitimement des questions sur l'origine des cancers. Ces interrogations peuvent être renforcées notamment par des contextes d'expositions subies, à des milieux de vie dégradés ou perturbés par une ou plusieurs nuisances environnementales. Dans un tel contexte, le jugement de la population est avant tout guidé par la confiance envers les institutions et la réponse de celles-ci. Si la communication et l'empathie envers les parents des enfants touchés et la population sont essentielles, elles sont à elles seules, souvent, insuffisantes pour créer la confiance (cf. Annexe 2). Les investigations qui n'identifient pas d'excès de cas et/ou de cause commune plausibles et qui ne proposent pas d'approfondir les investigations sur la base de ce résultat sont souvent vécues comme un manque de reconnaissance du problème par les parents des enfants malades et par la population. L'identification de ce risque d'incompréhension et sa prise en compte pour éviter qu'il ne débouche sur un conflit sont essentielles. Ceci implique d'analyser, identifier et comprendre les demandes qui accompagnent le signalement de l'agrégat pour en tenir compte dans la démarche d'investigation, notamment en associant la population touchée ou ses représentants à la production de données. L'analyse du contexte social sera par ailleurs essentielle pour guider l'ARS dans la mise en place du dialogue transparent avec les populations et leurs représentants et élaborer le plan de communication en direction de l'ensemble de la population, des parties prenantes et des médias.

Compétences spécifiques à mobiliser pour l'investigation

Outre l'interaction avec le RNCE et vu la spécificité des cancers de l'enfant, notamment en terme anatomo-clinique et de facteurs de risque, la mobilisation d'au moins un onco-pédiatre au sein de l'équipe d'investigation est recommandée. L'analyse et la prise en compte du contexte social et la dimension humaine rappelée ci-dessus est particulièrement importante et peut nécessiter de disposer de compétences en sciences humaines et sociales et en médiation.

A3.2 Malformations congénitales

Définition

La plupart des malformations congénitales ont leur origine dans une défaillance du développement fœtal lors des trois premiers mois de la grossesse, au moment de la formation des organes. Cependant, certaines anomalies peuvent se former plus tard pendant la grossesse alors que les tissus et organes continuent de se développer. La connaissance et l'expertise clinique fine du syndrome malformatif impliqué dans un agrégat d'anomalies congénitales sont indispensables pour la caractérisation de l'agrégat, la genèse des hypothèses étiologiques et la décision d'investigation.

Les malformations congénitales résultent de l'effet de facteurs multiples auxquels la mère peut être exposée pendant la grossesse ou la période péri-conceptionnelle : facteurs génétiques, infectieux (virus de la rubéole, virus Zika, etc.), médicamenteux, alcool, tabac, facteurs métaboliques (obésité, diabète), exposition à des contaminants chimiques incluant les pesticides, etc. Cependant, pour une proportion importante des malformations, la (les) cause(s) n'est (ne sont) pas connue(s) avec précision.

Surveillance et source de données

En France, la surveillance des malformations congénitales repose essentiellement sur six registres, jusqu'en 2021, qui couvrent 19 % des naissances et les maternités de 19 départements (8) (un septième registre a été créé fin 2021). Ces registres assurent le recueil et l'enregistrement des cas et participent à l'analyse de l'évolution des tendances, à la détection et à l'investigation d'éventuels agrégats. Les cas de malformations sont enregistrés parmi les naissances vivantes, les mort-nés à partir de 22 semaines d'aménorrhée ou plus, et les interruptions médicales de grossesse (IMG) quel qu'en soit le terme dans la population de mères domiciliées ou accouchant dans les zones couvertes par les registres, que ces malformations soient isolées ou associées à d'autres malformations ou maladie. Les indicateurs épidémiologiques sont produits pour 21 malformations/anomalies congénitales fréquentes et graves à partir des données des six registres. Conditionnellement à certaines hypothèses, une extrapolation des indicateurs est réalisée pour l'ensemble des naissances en France (9). L'indicateur de choix est le taux de prévalence de la malformation pour 1 000 naissances (naissances vivantes + morts nés). Cet indicateur est disponible pour les 21 malformations surveillées toutes étiologies confondues et également pour les malformations excluant l'origine génétique lorsqu'elle est connue. En 2013-2015, la prévalence totale de nouveau-nés (y compris les IMG et les mort-nés) porteurs d'anomalie(s) congénitale(s) en France est estimée à 3,4 cas pour 100 naissances, soit un peu plus de 28 000 cas par an dont environ 20 800 nouveau-nés vivants, 440 mort-nés et 6 600 interruptions médicales de grossesse (IMG).

Le registre européen Eurocat pour la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales en Europe, auquel participe la France, collige les données issues d'un réseau de 43 registres dans 23 pays européens et produit les taux de prévalence pour 92 sous-groupes d'anomalies par année de naissance et issue de grossesse (naissances vivantes, morts nés, et IMG) (10).

Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN)

Ces centres ont pour mission d'aider les équipes médicales et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse. Lorsqu'une anomalie fœtale détectée est considérée comme ayant une « forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic » (art. L. 2231-1

du CSP), les CPDPN ont la charge de l'attester. Ceci rend alors possible, en cas de demande parentale, l'interruption médicale de grossesse (IMG). Dans le cas contraire, les CPDPN ont la charge de contribuer au suivi de la grossesse, à l'accouchement, la prise en charge du nouveau-né et l'accompagnement dans les meilleures conditions de soins possibles. Du fait de leurs missions, les CPDPN sont une source de signalements et d'expertise précieuse dans l'investigation de suspicion d'agrégats.

Investigation

Définition de cas

Comme pour toute investigation d'agrégat spatio-temporel, la définition de la malformation congénitale signalée doit être suffisamment précise. En effet, pour un type de malformation donnée, il existe différentes formes cliniques, syndromologiques et génétiques qu'il convient de pouvoir bien différencier, car ces différentes formes peuvent avoir une pathogenèse différente et donc des facteurs de risque différents. Pour les mêmes raisons, il convient aussi de prêter une attention particulière aux malformations multiples. Lors d'une suspicion d'agrégat spatio-temporel, la caractérisation clinique des cas de malformations congénitales doit absolument faire appel à une expertise syndromologique et génétique spécialisée (11,12).

Recherche des cas

L'ensemble du territoire national n'étant pas couvert par un registre de malformation, les modalités de recherche et d'identification des cas à la suite d'un signalement d'une suspicion d'un regroupement spatio-temporel différera si la zone où le signalement a lieu est couverte ou non par un registre. Pour les zones couvertes par un registre, la recherche des cas sera mise en place avec le registre pour la période retenue en élargissant à l'ensemble de la zone couverte par le registre (département ou région) afin de pouvoir appliquer une approche statistique de balayage spatio-temporel (cf. paragraphe 2.7 du guide et l'Annexe 4).

En l'absence de registre, la recherche de cas sera basée sur deux sources de données complémentaires : la base de données d'hospitalisation du PMSI-MCO du SNDS et celle du CPDPN (13). La consultation de la base PMSI-MCO du SNDS permettra d'identifier les cas d'enfants nés vivants, mort-nés ou après une IMG pendant la période et dans le département d'étude avec un des codes CIM correspondant à la malformation étudiée renseignée lors du séjour de naissance ou lors d'un séjour hospitalier au cours des cinq premières années de vie. La limite majeure des données du PMSI-MCO est un codage insuffisant voire erroné des diagnostics des malformations.

La consultation du CPDPN couvrant le département d'étude vise à identifier la liste des consultations au CPDPN en rapport avec un diagnostic correspondant à la définition de cas de malformation congénitale retenue pour l'investigation de l'agrégat dans le département et pour la période considérée. La recherche des diagnostics tiendra compte des informations indiquées pour les variables « diagnostics », « compte rendu échographique », « compte rendu de fœtopathologie », « caryotype » renseignées dans cette base. Les cas identifiés à partir de cette source sont considérés comme suspects et feront l'objet d'une demande auprès du/de la responsable du CPDPN afin d'obtenir les pièces du dossier médical nécessaires à l'expertise clinique (cf. Annexe 1 sur la protection des données).

Validation des cas

Une expertise collective clinique des cas suspects est dans la très grande majorité des investigations nécessaires voire indispensable pour valider les diagnostics des malformations. Elle sera basée sur l'analyse des dossiers médicaux obtenus soit par le registre si la zone géographique est couverte ou à partir de la recherche des cas à l'aide des données du PMSI

–MCO et du CPDPN. Le groupe de validation sera composé d'experts des malformations congénitales (génétiens/syndromologistes issus de CPDPN et épidémiologistes). L'expertise se fait sur dossier pseudonymisé en aveugle du lieu de résidence du cas. À l'issue de l'expertise, les cas suspects seront classés selon le niveau de certitude diagnostique défini a priori (par exemple : cas certain, cas probable, cas exclus, cas ne pouvant être classé par manque d'information).

