Gagnière Bertrand<sup>1</sup>, Coz Jean-Marie<sup>2</sup>, Guillois-Becel Yvonnick<sup>1</sup>, Hubert Bruno<sup>1</sup> Cellule interrégionale d'épidémiologie Ouest, <sup>2</sup> Ddass Maine-et-Loire

# Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies autour de Saint-Philbert en Mauges (Maine-et-Loire)



# Sommaire

Rés	sumé	5
1.	Introduction	7
1.1	Contexte du signalement	7
1.2	Facteurs de risque des leucémies	7
1.3	Contexte environnemental	7
2.	Objectifs de l'étude	8
2.1	Objectif général	8
2.2	Démarche	8
3.	Matériel et méthodes	8
3.1	Pathologies retenues, définition de cas	8
3.2	Caractéristiques des cas	9
3.3	Zone géographique d'étude	9
3.4	Période d'étude	9
3.5	Taux de référence	9
3.6	Données démographiques	10
3.7	Analyse des données	10
4.	Résultats	10
4.1	Description des cas	10
4.2	Étude d'incidence	11
4.3	Étude de mortalité par leucémie	12
4.4	Étude de mortalité tous cancers	13
5.	Discussion	14
5.1	Commentaires des résultats	14
5.2	Taux de référence	15
5.3	Hypothèses de causalité	15
5.4	Recommandations	16
6.	Conclusion	16

7.	Références bibliographiques	17
8.	Annexes	19
	Annexe 1. Cartes de la région	19
	Annexe 2. Questionnaire	20
	Annexe 3. Taux de référence pour l'incidence des leucémies	23
	Annexe 4. Taux de référence pour la mortalité par leucémie (taux pour 100 000 habitants)	24
	Annexe 5. Taux de référence pour la mortalité tous cancers (taux pour 100 000 habitants)	26
	Annexe 6. Population des trois cantons	27
	Annexe 7. Population de la zone d'étude de 5 kilomètres autour de Saint Philbert en Mauges	
	(six communes)	28

#### Résumé

Cinq cas de leucémie perçus comme étant survenus sur une période de 4 ans dans la commune de Saint-Philbert en Mauges (Maine-et-Loire) ont donné lieu à un signalement à la Ddass du Maine-et-Loire par le maire de la commune. A la suite d'une étude préliminaire réalisée par la Ddass, la Cire Ouest a été saisie afin de confirmer le signalement dans une zone géographique, définie *a priori* sur la période 1997 - 2001, d'identifier et de décrire les cas dans cette zone en recherchant des expositions communes, susceptibles d'être responsables de la survenue de cet agrégat, et de mesurer l'évolution sur 20 ans de la mortalité par leucémie et de la mortalité tous cancers dans cette zone.

#### Méthode

En l'absence de source potentielle d'exposition évoquée, une zone de 5 kilomètres à partir du centre de Saint-Philbert en Mauges a été définie comme zone géographique pour l'étude d'incidence. La mortalité par leucémie et tous cancers a été étudiée dans la zone d'étude, dans les trois cantons avoisinants où l'industrie de la chaussure potentiellement génératrice d'exposition pour les populations était présente quelques années auparavant et sur l'ensemble du département du Maine-et-Loire.

Des ratio d'incidence (SIR) et de mortalité (SMR) standardisés sur le sexe et l'âge ont permis de comparer les nombres de cas incidents et de décès observés aux nombres qui auraient été attendus si l'incidence et la mortalité dans les différentes zones avaient été celles de populations choisies comme populations de référence.

#### Résultats

L'incidence dans la zone d'étude était inférieure à ce qui était attendu (SIR leucémies hors leucémies lymphoïdes chroniques = 0.92, p=0.63).

Aucune exposition commune aux cas et considérée comme plausible n'a été mise en évidence même si deux des cas avaient travaillé dans l'industrie de la chaussure.

#### **Discussion - Conclusion**

Il n'a pas été mis en évidence d'excès de risque de survenue de leucémie sur la période d'étude.

Malgré les recherches effectuées auprès des centres hospitaliers et des médecins de la région, on ne peut assurer l'exhaustivité du recueil des cas. Toutefois, compte tenu des résultats, il aurait fallu recenser 10 cas sur la zone d'étude dans cette période pour observer une augmentation significative du risque. Ce qui conduit à penser qu'un manque éventuel d'exhaustivité ne changerait pas radicalement les résultats.

Aucune recommandation de surveillance n'a été faite en milieu professionnel, en raison de l'absence d'argument fort, pour une exposition causale et de la fermeture ou délocalisation de la plupart des entreprises de la région.

# 1 Introduction

#### 1.1 Contexte du signalement

En décembre 2001, le maire de la commune de Saint-Philbert en Mauges (Maine-et-Loire) signalait à la Ddass du Maine-et-Loire, un nombre, qu'il jugeait excessif, de cancers (une dizaine de cas en 4 ans) et en particulier de leucémies dans sa commune.

Dans ce contexte, la Ddass a réalisé, en décembre 2001 :

- ⇒ une analyse sommaire de la situation environnementale de Saint-Philbert en Mauges ;
- ⇒ une recherche de confirmation des diagnostics auprès des centres anticancéreux et CHU de la région.

Par lettre du 3 décembre 2002, la Préfecture du Maine-et-Loire a sollicité la Cire Ouest pour un soutien méthodologique, dans la validation de l'excès de cas de leucémie et la recherche d'une exposition à l'origine de l'excès, s'il existe.

# 1.2 Facteurs de risque des leucémies

Parmi les facteurs de risque des leucémies, les plus étudiés sont les rayonnements ionisants [1] et le benzène [2-12]. En particulier, l'exposition au benzène *via* les activités de collage dans l'industrie de la chaussure a été étudiée comme facteur de risque de leucémie [13-21]. Les résultats concernant le travail dans l'industrie de la chaussure ne montrent pas tous de surmortalité par leucémie dans la population professionnellement exposées mais expliquent cette disparité par la plus ou moins grande possibilité de prendre en compte l'exposition au benzène [14-17,19,21]. Les excès de mortalités ne sont mis en évidence qu'à des niveaux d'exposition relativement élevés (>200ppm.année) même dans des cohortes de relativement grande taille [19]. Seule une étude rapporte un excès observé à de faibles concentrations en benzène et ce résultat demande à être confirmé par d'autres travaux [20].

#### 1.3 Contexte environnemental

## 1.3.1 Situation géographique

Saint-Philbert en Mauges (canton de Beaupréau) est le plus petit village des Mauges (325 habitants recensés en 1999), situé à 19 km de Cholet, 58 km d'Angers et 50 km de Nantes. Sa vocation économique a toujours été l'élevage bovin. Aujourd'hui, la polyculture fondée sur l'élevage a été remplacée par la spécialisation dans le lait ou dans la viande. Au cours des années 70, dans les cantons de Montrevault, Beaupréau et Montfaucon, se sont développés des ateliers de fabrication de chaussures qui ont légèrement décliné au début des années 80 (délocalisation au Maroc).

#### 1.3.2 Activités économiques / infrastructures

En termes d'entreprises, cette commune ne comporterait plus que 13 agriculteurs et un artisan.

Les deux entreprises que comptait ce village sont actuellement fermées :

- une usine de fabrication de chaussures (entreprise Colonnier-Coiffard), située à côté de la mairie a été délocalisée à Saint-André de la Marche (à 12 km) depuis cinq ou six ans ;
- une entreprise de menuiserie (fabrication de meubles de jardin) située dans le bourg (nord), employant une vingtaine de personnes a fermé en 1995.

Une carrière de pierre est toujours en activité à 4 km du bourg.

Il n'existe pas de ligne à haute tension à proximité immédiate du bourg.

Le sous-sol est issu du massif armoricain. Il existe une ancienne carrière d'uranium à une quinzaine de kilomètres.

L'agriculture pratiquée comporte habituellement des champs de maïs (nombreux traitements) et quelques élevages industriels classés (dont poules pondeuses entre Beaulieu et la Petite Moncouaillière). La population est alimentée en eau potable par adduction publique.

# 2 Objectifs de l'étude

# 2.1 Objectif général

Investiguer le signalement de leucémies dans la région de Saint-Philbert en Mauges. A partir des recommandations émises par des organismes internationaux [22,23], la méthode a été adaptée à la situation présente pour tenir compte des expériences similaires, dans la conduite d'investigations de telles situations.

#### 2.2 Démarche

- Confirmer ou infirmer l'existence d'un excès d'incidence des leucémies dans une zone d'étude définie de manière arbitraire (cf 3.1);
- décrire les cas pour rechercher d'éventuels facteurs de risques communs et les explorer;
- mesurer l'évolution dans le temps des décès par leucémie et pour l'ensemble des cancers dans la zone d'étude ;
- mesurer l'évolution dans le temps des décès par leucémie et pour l'ensemble des cancers dans les trois cantons avoisinants. Cette zone a été retenue en raison de la présence d'industrie de la chaussure dans laquelle des expositions au benzène (facteur de risque de leucémie) sont possibles;
- proposer, au terme de cette démarche, des recommandations d'arrêt ou de poursuite des investigations.

