

CANCERS

FÉVRIER 2024

ÉTUDES ET ENQUÊTES

SUSPICION D'EXCÈS DE CAS
DE GLIOBLASTOMES DANS
LES COMMUNES GARDOISES
DE SALINDRES ET ROUSSON

Mise à jour des données de surveillance
sur la période 2016-2020. Rapport final

Résumé

Suspicion d'excès de cas de glioblastomes dans les communes gardoises de Salindres et Rousson : mise à jour des données de surveillance sur la période 2016-2020

Rapport final

À la suite d'un signal sanitaire émanant de médecins généralistes s'interrogeant sur un éventuel excès de cas de glioblastomes sur les communes de Salindres et Rousson (Gard) en 2010, deux études épidémiologiques ont été menées de 2006 à 2010, puis de 2011 à 2015, à partir des données du Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central (RnhTPSNC). La seconde confirmait l'existence d'un excès de cas de 2011 à 2015 et sur la période élargie 2006-2015, et recommandait d'affiner l'investigation environnementale sur la présence de sources potentielles de rayonnements ionisants, facteur de risque connu des glioblastomes, et de poursuivre l'étude pendant cinq ans de plus. L'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) a ensuite levé le doute en concluant à l'absence d'anomalie radiologique dans la zone.

Ce rapport présente l'actualisation des deux études précédentes sur l'ensemble de la période 2006-2020. Pour ce faire, deux approches ont été considérées : (i) la première, similaire aux précédentes études, a consisté à rechercher l'historique professionnel des cas de Salindres et Rousson sur la plateforme industrielle, à calculer des ratios standardisés d'incidence (SIR) de la zone des deux communes en prenant comme référence le reste du Gard, et à mener une analyse de sensibilité des calculs de rapports standardisés d'incidence (SIR) ; (ii) la seconde, inédite, a consisté à réaliser une analyse par balayage spatio-temporel en prenant comme zone d'étude l'ensemble du département.

Les résultats de ces deux approches confirment une surincidence des glioblastomes confirmés histologiquement dans la zone de Salindres et Rousson avec un SIR de 3,06 significatif sur 2006-2020 (approche 1). Plus largement, une surincidence est confirmée dans une zone qui couvre un secteur plus étendu au nord du département du Gard, bien au-delà du seul périmètre des deux communes, mise en évidence par l'existence, dans ce secteur, de plusieurs agrégats significatifs (approche 2). Par ailleurs, l'étude met en évidence une augmentation annuelle moyenne de l'incidence de ces tumeurs de 3,2 % dans le Gard, tendance homogène sur le plan géographique.

Compte tenu de ces résultats et de la faible plausibilité d'une exposition d'une très large part de la population du secteur nord du Gard à des facteurs de risque avérés comme les rayonnements ionisants, de l'absence d'hypothèse forte sur le rôle d'autres facteurs de risque pouvant orienter l'investigation, et de la tendance globale à l'augmentation de l'incidence des glioblastomes confirmés histologiquement dans le département du Gard, en France et à l'international, il est proposé de replacer la situation observée dans le Gard dans un cadre plus général d'amélioration des connaissances des facteurs de risque de cette pathologie, et des raisons qui pourraient expliquer l'augmentation de l'incidence des cas de glioblastomes à différentes échelles géographiques (départementale, nationale, internationale).

Des efforts en ce sens sont ainsi déployés par la communauté scientifique internationale. C'est le cas en France, avec la mise en place, en 2023, par l'Institut national du Cancer et Santé publique France, du comité d'expert relatif à l'augmentation de l'incidence des glioblastomes, et de la poursuite des travaux de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) sur les effets cancérigènes des radiofréquences

MOTS-CLÉS : GLIOBLASTOME, GARD, SALINDRES ET ROUSSON, DONNÉES DE SURVEILLANCE

Citation suggérée : Chappert JL, Riondel A, Catelinois O. Suspicion d'excès de cas de glioblastomes dans les communes gardoises de Salindres et Rousson : mise à jour des données de surveillance sur la période 2016-2020. Rapport final. Saint-Maurice : Santé publique France, 2023. 35 p. Disponible à partir de l'URL www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2534-6539 - ISBN-NET : 979-10-289-0892-8 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : FÉVRIER 2024

Abstract

Suspected excess cases of glioblastoma in the Gard communes of Salindres and Rousson: updated surveillance data for the period 2016-2020

Final report

Following concerns raised by general practitioners about a possible excess of glioblastoma cases in the cities of Salindres and Rousson (Gard) in 2010, two epidemiological studies were previously carried out over the periods 2006-2010 and 2011-2015, using data from the National Histological Census of Primary Nervous System Neoplasms (RnhTPSNC). The second study a) confirmed the existence of an excess of cases over the period 2011-2015 and the entire period 2006-2015, b) recommended that the environmental investigation should be deepened looking for potential sources of ionizing radiation, known risk factor for glioblastomas and c) recommended that the study should be pursued over an additional 5 years period. The French Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN) then cleared up any doubts, concluding that there were no radiological anomalies in the area.

This report presents an update of both previous studies over the entire period starting from 2006 to 2020. To achieve this update, two approaches were considered : (i) the first one, similar to the one used in the previous studies, consisted in : researching the occupational history of the glioblastoma cases of Salindres and Rousson within the industrial platform ; performing calculations of standardized incidence ratios (SIR) for the area of the two cities, the Gard district (minus the study zone) being taken as a reference ; and performing sensitivity analysis on SIR calculations ; (ii) the second approach was innovative as a space-time scan statistics method was used to search for spatio-temporal aggregates, taking the entire Gard district as the study zone.

The results of these two approaches confirm an over-incidence of histological glioblastomas in the Salindres and Rousson area with a significant SIR of 3.06 (approach 1), but more broadly in a zone covering a much wider area in the north of the Gard district, well beyond the perimeter of the two communes alone, as evidenced by the existence, in this sector, of several significant clusters (approach 2). The study also revealed an average annual increase in the incidence of these tumours of 3.2 % in the Gard region, a trend that is geographically homogeneous.

In view of these results, and given a) the weak plausibility of an exposure of a very large proportion of the population in the northern part of the Gard district to proven risk factors such as ionizing radiation, b) the absence of any strong hypothesis on the role of other risk factors that could guide the investigation, and c) the overall increasing trend in the incidence of histological glioblastoma in the Gard district, in France and internationally, it is proposed that the situation observed in the Gard district should be looked at in regard to a broader context, that of the improvement of the scientific understanding of the role of risk factors of this pathology, and the reasons behind the rising incidence of glioblastoma at different geographical levels (departmental, national, international, etc.).

Endeavours in this direction are currently being made by the international scientific community. In France, for example, the French National Institute of Cancer and Santé Publique France are setting up an expert committee on the rising incidence of glioblastoma in 2023, whereas the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES) is continuing research on the carcinogenic effects of radiofrequencies.

KEY WORDS : GLIOBLASTOMA, GARD, SALINDRES AND ROUSSON, SURVEILLANCE DATA

Prise en compte des remarques des réviseurs du rapport

De nombreuses et importantes précisions ont été apportées, avec l'aide du Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central (RnhTPSNC) sur les codes Adicap (codification histologique française). Ces derniers, utilisés par le RnhTPSNC dans les diagnostics des tumeurs du système nerveux central pour définir histologiquement les glioblastomes et autres sous-entités de gliomes, ont été exploités par Santé publique France dans les analyses. Par ailleurs, une annexe explicite clairement la correspondance entre la codification internationale ICD-O/SNOMED et la codification française Adicap utilisée par le RnhTPSNC.

Les auteurs ont pris en compte dans les analyses de sensibilité, outre les oligoastrocytomes anaplasiques, les astrocytomes anaplasiques. En effet, de rares cas d'astrocytomes anaplasiques peuvent, comme les oligoastrocytomes anaplasiques, être reclassés en glioblastome depuis l'introduction progressive des techniques moléculaires dans les diagnostics histopathologiques et le changement de la classification OMS des tumeurs du système nerveux central (ICD-O-3.2) en 2016.

Dans la présentation des résultats et dans la discussion, notamment lorsque les taux d'incidence et ratios standardisés d'incidence calculés dans l'étude sont mentionnés, il est rappelé qu'il s'agit de cas confirmés histologiquement. En effet, certaines sources de données, comme le registre des tumeurs du système nerveux central de la Gironde en France et d'une manière plus générale les registres de cancers, prennent en compte, outre les cas histologiquement confirmés, des cas documentés sans diagnostic histologique.

Rédaction

Jean-Loup Chappert	Santé publique France Occitanie
Adeline Riondel	Santé publique France Occitanie
Olivier Catelinois	Santé publique France Occitanie

Équipe projet

Luc Bauchet	CHU Montpellier
Olivier Catelinois	Santé publique France Occitanie
Jean-Loup Chappert	Santé publique France Occitanie
Franck Golliot	Santé publique France Occitanie
Damien Mouly	Santé publique France Occitanie
Adeline Riondel	Santé publique France Occitanie

Recensement, validation et classification des cas

Luc Bauchet	CHU Montpellier
-------------	-----------------

Analyse de la conformité RGPD et Cnil

Clothilde Hachin	Santé publique France, Cellule qualité, maîtrise des risques, juridique
------------------	---

Contributeurs à l'interprétation des résultats et l'identification des perspectives (Santé publique France)

Christophe Bonaldi	Direction appui, traitements et analyses de données
Mathias Bruyand	Direction des maladies non transmissibles et traumatismes
Jean-Claude Désenclos	Direction générale
Franck Golliot	Direction des régions, cellule Occitanie
Sarah Gorla	Direction appui, traitements et analyses de données
Alain LeTertre	Direction des régions, cellule Bretagne
Damien Mouly	Direction des régions, cellule Occitanie
Philippe Pépin	Direction des régions, cellule Auvergne-Rhône-Alpes
Dorothee Provos	Direction santé environnement travail
Agnès Rogel	Direction des maladies non transmissibles et traumatismes

Réviseurs

Thomas Bénet	Santé publique France Auvergne-Rhône-Alpes
Anne Cowpli-Bony	Registre des cancers de Loire Atlantique et Vendée, EPIC-PL

Liens d'intérêt

Les auteurs du rapport déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt avec le sujet traité.