Évaluation des expositions à risque

Celle-ci est produite face à un excès confirmé de cas d'une malformation spécifique, dont chaque diagnostic aura été validé par l'expertise clinique, dans une zone géographique et une période donnée. Elle nécessitera d'avoir fait un bilan des connaissances de la littérature scientifique (physiopathologie, mécanismes de survenue de la malformation, facteurs de risques connus et suspectés...) et de consulter des experts spécialisés dans le domaine (facteurs de risque de la malformation, toxicologie, génotoxicité, tératogénicité...). La période à considérer pour l'exploration des expositions à risque inclura la période pré-conceptionnelle (3 mois avant le début de la grossesse), la période conceptionnelle et celle de la grossesse. La période d'exposition à explorer pendant la grossesse tiendra compte des connaissances sur le mécanisme et la période où celle-ci survient pendant le développement du fœtus, en particulier lors des 3 premiers mois, la majorité des malformations résultant d'une anomalie du développement à cette période. L'adresse de la mère au moment de la conception et de la grossesse, son lieu de travail et ses déplacements seront informés le plus précisément pour la recherche des expositions.

La recherche des expositions à risque sera réalisée à partir des bases de données mentionnées au chapitre 2.8 du guide d'investigation et systématiquement complétée par une enquête détaillée auprès des parents des enfants touchés par la malformation. Le questionnaire recherchera l'ensemble des expositions à risque connues, possibles et suspectes sur la base de la revue de la littérature et de la consultation de spécialistes. Pour chacune d'elles, on s'attachera à préciser de la manière la plus fine la période d'exposition relativement au déroulé de la grossesse.

Aspects sociaux

La dimension sociale d'une suspicion de regroupement de cas est d'autant plus forte quand les malades sont des nouveau-nés. La souffrance et l'inquiétude induite pour, respectivement, les familles des enfants malades et la population sont maximales. Des réponses aux questions légitimement soulevées sur l'origine de la malformation sont attendues. Si la communication et l'empathie envers les parents des enfants touchés et la population sont essentielles, elles sont à elles seules insuffisantes pour créer la confiance (cf. Annexe 2). Les investigations négatives ou la décision de ne pas engager de moyens dans des investigations qui ne seraient pas conclusives sont souvent vécues comme un manque de reconnaissance du problème, voire de sa négation par les parents des enfants malades/handicapés et la population. L'identification de ce risque d'incompréhension et sa prise en compte pour éviter qu'il ne débouche sur un conflit sont essentielles. Ceci implique d'analyser, identifier et comprendre les demandes qui accompagnent le signalement de l'agrégat pour en tenir compte dans la démarche d'investigation notamment en associant la population touchée ou ses représentants à la production de données. L'analyse du contexte social sera par ailleurs essentielle pour guider l'ARS dans la mise en place du dialogue transparent avec les populations et leurs représentants et la préparation du plan de communication en direction de l'ensemble de la population, des parties prenantes et des médias.

Compétences spécifiques à mobiliser

L'interaction avec le registre de malformation couvrant la zone de survenue de l'agrégat (s'il existe) est indispensable, de même que la mobilisation du CPDPN, notamment de cliniciens spécialisés (syndromologie). La consultation d'experts en génétique et tératologie sera nécessaire notamment via le Centre de référence des agents tératogènes (Crat) (14) qui est une structure d'expertise soutenue par l'ANSM et l'AP-HP et dévolue aux risques spécifiques sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement et aux expositions en cours de grossesse à des agents médicamenteux ou non. Le rapport « Anomalies congénitales liées aux expositions médicamenteuses et environnementales » (15) fait des propositions pour un dispositif national et décrit les diverses structures, dispositifs ou outils contribuant à la prise en charge, la surveillance et la prévention des anomalies congénitales. L'analyse et la prise en compte du contexte social et la dimension humaine sont particulièrement importantes et peuvent nécessiter de disposer de compétences en sciences humaines et sociales ainsi que dans le domaine de la médiation (cf. aspects sociaux ci-dessus).

A3.3 Agrégat d'événements de santé survenant en milieu du travail

L'environnement professionnel représente un contexte particulier pour mener une investigation car de nombreux facteurs de risque, de natures différentes, peuvent exister (physiques, chimiques, biologiques, organisationnels). Par ailleurs, certaines données y sont plus facilement accessibles car elles sont déjà recueillies par l'entreprise. L'interaction avec les parties prenantes est aussi déjà structurée via les instances représentatives au sein de l'entreprise et il existe de nombreux acteurs institutionnels. Rappelons également qu'en France, la seule suspicion d'agrégat ayant été confirmée avec l'identification d'une exposition commune a eu lieu dans le contexte professionnel (16).

Aspects organisationnels

L'investigation du signalement d'un agrégat d'événements de santé en milieu du travail implique de travailler dans un contexte spécifique de la santé au travail et de la prévention des risques professionnels, cadre régi réglementairement par le Code du travail et connecté à celui de la santé publique. Ainsi, une suspicion d'agrégat d'événements de santé survenant en milieu professionnel doit être signalée au point focal de l'ARS en concertation avec le médecin du travail référent de l'entreprise. Pour garantir la bonne information des différents acteurs institutionnels dans le champ de la santé au travail, le signalement doit être partagé avec le service de l'inspection du travail de la Direction régionale de l'économie, de l'emploi, du travail et des solidarités (Dreets) (17). Selon les cas, l'ARS peut saisir Santé publique France pour participer à la réponse de santé publique liée aux contextes des événements de santé déclarés et validés. Dans le cadre spécifique des événements de santé inhabituels survenant en milieu professionnel, l'ARS peut aussi demander la consultation du groupe alerte en santé-travail de la région (Gast) (18). Chaque Gast est animé par la cellule de Santé publique France en région et composé de membres permanents dont des spécialistes des risques pour la santé d'origine professionnelle de Santé publique France et d'autres partenaires (Centre antipoison, Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail [Carsat], etc.). Ce dispositif vise à réunir les acteurs locaux en vue de partager et d'analyser les contextes inhérents à la situation de l'agrégat et de mobiliser des compétences pluridisciplinaires et complémentaires (19). Face à un signalement de suspicion d'agrégat spatio-temporel en milieu du travail, le Gast constitue l'équipe d'investigation mentionnée au chapitre 2.1 du présent guide.

Définition de cas et exemples d'informations à collecter sur les cas

L'identification la plus exhaustive des cas incidents sera réalisée avec le médecin du travail. Pour cela, il conviendra de disposer d'une définition de cas sur la base des principes du guide d'investigation (point 2.4 et 2.5) et de préparer la liste des données à recueillir auprès du service de santé au travail voire du représentant des ressources humaines. Pour chaque cas,

seront recueillies a minima les informations suivantes : genre ; âge au moment du diagnostic ; diagnostic précis de la maladie (s'il s'agit d'un cancer, forme anatomo-clinique et localisation primitive) ; date du diagnostic (au minimum, année du diagnostic) ; poste(s) occupé(s) dans l'entreprise ; éventuelle exposition professionnelle suspectée (nature, période d'exposition) antérieure au diagnostic de la maladie. Ces informations permettront de définir la période d'étude retenue au sein de l'entreprise.

Population d'étude et aspects méthodologiques

La population d'étude est constituée des personnes ayant travaillé au sein de l'entreprise concernée ou à certains postes spécifiques. Dans le contexte d'une entreprise, compte tenu de la disponibilité des données des ressources humaines recueillies pour l'ouverture des droits à protection sociale, on pourra définir et reconstituer, sous la forme d'une cohorte rétrospective, la population au sein de laquelle évaluer la réalité d'un excès de cas sur la base de la définition de cas et de la période définie pour la survenue de l'agrégat. Il pourra s'agir d'un ou plusieurs sites/établissements d'une même entreprise selon les hypothèses épidémiologiques soulevées. Les personnes incluses seront les travailleurs, quel que soit leur statut, ayant exercé dans l'entreprise pendant la période, incluant ceux qui l'ont quittée au moment de l'investigation.

La reconstitution des effectifs sera réalisée avec le service de santé au travail et le service des ressources humaines de l'entreprise. Seront pris en compte le genre, l'âge, l'affectation, la profession exercée et la période de présence dans l'entreprise (date d'entrée et date de sortie le cas échéant). La population à risque (« dénominateur » pour le calcul des indicateurs épidémiologiques) sera exprimée en « personnes-années de suivi » par genre et classe d'âges pendant la période d'étude de l'agrégat. Ceci permettra le calcul du nombre de cas attendus en appliquant les taux de référence par genre et classe d'âges issus des sources de données nationales de référence (registres de morbidité, études spécifiques, données de mortalité, etc.) et de calculer un indice comparatif d'incidence (ou de mortalité ; SIR ou SMR).

Si un excès de cas est mis en évidence, la cohorte rétrospective reconstituée servira à l'évaluation de la faisabilité d'une étude à visée étiologique (phase 3 de l'investigation) et de son éventuelle exécution (phase 4 de l'investigation) pour identifier des facteurs de risque selon la nature des activités, les périodes d'exposition, les postes de travail, les conditions de travail, dont les expositions spécifiques à certains postes (cf. les résultats de l'investigation d'un agrégat de cancers du rein dans une entreprise chimique [16]).

