

Abréviations

Circ Centre international de recherche sur le cancer

OMS Organisation mondiale de la santé

US EPA United States Environment Protection Agency

ERU Excès de risque unitaire

DOM-TOM Départements d'outre mer et Territoires d'outre mer

InVS Institut de veille sanitaire

ALD Arrêt de longue maladie

PMSI Programme de médicalisation des systèmes d'information des établissements de santé

CIMO2 Classification internationale des maladies pour l'oncologie N°2

SNC Système nerveux central

LMNH Lymphome malin non hodgkinien

SV40 Simian virus N°40

EBV Ebstein Barr Virus

PCB biphényles polychlorés

TCDD 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-para-dioxine

UVB rayonnement ultra-violets B

UVC rayonnement ultra-violets C

HIV1=VIH1 virus de l'immuno déficience humaine 1

HTLV1 Human T lymphocyte Virus 1

ELF Extremely Low Frequency

POP Polluants Organiques Persistants

OR Odd Ratio

RGO Reflux gastro-oesophagien

1. Introduction

1.1. Cancer et environnement : problématique et difficultés

Les liens entre cancer et environnement constituent une importante préoccupation sociale et de santé publique. Ce sujet est régulièrement mis en lumière par les médias ou à l'occasion de crises sanitaires locales provoquées par la suspicion d'agrégats de cas spatio-temporels ou clusters au voisinage de sites anciennement ou actuellement pollués, ou encore d'installations technologiques nouvelles (antennes relais pour la téléphonie mobile).

Précisons tout d'abord que le terme environnement est ici utilisé dans son acception large, recouvrant l'ensemble des agents physiques, chimiques ou biologiques extérieurs à l'individu ou exogènes. Une acception beaucoup plus restrictive, souvent sujette à mauvaise interprétation ou polémique, consiste à confondre environnement et pollution. Il existe aussi bien des agents potentiellement cancérigènes dans l'environnement naturel (radon, UV, affleurements d'amiante, arsenic etc.) que dans l'environnement créé par les activités humaines (produits de consommation, pollutions industrielles et agricoles, transports, habitat, milieu professionnel, loisirs, santé etc.).

La préoccupation actuelle s'explique par le rapprochement de constats sanitaires et environnementaux.

Constats sanitaires

- Augmentation globale estimée de l'incidence des cancers en France de 63 % durant la période 1978-2000, cette augmentation étant en réalité de 35 % si l'on prend en compte la part liée à l'augmentation et au vieillissement de la population (1). Cette tendance est comparable à celle observée dans d'autres pays développés (2-4).
- Méconnaissance des facteurs de risque pour un certain nombre de localisations cancéreuses dont l'incidence continue de croître et qui ne sont pas ou peu liées aux facteurs de risque connus (tabagisme, alcoolisme, nutrition, obésité, virus) : par exemple lymphomes non hodgkiniens (5), tumeurs cérébrales (6;7), cancer du testicule (8), cancer du pancréas (9).
- Méconnaissance des facteurs de risque des cancers de l'enfant et de l'adolescent, qui sont des maladies rares et représentent 0,5 % de l'ensemble des cas de cancer. Mais leur incidence semble avoir augmenté durant les dernières décennies dans les pays développés et notamment en Europe (10), même si ces augmentations ne sont pas observées en France chez les enfants, probablement du fait du caractère récent de l'enregistrement des données (11;12).

Constats environnementaux

- A l'échelle planétaire, modifications environnementales considérables liées aux activités humaines depuis l'ère industrielle, modifications qui se poursuivent et s'accroissent depuis 1945 en provoquant un début de changement climatique.
- Aux échelles locale et régionale, modifications environnementales liées à la proximité d'installations polluantes fixes ou de sources mobiles.
- A l'échelle individuelle, modification des expositions du fait de l'évolution des modes de vie et de la multitude de nouveaux produits issus du progrès technique, des échanges internationaux et de la consommation de masse. Il faut également souligner la persistance et l'évolution des expositions professionnelles qui pèsent de façon prépondérante sur l'exposition individuelle dans de nombreux secteurs du travail.

La juxtaposition de ces constats sanitaires et environnementaux alimente la crainte de risques émergents non identifiés qui, à la différence des risques connus dépendant du comportement, seraient subis et non choisis par les individus.

1.2. Limites des méthodes et des connaissances scientifiques

Les connaissances actuelles sur les mécanismes de la cancérogenèse établissent que le processus pathologique résulte d'une cascade d'événements cellulaires déclenchés par des altérations génétiques (mutations d'un ou de plusieurs gènes) (13). Certaines de ces altérations

sont d'origine héréditaire mais la majorité d'entre elles semblent liées à des interactions avec l'environnement physique, chimique ou biologique, et ceci de façon contrastée suivant les localisations cancéreuses (14;15).

Ces altérations peuvent atteindre aussi bien des gènes de croissance (proto-oncogènes) que des gènes antiprolifératifs (anti-oncogènes) ou encore des gènes qui contrôlent la mort cellulaire ou apoptose. Les altérations génétiques à l'origine des anomalies cellulaires qui donnent naissance au clone de cellules cancéreuses «initiées» (phase d'initiation) peuvent être directement induites par des agents environnementaux : on parle d'un mécanisme d'action génotoxique.

Dans la plupart des cas, plusieurs altérations génétiques sont nécessaires pour aboutir à un cancer et il n'existe pas un seul facteur environnemental en cause, même si un facteur principal peut être identifié (ex : amiante et mésothéliome, tabac et cancer du poumon). On sait aussi que plusieurs types de facteurs peuvent se potentialiser : exemple de l'aflatoxine et du virus de l'hépatite B pour le cancer du foie (13).

Après la phase d'initiation, qui est réversible, par divers mécanismes (ex : réparation de l'ADN), la seconde étape de la cancérogenèse est la phase de prolifération du clone cellulaire anormal. Des agents environnementaux peuvent favoriser celle-ci par un mécanisme dit épigénétique, c'est-à-dire par des modifications qui n'altèrent pas la structure des gènes. De nombreux agents cancérogènes dits complets agissent à la fois par un mécanisme génotoxique et épigénétique.

La dernière phase de la cancérogenèse est la phase de progression, elle est moins bien connue.

Face à ce processus pathologique, l'équipement enzymatique propre à l'individu, mais aussi son état immunitaire ou hormonal interviennent pour contrer ou réparer les événements cellulaires délétères. Parfois au contraire, les réactions individuelles de métabolisation des xénobiotiques peuvent transformer un agent exogène *a priori* inoffensif en redoutable sous-produit cancérogène dans l'organisme.

Ces réactions personnelles aux expositions environnementales définissent la susceptibilité individuelle, qui est aujourd'hui mieux connue et étudiée, notamment au travers des polymorphismes de gènes impliqués dans les mécanismes d'élimination ou de détoxification comme les cytochromes P450.

Si la majorité des cancers survient au-delà de 65 ans, cette pathologie n'est plus considérée comme une maladie physiologiquement liée au vieillissement. Pour certains sites, la croissance cellulaire cancéreuse est ralentie chez les patients âgés (sein, colon, poumon, prostate, rein) et les relations entre cancer et vieillissement sont complexes (16). La survenue préférentiellement tardive de la plupart des cancers est aujourd'hui d'avantage considérée comme le résultat de l'accumulation et/ou de la répétition des événements génétiques délétères non réparés, spontanés ou induits par des expositions environnementales tout au long de la vie.

Quant aux cancers de l'enfant, voire de l'adolescent, ils pourraient être liés à des expositions environnementales survenant à des périodes critiques du développement tissulaire, notamment durant la période foetale (17). A cet égard la théorie darwinienne de l'embryogenèse et de la cancérogenèse, qui propose une vision probabiliste de la prolifération cellulaire, est une piste audacieuse qui pourrait aider à combler certains chaînons manquants dans la compréhension de l'oncogenèse (18).

Les connaissances fondamentales sur les mécanismes de la cancérogenèse à l'échelon génétique et cellulaire se transposent très difficilement au niveau épidémiologique et toxicologique, en particulier lorsqu'il s'agit d'établir la courbe dose-réponse à faible dose d'une substance ou d'un facteur ayant un potentiel cancérogène.

Ce potentiel cancérogène est en effet évalué au moyen des seules méthodes disponibles actuellement : les modélisations, les tests *in vitro* (mutagénicité, génotoxicité, cytotoxicité), les expérimentations animales, les études de cas humains et les études épidémiologiques. Des

évaluations, reflétant l'état des connaissances scientifiques à un moment donné, analysées par des groupes d'experts indépendants, aboutissent à des classifications diverses pour les agents cancérigènes.

La principale classification est celle du Centre international de recherche sur le cancer, (Circ, Lyon, France), émanation de l'OMS, qui a évalué depuis 1972 plus de 900 substances ou expositions, dont environ 380 ont été classées cancérigènes certain (1), probable (2A) ou possible (2B) pour l'homme. D'autres classifications sont proposées, notamment par l'agence américaine de protection de l'environnement (US EPA), l'union européenne (classification CMR¹ à visée réglementaire), le RIVM² hollandais, le MAK allemand³, Santé Canada etc.

La plupart des données humaines utilisées dans les évaluations sont issues d'études en milieu professionnel, à des niveaux d'exposition souvent beaucoup plus importants qu'en population générale. C'est pourquoi l'établissement de courbes doses-réponses pour des expositions faibles ou très faibles à des agents potentiellement cancérigènes est un problème scientifique majeur. Lorsqu'une substance est classée «cancérogène certain», cela signifie le plus souvent qu'il existe un niveau de preuve suffisant pour affirmer qu'elle peut provoquer un cancer chez l'homme dans des conditions d'exposition élevée. En revanche, son potentiel cancérigène à faible dose et en population générale reste difficile à cerner.

Deux approches théoriques sont proposées pour la construction de courbes doses-réponses aux faibles doses chez l'homme : l'approche dite «à seuil» et l'approche dite «sans seuil». La première postule qu'aucun cancer ne surviendra en deçà d'une certaine dose d'exposition. La seconde postule que toute unité de dose de l'agent incriminé est susceptible de provoquer un cancer, en prenant en compte le hasard des interactions biologiques et la susceptibilité individuelle.

Si la seconde approche traduit mieux l'état des connaissances fondamentales actuelles, la première approche s'avère plus opérationnelle d'un point de vue de santé publique lorsqu'il s'agit d'édicter des recommandations ou des réglementations. Avec l'approche sans seuil, à partir de la courbe dose-réponse d'allure linéaire, il est cependant possible de quantifier le risque individuel de cancer attribuable à l'agent étudié (excès de risque unitaire ou ERU) en modélisant l'exposition par des méthodes adéquates.

C'est tout l'intérêt de la démarche d'évaluation des risques - applicable également à l'approche à seuil - dont les résultats restent cependant difficiles à communiquer. En effet, comment définir un risque «acceptable» de cancer, même si des valeurs de 10^{-5} ou de 10^{-6} pour les ERU sont souvent utilisées par convention en gestion des risques ? La réelle signification de ces nombres, construits au prix de nombreuses hypothèses et incertitudes, mais qui reflètent le meilleur état de la science à un instant t, est extrêmement délicate à cerner dans l'absolu.

1.3. Nécessité de disposer de données humaines et sanitaires observées

Seules des études épidémiologiques peuvent permettre d'établir chez l'homme des relations «exposition-risque» à faible dose, rendant compte de la réalité des risques cancérigènes des facteurs environnementaux car bien entendu la démarche expérimentale chez l'homme dans ce domaine, à la différence de l'évaluation des médicaments, est impossible éthiquement.

Ces études sont particulièrement difficiles à mettre en œuvre, du fait de plusieurs facteurs limitants :

- latence de survenue des cancers et inconnues sur cette latence ;
- difficulté de quantifier les expositions individuelles ou collectives sur des durées importantes, voire sur la vie entière ;

¹ Cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques

² Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu

³ Maximale Arbeitsplatzkonzentration

- effectifs nécessaires importants pour obtenir la puissance nécessaire à la détection de risques faibles.

Des outils épidémiologiques spécifiques ont été développés pour pallier ces difficultés. Ce sont notamment les études écologiques, qui utilisent des mesures d'exposition collectives ou agrégées pour remplacer les mesures individuelles non accessibles. L'exposition peut être agrégée dans le temps et/ou dans l'espace (études temporelles et/ou spatiales), ce qui permet des quantifications plus aisées.

Les résultats de ces études écologiques, qui ne peuvent pas ou difficilement prendre en compte certains facteurs de confusion uniquement mesurables à l'échelle individuelle, sont soumis au biais dit «écologique», qui en limite la portée. Cependant l'essor actuel des systèmes d'information géographique (SIG) contribue au développement d'études spatiales de grande qualité, à condition de disposer de données sanitaires et environnementales adéquates.

D'une manière générale et pour les raisons précédemment développées, la détection de risques environnementaux émergents ne peut se suffire d'expérimentations *in vitro* ou animales, même si celles-ci sont extrêmement utiles, et nécessite de disposer de données humaines observées, couplant informations sanitaires et données d'exposition.

Cette nécessité s'impose en particulier dans le cadre de l'investigation des suspicions de clusters de cas de cancer. Une des étapes de cette investigation consiste à déterminer, quand les étapes précédentes ont été franchies (19), s'il existe ou pas un réel excès de cas observés par rapport au nombre de cas attendus dans le périmètre spatio-temporel étudié. Ceci suppose de connaître précisément le nombre de cas attendus, donc de disposer de données de surveillance valides applicables au périmètre concerné. Or, dans la majorité des situations, ces données de base ne sont pas disponibles en France, les registres de cancer d'adultes existants ne couvrant que 14 % de la population, résidant essentiellement en zones non urbaines.

Par ailleurs, pour répondre aux questions et aux craintes déjà évoquées, il faut au moins être en mesure de suivre et analyser précisément les tendances spatiales et temporelles de morbidité cancéreuse au niveau national car les données de mortalité n'en donnent, pour la plupart des localisations, qu'un reflet biaisé : par les évolutions de la détection et de la prise en charge thérapeutique qui influent sur la survie, par les disparités géographiques de l'offre de soin, par les modalités de remplissage des certificats de décès etc.

Pour étudier les relations entre cancer et environnement, il apparaît indispensable d'améliorer la surveillance nationale de l'incidence des cancers, et de disposer ou construire simultanément des données pertinentes d'exposition aux agents environnementaux.

1.4. Surveillance en santé et environnement

Classiquement, les objectifs d'un système de surveillance sanitaire sont les suivants (20) :

- 1- Détecter des tendances ou des phénomènes temporels et/ou spatiaux
- 2- Détecter des phénomènes épidémiques
- 3- Quantifier l'importance de la mortalité ou de la morbidité liées au phénomène sous surveillance
- 4- Identifier les facteurs impliqués dans la survenue d'un problème
- 5- Orienter la recherche, notamment par l'élaboration d'hypothèses
- 6- Evaluer l'efficacité des mesures de contrôle ou de prévention
- 7- Aider à la planification ou à l'allocation des ressources

La surveillance en santé publique et environnement apporte une dimension supplémentaire. Ce concept a fait l'objet d'une réflexion spécifique en 1995 (21) au sein du Réseau national de santé publique, futur Institut de veille sanitaire (InVS). Parmi les approches possibles figure la surveillance des effets sanitaires en rapport avec des facteurs d'environnement, ainsi que l'écosurveillance, qui couple la surveillance du milieu et la surveillance sanitaire.

Dans le cadre de ce travail, nous parlerons de surveillance sanitaire en lien avec l'environnement de façon globale, sans préjuger du type d'approche à privilégier.

Dans le domaine particulier du cancer, le Département santé environnement de l'InVS (22) a proposé les objectifs suivants, adaptés au contexte français (où l'on dispose de données de mortalité nationales) pour un système de surveillance destiné à répondre aux questions posées sur les liens entre cancer et environnement :

- obtenir les taux d'incidences de référence des différentes localisations cancéreuses ;
- suivre les variations temporelles et géographiques de ces incidences afin d'engager si nécessaire des travaux spécifiques ;
- contribuer aux études épidémiologiques développées au sein des programmes d'études et de recherches (études de cohortes ou études cas témoins) ;
- investiguer les situations d'alerte déclenchées par l'apparition d'un cluster ou une exposition avérée à un agent cancérigène (exposition de type accidentelle ou chronique).

Nous en ajouterons un :

- détecter des événements inhabituels ou des risques émergents, objectif qui tente d'appliquer le deuxième objectif «*détecter des phénomènes épidémiques*» ci-dessus au domaine du cancer.

Remarquons que les objectifs N° 6 et 7 répondent à d'autres questions, tout aussi importantes, mais qui sortent de notre champ d'étude.

1.5. Surveillance sanitaire actuelle de l'incidence des cancers et cadre d'évolution en cours

Le système de surveillance sanitaire des cancers mis en place en France ne permet pas, pour l'instant, de répondre à tous ces objectifs.

En France métropolitaine, il existe dix registres «généraux» (c'est-à-dire concernant toutes les localisations) de cancer de l'adulte couvrant onze départements : Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Somme, Tarn, Vendée. Ils permettent de surveiller approximativement 8 millions de personnes soit 13 à 14 % de la population. Les DOM-TOM sont dotés de trois registres généraux : Martinique, Nouvelle Calédonie, Polynésie française.

Pour répondre aux objectifs du plan cancer, de nouveaux registres sont en cours de création dans trois régions : Ile-de-France, Nord-Pas-de-Calais et Gironde. Il existe par ailleurs neuf registres «d'organe» : du système digestif en Côte-d'Or, dans le Calvados et le Finistère, des cancers hématologiques en Côte-d'Or, en Gironde et en Basse Normandie, du sein et des cancers gynécologiques en Côte d'Or, du système nerveux central en Gironde, de la thyroïde en Marne-Ardenne. De plus un programme national de surveillance des mésothéliomes, reposant sur les registres existants et couvrant 21 départements, est piloté depuis 1998 par le Département santé travail de l'InVS.

Chez l'enfant, on dispose de deux registres nationaux couvrant l'ensemble des cancers survenant entre 0 et 14 ans inclus : Registre national des leucémies et des lymphomes de l'enfant depuis 1990 et Registre national des tumeurs solides de l'enfant depuis 2000.

Parallèlement aux registres dont le fonctionnement suppose une recherche active de cas, l'InVS teste actuellement la faisabilité d'un système «multisources» de surveillance des cancers, basé sur un recueil passif, à partir d'un enregistrement systématique effectué par les anatomopathologistes et dont les données seraient croisées avec celles du système des affections de longue maladie (ALM) de l'Assurance maladie et celles du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) des établissements de santé. Ce système est testé pour le cancer de la thyroïde et, en cas de succès, devrait être progressivement étendu à

d'autres localisations cancéreuses, sous l'impulsion du Département des maladies chroniques et traumatismes de l'InVS.

Dans ce cadre, il s'avèrera nécessaire de définir quelles seront les prochaines localisations choisies, l'ensemble des localisations cancéreuses étant visé à terme. L'objet du présent travail est de proposer une méthode de hiérarchisation des localisations cancéreuses pour la montée en charge de ce dispositif de surveillance nationale, avec comme préoccupation principale la prise en compte des questions posées sur les liens entre cancer et environnement. Une telle hiérarchisation peut également aider à cibler les localisations prioritaires pour la création progressive des nouveaux registres ou le lancement d'études nouvelles.

1.6. Objectifs

Il n'entre pas dans les objectifs du présent travail de discuter la pertinence du système multisources, ni la faisabilité de la surveillance pour chaque localisation. Ce sont des aspects importants à prendre en compte pour le choix décisionnel final, mais ils requièrent une réflexion spécifique, qui a déjà fait l'objet d'un premier rapport à l'InVS (23).

De même, ne seront pas abordés dans cette étude les critères de choix portant sur le suivi thérapeutique, le dépistage des cancers ou l'évaluation des actions de santé publique, qui constituent des enjeux de santé publique importants dans la mise en place d'une surveillance sanitaire.

Enfin, les cancers de l'enfant sont exclus car ils font déjà l'objet d'un enregistrement systématique national (cf. supra).

