



ENQUÊTE



10 février 1998

INCIDENCES DES LEUCÉMIES DE 0 À 24 ANS DANS LE NORD-COTENTIN

A.-V. GUIZARD¹, A. SPIRA², X. TROUSSARD³, A. COLLIGNON⁴, ARKM⁵

Depuis 1984 des études épidémiologiques ont analysé le risque de leucémie chez les enfants et les jeunes adultes à proximité des sites nucléaires. Des concentrations de cas ont été retrouvées en Grande-Bretagne [1,3] et en Allemagne [2], excès confirmés depuis. D'autre part des études multicentriques ont, pour certaines, rapporté des augmentations de risque, mais globalement, ne concluent pas à une augmentation de l'incidence des leucémies infantiles à proximité des sites nucléaires [5].

En France, une étude d'incidence [6], concernant les leucémies sur une période de 15 ans (1978-1992) chez des sujets de 0 à 24 ans domiciliés dans un rayon de 35 km autour du Centre de retraitement des combustibles irradiés, implanté dans le Nord-Cotentin, ne retrouvait pas d'excès de cas sur la zone étudiée, mais constatait un agrégat à la limite de la significativité dans le canton de Beaumont-Hague, zone où est implanté le Centre de retraitement. Puis une étude cas-témoins [4] mettait en évidence une augmentation significative du risque de leucémie chez les enfants, s'ils consomment de la pêche locale au moins une fois par semaine, ou si leurs mères ou eux-mêmes fréquentent les plages du Nord-Cotentin au moins une fois par mois.

Afin d'actualiser les données d'incidence des leucémies dans cette zone, le Registre des cancers de la Manche a réalisé une étude concernant la période 1993-1996. Cette contribution à la connaissance épidémiologique des leucémies chez les moins de 25 ans dans le Nord-Cotentin est limitée dans le temps et ne saurait apporter une réponse définitive à cette question.

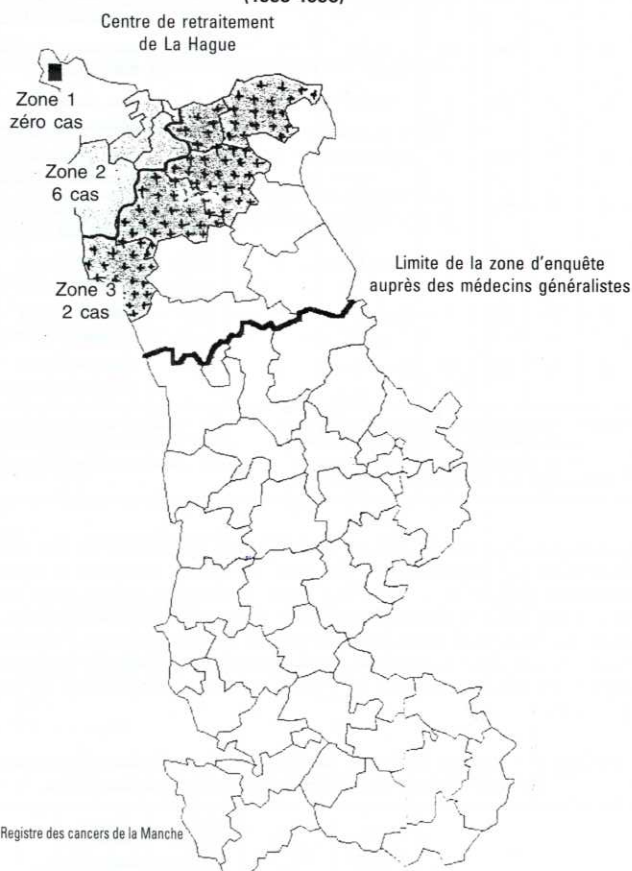
POPULATION - MÉTHODE

La zone géographique de l'enquête est la même que celle étudiée par J.-F. Viel et D. Pobel [6], soit le canton de Beaumont-Hague, zone d'implantation du Centre de retraitement et les 9 cantons, dont plus de 50 % de la superficie se trouve située dans un rayon de 35 km de ce même centre (fig. 1). L'étude concerne les sujets âgés de 0 à 24 ans chez qui une leucémie a été diagnostiquée entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 1996, et domiciliés dans la zone des 10 cantons au moment du diagnostic.