Évaluation des expositions à risque au sein de l'entreprise

Outre les bases de données mentionnées au chapitre 2.8 du guide, la recherche des expositions à risque lors de l'activité professionnelle au sein de l'entreprise et/ou des lieux d'exercice professionnel (sites multiples...) sera réalisée par le service de santé au travail en relation avec le comité social et économique (CSE) et la direction de l'entreprise. Cette recherche des expositions devra permettre d'identifier et de documenter de manière précise l'ensemble des expositions à risque potentielles, les périodes, les postes de travail, les métiers, les affectations où celles-ci ont lieu, les normes et respects des mesures de protection (collectives ou individuelles) au sein de l'entreprise. Pour cela, le document unique d'évaluation des risques professionnels (Duerp) (20) pourra être consulté. Ces expositions à risque potentiel feront ensuite l'objet d'une analyse de risque en collaboration avec des experts en fonction des dangers identifiés, notamment en toxicologie (Centre antipoison et de toxicovigilance) ou en expositions professionnelles avec le Centre régional de pathologies professionnelles et environnementales (CRPPE) (21) et la caisse locale d'assurance retraite et de la santé au travail (Carsat), sur la base des connaissances scientifiques disponibles. Une enquête par questionnaire auprès des cas pourra aussi être proposée pour préciser, si nécessaire, la nature et les caractéristiques de l'exposition (fréquence, mesures de protections, etc.) aux éventuelles situations à risque en lien avec le service de santé au travail.

Contexte institutionnel et social

L'information et le dialogue avec les parties prenantes et les représentants des travailleurs de l'entreprise aura lieu à travers une comitologie adaptée et existante au contexte de l'activité professionnelle : le comité social d'entreprise. Ce comité obligatoire dès 11 salariés dans un établissement réunit l'employeur et les délégués représentant les salariés. Il a pour mission, concernant la prévention des risques professionnels, de trouver des solutions concernant l'aménagement des postes de travail, de l'environnement physique du travail, de l'organisation du travail. Ainsi, la démarche d'investigation et ses différentes étapes y seront présentées et discutées avant sa réalisation. Les résultats seront restitués au service de santé au travail et au CSE. Dans les entreprises ne disposant de CSE, il sera pertinent de réunir le(s) délégué(s) du personnel, l'employeur et le service de santé au travail selon un format adapté.

Enfin, dans certains cas, il pourra être utile de se référer au guide technique de diagnostic et de prise en charge des syndromes collectifs inexplicables (22) pour favoriser la coordination des intervenants, faciliter l'investigation, rationaliser le recours à la métrologie, aider à réaliser une communication appropriée ou encore aboutir au partage d'une culture commune.

Références :

- 1) Registre national des cancers de l'enfant (RNCE) <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/rnce>
- 2) Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE). <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Les-registres-des-cancers/Registres-specialises/Registre-National-des-Hemopathies-malignes-de-l-enfant-RNHE>
- 3) Registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE). <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Les-registres-des-cancers/Registres-specialises/Registre-National-des-Tumeurs-Solides-de-l-Enfant-RNTSE>
- 4) Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005 Apr 1 ;103(7):1457-67. doi : 10.1002/cncr.20910. PMID: 1571227
- 5) Steliarova-Foucher E. *et al.* Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991–2010 (Automated Childhood Cancer Information System) : a population-based study. *The Lancet Oncology*, Volume 19, Issue 9, 2018, Pages 1159-1169, ISSN 1470-2045, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30423-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30423-6) ou <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204518304236?via%3Dihub>
- 6) <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/statistiques/survie/taux-de-survie-a-1-an-2-ans-et-5-ans-sur-la-periode-2000-2014-par-groupe-diagnostique>
- 7) CDC. Investigating Suspected Cancer Clusters and Responding to Community Concerns Guidelines from CDC and the Council of State and Territorial Epidemiologists. *MMWR, Recommendations and Reports* / Vol. 62 / No. 8 September 27, 2013.
- 8) <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/articles/les-registres-des-malformations-congenitales>
- 9) <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/donnees/#tabs>
- 10) https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
- 11) Williams LJ *et al.* Methods for a Public Health Response to Birth Defects Clusters. *Teratology*, 2002 ;66:S52-58.
- 12) Santé publique France, Anses. Premier rapport sur les agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS). Juillet 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/385135/3236304>

- 13) Santé publique France. Complément au rapport du comité d'experts scientifiques sur les agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS), faisant suite à son premier rapport publié le 11 juillet 2019. Saisine n° 2018-SA-0242 « Demande d'avis relatif à l'existence de cas groupés d'agénésie transverse des membres supérieurs dans des zones géographiques restreintes de trois départements (Ain, Morbihan et Loire-Atlantique) ». Page 35-38
- 14) <https://www.lecrat.fr/sommaireFR.php>
- 15) Santé publique France. Anomalies congénitales liées aux expositions médicamenteuses et environnementales. Proposition de réponse à la demande ministérielle de création d'un dispositif national de veille et de surveillance. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. Dreets (Directions régionales de l'économie, de l'emploi, du travail et des solidarités).
- 16) Ivatsubo Y *et al.* An extensive epidemiological investigation of a kidney cancer cluster in a chemical plant : what have we learned ? *Occup Environ Med* 2014;71:4–11
- 17) <https://travail-emploi.gouv.fr/ministere/organisation/article/dreets-directions-regionales-de-l-economie-de-l-emploi-du-travail-et-des>
- 18) <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/alertes-en-sante-travail-le-dispositif-gast/dispositif-d-alerte-en-sante-travail>
- 19) Un dispositif spécifique à l'alerte en santé travail : le GAST (Groupe d'alerte en santé travail)
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/alertes-en-sante-travail-le-dispositif-gast/dispositif-d-alerte-en-sante-travail>
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/202138/2383934>
- 20) Qu'est-ce que le document unique d'évaluation des risques professionnels (DUERP) ?
<https://entreprendre.service-public.fr/vosdroits/F35360>
- 21) https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000039426527/
- 22) <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/diagnostic-et-prise-en-charge-des-syndromes-collectifs-inexpliques.-guide-technique>

Annexe 4. Aspects statistiques : principes et applications

Introduction

À l'issue de la première étape se pose la question de déterminer si la suspicion du regroupement des cas signalés est statistiquement confirmée. Autrement dit, il convient d'évaluer si la distribution observée des cas est compatible avec une répartition aléatoire des malades sur le territoire et/ou dans le temps, ou bien présente une concentration spatio-temporelle statistiquement inhabituelle relativement à la distribution attendue du phénomène observé. Le choix des méthodes statistiques pour réaliser cette évaluation est souvent guidé par la qualité des données disponibles et recueillies aux étapes précédentes.

L'approche la plus utilisée et communément évoquée par l'ensemble des guides d'investigations (1-4) des agrégats spatio-temporels, est basée sur le calcul d'un ratio standardisé d'incidence (plus connu sous son acronyme anglais SIR pour *Standardized Incidence Ratio*). Les méthodes basées sur des techniques de balayage spatial (5) ont aussi été popularisées par l'existence d'un logiciel libre d'utilisation, SaTScan (6,7), pouvant être téléchargé et installé localement sur un ordinateur. Ces dernières méthodes nécessitent en général un recensement des cas sur un territoire plus large que l'espace défini par l'agrégation suspectée. Lorsque cela est possible, des méthodes d'épidémiologie spatiale étudiant la cartographie du risque de la maladie sur un territoire peuvent aussi se montrer utiles pour évaluer la zone d'agrégat suspecté, relativement à l'ensemble du territoire. Une représentation montrant visuellement les cas sur une carte, surimposée avec par exemple la densité de population ou la localisation de facteurs de risques environnementaux est aussi un outil à envisager.

L'évaluation d'une agrégation par le calcul d'un SIR local

Le SIR est un indicateur relativement simple à calculer pour tester si un nombre observé de cas dans une population sur une période de temps donnée est en excès relativement à un taux d'incidence de référence. Il s'agit d'un rapport entre le nombre observé de malades dans la population d'étude et le nombre de cas de maladie que l'on observerait (ou nombre attendu de malades) si on appliquait, à la structure d'âge et de sexe de cette même population d'étude, les taux d'incidence de la maladie issus d'une population de référence (8). Autrement dit, le nombre attendu calculé est le nombre que l'on observerait dans notre population d'étude si l'incidence de la maladie était la même que dans la population de référence. Il est obtenu en multipliant les taux d'incidence spécifiques par âge et sexe de la population de référence et les effectifs par âge et sexe de la population d'étude. Sans perte de généralité, le SIR peut être calculé spécifiquement pour un sous-groupe démographique spécifique défini par l'âge, le sexe ou l'appartenance à une sous-population particulière (agrégats spatio-temporels de cancers pédiatriques, malformations congénitales, cancers féminins, population de travailleurs, etc.) et il peut être utile de tenir compte d'autres caractéristiques que l'âge et le sexe pour le calcul du nombre attendu afin de tenir compte de leurs possibles effets de confusion sur l'apparition de la maladie. Un calcul du SIR nécessitera donc de définir :

- la période investiguée et le contour du territoire étudié (cf. chapitres 2.4 et 2.5 du guide) ;
- la population d'étude détaillée par âge et sexe et toutes autres caractéristiques sociodémographiques utiles (pour limiter les effets de confusion) sur ce territoire et la même période de temps ;
- une population de référence pour laquelle nous disposerons de taux d'incidence pour la maladie d'intérêt détaillée selon les mêmes caractéristiques (cf. chapitre 2.7 du guide).