Abréviations

ACP	Anatomo-cytopathologiste
Adicap	Association pour le développement de l'informatique en cytologie et en anatomie pathologique
Adisl	Association de défense des intérêts salindrois et limitrophes
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS	Agence régionale de santé
ASN	Autorité de sûreté nucléaire
ICD-O-3.1	<i>International Classification of Disease for oncology</i> , 3 ^e édition, 1 ^{re} révision
ICD-O-3.2	<i>International Classification of Disease for oncology</i> , 3 ^e édition, 2 ^e révision
IDH	Isocitrate Dehydrogenase
DGPR	Direction générale de la prévention des risques
Dreal	Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
OMS	Organisation mondiale de la santé
RnhTPSNC	Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central
SIR	Rapport standardisé d'incidence (<i>Standardized incidence ratio</i>)
SNC	Système nerveux central

Table des matières

I. Introduction	8
A. Epidémiologie des glioblastomes	8
B. Rappel sur le contexte des précédentes études	9
II. Méthode	11
A. Source de données, définition de cas, zones d'études et période d'étude	11
1. Source de données	11
2. Définition de cas	11
3. Zones d'études	12
4. Période d'étude	12
B. Recherche d'expositions communes aux cas de la zone de Salindres et Rousson	13
C. Calcul des ratio standardisés d'incidence	13
D. Analyses de sensibilité sur les calculs des SIR	14
1. Pour prendre en compte les évolutions de classification de 2016	14
2. Sur la catégorie des gliomes	14
E. Recherche de regroupement de cas au niveau géographique et au cours du temps par la méthode de balayage spatio-temporel	14
1. Analyses des évolutions spatio-temporelles	14
2. Recherche d'agrégats spatio-temporels	14
F. Aspects éthiques et réglementaires	15
III. Résultats	16
A. Description des cas sur la zone de Salindres et Rousson	16
B. Evaluation de l'excès de cas	16
C. Analyses de sensibilité	17
1. Glioblastomes, astrocytomes anaplasiques et oligoastrocytomes anaplasiques	17
2. Gliomes	17
D. Situation épidémiologique des glioblastomes dans le département du Gard	18
E. Recherche de regroupement de cas au niveau géographique et au cours du temps par la méthode de balayage spatio-temporel	19
1. Analyses des évolutions spatio-temporelles	19
2. Recherche d'agrégats spatio-temporels	19
IV. Discussion	22
A. Synthèse des principaux résultats	22
B. Les limites de l'investigation	23
C. Interprétation des résultats et perspectives	24
V. Conclusions	27
Références bibliographiques	28
Annexe 1 : Nombre de glioblastomes, astrocytomes anaplasiques et oligoastrocytomes anaplasiques selon les périodes, Gard	31
Annexe 2 : Correspondance entre la codification internationale et la codification française précisant l'intitulé de chaque entité histologique, d'après le Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central	32
Annexe 3 : Paramétrage du logiciel SaTScan® utilisé pour la recherche de regroupement spatio-temporel de cas de glioblastomes dans le Gard	35

I. INTRODUCTION

A. Épidémiologie des glioblastomes

Le glioblastome est la tumeur primitive maligne du système nerveux central (SNC) la plus fréquente chez l'adulte et la plus agressive [1, 2].

Environ 90 à 95 % des glioblastomes surviennent de novo (tumeurs primaires), tandis qu'environ 5 à 10 % d'entre eux sont issus de la transformation de gliomes de bas grade (glioblastomes secondaires) [3, 4].

En France, en 2018, les taux bruts d'incidence des glioblastomes histologiquement confirmés sont de 6,4 cas pour 100 000 personnes années chez l'homme et de 4,4 chez la femme, et le nombre de glioblastomes histologiquement confirmés est estimé à près de 3 500 [1]. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme en 2018 [1]. Le taux de survie net à cinq ans est de 5 % sur la période 2010-2015 [5].

Pour 84 % des patients, le délai entre les premiers signes cliniques et le diagnostic histologique est inférieur ou égal à trois mois [6].

Les glioblastomes sont des tumeurs primitives malignes de haut grade appartenant au groupe des tumeurs neuroépithéliales et au sous-groupe des gliomes. Ils représentent 60 % des gliomes [7], qui représentent eux-mêmes 80 % des tumeurs primitives malignes du SNC [7, 8].

Les radiations ionisantes constituent aujourd'hui le seul facteur de risque extrinsèque avéré du sous-groupe des gliomes et des glioblastomes [1, 2, 9-11]. Le rôle de l'exposition aux radiations thérapeutiques (radiothérapie) dans l'enfance dans le développement du sous-groupe des gliomes, est questionné par certains auteurs [8, 10]. Le rôle d'autres facteurs de risque suspectés (pesticides, champs électromagnétiques) est également questionné mais les études restent jusqu'à présent non conclusives [1, 9, 11-18]. Dans l'expertise de l'Inserm de 2021 sur les pesticides par exemple, le niveau de présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et tumeurs du système nerveux central (gliomes et méningiomes) est passé de faible à moyen [14]. Par ailleurs, du fait de données expérimentales concluantes, les expositions à certains dérivés de N-nitroso-guanidines et des N-nitroso-urées dans les secteurs de la production ou de la recherche, facteurs de risque suspectés, peuvent donner lieu à réparation dans le cadre des tableaux de maladies professionnelles [19-22]. Enfin, le rôle de l'exposition aux radiations à visée diagnostique par tomographie par émission de positons est également questionné, une étude très récente suggérant une élévation du risque de survenue de gliomes chez les jeunes enfants et adultes jeunes exposés [23].

L'appartenance ethnique (caucasiens), l'âge (notamment la classe d'âge des 50 à 70 ans), le sexe (hommes), le niveau socio-économique (élevé), l'existence d'un syndrome de prédisposition génétique, certains polymorphismes génétiques sont des facteurs susceptibles d'augmenter le risque de survenue d'un glioblastome [2, 11, 12, 15].

La période de latence des glioblastomes n'est connue que vis-à-vis des facteurs de risque avérés comme les radiations ionisantes, pour lesquelles la médiane des périodes de latence entre exposition et le diagnostic est de neuf ans [24].

B. Rappel sur le contexte des précédentes études

À la suite d'une saisine de l'Agence régionale de santé (ARS) Occitanie, et afin de répondre aux inquiétudes de la population, portées par l'Association de défense des intérêts salindrois et limitrophes (Adisl) sur les conséquences environnementales et sanitaires liées à la présence d'industries à Salindres (Gard) et à son passé industriel, une étude a été menée en 2012, par Santé publique France et l'ARS, sur la qualité de vie et la santé déclarée. L'étude a été menée en population générale et auprès des médecins généralistes de la commune et des communes voisines. Les résultats ont montré que les riverains de la plateforme industrielle évaluaient plus favorablement leur qualité de vie que le reste de la population prise comme référence, mais que ceux exposés aux nuisances de la plateforme industrielle (odeurs et bruits) se déclaraient en moins bonne santé que les personnes non exposées [25].

Par ailleurs, certains médecins généralistes interrogés indiquaient percevoir un excès de cas de glioblastomes dans leur patientèle, notamment dans les communes de Salindres et Rousson [25].

Afin d'investiguer ce signal sanitaire, une analyse de l'incidence des cas de glioblastomes confirmés histologiquement, domiciliés dans les communes de Salindres et Rousson, a été menée sur la période 2006-2010, à partir des données du Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central (RnhTPSNC) [19]. Cette analyse a permis d'identifier entre 2006 et 2010 trois cas de glioblastomes à Salindres et Rousson à un âge habituel de survenue. Le nombre de cas de glioblastomes dans ces deux communes était supérieur au nombre de cas attendu (en prenant le reste du département du Gard comme zone de référence), sans que l'intervalle de confiance ait pu être calculé en raison de trop faibles effectifs. La recherche de facteurs de risque connus parmi les expositions professionnelles n'avait pas mis en évidence d'exposition à un facteur de risque avéré ou suspecté commune aux cas. Les conclusions de l'investigation n'étaient, à ce stade, pas en faveur d'un regroupement inhabituel de cas de glioblastomes dans ces communes, mais il était proposé de renouveler l'analyse de l'incidence locale et départementale sur une période additionnelle de cinq ans (de 2011 à 2015), afin de surveiller l'évolution de la situation épidémiologique dans cette zone [19].

À l'issue de l'analyse sur cette période additionnelle, le rapport d'investigation [26] :

- Concluait que l'analyse des cas de glioblastome confirmés histologiquement dans le Gard sur la période 2011-2015, et plus largement de 2006 à 2015, mettait en évidence, sur les communes de Salindres et Rousson, un taux d'incidence respectivement 3,3 et 2,8 fois supérieur à celui qui était attendu, de manière significative ;
- Décrivait les résultats de l'investigation environnementale préliminaire à la recherche de facteurs de risque connus de survenue des glioblastomes [1, 26-29], et recommandait d'affiner l'investigation environnementale sur la présence de sources potentielles de rayonnements ionisants.

Dans les suites de ce second rapport d'étude, la Direction générale de la prévention des risques (DGPR), la Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement (Dreal) Occitanie, l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) et l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) ont mené des investigations et identifié la présence de sources radioactives scellées qui étaient présentes dans le passé sur le site industriel de Salindres, et deux sites de stockages de bauxaline (« boues rouges ») produites entre 1860 et 1984 et qui présentent une radioactivité naturelle renforcée [26, 30]. À la demande de la DGPR, l'IRSN a réalisé des mesures de levée de doute destinées à rechercher et identifier d'éventuelles anomalies radiologiques. Les conclusions de l'IRSN rendues en 2020 indiquent [30] : « *les mesures de débits d'équivalent de dose gamma ambiant effectuées par l'IRSN à l'intérieur de la plateforme industrielle, autour du bassin de Ségoussac, ainsi que dans les zones habitées des communes de Salindres et de Rousson, n'ont pas révélé d'anomalie radiologique. Les analyses radiologiques des prélèvements d'eau effectués*

à l'intérieur ou à l'extérieur de la plateforme industrielle de Salindres ne révèlent également aucune anomalie radiologique. »

Au vu des résultats de l'actualisation des données de surveillance sur la période 2011-2015 et de l'absence d'anomalie radiologique constatée par l'IRSN, il a été décidé de prolonger les investigations en tenant compte des cas des dernières années, et en complétant l'analyse statistique des données par une méthode de balayage spatio-temporel menée sur l'ensemble des cas de glioblastome confirmés histologiquement survenus entre 2006 et 2020 et domiciliés dans le département du Gard.

Cette méthode de balayage vise à repérer des regroupements de cas dans le temps et/ou dans l'espace. 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 permet d'identifier une zone et une période d'excès de cas sur une base statistique indépendante, et ainsi de réduire les biais de déclaration.

Au regard des interrogations initiales de la population et des professionnels de santé signalant, et dans le contexte de mise à jour des données de l'étude sur la période 2016-2020, l'ARS a été interrogée à plusieurs reprises, au cours des trois dernières années, ponctuellement et en cours de commission de suivi du site de la plateforme industrielle, par des représentants de la population sur l'avancée de l'étude.

Le présent rapport présente :

- 1) Les résultats de la recherche d'expositions communes aux cas de la zone de Salindres et Rousson à un facteur de risque avéré ou suspecté ;
- 2) Les estimations des rapports standardisés d'incidence sur les communes de Salindres et Rousson avec la mise à jour des données ;
- 3) Les résultats de l'analyse des données par la méthode du balayage spatio-temporel ;
- 4) Une mise en perspective des résultats sur le plan de la santé publique.

II. MÉTHODE

La méthodologie de cette étude s'appuie sur le guide d'investigation des suspicions d'agrégats spatio-temporels de 2005 [31], ainsi que sur la mise à jour récente par Santé publique France des méthodes d'investigation des cas groupés de maladies non transmissibles [32].

La mise à jour consiste notamment à ajouter aux analyses d'incidence (approche du guide de 2005), une analyse de recherche statistique de cluster par balayage spatio-temporel (nouvelle approche).

A. Source de données, définition de cas, zones d'études et période d'étude

La source de données (RnhTPSNC) et la définition de cas ont été décrits dans le rapport d'investigation de la première période d'étude 2006-2010 [19]. Cette source de données n'inclut que des tumeurs histologiquement confirmées. La définition de la zone d'étude dans ce rapport est en revanche légèrement différente des précédents en raison de l'ajout d'une analyse de balayage spatio-temporel qui nécessite de considérer deux zones d'étude distinctes : une pour l'analyse d'incidence (la même que dans les précédents rapports) et une pour le balayage spatio-temporel (cf. partie A.3).

1. Source de données

L'organisation du recueil des données du RnhTPSNC a été décrite dans le rapport d'investigation de la première étude, le recensement des cas y avait été considéré comme suffisamment exhaustif [19], en cohérence avec les études récentes menées à partir de ces données [33, 34].