# 3 Matériel et méthodes

## 3.1 Pathologies retenues, définition de cas

L'excès de survenue de leucémies dans la zone d'étude a été évalué par comparaison avec des références nationales. Cette comparaison a été réalisée séparément pour les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) et pour les leucémies spécifiées non-LLC. En effet, il n'existe pas de facteur de risque environnemental connu des LLC et leurs caractéristiques peuvent conduire à des difficultés de recensement : la distinction entre LLC et hyperlymphocytose isolée n'est pas toujours simple, certaines LLC survenant chez le sujet âgé ne sont pas toujours traitées et leur recensement peut ainsi en être affecté. Le diagnostic différentiel avec certains lymphomes de bas grade (type lymphome folliculaire) n'est pas toujours posé.

#### 3.1.1 Étude d'incidence

Par cohérence avec les données de référence, les cas ont été définis selon la classification internationale des maladies pour l'oncologie (ICD-O)[24]. Pour les LLC, il s'agit des leucémies définies par les codes 98223 et 99233. Les leucémies spécifiées non-LLC sont définies par l'ensemble des leucémies (codes 98003 à 99403) à l'exclusion :

- des LLC ;
- des leucémies non spécifiées (code 98003, 98023 et 98043);
- des leucémies chroniques sans précision (code 98033);
- des leucémies lymphoïdes sans précision (code 98203).

# 3.1.2 Étude de mortalité

Décès par leucémies (leucémie lymphoïde, leucémie myéloïde, leucémie monocytaire, autres leucémies précisées, leucémie à cellules non précisées) définies par les codes 204 à 208 de la 9<sup>ème</sup> révision de la classification internationale des maladies (CIM9).

Décès tous cancers définis par les codes 140 à 208 de la CIM9.

#### 3.1.3 Validation des cas

Les diagnostics ont été confirmés auprès des médecins signalant les cas mais les lames histologiques n'ont pas été relues.

#### 3.1.4 Recherche complémentaire de cas

La recherche des cas a été réalisée auprès de l'ensemble des 15 médecins généralistes (7 cabinets médicaux) exerçant dans un rayon de 8 kilomètres autour de Saint-Philbert en Mauges. Cette recherche a été complétée auprès du Centre anticancéreux de Nantes, des CHU de Nantes et d'Angers, des Centres hospitaliers du département du Maine-et-Loire ayant un service d'hématologie et du Registre national des leucémies de l'enfant (RNLE).

#### 3.2 Caractéristiques des cas

L'objectif était d'identifier d'éventuels facteurs de risque communs aux cas recensés afin de générer des hypothèses qui pourraient être testées dans un second temps. Les caractéristiques des cas ont été obtenues à l'aide d'un questionnaire (annexe 2) rempli par l'intermédiaire des médecins traitants, après avoir obtenu le consentement des cas (ou des familles en cas de décès). Les informations recueillies auprès des familles portaient sur les caractéristiques sociodémographiques, les activités professionnelles antérieures au diagnostic, l'habitat et l'environnement général, les antécédents familiaux et médicaux, les habitudes de vie et loisirs.

# 3.3 Zone géographique d'étude

Habituellement, la zone géographique d'étude est choisie en fonction d'une hypothèse particulière concernant des facteurs de risque connus ou suspectés [25]. Dans le cas présent, il s'agissait de délimiter une zone d'étude sur le seul fait du signalement d'une suspicion de cluster, sans hypothèse *a priori*.

La délimitation de la zone d'étude par la seule connaissance de la localisation des cas déclarés pourrait conduire à maximiser l'estimation du risque [26-28]. En déterminant la zone géographique d'étude de façon arbitraire (indépendamment de la connaissance de la localisation des cas), il est possible de limiter les effets du biais de sélection de la population d'étude. La zone d'étude a été définie comme les communes situées dans un rayon de 5 kilomètres à partir du centre de Saint-Philbert en Mauges. La zone d'étude comprend donc les six communes suivantes : Saint-Philbert en Mauges, Saint-Mécaire en Mauges, La Chapelle du Genêt, Andreze, La Renaudière, et Villedieu la Blouère.

Pour l'étude de mortalité, 2 zones géographiques ont été définies : les six communes de la zone d'étude et les trois cantons de Montrevault, Beaupréau et Montfaucon.

#### 3.4 Période d'étude

#### 3.4.1 Étude d'incidence

La période d'étude a été définie en fonction de la période pendant laquelle le maire avait perçu une augmentation du nombre de cas de leucémie, c'est-à-dire du 1<sup>er</sup> janvier 1997 au 31 décembre 2001.

#### 3.4.2 Étude de mortalité

Afin de disposer d'un indicateur de l'évolution de la mortalité par leucémie, deux périodes d'étude ont été définies : 1980-1989 et 1990-1999 (les données pour 2000 et 2001 ne sont pas encore disponibles). De plus, les ratio standardisés de mortalité (SMR) ont été calculés pour chacune des 20 années de la période, à l'échelle géographique des trois cantons, car le nombre de cas observés le permettait.

# 3.5 Taux de référence

Les taux de référence d'incidence ont été ceux utilisés dans l'étude de Gaillon [29] ; ils sont issus de sept registres Français des tumeurs : Calvados, Côte-d'Or, Hérault, Haut-Rhin, Somme, Tarn et Manche.

Les taux de référence de mortalité pour la France entière ont été fournis par l'InVS, à partir des données recueillies par le service d'information sur les causes de décès (CépiDc) (voir tableau en annexe 5).

# 3.6 Données démographiques

Les données démographiques des six communes de la zone d'étude, des trois cantons avoisinants et du département du Maine-et-Loire ont été obtenues pour les trois recensements de 1982, 1990 et 1999 à partir des données de l'Insee.

Pour les années intercensitaires, les effectifs par tranche d'âges ont été estimés en effectuant des interpolations linéaires pour chaque tranche d'âge. L'hypothèse sous-jacente est, qu'au sein d'une tranche d'âge, les effectifs ont varié de façon linéaire entre les recensements de 1982 et 1990 et entre ceux de 1990 et 1999.

Pour les années 1980 et 1981, la répartition par âge de 1982 à l'échelle du département a été appliquée à l'effectif total, pour reconstituer les données par tranche d'âge. A l'échelle des cantons ou de la commune, les effectifs des années 1980 et 1981 ont été considérés identiques à ceux de 1982.

# 3.7 Analyse des données

L'incidence (la mortalité) dans la zone et les périodes d'étude ont été comparées à celles de populations de référence par le calcul d'un ratio standardisé d'incidence (SIR) (d'un ratio standardisé de mortalité (SMR)). Le SIR (SMR) est le rapport du nombre de cas incidents (de décès) observés au nombre de cas (de décès) qui serait attendu si l'incidence (la mortalité) dans la zone était identique à celle de la zone prise comme référence. Le nombre de cas et de décès attendus ont été calculés en appliquant les taux d'incidence et de mortalité des populations de référence à la population de la présente étude par tranches d'âge et par sexe.

La question posée étant de savoir si un excès existe, 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 qui teste si le SIR (SMR) est significativement supérieur à 1.

Étant donné que l'estimation du SIR pour le nombre de cas signalés est réalisée *a posteriori*, il est maintenant recommandé de ne pas effectuer de test sur le SIR [23]. Les tests et les intervalles de confiance sont néanmoins fournis ici, pour information. Les intervalles de confiance ont surtout été fournis pour les graphiques montrant l'évolution sur 20 ans de la mortalité, où ils gardent leur intérêt.

# 4 Résultats

#### 4.1 Description des cas

Les cas étaient 1 homme et 3 femmes âgés, à la date de diagnostic, de 4 à 70 ans pour les leucémies non-LLC, et de 66 ans pour le cas atteint de LLC (Tableau 1). Deux des cas résidaient hors de la commune de Saint-Philbert en Mauges.

Tableau 1. Description des cas

N°	Sexe	Diagnostic	Date de diagnostic	Date de décès	Age au diagnostic	Arrivée dans la zone d'étude
1	F	LAM	Janvier 1997	Avril 1997	50	1993
2	H LMMC Juin 1997		Juin 1997	Mai 1998	70	-
3	F	LAL	Mars 1994	Mars 1998	4	1990
4	F	LA	Juillet 1995	Août 1996	68	1992
5	5 F LLC Mars 1999		vivante	66	1955	
6	F	LAM	Août 1997	Mars 1999	< 1 an	1997

LAM : leucémie aiguë myéloïde

LMMC : leucémie myélo monocytaire chronique

LAL : leucémie aiguë lymphoïde LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LA : leucémie aiguë

Parmi les 5 cas recensés dans l'étude de la Ddass, seuls 4 ont été inclus dans l'étude d'incidence puisqu'une des leucémies avait été diagnostiquée avant la période d'étude. Tous les cas ayant motivé le signalement ont été confirmés par cette enquête et un cas supplémentaire a été identifié grâce au RNLE.

Cas inclus

Cas exclus

Les cas 3 et 4 ayant été diagnostiqués avant la période d'étude sont décédés pendant la période d'étude et n'ont pas été inclus dans l'étude d'incidence mais uniquement dans l'étude de mortalité.

L'ensemble des cas ayant motivé le signalement sont décrits, même ceux qui n'ont pas été inclus dans l'étude d'incidence. Les informations concernant le cas signalé par le registre n'ont pas été recueillies, en dehors de celles fournies par le registre. Les cas ont séjourné dans la zone d'étude de 0 à 4 ans avant de déclarer une leucémie non-LLC, et 44 ans avant de développer une LLC.

#### 4.1.1 Expositions professionnelles

La question d'une origine professionnelle pouvait se poser car deux des cas de leucémie avaient travaillé dans l'industrie de la chaussure. Ces deux cas avaient travaillé dans deux entreprises différentes.

