

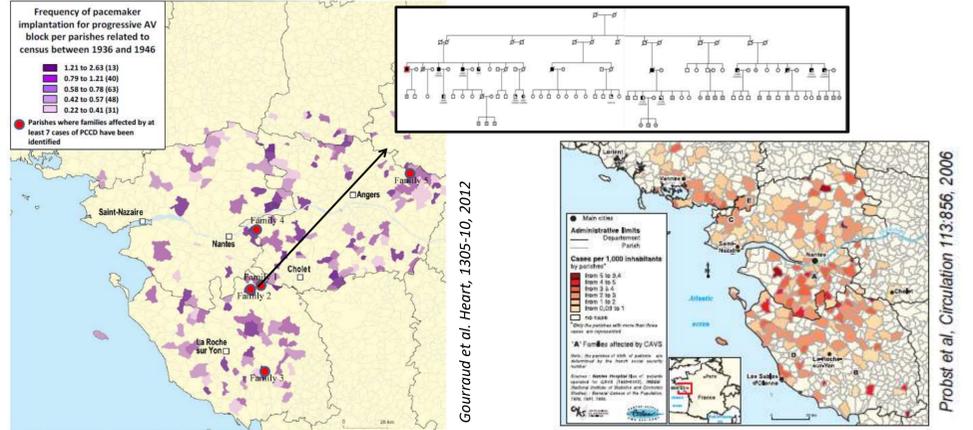
M. Karakachoff^a, S. Delacour-Billon^b, D. Drui^c, B. Lucas-Pouliquen^d, M. Pichelin^a, B. Cariou^{a,c}, C. Dina^a, F. Molinié^b

^a l'institut du thorax, INSERM, CNRS, UNIV Nantes, CHU Nantes, Nantes, FRANCE ; ^b Registre des tumeurs de Loire-Atlantique-Vendée, Nantes, FRANCE ; ^c Clinique d'Endocrinologie, l'institut du thorax, CHU Nantes, Nantes, FRANCE ; ^d Service d'Endocrinologie, CHD La Roche sur Yon, La Roche Sur Yon, France

Contexte/objectifs

La recherche de zones à forte concentration d'une pathologie permet d'émettre des hypothèses sur les facteurs de risque environnementaux ou génétiques. En génétique, l'hypothèse du rôle fondamental des variants rares dans la détermination de l'hérédité a émergé ces dernières années. Une partie de ces variants rares auraient un effet pathogène fort et seraient d'origine récente. La recherche de variants rares passe par l'étude de populations démographiquement homogènes et historiquement stables, où ces variants rares, apparus récemment, peuvent se présenter avec une fréquence élevée.

Dans ce contexte, l'ouest de la France constitue un bassin de grand intérêt dans lequel la recherche de zone de forte concentration de patients a permis l'identification d'une agrégation familiale de deux pathologies cardiologiques (figures à droite). Le recrutement des malades autour des zones à forte concentration d'une pathologie pourrait aider dans la recherche des variants rares lors des études d'association génétique. L'objectif principal de ce travail était d'étudier la distribution spatiale des patients porteurs d'un cancer différencié de la thyroïde (CT) en Loire-Atlantique et en Vendée afin d'identifier des agrégats spatiaux de concentration de la pathologie.



Répartition des taux d'individus implantés d'un pacemaker à l'Hôpital de Nantes par lieu de naissance. Des études familiales réalisées dans les communes avec les taux les plus élevés a permis d'identifier cinq grandes familles avec un BAV (bloques auriculoventriculaires) (Gourraud, 2012). Une étude similaire a permis de démontrer une agrégation familiale de la pathologie RAC (rétrécissement aortique calcifié) (Probst, 2006).

Données/Méthodes

Définition des cas

Sujets enregistrés par le registre des tumeurs de Loire-Atlantique-Vendée, avec un diagnostic de CT entre 1998 et 2012. Nous avons exclu les CT médullaires.