Afin d'accélérer le recueil des données, le RnhTPSNC a été financé spécifiquement par l'ARS Occitanie pour la réalisation du recensement des cas domiciliés dans le département du Gard et diagnostiqués au cours de la période 2016-2020. Le recueil a été effectué dans les centres de neurochirurgie des départements du Gard, de l'Hérault, des Bouches du Rhône et d'Île-de-France, qui correspondent aux centres de diagnostic des cas de glioblastomes résidant dans le département du Gard lors des périodes d'étude antérieures (2006-2015).

L'extraction des données a été réalisée par le RnhTPSNC pour l'ensemble des cas domiciliés dans le département du Gard et la base transmise de façon sécurisée à Santé publique France Occitanie pour exploitation.

2. Définition de cas

La définition des cas de glioblastomes est celle retenue dans le rapport de la période 2006-2010 [19], sur la base des diagnostics anatomopathologiques de la classification Adicap suivants [35] : diagnostics codés N7X0 (Glioblastome ou Glioblastome avec composante oligodendrogliale - GBMO), N7X2 (Glioblastome à cellules géantes), et N7X4 (Gliosarcome). Les codes correspondants dans la classification OMS 2016 (ICD-O-3.2) [36] sont les suivants : 9440/3, 9441/3, 9442/3 et 9445/3 [37]. Néanmoins, le code 9445/3, correspondant aux glioblastomes IDH (Isocitrate Déshydrogénase) mutés, et introduit dans la classification OMS 2016 (ICD-O-3.2) [36], n'apparaît pas dans la base de données transmise par le RnhTPSNC sur la période 2016-2020, car les glioblastomes IDH mutés ont été codés jusqu'en 2020 en 9440/3 par les anatomopathologistes selon la classification OMS ICD-O-3.1 [38].

La correspondance actuellement utilisée entre la codification internationale (ICD-O/SNOMED de 2007) et la codification française (Adicap) précisant l'intitulé de chaque entité histologique, d'après le RnhTPSNC [37], figure dans l'Annexe de ce rapport.

La classification OMS des tumeurs du système nerveux central a évolué en 2016 [39, 40] et prend en compte des paramètres de biologie moléculaire. Elle permet de définir ainsi des groupes diagnostiques plus homogènes en termes de pronostic et de valeur prédictive à un traitement, notamment en ce qui concerne les gliomes.

Ainsi, selon la présence ou non d'altérations génétiques spécifiques détectées par des techniques de biologie moléculaire, certaines tumeurs classées auparavant en astrocytomes anaplasiques ou oligoastrocytomes anaplasiques peuvent être codées en glioblastomes [4]. L'utilisation de cette classification par les anatomopathologistes, qui nécessite des équipements techniques spécifiques, a probablement été progressive dans le temps.

En l'absence de reclassification possible des astrocytomes anaplasiques et oligoastrocytomes anaplasiques correspondant à des glioblastomes selon la nouvelle classification, qui nécessiterait un retour aux prélèvements cytologiques par les anatomo-cytopathologistes (ACP) et l'impossibilité de leur appliquer rétrospectivement l'ensemble des nouvelles méthodes utilisées depuis 2016, des analyses de sensibilité ont été menées (cf. § D. « Analyses de sensibilité sur les calculs des SIR »), en prenant en compte les codes Adicap N7T6 pour les astrocytomes anaplasiques et Adicap N7V3 pour les oligoastrocytomes anaplasiques (cf. partie D.1 et Annexe).

Afin de prendre en compte d'autres effets de l'évolution de la classification sur le classement des glioblastomes, l'existence d'une variabilité inter anatomo-cytopathologiste sur leur classement, ainsi que l'existence de glioblastomes qui surviennent secondairement sur des gliomes de bas grade [3, 4], une analyse de sensibilité a également été menée sur l'ensemble des entités constituant les gliomes quel que soit leur grade, et dont les codes sont les suivants : N7R0, N7S0, N0S8, N4S8, N0T2, N0T3, N7S9, N7S2, N7S4, N7S6, N7T6, N7X0, N7X2, N7X4, N7R9, N7V0, N7V4, N7R4, N7V2, N7V3, N0W6, N7W2, N7W0, N7W1, N7W4, N7W5, N7W8 et N7W6 (cf. partie D.2 et Annexe).

3. Zones d'études

Deux zones d'études ont été définies dans cette investigation (cf. § C « Calculs des ratios standardisés d'incidence » et E « Recherche de regroupement de cas au niveau géographique et temporel par la méthode de balayage spatio-temporel ») :

- 1) Pour le calcul des ratios standardisés d'incidence (SIR), le choix de la zone d'étude est explicité dans le rapport de la période 2006-2010 [19] : il s'agit de la zone du signal sanitaire, c'est-à-dire les communes de Salindres et Rousson. Les cas pris en compte dans la zone d'étude répondent à la définition de cas définie précédemment et étaient domiciliés à Salindres ou à Rousson à la date du diagnostic.
- 2) Pour la méthode de balayage spatio-temporel, la zone d'étude correspond aux communes du département du Gard.

4. Période d'étude

À la suite de la mise à jour des données 2011-2015 et conformément aux conclusions du précédent rapport [26], la surveillance a été étendue à une période additionnelle de cinq ans. Cette nouvelle période d'étude s'étend du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2020. Elle correspond à la période la plus importante pour laquelle les données du RnhTPSNC étaient disponibles pour le département du Gard au moment de la poursuite de l'étude.

Il faut noter que la base de données fournie par le RnhTPSNC a été consolidée pour l'ensemble de la période 2006-2020, de telle sorte que pour les deux premières périodes, des cas initialement inclus ont pu être exclus et inversement. Les raisons étaient essentiellement liées à des reclassements de diagnostic après relecture de lames de cytologie, à des dates de diagnostic corrigées ou à l'identification de cas non recensés antérieurement. Le détail des changements a été fourni à l'équipe d'investigation. Au total, deux cas de glioblastomes ont été exclus des 132 recensés initialement sur la période 2006-2010 (date de diagnostic antérieure à 2006) et 4 cas ont été ajoutés aux 170 initialement recensés sur la période 2011-2015 (dont 3 ont été identifiés secondairement au recensement et un correspondant au reclassement en glioblastome à la suite d'une relecture de lame de cytologie). Ces modifications ne concernaient pas les cas résidant dans les communes de Salindres et Rousson.

B. Recherche d'expositions communes aux cas de la zone de Salindres et Rousson

Les antécédents médicaux, l'historique de la domiciliation dans les communes de Salindres et Rousson, l'historique professionnel, notamment l'existence d'une activité et de sa nature au sein de la plateforme industrielle ont été recherchés auprès des familles des patients.

Pour rechercher des expositions communes sur l'ensemble de la période, les données recueillies lors des deux précédentes investigations sur l'existence d'une activité professionnelle et sa nature au sein de la plateforme industrielle ont été exploitées.

C. Calcul des ratios standardisés d'incidence

Des ratios standardisés d'incidence (SIR) sur la période 2016-2020 et sur l'ensemble de la période 2006-2020 ont été calculés pour les communes de Salindres-Rousson, en utilisant comme zone de référence le reste du département du Gard. Ces calculs ont été réalisés sur le logiciel SAS® Enterprise guide 7.1.

Les effectifs de population par âge et sexe pour les communes considérées et l'ensemble du département du Gard ont été obtenus à partir des données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

Le taux d'incidence départemental des glioblastomes a été utilisé pour calculer le nombre attendu de cas de glioblastomes sur la zone étudiée en prenant en compte la structure d'âge et de sexe de la population de la zone étudiée.

Le nombre attendu de cas de glioblastomes sur la zone Salindres-Rousson a été comparé au nombre de cas observés sur la même période et sur la même zone pour obtenir un ratio d'incidence standardisé ou $SIR = \text{Nombre de cas observés} / \text{Nombre de cas attendus}$. Le SIR est présenté accompagné de son intervalle de confiance à 95 %.

Des données ayant été actualisées et consolidées pour les périodes 2006-2010 et 2011-2015, qui avaient déjà fait l'objet d'analyses antérieures (cf. § A.4. « Période d'étude »), les SIR ont été recalculés sur ces périodes.

En l'absence de recueil de données exhaustif du RnhTPSNC en dehors des cas résidant dans le département du Gard au moment du diagnostic lorsque les analyses ont été menées, il n'a pas été calculé de SIR prenant comme zone de référence le territoire national, comme pour l'étude sur la période 2006-2010 [19].

D. Analyses de sensibilité sur les calculs des SIR

1. Pour prendre en compte les évolutions de classification de 2016

Afin de prendre en compte le reclassement de certains astrocytomes anaplasiques et oligoastrocytomes anaplasiques en glioblastomes lors du passage à la nouvelle classification anatomopathologique des glioblastomes en 2016 [39], une analyse de sensibilité a été menée en calculant les SIR d'une catégorie comprenant le groupe des glioblastomes (codes ADICAP N7X0, N7X2 et N7X4) et ceux des astrocytomes anaplasiques (code N7T6) et des oligoastrocytomes anaplasiques (code N7V3) (Annexe 2). Les effectifs sont présentés en Annexe.

2. Sur la catégorie des gliomes

Pour prendre en compte les effets de l'évolution de la classification, de l'existence de glioblastomes secondaires issus de la transformation de gliomes de bas grade [3, 4], et de la variabilité inter-anatomocytologistes, une analyse de sensibilité a été menée sur la grande catégorie des gliomes, quel que soit leur grade.

Les codes Adicap retenus pour les gliomes par le RnhTPSNC sont les suivants : N7R0, N7S0, N0S8, N4S8, N0T2, N0T3, N7S9, N7S2, N7S4, N7S6, N7T6, N7X0, N7X2, N7X4, N7R9, N7V0, N7V4, N7R4, N7V2, N7V3, N0W6, N7W2, N7W0, N7W1, N7W4, N7W5, N7W8 et N7W6 (Annexe 2).

E. Recherche de regroupements de cas au niveau géographique et au cours du temps par la méthode de balayage spatio-temporel

1. Analyses des évolutions spatio-temporelles

Afin de mettre en lumière une éventuelle différence de dynamique temporelle de l'incidence de ce cancer dans le Gard et compte tenu de l'augmentation de l'incidence des glioblastomes dans l'ensemble des pays où une surveillance existe [10, 12, 41-44], les évolutions spatio-temporelles à l'échelle des communes dans l'ensemble du département du Gard ont été analysées entre 2006 et 2020. Ceci a été possible grâce au logiciel SaTScan®, qui permet d'étudier l'homogénéité de la tendance temporelle à l'échelle des communes sur l'ensemble du Gard, en prenant en compte l'âge et le sexe. Le paramétrage du logiciel est présenté en Annexe.

2. Recherche d'agrégats spatio-temporels

La méthode développée par Kulldorff [45] a été utilisée pour rechercher, sans *a priori* avec un quelconque facteur explicatif commun, la présence d'excès spatio-temporels de cas de glioblastomes dans le département du Gard. La méthode de balayage de Kulldorff fait partie des méthodes les plus fréquemment utilisées dans les démarches à petite échelle [46].

Une analyse des agrégats spatio-temporels à l'échelle de la commune sur l'ensemble du Gard a ensuite été menée à partir des données de surveillance du RnhTPSNC entre 2006 et 2020, en considérant une fenêtre temporelle glissante de trois ans afin de prendre en compte l'effet du temps de latence entre une exposition éventuelle et la survenue d'un glioblastome.