Un cas avait travaillé dans l'industrie de la chaussure comme ouvrière pendant 22 ans à un poste compatible avec une exposition plausible à un facteur de risque de leucémie (collage). Cependant, cette personne avait aussi eu des séances de radiothérapie dans le cadre du traitement d'un autre cancer découvert 7 ans avant sa leucémie. La leucémie de cette personne a été étiquetée secondaire dans son dossier médical en raison de sa survenue précoce après le premier cancer, de l'utilisation de radiothérapie dans le traitement de ce cancer et de la présence d'une délétion sur le chromosome 5 (très en faveur du caractère secondaire selon le compte-rendu d'hospitalisation).

Un autre cas avait travaillé dans l'industrie de la chaussure de 1944 à 1972 à un poste de piquage, ne nécessitant pas la manipulation de produits chimiques. L'occupation de ce poste avait cessé 24 ans avant le diagnostic. Cependant, il s'agissait d'une petite entreprise ayant fermé au début des années 80 et il n'est pas possible de vérifier si les différents postes de travail étaient isolés les uns des autres. Cette personne a quitté la région en 1972 et y est revenue en 1992 après sa mise à la retraite.

#### 4.1.2 Expositions dans l'habitat et l'environnement général

Un des 2 cas pédiatriques résidait à environ 500 mètres d'une usine de fabrication de chaussures. Aucun facteur de risque dans les habitudes de vie et les loisirs n'a été relevé.

Aucune exposition aux rayonnements ionisants n'a été relevée en dehors de la patiente ayant eu des séances de radiothérapie dans le cadre du traitement d'un autre cancer survenu antérieurement.

#### 4.2 Étude d'incidence

Calcul des risques de leucémie en population.

L'incidence des leucémies non-LLC et LLC dans les six communes de la zone d'étude n'était pas significativement supérieure à celle de la population de référence (Tableau 2).

Il aurait fallu observer 10 cas sur la période pour conclure à un excès significatif.

Tableau 2. Ratios standardisés d'incidence (SIR) des leucémies dans les six communes de la zone d'étude 1997 à 2001 – référence : registres Francim

Type de leucémie	Attendu (E)	Observé (O)	SIR (O/E)	p*	IC	95 %
Non - LLC	3,25	3	0,92	0,63	0,19	2,70
Hommes	1,92	1	0,52	0,85	0,01	2,90
Femmes	1,33	2	1,50	0,38	0,17	5,43
LLC	2,10	1	0,48	0,88	0,01	2,65
Hommes	1,30	0	0	1	-	-
Femmes	0,80	1	1,24	0,55	0,02	6,95

<sup>\*</sup> p : degré de signification du test unilatéral de comparaison du SIR>1

# 4.3 Étude de mortalité par leucémie

#### 4.3.1 Zone d'étude des six communes

Au niveau de la zone d'étude, seul un excès de mortalité significatif chez les femmes pendant la période 1990-99 a été mis en évidence (Tableau 3). Étant donné que très peu de cas sont survenus, les SMR par années étaient souvent égaux à 0, seules les données agrégées sont présentées.

Tableau 3. Ratios standardisés de mortalité (SMR) par leucémies de 1990 à 1999 dans les six communes de la zone d'étude - référence France entière

Période	Sexe	Attendu (E)	Observé (O)	SMR (O/E)	p*	IC <sub>9</sub>	95 %	
1980-89	hommes	4,53	7	1,54	0,17	0,62	3,18	
	femmes	3,43	1	0,29	0,97	0,00	1,62 <b>1,98</b>	
	total	8,0	8	1,00	0,55	0,43		
1990-99	hommes	4,88	4	0,82	0,72	0,22	2,10	
	femmes	3,69	9	2,44	0,01	1,11	4,63	
	total	8,6	13	1,52	0,10	0,81	2,59	

<sup>\*</sup> p : degré de signification du test unilatéral de comparaison du SIR>1

Sept décès par leucémie ont été recensés dans la zone d'étude pendant la période 1997-99 alors que seuls 4 cas incidents l'avaient été.

#### 4.3.2 Trois cantons

Au niveau des trois cantons de Montrevault, Beaupréau et Montfaucon aucun excès de mortalité n'a été mis en évidence chez les hommes ni chez les femmes sur l'ensemble des deux périodes (Tableau 4). La valeur des SMR pour les deux sexes fluctuait autour de 1 sur les 20 ans étudiés (

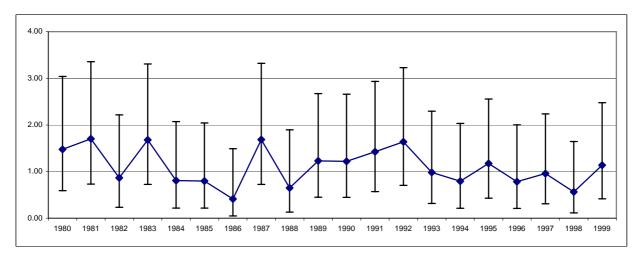
Figure 4.3-1).

Tableau 4. Ratios standardisés de mortalité (SMR) par leucémies de 1980 à 1999 dans les trois cantons des Mauges (Montrevault, Beaupréau et Montfaucon) – référence France entière

Période	Sexe	Attendu (E)	Observé (O)	SMR (O/E)	p*	ICg	5 %
1980-89	hommes	26,4	31	1,18	0,20	0,80	1,67
	femmes	21,5	23	1,07	0,40	0,68	1,60
	total	47,9	54	1,13	0,21	0,85	1,47
1990-99	hommes	28,2	25	0,89	0,75	0,57	1,31
	femmes	22,7	29	1,28	0,11	0,85	1,83
	total	50,9	54	1,06	0,35	0,80	1,38

<sup>\*</sup> p : degré de signification du test unilatéral de comparaison du SMR>1

Figure 4.3-1. Évolution du ratio standardisé de mortalité (SMR) leucémies dans les trois cantons des Mauges (Montrevault, Beaupréau et Montfaucon) entre 1980 et 1999 pour les 2 sexes confondus – référence France entière



# 4.4 Étude de mortalité tous cancers

#### 4.4.1 Six communes de la zone d'étude

Au niveau des six communes de la zone d'étude, aucune surmortalité tous cancers n'a été mise en évidence (Tableau 5).

Tableau 5. Ratios standardisés de mortalité (SMR) tous cancers de 1990 à 1999 dans les six communes de la zone d'étude - référence France entière

Période	Sexe	Attendu (E)	Observé (O)	SMR (O/E)	p*	IC <sub>s</sub>	95 %
1980-89	hommes	141,9	141,9 116 0,82		0,99	0,68	0,98
	femmes	82,7	89	1,09	0,26	0,86	1,32
	total	224,6	205	0,91	0,91	0,79	1,05
1990-99	hommes	166,3	132	0,79	1	0,66	0,94
	femmes	95,1	97	1,02	0,44	0,83	1,25
	total	261,4	229	0,88	0,98	0,77	1,00

 $<sup>^{\</sup>star}$  p : degré de signification du test unilatéral de comparaison du SMR>1

#### 4.4.2 Trois cantons

Il existait une sous-mortalité significative sur l'ensemble des trois cantons pour les 2 périodes considérées (Tableau 6).

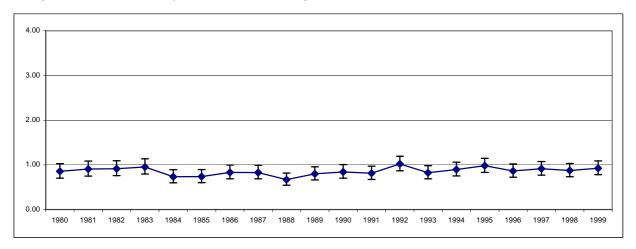
Tableau 6. Ratios standardisés de mortalité (SMR) tous cancers de 1990 à 1999 dans les trois cantons des Mauges (Montrevault, Beaupréau et Montfaucon) - référence France entière

Période Sexe		Attendu (E)	Observé (O)	SMR (O/E)	p*	IC <sub>95 %</sub>
1980-89	hommes	848,2	632	0,75	1	0,69 0,81
	femmes	532,0	500	0,94	0,92	0,86 1,03
	total	1380,3	1132	0,82	1	0,77 0,87
1990-99	hommes	959,7	771	0,80	1	0,75 0,86
	femmes	582,9	610	1,05	0,14	0,97 1,13
	total	1542,6	1381	0,90	1	0,85 0,94

<sup>\*</sup> p : degré de signification du test unilatéral de comparaison du SMR>1

L'évolution des SMR tous cancers, sur les 20 années de la période sur l'ensemble des trois cantons a montré une sous-mortalité stable par rapport à la France entière (Figure 4.4-1).

Figure 4.4-1. Évolution du SMR tous cancers dans les trois cantons des Mauges (Montrevault, Beaupréau et Montfaucon) entre 1980 et 1999 pour les 2 sexes confondus – référence France entière



## 5 Discussion

#### 5.1 Commentaires des résultats

#### 5.1.1 Exhaustivité du recensement des cas

Sur les 10 cas de cancer ayant motivé le signalement, 5 étaient des leucémies. Parmi ces 5 cas, deux avaient été diagnostiqués avant la période d'étude et n'ont donc pas été inclus dans l'étude d'incidence. Le calcul des SIR sur une période allant de 1995 à 2001, prenant en compte les deux cas exclus n'a pas conduit à la mise en évidence d'un excès d'incidence significatif (SIR 2 sexes confondus hors LLC : 1,54 ; p=0.23).