L'objectif général de ce travail est de contribuer à la mise en place d'une surveillance sanitaire pouvant aider à répondre aux questions de santé publique posées sur les liens entre cancer et environnement et à l'amélioration des connaissances, dans le cadre imposé par la situation française décrite précédemment. Ceci ne préjuge pas des modalités effectives de surveillance qui seront choisies.

L'objectif opérationnel est de classer des localisations cancéreuses à surveiller et à étudier prioritairement en lien avec l'environnement.

2. Matériel et méthodes

2.1. Sélection des localisations cancéreuses à classer

Les localisations cancéreuses à classer, qui constituent le « matériel » de cette étude, ont été choisies de manière pragmatique, en s'appuyant sur l'existence de données françaises exploitables.

Le bilan épidémiologique le plus précis et le plus récent en matière de cancer en France a été dressé en 2003, à partir des données des registres existants et des données de mortalité. Il a fait l'objet d'un rapport détaillé, le rapport Remontet et al., publié par l'InVS (24), en collaboration avec le réseau Français des registres du cancer (Francim), les hôpitaux de Lyon et l'Inserm ainsi que d'une publication scientifique (1).

Les données épidémiologiques concernant 23 localisations de cancer définies à partir de l'actuelle Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM02) (25) y ont été analysées, suivant des règles explicitées en détail, relevant à la fois de critères de santé publique et de critères techniques tenant à la disponibilité et à la cohérence des données de mortalité et de morbidité. La « photographie » de l'incidence des cancers réalisée dans ce document est une estimation nationale à partir des données partielles disponibles, alors que celle de la mortalité correspond aux données nationales existantes.

Il est apparu pertinent pour le travail présent de retenir les 23 localisations cancéreuses sélectionnées dans cette publication, qui comprennent les localisations classiques de cancer, incluant celles qui suscitent des questions sur leurs liens avec l'environnement, et pour lesquelles on dispose de données actualisées exploitables. Nous avons de plus sélectionné le site « cancer du testicule », pour lequel des données détaillées sont disponibles dans un article séparé (26).

Il aurait certainement été intéressant, du point de vue du lien avec l'environnement, de prendre en compte d'autres localisations plus rares, comme les sarcomes des tissus mous ou les tumeurs osseuses qui ne sont pas comprises dans cette liste, mais les données correspondantes n'étaient pas immédiatement disponibles.

La sélection retenue permet néanmoins de couvrir l'essentiel du champ, puisque les localisations de cancer non retenues (17 781 sur 278 253) ne représenteraient que 6,4% de l'ensemble des cancers faisant l'objet d'un enregistrement si l'on se base sur l'estimation de l'incidence des cancers en 2000 réalisée par Remontet *et al.*

Cas particuliers

- Leucémies. Parmi les leucémies, nous avons été amenés à considérer le sous-groupe des leucémies aiguës, selon la classification de la CIM02. En effet, contrairement aux leucémies chroniques, les leucémies aiguës ont une incidence estimée croissante selon le rapport Remontet et al. De plus, un lien avec l'environnement est avéré pour plusieurs facteurs. Certains critères ont été documentés pour ce sous-groupe spécifique, au sein du groupe des leucémies, en argumentant ces choix.

Il faut cependant préciser que la classification nosologique des leucémies, et des hémopathies en général, a récemment changé et que la distinction entre leucémies aiguës et chroniques a désormais disparu au profit de la distinction entre hémopathies lymphoïdes et myéloïdes. Nous reviendrons sur ce sujet dans la discussion.

- Cancers de la peau. Même si seuls les mélanomes sont pris en compte par les registres, il a semblé pertinent de s'intéresser aussi aux carcinomes, pour lesquels un lien avec l'environnement est également avéré, qui sont très fréquents et dont l'incidence augmente considérablement dans les pays développés (27-31). Par ailleurs si une surveillance des mélanomes s'avère prioritaire, il peut paraître illogique de dissocier les deux pathologies. Nous avons donc élargi le champ des mélanomes à tous les cancers de la peau. Certains critères ont

cependant été documentés à partir des seules données disponibles sur les mélanomes, en argumentant ces choix au moment de l'attribution des scores.

Le tableau 1 présente la liste des localisations figurant dans le rapport de Remontet *et al*, plus le cancer du testicule, l'incidence évaluée en 2000, la topographie selon la CIMO2, et quelques remarques relatives à cette topographie qui permettent de préciser la localisation. Les remarques concernant la classification morphologique, qui n'a pas été reproduite, sont indiquées en même temps que celles concernant la topographie.

Tableau 1 : liste des localisations de cancer dans les publications (24) et localisations retenues

Localisations étudiées dans Remontet <i>et al</i>	Incidence estimée en 2000 (nombre de cas) selon (1)	Topographie selon la CIMO2	Remarques	Localisations retenues
Lèvre, bouche, pharynx	15 388	C00 à C14	Inclut l'oropharynx, le nasopharynx, l'hypopharynx	Idem
Oesophage	4 968	C15		Idem
Estomac	7 126	C16		Idem
Côlon, rectum	36 257	C18 à C21		Idem
Foie	5 976	C22	Inclut les voies biliaires intra hépatiques	Idem
Pancréas	4 887	C25		Idem
Larynx	4 226	C32		Idem
Poumon	27 743	C33 à 34	Inclut la trachée	Idem
Mésothélium de la plèvre	871	C38.4		Idem
Mélanome de la peau	7 231	C44	Exclut les mélanomes des organes génitaux. La morphologie exclut les carcinomes et autres tumeurs malignes de la peau	Mélanomes et cancers de la peau
Sein (femme)	41 845	C50		Idem
Col de l'utérus	3 387	C53	Exclut le vagin	Idem
Corps de l'utérus	5 064	C54		Idem
Ovaire	4 488	C56.9 à C57.4	Inclut trompes et annexes	Idem
Prostate	40 309	C61.9		Idem
Vessie	10 711	C67	Exclut l'uretère et l'urètre	Idem
Rein	8 293	C64 à C66 et C68	Inclut l'uretère et l'urètre	Idem
SNC	5 299	C70 à C72	Inclut les nerfs crâniens et moelle épinière. D'un point de vue morphologique, toutes les tumeurs cérébrales sont incluses, y compris bénignes.	Idem
Testicule	1 527	C62		Idem
Thyroïde	3 711	C73.9		Idem
LMNH	9 908	Toutes		Idem
Maladie de Hodgkin	1 367	Toutes		Idem
Myélome multiple et maladies immunoprolifératives	3 587	Toutes		Idem
Leucémies dont leucémies aiguës	6 243 2 591	Toutes		Idem
Autres cancers	17 781			
Total/tous cancers	278 253			

2.2. Élaboration de la méthode de hiérarchisation

La première étape du travail a consisté à élaborer une liste de critères candidats applicables aux 24 localisations, avec des propositions d'indicateurs pour chaque critère permettant de construire un score. Cette première liste a été établie à partir d'une réflexion alimentée par la lecture de la littérature scientifique et la recherche des données disponibles sur les différentes localisations cancéreuses.

Dans cette liste, les candidats critères ont été regroupés en 4 séries :

- critères concernant un lien prouvé ou suspecté avec l'environnement ;
- critères d'importance en santé publique ;
- critères de perception sociale du lien avec l'environnement ;
- critères concernant la faisabilité d'étudier le lien cancer environnement.

Les critères d'importance en santé publique utilisés sont basés sur ceux élaborés dans son rapport par le Haut comité de santé publique en 1994 (32), p 278 : gravité, fréquence, impact socio-économique, faisabilité d'intervention, perception sociale.

L'application de ces critères au domaine santé environnement présente des particularités et mérite d'être adaptée. En effet, on peut considérer que, d'un point de vue strictement théorique, la faisabilité d'intervention est d'emblée acquise, par réduction des sources ou de l'exposition aux agents environnementaux et ne peut être limitée que par l'existence de moyens financiers et/ou de volonté politique. En ce qui concerne la perception sociale, nous avons préféré l'isoler car il s'agit de la perception sociale du lien avec l'environnement et non *stricto sensu* de la perception sociale de l'importance du problème.

Cette première liste a été soumise à un panel diversifié d'experts du Département santé environnement de l'InVS : épidémiologistes, évaluateurs de risques, toxicologue, métrologue, moniteurs d'études (voir liste des participants en annexe 1), ainsi qu'à Kurt Straif, médecin épidémiologiste coordonnateur des monographies du Circ. Chaque série de critères et chaque critère ont été discutés ainsi que les indicateurs permettant de le renseigner en fonction des données disponibles. Certains critères ont été supprimés par manque de pertinence après recherche complémentaire ou parce qu'il n'existait pas de données disponibles adéquates pour les documenter. D'autres critères ont été regroupés ou ajoutés.

Lorsqu'un critère était choisi, les experts étaient invités à lui attribuer un poids : « très important, « important » ou « peu important ». L'indicateur devait être transformable en variable semi quantitative afin de pouvoir lui faire correspondre un score. Lorsque les indicateurs étaient des variables quantitatives, des seuils ont dû être définis pour réaliser une discrétisation. Ils ont été choisis en fonction de la distribution ou à partir du calcul de la moyenne arithmétique.

Toutes les décisions ont été élaborées sur la base du consensus scientifique au cours de trois réunions rassemblant une dizaine d'experts. Après chaque réunion, le résultat de la discussion et la nouvelle liste retenue étaient retransmis aux participants afin de préparer la réunion suivante.

Etape de confirmation

Une étape de confirmation (étape 3 du schéma 1) de recherche d'accessibilité des données et de faisabilité a été menée préalablement au recueil proprement dit. De plus, le choix de certains critères était conditionné à la confirmation de leur pertinence par entretien. Enfin, si, au cours de cette étape, il s'avérait que les critères retenus n'étaient pas discriminants, il a été convenu de les supprimer. Lors de cette étape plusieurs critères ont donc été éliminés.

2.3. Application de la méthode de hiérarchisation

La méthode de hiérarchisation ainsi élaborée a ensuite été appliquée, en procédant au recueil et au traitement de données. Le recueil de données pour renseigner chacune des 24 localisations par rapport aux indicateurs a été effectué par recherche bibliographique et/ou entretiens.

2.3.1. Recherche bibliographique

Les recherches bibliographiques nécessaires pour documenter les critères ont été effectuées sur la base Pubmed.

Deux sources bibliographiques sont particulièrement utilisées : les références (24) et (26) pour toutes les données épidémiologiques sur les cancers en France.

De plus, a été élaboré un tableau « inversé » par localisations cancéreuses exploitant les monographies du Circ : ce tableau, au lieu de proposer une entrée classique par agents, recense les localisations pour lesquelles on retrouve dans les monographies du Circ des indications de preuve, suffisantes ou limitées, de la cancérogénicité des agents.

Enfin, un des critères a nécessité une recherche ciblée dans les tableaux de maladies professionnelles.

2.3.2. Entretiens avec des référents scientifiques

27 entretiens semi directifs ont été réalisés en face à face avec 20 référents scientifiques cliniciens hospitaliers. Les cliniciens étaient choisis en fonction de leur compétence et de leur expérience spécialisée dans la prise en charge d'une localisation ou d'un groupe de localisations cancéreuses. Ils ont été interrogés uniquement sur la localisation pour laquelle ils étaient compétents.

La plupart des entretiens ont été réalisés en région parisienne qui concentre de nombreuses compétences hospitalières et en cancérologie, mais deux entretiens ont été menés en province (Lyon et Lille).

Toutes les localisations cancéreuses ont fait l'objet d'au moins un entretien d'une durée de 30 à 60 minutes. Certaines localisations ont nécessité deux entretiens pour compléter les données (cancer du rein, cancer du testicule). Certains référents ont souhaité d'emblée être assistés d'un autre collègue lors de l'entretien (cancers gynécologiques, cancer du poumon).

Tous les entretiens avec les cliniciens ont été menés selon la même grille d'interrogations au cours d'une période totale d'un mois et demi (en juin et juillet 2005). Tous les items prévus ont pu être documentés et la participation des experts a été active, malgré les contraintes de temps et de disponibilité. Les données recueillies ont permis de renseigner plusieurs critères. De nombreuses données utiles, notamment bibliographiques, sur chacune des localisations concernées ont également été recueillies par cette méthode. Enfin deux entretiens complémentaires ont été réalisés, l'un avec un référent vétérinaire en face à face, l'autre avec un référent toxicologue en cancérologie par téléphone. La liste des référents figure en annexe 4 et la grille d'interrogation des référents cliniciens en annexe 5.

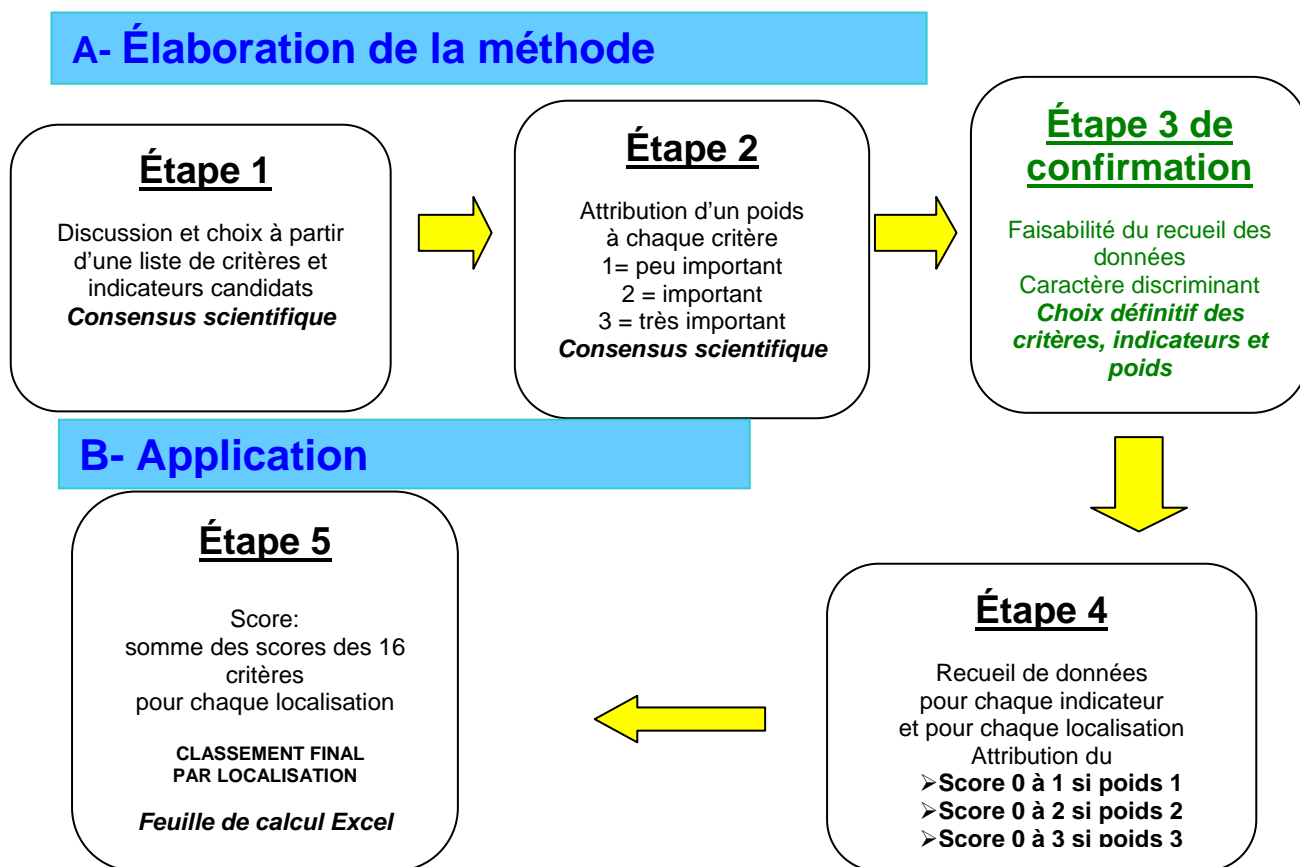
Résumé de la démarche méthodologique (schéma 1)

La démarche a consisté à élaborer par consensus scientifique une méthode de hiérarchisation des localisations sélectionnées, en fonction des objectifs poursuivis : des critères applicables à chaque localisation ont été définis, puis à chaque critère a été attribué un poids (étapes 1 et 2). Pour chaque critère ont été pressentis des indicateurs pouvant permettre de construire un score.

Une étape de confirmation (étape 3) a été nécessaire afin de vérifier la faisabilité du recueil de données et le caractère discriminant de certains critères et indicateurs avant leur choix définitif.

Ensuite cette méthode a été testée sur un exemple d'application par recueil de données pour aboutir à un classement (étapes 4 et 5).

Schéma 1- schéma général de la démarche



3. Résultats

3.1. Méthode de hiérarchisation : critères, indicateurs et poids

Une liste de 25 critères potentiels, avec leur niveau d'importance et une proposition d'indicateurs a été initialement soumise aux experts. Aux étapes 1 et 2 du processus de décision, cinq critères ont été éliminés, trois autres ont été proposés, et d'autres ont été acceptés sous réserve de recherches complémentaires.

A l'issue de l'étape 3 de confirmation, après recherches complémentaires, 16 critères ont finalement été retenus. La série de critères initialement envisagée sur la faisabilité d'étudier un lien entre le cancer et l'environnement n'a finalement pas été retenue, car les deux critères envisagés se sont révélés non discriminants.

L'annexe 2 présente, sous forme de tableau, les principales étapes de ce processus de décision pas à pas, critère par critère. N'ont finalement été conservés que les critères qui pouvaient être documentés dans la pratique, dans le temps imparti, et qui se révélaient discriminants entre les différentes localisations. Les critères 11 et 14 ont été conservés mais on observe qu'ils sont moyennement discriminants et documentés.

Le tableau 3 présente les 16 critères finalement retenus à l'issue de l'étape 3, l'indicateur choisi pour construire le score et les poids attribués :

- 1 = peu important
- 2 = important
- 3 = très important

En annexe 3 figurent pour chaque critère des éléments de justification issus du processus de réflexion collective, même s'ils ne résument pas l'ensemble des réflexions qui ont mené au choix final.

Les critères de lien avec l'environnement ont un poids total de 18, ceux d'importance en santé publique un poids de 15 et ceux de perception un poids de 3. On observe une répartition équilibrée entre les critères de santé environnementale et les critères d'importance en santé publique.

Tableau 3 : critères, indicateurs et poids

CRITÈRES	INDICATEUR	POIDS
Lien suspecté ou prouvé avec l'environnement		
1- Variations temporelles non expliquées	Augmentation annuelle du taux d'incidence standardisé 78-2000 de plus de la moyenne pour au moins un sexe, non expliquée par les facteurs connus (vieillesse, évolution des méthodes de dépistage ou de diagnostic, changements socio-comportementaux)	2
2- Etudes de jumeaux ou familiales évocatrices d'un lien avec l'environnement	Classement en fonction des résultats de Lichtenstein et Czene.	3
3- Existence de cancers professionnels reconnus pour ce siège	Présent ou non dans le tableau des maladies professionnelles, pour les agents du groupe 1 et 2A du Circ	3
4- Méconnaissance des facteurs de risque en population générale	Position argumentée du référent clinicien pour cette localisation	2
5- Existence de méta-analyse(s) concluant à un RR significativement augmenté en lien avec des facteurs environnementaux	Au moins une étude dans la littérature depuis 5 ans	3
6- Facteur émergent en population générale faisant l'objet d'hypothèses causales pour ce siège	Cité par le référent clinicien pour cette localisation et/ou publication	1
7- Données évocatrices sur des cancers de même siège chez animaux domestiques	Existence de la même localisation, suscitant des interrogations sur une origine environnementale chez le référent vétérinaire	1
8- Persistance dans l'environnement des agents en cause ou suspectés pour ce siège	Parmi les agents cités par le Circ pour ce siège, au moins un est persistant dans l'environnement.	3
Importance en santé publique		
9- Fréquence	Nombre estimé de cas incidents important selon (24)	3
10- Augmentation du risque pour les nouvelles générations	Pente de la courbe du RR par cohorte de naissance dans (24)	3
11- Prévalence d'exposition (avérée ou potentielle)	Évaluée selon les résumés des monographies du Circ et les connaissances sur l'agent	3
12- Gravité	Taux de survie moyen à 5 ans classé suivant distribution	3
13- Qualité de vie des malades traités	Position du référent clinicien pour cette localisation	2
14- Situation défavorable de la France en Europe en incidence pour ce siège	Suivant les données de (24)	1
Perception sociale d'un lien avec l'environnement		
15- Préoccupation des malades souffrant de ce cancer relativement à son lien avec l'environnement	Fréquence perçue des questions posées au référent clinicien par les malades	2
16- Préoccupation clinique incitant à la surveillance	Position du référent clinicien	1

3.2. Application de la méthode

3.2.1. Attribution des scores pour les 24 localisations et les 16 critères

La construction des scores à partir du recueil de données a nécessité 16 tableaux intermédiaires. A chaque localisation était attribué un score compris entre 0 et le poids du critère.