La fenêtre géographique de forme circulaire se déplace sur la zone d'étude à partir des coordonnées géographiques des centroïdes appartenant aux différentes unités spatiales, ici les communes du Gard. Ces fenêtres varient également en taille : le rayon varie de 0 à une limite maximum fixée par l'analyste. Nous avons fixé cette limite de sorte à ne pas recouvrir plus de 50 % des unités spatiales conformément à ce qui est communément recommandé dans ce type d'étude. On obtient ainsi un

grand nombre de fenêtres de taille différente plus ou moins superposées. Chaque fenêtre peut potentiellement contenir un agrégat. Pour chacune, une statistique, basée sur le rapport de vraisemblance, teste la relation entre le nombre de cas observés à l'intérieur de la fenêtre et le nombre de cas attendus à l'extérieur de la fenêtre (selon l'hypothèse nulle que les cas observés sont répartis selon une loi de Poisson et que le risque est constant sur l'ensemble de la zone d'étude). L'hypothèse alternative est donc la suivante : il existe au moins une fenêtre où le rapport de risque est statistiquement supérieur à 1 à l'intérieur par rapport au reste de la zone d'étude. La fenêtre qui a le rapport de vraisemblance le plus élevé est considérée comme l'agrégat le plus probable. La signification de la valeur du rapport de vraisemblance ne peut être obtenue de manière analytique car la distribution de cette statistique n'est pas connue. En revanche, elle peut être obtenue de manière empirique par simulation (inférence de Monte Carlo), ce qui permet d'obtenir le degré de signification de la valeur de la statistique calculée. Un agrégat avec un rapport de risque (nombre de cas observés/nombre de cas attendus) supérieur à 1 sera donc identifié pour la fenêtre qui présente le rapport de vraisemblance le plus élevé et pour lequel le degré de signification statistique (p-value) est inférieur à une valeur seuil ($p < 0,05$). Le nombre de simulations de Monte Carlo est laissé par défaut (999 itérations). La taille minimum de l'agrégat spatio-temporel a été fixée à 5 cas minimum (classiquement retrouvé dans la littérature scientifique) et la taille maximum de l'agrégat potentiel a été fixée à 50 % de la population à risque (Annexe 3).

Toutes ces analyses ont été ajustées sur l'âge et le sexe. Ces analyses prennent en compte la tendance à l'augmentation de l'incidence de la maladie.

Le logiciel SaTScan[®], version 9.6 64 a été employé [47].

F. Aspects éthiques et réglementaires

Cette étude a été menée conformément aux dispositions de l'autorisation n° 341194V42 délivrée le 16 mai 2011 par la Commission nationale informatique et libertés à l'InVS (ex Santé publique France) pour les traitements de données à caractère personnel exécutés dans le cadre d'investigations urgentes.

III. RÉSULTATS

A. Description des cas sur la zone de Salindres et Rousson

Sur le territoire de Salindres et Rousson, entre 2006 et 2020, on observe 16 personnes avec un diagnostic de glioblastome confirmé histologiquement, dont 3 entre 2006 et 2010, puis 6 entre 2011 et 2015 et 7 entre 2016 et 2020.

Sur la période plus récente, 2016-2020, il s'agit de 3 femmes et 4 hommes. L'âge médian au diagnostic est de 64 ans. L'interrogation des proches des cas de la période 2016-2020 n'a pas mis en évidence d'exposition commune à 6 des 7 cas de la zone d'étude dont les proches ont pu être interrogés, ni de lien particulier avec la plateforme industrielle (un seul cas avait travaillé au sein de la plateforme industrielle à un poste administratif). Par ailleurs, 2 cas avaient des durées de résidence respectives à Salindres ou Rousson de moins de deux ans.

Dans la zone de Salindres-Rousson, parmi les 16 cas diagnostiqués entre 2006 et 2020, on compte 8 femmes et 8 hommes et l'âge médian au diagnostic est de 65,5 ans (femmes : 75 ans ; hommes : 62 ans) (Tableau 1). L'étendue des âges chez les hommes est de 50 à 67 ans et chez les femmes de 58 à 86 ans.

Il n'a pas été retrouvé d'exposition commune aux cas (n=14), et 5 sur 14 cas pour lesquels l'information sur l'historique professionnel sur la plateforme industrielle a pu être recueillie ont travaillé sur la plateforme. L'analyse des postes occupés par les salariés concernés ne montrait pas d'exposition aux rayonnements ionisants. Enfin, pour 12 cas sur 16 pour lesquels une adresse précise et complète était disponible, il n'était pas observé de regroupement géographique au sein du secteur de Salindres et Rousson.

Tableau 1. Description des cas de glioblastomes confirmés histologiquement recensés sur la période 2006-2020 dans les communes de Salindres et Rousson

	Sexe (n=16)	Médiane âge (années) (n=16)	Historique professionnel sur la plateforme industrielle (n=14)	Décès (n=16)	Médiane de survie (mois) (n=15)
Total		65,5	5/14*	15/16	9
Homme	8	62	2/8	8/8	10
Femme	8	75	3/7	7/8	5

* Pas d'exposition significative à des substances pouvant être impliquées dans la survenue d'un glioblastome (administratif, agent d'entretien...)

Source : RnhTPSNC, exploitation : Santé publique France

B. Évaluation de l'excès de cas

Le nombre de cas de glioblastomes recensés sur la période additionnelle qui concerne cette étude (2016-2020) sur les 2 communes (n=7) est supérieur au nombre de cas attendus (n=2,13) et l'excès de cas est confirmé sur cette période avec un SIR significatif de 3,28 [IC95 % : 1,31 – 6,76] (Tableau 2).

Le nombre de cas de glioblastomes recensés sur l'ensemble de la période sur les 2 communes (n=16) est également supérieur à l'attendu (n=5,22) et l'excès de cas est confirmé sur la période 2006-2020 avec un SIR significatif de 3,06 [IC 95 % 1,75 – 4,98] (Tableau 2).

Les SIR des périodes 2006-2010 et 2011-2015, malgré la prise en compte de données mises à jour dans les calculs, sont très similaires à ceux calculés pour les deux premières études (2,24 versus 2,10 pour la période 2006-2010, et 3,40 versus 3,30 pour la période 2011-2015).

Tableau 2 : Calculs des ratios standardisés d'incidence des cas de glioblastomes confirmés histologiquement sur la zone de Salindres et Rousson, selon les périodes d'étude

	Nombre de personnes années	Nombre de cas observés	Nombre de cas attendus	SIR [IC 95 %]	Taux d'Incidence brut (/100 000 hab.)
Salindres-Rousson 2006-2010	33 101	3	1,34	2,24*	9,06
Salindres-Rousson 2011-2015	35 605	6	1,76	3,40 [1,24-7,41]	16,85
Salindres-Rousson 2016-2020	38 409	7	2,13	3,28 [1,31-6,76]	18,22
Salindres-Rousson 2006-2020	107 115	16	5,22	3,06 [1,75-4,98]	14,94

* Intervalle de confiance non calculé en raison des faibles effectifs (<5)
Source : RnhTPSNC, exploitation : Santé publique France

C. Analyses de sensibilité

1. Glioblastomes, astrocytomes anaplasiques et oligoastrocytomes anaplasiques

Dans la zone de Salindres et Rousson, aucun astrocytome anaplasique ou oligoastrocytome anaplasique n'a été recensé sur l'ensemble de la période.

Le nombre de cas de glioblastomes, astrocytomes anaplasiques et oligoastrocytomes anaplasiques confirmés histologiquement recensés sur l'ensemble de la période sur les 2 communes (n=16) est supérieur au nombre de cas attendus (n=5,96), l'excès de cas est confirmé sur la période 2006-2020 avec un SIR significatif de 2,68 [IC95 % : 1,53 – 4,36] (Tableau 3).

Tableau 3. Calculs des ratios standardisés d'incidence des cas confirmés histologiquement de glioblastomes, astrocytomes anaplasiques et oligoastrocytomes anaplasiques sur la zone de Salindres et Rousson, selon les périodes d'étude

	Nombre de personnes années	Nombre de cas observés	Nombre de cas attendus	SIR [IC 95 %]	Taux d'Incidence Brut (/100 000 hab.)
Salindres-Rousson 2006-2010	33 101	3	1,59	1,89 [0,38 ; 5,51]	9,06
Salindres-Rousson 2011-2015	35 605	6	1,95	3,08 [1,13-6,71]	16,85
Salindres-Rousson 2016-2020	38 409	7	2,45	2,86 [1,15-5,90]	18,22
Salindres-Rousson 2006-2020	107 115	16	5,96	2,68 [1,53-4,36]	14,94

Source : RnhTPSNC, exploitation : Santé publique France

2. Gliomes

Le nombre de cas de gliomes confirmés histologiquement recensés sur l'ensemble de la période sur les 2 communes (n=18) est supérieur au nombre de cas attendus (n=8,1), l'excès de cas est confirmé sur la période 2006-2020 avec un SIR significatif de 2,23 [IC95 % : 1,32 – 3,53] (Tableau 4).

Tableau 4. Calculs des ratios standardisés d'incidence des cas de gliomes confirmés histologiquement sur la zone de Salindres et Rousson, selon les périodes d'étude

	Nombre de personnes années	Nombre de cas observés	Nombre de cas attendus	SIR [IC 95 %]	Taux d'Incidence Brut (/100 000 hab.)
Salindres-Rousson 2006-2010	33 101	3	2,28	1,31*	9,06
Salindres-Rousson 2011-2015	35 605	6	2,70	2,24 [0,82-4,89]	16,85
Salindres-Rousson 2016-2020	38 409	9	3,14	2,87 [1,31-5,44]	23,43
Salindres-Rousson 2006-2020	107 115	18	8,1	2,23 [1,32-3,53]	16,80

* Intervalle de confiance non calculé en raison des faibles effectifs (<5)

Source : RnhTPSNC, exploitation : Santé publique France

D. Situation épidémiologique des glioblastomes dans le département du Gard

On observe dans le Gard que la part de femmes diagnostiquées pour glioblastome confirmé histologiquement est en augmentation, passant de 33 % en 2006-2010 à 47 % en 2016-2020. L'âge médian au diagnostic évolue peu, passant de 64 à 66 ans entre la première et la dernière période.

Par ailleurs, on observe une augmentation des taux bruts d'incidence entre les périodes 2006-2010, 2011-2015 et 2016-2020, augmentation de 48 % entre la première et la dernière période (Tableau 5). Cette augmentation s'observe chez les hommes et chez les femmes, ainsi que chez les plus de 40 ans (Tableau 6).

Parmi les plus de 40 ans et jusqu'à 79 ans, l'augmentation du taux d'incidence entre la première et la dernière période diffère selon les classes d'âge décennales (de 6 % à 44 %), mais chez les 80-89 ans, l'augmentation est de 217 % (Tableau 6).