Une fois ces calculs réalisés, nous devons déterminer si le nombre observé de malades est suffisamment éloigné du nombre attendu pour en faire un événement très inhabituel. La plupart des maladies ne se répartissant pas uniformément dans la population, le nombre observé de malades est rarement égal au nombre attendu de malades. Un nombre de malades en excès relativement à l'attendu peut tout à fait être observé localement du fait du hasard seul. Pour évaluer cet excès de risque, un test statistique standard, basé sur le calcul d'une *p-value* (au risque α classiquement à 95 %) peut être réalisé pour tester si le SIR est strictement supérieur à 1, indiquant que le nombre de cas observé est significativement supérieur à l'attendu. Afin d'éviter les interprétations souvent erronées de la *p-value*, il est conseillé de baser l'évaluation sur le calcul de l'intervalle de confiance à 95 % du SIR. La significativité de l'excès de cas pourra s'interpréter de façon équivalente à la réalisation d'un test en vérifiant si la valeur 1 est contenue ou non dans l'intervalle, ce dernier donnant également une indication de la précision statistique de la valeur du SIR.

Si la simplicité d'exécution d'un calcul de SIR localement pour évaluer statistiquement la « réalité » d'une agrégation peut paraître attrayante, nous ne saurons que trop mettre en garde contre les nombreuses faiblesses de ce raisonnement.

Le SIR est une mesure destinée à comparer l'incidence d'une maladie dans une population ou une cohorte avec une incidence de référence, en contrôlant des facteurs de confusion connus (l'âge et le sexe en général). La population d'étude est donc définie a priori, puis on dénombre les personnes malades dans cette population afin de réaliser le calcul du SIR. Dans les « agrégats », la logique pour le calcul est inversée : (1) on identifie des personnes malades, (2) on définit la population d'étude en fonction de ces cas de maladie (via le territoire ou la période). Le choix même de définir la zone d'étude en fonction de limites administratives que l'on jugerait arbitraires ne permettra pas d'échapper au sophisme « du tireur d'élite » (parodie d'un tireur traçant une cible a posteriori autour de l'impact de son tir, laissant penser qu'il est un tireur d'élite). En conséquence, il devient très facile de mettre en évidence une agrégation statistiquement significative d'une maladie alors que sa fréquence est réellement aléatoire. Autre conséquence : la valeur du SIR va dépendre du périmètre de la zone d'étude choisie. Par exemple, ajouter une commune où aucun cas n'est observé (ce qui est courant si on s'intéresse à des maladies rares et peut être pertinent si une exposition suspectée concerne aussi cette commune) revient à rajouter de la population à risque et donc à diluer le risque. Ou au contraire, si elle est exclue, on diminue la population à risque mais pas le nombre de malades observés et mécaniquement on augmente la valeur du SIR. Par conséquent il est très facile d'engendrer ou de diluer un agrégat spatio-temporel arbitrairement.

À cela s'ajoute des incertitudes sur le calcul même du SIR estimé localement. Les suspicions d'agrégation de maladies concernent généralement un très faible nombre de cas dans une population de taille modeste (commune rurale, quartier, école, etc.) ce qui conduit à une instabilité du SIR (nombre attendu très inférieur à 1). La valeur du SIR est totalement dépendante du choix du taux de référence, ce qui peut conduire à des résultats divergeant. À cela s'ajoute des imprécisions de la taille d'une population sur un territoire telle qu'une petite commune, ce qui conduit à une incertitude supplémentaire dans le calcul du SIR. Enfin, une difficulté majeure est liée à la surdispersion : la *p-value* du test (ou l'intervalle de confiance) est calculée sous l'hypothèse nulle d'une distribution de Poisson de la maladie. À cause de l'existence d'effets de confusion ou de facteurs de risque non pris en compte, l'hypothèse de Poisson n'est quasiment jamais vérifiée. La distribution spatiale de l'incidence de la maladie présente une hétérogénéité autour de la valeur moyenne prise comme référence (taux moyen national ou régional) beaucoup plus importante que prédite par la distribution de Poisson. En conséquence, la variance de la distribution réelle des cas est très certainement sous-estimée, ce qui conduit à calculer des intervalles de confiance artificiellement trop petits, autrement dit un SIR significatif alors qu'il ne l'est pas.

On le voit donc, un calcul de SIR localement pour répondre à une problématique d'agrégat spatio-temporel devra toujours être regardé avec un œil très critique.

Étude du SIR sur un territoire élargi

Si nous disposons de données sur un territoire plus large que la zone du signalement de l'agrégation (données d'un registre départemental ou régional par exemple), une alternative au calcul d'un SIR local est d'étudier la distribution des SIR sur l'ensemble des unités spatiales du territoire (les communes par exemple). L'idée n'est alors plus d'interpréter la valeur du SIR sur la zone d'intérêt, avec toutes les limites de cette interprétation, rappelées précédemment, mais de la comparer avec celle des SIR sur l'ensemble du territoire. Les résultats d'une telle analyse pourront être présentés sous la forme d'un *forest plot* classiquement utilisé dans le cadre des méta-analyses. Cependant, ce type de graphique présente deux inconvénients majeurs (9). D'une part il ordonne explicitement les unités spatiales selon la valeur du SIR, révélant ainsi des territoires avec des nombres observés élevés comparés à l'attendu, alors que ce n'est dans la plupart des cas que la conséquence de SIR calculés sur des petites populations. D'autre part si les SIR sont représentés accompagnés de leurs intervalles de confiance, à cause du phénomène de surdispersion, la plupart de ces unités spatiales se retrouveront avec un nombre observé significativement plus élevé que l'attendu. Il y a un risque que ces artefacts soient interprétés à tort, aboutissant à élargir la question d'une agrégation suspectée localement à un territoire encore plus large.

Une façon d'éviter cet écueil est de présenter les données sous la forme d'un *funnel plot* qui permet d'éviter de montrer la relation d'ordre arbitraire des SIR (10). Ce graphique trace les SIR observés selon leur précision de calcul quant à la population à risque par exemple et en superposant une bande de confiance à 95 % (le *funnel* ou entonnoir en français, en rapport avec sa forme) équivalent au test du SIR = 1. Si la bande de confiance est estimée à partir d'une hypothèse de distribution de Poisson, nous serons toujours soumis au risque de la surdispersion, la majorité des unités spatiales risquant de se retrouver en dehors de la bande de confiance (ce qui n'a évidemment pas de sens). Il est possible de tenir compte de cette surdispersion en modélisant les SIR avec des modélisations statistiques classiques comme un modèle linéaire généralisé de quasi-poisson (modèle multiplicatif de la variance) ou un modèle aléatoire (modèle additif de la variance). Pour l'estimation de la surdispersion, il est préférable de supprimer la zone d'agrégation suspectée car celle-ci pourrait contribuer à surestimer la surdispersion si celle-ci est un réel *outlier* (valeur aberrante), ce que l'on cherche à montrer !

Les méthodes de balayage spatial

Des méthodes de détection d'agrégats spatio-temporels ont été développées pour tester une tendance à l'agrégation des cas d'une maladie. Elles ont pour objectif de mieux comprendre la distribution temporelle et géographique des maladies et donc d'en étudier l'hétérogénéité. Globalement on peut distinguer deux groupes de méthodes statistiques permettant d'analyser l'agrégation spatio-temporelle d'événements de santé (11). Le premier groupe comprend les méthodes analysant la tendance à l'agrégation des événements autour d'un point « source », comme un site industriel. Le second permet de tester la tendance à l'agrégation sur l'ensemble d'un territoire, sans a priori sur la localisation des agrégations de cas. Là encore, on peut distinguer les méthodes testant une tendance globale à l'agrégation (tous les cas semblent se regrouper en « grappe » sur l'ensemble de la zone géographique étudiée) des méthodes identifiant les zones et les périodes ayant une incidence anormalement élevée et qui sont les moins « compatibles » avec l'hypothèse de risque constant. Dans le cadre de l'analyse d'une agrégation suspectée de cas d'une maladie sur un territoire, c'est cette dernière approche qui est la plus adaptée en général. Ces méthodes reposent essentiellement sur des procédures dites de balayage spatio-temporel : les malades comme les personnes à risque sont dénombrés dans des fenêtres d'espace et de temps balayant l'ensemble de la zone étudiée. Les différentes méthodes existantes se distinguent par la manière de définir ces fenêtres. Parmi les méthodes de détection d'agrégats spatio-temporels, la statistique de scan spatiale

et spatio-temporelle de Kulldorff (6,12,13) est devenue l'une des plus populaires grâce à l'application SaTscan (7). Cette méthode de détection a été utilisée dans plusieurs travaux de détection d'agrégats de cancer (14-18) et elle est notamment préconisée par le système de surveillance des malformations congénitales Eurocat (*European Surveillance of Congenital Anomalies*) (19,20) dans un objectif de détection rétrospective d'agrégats spatio-temporels.