Les modalités d'attribution des scores entre ces deux valeurs ont été adaptées à chaque type de variable. Lorsqu'elles étaient quantitatives continues, le score a été construit par référence à la moyenne arithmétique (critère 1 : variations temporelles non expliquées), ou en fonction de la distribution observée, par regroupement en classes (critère 9 : fréquence).

Pour le critère 2 (études de jumeaux ou familiales), les données n'existaient que pour 14 localisations, les autres ont donc été affectées de la moyenne arithmétique des scores attribués. Les variables qualitatives ont été regroupées en classes.

L'attribution des scores a été affinée le plus possible entre 0 et le poids du critère dans tous les cas où cela semblait pertinent, même en deçà de 1, afin de ne pas faire jouer un rôle trop discriminant à certains critères. Dans d'autres cas (critères 3, 8 et 11), nous avons considéré que des valeurs intermédiaires n'avaient pas de sens.

Critère 1 : variations temporelles non expliquées

Le premier critère retenu était l'existence de variations temporelles non expliquées par le vieillissement, par une évolution des méthodes de dépistage ou de diagnostic, ou par des changements socio-comportementaux liés aux facteurs connus.

L'indicateur qui a été utilisé pour le renseigner est l'augmentation annuelle du taux d'incidence standardisé 1978-2000, une donnée estimée pour chaque localisation qui figure dans le rapport Remontet et al. (24). Pour documenter le caractère explicable ou pas de cette augmentation d'incidence, les données recueillies lors des entretiens avec les cliniciens ont été exploitées.

Attribution du score

Un score de 2 a été attribué aux localisations pour lesquelles on observait, selon le rapport Remontet *et al*, une variation de plus de la moyenne arithmétique des variations d'incidence annuelle «tous cancers» chez les hommes (+1,31 %) et chez les femmes (+1,36 %), non complètement expliquée selon le recueil de données lors de l'entretien avec le référent clinicien.

Un score de 1 a été attribué aux localisations pour lesquelles on observait une telle variation chez un des deux sexes seulement ou si l'augmentation d'incidence réelle était jugée douteuse par le référent ou encore si un sous-groupe homogène de la localisation seulement (leucémies aigües, mélanomes) présentait une variation au dessus de la moyenne.

Un score de 0 a été attribué dans les autres cas.

Pour les localisations spécifiques à un sexe (sein, prostate), le score maximal est 2. Seules les variations positives ont été prises en compte.

Tableau 4 - Attribution de score pour le critère 1 : variations temporelles non expliquées

Localisation	Variation annuelle d'incidence 1978-2000 en % (hommes) Moyenne : +1,31%	Variation annuelle d'incidence 1978-2000 en % (femmes) Moyenne : +1,36%	Critère 1 Variation au dessus de la moyenne	Pas expliquée ou pas complètement expliquée (entretiens)	Score critère 1 (poids=2)
Lèvre, bouche, pharynx	-1,00	+1,73	Oui (femmes)	Oui (femme non fumeuse ni buveuse)	1
Oesophage	-2,13	+2,35	Oui (femmes)	Oui (adénocarcinome)	1

Estomac	-2,01	-2,52	Non		0
Côlon, rectum	+0,99	+0,83	Non		0
Foie	+4,84	+3,38	Oui	Oui	2
Pancréas	+1,27	+2,07	Oui (femmes)	Oui	1
Larynx	-1,66	0,00	Non		0
Poumon	+0,58	+4,36	Oui (femmes)	Oui (femme non fumeuse)	1
Mésothéliome de la plèvre	+4,76	+6,83	Oui	Oui (surtout femme, pas d'amiante dans 30% des cas)	2
Cancer de la peau, mélanome de la peau	+5,93	+4,33	Oui	Douteux	1
Sein (femme)		+2,42	Oui	Oui	2
Col de l'utérus		-2,88	Non		0
Corps de l'utérus		+0,25	Non		0
Ovaire		+0,55	Non		0
Prostate	+5,33		Oui	Douteux mais réelle augmentation chez patients jeunes et formes indifférenciées	1
Vessie	+1,14	-0,50	Non		0
Rein	+2,70	+3,74	Oui	Oui	2
SNC	+2,25	+3,01	Oui	Oui	2
Testicule	+1,90 (80-2000)		Oui	Oui	2
Thyroïde	+2,89	+4,80	Oui	Douteux	1
LMNH	+3,82	+3,46	Oui	Oui	2
Maladie de Hodgkin	-1,37	-0,50	Non		0
Myélome multiple et maladies immunoprolifératives	+2,65	+1,96	Oui	Oui	2
Leucémies, leucémies aiguës	+0,04 +1,48	0,00 +0,92	Non Oui(hommes)		1
Total/tous cancers	+1,31	+ 1,36			

Critère 2 : études de jumeaux ou familiales

Le deuxième critère retenu était l'existence d'études de jumeaux ou familiales évocatrices d'un lien avec l'environnement. Une recherche bibliographique sur les études de jumeaux consacrées aux cancers depuis 1985 a été effectuée et 74 références ont été sélectionnées. Ensuite, pour chaque localisation, une recherche spécifique dans cette base a été réalisée, en cherchant le nom de la localisation dans le résumé.

On observe que la plupart des études s'intéressent au caractère héréditaire des pathologies et nombre d'entre elles concluent à des estimations -souvent faibles- de ce caractère héréditaire.

Devant la difficulté d'exploitation de ce type de données pour différencier des localisations cancéreuses, nous avons choisi de ne retenir que deux études récentes relativement bien adaptées à notre problématique. Celles-ci essayaient de quantifier, par localisation, la contribution (évaluée en proportion ou en pourcentage) des facteurs héréditaires et environnementaux.

La première, celle de Lichtenstein et al (15), donne une estimation quantitative de cette contribution (en proportion) pour 11 de nos localisations, mais les résultats ne sont statistiquement significatifs que pour 3 localisations : colon/rectum, sein et prostate.

La deuxième, celle de Czene et al.(14) plus récente car publiée en 2004, a obtenu des résultats superposables sur 13 de nos localisations, mais par une méthode différente, à partir du lien familial, avec un résultat en pourcentage.

L'attribution du score s'est faite en exploitant les deux études, qui permettent de renseigner 14 localisations. Nous avons fait l'hypothèse que les données sur les mélanomes étaient extrapolables aux carcinomes de la peau.

Seuls les résultats statistiquement significatifs ont été utilisés.

Dans ces deux études, il est postulé que plus la contribution des facteurs «héritables» est faible, plus celle des facteurs environnementaux est importante, la somme des deux contributions étant égale à 100 % (ou 1 pour les résultats en proportion).

Attribution du score

Lorsque la contribution des facteurs «héritables», mesurée dans l'une ou l'autre étude, avec un résultat statistiquement significatif, est supérieure à 50 % (ou 0,50 en proportion), le score attribué est de 0.

Lorsque cette contribution est comprise entre plus de 30 % et 50 %, le score attribué est de 1.

Lorsque cette contribution est comprise entre plus de 20 % et 30 %, le score attribué est de 2.

Enfin, lorsque cette contribution est inférieure ou égale à 20 %, le score attribué est de 3.

Les localisations qui ne sont pas renseignées dans ces études sont affectées d'un score de 2,3 qui correspond à la moyenne arithmétique des scores attribués aux localisations renseignées.

Tableau 5 - Attribution de score pour le critère 2 : études de jumeaux ou familiales

Localisation	Etude, Contribution des facteurs héréditaires (proportion) (15)	Etude Contribution des facteurs héréditaires (pourcentage) (14)	Score critère 2 (poids = 3)
Lèvre, bouche, pharynx			2,3
Oesophage			2,3
Estomac	0,28	1 %*	3
Côlon, rectum	0,35*	13 %*+ 12 %* = 25 %*	2
Foie			2,3
Pancréas	0,36		2,3
Larynx			2,3
Poumon	0,26	8 %*	3
Mésothéliome de la plèvre			2,3
Mélanome de la peau		21 %*	2
Sein (femme)	0,27*	25 %*	2
Col de l'utérus	0	22 %*	2
Corps de l'utérus	0		2,3
Ovaire	0,22		2,3
Prostate	0,42*		1
Vessie	0,41	7 %*	3
Rein		8 %*	3
SNC		12 %*	3
Testicule		25 %*	2

Thyroïde		53 %*	0
LMNH		10 %*	3
Maladie de Hodgkin			2,3
Myélome multiple et maladies immunoprolifératives			2,3
Leucémies	0,21	1 %*	3

*Valeurs statistiquement significatives

Critère 3 : existence de cancers professionnels reconnus

Le troisième critère retenu était l'existence de cancers professionnels reconnus pour les différentes localisations cancéreuses.

Un tableau « inversé » a été élaboré à partir des monographies du Circ concernant les agents du groupe 1 et 2A pour lesquels on disposait d'une indication de preuve (suffisante ou limitée) pour une localisation de cancer. Ce tableau a permis de structurer les connaissances existantes avec une entrée par localisation cancéreuse et a été utilisé pour documenter également les critères 8 et 11.

Il a été construit en utilisant les références (33) p 683 et (34), ainsi que la consultation systématique des monographies parues depuis 1999. Le tableau n'est pas exhaustif pour les substances iatrogènes, mais celles pouvant donner lieu à une exposition en population générale sont citées. Certains facteurs classiques connus comme le tabagisme actif et l'alcoolisme n'y figurent pas.

L'indicateur correspondant au critère 3 résulte du croisement entre ce tableau inversé et les deux tableaux des maladies professionnelles : les 117 tableaux du régime général de la Sécurité sociale (prévus à l'article R.461-3 du code de la Sécurité sociale) et les 69 tableaux du régime agricole (prévus à l'article L.496 du code de la Sécurité sociale) (35).

En effet ces tableaux ayant une entrée par agent ou substance, la recherche des sites cancéreux a été rendue plus aisée de cette façon.

Il faut remarquer qu'un récent travail réalisé par le Département santé travail de l'InVS sur la confrontation des cancérogènes avérés en milieu de travail et des tableaux de maladies professionnelles (36) met en lumière le retard en matière de reconnaissance de cancers professionnels pour un certain nombre d'expositions, en faisant des propositions de révision. Pour ce travail nous en sommes restés aux données présentes dans les tableaux actuels.

Attribution du score

Un score de 3 a été attribué aux localisations pour lesquelles il existe au moins un cancer professionnel reconnu dans les tableaux de maladies professionnelles.

Un score de 0 a été attribué dans le cas contraire.

Tableau 6 - Attribution de score pour le critère 3 : existence de cancers professionnels reconnus

Localisation	Agents bien établis pour cette localisation (Circ 1)	Agents soupçonnés pour ce siège : Circ 2A, ou Circ 1 avec des preuves limitées pour cette localisation	Existence de cancers professionnels reconnus pour ce siège : Circ 1+ tableau des maladies professionnelles	Score critère 3 (poids=3)
Lèvre, bouche, pharynx	Formaldéhyde, EBV (nasopharynx), bétel, chique de bétel associé au tabac, composés du nickel, poussière de bois (nasopharynx),	Brai de goudron de houille, huiles minérales peu ou non raffinées	Oui (acide chromique et chromate, nickel, poussières de bois)	3
Oesophage	Chique de bétel associé au tabac	Tétrachloroéthylène, silice, amiante		0
Estomac	Radiations ionisantes, helicobacter pylori	Poussière de charbon, amiante		0
Côlon, rectum	Radiations ionisantes	Huiles minérales peu ou non raffinées, amiante, sous-produits de chloration de l'eau		0
Foie (et voies biliaires)	Chlorure de vinyle, mélange d'aflatoxines d'origine naturelle, aflatoxine B1, arsenic et composés, injection T=thorium 232 (thorotrast), inhalation plutonium 239 (travailleurs), contraceptifs oraux, radiations ionisantes, virus des hépatites B et C.	Bi-phényles polychlorés, trichloréthylène	Oui (chlorure de vinyle, plutonium, virus hépatites)	3
Pancréas		Acrylamide		0
Larynx	Brouillards d'acides minéraux forts contenant de l'acide sulfurique (travail), gaz moutarde	Brai de goudron de houille, amiante	Oui (brouillard d'acides minéraux)	3
Poumon	Chrome 6, composés du nickel, béryllium et composés, cadmium et composés, silice cristalline (quartz, cristobalite, milieu de travail), arsenic et composés, arsenic dans l'eau de boisson, amiante, talc avec fibres asbestiformes, brai de goudron de houille, goudron de houille, bis-chrométhyl-éther et chrolométhyl-éther, suies, radon et ses produits de désintégration, radiations ionisantes, fumée de tabac environnementale, inhalation plutonium 239 (travailleurs)	Huiles minérales peu ou non raffinées, gaz d'échappement diesel, laine de roche et laine de laitier, fumées et gaz de soudage, acide sulfurique et acides forts, chlorure de vinyle, application d'insecticides non arsenicaux, toluènes alpha chlorés et chlorure de benzoyle, TCDD, pollution de l'air en milieu urbain, diméthyl sulfate, épichlorohydrine	Oui (arsenic, radiations ionisantes, acide chromique et chromates, goudrons de houille et brai, silice, amiante, nickel, mines de fer, cobalt, chlorométhyl-éther)	3
Mésotéliome de la plèvre	Amiante, érionite, talc avec fibres asbestiformes		Oui (amiante)	3

Mélanome de la peau/ cancer de la peau	Arsenic et composés, brai de goudron de houille, goudron de houille, huiles minérales peu ou non raffinées, huiles de schiste, suies, rayonnement solaire, radiations ionisantes, arsenic dans l'eau de boisson (carcinome)	Créosote, rayonnements UVB, C, lampes à bronzer	Oui (goudrons de houille et brais, arsenic et composés, huiles minérales, pétrole)	3
Sein	Radiations ionisantes, oestrogénothérapie post-ménopausique, contraceptifs oraux combinés			0
Col de l'utérus	Papilloma virus 16 et 18, tabac, radiations ionisantes, contraceptifs oraux combinés	Tétrachloroéthylène, trichloroéthylène		0
Corps de l'utérus	Ostrogénothérapie post-ménopausique, tamoxifène			0
Ovaire				0
Prostate		Cadmium		0
Vessie	4 aminobiphényle, benzidine, 2-naphthylamine, arsenic et composés, arsenic dans l'eau de boisson	4-Chloro-ortho-toluidine, ortho toluidine, gaz d'échappement, gaz d'échappement diesel, huiles minérales peu ou non raffinées, goudron de houille, sous-produits de chloration de l'eau	Oui (N.nitroso-dibutylamine et ses sels, goudron de houille et brais)	3
Rein		Amiante, cadmium, plomb, trichloroéthylène, arsenic et composés		0
SNC	Radiations ionisantes	Chlorure de vinyle, épichlorohydrine, insecticides non arsenicaux	Oui (glioblastome et composés nitrosourée)	3
Testicule				0
Thyroïde	Radiations ionisantes			0
LNH	Radiations ionisantes, EBV, HIV1, HTLV1, oxyde d'éthylène,	Chlorure de vinyle, herbicides chlorophénoxy, chlorophénol, application d'insecticides non arsenicaux, tétrachloroéthylène, trichloroéthylène, TCDD		0
Maladie de Hodgkin	EBV			0
Myélome multiple et maladies immunoprolifératives		Insecticides non arsenicaux		0
Leucémies	Benzène, radiations ionisantes, étoposide en combinaison avec bléomycine et cysplatine (iatrogène), injection thorium 232 (Thorotrast), injection ou ingestion de phosphore 32 thérapeutique, oxyde d'éthylène,	Butadiene, chlorure de vinyle, champs électromagnétiques de basse fréquence ELF (50-60 hz) (enfant uniquement), étoposide (iatrogène), formaldéhyde, téniposide (iatrogène), insecticides non arsenicaux.	Oui (benzène, radiations ionisantes)	3

Critère 4 : méconnaissance des facteurs de risque en population générale

Le quatrième critère retenu était la méconnaissance des facteurs de risque en population générale. Ce critère a été documenté au moyen des entretiens cliniques, l'indicateur étant la position argumentée du référent.

Attribution du score

Un score de 1 a été attribué pour le critère 4 si, au moins pour un sous-groupe de la localisation, on ne connaissait pas les facteurs de risque, ou si on ne connaissait que partiellement les facteurs de risques. Un score de 2 a été attribué s'il y avait méconnaissance globale des facteurs de risque pour la localisation dans son ensemble. Un score de 0 a été attribué dans les autres cas.

Tableau 7 - Attribution de score critère 4 : méconnaissance des facteurs de risque en population générale

Localisation	Méconnaissance des facteurs de risque en population générale	Score critère 4 (poids=2)
Lèvre, bouche, pharynx	Non, seulement quelques % non tabac et/ou alcool	0
Oesophage	Non pour épidermoïdes (2/3), oui pour adénocarcinome (1/3)	1
Estomac	Non pour distaux (2/3), oui pour proximaux (1/3) et lignite	1
Côlon rectum	Partiellement, facteurs alimentaires	1
Foie (et voies biliaires)	Partiellement, alcool, virus, aflatoxine	1
Pancréas	Oui	2
Larynx	Non, tabac++, alcool	0
Poumon	Non chez homme, oui chez femme non fumeuse (1/3)	1
Mésothéliome de la plèvre	Non pour 2/3, oui pour 1/3 = pas amiante prof.	1
Mélanome de la peau/ cancer de la peau	Non, UV	0
Sein	Partiellement hyperestrogénie	1
Col de l'utérus	Non virus	0
Corps de l'utérus	Partiellement hyperestrogénie	1
Ovaire	Oui	2
Prostate	Oui	2
Vessie	Partiellement, beaucoup de facteurs possibles	1
Rein	Oui, peu à part HTA, obésité, tabac	2
SNC	Oui	2
Testicule	Oui, seul : ectopie	2
Thyroïde	Oui, peu connus à part radiations ionisantes	2
LNH et maladies immunoprolifératives	Oui	2
Maladie de Hodgkin	Partiellement.. EBV dans 30 %	1
Myélome multiple	Oui	2
Leucémie aigue	Oui	2

Critère 5 : meta-analyses

Le cinquième critère retenu était l'existence de méta-analyse(s) concluant à un risque relatif augmenté de façon statistiquement significative en lien avec des facteurs environnementaux.

L'indicateur était la parution d'au moins une étude dans la littérature scientifique depuis 5 ans. Une recherche sur la base Pubmed a été effectuée pour retrouver les méta-analyses parues depuis 5 ans sur les liens entre cancer et environnement.

Les requêtes ont été effectuées en juillet 2005 par l'intermédiaire du logiciel Référence Manager version 11. La première requête a été la suivante : cancer (titre) ou neoplasm (titre) et meta-analysis (mot-clé) et date (successivement 2000 à 2005). Une première base très élargie de 984 références a ainsi été constituée.

La lecture rapide des titres a permis de sélectionner, au sein de cette base, toutes les références qui traitaient d'un lien avec l'environnement. La lecture systématique de tous les résumés de cette deuxième base a permis de sélectionner les références citées dans le tableau.

Seules les études concluant à un risque relatif statistiquement supérieur 1 ont été retenues, sauf dans un cas explicité page suivante.

Attribution du score

Un score de 3 a été attribué lorsqu'il existe au moins 2 études sur des expositions différentes en population générale ou à la fois une étude sur une exposition en population générale et une étude sur une exposition professionnelle (concernant un agent non encore classé 1 ou 2A par le Circ, en lien avec une localisation).