Tableau 5. Nombre de cas de glioblastomes confirmés histologiquement, proportion, âge médian et taux bruts d'incidence selon le sexe et les périodes d'étude, Gard

Période		Ensemble	Sexe	
			Femme	Homme
2006-2010	N	130	43	87
	%		33%	67%
	Âge médian	64	62	64
	Taux brut d'incidence (/100 000 hab.)	3,74	2,39	5,19
2011-2015	N	174	68	106
	%		39%	61%
	Âge médian	66	66	66
	Taux brut d'incidence (/100 000 hab.)	4,77	3,54	6,08
2016-2020	N	207	98	109
	%		47%	53%
	Âge médian	66	66	67
	Taux brut d'incidence (/100 000 hab.)	5,55	4,96	6,18
2006-2020	N	511	209	302
	%		41%	59%
	Âge médian	66	66	66
	Taux brut d'incidence (/100 000 hab.)	4,71	3,66	5,83

Source : RnhTPSNC, exploitation : Santé publique France

Tableau 6. Taux bruts d'incidence par classe d'âge des cas de glioblastomes confirmés histologiquement selon les périodes d'étude, Gard

Classe d'âge (ans)	Taux bruts d'incidence (/100 000 hab.)			Variation des taux d'incidence (%)		
	2006-2010	2011-2015	2016-2020	Entre 2006-2010 et 2011-2015	Entre 2011-2015 et 2016-2020	Entre 2006-2010 et 2016-2020
0-9	0,00	0,23	0,48	-	+105	-
10-19	0,46	0,23	0,00	-51	-	-
20-29	0,00	0,54	0,28	-	-48	-
30-39	0,46	1,19	0,24	+159	-80	-48
40-49	1,61	1,59	2,09	-1	+31	+30
50-59	5,39	6,39	7,76	+19	+2	+44
60-69	11,91	12,77	15,00	+7	+18	+26
70-79	13,92	17,51	14,75	+26	-16	+6
80-89	4,31	7,34	13,66	+70	+86	+217
90-99	0,00	0,00	0,00	-	-	-
Total	3,74	4,77	5,55	+28	+17	+48

Source : RnhTPSNC, exploitation : Santé publique France

E. Recherche de regroupements de cas au niveau géographique et au cours du temps par la méthode de balayage spatio-temporel

1. Analyses des évolutions spatio-temporelles

L'analyse des tendances de l'incidence des glioblastomes confirmés histologiquement à l'échelle des communes du Gard entre 2006 et 2020 ne permet pas de mettre en évidence de différence significative de la tendance temporelle entre les communes. Selon les données du recensement des cas de glioblastomes confirmés histologiquement dans le Gard, les incidences communales augmentent annuellement en moyenne de 3,19 %.

2. Recherche d'agrégats spatio-temporels

La détection via SaTScan® identifie 2 agrégats spatio-temporels ($p < 0,05$) de glioblastomes confirmés histologiquement dans le Gard sur la période d'étude comme illustré sur la figure 1 (les limites administratives du département du Gard sont illustrées par un fin liseré bleu). Ils sont classés à partir de la statistique « *likelihood ratio test statistic* » puis de la manière suivante : le premier agrégat est celui dont la probabilité de survenir par hasard est la plus faible.

Figure 1 : Résultats du balayage spatio-temporel de l'incidence standardisée sur l'âge et le sexe des glioblastomes histologiquement confirmés survenus entre 2006 et 2020 dans le Gard (les limites administratives du Gard sont illustrées par le fin liseré bleu)



Le premier agrégat spatio-temporel concerne un périmètre de 6 communes sur l'ensemble de la période d'analyse (2006-2020) et comprend la zone de signalement de Salindres et Rousson : Saint-Julien-les-Rosiers, Saint-Martin-de-Valgalgues, Laval-Pradel, Rousson, Saint-Florent-sur-Auzonnet et Salindres. Ce périmètre rassemble environ 17 000 habitants dans un rayon de 5,59 km et 34 cas de glioblastomes histologiques diagnostiqués entre 2006 et 2020 pour 12,9 cas attendus, soit un rapport d'incidence statistiquement significatif de 2,63 ($p=0,019$), proche du SIR de 3,06 calculé sur Salindres et Rousson (cf. § III. B. Évaluation de l'excès de cas).

Le second agrégat spatio-temporel concerne un périmètre de 81 communes entre 2012 et 2016 : Vallerargues, Belvezet, La Bruguière, Lussan, Seynes, Bouquet, Fontarèches, Fons-sur-Lussan, Aigaliers, Saint-Laurent-la-Vernède, Verfeuil, Brouze-lès-Alès, Montaren et Saint-Médiars, Serviers et Labaume, Saint-Quentin-la-Poterie, Saint-Just et Vacquières, La Bastide d'Engras, Baron, Saint-Marcel-de-Careiret, Navacelles, Foissac, Rivières, Goudargues, Euzet, Allègre-les-Fumades, Méjannes-le-Clap, Les Plans, Saint-André-d'Olérargues, Vallabrix, Pugnadoresse, Cavillargues, Tharoux, Saint-Jean-de-Ceyrargues, Aubussargues, Uzès, Collorgues, Servas, Saint-Maurice-de-Cazevielle, Saint-Victordes-Oules, Rochegude, Saint-Hippolyte-de-Caton, Arpaillargues et Aureillac, Mons, Saint-André-de-Roquepertuis, Monteils, La-Roque-sur-Cèze, Le Pin, Potelières, Cornillon, Saint-Denis, Saint-Hippolyte-de-Montaigu, Saint-Siffret, Saint-Julien-de-Cassagnas, Saint-Etienne-de-l'Olm, Sabran, Saint-Césaire-de-Gauzignan, Castelnaud-Valence, Garrigues-Sainte-Eulalie, Saint-Pons-la-Calm, Salindres, Saint-Jean-de-Maruéjols-et-Avejan, Saint-Dezéry, La-Capelle-et-Masmolène, Montclus, Saint-Privat-de-Champclos, Bourdic, Méjannes-lès-Alès, Deaux, Martignargues, Saint-Maximin, Saint-Victor-de-Malcap, Flux, Saint-Laurent-de-Carnols, Blauzac, Saint-Michel-d'Euzet, Gaujac, Saint-Privat-des-Vieux, Rousson, Cruviers-Lascours et Les Mages. Ce périmètre rassemble environ 64 500 habitants dans un rayon de 18,42 km avec 41 cas de glioblastomes histologiques diagnostiqués entre 2012 et 2016 pour 17,67 cas attendus, soit un rapport d'incidence statistiquement significatif de 2,32 ($p=0,03$).

Ces deux agrégats spatio-temporels ne se superposent pas, mais trois autres clusters statistiquement significatifs se superposant aux deux premiers sont mis en évidence dans le nord du Gard, avec des rapports d'incidence moins élevés et des p-values plus élevées, sur toute la période 2006-2020 ou sur des périodes plus courtes (2010-2016 et 2011-2016), sur des périmètres parfois encore plus importants, jusqu'à un rayon d'environ 40 km pour le plus grand, ce qui correspond à 135 communes, dont Salindres et Rousson (non représentés sur la figure 1).

IV. DISCUSSION

A. Synthèse des principaux résultats

Deux approches ont été mises en œuvre dans cette étude :

- Une analyse descriptive, le calcul des SIR et l'investigation des cas dans les communes de Salindres et Rousson afin de mettre à jour les précédentes analyses avec cinq années de données supplémentaires selon une méthode reproductible ;
- Une analyse statistique par balayage spatio-temporel.

La première approche confirme un excès de cas de glioblastomes sur Salindres et Rousson, par rapport au reste du Gard, sur la période 2006-2020 avec un SIR significatif de 3,1 [IC à 95 % : 1,75 – 4,98]. Il n'a pas été retrouvé d'exposition commune aux cas, et 5 patients sur les 14 dont on connaissait l'existence d'un historique professionnel ne montraient pas d'exposition significative aux rayonnements ionisants. Il n'était pas observé de regroupement géographique au sein de la zone de Salindres et Rousson, parmi les cas dont l'adresse était précise et complète (n=13). Pour mémoire, les conclusions du rapport à l'issue de la 2^e période d'investigation, recommandaient que l'investigation environnementale soit affinée sur la présence de facteurs de risque avérés de glioblastomes, et celle-ci avait conclu à l'absence d'anomalie radiologique au sein de la plateforme industrielle et dans les zones habitées de Salindres et Rousson, ainsi que dans les prélèvements d'eau effectués à l'intérieur et à l'extérieur de la plateforme industrielle [26].

La méthode de balayage spatio-temporel menée pour l'ensemble du département du Gard met en évidence deux agrégats spatio-temporels de cas, l'un sur un périmètre restreint couvrant 16 000 hab. et 6 communes, dont Salindres et Rousson, sur la période 2006-2020, l'autre sur un périmètre beaucoup plus large dans le secteur nord du Gard, couvrant 65 000 habitants et 81 communes, à l'est du premier, sur une période 2012-2016, qui n'est pas en faveur d'un lien entre les cas et un facteur de risque avéré ou suspecté commun, étant donné l'importance du périmètre. Ces deux agrégats ne se superposent pas, mais d'autres agrégats se superposant sont mis en évidence sur des périmètres parfois encore plus importants, toujours dans ce secteur nord du Gard, l'ensemble témoignant d'une surincidence sur une zone élargie dans le nord du Gard. L'hypothèse d'une surincidence dans la zone dûe à un effet « diagnostic » lié à la prise en charge ne peut être vérifiée, néanmoins la probabilité que les pratiques neurochirurgicales ne soient pas homogènes au sein du département du Gard semble faible, sur une même période. De même l'hypothèse d'une variabilité du diagnostic histopathologique par les anatomocytopathologistes peut exister, mais ne peut être vérifiée.

Ces résultats s'inscrivent dans un contexte d'augmentation du taux brut d'incidence des glioblastomes confirmés histologiquement dans le Gard entre les trois périodes, passant de 3,74 à 5,55 pour 100 000 habitants entre 2006-2010 et 2016-2020, une augmentation qui touche toutes les classes d'âge supérieures à 40 ans, mais très marquée chez les plus de 80-89 ans, chez qui la part des glioblastomes confirmés histologiquement passe de 5 à 13 % entre les deux périodes, confortant ainsi l'hypothèse de la contribution de l'amélioration de la prise en charge (notamment diagnostique) des personnes âgées dans l'augmentation du taux d'incidence.

L'analyse spatio-temporelle menée dans le département du Gard confirme la tendance à la hausse annuelle moyenne d'un peu plus de 3 % entre 2006 et 2020 du taux d'incidence des cas histologiques de glioblastomes sur l'ensemble du territoire du Gard. Cette tendance est cohérente avec les observations rapportées dans la littérature internationale et en France [1, 10, 12, 41-44] et est homogène sur l'ensemble du département.

B. Les limites de l'investigation

En l'absence d'autres sources de données de santé disponibles, notamment d'un registre des cancers dans le département du Gard, l'investigation, depuis la première étude menée entre 2006 et 2010 s'est appuyée sur le RnhTPSNC, qui utilise deux sources de données médicales (services de neurochirurgie et laboratoires d'anatomopathologie). Ce recensement n'est pas un registre qualifié des cancers, néanmoins les données ont été jugées suffisamment exhaustives pour lancer l'investigation lors de l'étude de la première période 2006-2010 [19, 48] et la poursuivre sur la deuxième période 2011-2015 [26]. Lorsqu'il l'a été nécessaire pour le RnhTPSNC, une démarche particulière a été entreprise pour améliorer l'exhaustivité des données des cas domiciliés dans le département du Gard. Santé publique France Occitanie a contribué au recueil des données de la période 2006-2010. Par ailleurs, un financement spécifique a été alloué par l'ARS Occitanie au RnhTPSNC pour le recensement accéléré des patients domiciliés dans le Gard et diagnostiqués sur la période 2016-2020, retardé par la crise sanitaire Covid-19. Les laboratoires d'anatomopathologie où les cas résidant dans le Gard identifiés sur la période 2006-2015 ont été systématiquement interrogés pour la période 2016-2020, afin de tendre vers une meilleure exhaustivité du recueil.