La méthode de Kulldorff permet d'identifier les zones ayant des excès de cas dans l'espace et le temps. Pour une détection uniquement spatiale, cette méthode consiste à réaliser un balayage de toute la zone d'étude par le déplacement d'une fenêtre de forme prédéfinie (disque ou ellipse) de taille variable : cette fenêtre dite glissante (*scan window*), est placée successivement au centroïde de chaque unité géographique (communes) de la zone d'étude et le nombre de cas dans cette fenêtre est comparé au nombre de cas dans l'ensemble de la zone située à l'extérieure de la fenêtre. Cette fenêtre est de taille variable : elle peut s'agrandir en incluant d'autres unités jusqu'à une taille maximale définie a priori. Pour une détection spatio-temporelle, ce sont des cylindres de bases et de hauteurs variables qui parcourent le temps et l'espace de telle façon que l'ensemble des tailles d'unités géographiques et différentes durées soient successivement considérés. Finalement, un très grand nombre de fenêtres, de tailles différentes couvrant l'ensemble de la région et de la période d'étude est créé et chacune est candidate pour être un agrégat ou *cluster*. Un agrégat est détecté lorsque le risque à l'intérieur de la fenêtre est significativement supérieur à celui en dehors de cette fenêtre. La statistique de test est fondée sur le rapport entre la vraisemblance calculée sous l'hypothèse alternative (le risque à l'intérieur de la fenêtre est supérieur à celui à l'extérieur) et de la vraisemblance calculée sous l'hypothèse nulle (égalité des risques). La fenêtre ayant le rapport de vraisemblances le plus élevé définit l'agrégat le plus probable, c'est-à-dire celui qui a le moins de chance de survenir par hasard. Des agrégats secondaires avec un rapport de vraisemblance élevé peuvent aussi être identifiés.

La méthode de Kulldorff est particulièrement efficace pour identifier des agrégations de forme spatiale circulaire mais peut montrer des difficultés pour détecter des agrégations non circulaires (linéaires, ou de forme en U par exemple) (21). Dans ce cas, des applications telles que FleXScan (22) ont été développées pour traiter ce type de cas de figure, basées sur le même principe que le balayage spatial de Kulldorff.

On notera que l'application de ces méthodes nécessite de fixer un certain nombre de paramètres comme des contraintes sur la taille de l'agrégat spatio-temporel testé (limite maximale) ou l'utilisation d'un taux de référence (extérieur à la zone comme un taux national) au lieu de l'estimation sur la zone en dehors du cluster testé par exemple. Les résultats de l'analyse seront évidemment conditionnés par le choix de ces paramètres, qui devront être justifiés et définis a priori. Enfin, il faut noter que le risque existe de mettre en évidence sur le territoire une zone d'agrégation significative qui soit distincte de la zone initialement signalée, résultat sans doute complexe en matière de restitution.

Les outils cartographiques et les méthodes de modélisations spatiales

Pour les investigateurs, il peut être informatif et complémentaire de représenter visuellement la distribution des malades sur une carte en les surimposant à la densité de population ou en situant les sources de risques environnementaux (usine, mines, incinérateurs, etc.) suspectées. On notera cependant que ce type de représentation n'aura pas vocation en général à être publié ou diffusé publiquement, la localisation des lieux de résidence des malades sur une carte concernant en général une petite surface géographique étant totalement identifiante.

Une cartographie des taux d'incidence (ou de mortalité) pour explorer la distribution spatiale de la maladie est aussi une source importante d'information. Pour comparer les différentes

unités géographiques entre elles, on pourra cartographier les SIR afin de tenir compte de la distribution d'âge et de sexe, ce qui constitue une approche complémentaire de la représentation du type *funnel plot* évoquée précédemment. Encore une fois, pour corriger l'hétérogénéité des SIR liées aux valeurs extrêmes, conséquences de la faible taille de population plus qu'à un risque plus élevé, on ne représentera pas directement les SIR observés. On pourra utiliser des techniques usuelles en épidémiologie environnementale telle qu'un lissage empirique bayésien (23) ou encore un modèle de Besag, York et Mollié (modèle BYM) (24) permettant de prendre en compte l'existence d'une dépendance spatiale du risque.

Conclusion

Valider une agrégation de cas sur un territoire uniquement sur la base d'un SIR calculé localement devra être évité en général. On réservera cette approche au cas le plus défavorable où seules les informations sur les malades formant ce regroupement sont disponibles (absence de registre, pas de recueil de cas au-delà de la zone de l'agrégation suspectée, etc.). Dans cette situation, l'investigateur devra interpréter la valeur du SIR avec précaution, d'autant plus si la zone considérée présente une taille de population faible. La valeur du SIR ne devra pas être évaluée de façon stricte, on pourra s'inspirer de ce qui est préconisé dans d'autres guides, comme ne pas prendre en considération des valeurs de SIR inférieures à 5 et éviter de conclure sur la réalité de l'excès si la précision du SIR est médiocre. Dans tous les autres cas, il faut utiliser toute l'information disponible sur le territoire et utiliser l'une ou l'ensemble des méthodes évoquées précédemment : *funnel plot*, balayage spatio-temporel et méthodes de cartographie des maladies.

Références bibliographiques

1. White Wynne J, Harris J, Bentley S, *et al.* Investigating birth defects clusters : A Systematic Approach. 1999.
2. Abrams B, Anderson H, Blackmore C, *et al.* Investigating suspected cancer clusters and responding to community concerns : Guidelines from CDC and the council of State and Territorial Epidemiologists. MMWR Recomm Reports ; 62.
3. Germonneau P, Tillaut H, Do EG. Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. 2005 ; 54.
4. Fletcher T, Crabbe H, Close R. Guidance for investigating non-infectious disease clusters from potential environmental causes About Public Health England.
5. Glaz J, Naus J, Wallenstein S. Scan Statistics. New York : Springer-Verlag New York, 2001. Epub ahead of print 2001. DOI : 10.1007/978-1-4757-3460-7.
6. Kulldorff M. A spatial scan statistic. Commun Stat methods 1997 ; 26: 1481–1496.
7. Kulldorff M, Information Management Service I. SaTScan v7.0 : Software for the spatial and space-time scan statistics. 2006 ; 92.
8. Boyle P, Parkin DM. Chapter 11. Statistical methods for registries. In : International Agency for Research on Cancer. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 1991.
9. Spiegelhalter DJ. Handling over-dispersion of performance indicators. Qual Saf Heal Care 2005 ; 14: 347–351.
10. Spiegelhalter DJ. Funnel plots for comparing institutional performance. Stat Med 2005 ; 24: 1185–1202.
11. Besag J, Newell J. The Detection of Clusters in Rare Diseases. J R Stat Soc Ser A (Statistics Soc 1991 ; 154: 143.

12. Kulldorff M, Athas WF, Feuer EJ, *et al.* Evaluating cluster alarms : a space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos, New Mexico. *Am J Public Health* 1998 ; 88: 1377–1380.
13. Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, *et al.* A Space–Time Permutation Scan Statistic for Disease Outbreak Detection. *PLoS Med* 2005 ; 2: e59.
14. Bellec S, Hémon D, Rudant J, *et al.* Spatial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: A nationwide study. *Br J Cancer* 2006 ; 94: 763–770.
15. Goujon-Bellec S, Demoury C, Guyot-Goubin A, *et al.* Detection of clusters of a rare disease over a large territory : performance of cluster detection methods. *Int J Health Geogr* 2011 ; 10: 53.
16. Hjalmar U, Kulldorff M, Gustafsson G, *et al.* Childhood leukaemia in Sweden : using GIS and a spatial scan statistic for cluster detection. *Stat Med* ; 15: 707–15.
17. Hjalmar U, Kulldorff M, Wahlqvist Y, *et al.* Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden, 1973-1992 : a population-based study of pediatric brain tumors. *Cancer* 1999 ; 85: 2077–90.
18. Kulldorff M, Feuer EJ, Miller BA, *et al.* Breast Cancer Clusters in the Northeast United States : A Geographic Analysis. *Am J Epidemiol* 1997 ; 146: 161–170.
19. Teljeur C, Kelly A, Loane M, *et al.* Using scan statistics for congenital anomalies surveillance : the EUROCAT methodology. *Eur J Epidemiol* 2015 ; 30: 1165–1173.
20. Dolk H, Loane M, Teljeur C, *et al.* Detection and investigation of temporal clusters of congenital anomaly in Europe : seven years of experience of the EUROCAT surveillance system. *Eur J Epidemiol* 2015 ; 30: 1153–1164.
21. Yao Z, Tang J, Zhan FB. Detection of arbitrarily-shaped clusters using a neighbor-expanding approach : A case study on murine typhus in South Texas. *Int J Health Geogr* 2011 ; 10: 23.
22. Tango T, Takahashi K. A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters. *Int J Health Geogr* 2005 ; 4: 11.
23. Clayton D, Kaldor J. Empirical Bayes Estimates of Age-Standardized Relative Risks for Use in Disease Mapping. *Biometrics* 1987 ; 43: 671.
24. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math* 1991 ; 43: 1–20.

Annexe 5. Exemple de questionnaire d'enquête individuelle sur les facteurs de risque auprès des cas d'un agrégat



ENQUÊTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Cancers pédiatriques dans le Haut Jura (39)

Questionnaire à destination des familles

Février 2020

Informations importantes à lire avant de remplir le questionnaire

Ce questionnaire s'adresse aux familles sollicitées par Santé publique France pour participer à l'enquête épidémiologique.