- 3 325 individus résident dans la zone étudiée
- 78% femmes; âge moyen 52 ans
- Le type histologique et la taille des tumeurs sont considérés dans certaines analyses

Distribution des CT par type histologique

CT par type histologique	n	%
papillaire	3033	87,2
folliculaire	203	5,8
anaplasique	40	1,2
médullaire	155	4,0
non spécifique	49	1,4
TOT	3480	

Indicateur utilisé

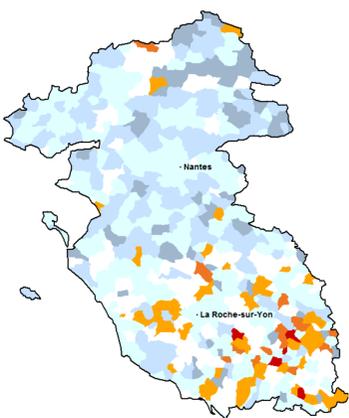
- Ratio standardisé d'incidence (SIR) par commune de résidence
- calculé par rapport au taux d'incidence moyen des deux départements
 - Standardisation indirecte

Analyses spatiales : scan test de Kulldorff

- Utilisés pour localiser les régions où le risque observé est plus élevé que celui attendu (cluster ou agrégats territoriaux)
- Tests basés sur l'analyse de petites portions territoriales de la région (« fenêtres »)
- Comparaison du risque dans la fenêtre avec le risque à l'extérieur de la fenêtre

Principaux résultats

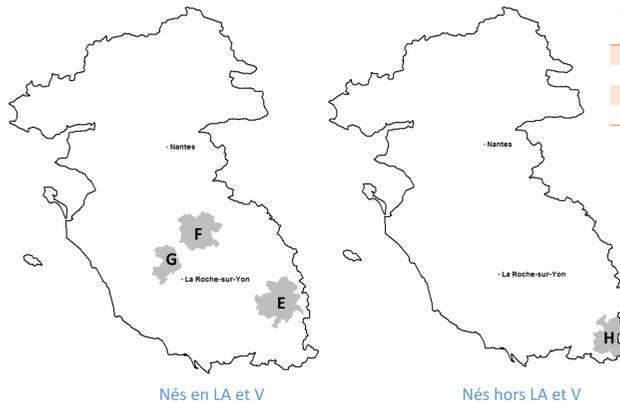
1 CT en Loire-Atlantique et Vendée



Cluster	Commune centrale	Nb de communes/cluster	Rayon (km)	p-value	OBS	ATT	OBS/ATT
A	Cezais	20	10	7.34E-07	69	29.6	2.3
B	Bellevie-sur-Vie	5	7.4	4.36E-03	59	30.6	1.9
C	Liez	16	10.9	2.40E-02	51	26.7	1.9
D	Les Clouzeaux	6	7.5	4.00E-02	51	27.3	1.9

La variation des SIR au niveau territorial indique un excès de cas de CT qui se concentre surtout en Vendée et plus particulièrement en sud-Vendée (fig.1 à gauche). Cette répartition est confirmée par la représentation spatiale des agrégats significatifs (fig.1 à droite) : le cluster A est le cluster le plus significatif, avec 69 cas observés de CT et un risque de cancers deux fois plus élevé que dans le reste de la zone géographique étudiée (SIR=2.3).

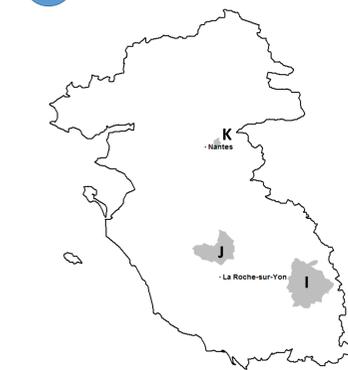
2 CT nés en Loire-Atlantique ou Vendée



Nom du cluster	Commune centrale	Nb de communes/cluster	Rayon (km)	p-value	OBS	ATT	OBS/ATT
E	Cezais	20	10	5.69E-08	51	17.1	2.98
F	Les Brouzils	10	7.9	1.19E-05	49	19.04	2.57
G	La Génétozue	4	5.2	3.69E-03	39	16.89	2.31
H	Nieul-sur-l'Autise	11	9.3	6.22E-03	27	9.82	2.75

Afin d'analyser une population plus homogène, nous avons classé les patients avec un CT selon deux catégories : nés en Loire-Atlantique ou Vendée (1915 individus) et nés en dehors (1389 individus). Les clusters issus de ces deux nouvelles analyses montrent une situation complémentaire entre les individus nés dans la zone concernée et le reste des individus, par rapport aux premiers résultats. Les 3 clusters des patients nés en Loire-Atlantique et Vendée (clusters E, F, G) pourraient conforter l'hypothèse d'un effet génétique (individus originaires de la zone géographique étudiée) ou environnemental local.