Ces cas ont été recensés en interrogeant tous les médecins généralistes ($n = 169$) et pédiatres ($n = 2$) installés dans les 10 cantons de l'étude ainsi que dans 5 cantons limitrophes. Il leur a été demandé de signaler, par courrier, tous les cas de leucémies diagnostiqués entre 1993 et 1996 chez leurs patients âgés de 0 à 24 ans. Les relances ont été réalisées par téléphone. Le taux de réponse est de 99,4 %. Les dossiers d'hospitalisation des patients signalés ont été ensuite consultés. L'enquête a également concerné les hôpitaux de la même zone ainsi que les services spécialisés de Caen (oncopédiatrie et hématologie clinique au Centre hospitalier universitaire et Centre régional de lutte contre le cancer), filière de prise en charge habituelle des patients du Nord-Cotentin. La base de données du Registre a été consultée pour les années disponibles (1994-1995).

Une confrontation avec des données de mortalité a été effectuée pour repérer d'éventuels cas non signalés par ailleurs, et vérifier que le nombre de cas incidents était au moins égal au nombre de décès (ORS de Basse-Normandie : statistiques des décès par leucémie chez les moins de 25 ans - 1993-1994; enregistrement des notifications de décès par le Registre : janvier 1994-juin 1997). Une comparaison avec la base de données du Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (INSERM U.170) a permis de vérifier les cas observés pour l'année 1995.

Figure 1. - Localisation des cas de leucémies diagnostiqués chez les 0-24 ans dans les 10 cantons du Nord-Cotentin (1993-1996)



Source : Registre des cancers de la Manche

Depuis le 1^{er} juin 1995 existe au sein du Registre général un recueil spécialisé des hémopathies, avec validation cytologique des cas par des experts locaux et régionaux (Laboratoire d'hématologie du CHU de Caen). Pour la période correspondante le diagnostic retenu est celui des experts, pour la période antérieure, celui du laboratoire ayant réalisé les examens diagnostiques et celui du service spécialisé qui a pris en charge le patient.

1. Registre des cancers de la Manche, hôpital Louis-Pasteur, 50102 Cherbourg.
2. INSERM U. 292, hôpital de Bicêtre, 82, rue du Général-Leclerc, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex.
3. Laboratoire d'hématologie, CHU de la Côte de Nacre, 14033 Caen.
4. Observatoire régional de la santé de Basse-Normandie, 9 bis, rue de Saint-Germain-La Maladrerie, 14000 Caen.
5. Association du Registre des cancers de la Manche, hôpital Louis-Pasteur, 50102 Cherbourg.

La population de référence utilisée est obtenue par extrapolation linéaire à partir des 2 derniers recensements de population de 1982 et 1990 (données INSEE).

Les taux d'incidence de référence utilisés pour calculer le nombre de cas attendus sont ceux de 6 Registres français des tumeurs (Bas-Rhin, Doubs, Isère, Tarn, Hérault, Somme), fournis par le CIRC (Cancer Incidence in Five Continents 1988-1992, vol. VII). Pour la tranche d'âge 0-24 ans, l'incidence moyenne des leucémies (tous types cytologiques confondus), est de 3,0 cas pour 100 000 personnes-années. Le nombre de cas attendus dans la population du Nord-Cotentin a été calculé en appliquant les taux moyens de chaque tranche d'âge quinquennale à la population correspondante des 10 cantons.

La comparaison des nombres de cas observés aux nombres de cas attendus a été effectuée en utilisant le test de comparaison basé sur la distribution de poisson (logiciel Epi Info 6.1).

RÉSULTATS

Au total, pendant les 4 années étudiées, 8 cas de leucémies ont été diagnostiqués chez les 0-24 ans domiciliés dans la zone (fig. 1) : aucun cas dans le canton de Beaumont-Hague, zone de 10 km autour du Centre de retraitement, 6 cas dans la zone située entre 10 et 20 km de ce même centre et 2 cas dans la zone située entre 20 et 35 km. Ces cas sont décrits au tableau 1.