Un score de 2 a été attribué pour une étude en population générale seulement et un score de 1 pour une étude en milieu professionnel seulement.

Un score de 0 lorsqu'il n'y a pas d'étude citant cette localisation ou une sous-localisation (mélanome).

Tableau 8 - Attribution de score pour le critère 5 : méta-analyses

Localisation	Meta-analyses depuis 2000 compris	Score critère 5 (poids=3)
Lèvre, bouche, pharynx		0
Oesophage		0
Estomac	(37) milieu professionnel, chrysotile	1
Côlon, rectum		0
Foie		0
Pancréas	(38) milieu professionnel, solvants	1
Larynx		0
Poumon	(39;40) radon résidentiel et (41) vapeurs de cuisine	3
Mésothéliome de la plèvre	(42] virus simien SV40	2
Mélanome de la peau	(43] professionnels avions	1
Sein (femme)	(43] professionnels avions	1
Col de l'utérus		0
Corps de l'utérus		0
Ovaire		0
Prostate	(43] professionnels avions	1
Vessie	(44] population coloration cheveux(45]café(46] sous-produits de chloration	3
Rein		0

SNC	(42] SV40 (43] professionnels avions*	3
Testicule		0
Thyroïde		0
LMNH	(42] SV40	2
Maladie de Hodgkin		0
Myélome multiple et maladies immunoprolifératives		0
Leucémies		0

* l'intervalle de confiance ne comprend pas 1 pour cette localisation mais il existe une augmentation notable du risque à la fois pour l'incidence et la mortalité chez les hommes

Critère 6 : facteur émergent

Le sixième critère retenu était l'existence ou non d'un facteur émergent en population générale faisant l'objet d'hypothèses causales. Pour être émergent, nous avons considéré que le facteur, soit constituait une nouvelle exposition en population générale (ex téléphones portables), soit n'était pas nouveau mais était récemment identifié comme en lien avec une localisation (ex : sous-produits de chloration de l'eau potable, pesticides).

L'indicateur correspondant a été renseigné en fonction des données recueillies par entretiens et en complétant par certains agents cités dans la deuxième colonne du tableau Circ inversé (voir tableau 6).

Attribution du score

Un score de 1 a été attribué si au moins deux facteurs émergents étaient cités, un score de 0,5 si au moins un facteur émergent était cité et un score de 0 si aucun facteur émergent n'était cité pour cette localisation ou sous-localisation (cas des leucémies aigües).

Tableau 9 - Attribution de score pour le critère 6 : facteur émergent

Localisation	Facteur émergent en population générale faisant l'objet d'hypothèses causales pour cette localisation	Score critère 6 (poids=1)
Lèvre, bouche, pharynx	Oui. Formaldéhyde	0,5
Oesophage	Non	0
Estomac	Non	0
Côlon rectum	Oui. Sous produits de chloration	0,5
Foie (et voies biliaires)	Non	0
Pancréas	Oui. Acrylamide	0,5
Larynx	Non	0
Poumon	Oui. Pollution atmosphérique et intérieure, pesticides	1
Mésothéliome de la plèvre	Oui. SV40	0,5
Mélanome de la peau/ cancer de la peau	Oui. Lampes à bronzer, tubes néon, halogènes	1
Sein	Oui. Hormonothérapie substitutive	0,5
Col de l'utérus	Non	0
Corps de l'utérus	Non	0
Ovaire	Non	0
Prostate	Oui. Pesticides	0,5
Vessie	Oui. Sous produits de chloration de l'eau, teintures cheveux	1
Rein	Oui. SV 40	1
SNC	Oui. Téléphones portables, pesticides	1
Testicule	Oui. Estrogènes-like dans l'environnement	0,5
Thyroïde	Non	0
LNH et maladies immunoprolifératives	Oui. SV40, pesticides, benzène, chloration cheveux, dioxines	1
Leucémies aigües	Oui. Lignes à haute tension, centrales nucléaires, pesticides	1

Critère 7 : animaux domestiques

Le septième critère retenu était l'existence de données évocatrices sur des cancers de même siège que les cancers humains chez les animaux domestiques : seuls les chats et les chiens ont été considérés car ce sont des mammifères, donc *a priori* plus proches de l'homme quant à la sensibilité aux facteurs environnementaux et à la nature des relations environnement-cancer. L'intérêt de l'observation biologique et clinique de ces animaux, en tant que sentinelles des expositions environnementales et de leurs effets, a été argumenté par plusieurs auteurs (47;48).

L'indicateur correspondant à ce critère a été documenté au moyen d'un entretien avec le Dr Françoise Delille, de l'Ecole vétérinaire de Maison-Alfort, et des références (49;50). Les trois localisations établies comme étant largement les plus fréquemment diagnostiquées chez les chiens et chats ont été prises en compte, sachant que ces animaux présentent à peu près la même palette de localisations que l'homme, mais on ne dispose pas de données épidémiologiques récentes en France. Bien entendu certaines localisations sont peut-être fréquentes, mais non diagnostiquées dans la pratique vétérinaire actuelle.

Attribution du score

Un score de 1 a été attribué quand cette localisation était la plus fréquente à la fois chez le chien et chez le chat. Un score de 0,5 si cela ne concernait qu'un des deux animaux domestiques, et un score de 0 pour les autres.

Tableau 10 – Attribution de score pour le critère 7 : animaux domestiques

Localisation	Localisation principale retrouvée chez le chien	Localisation principale retrouvée chez le chat	Score critère 7 (poids=1)
Lèvre, bouche, pharynx	Oui		0,5
Oesophage			0
Estomac			0
Côlon, rectum			0
Foie			0
Pancréas			0
Larynx			0
Poumon			0
Mésothéliome de la plèvre			0
Mélanome de la peau/carcinomes	Oui	Oui	1
Sein (femme)	Oui	Oui	1
Col de l'utérus			0
Corps de l'utérus			0
Ovaire			0
Prostate			0
Vessie			0
Rein			0
SNC			0
Testicule			0
Thyroïde			0
LMNH	Oui (pas de virus)	Oui (virus)	1
Maladie de Hodgkin			0
Myélome multiple et mal. immunoprolifératives			0
Leucémies			0

Critères 8 : Persistance des agents

Le huitième et dernier critère de la première série «lien suspecté ou prouvé avec l'environnement» était la persistance dans l'environnement des agents en cause ou suspectés pour un siège cités dans la classification du Circ.

Pour documenter ce critère nous avons utilisé la notion de polluant organique persistant (POP). Les polluants organiques persistants regroupent 12 substances (ou familles de substances) particulièrement toxiques et persistantes dans l'environnement, qui s'évaporent et se déplacent sur de longues distances dans l'eau et l'air et s'accumulent dans les tissus gras.

Leur élimination a fait l'objet d'un traité international signé par 90 pays, la Convention de Stockholm, en 2001. Elle est entrée en vigueur le 17 mai 2004. Les POP sont : l'aldrine, le chlordane, le DDT, la dieldrine, les dioxines, l'endrine, les furannes, l'heptachlore, l'hexachlorobenzène (HCB), le mirex, les biphényles polychlorés (PCB), le toxaphène.

Par ailleurs nous avons considéré que certains éléments métalliques ou métalloïdes (cadmium, chrome, arsenic) ainsi que l'amiante, étaient également persistants dans l'environnement.

Attribution du score

Un score de 3 a été attribué si au moins une substance citée faisait partie des polluants organiques persistants ou était un métal ou un métalloïde.

Un score de 0 a été attribué dans les autres cas.

Tableau 11- Attribution de score pour le critère 8 : persistance des agents

Localisation	Agents bien établis pour cette localisation (Circ 1)	Agents soupçonnés pour ce siège : Circ 2A ou Circ 1 avec des preuves limitées pour cette localisation	Persistance dans l'environnement	Score critère 8 (poids=3)
Lèvre, bouche, pharynx	Formaldéhyde et EBV (naso-pharynx), bétel, chique de bétel associé au tabac, composés (non métalliques) du nickel, poussière de bois (naso-pharynx)	Brai de goudron de houille, huiles minérales peu ou non raffinées		0
Oesophage	Chique de bétel associé au tabac	Tétrachloroéthylène, silice, amiante	Oui, amiante	3
Estomac	Radiations ionisantes, helicobacter pylori	Poussière de charbon, amiante	Oui, amiante	3
Côlon, rectum	Radiations ionisantes internes	Huiles minérales peu ou non raffinées, amiante, sous-produits de chloration de l'eau	Oui, amiante	3
Foie (et voies biliaires)	Chlorure de vinyle, mélange d'aflatoxines d'origine naturelle, aflatoxine B1, arsenic et composés, injection thorium 232 (thorothrast), inhalation plutonium 239 (travailleurs), contraceptifs oraux, radiations ionisantes	Bi-phényles polychlorés, trichloréthylène	Oui, PCB	3
Pancréas		Acrylamide		0
Larynx	Brouillards d'acides minéraux forts contenant de l'acide sulfurique (travail), gaz moutarde	Brai de goudron de houille, amiante	Oui, amiante	3
Poumon	Chrome 6, composés du nickel, béryllium et composés, cadmium et composés, silice cristalline (quartz, cristobalite, milieu de travail), arsenic et composés, arsenic dans l'eau de boisson, amiante, talc avec fibres asbestiformes, brai de	Huiles minérales peu ou non raffinées, gaz d'échappement diesel, laine de roche et laine de laitier, fumées et gaz de soudage, acide sulfurique et acides forts, chlorure de vinyle, application d'insecticides non arsenicaux, toluènes alpha	Oui, TCDD, amiante, chrome.	3

	goudron de houille, goudron de houille, bis-chrométhyl éther et chlorométhyl éther, suies, radon et ses produits de désintégration, radiations ionisantes, fumée de tabac environnementale, inhalation plutonium 239 (travailleurs)	chlorés et chlorure de benzoyle, TCDD*, pollution de l'air en milieu urbain, diméthyl sulfate, épichlorohydrine		
Mésotéliome de la plèvre	Amiante, érionte, talc avec fibres asbestiformes		Oui, amiante	3
Mélanome / cancer de la peau	Arsenic et composés, brai de goudron de houille, goudron de houille, huiles minérales peu ou non raffinées, huiles de schiste, suies, rayonnement solaire, radiations ionisantes, arsenic dans l'eau de boisson (carcinome)	Créosote, rayonnements UVB, C, lampes à bronzer	Oui, arsenic	3
Sein	Radiations ionisantes, oestrogénothérapie post-ménopausique, contraceptifs oraux combinés			0
Col de l'utérus	Papilloma virus 16 et 18, tabac, radiations ionisantes internes, contraceptifs oraux combinés	Tétrachloroéthylène, trichloroéthylène		0
Corps de l'utérus	Oestrogénothérapie post-ménopausique, tamoxifène,			0
Ovaire				0
Prostate		Cadmium	Oui, cadmium	3
Vessie	Tabac, 4 aminobiphényle, benzidine, 2-naphthylamine, arsenic et composés, arsenic dans l'eau de boisson	4-Chloro-ortho-toluidine, ortho toluidine, gaz d'échappement, gaz d'échappement diesel, huiles minérales peu ou non raffinées, goudron de houille, sous-produits de chloration de l'eau	Oui, arsenic	3
Rein		Amiante, cadmium, plomb, trichloroéthylène, arsenic et composés	Oui, amiante	3
SNC	Radiations ionisantes	Chlorure de vinyle, épichlorohydrine, insecticides non arsenicaux	Oui, insecti.non, arsenicaux dont POP	3
Testicule				0
Thyroïde	Radiations ionisantes			0
LNH	Radiations ionisantes, EBV, HIV1, HTLV1, oxyde d'éthylène	Chlorure de vinyle, herbicides chlorophénoxy, chlorophénol, application d'insecticides non arsenicaux, tétrachloroéthylène, trichloroéthylène, TCDD	Oui, TCDD	3
Maladie de Hodgkin	EBV			0
Myélome multiple et maladies immunoprolifé		Insecticides non arsenicaux	Oui, insecti non, arsenicaux dont POP	3
Leucémies	Benzène, radiations ionisantes, étoposide en combinaison avec bléomycine et cisplatine (iatrogène), injection thorium 232 (Thorostrast), injection ou ingestion de phosphore 32 thérapeutique, oxyde d'éthylène	Butadiene, chlorure de vinyle, champs électromagnétiques de basse fréquence ELF (50-60 hz) (enfant uniquement), étoposide (iatrogène), formaldéhyde, téniposide (iatrogène), insecticides non arsenicaux.	Oui, insecticides ; non, arsenicaux dont POP	3

Critère 9 : fréquence

Faisant partie de la deuxième série de critères «importance en santé publique», le neuvième critère retenu était la fréquence, en référence aux critères de priorisation en santé publique établis par le Haut comité de santé publique en 1994 (32). L'indicateur correspondant était l'importance du nombre de cas incidents évalué en 2000 dans le rapport Remontet *et al* (24).

C'est l'ensemble pathologique le plus large dont fait partie le site cancéreux qui a été pris en compte. Pour les carcinomes de la peau, on ne dispose pas d'évaluation nationale, mais leur nombre serait très important, de l'ordre de 50 000 à 100 000 si l'on se base sur des évaluations européennes (51;52) et selon l'avis du référent clinicien.

Les seuils pour établir le score ont été définis au vu de la distribution des valeurs (voir histogramme).

Attribution du score

Un score de 0 a été attribué aux localisations dont le nombre de cas incidents était inférieur à 2 000.

Un score de 1 a été attribué à celles dont le nombre de cas incidents était compris entre 2 001 et 6 000.

Un score de 2 a été attribué à celles dont le nombre de cas était compris entre 6 001 et 20 000.

Enfin un score de 3 a été attribué aux localisations pour lesquelles le nombre de cas incidents était supérieur à 20 001.

Tableau 12 - Attribution de score pour le critère 9 : fréquence

Localisation	Nombre de cas incidents estimé en 2000	Score critère 9 (poids=3)
Lèvre, bouche, pharynx	15 388	2
Oesophage	5 000	1
Estomac	7 126	2
Côlon, rectum	36 257	3
Foie	5 976	1
Pancréas	4 887	1
Larynx	4 226	1
Poumon	27 743	3
Mésothéliome de la plèvre	871	0
Mélanome / cancer de la peau (carcinomes)	7 331/plus de 50 000	3
Sein (femme)	41 845	3
Col de l'utérus	3 387	1
Corps de l'utérus	5 064	1
Ovaire	4 488	1
Prostate	40 309	3
Vessie	10 711	2
Rein	8 293	2
SNC	5 299	1
Testicule	1 527	0
Thyroïde	3 711	1
LMNH	9 908	2
Maladie de Hodgkin	1 367	0
Myélome multiple et maladies immunoprolifératives	3 587	1
Leucémies	6 243	2
Total	280 000	

Critère 10 : augmentation du risque pour les nouvelles générations

Le dixième critère retenu était l'augmentation du risque pour les nouvelles générations. L'indicateur était l'incidence estimée croissante par cohorte de naissance selon l'analyse du rapport Remontet *et al*, évaluée à partir de la pente de la courbe du risque relatif par cohorte de naissance pour chaque localisation.

Attribution du score

Un score de 0 a été attribué aux localisations pour lesquelles la pente de la courbe du risque relatif par cohorte de naissance est négative ou nulle pour les deux sexes.

Un score de 2 a été attribué à celles pour lesquelles la pente est positive seulement pour un sexe, ou pour une sous-localisation (cas des leucémies aigües). Enfin un score de 3 a été attribué aux localisations pour lesquelles la pente est positive pour les deux sexes.

Nous avons fait l'hypothèse que cette donnée était la même pour les mélanomes et les carcinomes de la peau.

Tableau 13 - Attribution de score pour le critère 10 : augmentation du risque pour les nouvelles générations

Localisation	Augmentation du risque relatif par cohorte de naissance (RR=1 pour cohorte 1928)(24)	Score critère 10 (poids=3)
Lèvre, bouche, pharynx	Oui, femmes ; non, hommes	2
Oesophage	Oui, femmes ; non, hommes	2
Estomac	Non	0
Côlon, rectum	Non	0
Foie	Oui	3
Pancréas	Oui	3
Larynx	Non	0
Poumon	Oui	3
Mésothéliome de la plèvre	Oui	3
Mélanome de la peau, cancers de la peau	Oui	3
Sein (femme)	Oui	3
Col de l'utérus	Non	0
Corps de l'utérus	Non	0
Ovaire	Non	0
Prostate	Oui	3
Vessie	Non	0
Rein	Oui	3
SNC	Oui	3
Testicule	Oui (à partir de 1940)	3
Thyroïde	Oui	3
LMNH	Oui	3
Maladie de Hodgkin	Non	0
Myélome multiple et maladies immunoprolifératives	Oui	3
Leucémies I	Oui	2

Critères 11 : prévalence d'exposition

Le onzième critère retenu était la prévalence d'exposition, avérée ou potentielle. L'indicateur a été construit en se référant aux agents cités dans le tableau « inversé » du Circ (tableau 6), en consultant les résumés des monographies, qui décrivent les principales situations d'exposition aux agents et substances.

Comme précédemment indiqué, ce critère est peu discriminant et très difficile à traiter pour l'attribution d'un score. L'évaluation de l'exposition est en effet l'un des champs les plus délicats à quantifier en santé environnement. Dans cette étude nous avons essayé d'exploiter au mieux des données existantes rapidement accessibles, en tenant plus compte d'une exposition potentielle que d'une exposition avérée.

Des approches beaucoup élaborées aboutissant à des quantifications seraient possibles (ex : connaissance des tonnages mis sur le marché) et permettraient probablement d'obtenir des résultats plus discriminants, mais la recherche et l'analyse des données correspondantes nécessiteraient une étude spécifique.

Attribution du score

Un score de 3 a été attribué aux localisations pour lesquelles au moins un agent cité avait une prévalence d'exposition forte, c'est-à-dire que la population générale était exposée ou susceptible d'être exposée. Un score de 0 a été attribué aux autres localisations. Remarque : les radiations ionisantes n'ont pas été prises en compte, car elles peuvent concerner pratiquement toutes les localisations.