3 CT micro-papillaires (<=10mm)



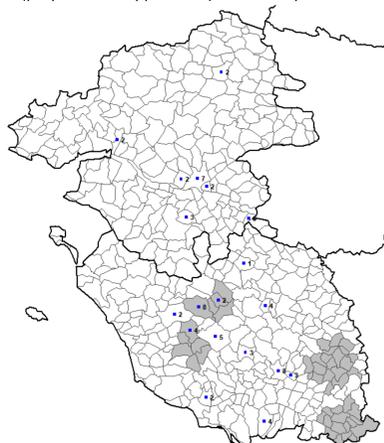
Cluster	Commune centrale	Nb de communes/cluster	Rayon (km)	p-value	OBS	ATT	OBS/ATT
I	Mouilleron-en-Pareds	20	10.8	0.0000312	43	16.09	2.67
J	Bellevie-sur-Vie	5	7.4	0.00224	37	15.26	2.42
K	Sainte-Luce-sur-Loire	1	0	0.029	28	11.49	2.44

Cette analyse repose sur l'hypothèse que parmi les cancers papillaires de la thyroïde (la catégorie la plus nombreuse et celle avec un meilleur pronostic), on peut distinguer deux groupes de tumeurs en fonction de la taille (<=10 mm et >10 mm). Pour les carcinomes papillaires de 10 mm et moins, les résultats du scan test mettent en évidence 2 des 4 clusters identifiés dans les analyses initiales sur l'ensemble des CT (clusters I et J). Pour les carcinomes papillaires de plus de 10 mm, le scan test n'a pas permis d'isoler significativement d'agrégat.

Conclusions et perspectives

L'analyse spatiale ne nous a pas permis de conclure formellement quant à l'existence d'une zone géographique qui pourrait constituer une zone intéressante pour la continuation des études génétiques d'approche familiale. En raison d'un risque de sur-diagnostic de lésion indolente, il ne paraît pas pertinent éthiquement de réaliser une recherche systématique de CT dans les zones de cluster identifiées pour les CT de moins de 10mm. Les agrégats situés au nord-ouest de La Roche-sur-Yon pourraient représenter, tout de même, une aire propice à la recherche d'éventuelles formes familiales de cancer de la thyroïde.

Représentation spatiale des agrégats précédemment identifiés et projection des cas familiaux (points bleus) et du nb total d'individus atteints (propositus et apparentés). Résultats préliminaires.



Une collaboration avec les services d'endocrinologie des Hôpitaux de Nantes et de La Roche sur Yon pour la poursuite d'une étude sur les différentes formes de CT et la recherche d'éventuels facteurs de prédisposition génétique a été proposée. Une recherche d'antécédents familiaux chez les patients est réalisée au cours des consultations sur tous les sites cliniques d'endocrinologie. La phase préliminaire a permis d'identifier 31 patients présentant un CT de forme familiale potentiellement incluables pour la recherche des facteurs de prédisposition génétique. Le fait qu'une partie de ces patients ait comme lieu d'origine les communes situées dans deux des clusters identifiés (fig. à gauche) conforte à la fois la décision de poursuivre les études par l'approche familiale mais aussi le choix d'utiliser l'approche spatiale comme une des clés de recrutement de patients.

Bibliographie

- Kulldorff M. A spatial scan statistic. Communications in Statistics: Theory and Methods, 1997; 26:1481-1496.
- Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. Thyroid. 2011. Feb;21(2):125-34.
- Colonna M, Guizard A-V, Uhry Z, Delafosse P, De Maria F, Schvartz C, et al. Analyse descriptive de l'incidence du cancer de la thyroïde à partir des données des registres des cancers sur la période 1982-2012 en France. Bull Epidemiol Hebd. 2016;(11-12):206-13.
- Karakachoff, M. et al. Fine-scale human genetic structure in Western France. Eur. J. Hum. Genet. EJHG 23, 831-836 (2015).

contact: matilde.karakachoff@univ-nantes.fr