Tableau 1. - Nouveaux cas de leucémies chez les 0-24 ans dans la zone des 10 cantons (1993-1996)

Cas n°	Zone*	Année diag.	Sexe	Âge au diagnostic	Nbre sources**	Type histo***	Confirmation diagnostic
1	2	1993	M	2 ans 10 mois	3	LAL1 preB	Lab. hémat. CHU Caen Oncopédiatrie CHU Caen
2	2	1993	M	18 ans	1	LMC	Hôp. Saint-Louis Paris CHU de Lille
3	2	1993	F	23 ans	2	LMC	Labo. hémat. CHU Caen Hémat. clin. CHU Caen
4	3	1994	F	6 ans 9 mois	2	LAL1 preB	Labo. hémat. CHU Caen Oncopédiatrie CHU Caen
5	2	1994	F	15 ans	2	LMC	Labo. hémat. CHU Caen Hémat. clin. CHU Caen
6	3	1995	M	12 ans 8 mois	4	LAL2 preB	Validation/Experts Oncopédiatrie CHU Caen
7	2	1995	F	12 ans 10 mois	4	LAL1 preB	Validation/Experts Oncopédiatrie CHU Caen
8	2	1995	M	12 ans 10 mois	3	LAM4	Validation/Experts Oncopédiatrie CHU Caen

* Zone 1 : moins de 10 km du centre de retraitement;
2 : de 10 à 20 km du centre de retraitement;
3 : de 20 à 35 km du centre de retraitement.
*** LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique;
LAM : Leucémie aiguë myéloblastique;
LMC : Leucémie myéloïde chronique.

** Base de données du Registre non comptabilisée.

La comparaison du nombre de cas observés au nombre de cas attendus ne montre pas d'excédent de cas (tabl. 2), que ce soit dans le canton de Beaumont-Hague ($p = 0,50$) ou dans l'ensemble de la zone étudiée ($p = 0,50$), pour la période 1993-1996. Si on regroupe ces données avec celles de la période antérieure, on ne met pas en évidence d'excès significatif de cas pour l'ensemble de la période 1978-1996, qu'il s'agisse du canton de Beaumont-Hague ($p = 0,15$) ou de l'ensemble des 10 cantons ($p = 0,35$).

Tableau 2. - Nombre de cas de leucémies (0-24 ans) observés et attendus selon la période d'étude et la localisation géographique

	Cas observés (O)	Cas attendus (E)	Excès de cas observés (O-E)	Rapport d'incidence standardisé (O/E)	
Canton de Beaumont-Hague					
1978-1992.....	4	1,4	2,6	2,86	$p = 0,06$ ns
1993-1996.....	0	0,67	0	0	$p = 0,50$ ns
Ensemble de la période 1978-1996.....	4	2,07	1,93	1,93	$p = 0,15$ ns
Nord-Cotentin (zone des 10 cantons)					
1978-1992.....	25	22,8	2,2	1,09	$p = 0,35$ ns
1993-1996.....	8	7,71	0,29	1,04	$p = 0,50$ ns
Ensemble de la période 1978-1996.....	33	30,51	2,49	1,08	$p = 0,35$ ns

DISCUSSION

Parmi les médecins interrogés, seule une réponse est manquante. Toutefois depuis janvier 1993, 18 médecins généralistes de la zone étudiée ont cessé leur activité. 10 ont un successeur qui a été interrogé, parmi les 8 restants, 5 seulement ont pu être contactés. Dans le délai imparti pour la réalisation de cette étude, les dossiers du Centre F. Baclesse à Caen n'ont pu être consultés pour l'année 1993.

Pour 3 des cas recensés, les experts ont relu les lames et le diagnostic est cytologiquement validé par eux. Pour 4 autres le diagnostic a été confirmé par des services cliniques spécialisés et par le laboratoire d'hématologie du CHU de Caen. Pour 1 cas, dont la prise en charge a été assurée hors région, le dossier n'a pu être consulté et le diagnostic retenu est celui signalé par le médecin généraliste.

Le lieu de résidence au moment du diagnostic a dans tous les cas été confirmé.

Parmi les 8 cas, 2 sujets sont porteurs d'une trisomie 21, facteur de risque connu de leucémie; toutefois, la comparaison avec des taux d'incidence de référence incluant tous les cas de population doit tenir compte de l'incidence réelle observée.