En l'absence de registre des leucémies dans le département, il est difficile d'apprécier l'exhaustivité du recueil des cas incidents. Néanmoins, un cas supplémentaire a été identifié grâce au RNLE, alors qu'on aurait pu penser être exhaustif sur une zone géographique aussi petite. Il faut préciser que ce cas supplémentaire était un cas néonatal. Les informations collectées par le RNLE ont permis de constater que ce cas avait été pris en charge par une structure hospitalière non incluse dans la liste des structures, auprès desquelles les cas ont été recherchés car ne présentant pas d'activité spécifique anticancéreuse.

#### 5.1.2 Valeurs des rapports d'incidence et de mortalité

L'étude d'incidence mise en place sur une zone géographique de 5 kilomètres autour de la commune de Saint-Philbert en Mauges n'a pas confirmée le signalement.

L'excès avait été signalé sur la commune de Saint-Philbert en Mauges, mais l'un des cas signalés résidait dans une commune voisine. L'élargissement de la zone d'étude à 5 km, a permis d'inclure 2 cas supplémentaires dans cet agrégat : l'un ayant été signalé, habitait en dehors de Saint-Philbert et le cas signalé par le registre. En raison de l'existence du RNLE, la question du manque d'exhaustivité ne se pose que pour les adultes. Lors d'une analyse *a posteriori* de la révélation des cas, et en absence de connaissance d'une fenêtre spatio-temporelle d'exposition, toute définition de zone et de période d'étude est sujette à discussion puisqu'elle peut conduire à une concentration ou une dilution des risques [26,27,30]. De plus, le test du SIR utilisé, basé sur la distribution de Poisson pour les événements rares donne des résultats qui varient très fortement en cas d'addition d'un cas supplémentaire ou de diminution d'un cas.

Aucune surmortalité par leucémie n'a été mise en évidence sur les trois cantons, ni sur le département. Aucune surmortalité n'a été mise en évidence pour l'ensemble des cancers que ce soit au niveau des trois cantons ou au niveau de la commune. Seule une surmortalité isolée chez les femmes a été observée sur la

période 1990-1999. Cette surmortalité correspond à l'excès d'incidence perçu sur la commune de Saint-Philbert et reflète probablement une concentration du risque observée lorsque l'analyse porte sur un sous-groupe. Elle doit être discutée en fonction de l'existence d'une exposition commune aux cas. Notons qu'une sous-mortalité (SMR = 0,29) a été observée sur la période antérieure chez les femmes.

Sept décès par leucémie ont été recensés dans la zone d'étude pendant la période 1997-99 alors que seuls 4 cas incidents l'avaient été. Le cas n°3 avait été diagnostiqué avant la période d'étude mais est décédé pendant. Le cas n°4 avait été diagnostiqué et est décédé avant la période d'étude ; il n'intervient *a priori* pas dans la différence observée. La différence de 2 cas concernait les classes d'âge 55-64 ans et 85-94 ans.

Il est tout à fait plausible que des leucémies aient pu être diagnostiquées chez des personnes alors qu'elles habitaient hors de la zone d'étude et qu'elles soient décédées après avoir immigré dans la zone d'étude ou chez des personnes habitant la zone d'étude, mais avant la période d'intérêt. La différence observée montre qu'en l'absence de registre d'incidence des leucémies de l'adulte, le recensement de cas utilisant aussi peu de sources rend aléatoire les résultats et leur interprétation, difficile. Dans le cas de cette suspicion d'agrégat, il aurait fallu observer 10 cas sur la période pour conclure à un excès significatif. Aussi, en considérant l'ensemble des 7 décès comme des cas incidents, l'excès observé restait non significativement supérieur à 1.

L'exhaustivité du recueil des cas dans l'étude de mortalité ne souffre pas des mêmes faiblesses que dans l'étude d'incidence puisque toutes les causes de décès sont recueillies au niveau national. Néanmoins, la létalité des leucémies étant approximativement de 40 % [31,32], le nombre de cas recueillis lors d'une étude de mortalité peut différer du nombre de cas incidents. Rappelons que, dans le cadre de ce rapport, le but était d'estimer des tendances dans le temps pour les leucémies afin d'apporter un complément d'information et on ne peut pas considérer *a priori* que la létalité varierait dans la zone d'étude, dans des proportions susceptibles de biaiser les résultats.

#### 5.2 Taux de référence

Les taux de références utilisés ne sont pas issus de la dernière mise à jour pour des raisons pratiques [33]. Ces taux sont légèrement supérieurs à ceux utilisés ici et leur utilisation aurait donc conduit à une augmentation du nombre de cas (ou de décès) attendu. Par conséquent, les valeurs des SIR (ou SMR) auraient été inférieures à celles proposées dans ce rapport.

Par ailleurs, les taux de référence utilisés pour l'incidence des leucémies concernent la période 1978 à 1996. La période d'étude n'est donc pas couverte. Cependant, ces taux d'incidence peuvent être considérés comme suffisamment stable pour que ce décalage temporel ne biaise pas les résultats.

#### 5.3 Hypothèses de causalité

Deux cas adultes avaient été employés dans l'industrie de la chaussure et 1 cas pédiatrique résidait à moins de 500 mètres d'une usine de fabrication de chaussures. Même en l'absence d'excès, il semblait important de documenter les expositions de ces cas. Aucune exposition plausible commune à ces deux cas n'a pu être mise en évidence.

Bien que l'industrie de la chaussure ait constitué un secteur d'emploi important dans la région pendant les années 80 et 90, pour qu'une surmortalité par leucémie due à des expositions professionnelles soit visible sur des SMR population entière, il faudrait que les niveaux d'exposition moyens de la population exposée professionnellement soient très élevés. Les résultats concernant les études menées dans l'industrie de la chaussure ne montrent pas tous de surmortalité dans la population professionnellement exposée mais expliquent cette disparité par la plus ou moins grande possibilité de prendre en compte l'exposition au benzène [14-17,19,21]. Les excès de mortalité ne sont mis en évidence qu'à des niveaux relativement élevés d'exposition (>200 ppm.année), même dans des cohortes de relativement grande taille [19].

Un des cas pédiatriques résidait à proximité d'une usine de fabrication de chaussures. Le risque de leucémies dû à l'exposition au benzène a été étudié à proximité de raffineries pétrolières [34,35] ou en relation avec le trafic routier [36-38]. Les résultats de ces études sont contradictoires, certaines concluent à une augmentation du risque de leucémie [34,36]. Cependant, les méthodologies agrégées utilisées pour estimer les expositions (en terme de toxiques possiblement responsables et d'attribution de niveaux d'exposition) peuvent à elles seules, expliquer les différences observées. L'augmentation du risque est observée à des moyennes de concentrations annuelles supérieures à 10 µg/m³ par Crosignani *et al.* [36] qui

ne sont pas comparables avec ce qui peut être observé à 500 m d'une usine de fabrication de chaussures à Saint-Philbert en Mauges.

#### 5.4 Recommandations

Étant donné qu'il n'a pu être mis en évidence de surexposition commune aux cas, il ne semble pas pertinent à ce stade de prolonger la démarche épidémiologique ou environnementale.

L'ensemble des éléments observés conduit à penser que le phénomène signalé relève davantage de fluctuations naturelles de l'incidence de la maladie que d'un véritable cluster avec une cause sous-jacente. On comprend bien qu'une maladie touchant environ 10 personnes pour 100 000 ne provoque pas l'apparition régulière de cas dans une population de la taille de celle de la commune de Saint-Philbert. Quant on attend (statistiquement) 0,06 cas en 5 ans, tout cas observé une année donnée est un excès en luimême cette année-là, si on n'a pas le recul nécessaire. Ce qui compte alors est de pouvoir disposer d'information sur la survenue de cas dans les années précédentes et suivantes ainsi que dans les territoires adjacents.

## 6 Conclusion

Aucun excès d'incidence significatif n'a été mis en évidence sur la zone d'étude de 5 kilomètres autour de la commune de Saint-Philbert en Mauges entre 1997 et 2001. Seule une surmortalité isolée chez les femmes a été observée sur la période 1990-99. Nous n'avons pas observé de surmortalité par cancers sur l'ensemble de la période, ni sur la zone d'étude ni sur les trois cantons où l'industrie de la chaussure était implantée. Bien que 2 cas aient travaillé dans l'industrie de la chaussure avant la survenue de leur maladie, la description de leurs expositions et de leurs antécédents médicaux ne militent pas en faveur d'une origine environnementale ou professionnelle commune.

Il est probable que l'augmentation de l'incidence perçue par la population et observée lors de cette étude soit le reflet des fluctuations naturelles de l'incidence des leucémies, d'autant plus remarquables qu'elles surviennent sur de très petites populations.