D'autres types de biais sont susceptibles d'exister dans l'étude :

- 1) Des biais de diagnostic : certains patients atteints de glioblastome, notamment les personnes très âgées, ne bénéficient pas systématiquement d'une confirmation histologique (par biopsie ou chirurgie) et ne sont ainsi pas recensés par le RnhTPSNC, qui se base sur des données histopathologiques. D'après une étude menée sur des données de la période 2000 à 2007 par le registre des tumeurs du système nerveux central de la Gironde, seuls 87,8 % des patients atteints de tumeurs neuro-épithéliales bénéficient d'une étude histologique [49]. Aux Etats-Unis, sur une période plus récente (2015-2019), 93,6 % des glioblastomes étaient histologiquement confirmés [7]. Les progrès de la prise en charge et du recours à la neurochirurgie, notamment des personnes très âgées avec un état général conservé, tendent néanmoins à améliorer l'exhaustivité du RnhTPSNC et à réduire l'effet du biais de diagnostic dans le temps ;
- 2) Des biais de classification : l'évolution de la classification OMS des tumeurs du système nerveux central (ICD-O) a introduit en 2016 des méthodes d'identification moléculaires [39]. Cette évolution a pour conséquence de qualifier en glioblastomes des gliomes jusque-là difficiles à classer [41, 50], et certains gliomes jusque-là catégorisés en astrocytomes anaplasiques et oligoastrocytomes anaplasiques [39]. Dans notre étude les analyses de sensibilité qui permettent de tenir compte de ces évolutions montrent des résultats cohérents avec les SIR calculés pour les glioblastomes, témoignant d'un biais de classification probablement faible et ne modifiant pas le sens des résultats ;
- 3) Des biais de mémoire : la recherche des expositions n'a pu être menée, lorsqu'elle était possible, qu'auprès des familles des patients, plusieurs années après leur décès, limitant la nature et la précision des informations recueillies à l'historique professionnel sur la plateforme de Salindres (n=14) et à l'estimation de la durée de résidence dans la zone (n=12) ;
- 4) Un biais de surveillance, puisque le sujet des glioblastomes est un sujet de préoccupation des professionnels de santé de la zone d'étude depuis plusieurs années.

C. Interprétation des résultats et perspectives

L'analyse de cette situation de surincidence dans une zone très élargie du nord du Gard reste d'interprétation difficile, compte tenu de la faible plausibilité d'une exposition d'une très large population de cette partie du Gard à des facteurs de risque avérés comme les rayonnements ionisants, et de l'absence d'hypothèse forte sur le rôle d'autres facteurs de risque dans la survenue des glioblastomes. Au regard des résultats de cette étude, nous avons replacé l'analyse de cette situation dans le cadre plus large des questionnements autour de l'augmentation d'incidence constatée dans de nombreux pays et dont la dynamique dans le Gard, observée ici, n'apparaît pas différente, ainsi que des hypothèses qui peuvent l'expliquer (cf. infra).

En effet, entre 1990 et 2018, en France, le nombre annuel de nouveaux cas de glioblastomes histologiquement confirmés a été multiplié par quatre et plus pour les deux sexes et les taux d'incidences standardisés sur la population mondiale s'établissent en 2018 à 3,7 cas pour 100 000 personnes années chez l'homme et 2,3 chez la femme [1]. La variation annuelle du taux d'incidence est de + 3,6% entre 1990 et 2018, quel que soit l'âge, mais de façon bien plus marquée chez les hommes et les femmes de 80 ans [1]. À l'international, des variations géographiques de l'incidence sont observées selon les pays, dont les raisons sont multiples, parmi lesquelles figurent des différences de dispositifs de surveillance [12].

L'augmentation de l'incidence des glioblastomes n'est pas observée en France uniquement, mais aussi en Europe, en Amérique du Nord et en Australie [10, 12, 41-44]. En Australie, une augmentation annuelle moyenne de 2,5 % entre 2000 et 2008 a été observée [42]. Aux Pays-Bas, l'augmentation annuelle moyenne entre 1989 et 2010 était de 3,1 % [44]. Plus récemment, au Canada, une tendance à la hausse de 0,7 % entre 2010 et 2017 est notée [50]. Au Royaume-Uni, une augmentation annuelle moyenne de 5,2 % est observée de 1995 à 2004 et de 2,2 % de 2004 à 2015 et concerne l'ensemble des classes d'âge [10]. En Finlande celle-ci est de 0,8 % de 1990 à 2006 et de 1,9% de 2007 à 2016 [41]. Des chercheurs ont comparé les augmentations d'incidence dans trois pays pour une même population de référence entre 1995 et 2015 : celles-ci étaient respectivement de 26,4 %, 10,2 % et 110 % au Canada, États-Unis et Royaume-Uni, les écarts semblant liés à des pratiques de recueil de données différentes et évoluant au cours de la période [43]. La plupart des études et revues internationales mentionnées ci-dessus utilisent ou rapportent des données issues de registres de cancers en population générale [10, 12, 41, 43, 44, 50], sauf l'étude australienne dont les données n'incluent que les glioblastomes histologiquement confirmés [42].

De nombreuses hypothèses pouvant expliquer l'augmentation des taux d'incidence sont évoquées par les chercheurs : le vieillissement de la population [12], l'amélioration de l'imagerie, de l'accès à l'imagerie et la réalisation plus fréquente de biopsies et/ou d'exérèses chirurgicales [1, 10, 12, 41], ainsi que l'adaptation des pratiques neurochirurgicales chez les personnes âgées [1, 12, 13, 41].

Le rôle de l'évolution de la classification OMS des tumeurs du système nerveux central, de l'introduction de marqueurs moléculaires [43, 50] ainsi que des améliorations qu'elle a apportées, notamment en classant correctement des gliomes jusque-là classés « non spécifiques » en glioblastomes, semble largement accepté [1, 41, 43, 44]. L'amélioration de la formation sur le codage des cas et les évolutions réglementaires de la surveillance sont également évoquées comme contributeurs à l'augmentation d'incidence [43].

Néanmoins, certains auteurs affirment que cette augmentation pourrait également être attribuable à une augmentation du risque de cancer lui-même, par des modifications d'exposition aux facteurs de risque liés aux modes de vie ou environnementaux, dont les liens avec les tumeurs du système nerveux central restent pour le moment questionnés [10, 13, 14], tandis que d'autres études concluent à la prudence vis-à-vis de cette hypothèse [43].

Ainsi, l'augmentation homogène de l'incidence des glioblastomes confirmés histologiquement dans l'ensemble du département du Gard, dont le taux d'incidence et son augmentation annuelle

moyenne sur la période d'étude sont similaires à ceux décrits en France ou à l'international, et la constatation d'une situation de surincidence dans une zone très élargie du nord du Gard, s'inscrivent dans un cadre beaucoup plus global. Aussi, la question de santé publique ne semble pouvoir être réduite à la situation constatée localement dans le département du Gard.

Ce questionnement mériterait plutôt d'être étendu à la question de l'amélioration des connaissances des facteurs de risque pouvant expliquer les tendances à la hausse d'une pathologie pour laquelle il n'existe aucune solution thérapeutique prometteuse, dont le pronostic vital à court terme est ainsi très mauvais, et pour laquelle, à part les rayonnements ionisants, aucun facteur de risque n'est établi à ce jour, de façon certaine. Ce qui pourrait renvoyer à la question de la définition d'une stratégie et d'une politique de recherche pour y répondre.

Un certain nombre de succès de recherche sur ce sujet ont déjà permis des avancées très positives dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge des glioblastomes, succès dont les patients qui en sont atteints, en France, dans le Gard, bénéficient au fur et à mesure de leur mise en application par les cliniciens et les thérapeutes.

En effet, les progrès continus des techniques d'imagerie médicale permettent d'améliorer en permanence les délais de diagnostic et de prise en charge. Le développement puis l'introduction des techniques moléculaires par les anatomopathologistes dans les diagnostics des gliomes ont permis l'amélioration de la classification OMS et la définition de groupes diagnostiques plus homogènes quant au pronostic, mais aussi en matière de valeur prédictive à un traitement, apportant ainsi aux cliniciens des atouts considérables pour une prise en charge plus adaptée du patient. D'autres progrès, notamment l'adaptation des pratiques neurochirurgicales dans la prise en charge des personnes âgées, contribuent à la détection et au traitement plus précoces des glioblastomes dans ce groupe de population, et de nombreux efforts sont actuellement poursuivis, grâce aux essais cliniques pour identifier les traitements qui améliorent la survie et le confort des patients atteints de glioblastomes.

En outre, des initiatives visant à tenter de répondre aux questions et enjeux posés par l'augmentation de l'incidence des glioblastomes, sont proposées par de nombreux experts dans un certain nombre de pays. Le suivi de ces initiatives méritera une attention toute particulière de la part de la communauté scientifique et des autorités de santé.

Par exemple, vis-à-vis des incertitudes que font peser certains facteurs de risque potentiels dans le développement des gliomes, certains experts proposent une approche dite de gestion prudente, applicable lors d'une problématique où l'existence même d'un risque est peu probable, incluant une composante de veille scientifique et une composante de recherche. C'est le cas notamment de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), qui, vis-à-vis du rôle potentiel des radiofréquences, propose que soient mises en œuvre, entre autres mesures, une veille scientifique sur leurs effets possibles, la collaboration à des projets de recherche en lien avec l'étude des effets potentiels de l'exposition aux radiofréquences sur la santé, le maintien d'une expertise dans ce domaine au Québec ainsi qu'un réseau d'échange avec d'autres experts de cette spécialité [51].

Par ailleurs, les travaux de nombreux auteurs soulignent l'importance et le besoin de disposer de données solides pour étudier les tendances émergentes de l'incidence des glioblastomes et des autres tumeurs malignes du système nerveux central [10, 43, 52]. D'autres auteurs soulignent le besoin de documenter les facteurs susceptibles d'influencer et d'expliquer les tendances observées, comme au Royaume-Uni [10]. Enfin, certains évoquent le besoin de données fiables pour une meilleure compréhension du fardeau des glioblastomes et pour susciter l'intérêt des chercheurs, notamment dans le champ la recherche clinique [52].

En France, Santé publique France et l'Institut national du cancer doivent constituer en 2023 un comité d'expert consacré aux questionnements relatifs à l'augmentation de l'incidence des glioblastomes. L'objectif de ce comité d'experts est précisément de fournir une expertise permettant de dégager des pistes de recherche

épidémiologiques pour consolider la connaissance sur a) l'évolution de l'incidence des tumeurs, b) les facteurs de risque et c) l'évolution des pratiques diagnostiques [53]. Par ailleurs, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) poursuit les travaux de veille, d'actualisation scientifique et de développement de l'expertise sur les effets cancérigènes des radiofréquences [54].

Parmi tous ces travaux et initiatives, nous pensons que l'investigation menée par Santé publique France depuis le début des années 2010 dans le Gard et la publication des résultats dans trois rapports scientifiques successifs, ont également vocation à contribuer à l'effort d'enrichissement des connaissances autour des enjeux de santé publique que pose la question des glioblastomes.

V. CONCLUSIONS

Si cette investigation menée sur une très longue période de quinze années confirme une surincidence des glioblastomes dans la zone d'étude, elle ne peut conclure que celle-ci est liée à une exposition commune des cas à un facteur de risque avéré (rayonnements ionisants).