La taille de la population de référence utilisée n'est peut-être pas correctement estimée. En effet, la période comprise entre les deux recensements (1982 et 1990) correspond au « Grand chantier » de la Cogéma, pendant laquelle a eu lieu un afflux de population. Cette tendance a été prolongée après 1990 par l'extrapolation réalisée, alors que la période de l'après « Grand chantier » a pu correspondre, au contraire, à une diminution de la population. Cette surestimation de la population exposée pourrait conduire à surestimer le nombre de cas attendus et à masquer une éventuelle augmentation d'incidence. Toutefois, en faisant l'hypothèse d'une stabilité de la population depuis 1990, il n'existe toujours pas d'excédent de cas (sur l'ensemble de la zone : 8 cas observés pour 7,45 cas attendus, $p = 0,47$, et sur le canton de Beaumont-Hague 0 cas observé pour 0,54 cas attendus). Ce n'est que si la population avait très fortement diminué depuis 1990, ce qui n'est pas le cas, que l'on pourrait suspecter l'existence d'un tel biais.

L'étude ne concerne que les cas domiciliés dans l'un des 10 cantons au moment du diagnostic. On ne dispose pas actuellement d'informations concernant les cas de leucémies ayant pu affecter des personnes, âgées de 0 à 24 ans, alors qu'elles ont quitté la zone étudiée. L'étude du devenir de l'ensemble des personnes qui ont résidé (ou sont nées) dans les 10 cantons, à partir de 1978, va être maintenant entreprise.

Les taux d'incidence utilisés comme référence varient d'un Registre à l'autre, ceci d'autant plus qu'il s'agit d'une pathologie rare. Toutefois, en utilisant le taux le plus bas constaté en France, soit celui du Registre de l'Hérault, il n'est toujours pas retrouvé d'excédent de cas (8 cas observés pour 7,03 cas attendus, $p = 0,40$).

De même si l'on considère ce taux d'incidence le plus bas et la population supposée comme minimum (recensement de 1990), ce qui correspond à l'estimation minimale du nombre de cas attendus, aucun excédent de cas n'est retrouvé sur l'ensemble de la zone étudiée (8 cas observés pour 6,79 cas attendus, $p = 0,37$).

En conclusion, pour la période étudiée et dans les limites de cette étude, nous n'avons pas mis en évidence d'excès de cas de leucémies chez les sujets de moins de 25 ans domiciliés dans un rayon de 35 km autour du Centre de retraitement de la Hague. Ces résultats confirment ceux rapportés par J.-F. Viel et D. Pobel [6] qui ne montraient qu'une tendance à un excès, et restent différents de ceux observés à Seascale [1]. Ces résultats devront être affinés, en réalisant une estimation plus précise de la population exposée entre 1993 et 1996, tenant compte des phénomènes migratoires, et l'on peut penser que le Registre national des hémopathies de l'enfant permettra dans l'avenir de disposer de taux d'incidence plus stables.

Enfin, ces résultats concernant l'ensemble de la population des 10 cantons, ne sont pas incompatibles avec le fait que la fréquence de survenue de leucémie apparaît augmentée parmi des personnes qui ont certaines caractéristiques (fréquentation des plages du Nord-Cotentin ou consommation de pêche locale) [4]. Il est possible que ces caractéristiques ne soient que les témoins de la diversité des expositions dans la population : mode de vie, exposition à des radiations ionisantes (naturelles, artificielles et médicales), à des produits chimiques, à des infections virales, etc.

REMERCIEMENTS

Les médecins généralistes et pédiatres de l'arrondissement de Cherbourg et du canton de La Haye-du-Puits; les biologistes du Réseau de recueil des hémopathies; Dr M. Barre, Département d'information médicale, hôpital Louis-Pasteur, Cherbourg; Dr Bienvenu, Service de médecine, hôpital de Valognes; Dr P. Boutard, Service d'oncopédiatrie, CHU Côte de Nacre, Caen; Dr D. Cau, Service de pédiatrie, hôpital Louis-Pasteur, Cherbourg; Dr J. Clavel, Registre national des hémopathies de l'enfant, INSERM U. 170; M. J. Ferlay, Centre international de recherche sur le cancer, Lyon; Dr M. Henry-Amar, Registre général du Calvados, centre F. Baclesse, Caen; Pr M. Leporrier, Service d'hématologie clinique, CHR Georges-Clemenceau, Caen; Dr Lesbordes, Service de médecine, hôpital des armées R. Lebas, Cherbourg; Dr J.-F. Leseven, laboratoire de biologie, hôpital Louis-Pasteur, Cherbourg; Mme J. Mace, Registre général du Calvados, centre F. Baclesse, Caen; Dr M. Malet, Laboratoire d'hématologie, CHU Côte de Nacre, Caen.