Tableau 14 - Attribution de score pour le critère 11 : prévalence d'exposition

Localisation	Agents bien établis pour cette localisation (Circ1)	Agents soupçonnés pour ce siège : Circ 2A ou Circ 1 avec des preuves limitées pour cette localisation	Prévalence d'exposition	Score critère 11 (poids=3)
Lèvre, bouche, pharynx	Formaldéhyde et EBV (nasopharynx), bétel, chique de bétel associé au tabac, composés du nickel, poussière de bois (nasopharynx),	Brai de goudron de houille, huiles minérales peu ou non raffinées	Forte pour formaldéhyde	3
Oesophage	Chique de bétel associé au tabac	Tétrachloroéthylène, silice, amiante	Forte amiante	3
Estomac	Radiations ionisantes, helicobacter pylori	Poussière de charbon, amiante	Forte amiante, helicobacter pylori	3
Côlon, rectum	Radiations ionisantes internes	Huiles minérales peu ou non raffinées, amiante, sous-produits de chloration de l'eau	Forte amiante, eau	3
Foie (et voies biliaires)	Chlorure de vinyle, mélange d'aflatoxines d'origine naturelle, aflatoxine B1, arsenic et composés, injection thorium 232 (thorothrast), inhalation plutonium 239 (travailleurs), contraceptifs oraux, radiations ionisantes, virus hépatites B et C	Bi phényles polychlorés, trichloréthylène	Forte PCB, virus hépatite	3
Pancréas		Acrylamide	Forte	3
Larynx	Brouillards d'acides minéraux forts contenant de l'acide sulfurique (travail), gaz moutarde	Brai de goudron de houille, amiante	Forte amiante	3

Poumon	Chrome 6, composés du nickel, béryllium et composés, cadmium et composés, silice cristalline (quartz, cristobalite, milieu de travail), arsenic et composés, arsenic dans l'eau de boisson, amiante, talc avec fibres asbestiformes, brai de goudron de houille, goudron de houille, bis-chrométhyl-éther et chrolométhyl-éther, suies, radon et ses produits de désintégration, radiations ionisantes, fumée de tabac environnementale, inhalation plutonium 239 (travailleurs)	Huiles minérales peu ou non raffinées, gaz d'échappement diesel, laine de roche et laine de laitier, fumées et gaz de soudage, acide sulfurique et acides forts, chlorure de vinyle, application d'insecticides non arsenicaux, toluènes alpha chlorés et chlorure de benzoyle, TCDD*, pollution de l'air en milieu urbain, diméthyl sulfate, épichlorohydrine	Forte	3
Mésothéliome de la plèvre	Amiante, ériionite, talc avec fibres asbestiformes		Forte amiante	3
Mélanome / cancer de la peau	Arsenic et composés, brai de goudron de houille, goudron de houille, huiles minérales peu ou non raffinées, huiles de schiste, suies, rayonnement solaire, radiations ionisantes, arsenic dans l'eau de boisson (carcinome)	Créosote, rayonnements UVB, C, lampes à bronzer	Forte	3
Sein	Radiations ionisantes, oestrogénothérapie post-ménopausique, contraceptifs oraux combinés		Forte estrogénothérapie, contraceptifs	3
Col de l'utérus	Papilloma virus 16 et 18, tabac, radiations ionisantes internes, contraceptifs oraux combinés	Tétrachloroéthylène, trichloroéthylène	Forte virus, contraceptifs	3
Corps de l'utérus	Ostrogénothérapie post-ménopausique, tamoxifène,		Forte estronégénothérapie	3
Ovaire				0
Prostate		Cadmium		0
Vessie	Tabac, 4 aminobiphényle, benzidine, 2-naphthylamine, arsenic et composés, arsenic dans l'eau de boisson	4-Chloro-ortho-toluidine, ortho toluidine, gaz d'échappement, gaz d'échappement diesel, huiles minérales peu ou non raffinées, goudron de houille, sous-produits de chloration de l'eau	Forte eau, diésel	3
Rein		Amiante, cadmium, plomb, trichloroéthylène, arsenic et composés	Forte amiante	3
SNC	Radiations ionisantes	Chlorure de vinyle, épichlorohydrine, insecticides non arsenicaux	Forte insecticides	3
Testicule				0
Thyroïde	Radiations ionisantes			0
LNH	Radiations ionisantes, EBV, HIV1, HTLV1, oxyde d'éthylène	Chlorure de vinyle, herbicides chlorophénoxy, chlorophénol, application d'insecticides non arsenicaux, tétrachloroéthylène, trichloroéthylène, TCDD	Forte insecticides	3
Maladie de Hodgkin	EBV			0
Myélome multiple et maladies immunoprolifératives		Insecticides non arsenicaux	Forte insecticides	3
Leucémies	Benzène, radiations ionisantes, étoposite en combinaison avec bléomycine et cysplatine (iatrogène), injection thorium 232 (thorotrast), injection ou ingestion de phosphore 32 thérapeutique, oxyde d'éthylène	Butadiene, chlorure de vinyle, champs électromagnétiques de basse fréquence ELF (50-60 hz) (enfant uniquement), étoposite (iatrogène), formaldéhyde, téniposide (iatrogène), insecticides non arsenicaux.	Forte	3

Critères 12 : gravité

Le douzième critère retenu était la gravité et l'indicateur choisi était le taux de survie à 5 ans. Cette donnée a été renseignée par le référent spécialisé lors des entretiens.

Attribution du score

Un score de 0 a été attribué aux localisations pour lesquelles le taux était supérieur à 60 %, un score de 1 à celles pour lesquelles le taux était supérieur à 30 % et inférieur ou égal à 60 %, un score de 2 à celles pour lesquelles le taux était supérieur à 10 % et inférieur ou égal à 30 % et un score de 3 à celles pour lesquelles le taux était inférieur ou égal à 10 %. En ce qui concerne les leucémies, nous avons fait la moyenne arithmétique des scores des deux sous-localisations.

Tableau 15 - Attribution de score pour le critère 12 : gravité

Localisation	Taux de survie moyenne à 5 ans		Score critère 12 (poids=3)
]0 %, 10 %]=3]10 %, 30 %]=2	
Lèvre, bouche, pharynx	30 %]30 %, 60 %]=1	2
Oesophage	10 %		3
Estomac	15 % à 20 % (25 % Francim)		2
Côlon, rectum	55 %		1
Foie (et voies biliaires)	10 %		3
Pancréas	3 à 5 %		3
Larynx	50 à 60 %		1
Poumon	10 à 15 %		2
Mésothéliome de la plèvre	5 %		3
Mélanome de la peau/ cancer de la peau	80 à 98 %		0
Sein	80 %		0
Col de l'utérus	60 %		1
Corps de l'utérus	70 %		0
Ovaire	39 %		1
Prostate	80 %		0
Vessie	50 à 90 %		0
Rein	70 %		0
SNC	Moins de 30 %		2
Testicule	Plus de 90 %		0
Thyroïde	95 %		0
LNH et maladies immunoprolifératives	Plus de 50 %		1
Maladie de Hodgkin	80 %		0
Myélome multiple	40 %		1
Leucémie aigue	35 %		1
Leucémie myéloïde chronique	60 % mais un nouveau médicament va tout changer		0
Leucémies			0,5

Critères 13 : qualité de vie

Le treizième critère retenu était la qualité de vie des malades traités pour chaque localisation cancéreuse, l'indicateur choisi était la position argumentée du référent clinicien lors des entretiens.

Attribution du score

A une qualité de vie jugée très mauvaise pour une localisation a été attribuée un score de 2, à une qualité de vie jugée moyenne/ mauvaise un score de 1, et à une qualité de vie jugée bonne ou très bonne un score de 0. En ce qui concerne les leucémies, nous avons fait la moyenne arithmétique des scores entre les deux maladies prises en compte (leucémie aigüe et chronique).

Tableau 16 - Attribution de score pour le critère 13 : qualité de vie des patients traités

Localisation	Qualité de vie des patients traités	Score critère 13 (poids=2)
Lèvre, bouche, pharynx	Très mauvaise	2
Oesophage	Très mauvaise	2
Estomac	Moyenne	1
Côlon rectum	Bonne	0
Foie (et voies biliaires)	Moyenne	1
Pancréas	Très mauvaise	2
Larynx	Moyenne/bonne	1
Poumon	Très mauvaise	2
Mésothéliome de la plèvre	Très mauvaise	2
Mélanome de la peau/ cancer de la peau	Bonne	0
Sein	Bonne	0
Col de l'utérus	Moyenne	1
Corps de l'utérus	Bonne	0
Ovaire	Moyenne	1
Prostate	Moyenne	1
Vessie	Moyenne	1
Rein	Bonne	0
SNC	Moyenne/mauvaise	1
Testicule	Bonne	0
Thyroïde	Bonne	0
LNH et maladies immunoprolifératives	Bonne si rémission/moyenne	1
Maladie de Hodgkin	Bonne	0
Myélome multiple	Mauvaise	2
Leucémie aigüe	Mauvaise	2
Leucémie myéloïde chronique	Très bonne	0
Leucémies		1

Critère 14 : comparaison européenne

Le quatorzième critère retenu était l'existence d'une situation défavorable de la France en matière d'incidence pour les localisations considérées, l'indicateur étant l'analyse faite dans le rapport *Remontet et al.* (24).

Attribution du score

Pour chaque localisation, nous avons regardé la situation française par rapport aux autres pays européens. Si la France est considérée comme étant dans une situation de risque élevé pour les deux sexes par rapport aux autres pays européens, le score attribué est 1, sauf si ce risque s'explique par un taux élevé d'alcoolisme. Si le risque est élevé/intermédiaire ou si ce risque élevé est seulement observé pour un sexe, le score attribué est 0,5. Le score attribué est de 0 si la France est en situation intermédiaire ou de risque faible par rapport à l'Europe.

Nous n'avons pas pu tenir compte des éventuels biais de surveillance qu'il est difficile de renseigner. Nous avons fait l'hypothèse que cette donnée était la même pour les mélanomes et les autres cancers de la peau. N'ayant pas de données pour le cancer du testicule, nous avons fait l'hypothèse que la situation était intermédiaire.

Tableau 17 - Attribution de score pour le critère 14 : comparaison européenne

Localisation	Situation de la France en Europe pour l'incidence selon (24)	Score critère 14 (poids=1)
Lèvre, bouche, pharynx	Risque élevé++ (alcool)	0
Oesophage	Risque élevé++ (alcool)	0
Estomac	Faible risque	0
Côlon, rectum	Risque élevé	1
Foie	Risque élevé (alcool)	0
Pancréas	Risque faible	0
Larynx	Risque élevé pour l'homme, faible pour la femme	0,5
Poumon	Intermédiaire	0
Mésothéliome de la plèvre	Intermédiaire	0
Mélanome de la peau/ cancers de la peau	Intermédiaire	0
Sein (femme)	Fort risque	1
Col de l'utérus	Intermédiaire	0
Corps de l'utérus	Faible risque	0
Ovaire	Faible risque	0
Prostate	Risque élevé	1
Vessie	Faible risque	0
Rein	Elevé/intermédiaire	0,5
SNC	Intermédiaire	0
Testicule	?	0
Thyroïde	Risque élevé	1
LMNH	Risque élevé chez la femme, intermédiaire chez l'homme	0,5
Maladie de Hodgkin	Intermédiaire	0
Myélome multiple et mal. imm.	Elevé /intermédiaire	0,5
Leucémies	Intermédiaire	0

Critères 15 : perception sociale des patients

La dernière série de critère prise en compte est relative à la perception sociale d'un lien avec l'environnement, comprenant les deux derniers critères. Dans cette série, le quinzième critère retenu était l'existence d'une préoccupation des malades souffrant d'une localisation cancéreuse relativement à son lien avec l'environnement. L'indicateur qui a permis de renseigner ce critère, indirectement, est issu des entretiens avec les cliniciens.

Attribution du score

Un score de 2 a été attribué si le référent recevait des questions, fréquentes ou très fréquentes, de patients sur des expositions environnementales ayant pu causer leur cancer. Un score de 1 a été attribué si ces questions étaient peu fréquentes et de 0 si elles étaient rares ou inexistantes. Concernant les leucémies, nous avons retenu le score de la leucémie aigue.

Tableau 18 - Attribution de score pour le critère 15 : perception sociale des patients

Localisation	Fréquence des questions des patients sur leurs expositions environnementales	Score critère 15 (poids=2)
Lèvre, bouche, pharynx	Un peu	1
Oesophage	Pas particulièrement	0
Estomac	Oui ++	2
Côlon rectum	Non	0

Foie (et voies biliaires)	Non	0
Pancréas	Oui++	2
Larynx	Oui	2
Poumon	Non, rare	0
Mésothéliome de la plèvre	Non (soit origine professionnelle déjà connue, soit personnes âgées)	0
Mélanome de la peau/ cancer de la peau	Oui	2
Sein	Oui	2
Col de l'utérus	Non	0
Corps de l'utérus	Non	0
Ovaire	Oui	2
Prostate	Non	0
Vessie	Non	0
Rein	Un peu	1
SNC	Oui+++ tous	2
Testicule	Oui++	2
Thyroïde	Oui sur radiations ionisantes	2
LNH et maladies immunoprolifératives	Oui +++	2
Maladie de Hodgkin	Oui	2
Myélome multiple	Oui	2
Leucémie aigue	Oui	2

Critères 16 : perception clinique des médecins

Le seizième critère retenu était l'existence d'une préoccupation du référent clinicien incitant à une surveillance de la localisation cancéreuse en lien avec l'environnement.

Attribution du score

Un score de 1 a été attribué lorsque le référent manifestait une préoccupation forte et argumentée sur cette question, incitant à la surveillance, et un score de 0 dans le cas contraire. Pour les leucémies, nous avons retenu le score de la leucémie aigüe, en tenant compte du fait que la préoccupation des cliniciens, dans les autres cas, était plusieurs fois ciblée sur des sous localisations.

Tableau 19 - Attribution de score pour le critère 16 : perception clinique des médecins

Localisation	Préoccupation clinique relative à l'environnement incitant à la surveillance	Score critère 16 (poids=1)
Lèvre, bouche, pharynx	Oui. Augmentation des cancers graves de la cavité buccale chez femmes et adultes jeunes, non buveurs/fumeurs, + fortes disparités géographiques	1
Oesophage	Oui. Augmentation incidence adénocarcinome et cancer de la jonction, fréquence RGO, une personne sur deux en milieu urbain	1
Estomac	Oui pour cancers proximaux et de la jonction dont la proportion augmente. beaucoup de jeunes femmes avec lignite associée à carcinome péritonéal	1
Côlon rectum	Non	0
Foie (et voies biliaires)	Un peu. Augmentation d'incidence, peut-être rôle de l'eau de boisson, engrais, pesticides, polluants urbains	1
Pancréas	Oui augmentation d'incidence dans toutes les couches de la population, piste environnementale à creuser+++	1
Larynx	Non	0
Poumon	Oui. Augmentation de la proportion de femmes non fumeuses, et le poumon est un organe très exposé.	1

Mésothéliome de la plèvre	Oui. Augmentation incidence : amiante non professionnel, SV4O ?	1
Mélanome de la peau/ cancer de la peau	Oui. Soleil, cabines, radiations	1
Sein	Non	0
Col de l'utérus	Non	0
Corps de l'utérus	Non	0
Ovaire	Oui car terrain vierge à défricher	1
Prostate	Oui. Augmentation chez les patients jeunes, voire enfant (sarcome) et des formes peu différenciées.	1
Vessie	Oui. Surtout pour identifier les expositions professionnelles	1
Rein	Oui. Augmentation incidence + rôle xénobiotiques	1
SNC	Oui. Tout est inconnu	1
Testicule	Oui. Plus de séminomes chez les jeunes, non expliqué	1
Thyroïde	Non car pense que biais de surveillance	0
LNH et maladies immunoprolifératives	Oui. Car grosses inconnues et augmentation incidence	1
Maladie de Hodgkin	Oui, mais pas de toxique incriminé.	1
Myélome multiple	Oui car en augmentation. Rôle radiations ionisantes ?	1
Leucémie aigue	Oui, grandes craintes et de plus la gravité augmente+++ malgré les progrès thérapeutiques	1
Leucémie myéloïde chronique	Pas spécifiquement	0

3.2.2. Score total pour chaque localisation sur l'ensemble des critères

Les scores obtenus pour chacune des 24 localisations figurent dans le tableau 20. Un total de 452,5 points a été attribué sur 868 possibles, dont 213 pour les critères de la série «lien suspecté ou prouvé avec l'environnement», 193,5 pour la série «importance en santé publique» et 46 pour la série «perception sociale».

Légende :

- vert = critères de lien prouvé ou suspecté avec l'environnement ;
- bleu pâle = critères de santé publique ;
- jaune pâle = critères de perception.

Le tableau 20 présente également, par critères et par série de critères, le pourcentage de points attribués par rapport au nombre total de points possible.

Tableau 20 - Calcul des scores totaux pour les 16 critères et les 24 localisations

Localisations/critères	1. Variations temporelles	2. Etudes de jumeaux/familial	3. Cancers professionnel	4. Méconnaissance des	5. Méta analyses	6. Facteur émergent	7. Animaux domestiques	8. Persistance	9. Nb de cas incidents	10. Cohorte de naissance	11. Prévalence d'exposition	12. Taux de survie à 5 ans	13. Qualité de vie	14. Comparaison Europe	15. Préoccupation des	16. Préoccupation clinique	total
Lèvre-Bouche-Pharynx	1	2,3	3	0	0	0,5	0,5	0	2	2	3	2	2	0	1	1	20,3
Oesophage	1	2,3	0	1	0	0	0	3	1	2	3	3	2	0	0	1	19,3
Estomac	0	3	0	1	1	0	0	3	2	0	3	2	1	0	2	1	19
Côlon-rectum	0	2	0	1	0	0,5	0	3	3	0	3	1	0	1	0	0	14,5
Foie	2	2,3	3	1	0	0	0	3	1	3	3	3	1	0	0	1	23,3
Pancréas	1	2,3	0	2	1	0,5	0	0	1	3	3	3	2	0	2	1	21,8
Larynx	0	2,3	3	0	0	0	0	3	1	0	3	1	1	0,5	2	0	16,8
Poumon	1	3	3	1	3	1	0	3	3	3	3	2	2	0	0	1	29
Mésothéliome de la plèvre	2	2,3	3	1	2	0,5	0	3	0	3	3	3	2	0	0	1	25,8
Mélanome/cancer de la peau	1	2	3	0	1	1	1	3	3	3	3	0	0	0	2	1	24
Sein (femme)	2	2	0	1	1	0,5	1	0	3	3	3	0	0	1	2	0	19,5
Col de l'utérus	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1	1	0	0	0	8
Corps de l'utérus	0	2,3	0	1	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	7,3
Ovaire	0	2,3	0	2	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	2	1	10,3
Prostate	1	1	0	2	1	0,5	0	3	3	3	0	0	1	1	0	1	17,5
Vessie	0	3	3	1	3	1	0	3	2	0	3	0	1	0	0	1	21
Rein	2	3	0	2	0	0,5	0	3	2	3	3	0	0	0,5	1	1	21
SNC	2	3	3	2	3	1	0	3	1	3	3	2	1	0	2	1	30
Testicule	2	2	0	2	0	0,5	0	0	0	3	0	0	0	0	2	1	12,5
Thyroïde	1	0	0	2	0	0	0	0	1	3	0	0	0	1	2	0	10
LMNH	2	3	0	2	2	1	1	3	2	3	3	1	1	0,5	2	1	27,5
Maladie de Hodgkin	0	2,3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	6,3
Myélome multiple	2	2,3	0	2	0	0,5	0	3	1	3	3	1	2	0,5	2	1	23,3
Leucémies	1	3	3	2	0	1	0	3	2	2	3	0,5	1	0	2	1	24,5
T1=Total en colonne des points obtenus	24	55	27	30	18	10,5	3,5	45	37	45	57	26,5	22	6	28	18	452,5
T1S=Total en ligne pour chaque série de critères								213						193,5		46	452,5
T2=Total en colonne des points possible	48	72	72	48	72	24	24	72	72	72	72	72	48	24	48	24	864
T2S=Total en ligne pour chaque série de critères								432						360		72	864
P=Pourcentages attribués en colonne (T1/T2)	0,5	0,76	0,38	0,63	0,25	0,44	0,15	0,63	0,51	0,625	0,79	0,368	0,46	0,25	0,58	0,75	0,52373
PS=Total en ligne des pourcentages attribués pour chaque série de critères								0,49						0,538		0,639	

3.2.3. Classement des localisations cancéreuses

- **Classement prenant en compte l'ensemble des critères**

Le tableau 21 présente le score et le classement final pour chaque localisation et pour l'ensemble des critères. La méthode a permis de classer les 24 localisations selon un score qui varie de 30 à 6,3. La plupart des localisations présentent un score différent qui permet de les positionner les unes par rapport aux autres, avec des écarts qui varient de 0,3 à 2,3. Au septième rang et au dixième rang, deux localisations obtiennent des scores égaux : myélome et foie, puis rein et vessie.

Tableau 21 - Score et classement final prenant en compte les 16 critères

Localisation	Score	Rang
Tumeurs du système nerveux central	30	1
Poumon	29	2
Lymphome malin non hodgkinien	27,5	3
Mésothéliome de la plèvre	25,8	4
Leucémies	24,5	5
Mélanome/ cancers de la peau	24	6
Foie	23,3	7
Myélome multiple et mal. im.	23,3	7
Pancréas	21,8	9
Rein	21	10
Vessie	21	10
Lèvre Bouche Pharynx	20,3	12
Sein	19,5	13
Oesophage	19,3	14
Estomac	19	15
Prostate	17,5	16
Larynx	16,8	17
Colon rectum	14,5	18
Testicule	12,5	19
Ovaire	10,3	20
Thyroïde	10	21
Col de l'utérus	8	22
Corps de l'utérus	7,3	23
Maladie de Hodgkin	6,3	24

La localisation qui obtient le score maximal de 30 est «Système nerveux central», immédiatement suivie par «Poumon» (score de 29). Viennent ensuite les localisations «Lymphome non hodgkinien» et «Mésothéliome de la plèvre» (scores de 27,5 et 25,8), puis «Leucémies» et «Peau» (scores de 24,5 et 24). Ces six localisations, signalées en rouge et orangé, constituent le groupe de tête, en totalisant des scores supérieurs à 24.