La méthode de balayage spatio-temporel, nouvellement appliquée, complémentaire aux méthodes employées au cours des deux premières études, met en évidence une zone de surincidence qui couvre un secteur plus important, élargi au secteur nord du département du Gard, bien au-delà du seul périmètre des communes de Salindres et Rousson. Néanmoins cette observation reste d'interprétation difficile, compte tenu de la faible plausibilité d'une exposition d'une très large population de cette partie du Gard à des facteurs de risque avérés comme les rayonnements ionisants, et de l'absence d'hypothèse forte sur le rôle d'autres facteurs de risque pouvant orienter l'investigation.

Enfin, l'étude descriptive met en évidence une tendance à l'augmentation de l'incidence de ces tumeurs cérébrales dans le département du Gard, homogène sur le plan géographique. Cette tendance à l'augmentation est également observée en France ainsi que dans de nombreux pays qui disposent d'un système de surveillance des glioblastomes.

Il est proposé de replacer la situation observée dans le département du Gard dans un cadre plus général d'amélioration des connaissances des facteurs de risque de cette pathologie, et des raisons qui pourraient expliquer les tendances à l'augmentation de l'incidence. De nombreux efforts sont ainsi déployés par la communauté scientifique internationale. C'est précisément l'objectif de la mise en place, prévue en 2023, par l'Institut national du cancer et Santé publique France, du Comité d'expert relatif à l'augmentation de l'incidence des glioblastomes, et de la poursuite des travaux de l'Anses sur les effets cancérogènes des radiofréquences.

Références bibliographiques

1. Defossez, G., et al., *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim*. 2019, Santé publique France: Saint-Maurice. p. 372 p.
2. Ostrom, Q.T., et al., *The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review*. Neuro Oncol, 2014. **16**(7): p. 896-913.
3. Ohgaki, H. and P. Kleihues, *The definition of primary and secondary glioblastoma*. Clin Cancer Res, 2013. **19**(4): p. 764-72.
4. Nobusawa, S., et al., *IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(19): p. 6002-7.
5. Cowppli-Bony, A., et al., *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Système nerveux central - Glioblastomes*. 2021, Inca: Boulogne-Billancourt. p. 10 p.
6. Fabbro-Peray, P., et al., *Association of patterns of care, prognostic factors, and use of radiotherapy-temozolomide therapy with survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a French national population-based study*. J Neurooncol, 2019. **142**(1): p. 91-101.
7. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019*. Neuro Oncol, 2022. **24**(Suppl 5): p. v1-v95.
8. Ostrom, Q.T., et al., *Epidemiology of gliomas*. Cancer Treat Res, 2015. **163**: p. 1-14.
9. Grochans, S., et al., *Epidemiology of Glioblastoma Multiforme-Literature Review*. Cancers (Basel), 2022. **14**(10).
10. Philips, A., et al., *Brain Tumours: Rise in Glioblastoma Multiforme Incidence in England 1995-2015 Suggests an Adverse Environmental or Lifestyle Factor*. J Environ Public Health, 2018. **2018**: p. 7910754.
11. Tamimi, A.F. and M. Juweid, *Epidemiology and Outcome of Glioblastoma*, in *Glioblastoma*, S. De Vleeschouwer, Editor. 2017, Codon Publications. Copyright: The Authors.: Brisbane (AU).
12. Baldi, I., et al., *Epidemiology of glioblastoma*. Neurochirurgie, 2010. **56**(6): p. 433-440.
13. Pouchieu, C., et al., *Descriptive epidemiology and risk factors of primary central nervous system tumors: Current knowledge*. Rev Neurol (Paris), 2016. **172**(1): p. 46-55.
14. Inserm, *Pesticides et effets sur la santé : Nouvelles données*, in *Collection Expertise collective*. Montrouge: EDP Sciences. 2021.
15. Ostrom, Q.T., et al., *Risk factors for childhood and adult primary brain tumors*. Neuro Oncol, 2019. **21**(11): p. 1357-1375.
16. Baldi, I., et al., *Occupational exposure to pesticides and central nervous system tumors: results from the CERENAT case-control study*. Cancer Causes Control, 2021. **32**(7): p. 773-782.
17. Carles, C., et al., *Residential proximity to power lines and risk of brain tumor in the general population*. Environ Res, 2020. **185**: p. 109473.
18. Coureau, G., et al., *Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study*. Occup Environ Med, 2014. **71**(7): p. 514-22.
19. Rousseau, C., et al., *Signalement d'agrégats spatio-temporels de glioblastomes et d'hypothyroïdies dans les communes de Salindres et Rousson (Gard)*. 2018, Santé publique France: Saint-Maurice. p. 35 p.

20. Bondy, M.L., et al., *Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium*. Cancer, 2008. **113**(7 Suppl): p. 1953-68.
21. Coutelle, C., [*Morphology and classification of brain tumors induced by methylnitrosourea in rabbits (author's transl)*]. Zentralbl Allg Pathol, 1979. **123**(5): p. 522-38.
22. Shibutani, M., et al., *An experimental model for anaplastic astrocytomas and glioblastoma using adult F344 rats and N-methyl-N-nitrosourea*. Acta Pathol Jpn, 1993. **43**(9): p. 464-74.
23. Hauptmann, M., et al., *Brain cancer after radiation exposure from CT examinations of children and young adults: results from the EPI-CT cohort study*. Lancet Oncol, 2023. **24**(1): p. 45-53.
24. Elsamadicy, A.A., et al., *Radiation-induced malignant gliomas: a current review*. World Neurosurg, 2015. **83**(4): p. 530-42.
25. Daniau, C., V. Wagner, and F. Kermarec, *Santé et qualité de vie des personnes riveraines du site industriel de Salindres, Gard, France : Rapport d'étude*. 2018, Santé publique France: Saint-Maurice. p. 123 p.
26. Rivière, S., O. Catelinois, and D. Mouly, *Suspicion d'excès de cas de glioblastomes dans les communes gardoises de Salindres et Rousson : mise à jour des données de surveillance et premières investigations de l'environnement. Rapport d'étape*. 2020, Santé publique France: Saint-Maurice. p. 10 p.
27. Binder Foucard, F., et al., *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides*. 2013, Institut de veille sanitaire: Saint-Maurice. p. 122 p.
28. International agency for research on cancer, *List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans*. 2018. **Volumes 1 to 123**.
29. INRS, *Les maladies professionnelles, tableau 86 du régime général*.
30. IRSN. *Mesures radiologiques dans l'environnement de la plateforme industrielle de salindres (30)*. 2020; 36]. Available from: <https://www.gard.gouv.fr/content/download/41621/284353/file/Rapport%20IRSN%202020-00860%20-%20Salindres%20et%20Rousson-1.pdf>.
31. Germonneau, P., H. Tillaut, and E. Gomes Do Esperito Santo, *Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. Edition 1.2*. 2005: p. 78 p.
32. Santé publique France, *Guide méthodologique pour l'évaluation des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses*. 2023, Saint-Maurice : Santé publique France. p. 93.
33. Ng, S., et al., *An epidemiology report for primary central nervous system tumors in adolescents and young adults: a nationwide population-based study in France, 2008-2013*. Neuro Oncol, 2020. **22**(6): p. 851-863.
34. Darlix, A., et al., *Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study*. J Neurooncol, 2017. **131**(3): p. 525-546.
35. Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologiques, *Thésaurus de la classification ADICAP*. 2009; Available from: <https://esante.gouv.fr/media/2591>.
36. WHO. *International classification of diseases for oncology (ICD-O) – 3rd edition, 2nd revision*. 2016; WHO Library Cataloguing-in-Publication Data:[Available from: https://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=100&Itemid=577.
37. Frappaz, D., et al., [*Recommendations for the organ donation from patients with brain or medullary primitive tumors on behalf of the Association of the Neuro-oncologists of French*

Expression (ANOCEF) and the Club of Neuro-oncology of the French Society of Neurosurgery]. Bull Cancer, 2017. 104(9): p. 771-788.

38. WHO. *International classification of diseases for oncology (ICD-O) – 3rd edition, 1st revision*. 2013; Third edition:[Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96612/9789241548496_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
39. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathol, 2016. **131**(6): p. 803-20.
40. Brouland, J.P. and A.F. Hottinger, *[Revised WHO classification 2016 of gliomas : what's new ?]*. Rev Med Suisse, 2017. **13**(579): p. 1805-1809.
41. Natukka, T., et al., *Incidence trends of adult malignant brain tumors in Finland, 1990-2016*. Acta Oncol, 2019. **58**(7): p. 990-996.
42. Dobes, M., et al., *Increasing incidence of glioblastoma multiforme and meningioma, and decreasing incidence of Schwannoma (2000-2008): Findings of a multicenter Australian study*. Surg Neurol Int, 2011. **2**: p. 176.
43. Davis, F.G., et al., *Glioblastoma incidence rate trends in Canada and the United States compared with England, 1995-2015*. Neuro Oncol, 2020. **22**(2): p. 301-302.
44. Ho, V.K., et al., *Changing incidence and improved survival of gliomas*. Eur J Cancer, 2014. **50**(13): p. 2309-18.
45. Kulldorff, M., *A spatial scan statistic*. Communications in Statistics - Theory and Methods, 1997. **26**(6): p. 1481-1496.
46. Kulldorff, M., et al., *Multivariate scan statistics for disease surveillance*. Stat Med, 2007. **26**(8): p. 1824-33.
47. Kulldorff M, I.M.S.I. *SaTScan : Software for the spatial, temporal and space-time statistics*. [cited 2023 08/06/2023]; Available from: <https://www.satscan.org/>.
48. Bauchet, L., et al., *French national histological brain tumor registry*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(15_suppl): p. e13051-e13051.
49. Baldi, I., et al., *Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007*. Neuro Oncol, 2011. **13**(12): p. 1370-8.
50. Walker EV, Z.D., Yuan Y, Yasmin F, Shaw A, Davis FG., *Registre canadien des tumeurs cérébrales (RCTC) : Rapport d'incidence (2013-2017) et de mortalité (2014-2018)*, in *Registre canadien des tumeurs cérébrales (RCTC)*. 2021.
51. Gautier M, G.D., *Evaluation des effets sur la santé des champs électromagnétiques dans le domaine des radiofréquences*. 2016, Québec : Institut national de santé publique du Québec.
52. Barnholtz-Sloan, J.S., *Brain and central nervous system tumor statistics: access to accurate data for all countries is critical!* Neuro Oncol, 2019. **21**(3): p. 291-292.
53. France, S.p. *Appel à candidatures d'experts pour le comité d'experts relatif à l'évolution de l'incidence des glioblastomes*. 2023 [cited 2023 26/05/2023]; Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/appel-a-candidatures-d-experts-pour-le-comite-d-experts-relatif-a-l-evolution-de-l-incidence-des-glioblastomes>.
54. Anses, *Les Cahiers de la Recherche No 20 - Santé, Environnement, Travail*. Novembre 2022.