# 7 Références bibliographiques

- 1. UNSCEAR. Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000 Report to the general Assembly, with Annexes. In New York: United Nations; 2000.
- 2. Rinsky RA, Young RJ, Smith AB. Leukemia in benzene workers. Am J Ind Med 1981; 2(3):217-45.
- 3. Yin SN, Li GL, Tain FD, Fu ZI, Jin C, Chen YJ, *et al.* Leukaemia in benzene workers: a retrospective cohort study. Br J Ind Med 1987; 44(2):124-8.
- 4. Hurley JF, Cherrie JW, Maclaren W. Exposure to benzene and mortality from leukaemia: results from coke oven and other coal product workers. Br J Ind Med 1991; 48(7):502-3.
- 5. Voytek PE, Thorslund TW. Benzene risk assessment: status of quantifying the leukemogenic risk associated with the low-dose inhalation of benzene. Risk Anal 1991; 11(3):355-7.
- 6. Paxton MB, Chinchilli VM, Brett SM, Rodricks JV. Leukemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort: I. Mortality update and exposure distribution. Risk Anal 1994; 14(2):147-54.
- 7. Paxton MB, Chinchilli VM, Brett SM, Rodricks JV. Leukemia risk associated with benzene exposure in the pliofilm cohort. II. Risk estimates. Risk Anal 1994; 14(2):155-61.
- 8. Yin SN, Linet MS, Hayes RB, Li GL, Dosemeci M, Wang YZ, et al. Cohort study among workers exposed to benzene in China: I. General methods and resources. Am J Ind Med 1994; 26(3):383-400.
- 9. Wong O. Risk of acute myeloid leukaemia and multiple myeloma in workers exposed to benzene. Occup Environ Med 1995; 52(6):380-4.
- Yin SN, Hayes RB, Linet MS, Li GL, Dosemeci M, Travis LB, et al. An expanded cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China. Benzene Study Group. Environ Health Perspect 1996; 104 Suppl 6:1339-41.
- 11. Ireland B, Collins JJ, Buckley CF, Riordan SG. Cancer mortality among workers with benzene exposure. Epidemiology 1997; 8(3):318-20.
- 12. Rushton L, Romaniuk H. A case-control study to investigate the risk of leukaemia associated with exposure to benzene in petroleum marketing and distribution workers in the United Kingdom. Occup Environ Med 1997; 54(3):152-66.
- 13. Decoufle P, Walrath J. Proportionate mortality among US shoeworkers, 1966-1977. Am J Ind Med 1983; 4(4):523-32.
- 14. Pippard EC, Acheson ED. The mortality of boot and shoe makers, with special reference to cancer. Scand J Work Environ Health 1985; 11(4):249-55.
- 15. Walrath J, Decoufle P, Thomas TL. Mortality among workers in a shoe manufacturing company. Am J Ind Med 1987; 12(5):615-23.
- 16. Walker JT, Bloom TF, Stern FB, Okun AH, Fingerhut MA, Halperin WE. Mortality of workers employed in shoe manufacturing. Scand J Work Environ Health 1993; 19(2):89-95.
- 17. Fu H, Demers PA, Costantini AS, Winter P, Colin D, Kogevinas M, *et al.* Cancer mortality among shoe manufacturing workers: an analysis of two cohorts. Occup Environ Med 1996; 53(6):394-8.
- 18. Bulbulyan MA, Changuina OV, Zaridze DG, Astashevsky SV, Colin D, Boffetta P. Cancer mortality among Moscow shoe workers exposed to chloroprene (Russia). Cancer Causes Control 1998; 9(4):381-7.

- 19. Seniori Costantini A, Quinn M, Consonni D, Zappa M. Exposure to benzene and risk of leukemia among shoe factory workers. Scand J Work Environ Health 2003; 29(1):51-9.
- 20. Glass DC, Gray CN, Jolley DJ, Gibbons C, Sim MR, Fritschi L, *et al.* Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. Epidemiology 2003; 14(5):569-77.
- 21. Ward EM, Burnett CA, Ruder A, Davis-King K. Industries and cancer. Cancer Causes Control 1997; 8(3):356-70.
- 22. Center for Diseases Control and Prevention: Guidelines for investigating clusters of health events. MMWR 1990; 39(RR-11):1-23.
- 23. Buisson C, Bourgkard E, Goldberg M, Imbernon E. Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise : principes généraux et données nécessaires. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, 2004.
- 24. WHO. International Classification Diseases for Oncology. 2ème Edition (Geneva, 1990.
- 25. Alexander FE, Williams J, Maisonneuve P, Boyle P. Methods for investigating localized clustering of disease. The simulated data-sets. IARC Sci Publ 1996(135):21-7.
- 26. Ducateman A, Crawl J, Conwill D. Cancer cluster: correlation, causation, and common sense. Chemtech 1988(April):204-10.
- 27. Rothman KJ. A sobering start for the cluster busters' conference. Am J Epidemiol 1990; 132(1 Suppl):S6-13.
- 28. Schulte PA, Ehrenberg RL, Singal M. Investigation of occupational cancer clusters: theory and practice. Am J Public Health 1987; 77(1):52-6.
- 29. Germoneau P, Gourier-Fréry C, Castor C. Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies dans la région de Gaillon, Institut de veille sanitaire, 2001.
- 30. Bender AP, Williams AN, Johnson RA, Jagger HG. Appropriate public health responses to clusters: the art of being responsibly responsive. Am J Epidemiol 1990; 132(1 Suppl):S48-52.
- 31. Strom H, Clemmensen I. Survival of Danish cancer patients 1943-1987. Lymphatic and haematopoietic tissues. APMIS Suppl. 1993; 33:183-213.
- 32. de Nully Brown P, Olsen JH, Hertz H, Carstensen B, Bautz A. Trends in survival after childhood cancer in Denmark, 1943-87: a population-based study. Acta Paediatr 1995; 84(3):316-24.
- 33. Remontet L, Buemi A, Velten M, Jougla E, Estève J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France enter 1978 et 2000. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, 2003.
- 34. Hurtig A-K, San Sebastian M. Geographical differences in cancer incidence in the Amazon basin of Ecuador in relation to residence near oil fields. Int J Epidemiol 2002; 31(5):1021-7.
- 35. Wilkinson P, Thakrar B, Walls P, Landon M, Falconer S, Grundy C, *et al.* Lymphohaematopoietic malignancy around all industrial complexes that include major oil refineries in Great Britain. Occup Environ Med 1999; 56(9):577-580.
- 36. Crosignani P, Tittarelli A, Borgini A, Codazzi T, Rovelli A, Porro E, *et al.* Childhood leukemia and road traffic: A population-based case-control study. Int J Cancer 2004; 108(4):596-9.
- 37. Raaschou-Nielsen O, Hertel O, Thomsen BL, Olsen JH. Air pollution from traffic at the residence of children with cancer. Am J Epidemiol 2001; 153(5):433-43.
- 38. Harrison RM, Leung PL, Somervaille L, Smith R, Gilman E. Analysis of incidence of childhood cancer in the West Midlands of the United Kingdom in relation to proximity to main roads and petrol stations. Occup Environ Med 1999; 56(11):774-80.

# 8 Annexes

Annexe 1. Cartes de la région





# Annexe 2. Questionnaire

Cellule interrégionale d'épidémiologie Ouest 20, rue d'Isly 35042 Rennes Cedex

Ddass du Maine-et-Loire 26 ter, rue Brissac 49047 Angers Cedex 01

Questionnaire « Leucémies dans la commune de Saint-Philbert en Mauges »

A compléter pour tout patient ayant eu une leucémie (aiguë ou chronique) diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 1995 et le 31 décembre 2001 et ayant résidé dans la commune de St Philbert en Mauges.

IDENTIFICATION
Numéro d'identification du cas :
Date de naissance :// Sexe : □ Homme □ Femme
MALADIE
Type de leucémie  Leucémie lymphoïde chronique (LLC)  Leucémie myéloïde chronique (LMC)  Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)  Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)  Autre (en clair):
Date du diagnostic de leucémie ://
Nom du médecin traitant :Adresse : Téléphone :
Nom de l'hématologue ou cancérologue :Adresse : Téléphone :
Si sujet décédé, date du décès ://
ANTECEDENTS FAMILIAUX et MEDICAUX
1 : Y a t-il d'autres personnes atteintes de leucémie dans la <u>famille</u> ?   — Oui  — Non Si oui : lien de parenté :
2 : Atteinte par une <u>maladie génétique</u> ? □ Oui □ Non Si oui laquelle :
3 : Traitement par <u>radiothérapie</u> avant la découverte de la leucémie ? □ Oui □ Non
Si oui pour quelle(s) maladie(s) ? : Nombre de séances réalisées II Date de début// Date de fin//
4 : Traitement par <u>chimiothérapie</u> avant la découverte de la leucémie ? □ Oui □ Non
Si oui pour quelle(s) maladie(s) ? : Nombre de séances réalisées I I Date de début / / Date de fin / /