Il est divisé en 4 parties :

1. Une 1^{re} partie concernant l'**enfant**
2. Une 2^e partie concernant la **mère de l'enfant**
3. Une 3^e partie concernant le **père de l'enfant**
4. Une 4^e partie concernant les **lieux d'achat**

Toutes les informations recueillies seront traitées de façon **strictement anonyme** et seront uniquement utilisées dans le cadre de la mission de cette enquête épidémiologique.

Une fois rempli, merci de renvoyer le questionnaire par voie postale via l'enveloppe pré-adressée et pré-affranchie mise à votre disposition.

Si toutefois vous rencontrez des difficultés au cours du remplissage du questionnaire, n'hésitez pas à contacter la Cellule régionale de Santé publique France en Bourgogne Franche-Comté par téléphone ou par mail :

03-80-41-99-41 **cire-bfc@santepubliquefrance.fr**
(ou 03-80-41-99-30)

Avant de remplir le questionnaire, merci de compléter la partie « Situation actuelle » ci-dessous. (Par souci de confidentialité, les informations recueillies sur cette page seront conservées séparément du reste des données de l'enquête.)

SITUATION ACTUELLE

Identité de l'enfant :

Nom : Prénom :
Date de naissance : |__|_|_|_|_| | Sexe : Garçon Fille

Contact des parents :

Adresse du père (n° et rue) :
.....

Code postal : |__|_|_|_|_| | Commune :

Téléphone : __ / __ / __ / __ / __ E-mail :

Adresse de la mère (n° et rue) :
.....

Code postal : |__|_|_|_|_| | Commune :

Téléphone : __ / __ / __ / __ / __ E-mail :

Date de remplissage du questionnaire : |__|_|_|_|_|

PARTIE 1

INFORMATIONS CONCERNANT VOTRE ENFANT

(Caractéristiques sociodémographiques, diagnostic, antécédents, lieux de vie)

Les questions ci-dessous concernent votre enfant depuis sa naissance jusqu'au diagnostic du cancer.

A) CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES

1. Poids de naissance : |_| kg |_|_|_| grammes
2. Sexe : Garçon Fille
3. Adresse de naissance :
Code postal : |_|_|_|_| Commune :
4. À combien de semaines (ou mois) de grossesse votre enfant est-il né ?
|_|_| semaines |_| mois
5. Rang de naissance (*aîné(e)*, 2^e, ...):
6. Y a-t-il d'autres enfants au sein de la famille ? Oui Non
Si oui, combien ? |_|_|
7. Votre enfant est-il né suite à une PMA (*Procréation Médicalement Assistée*) ?
 Oui Non Ne sait pas
Si oui, merci de préciser le type de PMA (*FIV, ICSI...*):
8. Votre enfant a-t-il été adopté ? Oui Non
Si oui, s'agit-il d'une adoption internationale ? Oui Non

B) DIAGNOSTIC DE CANCER

9. Quel est le diagnostic précis du cancer de votre enfant ?
.....
.....
.....
.....
.....
10. Date de début des symptômes : |_|_|_|_|_|
11. Date du diagnostic du cancer : |_|_|_|_|_|
12. Médecin clinicien référent actuel de votre enfant :
Nom et prénom :
Hôpital d'exercice :
Service :
13. Médecin traitant actuel de votre enfant :
Nom et prénom :
Commune d'exercice : Code postal : |_|_|_|_|_|

C) ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

▪ Antécédents médicaux personnels de votre enfant :

14. Votre enfant a-t-il passé des examens d'imagerie médicale (scanner, radiographie, scintigraphie) autres que ceux ayant permis le diagnostic de cancer ?

Aucun Entre 1 et 5 Entre 5 et 10 Plus de 10

Si oui, pour quelles raisons ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

15. Votre enfant était-il précédemment atteint d'une pathologie grave ou chronique ou de malformations congénitales avant le début de son cancer ?

Oui Non

Si oui, laquelle (ou lesquelles) :

.....

.....

.....

Date de diagnostic :

|_|_|_|_|_|_|_|

|_|_|_|_|_|_|_|

|_|_|_|_|_|_|_|

16. Cette maladie a-t-elle nécessité des séances de radiothérapie (séances de rayons) ?

Oui Non

Si oui, Date de début de traitement : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Date de fin du traitement : |_|_|_|_|_|_|_|_|

17. Votre enfant est-il atteint d'une maladie génétique ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, quelle(s) maladie(s) ?

Trisomie 21

Syndrome de Klinefelter

Anémie de Fanconi

Neurofibromatose de type 1 (Maladie de Recklinghausen)

Syndrome de Bloom

Ataxie télangiectasie (Syndrome de Louis Bar)

Autre, veuillez préciser :

Votre enfant a-t-il présenté certaines maladies infectieuses avant le diagnostic de cancer ?

Oui Non

Si oui, quelle(s) maladie(s) infectieuse(s) ?

Infection au VIH.....

Mononucléose infectieuse.....

Herpès.....

Cytomegalovirus (CMV).....

▪ **Antécédents médicaux familiaux :**

18. Des membres de votre famille (*autres que l'enfant*) sont-ils (ou ont-ils été) atteints d'un cancer ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, quels sont les liens de parenté avec votre enfant ? Le type de cancer ?

Frère/sœur, *précisez qui* : Type :

Parents, *précisez qui* : Type :

Grands-parents, *précisez qui* : Type :

Autre, *précisez qui* : Type :

19. Des membres de votre famille (*autres que l'enfant*) sont-ils (ou ont-ils été) atteints de maladies génétiques ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, quels sont les liens de parenté avec votre enfant ? Le type de maladie génétique ?

Frère/sœur, *précisez qui* : Type :

Parents, *précisez qui* : Type :

Grands-parents, *précisez qui* : Type :

Autre, *précisez qui* : Type :

**D) ENVIRONNEMENT DU LIEU DE RÉSIDENCE
(de la grossesse jusqu'au diagnostic)**

20. Préciser les lieux de résidence principale de votre enfant de manière chronologique (*du plus ancien au plus récent*) jusqu'au diagnostic, y compris les lieux de résidence de la mère pendant sa grossesse.

Si séparation des parents, veuillez renseigner tous les lieux d'habitation de l'enfant. À cet effet, vous pouvez renseigner ci-dessous jusqu'à 3 lieux d'habitation différents.

▪ **Habitat n° 1**

Adresse (*n° et rue*) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période (*mois/année*) : de |_|_|_|_|_| à |_|_|_|_|_|

Type d'habitat :

Pavillon, maison particulière avec jardin

Pavillon, maison particulière sans jardin

Appartement, étage :

Autre, *précisez* :

Qu'y a-t-il autour de cet habitat dans un rayon de 500 m ?

- Agricole : Type(s) de culture(s) :
Distance au domicile :mètres
- Industriel : Type(s) d'industrie(s) :
Distance au domicile :mètres
- Infrastructure(s), si oui laquelle ou lesquelles :
 - Station essence
Si oui, distance au domicile :mètres
 - Lignes électriques à haute tension (< 50 m)
Si oui, distance au domicile :mètres
 - Voies ferrées
Si oui, distance au domicile :mètres
 - Trafic routier important (ex : voies rapides, autoroutes)
Si oui, distance au domicile :mètres

▪ **Habitat n° 2**

Adresse (n° et rue) :
.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période (mois/année) : de |_|_|_|_|_| à |_|_|_|_|_|

Type d'habitat :

- Pavillon, maison particulière avec jardin
- Pavillon, maison particulière sans jardin
- Appartement, étage :
- Autre, précisez :

Qu'y a-t-il autour de cet habitat dans un rayon de 500 m ?

- Agricole : Type(s) de culture(s) :
Distance au domicile :mètres
- Industriel : Type(s) d'industrie(s) :
Distance au domicile :mètres
- Infrastructure(s), si oui laquelle ou lesquelles :
 - Station essence
Si oui, distance au domicile :mètres
 - Lignes électriques à haute tension (< 50 m)
Si oui, distance au domicile :mètres
 - Voies ferrées
Si oui, distance au domicile :mètres
 - Trafic routier important (ex : voies rapides, autoroutes)
Si oui, distance au domicile :mètres

▪ **Habitat n° 3**

Adresse (n° et rue) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période (mois/année) : de |_|_|_|_|_| à |_|_|_|_|_|

Type d'habitat :

Pavillon, maison particulière avec jardin

Pavillon, maison particulière sans jardin

Appartement, étage :

Autre, précisez :

Qu'y a-t-il autour de cet habitat dans un rayon de 500 m ?