Annexe 1 : Nombre de glioblastomes, astrocytomes anaplasiques et oligoastrocytomes anaplasiques selon les périodes, Gard

	Codes ADICAP	Période 2006-2010	Période 2011-2015	Période 2016-2020
		N	N	N
Glioblastomes	N7X0, N7X2, N7X4	130	174	207
Oligoastrocytomes anaplasiques et astrocytomes anaplasiques	N7V3, N7T6	24	18	29
Total		154	192	236

Source : RnhTPSNC, exploitation : Santé publique France

Annexe 2 : Correspondance entre la codification internationale (ICD-O/SNOMED de 2007) et la codification française (Adicap) précisant l'intitulé de chaque entité histologique, d'après le Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central ICD-O SNOMED* ADICAP**

	ICD-O SNOME D	ADIC AP		ICD-O SNOMED	ADICA P
Tumors of neuroepithelial tissue			Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)	9540/3	N7A0
Glioma, NOS	9380/3	N7R0	Epithelioid MPNST	9540/3	N7A3
Astrocytic tumors			MPNST with mesenchymal differentiation	9540/3	N7H0
Astrocytoma, NOS	9400/3	N7S0	Melanotic MPNST	9540/3	N7A5
Pilocytic astrocytoma	9421/1	N0S8	MPNST with glandular differentiation	9540/3	N7A6
Pilomyxoïd astrocytoma	9425/3	N4S8	Tumors of meningeothelial cells		
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	N0T2	Meningioma, NOS	9530/0	N0J0
Subependymal giant cell astrocytoma (Bourneville)	9384/1	N0T3	Meningothelial meningioma	9531/0	N0K2
Pleomorphic xantho-astrocytoma	9424/3	N7S9	Fibrous (fibroblastic) meningioma	9532/0	N0J4
Fibrillary astrocytoma	9420/3	N7S2	Transitional (mixed) meningioma	9537/0	N0K4
Gemistocytic astrocytoma	9411/3	N7S4	Psammomatous meningioma	9533/0	N0K8
Protoplasmic astrocytoma	9410/3	N7S6	Angiomatous meningioma	9534/0	N0J2
Anaplastic astrocytoma	9401/3	N7T6	Rare variety meningioma, NOS	9530/0	N0K9
Glioblastoma	9440/3	N7X0	Microcystic meningioma	9530/0	N0K9
Glioblastoma oligodendroglial component	9440/3	N7X0	Secretory meningioma	9530/0	N0K9
Giant cell glioblastoma	9441/3	N7X2	Lymphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0	N0K9
Gliosarcoma	9442/3	N7X4	Clear cell meningioma	9538/1	N0K9
Gliomatosis cerebri	9381/3	N7R9	Chordoid meningioma	9538/1	N0K9
Oligodendroglial tumors			Rhabdoid meningioma	9538/3	N0K9
Oligodendroglioma	9450/3	N7V0	Metaplastic meningioma	9530/0	N0K3
Anaplastic oligodendroglioma	9451/3	N7V4	Atypical meningioma	9539/1	N4J0
Oligoastrocytic tumors			Papillary meningioma	9538/3	N7K6
Oligoastrocytic tumors, NOS	9382/3	N7R4	Anaplastic meningioma	9530/3	N7J0
Oligoastrocytoma	9382/3	N7V2	Meningiomatosis	9530/1	N4J9
Anaplastic oligoastrocytoma	9382/3	N7V3	Mesenchymal tumors		
Ependymal tumors			Benign mesenchymal tumor, NOS		X0H0
Subependymoma	9383/1	N0W6	Lipoma	8850/0	L0L0
Myxopapillary ependymoma	9394/1	N7W2	Angiolipoma	8861/0	L0P1
Ependymoma, NOS	9391/3	N7W0	Hibernoma	8880/0	L0M4
Cellular ependymoma	9391/3	N7W1	Liposarcoma	8850/3	L7L0
Papillary ependymoma 9393/3	9393/3	N7W4	Solitary fibrous tumor	8815/0	F0A1
Clear cell ependymoma	9391/3	N7W5	Fibrosarcoma	8810/3	F7A0
Ependymoma, anaplastic	9392/3	N7W8	Histiocytome fibreux malin	8830/3	F7M0

Tanicytic ependymoma	9391/3	N7W6	Leiomyoma	8890/0	L0A0
Choroid plexus tumors			Leiomyosarcoma	8890/3	L7A0
Choroid plexus papilloma	9390/0	N0Z0	Rhabdomyoma	8900/0	R0C0
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1	N4Z0	Rhabdomyosarcoma	8900/3	R7C0
Choroid plexus carcinoma	9390/3	N7Z0	Chondroma	9220/0	C0A0
Other neuroepithelial tumors			Chondrosarcoma	9220/3	C7A0
Astroblastoma	9430/3	N7T4	Osteoma	9180/3	Q0A0
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	N4V0	Osteosarcoma	9180/3	Q7A0
Angiocentric glioma	9431/1	N0V0	Osteochondroma	9210/0	C 0G0
Esthesioneuroblastoma	9522/3	B7F2	Hemangioma	9120/0	V0A0
Neuronal and mixed neuronal-glial tumors			Epithelioid hemangioendothelioma	9133/1	V7N0
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	9493/0	N0L2	Haemangiopericytoma benign (Uncertain malignancy haemangiopericytoma)	9150/1	V0K0 (V4K0)
Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioma	9412/1	N0N0	Infantile haemangiopericytoma		V0K1
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	9413/0	N0N2	Anaplastic haemangiopericytoma	9150/3	V7K0
Gangliocytoma	9492/0	N0L0	Angiosarcoma	9120/3	V7A0
Ganglioglioma	9505/1	N7N0	Kaposi sarcoma	9140/3	V7R0
Anaplastic ganglioglioma	9505/3	N7N1	Ewing's sarcoma – PNET	9364/3	X7L0
Central neurocytoma	9506/1	N4L0	Primary melanocytic lesions		
Extraventricular neurocytoma	9506/1	N4L2	Diffuse melanocytoma	8728/0	M0D0
Cerebellar liponeurocytoma	9506/1	N4L4	Melanocytoma	8728/1	M0A0
Papillary glioneuronal tumor	9509/1	N4L6	Malignant melanoma	8720/3	M7A0
Rosette-forming glioneuronal tumor the fourth ventricle	9509/1	(0009)	Meningeal melanomatosis	8728/3	M7A2
Paraganglioma	8680/1	P0A0	Other neoplasms related to the meninges		
Paraganglioma malignant	8680/3	P7A0	Haemangioblastoma	9161/1	V0G0
Tumor of the pineal region			Lymphomas and haematopoietic neoplasms		
Pinealoma, NOS	9360/1	P7P0	Malignant lymphoma	9590/3	K7G0/ J7Z0
Pineocytoma	9361/1	P7P2	Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	9680/3	K7G7/ J7G1
Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation	9362/3	P7P6	Plasmacytoma, NOS	9731/3	J7D8
Pineoblastoma	9362/3	P7P4	Granulocytic sarcoma	9930/3	H7D1
Papillary tumor of the pineal region	9395/3	P7P8	Germ cell tumors		
Embryonal tumors			Germinoma	9064/3	G7K0
Medulloblastoma, NOS	9470/3	N7P0	Embryonal carcinoma	9070/3	G7H5
Desmoplastic medulloblastoma	9471/3	N7P2	Yolk sac tumor	9071/3	G7H6
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3	N7P4	Choriocarcinoma	9100/3	T7C0
Anaplastic medulloblastoma	9474/3	N7P6	Teratoma, NOS	9080/1	D0V0
Large cell medulloblastoma	9474/3	N7P8	Teratoma, benign	9080/0	G0G0
CNS primitive neuroectodermal tumor	9473/3	N7M2	Immature germ cell tumors, NOS	9080/3	G7H0
CNS neuroblastoma	9500/3	N7M0	Immature Teratoma	9080/3	G7H1
CNS ganglioneuroblastoma	9490/3	N7M1	Teratoma with malignant transformation	9084/3	G7G0
Medulloepithélioma	9501/3	N7Q0	Mixed germ cell tumor	9085/3	T7H0
Ependymoblastoma	9392/3	N7X8			

Atypical teratoid/rhabdoid tumor	9508/3	X7R8	Immature teratoma and seminoma	9080/3	G7M6
Tumors of the cranial and paraspinal nerves			Malignant germ cell tumors, NOS	9064/3	G7A0
Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	9560/0	N0A0	Tumors of the sellar region		
Schwannoma – neurinoma (Antoni type A)	9560/0	N0A2	Craniopharyngioma	9350/1	D0N2
Schwannoma – neurinoma (Antoni type B)	9560/0	N0A4	Adamantinous craniopharyngioma	9351/1	D0N3
Schwannoma (Neurofibromatosis type 1)	9560/0	N0B0	Papillary craniopharyngioma	9352/1	D0N5
Cellular schwannoma	9560/0	N4A0	Granular cell tumor	9582/0	N0A8N0A8
Plexiform schwannoma	9560/0	N0A6	Pituicytoma	9432/1	D0N1
Mélanotic schwannoma	9560/0	N0C4	Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis	8291/0	A0L3
Neurofibroma	9540/0	N0C0	Miscellaneous		
Plexiform neurofibroma	9550/0	N0C1	Chordoma	9370/3	D4N4
Granular cells neurofibroma	9540/0	N0C8	Unclassifiable tumor malignancy uncertain	8000/1	X4T0
Neurofibroma (Neurofibromatosis type 1)	9540/0	N0D0	Malignant tumor uncategorized	8000/3	X7T0
Neurofibrosarcoma, NOS	9540/3	N7C0	Suspicion (non-contributory histology)	8000/1	(Z0Z0)
Perineurioma	9571/0	N0G0	Unclassifiable	8000/1	(Z9Z0)
Intra neural perineurioma	9571/0	N0G4	Not obvious diagnosis		160
Malignant perineurioma	9571/3	N7G0			

* Le Code international ICD-O/SNOMED précise le comportement : /0 bénin, /1 intermédiaire ou à malignité variable, /3 malin ; la codification française Adicap ne précise pas ici le comportement tumoral. Les tumeurs hypophysaires ne sont pas prises en compte. Pour les lymphomes primitifs du système nerveux central, seuls les principaux types sont notés dans le tableau.

** Les codes Adicap entre parenthèses correspondent à une codification propre au RnhTPSNC pour permettre une correspondance entre les codes internationaux et français. Document adapté du tableau de correspondance du RnhTPSNC, adapté d'après la publication de Frappaz *et al.* Bulletin du Cancer 2017; 104: 771–788 [37].

Annexe 3 : Paramétrage du logiciel SaTScan® utilisé pour la recherche de regroupement spatio-temporel de cas de glioblastomes dans le Gard

- Onglet « Input » :
 - Case File : Nombre de cas de glioblastome par commune, âge et sexe
 - Display SaTScan Variables For : Discrete Poisson model
 - Co-variable 1 : Sexe
 - Co-variable 2 : Age au diagnostic
 - Population File : Population par commune, âge et sexe
 - Coordinates File : Coordonnées géographique des centroïdes des communes du Gard
 - Coordinates : Lat/Long
 - Time Precision : Année
 - Study period :
 - Start Date : 2006/01/01
 - End Date : 2020/12/31

- Onglet « Analysis » :
 - Type d'analyse :
 - Spatial Variation in Temporal Trends : analyse spatiale des variations de la tendance temporelle de l'incidence des glioblastomes.
 - Space-Time : analyse spatio-temporelle de la répartition de l'incidence des cas de glioblastomes à l'échelle de la commune.
 - Probability model : Poisson
 - Scan for area : High rates
 - Time agregation (pour analyse spatio-temporelle) : 3 years
 - Advanced :
 - Spatial window : 50 % of the pop at risk
 - Temporal window (pour analyse spatio-temporelle) : 50% of the study period et minimum temporal cluster size de 3 ans
 - Include purely spatial cluster : OUI
 - Cluster Restrictions : minimum number case : 5
 - Space and time adjustments : log linear with automaticaly calculated trend
 - Inference : Standard Monte Carlo et 999 replications
 - Border analyse : NON
 - Power evaluation : NON