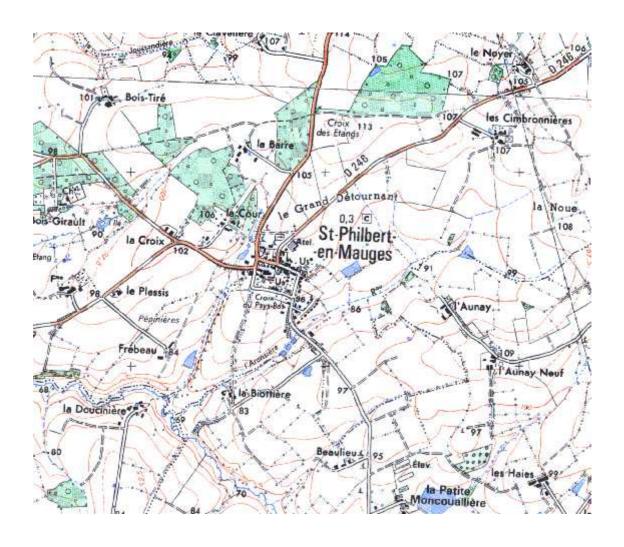
# **ACTIVITES PROFESSIONNELLES**

# Liste des activités professionnelles exercées en commençant par la plus récente.

Activité professionnelle n°1 :
Nom et adresse (commune, département) de l'entreprise : Activité de l'entreprise :
Fonctions et tâches réalisées :  Date de début de l'activité/  Date de fin de l'activité ://
Activité exercée : □ à temps plein □ à temps partiel
Travail nécessitant une manipulation de produits particuliers chimiques*   Oui  Non  * peinture, colles, solvants : essence, benzène, white spirit , pesticides, herbicides, cosmétiques, produits pétroliers et dérivés, métaux et dérivés [plomb, zinc, cuivre, cadmium, etc.], minéraux et dérivés, produits chlorés, résines, plastiques,
Si oui, quels types :
à quelle fréquence : $\Box$ 1 fois/jour $\Box$ < 1 fois / semaine $\Box$ < 1 fois / semaine $\Box$ < 1 fois / mois $\Box$ < 1 fois / mois
nombre d'années en contact avec le produit : II années
Activité professionnelle n°2 :
Nom et adresse (commune, département) de l'entreprise : Activité de l'entreprise :
Fonctions et tâches réalisées :  Date de début de l'activité :/  Date de fin de l'activité ://
Activité exercée : □ à temps plein □ à temps partiel
Travail nécessitant une manipulation de produits particuliers chimiques*   Oui   Non  * peinture, colles, solvants : essence, benzène, white spirit , pesticides, herbicides, cosmétiques, produits pétroliers et dérivés, métaux et dérivés [plomb, zinc, cuivre, cadmium, etc.], minéraux et dérivés, produits chlorés, résines, plastiques,
Si oui, quels types :
à quelle fréquence : $\Box$ 1 fois/jour $\Box$ < 1 fois / jour et > 1 fois / semaine $\Box$ < 1 fois / mois $\Box$ < 1 fois / mois
nombre d'années en contact avec le produit : II années
Au cours de la vie
Travail impliquant des <u>expositions à des rayonnements</u> : □ Oui □ Non □ Ne sait pas
Si oui, dans quel milieu : □ milieu médical □ industrie nucléaire □ transports aériens □ autres Si oui avez-vous porté un dosimètre ? □ Oui □ Non nombre d'années d'exposition : I_I années

EXPOSITIONS AU	COURS DE LOISIRS
Utilisation régulière des produits <u>pesticides</u> dans des activité	és de jardinage ou domestiques ? □ Oui □ Non
Si oui, type(s) de pesticides utilisé(s) en clair :	Nombre de jours par an :
Avez-vous utilisé régulièrement des produits chimiques dan	s des activités de loisirs (bricolage,) ?
Non Si oui, type(s) de produits utilisés en clair : (White spirit, essence)	Nombre de jours par an :
HABITAT-EN	VIRONNEMENT
Liste des lieux de résidence en commençant par le d	omicile actuel ou le plus récent.
Lieu de résidence n°1 : Rue : Commune : Date d'arrivée :// Date de dépa	rt ://
Environnement  Agricole type de culture : distance au domicile	□ Industriel < 500 m type d'industrie : distance au domicile :
Consommation habituelle d'eau provenant d'un puit	□ Oui □ Non
Lieu de résidence n°2 : Rue : Commune : Date d'arrivée :// Date de dépa	rt ://
Environnement  Agricole type de culture : distance au domicile	□ Industriel < 500 m type d'industrie : distance au domicile :
Consommation habituelle d'eau provenant d'un puit	□ Oui □ Non

Préciser d'une croix sur la carte jointe le lieu de domicile dans la commune de St Philbert en Mauges.



Annexe 3. Taux de référence pour l'incidence des leucémies

Taux d'incidence de référence des leucémies par tranches d'âges quinquennales selon le type, l'âge et le sexe pour 100 000 personnes-années (période 1978-96)

	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Non-LLC-H	4,26	3,08	2,36	2,45	2,34	2,42	2,70	3,19	3,96	5,10	6,74	9,03	12,14	16,18	21,14	26,78	32,52	37,42
Non-LLC-F	4,26	3,08	2,36	1,31	1,47	1,70	2,03	2,48	3,07	3,84	4,82	6,03	7,48	9,14	10,93	12,72	14,30	15,45
LLC-H	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,06	0,18	0,47	1,11	2,37	4,57	7,98	12,63	18,11	23,51	27,66	29,46	28,42
LLC-F	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03	0,09	0,24	0,56	1,20	2,31	4,04	6,40	9,18	11,92	14,02	14,93	14,40

Source : Service de biostatistiques du Centre Hospitalier de Lyon Sud - données du réseau Francim

Annexe 4. Taux de référence pour la mortalité par leucémie (taux pour 100 000 habitants)

Homme
-------

Année	Total	<1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95+
1980	9.2	1.5	1.8	3.4	2.1	2.4	4.2	5.5	11.4	31.3	72.4	133	91.7
1981	9.2	2	2.4	3	2.6	2.3	3.3	6.7	10.8	33.6	68.7	110.9	129
1982	8.9	2.3	2.5	2.7	2.8	2	3.1	4.9	12.9	32.9	63.7	117.2	203
1983	9.4	2.1	2	2.6	2.3	2.4	3.2	6	12.5	37.2	68.4	120.5	199
1984	9.6	8.0	2.1	2.3	2.3	2.4	3.5	4.9	12.8	34.8	77.9	122.4	107
1985	9.8	1.6	1.8	2.2	2	2.4	3.8	6.2	12.2	35.8	76.3	129.7	108
1986	9.6	1.6	2.1	2	2.2	1.8	3.6	5.7	12.7	30.7	77.5	128.3	231
1987	9.3	1	1.9	2.1	2.2	2.4	2.6	5.3	12.4	27.8	72.1	140.5	176
1988	8.9	0.5	1.2	1.4	2.1	1.7	2.8	5.3	11.2	28	69.8	137.9	142
1989	9.4	2.4	1.5	1.4	2	1.7	2.4	5.4	13.1	27.1	77.1	126.5	212
1990	9.1	1.3	2	1.5	1.8	2.1	2.6	4.7	12.3	29.1	69.7	127.3	196
1991	9.1	1	1.6	1.3	1.9	1.7	2.5	4.7	11.1	27.8	77.9	131.9	155
1992	9	1.6	1.8	1.7	1.6	1.9	2.6	4.6	12.7	27.4	71.3	120.6	198
1993	9	0.5	1.6	1.4	1.7	1.1	2.4	3.7	11.4	29.5	76.8	127.7	136
1994	9	1.1	0.9	1.5	1.6	2.1	2.5	3.6	12	29.7	72.3	115.6	216
1995	9.1	0.6	0.9	1.6	1.3	1.5	1.8	3.9	12.2	28.5	68.5	138.9	147
1996	9.2	0.5	0.4	1.1	1.7	1.3	1.9	4.1	10.4	31	69.9	129.9	163
1997	9.3	8.0	0.7	1.3	1.5	1.2	2.4	4	11.3	29.3	68.7	125.9	190
1998	9	1.6	0.4	0.8	1.4	1.4	2.3	4.1	11.6	30.6	64.5	130.1	216
1999	9	0	1	1	1.6	1.1	2.2	4.6	10.8	30.3	63.9	122.5	111

# Femmes

Année	Total	<1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95+
1980	7.8	2.4	2.3	2.2	1.7	2.2	2.5	4.2	7.8	18.5	39	62.2	72.1
1981	7.8	1.8	2.2	2.1	1.5	2.1	2.5	4.7	7.4	18.5	40.3	59.1	66.2
1982	7.7	1.1	1.5	1.9	1.6	1.8	2.8	4.4	8.8	19.1	37	65.5	55.9
1983	7.5	2.2	1.6	1.6	1.4	2.1	2.3	4.5	8.3	17.5	38.6	60.7	85.9
1984	7.9	2	1.8	1.7	1.5	2.1	2.4	3.7	8.7	18.3	39.1	69.8	89.6
1985	7.8	1.4	1.7	1.8	1.4	2	2.6	4.5	7.6	17.8	39.4	66.4	67.3
1986	7.4	1.4	1.3	1.5	1.1	1.4	2.2	4.3	7.3	17.6	35	69.6	96
1987	7.3	1.4	1.5	1.5	1.3	1.3	2.3	3.9	7.6	16	38.9	57.2	73.2
1988	7.3	1.9	1.4	0.9	1.2	1.5	1.8	3.7	7.3	14.8	37.5	65.8	97.7
1989	7.7	1.1	1.4	1.4	1.1	1.2	1.8	3.7	6.6	16.2	42.2	67.5	70.5
1990	7.7	1.1	1.3	1.2	1.1	1	2.1	4.1	7.7	16.1	38.8	73.1	65.6
1991	7.4	1.1	1.6	1.1	0.9	1.3	2	3.7	7.9	15.4	38.7	63.7	61.2
1992	7.1	8.0	1.2	1	0.9	0.9	1.8	3.4	7.4	15.2	35.9	66.7	98.6
1993	7.5	0.9	1.1	1.1	0.9	1.2	1.7	3.7	7	15.2	39.6	72.7	89.5
1994	7.2	1.5	0.5	1	0.9	1.1	1.6	2.9	7.2	16.5	34.8	71.2	77
1995	7.5	0.6	8.0	8.0	8.0	8.0	1.8	3.3	7.2	17	37.9	68.2	79.6