On peut ensuite individualiser un deuxième groupe de localisations, signalé en jaune foncé, qui totalisent des scores inférieurs à 24 mais supérieurs à 20. Ce sont les localisations : «Foie», «Myélome et maladies immunoprolifératives», «Pancréas», «Rein», «Vessie» et «Lèvre, bouche, pharynx».

Le troisième groupe de localisations, au milieu du classement totalise des scores inférieurs à 20 mais supérieurs à 15, il est signalé en jaune pâle. Dans ce groupe figurent les localisations «Sein», «Oesophage» «Estomac», «Prostate» et «Larynx».

Un quatrième groupe de localisations, signalé en vert, totalise des scores inférieurs à 15 mais supérieurs à 10. Il s'agit des localisations : «Colon, rectum», «Testicule », «Ovaire» et «Thyroïde».

Enfin le dernier groupe, signalé en bleu, qui totalise des scores inférieurs à 10, concerne les localisations : «Col de l'utérus», «Corps de l'utérus» et «Lymphome de Hodgkin».

- **Classements ne prenant en compte que certains critères**

Les tableaux 22, 23, 24 et 25 présentent, pour comparaison avec le tableau 21, les classements obtenus lorsque l'on ne prend en compte qu'une partie des critères (les feuilles de calcul correspondantes figurent en annexe 6, 7, 8 et 9).

Les couleurs correspondant au classement des localisations dans le tableau 21 ont été conservées pour faciliter cette comparaison.

Les 6 localisations de tête du tableau 21 sont remarquablement stables dans les 3 autres tableaux. Le fait d'enlever les critères d'importance en santé publique (tableau 22) ne modifie pas les 3 premières localisations, fait reculer de 3 rangs la localisation « Mésotéliome », et fait passer la localisation « Vessie » du onzième au cinquième rang.

Tableau 22 - Score ne prenant en compte que les critères de lien avec l'environnement et les critères de perception (critères 1 à 8 et 15 à 16)

Localisation	Score	Rang
Tumeurs du système nerveux central	20	1
Lymphome malin non hodgkinien	17	3
Poumon	16	2
Leucémies	16	4
Mélanome/ cancers de la peau	15	5
Vessie	15	5
Mésotéliome de la plèvre	14,8	7
Myélome multiple et mal. im	12,8	8
Rein	12,5	9
Foie	12,3	10
Estomac	11	11
Larynx	10,3	12
Pancréas	9,8	13
Sein	9,5	14
Testicule	9,5	14
Prostate	9,5	14
Lèvre Bouche Pharynx	9,3	17
Oesophage	8,3	18
Ovaire	7,3	19
Colon rectum	6,5	20
Maladie de Hodgkin	6,3	21
Thyroïde	5	22
Corps de l'utérus	3,3	23
Col de l'utérus	2	24

Si on ne considère que les critères de lien avec l'environnement (tableau 23), la localisation « Vessie » remonte encore de 2 rangs, ainsi que « Mésotéliome », au détriment de « Leucémie » et de « Peau », mais on observe que les 6 mêmes localisations de tête du tableau 5 sont toujours dans les 7 premiers rangs du tableau.

Tableau 23 - Score ne prenant en compte que les critères de lien avec l'environnement (critères 1 à 8)

Localisation	Score	Rang
Tumeurs du système nerveux central	17	1
Poumon	15	2
Lymphome malin non hodgkinien	14	3
Vessie	14	3
Mésotéliome de la plèvre	13,8	5
Leucémies	13	6
Mélanome/ cancers de la peau	12	7
Foie	11,3	9
Rein	10,5	8

Myélome multiple et mal. im	9,8	10
Prostate	8,5	11
Larynx	8,3	12
Estomac	8	13
Sein	7,5	14
Lèvre Bouche Pharynx	7,3	15
Oesophage	7,3	15
Pancréas	6,8	17
Testicule	6,5	18
Colon rectum	6,5	18
Ovaire	4,3	20
Corps de l'utérus	3,3	21
Maladie de Hodgkin	3,3	21
Thyroïde	3	22
Col de l'utérus	2	24

Si on ne considère que les critères d'importance en santé publique et de perception (tableau 24), c'est la localisation «Pancréas» qui obtient le score le plus élevé et la localisation «Lèvre, bouche, pharynx» remonte au 6ème rang, au même niveau que «Système nerveux central».

On observe que les 6 localisations de tête du tableau 21 sont toujours classées dans les 7 premiers rangs. En revanche les localisations «Leucémies», «Vessie» et «Rein» se retrouvent dans la deuxième moitié du classement.

Tableau 24 - Score ne prenant en compte que les critères d'importance en santé publique et de perception (critères 9 à 14)

Localisation	Score	Rang
Pancréas	15	1
Poumon	14	2
Lymphome malin non hodgkinien	13,5	3
Myélome multiple et mal. im.	13,5	3
SNC	13	5
Lèvre Bouche Pharynx	13	5
Mésothéliome de la plèvre	12	7
Mélanome/ cancers de la peau	12	7
Foie	12	7
Oesophage	12	7
Sein	12	7
Leucémies	11,5	12
Estomac	11	13
Rein	10,5	14
Prostate	9	15
Larynx	8,5	16
Colon rectum	8	17
Vessie	7	18
Thyroïde	7	18
Testicule	6	20
Ovaire	6	20
Col de l'utérus	6	20
Corps de l'utérus	4	23
Maladie de Hodgkin	3	24

Enfin, si on choisit de ne pas du tout tenir compte des critères de perception, en ne conservant que les critères de lien avec l'environnement et les critères de santé publique, on obtient le tableau 25.

On constate que les 6 localisations de tête du classement figurent toujours dans les 7 premiers rangs, mais certains rangs sont inversés : la localisation «Poumon» arrive en tête du

classement devant la localisation «SNC», la localisation «Mésothéliome » passe devant «LNMH», la localisation «Foie» gagne deux rang en s'insérant dans le groupe de tête. D'autres inversions sont observées en fin de classement.

Lorsque l'on compare le tableau 21 et le tableau 25, on constate une certaine cohérence globale. Néanmoins, certaines localisations semblent plus affectées par les aspects de perception. On peut observer que les localisations «SNC» et «LMNH» font l'objet d'une préoccupation sociale importante en lien avec l'environnement qui améliore visiblement leur classement final.

En revanche la localisation «Foie» est sensiblement rétrogradée dans le classement par les critères de perception et ne semble pas soulever de préoccupations sur son lien avec l'environnement.

Tableau 25 - Score prenant en compte tous les critères sauf ceux de perception (critères 1 à 14)

Localisation	Score	Rang
Poumon	28	1
SNC	27	2
Mésothéliome de la plèvre	24,8	3
LMNH	24,5	4
Foie	22,3	5
Leucémies	21,5	6
Mélanome/cancers de la peau	21	7
Myélome	20,3	8
Vessie	20	9
Rein	19	10
Pancréas	18,8	11
Lèvre-Bouche-Pharynx	18,3	12
Oesophage	18,3	12
Sein (femme)	17,5	14
Prostate	16,5	15
Estomac	16	16
Larynx	14,8	17
Côlon-rectum	14,5	18
Testicule	9,5	19
Col de l'utérus	8	20
Thyroïde	8	20
Corps de l'utérus	7,3	22
Ovaire	7,3	23
Maladie de Hodgkin	3,3	24

4. Discussion

- **Démarche générale et méthode élaborée**

Tenter de prioriser des pathologies devant être surveillées et étudiées en lien avec l'environnement est une démarche inhabituelle en santé environnement. En effet il est plus courant de hiérarchiser des substances ou des agents, dans un objectif décisionnel en gestion ou en évaluation des risques.

La situation décisionnelle à laquelle tente de répondre ce travail est très particulière à la France. En effet, dans la plupart des pays où elle est mise en place, la surveillance de la morbidité cancéreuse s'effectue au moyen de registres généraux, prenant en compte toutes les localisations principales de cancer, et la question ne se pose pas. C'est pourquoi il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux antérieurs répondant strictement aux mêmes objectifs dans la littérature internationale.

Il est cependant intéressant, d'un point de vue de santé publique, d'être capable d'argumenter quelles pathologies doivent bénéficier préférentiellement d'une surveillance et d'études en lien avec l'environnement, la surveillance pouvant s'effectuer de diverses façons à l'avenir.

L'une des particularités de l'échelle composite construite est de mesurer, à travers les critères de lien avec l'environnement et les critères de perception, à la fois un niveau de connaissances acquises et un niveau de «non connaissance», en passant par les connaissances suspectées.

Cette démarche peut elle aussi paraître inhabituelle, mais elle relève ici d'un choix explicite, qui n'est peut-être pas totalement absent, sous forme plus implicite, des prises de positions d'experts sur des sujets connexes. Par ailleurs les objectifs d'un système de surveillance sanitaire sont aussi de détecter des événements suffisamment précocement pour être en mesure de mettre en place des actions de prévention, d'où la prise en compte des facteurs suspectés et des facteurs émergents. Enfin les changements inexplicables font évidemment partie des événements inhabituels méritant d'être détectés et analysés dans le cadre d'un système de surveillance sanitaire (53).

- **Attribution des scores**

Sur le tableau 20, on voit que le pourcentage de points attribués aux critères par rapport au nombre maximal de points est de 48 %. Ce pourcentage est supérieur pour les critères de santé publique (54 %) et de perception (64 %) alors qu'il est inférieur (42 %) pour les critères de lien avec l'environnement.

Ceci s'explique probablement par le fait que les deux séries de critères «*importance en santé publique*» et «*perception sociale*» ne sont pas du tout dépendantes de l'état des connaissances, à la différence de la plupart des critères de la série «*lien avec l'environnement*».

En effet cette dépendance a pu retentir de façon non négligeable dans l'attribution des scores de la série «*lien avec environnement*». Pour le critère 2, on a artificiellement attribué une valeur moyenne aux localisations non documentées et, pour d'autres critères, les localisations orphelines de données se sont vues attribuer des scores nuls, qui « mesurent » l'absence de données. Ce n'est pas le cas dans les deux autres séries, pour lesquelles un score nul «quantifie» effectivement le critère.

On peut aussi observer que les critères de la série «importance en santé publique» ont pu être majoritairement documentés à partir de variables quantitatives, ce qui facilite une attribution objective des scores, alors que les indicateurs de la série «lien avec l'environnement» dérivent majoritairement de variables qualitatives.

En ce qui concerne les critères de perception, qui ont été documentés uniquement à partir des entretiens, leur pourcentage de points attribués est de 64 %, c'est-à-dire nettement supérieur aux autres. Il est possible que ceci traduise une moindre objectivité dans l'attribution des

scores. Le recueil de données par entretien est une méthode qui peut se révéler performante mais est soumise par essence à de nombreuses limites enquêteur ou enquêté – dépendantes (54). L'exactitude et la précision de la mesure qui en résulte sont probablement moins bonnes.

Les critères 2 (études de jumeaux et familiales), 11 (prévalence d'exposition), et 16 (préoccupation clinique) sont les critères qui obtiennent les pourcentages de points possibles les plus importants, supérieurs à 75 %. On peut penser que ces critères sont ceux qui contribuent le plus au score des localisations de tête, sauf pour le critère 11 qui est peu discriminant.

Les critères 5 (méta-analyses), 7 (données animales) et 14 (comparaisons européennes) obtiennent au contraire les pourcentages de points possibles les plus faibles, inférieurs ou égaux à 25 %. Ces critères contribuent sans doute moins au score des localisations de tête, sauf peut-être pour le critère 5 qui est très discriminant.

• Résultats du classement

Le score très important de la localisation «Système nerveux central» reflète à la fois le poids de ces tumeurs en termes de santé publique, de lien établi ou suspecté avec l'environnement et de perception sociale. De plus aucun facteur de risque classique ne paraît impliqué. Un registre spécialisé s'est récemment mis en place en Gironde, et une tentative de registre national est en cours. Il paraît hautement souhaitable de l'encourager.

Le score également très important de la localisation «Poumon» peut paraître surprenant étant donné le poids écrasant du tabagisme dans son étiologie. Ce score reflète en particulier les interrogations et les préoccupations relatives au cancer du poumon chez la femme, dont l'incidence et la gravité augmentent. Une étude française a montré récemment que 32,3 % des cancers du poumon chez les femmes survenaient chez des non fumeuses (55). La variété des autres agents environnementaux pouvant être impliqués au niveau de la pollution atmosphérique extérieure et intérieure - incluant bien sûr le tabagisme passif - explique aussi ce score. Dans ce domaine on ne dispose pas de registre spécialisé départemental ou régional en France. On notera cependant que dans le cadre de l'étude de faisabilité du nouveau registre d'Ile-de-France, cette localisation a été retenue.

La troisième place de la localisation «Lymphomes malins non hodgkiniens» reflète leur importance croissante en termes de santé publique et de lien suspecté ou établi avec l'environnement, qui est relativement récente et fait suspecter le rôle de divers facteurs environnementaux émergents (pesticides, dioxines, benzène etc.) dans leur étiologie. Le lymphome bénéficie cependant d'un pronostic un peu meilleur que les deux précédentes localisations du fait de gros progrès thérapeutiques. Les lymphomes sont aussi l'un des trois cancers les plus fréquemment diagnostiqués chez les chiens et les chats domestiques et le lymphome du chat est directement lié au virus du lymphome félin.

La quatrième place de la localisation «Mésothéliome» traduit à la fois le lien largement établi de ce cancer avec l'environnement (amiante), ainsi que la fréquence croissante et la gravité de cette pathologie, pour laquelle il est impossible de retrouver une exposition à l'amiante dans 20% à 30 % des cas (56). Il paraît indispensable de poursuivre et renforcer sa surveillance à travers le programme national de surveillance des mésothéliomes, afin d'identifier les expositions à l'amiante, en milieu professionnel et population générale, ainsi que d'autres facteurs de risques éventuels.

De façon troublante, parmi les quatre localisations qui sont en tête du classement final, trois d'entre elles font l'objet de la même hypothèse virale par le virus SV40. Ce virus simien à ADN, cancérigène chez l'animal, aurait contaminé des vaccins anti-polio vivants administrés dans le monde entre 1955 et 1963 et certains éléments font craindre une transmission interhumaine postérieure, voire des contaminations environnementales (eaux usées). On estime que plus de 98 millions d'enfants et d'adultes auraient été exposés à ce virus aux Etats-Unis. La publication de Vilchez et al (42) est une méta analyse des études cas témoins disponibles avec mesure de séquences virales. Elle identifie quatre localisations cancéreuses pour lesquelles la détection de

SV40 est statistiquement plus fréquente que chez les témoins : tumeurs primitives du cerveau (OR = 3,9 [2,6-5,8]), mésothéliome (OR= 17 [10-28]), lymphome non hodgkinien (OR = 5,4 [3,1-9,3], mais avec un résultat sur seulement trois études) et enfin tumeurs osseuses (OR = 25 [6,8-88]), qui ne font pas partie des localisations que nous avons sélectionnées. Néanmoins deux études de cohortes danoises, postérieures à ce travail, n'ont pas mis en évidence d'excès de risque de cancer chez les populations exposées (57;58).

La cinquième place occupée par la localisation «Leucémies» reflète essentiellement, comme nous l'avons vu, le cas des leucémies aiguës. Elle traduit le fait que cette localisation revienne souvent dans les monographies du Circ pour les agents classés 1 ou 2A et soit suspectée d'être liée à un certain nombre d'agents persistants ou prévalents ou de facteurs émergents.

Quant à la sixième place de la localisation «Peau», elle traduit un lien bien établi avec l'environnement physique (rayonnements solaires) mais aussi chimique pour les carcinomes qui représentent un poids important en santé publique du fait de leur fréquence et de leur augmentation d'incidence (27-31) – partiellement expliquée par un dépistage précoce - même si leur malignité est faible du fait qu'ils ne métastasent pas. Notons que les cancers de la peau sont parmi les trois cancers le plus fréquemment observés du chien et du chat.

Si l'on prend en compte les résultats obtenus en appliquant la méthode de hiérarchisation, on peut considérer que ces 6 localisations constituent, de façon nette et dans cet ordre, le groupe prioritaire (en rouge et orangé) à surveiller et étudier en lien avec l'environnement.

On remarque que les cancers hématologiques, avec les lymphomes non hodgkiniens, les leucémies et les myélomes, constituent l'ensemble pathologique le plus représenté en tête du classement. Les modifications de la classification nosologique intervenues depuis la publication de l'étude de Remontet *et al.* (24) conduiraient en principe à inclure une partie des maladies immunoprolifératives et le lymphome de Hodgkin dans la même entité que les lymphomes non hodgkiniens. Il est probable que cela permettrait à la localisation «*Lymphome*» d'être classée encore plus haut. Quoi qu'il en soit les cancers hématologiques peuvent être considérés comme un ensemble pathologique (lymphomes, leucémies, myélomes) aussi prioritaire que les cancers du système nerveux et du poumon. Soulignons l'existence, dans ce domaine, de registres spécialisés en Côte d'Or, en Gironde et en Basse-Normandie.

Au sein du deuxième groupe, on remarque que certaines localisations relèvent d'entités pathologiques homogènes en termes d'organes : foie/pancréas et rein/vessie. Il s'agit des deux voies principales de métabolisation des xénobiotiques dans l'organisme, ce qui concorde avec certaines hypothèses toxicologiques.

Dans le tableau 24, on observe que les cancers du tractus urinaire (rein, vessie) sont renvoyés au 14 et 18ème rang. Ils apparaissent ainsi d'une certaine façon comme des cancers dont l'importance émerge par les seuls critères environnementaux.

Au contraire la localisation «*Pancréas*», qui vient en tête dans ce tableau mais est reléguée à la 17ème place dans le tableau 23, apparaît comme le cancer dont l'importance émerge par les seuls critères de santé publique.

On peut également remarquer que la localisation «*Prostate*», qui est aussi un cancer de la sphère urologique, présente son meilleur classement (onzième rang) dans le tableau 23, passant alors dans la première moitié du tableau, ce qui témoigne également que son importance est liée de façon non négligeable aux critères environnementaux.

Le cancer du testicule qui représente un faible nombre de cas, mais dont l'incidence augmente de façon non expliquée, sans que des liens avec l'environnement soient pour l'instant établis mais seulement suspectés, est en meilleure place dans le tableau 22, qui tient compte des facteurs environnementaux et de la perception.

Parmi les cancers gynécologiques, on note que la localisation «*Sein*» obtient dans tous les tableaux le meilleur score qui ne reflète pas seulement l'importance de ce cancer en santé

publique. En effet, cette localisation maintient une quatorzième place dans le tableau 23, qui ne tient compte que des critères de lien avec l'environnement.

Notons que le cancer de la thyroïde, qui a été choisi pour tester la faisabilité du système multisources, est une localisation qui n'apparaît à aucun moment parmi les localisations prioritaires à surveiller, mais son choix a été fait sur d'autres critères : questions posées sur les conséquences de l'accident de Tchernobyl en France et surveillance en cas d'accident radiologique ou nucléaire (23).

En fin de tableau sont regroupés de façon constante les localisations «*Col*» et «*Corps de l'utérus*», ainsi que «*Maladie de Hodgkin*», que l'on prenne ou pas en compte les critères de santé publique. Ceci tient au fait que ce sont des localisations qui ne représentent pas beaucoup de cas, dont l'incidence ne varie pas beaucoup ou diminue, de pronostic relativement bon. Elles ne totalisent pas de bons scores dans les critères environnementaux car il existe peu de données.

- **Les limites d'une échelle composite**

La méthode de hiérarchisation a été construite à partir d'une échelle composite. Nous avons essayé d'en limiter les écueils en faisant appel au consensus d'experts dans toute la phase d'élaboration, ce qui constitue la démarche habituelle. La redondance entre critères est l'un des écueils possibles et plusieurs choix méritent d'être explicités de ce point de vue.