Agricole : Type(s) de culture(s) :

Distance au domicile : mètres

Industriel : Type(s) d'industrie(s) :

Distance au domicile : mètres

Infrastructure(s), si oui laquelle ou lesquelles :

Station essence

Si oui, distance au domicile : mètres

Lignes électriques à haute tension (< 50 m)

Si oui, distance au domicile : mètres

Voies ferrées

Si oui, distance au domicile : mètres

Trafic routier important (ex : voies rapides, autoroutes)

Si oui, distance au domicile : mètres

E) LIEUX D'ACCUEIL, DE SCOLARITÉ, DE LOISIRS et D'ACTIVITÉS EXTRA-SCOLAIRES

▪ **Lieux de garde fréquentés de la naissance à la petite enfance**

Garde au domicile familial :

Si oui, précisez-la ou les périodes : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Crèche (n° 1) :

Si oui, Nom :

Adresse (n° et rue) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (heures/semaine) : |_|_|_|

Crèche (n° 2) :

Si oui, Nom :

Adresse (n° et rue) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

Halte-garderie (n° 1) :

Si oui, Nom :

Adresse (n° et rue) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

Halte-garderie (n° 2) :

Si oui, Nom :

Adresse (n° et rue) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

Nourrice (n° 1) :

Si oui, précisez :

Adresse (n° et rue) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

Nourrice (n° 2) :

Si oui, précisez :

Adresse (n° et rue) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

Autres (n° 1) *ex : famille, ... :*

Si oui, précisez :

Adresse (n° et rue) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|_|

Autres (n° 2) *ex : famille, ... :*

Si oui, précisez :

Adresse (n° et rue) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|_|

▪ **Lieux de scolarité fréquentés pendant l'enfance**

École (n° 1) :

Nom :

Adresse (n° et rue) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Année(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Niveau(x) scolaire(s) (*PS, MS, GS, CP, CE1, CE2, CM1, CM2*) :

École (n° 2) :

Nom :

Adresse (n° et rue) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Année(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Niveau(x) scolaire(s) (*PS, MS, GS, CP, CE1, CE2, CM1, CM2*) :

École (n° 3) :

Nom :

Adresse (n° et rue) :

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Année(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Niveau(x) scolaire(s) (*PS, MS, GS, CP, CE1, CE2, CM1, CM2*) :

Collège (n° 1) :

Nom :

Adresse (n° et rue) :

.....

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Année(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Niveau(x) scolaire(s) (6^e, 5^e, 4^e, 3^e) :

Collège (n° 2) :

Nom :

Adresse (n° et rue) :

.....

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Année(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Niveau(x) scolaire(s) (6^e, 5^e, 4^e, 3^e) :

▪ **Lieux d'accueil de loisirs fréquentés pendant l'enfance**

22. Votre enfant a-t-il fréquenté un centre de loisirs ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui,

Nom du centre de loisirs (n° 1) :

Adresse (n° et rue) :

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (heures/semaine) : |_|_|_|

Nom du centre de loisirs (n° 2) :

Adresse (n° et rue) :

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (heures/semaine) : |_|_|_|

Nom du centre de loisirs (n° 3) :

Adresse (n° et rue) :

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (heures/semaine) : |_|_|_|

23. Votre enfant a-t-il fréquenté un accueil périscolaire ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui,

Nom de l'accueil périscolaire (n° 1) :

Adresse (n° et rue) :

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

Nom de l'accueil périscolaire (n° 2) :

Adresse (n° et rue) :

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

Nom de l'accueil périscolaire (n° 3) :

Adresse (n° et rue) :

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de fréquentation : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

▪ **Activités extrascolaires pratiquées pendant l'enfance**

24. Votre enfant a-t-il pratiqué des activités extrascolaires ? (*sport, musique...*)

Oui Non Ne sait pas

Si oui,

Type d'activité (n° 1) :

Nom (*du club, du centre, de l'association...*) :

Adresse (n° et rue) :

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de pratique : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

Type d'activité (n° 2) :

Nom (*du club, du centre, de l'association...*) :

Adresse (n° et rue) :

.....

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de pratique : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

Type d'activité (n° 3) :

Nom (*du club, du centre, de l'association...*) :

Adresse (n° et rue) :

.....

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de pratique : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

Type d'activité (n° 4) :

Nom (*du club, du centre, de l'association...*) :

Adresse (n° et rue) :

.....

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de pratique : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

Type d'activité (n° 5) :

Nom (*du club, du centre, de l'association...*) :

Adresse (n° et rue) :

.....

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

Période(s) de pratique : du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

du |_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|

Fréquence de fréquentation (*heures/semaine*) : |_|_|

PARTIE 2
INFORMATIONS CONCERNANT LA MÈRE

Les questions ci-dessous concernent la mère jusqu'au diagnostic du cancer de l'enfant.

A) CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES DE LA MÈRE

25. Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_|

26. Lieu de naissance (Code postal) : |_|_|_|_|_|_| Commune :

B) ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES DE LA MÈRE

27. Avez-vous déjà eu une activité professionnelle ?

Oui Non

Si oui, merci de renseigner les informations suivantes concernant toutes les professions que vous avez eues, jusqu'au diagnostic de cancer de votre enfant :

Profession (n° 1) (ex : secrétaire) :

Secteur d'activité (ex : métallurgie) :

Nom de la société :

Code postal : |_|_|_|_|_|_| Commune :

Période d'exercice (mois/année) : du |_|_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|_|

Profession (n° 2) (ex : secrétaire) :

Secteur d'activité (ex : métallurgie) :

Nom de la société :

Code postal : |_|_|_|_|_|_| Commune :

Période d'exercice (mois/année) : du |_|_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|_|

Profession (n° 3) (ex : secrétaire) :

Secteur d'activité (ex : métallurgie) :

Nom de la société :

Code postal : |_|_|_|_|_|_| Commune :

Période d'exercice (mois/année) : du |_|_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|_|

Profession (n° 4) (ex : secrétaire) :

Secteur d'activité (ex : métallurgie) :

Nom de la société :

Code postal : |_|_|_|_|_|_| Commune :

Période d'exercice (mois/année) : du |_|_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|_|

Profession (n° 5) (ex : secrétaire) :

Secteur d'activité (ex : métallurgie) :

Nom de la société :

Code postal : |_|_|_|_|_|_| Commune :

Période d'exercice (mois/année) : du |_|_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|_|

28. L'une (ou plusieurs) de vos professions impliquai(en)t-elle(s) la manipulation de produits chimiques ? (ex : peintures, colles, solvants, teintures, pesticides, désinfectants, produits chlorés, produits pétroliers et dérivés, métaux et dérivés...)

Oui Non Ne sait pas

Si oui, quelle est la profession et quels sont ces produits ? :

Profession : Produits :

29. L'une (ou plusieurs) de vos professions impliquai(en)t-elle(s) une exposition à des rayonnements ionisants ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, dans quel milieu ?

Médical Industrie nucléaire Transports aériens Autre

Veuillez préciser :

.....

Si oui, portez-vous un dosimètre ?

Oui Non

C) ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX DE LA MÈRE

30. Êtes-vous ou avez-vous été atteinte par une pathologie grave ou chronique ?

Oui Non

▪ Si oui, laquelle (ou lesquelles) ? Quelle a été la date de diagnostic ? À quelle période a-t-elle été diagnostiquée par rapport à la grossesse ? (Avant la Grossesse : Av.G, Pendant la Grossesse : PG, Après la Grossesse : inutile de préciser.)

Pathologie Date de diagnostic Période de diagnostic

..... |_|_|_|_|_| Av.G P.G

..... |_|_|_|_|_| Av.G P.G

..... |_|_|_|_|_| Av.G P.G

..... |_|_|_|_|_| Av.G P.G

31. Avez-vous été traitée par radiothérapie (séances de rayons) ?

Oui Non

▪ Si oui, sur quelle(s) période(s) (date de début et de fin de traitement) ? À quelle période ce traitement a-t-il eu lieu par rapport à la grossesse ? (Avant la Grossesse : Av.G, Pendant la Grossesse : P.G, Après la Grossesse : inutile de préciser.)

Date de début Date de fin Période de traitement

|_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_| Av.G P.G

|_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_| Av.G P.G

|_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_| Av.G P.G

|_|_|_|_|_| |_|_|_|_|_| Av.G P.G

32. Avez-vous déjà pris un traitement au long cours ? (médicament pris pendant au moins 1 mois)

Oui Non

Si oui, veuillez préciser le(s) nom(s) du médicament et la période à laquelle il(s) a (ou ont) été pris par rapport à la grossesse ? (Avant la Grossesse : Av.G, Pendant la Grossesse : P.G, Après la Grossesse : inutile de préciser.)

Nom du médicament Raison de la prise Période de traitement

.....	<input type="checkbox"/> Av.G <input type="checkbox"/> P.G
.....	<input type="checkbox"/> Av.G <input type="checkbox"/> P.G
.....	<input type="checkbox"/> Av.G <input type="checkbox"/> P.G
.....	<input type="checkbox"/> Av.G <input type="checkbox"/> P.G

33. Avant la grossesse de votre enfant, avez-vous déjà fait une (ou plusieurs) fausse(s) couche(s) ?

Oui Non

D) HABITUDES DE VIE DE LA MÈRE

34. Quel est votre statut tabagique ?

Fumeuse Ancienne fumeuse Non fumeuse

Si vous êtes fumeuse : Année de début : |_|_|_|_|

Nombre de paquets/jour : |_|_|

Si vous êtes ancienne fumeuse : Année de début : |_|_|_|_| et Année de fin : |_|_|_|_|

Nombre de paquets/jour : |_|_|

35. Avez-vous l'habitude d'utiliser régulièrement des produits chimiques au cours d'activités de loisirs (ex : bricolage, mécanique, photo...) ou de ménage ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, veuillez préciser le(s) type(s) de produit(s) chimique(s) et le(s) type(s) d'activité(s) :

Nom du produit chimique Type d'activité

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

36. Avez-vous l'habitude d'utiliser régulièrement des produits pesticides au cours d'activités de jardinage ou domestiques ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, veuillez préciser le(s) type(s) de pesticide(s) (insecticides, pesticides contre les ravageurs de bois, pesticides pour lutter contre les insectes de jardin, herbicides...) et le(s) type(s) d'activité(s) :

Nom du pesticide Type d'activité

.....
.....