1996	7.3	1.4	1.3	0.8	1	0.9	1.5	2.9	7.9	15.8	34.3	68.1	92.4
1997	7.6	1.1	1.1	0.6	1	1	1.8	2.9	6.6	16.9	35.2	70	95.5
1998	7.5	0.9	0.4	0.7	1.2	1.1	1.8	3.1	7.5	17	35.6	68.4	92.4
1999	7 4	1 1	0.6	0.8	0.9	0.7	16	3	72	16	35	69.8	80 1

Annexe 5. Taux de référence pour la mortalité tous cancers (taux pour 100 000 habitants)

#### Hommes

	Total	<1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95+
1980	283.72	4.2435	5.9938	6.8989	7.9604	14.608	66.418	289.96	635.46	1272.6	2162.1	2987.4	2868.8
1981	287.51	7.024	6.8418	5.459	8.5986	15.96	61.834	294.54	646.76	1279.9	2193.9	3082.4	3044.1
1982	287.41	5.9967	7.1168	5.7644	8.0392	14.065	62.881	283.71	675.33	1272.8	2188.7	3035.9	2843.1
1983	289.76	7.242	6.0754	5.0353	7.0705	13.711	62.941	284.81	673.12	1290.9	2207.5	3121	3491.5
1984	295.18	6.3994	6.2044	5.1417	6.7669	14.214	60.811	283.98	698.92	1308.7	2224.1	3247.1	3065.4
1985	298.42	5.7755	5.0145	4.487	7.3176	14.996	61.532	285.19	691.06	1340	2230.6	3255.5	3315.8
1986	299.73	6.2196	5.0192	4.9394	7.326	14.159	64.278	275.65	696.92	1307.1	2224.5	3230.9	3380.4
1987	303.55	4.0909	4.7501	4.7153	6.6376	14.477	62.486	272.39	698.65	1293.1	2240.1	3432.3	3625.5
1988	305.28	4.4118	4.1889	3.5798	6.8104	12.543	62.985	272.15	701.41	1256.1	2240.3	3438.9	3847.5
1989	307.49	4.9019	4.5436	3.8345	6.3599	13.001	63.327	268.76	701.57	1242.1	2239.3	3387.7	3601.8
1990	305.7	4.9482	4.7735	3.7515	5.7903	12.957	64.85	261.09	689.06	1233	2172.2	3365.9	4075.6
1991	307.34	2.8607	4.3292	3.9472	6.0068	13.119	67.683	258.93	674.37	1261.3	2141.4	3412.3	4096.9
1992	309.23	4.7094	4.4166	4.0466	6.1223	12.75	66.83	252.57	676.69	1270.6	2159.4	3308.4	4154.2
1993	311.11	4.2732	4.1084	3.8595	5.8176	10.699	64.16	245.14	668.95	1269.4	2192.1	3407.6	4340.4
1994	305.62	2.5196	3.6875	3.72	5.6795	11.993	62.498	241.49	644.35	1247.5	2125.3	3266.1	3836.1
1995	307.81	2.5183	3.4904	3.3924	5.1337	11.319	61.902	236.84	621.88	1232.5	2184.7	3343.8	3933.2
1996	309.73	1.0914	2.9407	3.1847	5.9687	10.023	59.929	239.42	613.16	1227.7	2116.6	3299.3	4084.9
1997	306.89	4.3197	2.626	3.3359	5.647	10.246	61.34	233.46	598.44	1193.7	2046.6	3265.6	3869.4
1998	307.57	9.823	2.7019	3.1805	5.1719	9.729	57.674	238.26	583.33	1187.8	1992.9	3228.2	3658.2
1999	305.86	2.436	2.8893	2.7033	5.7258	9.6306	53.576	231.13	565.81	1179	1950.5	3181.1	3678.5

#### **Femmes**

15-24 25-34 35-44 45-54 55-64 65-74 75-84 Année Total 5-14 1980 181.489 6.96777 5.71352 3.86899 5.89754 14.7268 46.7412 141.373 277.836 517.444 978.245 1582.44 1960.68 1981 183.679 4.47599 5.40457 4.48886 5.33907 12.4754 48.2698 133.004 286.364 520.178 990.932 1658.8 1727.43 1982 183.166 4.72793 3.73716 3.89289 5.11203 13.0431 47.8062 135.993 284.25 521.135 982.688 1627.59 1890.74 1983 184.556 7.35659 4.41061 3.47975 5.48546 13.9102 45.4554 134.829 289.484 526.3 986.141 1622.62 1977.75 1984 184.543 5.5937 4.51722 4.10569 5.24591 14.0491 45.0934 134.827 286.844 527.114 978.375 1635.33 1963.45 1985 182,883 4,95311 3,79206 3,7617 5,20216 13,6266 42,817 129,969 277,169 536,364 960,832 1620,52 2042,27 1986 183.295 5.7152 3.97576 3.31925 4.28063 12.9874 43.6367 131.314 277.916 522.37 958.693 1609.05 1938.95 185.33 4.29677 4.29142 3.48318 4.8091 11.9603 46.2917 132.004 274.032 521.721 958.875 1621.95 2157.35 1987 1988 187.022 4.61929 4.10869 2.32732 4.20874 12.5683 45.3127 130.615 273.968 512.045 965.38 1631.19 2171.09 1989 187.852 4.33352 4.34424 3.29663 3.77166 11.9407 46.3319 129.999 273.515 495.885 960.712 1645.65 2164.44 185.12 2.7219 3.5768 2.90819 4.20482 11.2058 45.5094 125.864 269.754 487.287 933.334 1601.44 2069.36 1990 1991 186.05 3.01722 4.12214 2.60731 4.48197 11.9745 43.6657 124.808 268.596 501.125 926.845 1593.12 2007.93 1992 187.72 4.12371 3.19655 3.28312 4.3431 11.9483 45.6946 124.387 266.871 503.773 931.956 1600.14 2106.71 189.66 2.80857 2.73341 2.9278 3.43379 10.9115 45.4219 124.109 269.377 504.382 941.671 1626.13 2104.85 1993 1994 186.568 4.1071 2.62268 2.81204 3.63109 10.8913 46.5607 124.309 261.163 502.928 912.679 1555.15 1967.06 1995 189.409 2.93049 3.09645 2.3341 3.65308 10.5004 46.7419 122.504 257.304 493.093 951.841 1580.02 2001.18 189.715 3.42567 3.57956 2.21585 3.9892 10.9666 44.5967 119.77 257.895 497.195 920.122 1541.93 2000.94 1996 1997 187.284 3.13353 3.03791 2.36565 3.74807 11.3247 44.392 122.563 252.333 483.597 884.878 1491.23 1922.88 1998 186.817 7.76623 2.03235 2.46444 3.71057 10.7168 44.2143 120.73 253.12 466.977 868.488 1482.54 1918.87 189.16 3.11909 2.23977 2.42306 3.75945 10.2605 45.5938 123.967 249.102 466.168 865.77 1501.48 1761.9 1999

Annexe 6. Population des trois cantons

# Hommes

Année	Total	<1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95+
1980	29866	113.0	2277.0	5521.0	5168.0	4910.0	3168.0	3150.0	2692.0	1669.0	1010.0	180.0	8.0
1981	29866	113.0	2277.0	5521.0	5168.0	4910.0	3168.0	3150.0	2692.0	1669.0	1010.0	180.0	8.0
1982	29866	113.0	2277.0	5521.0	5168.0	4910.0	3168.0	3150.0	2692.0	1669.0	1010.0	180.0	8.0
1983	29991	107.5	2219.0	5507.4	5138.5	4901.1	3353.9	3108.3	2719.4	1707.0	1028.5	192.3	8.4
1984	30116	102.0	2161.0	5493.8	5109.0	4892.3	3539.8	3066.5	2746.8	1745.0	1047.0	204.5	8.8
1985	30241	96.5	2103.0	5480.1	5079.5	4883.4	3725.6	3024.8	2774.1	1783.0	1065.5	216.8	9.1
1986	30367	91.0	2045.0	5466.5	5050.0	4874.5	3911.5	2983.0	2801.5	1821.0	1084.0	229.0	9.5
1987	30492	85.5	1987.0	5452.9	5020.5	4865.6	4097.4	2941.3	2828.9	1859.0	1102.5	241.3	9.9
1988	30617	80.0	1929.0	5439.3	4991.0	4856.8	4283.3	2899.5	2856.3	1897.0	1121.0	253.5	10.3
1989	30742	74.5	1871.0	5425.6	4961.5	4847.9	4469.1	2857.8	2883.6	1935.0	1139.5	265.8	10.6
1990	30867	69.0	1813.0	5412.0	4932.0	4839.0	4655.0	2816.0	2911.0	1973.0	1158.0	278.0	11.0
1991	30902	71.4	1798.1	5301.8	4894.0	4793.8	4676.3	2975.1	2876.3	2031.8	1174.9	295.9	12.1
1992	30936	73.9	1783.2	5191.6	4856.0	4748.6	4697.7	3134.2	2841.7	2090.6	1191.8	313.8	13.2
1993	30971	76.3	1768.3	5081.3	4818.0	4703.3	4719.0	3293.3	2807.0	2149.3	1208.7	331.7	14.3
1994	31005	78.8	1753.4	4971.1	4780.0	4658.1	4740.3	3452.4	2772.3	2208.1	1225.6	349.6	15.4
1995	31040	81.2	1738.6	4860.9	4742.0	4612.9	4761.7	3611.6	2737.7	2266.9	1242.4	367.4	16.6
1996	31074	83.7	1723.7	4750.7	4704.0	4567.7	4783.0	3770.7	2703.0	2325.7	1259.3	385.3	17.7
1997	31109	86.1	1708.8	4640.4	4666.0	4522.4	4804.3	3929.8	2668.3	2384.4	1276.2	403.2	18.8
1998	31143	88.6	1693.9	4530.2	4628.0	4477.2	4825.7	4088.9	2633.7	2443.2	1293.1	421.1	19.9
1999	31178	91.0	1679.0	4420.0	4590.0	4432.0	4847.0	4248.0	2599.0	2502.0	1310.0	439.0	21.0