La variation annuelle d'incidence, utilisée comme critère de variation temporelle pour documenter la possibilité d'un lien avec l'environnement -plus exactement d'un lien avec des changements environnementaux-, aurait pu figurer parmi les critères de fréquence dans la série «importance en santé publique». Dans cette série les experts ont préféré proposer un critère relativement proche, mais pourtant différent : la pente de la courbe du risque relatif par cohorte de naissance, avec un risque relatif de 1 attribué à la cohorte 1928. Une pente positive illustre en effet le fait que le risque croît pour toutes les générations depuis cette date. Cette information décrit la même tendance, mais d'un point de vue générationnel, la variable mesurée étant davantage ici l'inégalité de risque entre générations que la valeur de l'augmentation de l'incidence.

L'utilisation du tableau «inversé» du Circ avait pour justification principale de permettre le recensement et l'exploitation des preuves scientifiques établies sur le lien entre certaines localisations et des agents classés cancérigènes. L'ajout du critère «méta-analyses» pourrait également sembler redondant. Cependant la recherche bibliographique s'est effectuée uniquement sur la période 2000-2005, dans le souci de ne prendre en compte que des études récentes. En effet les évaluations menées par le Circ sont nécessairement ponctuelles, bien que révisées périodiquement et ne peuvent donc pas prendre en compte toutes les études récentes.

Les critères 8 (persistance) et 11 (prévalence d'exposition) peuvent également être suspectés de redondance. Ils recouvrent pourtant des idées différentes. Un agent persistant dans l'environnement peut être présent en de faibles quantités initialement et ne pas donner lieu à une exposition importante de la population actuellement. En revanche la probabilité d'exposition future est augmentée par l'accumulation. De plus la référence (59) établit un lien entre la persistance dans l'environnement des substances chimiques et le risque cancérigène, ce que nous interprétons comme une augmentation de la réalisation du potentiel cancérigène (en population générale) des agents classés par le Circ.

Le choix des indicateurs a été guidé par des contraintes de temps et de faisabilité. Certains critères auraient probablement été mesurés avec plus de précision et d'exactitude par d'autres méthodes, par exemple les critères de perception.

Nous avons mesuré la perception des malades à travers les médecins ce qui est insatisfaisant. Cependant les cliniciens sont en position d'observateurs privilégiés concernant les questions que se posent leurs patients et ceux que nous avons choisis avaient une grande expérience.

Par ailleurs le contact avec des cliniciens s'est révélé extrêmement précieux pour rassembler et trier les connaissances.

Les données sur les agents cancérigènes recueillies à partir de la classification du Circ auraient aussi pu être complétées par d'autres sources. Néanmoins la classification du Circ est probablement la plus complète et la plus reconnue internationalement.

La recherche bibliographique a dû être très large pour couvrir l'ensemble du champ traité et ceci a peut-être nuit à son exhaustivité et à sa pertinence. Pour le critère « méta-analyses », seules les études concluant positivement ont été retenues, sans tenir compte de critères de qualité, ce qui aurait été préférable. Mais la recherche a montré qu'elles étaient en très petit nombre, la plupart du temps positives et réalisées selon une méthode rigoureuse.

L'étape d'attribution des scores a été effectuée dans un temps relativement court et toutes les possibilités n'ont peut-être pas été testées pour affiner les résultats.

Enfin l'exploitation des résultats pourrait être approfondie par la suite, notamment par une analyse plus fine de sensibilité des différents critères.

Malgré toutes ces réserves, on constate que la classification obtenue est nette et la comparaison des tableaux 21, 22, 23, 24 et 25 montre que les résultats peuvent être interprétés de façon cohérente, en accord avec les connaissances existantes.

- **Cohérence avec les résultats d'autres équipes**

Si l'objectif de ce travail a initialement été centré sur la surveillance, il est difficile en règle générale, et dans le champ santé environnement en particulier, de distinguer besoins de surveillance et de recherche. La surveillance des cancers permet de fournir des données indispensables à la recherche (60) et inversement. Par ailleurs les critères de qualification des registres français consacrent une place importante aux objectifs de recherche.

C'est pourquoi les résultats du travail présent ont été étendus aux cancers à étudier en lien avec l'environnement et méritent d'être comparés aux résultats présentés dans la récente expertise collective de l'Inserm « Cancer : approche méthodologique du lien avec l'environnement » (61).

Dans leur analyse des données épidémiologiques, les auteurs utilisent également la publication de Remontet et al Ils identifient des cancers dont l'incidence et la mortalité augmentent de façon conjointe, en formulant l'hypothèse que «Ceci traduit une augmentation du risque lié à des facteurs de risque dont la prévalence augmente ou a augmenté à une période compatible avec le temps de latence des cancers concernés. Il peut s'agir de facteurs liés aux comportements de l'individu (sédentarité, alcool, tabac actif, exposition au soleil...) et des facteurs environnementaux (expositions professionnelles, tabac passif, pollution de l'atmosphère, de la terre et de l'eau).»

Les localisations cancéreuses identifiées de cette façon par les auteurs sont : les lymphomes malins non hodgkiniens, les cancers du poumon, du foie, du cerveau et du système nerveux central, du pancréas et les mésothéliomes de la plèvre. Ces localisations ont par la suite été choisies pour faire l'objet des expertises collectives suivantes et ont donc été considérées comme prioritaires pour un approfondissement des connaissances de leur lien avec l'environnement.

En formulant une hypothèse épidémiologique, les auteurs obtiennent donc des résultats assez comparables avec les résultats de notre étude. On notera cependant l'absence de citation des leucémies et des cancers de la peau dans leur sélection qui, rappelons-le, n'est pas un classement.

5. Conclusion

Le classement des localisations cancéreuses prioritaires à surveiller et à étudier en lien avec l'environnement a été obtenu en élaborant une méthode pas à pas par consensus scientifique, à partir de la construction d'une échelle composite. Ensuite la méthode proposée a été mise en application par recueil et traitement de données. Deux types de données ont été utilisés : données scientifiques bibliographiques et données collectées par entretiens avec des référents.

L'application de la méthode montre qu'elle est faisable et discriminante, permettant d'aboutir à un classement clair des localisations prioritaires à surveiller en fonction des objectifs poursuivis.

Les résultats obtenus sont soumis aux limites inhérentes à la construction d'une échelle composite : valeur du jugement d'expert, pertinence des indicateurs choisis, qualité du recueil de données, choix dans l'attribution des scores. De plus cette hiérarchisation est intrinsèquement dépendante de l'évolution des connaissances.

Le classement final conduit à identifier un groupe de six localisations cancéreuses prioritaires à surveiller et étudier en lien avec l'environnement. En tête figurent les tumeurs du système nerveux central et les cancers du poumon, suivis par les lymphomes non hodgkiniens et les mésothéliomes, puis par les leucémies et les cancers de la peau. Les résultats obtenus sont compatibles avec ceux d'autres équipes et peuvent être interprétés de façon cohérente.

Ce classement doit être considéré comme une contribution parmi d'autres dans l'aide à la décision en santé publique ainsi que pour les choix d'études ou de travaux futurs. L'un des apports indirects de la démarche entreprise est d'ébaucher un tri comparatif des connaissances par pathologie, ce qui peut faciliter une vision transversale dans un domaine complexe et foisonnant où les savoirs sont souvent cloisonnés.

6. Bibliographie

- (1) Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003 Feb;51(1 Pt 1):3-30.
- (2) Crocetti E, Capocaccia R, Casella C, Guzzinati S, Ferretti S, Rosso S, et al. Population-based incidence and mortality cancer trends (1986-1997) from the network of Italian cancer registries. *Eur J Cancer Prev* 2004 Aug;13(4):287-95.
- (3) Napalkov NP. [Cancer and demographic transition]. *Vopr Onkol* 2004;50(2):127-44.
- (4) Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. [Cancer incidence in Japan]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004 Jun;31(6):840-6.
- (5) Carli PM, Maynadie M. [Epidemiology and etiology of non-Hodgkin's lymphoma]. *Rev Prat* 2002 May 1;52(9):945-50.
- (6) Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood--a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004 Sep 1;199(2):118-31.
- (7) Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005 Jan;109(1):93-108.
- (8) Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: An overview. *Int J Cancer* 2005 Apr 7.
- (9) Lowenfels AB, Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. *J Cell Biochem* 2005 Apr 22.
- (10) Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 2004 Dec 11;364(9451):2097-105.
- (11) Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, De Lumley L, et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004 Aug 17.
- (12) Desandes E, Lacour B, Sommelet D, Buemi A, Danzon A, Delafosse P, et al. Cancer incidence among adolescents in France. *Pediatr Blood Cancer* 2004 Jun 29.
- (13) Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2004 Dec;14(6):473-86.
- (14) Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002 May 10;99(2):260-6.
- (15) Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000 Jul 13;343(2):78-85.
- (16) Denduluri N, Ershler WB. Aging biology and cancer. *Semin Oncol* 2004 Apr;31(2):137-48.
- (17) Van Larebeke NA, Birnbaum LS, Boogaerts MA, Bracke M, Davis DL, Demarini DM, et al. Unrecognized or potential risk factors for childhood cancer. *Int J Occup Environ Health* 2005 Apr;11(2):199-201.
- (18) Laforge B, Guez D, MartinezM, Kuppiec JJ. Modeling embryogenesis and cancer : an approach based on an equilibrium between the autostabilization of stochastic gene expression and the interdependence of cells for proliferation. *Progress in biophysics and Molecular Biology* 11, 385-390. 2004. Ref Type: Generic
- (19) Germonneau P, Tillaut H, Gomes Do Esperito Santo E. Guide methodologique pour l'investigation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. Institut de Veille Sanitaire; 2005.
- (20) Eylesbosch W J, Noah N D. Surveillance in health and diseases. Oxford University Press; 1988.

- (21) Quenel P. [Public health surveillance and the environment]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995;43(5):412-22.
- (22) Ledrans M. Surveillance des cancers et environnement. 2003 Oct 21; Paris: InVS; 2003.
- (23) Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Recommandations pour la mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique nationale des cancers thyroïdiens. Institut de Veille Sanitaire; 2002.
- (24) Remontet L., Buemi A., Velten M., Jouglu E., Esteve J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. InVS; 2003.
- (25) Fritz A, Percy C, Jack A. International classification of diseases for oncology. World health organization; 2000.
- (26) Hedelin G, Remontet L. Evolution du cancer du testicule en France. *Andrologie* 2002.
- (27) Boyle P, Dore JF, Autier P, Ringborg U. Cancer of the skin: a forgotten problem in Europe. *Ann Oncol* 2004 Jan;15(1):5-6.
- (28) Acarturk TO, Edington H. Nonmelanoma skin cancer. *Clin Plast Surg* 2005 Apr;32(2):237-48.
- (29) Holikova Z, Massi D, Lotti T, Hercogova J. Insight into the pathogenesis of sporadic basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2004 Dec;43(12):865-9.
- (30) Coebergh JW, Neumann HA, Vrints LW, van der HL, Meijer WJ, Verhagen-Teulings MT. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in the SE Netherlands 1975-1988: a registry-based study. *Br J Dermatol* 1991 Oct;125(4):353-9.
- (31) Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003 Dec;149(6):1200-6.
- (32) Haut Comité de Santé Publique. La santé en France. La Documentation française; 1994.
- (33) Guérin M, Gosselin P., Viau C., Quénel P, Dewailly E. Environnement et santé publique. Tech&Doc, Edisem; 2003.
- (34) Siemiatycki J., Richardson L., Straif K., Latreille B, Lakhani R., Campbell S., et al. Listing occupational carcinogens. National Institute of Environmental Health Sciences, National Institute of Health; 2004 Jul 15.
- (35) Tableau des maladies professionnelles. Union des Caisses Nationales de Sécurité Sociale 2005 Available from: URL: http://www.ucanss.fr/services/textes_documents/bareme_invalidite/Tableaux_mp/tab_mp_index.html
- (36) Kasbi-Benassouli V. IE, Iwatsubo Y. Confrontation des cancérigènes avérés en milieu de travail et des tableaux de maladies professionnelles. Institut de veille sanitaire; 2005 Feb.
- (37) Li L, Sun TD, Zhang X, Lai RN, Li XY, Fan XJ, et al. Cohort studies on cancer mortality among workers exposed only to chrysotile asbestos: a meta-analysis. *Biomed Environ Sci* 2004 Dec;17(4):459-68.
- (38) Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2000 May;57(5):316-24.
- (39) Lubin JH. Studies of radon and lung cancer in North America and China. *Radiat Prot Dosimetry* 2003;104(4):315-9.
- (40) Pavia M, Bianco A, Pileggi C, Angelillo IF. Meta-analysis of residential exposure to radon gas and lung cancer. *Bull World Health Organ* 2003;81(10):732-8.
- (41) Zhang Y, Chen K, Zhang H. [Meta-analysis of risk factors on lung cancer in non-smoking Chinese female]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2001 Apr;22(2):119-21.
- (42) Vilchez RA, Butel JS. Emergent human pathogen simian virus 40 and its role in cancer. *Clin Microbiol Rev* 2004 Jul;17(3):495-508, table.

- (43) Ballard T, Lagorio S, De Angelis G, Verdecchia A. Cancer incidence and mortality among flight personnel: a meta-analysis. *Aviat Space Environ Med* 2000 Mar;71(3):216-24.
- (44) Huncharek M, Kupelnick B. Personal use of hair dyes and the risk of bladder cancer: results of a meta-analysis. *Public Health Rep* 2005 Jan;120(1):31-8.
- (45) Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, Donato F, Escolar-Pujolar A, Fernandez F, et al. Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries. *Cancer Causes Control* 2000 Dec;11(10):925-31.
- (46) Villanueva CM, Fernandez F, Malats N, Grimalt JO, Kogevinas M. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *J Epidemiol Community Health* 2003 Mar;57(3):166-73.
- (47) Bukowski JA, Wartenberg D. An alternative approach for investigating the carcinogenicity of indoor air pollution: pets as sentinels of environmental cancer risk. *Environ Health Perspect* 1997 Dec;105(12):1312-9.
- (48) Misdorp W. Veterinary cancer epidemiology. *Vet Q* 1996 Mar;18(1):32-6.
- (49) Mialor M, Lagadic M. Epidémiologie descriptive des tumeurs du chien et du chat. *Recueil de médecine vétérinaire* 1990;11(166):937-47.
- (50) Leblanc B. Contribution à l'étude épidémiologique des cancers du chien et du chat. 1977.
- (51) Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003 Dec;149(6):1200-6.
- (52) Coebergh JW, Neumann HA, Vrints LW, van der HL, Meijer WJ, Verhagen-Teulings MT. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in the SE Netherlands 1975-1988: a registry-based study. *Br J Dermatol* 1991 Oct;125(4):353-9.
- (53) Méthodes statistiques pour la détection temporelle, spatiale et spatio-temporelle d'événements inhabituels, à partir de données de surveillance Institut de Veille sanitaire; 2005.
- (54) Blanchet A. Dire et faire dire. Armand Colin; 2004.
- (55) Grivaux M, Breton JL, Bombaron P, Kuntz P, Lebas FX, Mehdaoui A, et al. Lung cancer among women in France. Analysis of the 904 French women with lung cancer included in the KBP-2000-CPHG study of the French College of General Hospital-based Pneumologists (CPHG). *Lung Cancer* 2004 Sep;45(3):279-87.
- (56) Monnet I., Abd-al-Samad I, Jaurand MC, Fuhrman C, Bignon J. Mésothéliome pleural malin. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. Elsevier ed. 1999.
- (57) Engels EA, Katki HA, Nielsen NM, Winther JF, Hjalgrim H, Gjerris F, et al. Cancer incidence in Denmark following exposure to poliovirus vaccine contaminated with simian virus 40. *J Natl Cancer Inst* 2003 Apr 2;95(7):532-9.
- (58) Engels EA, Rodman LH, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ. Childhood exposure to simian virus 40-contaminated poliovirus vaccine and risk of AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer* 2003 Aug 20;106(2):283-7.
- (59) Pollack N, Cunningham AR, Rosenkranz HS. Environmental persistence of chemicals and their carcinogenic risks to humans. *Mutat Res* 2003 Jul 25;528(1-2):81-91.
- (60) Bouvier AM, Dancourt V, Faivre J. [The role of cancer registries in the surveillance, epidemiologic research and disease prevention]. *Bull Cancer* 2003 Oct;90(10):865-71.
- (61) Bard D, Barouki R, Benhamou S, Bénichou J, Clavel J, Jouglu E, et al. Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. Inserm; 2005.
- (62) HILL AB. The environment and disease : association or causation? *Proc R Soc Med* 1965 May;58:295-300.

Annexes

Annexe 1- Liste des experts du Département santé environnement de l'InVS ayant participé à l'élaboration de la méthode de hiérarchisation

Pascal Beaudeau, ingénieur épidémiologiste

Florence Coignard, pharmacien épidémiologiste

Marie-Christine Delmas, médecin épidémiologiste

Fredéric Dor, ingénieur évaluateur de risques

Maria Eugenia Gomes do Esperito Santo, médecin épidémiologiste

Philippe Germoneau, ingénieur épidémiologiste

Delphine Lauzeille, pharmacien épidémiologiste

Camille Lecoffre, moniteur d'étude

Martine Ledrans, ingénieur épidémiologiste

Joëlle Le Moal, médecin épidémiologiste

Christine Lorrente, pharmacien épidémiologiste

Damien Mouly, ingénieur épidémiologiste

Stéphanie Vandentorren, médecin épidémiologiste

Mathilde Pascal, ingénieur métrobiologiste

Marie Odile Rambourg, médecin toxicologue

Georges salines, médecin épidémiologiste

Claire Fuhrman, médecin épidémiologiste

Daniel Eilstein, médecin épidémiologiste

Annexe 2- Processus de sélection des critères

Critères et proposition d'indicateurs (en italique)	Très import.	Import.	Peu import.	ETAPE 2 : Commentaires / raisons des choix	ETAPE 3 : recherches complémentaires	Décision finale
Lien avec des facteurs environnementaux						
1- Existence de disparités géographiques. <i>Ratio d'incidence entre les départements ayant des valeurs extrêmes supérieur à 2, rapport Remontet et al</i>				NON. N'est pas pertinent pour refléter un lien avec l'environnement, surtout au niveau des départements, trop influencé par d'autres facteurs (socio- comportementaux)		
2- Existence de disparités temporelles. <i>Augmentation du taux d'incidence standardisé 78-2000 non expliquée par amélioration surveillance/diagnostic. Entretien.s</i>		x		OUI. Existence de <u>variations</u> temporelles. Augmentation ou diminution du taux d'incidence.	Faisable et discriminant.	Critère 1 Poids 2
3- Etudes de migrants évocatrices. <i>Littérature, entretiens.</i>	x			OUI. Et de jumeaux	Migrants : pas faisable après recherche. Jumeaux : une publication principale avec évaluation quantitative et autre publication sur le lien familial complétant la précédente. Faisable et discriminant.	Critère 2 Poids 3
4- Existence de clusters en population ou professionnels pour ce siège.				NON. Critère lié à la perception, rareté des clusters avérés.	Discuté dans perception.	
5- Ratio d'incidence hommes/femmes inférieur à 50 % pour les sièges mixtes <i>Rapport Remontet et al. Argument en faveur origine non comportementale ?</i>				NON. Regarder plutôt l'évolution des tendances par sexe.	Supprimé.	
6- Âge médian au moment du diagnostic précoce (inf à 65 a) <i>Rapport Remontet. Tendance inverse à attendue : en faveur facteur environnemental.</i>				NON. Pas prédicteur d'un lien avec l'environnement, mais voir éventuellement dans critères de Santé Publique	Supprimé.	
7- Existence de cancers professionnels reconnus pour ce siège <i>Circ. Possibilité cancers environnementaux par analogie.</i>	x			OUI.	Faisable et discriminant.	Critère 3 Poids 3
8- Très peu d'hypothèses étiologiques <i>Entretiens. Critère par défaut.</i>		x		Attention, la surveillance ne permet pas et n'a pas pour objectif de générer des hypothèses, c'est le rôle de la recherche.	8 et 9 transformés en « Etiologie largement inconnue » Faisable et discriminant.	Critère 4 Poids 2
9- Faiblesse des hypothèses génétiques <i>Entretiens. Critère par défaut.</i>				..et socio-comportementales. PEUT-ETRE.		
10- Siège en contact direct avec une voie d'exposition environnementale ou une surface de contact avec l'environnement. <i>Raisonnement mécanistique.</i>		x		Cela n'exclut pas la voie systémique atteinte par métabolites cancérigènes par exemple, mais cela a une valeur prédictive positive (prob conditionnelle P(Ken rel	L'entretien avec un chercheur en cancérologie ne confirme pas l'intérêt de ce critère. Supprimé.	