E) GROSSESSE DE VOTRE ENFANT CONCERNÉ PAR LE CANCER

37. Votre grossesse s'est déroulée de |_|_| (mois/année) à |_|_|

38. Quel était votre lieu de résidence principal au cours de votre grossesse ?

Adresse (n° et rue) :

.....

Code postal : |_|_|_|_|_| Commune :

39. Avez-vous consommé du tabac au cours de votre grossesse ?

Oui Non

40. Avez-vous consommé de l'alcool au cours de votre grossesse ?

Oui Non

41. Avez-vous consommé du cannabis au cours de votre grossesse ?

Oui Non

42. Avez-vous eu des problèmes de santé au cours de votre grossesse ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, veuillez préciser :

.....

.....

43. Avez-vous été atteinte par une ou des infections au cours de votre grossesse ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, laquelle ou lesquelles :

Herpès Cytomégalovirus (CMV) Toxoplasmose

Autre, veuillez préciser :

44. Avez-vous passé des examens d'imagerie médicale pendant votre grossesse ? (ex : scanner, radiographie, scintigraphie...)

Aucun Entre 1 et 5 Entre 5 et 10 Plus de 10

Si oui, pour quelles raisons ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

45. Avez-vous allaité votre enfant ?

Oui Non

Si oui, sur quelle période (mois/année) ? :

de |_|_| à |_|_|

46. Avez-vous pris des médicaments pendant l'allaitement ?

Oui Non Pas d'allaitement

Si oui, veuillez préciser le(s) nom(s) du médicament et la période à laquelle il(s) a (ou ont) été pris.

Médicament Date de début de prise Date de fin de prise

.....	_ _ _ _	_ _ _ _
.....	_ _ _ _	_ _ _ _
.....	_ _ _ _	_ _ _ _
.....	_ _ _ _	_ _ _ _

PARTIE 3
INFORMATIONS CONCERNANT LE PÈRE

Les questions ci-dessous concernent le père jusqu'au diagnostic du cancer de l'enfant.

A) CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES DU PÈRE

47. Date de naissance : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|_|_|

48. Lieu de naissance (Code postal) : |_|_|_|_|_|_| Commune :

B) ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES DU PÈRE

49. Avez-vous déjà eu une activité professionnelle ?

Oui Non

Si oui, merci de renseigner les informations suivantes concernant toutes les professions que vous avez eues, jusqu'au diagnostic de cancer de votre enfant :

Profession (n° 1) (*ex : secrétaire*) :

Secteur d'activité (*ex : métallurgie*) :

Nom de la société :

Code postal : |_|_|_|_|_|_| Commune :

Période d'exercice (mois/année) : du |_|_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|_|

Profession (n° 2) (*ex : secrétaire*) :

Secteur d'activité (*ex : métallurgie*) :

Nom de la société :

Code postal : |_|_|_|_|_|_| Commune :

Période d'exercice (mois/année) : du |_|_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|_|

Profession (n° 3) (*ex : secrétaire*) :

Secteur d'activité (*ex : métallurgie*) :

Nom de la société :

Code postal : |_|_|_|_|_|_| Commune :

Période d'exercice (mois/année) : du |_|_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|_|

Profession (n° 4) (*ex : secrétaire*) :

Secteur d'activité (*ex : métallurgie*) :

Nom de la société :

Code postal : |_|_|_|_|_|_| Commune :

Période d'exercice (mois/année) : du |_|_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|_|

Profession (n° 5) (*ex : secrétaire*) :

Secteur d'activité (*ex : métallurgie*) :

Nom de la société :

Code postal : |_|_|_|_|_|_| Commune :

Période d'exercice (mois/année) : du |_|_|_|_|_|_| au |_|_|_|_|_|_|

50. L'une (ou plusieurs) de vos professions impliquai(en)t-elle(s) la manipulation de produits chimiques ? (ex : peintures, colles, solvants, teintures, pesticides, désinfectants, produits chlorés, produits pétroliers et dérivés, métaux et dérivés...)

Oui Non Ne sait pas

- Si oui, quelle est la profession et quels sont ces produits ? :

Profession : Produits :

51. L'une (ou plusieurs) de vos professions impliquai(en)t-elle(s) une exposition à des rayonnements ionisants ?

Oui Non Ne sait pas

- Si oui, dans quel milieu ?

Médical Industrie nucléaire Transports aériens Autre

Veillez préciser :

.....

- Si oui, portez-vous un dosimètre ?

Oui Non

C) ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX DU PÈRE

52. Êtes-vous ou avez-vous été atteint par une pathologie grave ou chronique avant la naissance de votre enfant ?

Oui Non

- Si oui, laquelle (ou lesquelles) ? quelle a été la date de diagnostic ?

Pathologie Date de diagnostic

.....	_ _ _ _ _
.....	_ _ _ _ _
.....	_ _ _ _ _
.....	_ _ _ _ _

53. Avez-vous été traité par radiothérapie (séances de rayons) avant la naissance de votre enfant ?

Oui Non

- Si oui, sur quelle(s) période(s) (date de début et de fin de traitement) ?

Date de début Date de fin

_ _ _ _ _	_ _ _ _ _
_ _ _ _ _	_ _ _ _ _
_ _ _ _ _	_ _ _ _ _
_ _ _ _ _	_ _ _ _ _

54. Avez-vous pris un traitement au long cours (*médicament pris pendant au moins 1 mois*) l'année précédant la naissance de votre enfant ?

Oui Non

- Si oui, veuillez préciser le(s) nom(s) du médicament et la raison du traitement :

Nom du médicament Raison de la prise

.....
.....
.....
.....

D) HABITUDES DE VIE DU PÈRE

55. Quel est votre statut tabagique ?

Fumeur Ancien fumeur Non-fumeur

Si vous êtes fumeur : Année de début : |_____|

Nombre de paquets/jour : |_|_|

Si vous êtes ancien fumeur : Année de début : |_____| et Année de fin : |_____|

Nombre de paquets/jour : |_|_|

56. Avez-vous l'habitude d'utiliser régulièrement des produits chimiques au cours d'activités de loisirs (ex : bricolage, mécanique, photo...) ou de ménage ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, veuillez préciser le(s) type(s) de produit(s) chimique(s), le(s) type(s) d'activité(s) utilisés :

Nom du produit chimique Type d'activité

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

57. Avez-vous l'habitude d'utiliser régulièrement des produits pesticides au cours d'activités de jardinage ou domestiques ?

Oui Non Ne sait pas

Si oui, veuillez préciser le(s) type(s) de pesticide(s) (*insecticides, pesticides contre les ravageurs de bois, pesticides pour lutter contre les insectes de jardin, herbicides...*) et le(s) type(s) d'activité(s) :

Nom du pesticide Type d'activité

.....
.....
.....

PARTIE 4

LIEUX D'ACHAT et ESPACES PUBLIQUES SOUVENT FRÉQUENTÉS

Les questions ci-dessous concernent les habitudes d'achat des parents depuis la grossesse jusqu'au diagnostic du cancer de l'enfant.

58. Quels sont vos principaux lieux d'achat en privilégiant les sources d'approvisionnement local ? (*produits alimentaires, produits d'entretien, ameublement, etc. ...*)

Quels sont les espaces publics que vous avez l'habitude de fréquenter très régulièrement ?

Nous considérons ici uniquement la période allant de la grossesse de votre enfant jusqu'au diagnostic de sa maladie.

Nom de l'enseigne / espace (n° 1) :

.....

Type de commerce / espace :

Commune :

Nom de l'enseigne / espace (n° 2) :

.....

Type de commerce / espace :

Commune :

Nom de l'enseigne / espace (n° 3) :

.....

Type de commerce / espace :

Commune :

Nom de l'enseigne / espace (n° 4) :

.....

Type de commerce / espace :

Commune :

Nom de l'enseigne / espace (n° 5) :

.....

Type de commerce / espace :

Commune :

Nom de l'enseigne / espace (n° 6) :

.....

Type de commerce / espace :

Commune :

Nom de l'enseigne / espace (n° 7) :

.....

Type de commerce / espace :

Commune :

Nous vous remercions de votre participation à l'enquête.

Les résultats de cette enquête seront d'abord partagés avec vous avant d'être rendus publics (de manière anonyme et synthétique) dans un rapport de Santé publique France.

Merci de votre collaboration.



Cellule régionale de Santé publique France
en Bourgogne Franche-Comté
+33 (0)3 80 41 99 41
www.santepubliquefrance.fr

Annexe 6. Logigramme