RÉFÉRENCES

- [1] BLACK D. (Chairman of the Independent Advisory Group). – **Investigation of the possible increased incidence of cancer in West Cumbria.** – Londres, HMSO, 1984.
- [2] GROSCHE B. – **Leucémies infantiles dans le voisinage des centrales nucléaires en Allemagne.** – Symposium sur les agrégats de leucémie, Ottawa, Canada, mars 1992. – *Actes du symposium, Commission de contrôle de l'énergie atomique pub.*, Ottawa, 1992 : 19-25.
- [3] HEASMAN M.A., KEMP I.W., URQUHART J.D., BLACK R. – **Childhood leukaemia in Northern Scotland.** – *Lancet*, 1986; 1 : 266.

- [4] POBEL D., VIEL J.-F. – **Case-control study of leukaemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant : the environmental hypothesis revisited.** – *British Medical Journal*, 1997; 314 : 101-106.
- [5] SOULEAU (Ch.) – **Rapport du Comité scientifique pour une nouvelle étude épidémiologique des leucémies dans le Nord-Cotentin.** – Juillet 1997.
- [6] VIEL J.F., POBEL D., CARRÉ A. – **Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant : a sensitivity analysis.** – *Statistics in Medicine*, 1995; 14 : 2459-2472.

INFORMATIONS

ÉCOLE D'ÉTÉ - ISPED 98 Santé publique, épidémiologie et développement. Méthodes et techniques du 8 juin au 10 juillet 1998

Université Victor-Segalen, Bordeaux 2 - INSERM U 330
Institut de Santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED)
Directeur : Roger SALAMON

Objectifs : fournir des connaissances actualisées sur les principales méthodes et techniques épidémiologiques appliquées aux pays industrialisés et en développement pour aborder en pratique les grands problèmes de santé actuels.

Organisation des formations : 24 modules de une demi-journée à une semaine complète enseignés en parallèle pendant 5 semaines.

Public : professionnels de santé ayant si possible une expérience dans les domaines traités ou désirant acquérir une ou plusieurs des techniques proposées.

Intervenants : Bernard Bégaud, Geneviève Chêne, François Dabis, Jean-François Dartigues, Benoît Le Blanc, Denis Malvy, Jacqueline Meynard, Philippe Michel, Évelyne Mouillet, Roger Salamon, Louis Rachid Salmi.

Modalités pratiques

Les cours auront lieu à :

ISPED
Université Victor-Segalen, Bordeaux 2
146, rue Léo-Saignat
33076 BORDEAUX CEDEX

Tarif : 200 F par demi-journée et par participant à titre individuel (FI)

400 F par demi-journée et par participant à titre institutionnel (formation continue - FC)

Un minimum de 10 participants par module est requis. L'ISPED se réserve le droit d'annuler un module si le nombre de participants n'est pas suffisant.

Ces tarifs comprennent l'inscription administrative et le dossier pédagogique.

Sont à la charge de chaque participant :

- l'hébergement (en raison de la coupe du monde de football, il vous est recommandé de vous en préoccuper rapidement);
- et les repas (ceux de midi peuvent être pris sur place à l'Université).

Inscriptions

Préinscription : **avant le 15 avril 1998**

Sélection : **le 22 avril 1998**

Joindre OBLIGATOIREMENT à votre demande de préinscription le règlement (pour une inscription individuelle) ou une attestation de prise en charge établie et signée par l'organisme payeur (pour une inscription institutionnelle).

Renseignements

ISPED
Université Victor-Segalen, Bordeaux 2
146, rue Léo-Saignat
33076 BORDEAUX CEDEX
Tél. : 33 (0)5 57 57 10 31
Télécopie : 33 (0)5 56 24 00 81
E. Mail : muriel.petitjean@isped.u-bordeaux2.fr