				E)/critère). A confirmer par entretien.		
11- Existence de méta analyse (s) concluant à un RR significativement augmenté en lien avec des facteurs environnementaux. <i>Littérature, entretiens</i>	x			OUI.	Faisable si l'on ne retient que des facteurs nouveaux par rapport à la classification Circ. Discriminant.	Critère 5 Poids 3
12- Existence d'une hypothèse mécanistique / physiopathologique environnementale pour ce siège. <i>Littérature, entretiens.</i>	x			A confirmer par entretien	L'entretien confirme l'intérêt de ce critère si on précise que l'hypothèse est épigénétique car dans ce cas cela renforce la possibilité d'un lien avec l'environnement. Malheureusement ce critère n'a pas pu être documenté dans le temps imparti.	
13- Facteur émergent faisant l'objet d'hypothèses causales pour ce siège (ex : tel portables et T. cerveau, nanoparticules et K poumon) <i>Entretiens, littérature.</i>			x	OUI. Surveillance pour détecter un risque, principe de précaution.	Faisable et discriminant.	Critère 6 Poids 1
14- Données évocatrices sur cancers de même siège chez animaux domestiques. <i>Littérature, entretiens.</i>			X	PEUT-ETRE. Vérifier si données existent et alors les préciser	L'entretien confirme la faisabilité et permet aussi de renseigner ce critère. Discriminant.	Critère 7 Poids 1
15- Persistance dans l'environnement des substances en cause pour ce siège (K1,2A) <i>Tableau inversé Circ+données physico-chimiques.</i>	x			OUI. Augmente la probabilité d'exposition, plus référence bibliographique qui établit un lien entre persistance et risque cancérogène	Faisable si l'on s'en tient aux POP et aux métaux. Discriminant.	Critère 8 Poids 3
Importance en santé publique						
16- Incidence estimée importante en nombre absolu <i>Rapport Remontet, définir seuil.</i>	x			OUI = Nombre de cas incidents estimé Car l'action. de prévention en SP va toucher une population plus importante. Critère de fréquence	Faisable et discriminant.	Critère 9 Poids 3
17- Incidence estimée croissante	x			Taux d'incidence standardisée croissante par année (définir seuils) = concerne tout le monde	Doublon avec N°2. Remplacé par suivant.	
17 bis				+ Critère 17bis distinct : Incidence croissante par cohorte de naissance : critère qui prend en compte le souci de protection des générations futures	Faisable et discriminant.	Critère 10 Poids 3
18- Prévalence d'exposition forte pour les agents supposés ou établis. <i>Agents ou expo de la vie courante.</i>	x			Forte ou croissante ?	Moyennement faisable et discriminant.	Critère 11 Poids 3

19- Gravité : rapport incidence sur mortalité <i>Rapport Remontet et al</i>				NON. N'évalue pas la gravité en réalité, déconnection des événements mesurés dans le temps/ utilisé par Francim pour ses estimations d'incidence <i>Mais évalue l'intérêt d'avoir l'incidence/mortalité (ex : poumon)</i>	Supprimé, remplacé par suivant.	
20- Gravité : survie moyenne à 5 ans <i>Rapport Remontet et al + entretiens</i>	x			OUI.	Faisable et discriminant.	Critère 12 Poids 3
		X		Proposition ajout : Critère ou préoccupation liée à la qualité de vie des malades ?	Faisable par entretiens et discriminant.	Critère 13 Poids 2
21- Situation défavorable de la France en Europe en incidence pour ce siège. <i>Rapport Remontet et al</i>			x	Sous réserve de diagnostic/ surveillance correcte partout. Surveillance pour comprendre.	Faisable mais sans vérifier restriction. Moyennement discriminant.	Critère 14 Poids 1
				Proposition ajout : Nombre moyen d'années de vies perdues Critère qui peut se renseigner par Francim	Faisable mais pas dans le temps imparti. Supprimé.	
Critères liés à la perception						
22- Existence d'une préoccupation sociale forte relativement à ce siège en lien avec l'environnement <i>Clusters, presse ?</i>		X		OUI.	Faisable par entretiens si l'on s'en tient aux malades. Discriminant.	Critère 15 Poids 2
23- Existence d'une préoccupation clinique (perception clinique d'un lien avec l'environnement) incitant à la surveillance. <i>Entretiens.</i>			x	OUI. Importance très discutée..distinction entre les deux aussi Garder préoccupation et supprimer perception	Faisable et discriminant à l'issue des entretiens.	Critère 16 Poids 1
				Proposition : Fréquence des signalements de suspicion de cluster de ce siège selon données InVS. Explorer	Faisable mais non discriminant : seulement les leucémies ressortent chez l'adulte. Supprimé.	
Faisabilité d'étudier le lien avec l'environnement						
24- Motivation des cliniciens à collecter des données d'exposition (par questionnaire ou biomarqueurs) <i>Entretiens</i>			x	OUI	Faisable mais pas discriminant. Tous les référents cliniciens se sont déclarés favorables pour participer à un recueil de données sous réserve de moyens. Supprimé.	
25- Existence d'indicateurs ou de biomarqueurs d'exposition en relation avec les hypothèses soulevées.		x		OUI.	Difficilement faisable et non discriminant : on peut toujours trouver des indicateurs. Supprimé.	

Annexe 3- Eléments de justification des critères

Critères	Eléments de justification
Lien suspecté ou prouvé avec l'environnement	
1- Variations temporelles non expliquées	Possibilité d'un lien avec les changements environnementaux/Principe d'attention
2- Etudes de jumeaux ou familiales évocatrices d'un lien avec l'environnement	Situation quasi expérimentale
3- Existence de cancers professionnels reconnus pour ce siège	Critère de Hill(62) (analogie)
4- Méconnaissance des facteurs de risque en population générale	Critère par défaut
5- Existence de méta-analyse (s) concluant à un RR significativement augmenté en lien avec des facteurs environnementaux	Critère de Hill (force de l'association)
6- Facteur émergent en population générale faisant l'objet d'hypothèses causales pour ce siège	Principe de précaution
7- Données évocatrices sur des cancers de même siège chez animaux domestiques	Critère de Hill (analogie): expositions environnementales très comparables
8- Persistance dans l'environnement des agents en cause ou suspectés pour ce siège	Augmentation du niveau et de la probabilité d'exposition + lien entre persistance dans l'environnement et risque carcinogène (59)
Importance en santé publique	
9- Fréquence	Critère de priorisation en santé publique (32)
10- Augmentation du risque pour les nouvelles générations	Souci de protection des générations futures
11- Prévalence d'exposition (avérée ou potentielle)	Principe de précaution/fréquence potentielle
12- Gravité	Critère de prioritaire en santé publique(32)
13- Qualité de vie des malades traités	Gravité+ impact socio-économique(32)
14- Situation défavorable de la France en Europe en incidence pour ce siège	Principe d'attention
Perception sociale d'un lien avec l'environnement	
15- Préoccupation des malades souffrant de ce cancer relativement à son lien avec l'environnement.	Perception sociale des malades
16- Préoccupation clinique incitant à la surveillance	Perception sociale médicale

Annexe 4 : Liste des référents

Localisation	Référents cliniciens
Lèvre, bouche, pharynx	Pr Lefebvre, Centre Oscar Lambré, Lille
Oesophage	Pr Rougier, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne
Estomac	Pr Rougier, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne
Côlon rectum	Pr Rougier, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne
Foie	Pr Rougier, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne
Pancréas	Pr Rougier, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne
Larynx	Pr Lefebvre, Centre Oscar Lambré, Lille
Poumon	Dr Blanchon et Dr Grivaux, Centre Hospitalier de Meaux
Mésothéliome de la plèvre	Pr Trédaniel, Hôpital Saint Louis, Paris
Mélanome de la peau	Pr Avril Institut Gustave Roussy, Villejuif
Sein (femme)	Pr Misset, Hôpital Saint Louis, Paris
Col de l'utérus	Dr Pomel et Dr Jardon, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Corps de l'utérus	Dr Pomel et Dr Jardon, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Ovaire	Pr Misset, Hôpital Saint Louis, Paris
Prostate	Dr Théodore, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Vessie	Dr Théodore, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Rein	Pr Richard, Centre hospitalier du Kremlin Bicêtre et Dr Méjean, Hôpital Necker, Paris
SNC	Dr Cappelle, hôpital de la Salpêtrière, Paris
Testicule	Dr Théodore et Dr Fizazi, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Thyroïde	Pr Schlumberger, Institut Gustave Roussy, Villejuif
LMNH	Pr Coiffier, Centre hospitalier Lyon Sud
Maladie de Hodgkin	Pr Coiffier, Centre hospitalier Lyon Sud
Myélome multiple et maladies immunoprolifératives	Pr Coiffier, Centre hospitalier Lyon Sud
Leucémies	
Leucémies aiguës	Pr Najman, Hôpital Saint Antoine, Paris
Autres référents	
Vétérinaire	Dr Delille, Ecole Vétérinaire de Maison Alfort
Toxicologue	Dr Maximilien, Commissariat à l'Energie Nucléaire, Fontenay aux Roses

Annexe 5- Grille d'entretien pour les référents cliniciens

Questionnaire référents scientifiques cliniciens
--

Localisation
Nom
Lieu d'exercice

1-Variations de l'incidence et évolution des outils diagnostiques

Le nombre de cas incidents estimé du cancer deen 2000 est deEntre 1978 et 2000, l'incidence estimée est en augmentation (ou diminution) moyenne de chez les hommes etchez les femmes par an.

A votre avis, durant cette période, les outils diagnostiques ont-ils beaucoup évolué ?

D'autres facteurs peuvent-ils expliquer cette variation d'incidence ?

La situation en France est-elle différente des autres pays développés concernant ces évolutions diagnostiques ou d'autres pratiques pouvant expliquer ces variations ?

2-Outils de surveillance actuels et besoins perçus:

En France, êtes-vous au courant de l'existence de cohortes ? De grandes études nationales ? Européennes ?

Registres : y a-t-il des projets en cours dans votre domaine ?

A votre avis, y a-t-il un besoin de surveillance nationale en population générale de l'incidence du cancer de.....?

Si oui, pourquoi ?

Si non, pourquoi ?

Ya-t-il des obstacles à la surveillance dans votre domaine et quels sont-ils ?

3-Sur les hypothèses étiologiques actuelles du siège de cancer, que sait-on ?

A propos des hypothèses comportementales ?

Où en est-on des hypothèses génétiques ?

Des hypothèses virales/ infectieuses ?

Des hypothèses environnementales non infectieuses ?

A votre connaissance, y a-t-il des facteurs émergents d'exposition en population générale faisant l'objet d'hypothèses causales?

Connaissez-vous des études de migrants et/ou de jumeaux évocatrices sur les liens entre ce cancer et l'environnement?

A votre connaissance, quelles sont les études en cours ou en projet en France sur les liens de ce cancer avec l'environnement ?

4- Gravité

Quel est le taux de survie moyen à 5 ans ?

Que peut-on dire aujourd'hui de la qualité de vie des malades et pourquoi?

5- Perception clinique

Dans votre pratique clinique, avez-vous remarqué des regroupements de cas ou des événements évoquant la possibilité d'un lien entre le cancer de et l'environnement ?

Y a-t-il une demande des patients de connaître les expositions environnementales qui ont pu conduire à leur maladie ?

Y a-t-il des obstacles pratiques/éthiques à interroger les patients sur leurs expositions environnementales ?

6- Recherche

En dehors de la recherche thérapeutique, quels sont à votre avis les besoins de recherche dans le domaine du cancer de ?

Y a-t-il une place pour la recherche clinique ?

Quelle serait la faisabilité d'un questionnaire systématique sur l'exposition des patients au moment du diagnostic

Annexe 6 - Feuille de calcul pour le tableau 22

Localisation/critères	1	2	3	4	5	6	7	8	15	16	total
Lèvre-Bouche-Pharynx	1	2,3	3	0	0	0,5	0,5	0	1	1	9,3
Oesophage	1	2,3	0	1	0	0	0	3	0	1	8,3
Estomac	0	3	0	1	1	0	0	3	2	1	11
Côlon-rectum	0	2	0	1	0	0,5	0	3	0	0	6,5
Foie	2	2,3	3	1	0	0	0	3	0	1	12,3
Pancréas	1	2,3	0	2	1	0,5	0	0	2	1	9,8
Larynx	0	2,3	3	0	0	0	0	3	2	0	10,3
Poumon	1	3	3	1	3	1	0	3	0	1	16
Mésothéliome de la plèvre	2	2,3	3	1	2	0,5	0	3	0	1	14,8
Mélanome/cancer de la peau	1	2	3	0	1	1	1	3	2	1	15
Sein (femme)	2	2	0	1	1	0,5	1	0	2	0	9,5
Col de l'utérus	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Corps de l'utérus	0	2,3	0	1	0	0	0	0	0	0	3,3
Ovaire	0	2,3	0	2	0	0	0	0	2	1	7,3
Prostate	1	1	0	2	1	0,5	0	3	0	1	9,5
Vessie	0	3	3	1	3	1	0	3	0	1	15
Rein	2	3	0	2	0	0,5	0	3	1	1	12,5
SNC	2	3	3	2	3	1	0	3	2	1	20
Testicule	2	2	0	2	0	0,5	0	0	2	1	9,5
Thyroïde	1	0	0	2	0	0	0	0	2	0	5
LMNH	2	3	0	2	2	1	1	3	2	1	17
Maladie de Hodgkin	0	2,3	0	1	0	0	0	0	2	1	6,3
Myélome multiple	2	2,3	0	2	0	0,5	0	3	2	1	12,8
Leucémies	1	3	3	2	0	1	0	3	2	1	16
Total	24	55	27	30	18	10,5	3,5	45	28	18	259

Annexe 7 : Feuille de calcul pour le tableau 23

Localisation/critères	1	2	3	4	5	6	7	8	total
Lèvre-Bouche-Pharynx	1	2,3	3	0	0	0,5	0,5	0	7,3
Oesophage	1	2,3	0	1	0	0	0	3	7,3
Estomac	0	3	0	1	1	0	0	3	8
Côlon-rectum	0	2	0	1	0	0,5	0	3	6,5
Foie	2	2,3	3	1	0	0	0	3	11,3
Pancréas	1	2,3	0	2	1	0,5	0	0	6,8
Larynx	0	2,3	3	0	0	0	0	3	8,3
Poumon	1	3	3	1	3	1	0	3	15
Mésothéliome de la plèvre	2	2,3	3	1	2	0,5	0	3	13,8
Mélanome/cancer de la peau	1	2	3	0	1	1	1	3	12
Sein (femme)	2	2	0	1	1	0,5	1	0	7,5
Col de l'utérus	0	2	0	0	0	0	0	0	2
Corps de l'utérus	0	2,3	0	1	0	0	0	0	3,3
Ovaire	0	2,3	0	2	0	0	0	0	4,3
Prostate	1	1	0	2	1	0,5	0	3	8,5
Vessie	0	3	3	1	3	1	0	3	14
Rein	2	3	0	2	0	0,5	0	3	10,5
SNC	2	3	3	2	3	1	0	3	17
Testicule	2	2	0	2	0	0,5	0	0	6,5
Thyroïde	1	0	0	2	0	0	0	0	3
LMNH	2	3	0	2	2	1	1	3	14
Maladie de Hodgkin	0	2,3	0	1	0	0	0	0	3,3
Myélome multiple	2	2,3	0	2	0	0,5	0	3	9,8
Leucémies	1	3	3	2	0	1	0	3	13
Total	24	55	27	30	18	10,5	3,5	45	213

Annexe 8 : Feuille de calcul pour le tableau 24

Localisation/critères	9	10	11	12	13	14	15	16	total
Lèvre-Bouche-Pharynx	2	2	3	2	2	0	1	1	13
Oesophage	1	2	3	3	2	0	0	1	12
Estomac	2	0	3	2	1	0	2	1	11
Côlon-rectum	3	0	3	1	0	1	0	0	8
Foie	1	3	3	3	1	0	0	1	12
Pancréas	1	3	3	3	2	0	2	1	15
Larynx	1	0	3	1	1	0,5	2	0	8,5
Poumon	3	3	3	2	2	0	0	1	14
Mésothéliome de la plèvre	0	3	3	3	2	0	0	1	12
Mélanome/cancer de la peau	3	3	3	0	0	0	2	1	12
Sein (femme)	3	3	3	0	0	1	2	0	12
Col de l'utérus	1	0	3	1	1	0	0	0	6
Corps de l'utérus	1	0	3	0	0	0	0	0	4
Ovaire	1	0	0	1	1	0	2	1	6
Prostate	3	3	0	0	1	1	0	1	9
Vessie	2	0	3	0	1	0	0	1	7
Rein	2	3	3	0	0	0,5	1	1	10,5
SNC	1	3	3	2	1	0	2	1	13
Testicule	0	3	0	0	0	0	2	1	6
Thyroïde	1	3	0	0	0	1	2	0	7
LMNH	2	3	3	1	1	0,5	2	1	13,5
Maladie de Hodgkin	0	0	0	0	0	0	2	1	3
Myélome multiple	1	3	3	1	2	0,5	2	1	13,5
Leucémies	2	2	3	0,5	1	0	2	1	11,5
Total	37	45	57	26,5	22	6	28	18	239,5

Annexe 9 : Feuille de calcul pour le tableau 25

Localisation/critères	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	total
Lèvre-Bouche-Pharynx	1	2,3	3	0	0	0,5	0,5	0	2	2	3	2	2	0	18,3
Oesophage	1	2,3	0	1	0	0	0	3	1	2	3	3	2	0	18,3
Estomac	0	3	0	1	1	0	0	3	2	0	3	2	1	0	16
Côlon-rectum	0	2	0	1	0	0,5	0	3	3	0	3	1	0	1	14,5
Foie	2	2,3	3	1	0	0	0	3	1	3	3	3	1	0	22,3
Pancréas	1	2,3	0	2	1	0,5	0	0	1	3	3	3	2	0	18,8
Larynx	0	2,3	3	0	0	0	0	3	1	0	3	1	1	0,5	14,8
Poumon	1	3	3	1	3	1	0	3	3	3	3	2	2	0	28
Mésothéliome de la plèvre	2	2,3	3	1	2	0,5	0	3	0	3	3	3	2	0	24,8
Mélanome/cancer de la peau	1	2	3	0	1	1	1	3	3	3	3	0	0	0	21
Sein (femme)	2	2	0	1	1	0,5	1	0	3	3	3	0	0	1	17,5
Col de l'utérus	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1	1	0	8
Corps de l'utérus	0	2,3	0	1	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	7,3
Ovaire	0	2,3	0	2	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	7,3
Prostate	1	1	0	2	1	0,5	0	3	3	3	0	0	1	1	16,5
Vessie	0	3	3	1	3	1	0	3	2	0	3	0	1	0	20
Rein	2	3	0	2	0	0,5	0	3	2	3	3	0	0	0,5	19
SNC	2	3	3	2	3	1	0	3	1	3	3	2	1	0	27
Testicule	2	2	0	2	0	0,5	0	0	0	3	0	0	0	0	9,5
Thyroïde	1	0	0	2	0	0	0	0	1	3	0	0	0	1	8
LMNH	2	3	0	2	2	1	1	3	2	3	3	1	1	0,5	24,5
Maladie de Hodgkin	0	2,3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3,3
Myélome multiple	2	2,3	0	2	0	0,5	0	3	1	3	3	1	2	0,5	20,3
Leucémies	1	3	3	2	0	1	0	3	2	2	3	0,5	1	0	21,5
Total	24	55	27	30	18	10,5	3,5	45	37	45	57	26,5	22	6	406,5