# Femmes

Année	Total	<1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95+
1980	30375	105.0	2125.0	5397.0	5009.0	4371.0	3065.0	3212.0	2769.0	2102.0	1625.0	572.0	23.0
1981	30375	105.0	2125.0	5397.0	5009.0	4371.0	3065.0	3212.0	2769.0	2102.0	1625.0	572.0	23.0
1982	30375	105.0	2125.0	5397.0	5009.0	4371.0	3065.0	3212.0	2769.0	2102.0	1625.0	572.0	23.0
1983	30441	101.0	2083.6	5370.6	4948.9	4379.6	3205.8	3158.6	2815.3	2114.4	1645.3	592.4	26.0
1984	30508	97.0	2042.3	5344.3	4888.8	4388.3	3346.5	3105.3	2861.5	2126.8	1665.5	612.8	29.0
1985	30574	93.0	2000.9	5317.9	4828.6	4396.9	3487.3	3051.9	2907.8	2139.1	1685.8	633.1	32.0
1986	30641	89.0	1959.5	5291.5	4768.5	4405.5	3628.0	2998.5	2954.0	2151.5	1706.0	653.5	35.0
1987	30707	85.0	1918.1	5265.1	4708.4	4414.1	3768.8	2945.1	3000.3	2163.9	1726.3	673.9	38.0
1988	30773	81.0	1876.8	5238.8	4648.3	4422.8	3909.5	2891.8	3046.5	2176.3	1746.5	694.3	41.0
1989	30840	77.0	1835.4	5212.4	4588.1	4431.4	4050.3	2838.4	3092.8	2188.6	1766.8	714.6	44.0
1990	30906	73.0	1794.0	5186.0	4528.0	4440.0	4191.0	2785.0	3139.0	2201.0	1787.0	735.0	47.0
1991	30889	73.0	1774.3	5067.6	4462.0	4409.1	4209.6	2917.1	3090.0	2283.7	1786.8	762.2	53.7
1992	30872	73.0	1754.7	4949.1	4396.0	4378.2	4228.1	3049.2	3041.0	2366.3	1786.6	789.4	60.3
1993	30855	73.0	1735.0	4830.7	4330.0	4347.3	4246.7	3181.3	2992.0	2449.0	1786.3	816.7	67.0
1994	30838	73.0	1715.3	4712.2	4264.0	4316.4	4265.2	3313.4	2943.0	2531.7	1786.1	843.9	73.7
1995	30821	73.0	1695.7	4593.8	4198.0	4285.6	4283.8	3445.6	2894.0	2614.3	1785.9	871.1	80.3
1996	30804	73.0	1676.0	4475.3	4132.0	4254.7	4302.3	3577.7	2845.0	2697.0	1785.7	898.3	87.0
1997	30787	73.0	1656.3	4356.9	4066.0	4223.8	4320.9	3709.8	2796.0	2779.7	1785.4	925.6	93.7
1998	30770	73.0	1636.7	4238.4	4000.0	4192.9	4339.4	3841.9	2747.0	2862.3	1785.2	952.8	100.3
1999	31178	73.0	1617.0	4120.0	3934.0	4162.0	4358.0	3974.0	2698.0	2945.0	1785.0	980.0	107.0

Annexe 7. Population de la zone d'étude de 5 kilomètres autour de Saint-Philbert en Mauges (six communes)

Н	on	nm	nes
---	----	----	-----

Année	Total	<1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95+
1980	5555	22.0	495.0	1120.0	882.0	929.0	659.0	583.0	387.0	274.0	174.0	29.0	1.0
1981	5555	22.0	495.0	1120.0	882.0	929.0	659.0	583.0	387.0	274.0	174.0	29.0	1.0
1982	5555	22.0	495.0	1120.0	882.0	929.0	659.0	583.0	387.0	274.0	174.0	29.0	1.0
1983	5583	20.8	477.8	1111.5	890.8	921.4	690.6	582.0	400.9	277.3	177.6	31.3	1.0
1984	5611	19.5	460.5	1103.0	899.5	913.8	722.3	581.0	414.8	280.5	181.3	33.5	1.0
1985	5638	18.3	443.3	1094.5	908.3	906.1	753.9	580.0	428.6	283.8	184.9	35.8	1.0
1986	5666	17.0	426.0	1086.0	917.0	898.5	785.5	579.0	442.5	287.0	188.5	38.0	1.0
1987	5694	15.8	408.8	1077.5	925.8	890.9	817.1	578.0	456.4	290.3	192.1	40.3	1.0
1988	5722	14.5	391.5	1069.0	934.5	883.3	848.8	577.0	470.3	293.5	195.8	42.5	1.0
1989	5749	13.3	374.3	1060.5	943.3	875.6	880.4	576.0	484.1	296.8	199.4	44.8	1.0
1990	5777	12.0	357.0	1052.0	952.0	868.0	912.0	575.0	498.0	300.0	203.0	47.0	1.0
1991	5791	12.9	351.7	1033.0	945.7	866.6	906.6	604.3	500.8	314.9	203.6	50.3	1.1
1992	5806	13.8	346.3	1014.0	939.3	865.1	901.1	633.7	503.6	329.8	204.1	53.7	1.2
1993	5820	14.7	341.0	995.0	933.0	863.7	895.7	663.0	506.3	344.7	204.7	57.0	1.3
1994	5834	15.6	335.7	976.0	926.7	862.2	890.2	692.3	509.1	359.6	205.2	60.3	1.4
1995	5849	16.4	330.3	957.0	920.3	860.8	884.8	721.7	511.9	374.4	205.8	63.7	1.6
1996	5863	17.3	325.0	938.0	914.0	859.3	879.3	751.0	514.7	389.3	206.3	67.0	1.7
1997	5877	18.2	319.7	919.0	907.7	857.9	873.9	780.3	517.4	404.2	206.9	70.3	1.8
1998	5892	19.1	314.3	900.0	901.3	856.4	868.4	809.7	520.2	419.1	207.4	73.7	1.9
1999	<b>5906</b>	20.0	309.0	881.0	895.0	855.0	863.0	839.0	523.0	434.0	208.0	77.0	2.0

# Femmes

Année	Total	<1	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85-94	95+
1980	5657	27.0	399.0	1152.0	892.0	904.0	630.0	548.0	443.0	357.0	226.0	75.0	4.0
1981	5657	27.0	399.0	1152.0	892.0	904.0	630.0	548.0	443.0	357.0	226.0	75.0	4.0
1982	5657	27.0	399.0	1152.0	892.0	904.0	630.0	548.0	443.0	357.0	226.0	75.0	4.0
1983	5671	25.4	392.3	1127.8	904.8	892.8	658.3	546.5	450.9	357.3	233.5	77.8	4.3
1984	5686	23.8	385.5	1103.5	917.5	881.5	686.5	545.0	458.8	357.5	241.0	80.5	4.5
1985	5700	22.1	378.8	1079.3	930.3	870.3	714.8	543.5	466.6	357.8	248.5	83.3	4.8
1986	5714	20.5	372.0	1055.0	943.0	859.0	743.0	542.0	474.5	358.0	256.0	86.0	5.0
1987	5728	18.9	365.3	1030.8	955.8	847.8	771.3	540.5	482.4	358.3	263.5	88.8	5.3
1988	5743	17.3	358.5	1006.5	968.5	836.5	799.5	539.0	490.3	358.5	271.0	91.5	5.5
1989	5757	15.6	351.8	982.3	981.3	825.3	827.8	537.5	498.1	358.8	278.5	94.3	5.8
1990	5771	14.0	345.0	958.0	994.0	814.0	856.0	536.0	506.0	359.0	286.0	97.0	6.0
1991	5774	14.9	339.2	941.6	968.8	814.7	851.3	566.8	507.7	372.4	288.0	102.6	6.4
1992	5778	15.8	333.4	925.1	943.6	815.3	846.7	597.6	509.3	385.9	290.0	108.1	6.9
1993	5781	16.7	327.7	908.7	918.3	816.0	842.0	628.3	511.0	399.3	292.0	113.7	7.3
1994	5784	17.6	321.9	892.2	893.1	816.7	837.3	659.1	512.7	412.8	294.0	119.2	7.8
1995	5788	18.4	316.1	875.8	867.9	817.3	832.7	689.9	514.3	426.2	296.0	124.8	8.2
1996	5791	19.3	310.3	859.3	842.7	818.0	828.0	720.7	516.0	439.7	298.0	130.3	8.7
1997	5794	20.2	304.6	842.9	817.4	818.7	823.3	751.4	517.7	453.1	300.0	135.9	9.1
1998	5798	21.1	298.8	826.4	792.2	819.3	818.7	782.2	519.3	466.6	302.0	141.4	9.6
1999	5801	22.0	293.0	810.0	767.0	820.0	814.0	813.0	521.0	480.0	304.0	147.0	10.0