

*Santé environnement*

# Incidence des cancers dans la population exposée à la pollution de la nappe phréatique au Nord-Ouest de Mulhouse de 1988 à 2002

Association pour la Recherche Epidémiologique  
par les Registres dans le Haut-Rhin



**InVS**  
INSTITUT  
DE VEILLE SANITAIRE

# Sommaire

|   |           |
|---|-----------|
| Abréviations  | 2         |
| <b>1. Contexte/Objectif</b>   | <b>3</b>  |
| 1.1 Historique de la pollution  | 3         |
| 1.2 Historique de la demande  | 4         |
| 1.3 Objectif  | 4         |
| <b>2. Matériel et méthodes</b>  | <b>5</b>  |
| 2.1 Type d'étude  | 5         |
| 2.2 Caractérisation de la pollution   | 5         |
| 2.3 Localisations cancéreuses étudiées  | 7         |
| 2.4 Secteurs d'étude  | 9         |
| 2.5 Population de l'étude   | 9         |
| 2.6 Période d'étude   | 9         |
| 2.7 Données recueillies   | 10        |
| 2.8 Analyse   | 11        |
| <b>3. Résultats</b>   | <b>12</b> |
| 3.1 Ratios standardisés d'incidence de cancers par secteur pour les deux sexes confondus et pour la période 1988-2002 | 12        |
| 3.2 Nombre de cas des cancers rares   | 12        |
| <b>4. Discussion</b>  | <b>13</b> |
| 4.1 Résultats de l'étude  | 13        |
| 4.2 Les biais et choix méthodologiques  | 13        |
| 4.3 Cohérence des observations avec les connaissances toxicologiques  | 13        |
| 4.4 Limite de puissance de l'étude  | 14        |
| 4.5 Variations aléatoires de l'incidence de la maladie et analyse statistique   | 14        |
| <b>5. Conclusion</b>  | <b>15</b> |
| Références bibliographiques   | 16        |
| Annexe 1 – Substances chimiques identifiées dans la nappe phréatique Nord-Ouest de Mulhouse et données toxicologiques | 18        |
| Annexe 2 – Classe de cancérogénicité  | 19        |

# **Incidence des cancers dans la population exposée à la pollution de la nappe phréatique au Nord-Ouest de Mulhouse de 1988 à 2002**

## **Comité de pilotage et auteurs de l'étude**

S. Raguét, Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Est, Strasbourg  
F. Clinard, Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Centre-Est, Dijon  
D. Mouly, Département santé environnement, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice  
S. Boyer, Registre des cancers du Haut-Rhin, Mulhouse  
E.-A. Sauleau, Registre des cancers du Haut-Rhin, Mulhouse  
A. Buemi, Registre des cancers du Haut-Rhin, Mulhouse

## **Relecteurs du rapport**

P. Empereur-Bissonnet, Département santé environnement, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice  
C. Meffre, Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Est, Nancy

## **Remerciements**

P. Germonneau, Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Limousin-Poitou-Charentes, Poitiers  
L. Fritz, Direction régionale des affaires sanitaires et sociales, Alsace

# Abréviations

|                |   |
|----------------|---|
| <b>Afssa</b>   | Agence française de sécurité sanitaire des aliments                       |
| <b>Afsset</b>  | Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail   |
| <b>BRGM</b>    | Bureau de recherches géologiques et minières                              |
| <b>CIM-0-3</b> | Classification internationale des maladies pour l'oncologie               |
| <b>Circ</b>    | Centre international de recherche contre le cancer                        |
| <b>Cire</b>    | Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région                       |
| <b>p-CA</b>    | <i>Para</i> -chloroaniline  |
| <b>o-CNB</b>   | <i>Ortho</i> -chloronitrobenzène  |
| <b>p-CNB</b>   | <i>Para</i> -chloronitrobenzène   |
| <b>Ddass</b>   | Direction départementale des affaires sanitaires et sociales              |
| <b>DJE</b>     | Dose journalière d'exposition   |
| <b>DNT</b>     | Dinitrotoluène  |
| <b>Drire</b>   | Direction régionale de l'industrie, de la recherche et de l'environnement |
| <b>EDR</b>     | Évaluation détaillée des risques  |
| <b>IC</b>      | Intervalle de confiance   |
| <b>ICMD</b>    | Industrie chimique de Mulhouse-Dornach                                    |
| <b>Insee</b>   | Institut national de la statistique et des études économiques             |
| <b>InVS</b>    | Institut de veille sanitaire  |
| <b>o-NA</b>    | <i>Ortho</i> -nitroanisole  |
| <b>NB</b>      | Nitrobenzène  |
| <b>NT</b>      | Nitrotoluène  |
| <b>SIR</b>     | Ratio standardisé d'incidence (Standardized Incidence Ratio)              |
| <b>SPCM</b>    | Société des produits chimiques et matières colorantes de Mulhouse         |
| <b>US-EPA</b>  | United States Environmental Protection Agency                             |
| <b>VTR</b>     | Valeur toxicologique de référence   |

# 1. Contexte/Objectif

## 1.1 HISTORIQUE DE LA POLLUTION

Mulhouse est une commune d'environ 110 000 habitants et l'agglomération mulhousienne compte près de 235 000 habitants (Insee 1999).

La nappe phréatique d'Alsace, au nord de Mulhouse, est contaminée par un mélange complexe de molécules aromatiques dont le composé principal est le chloronitrobenzène (CNB), isomères *ortho* et *para*. La pollution provient de deux événements :

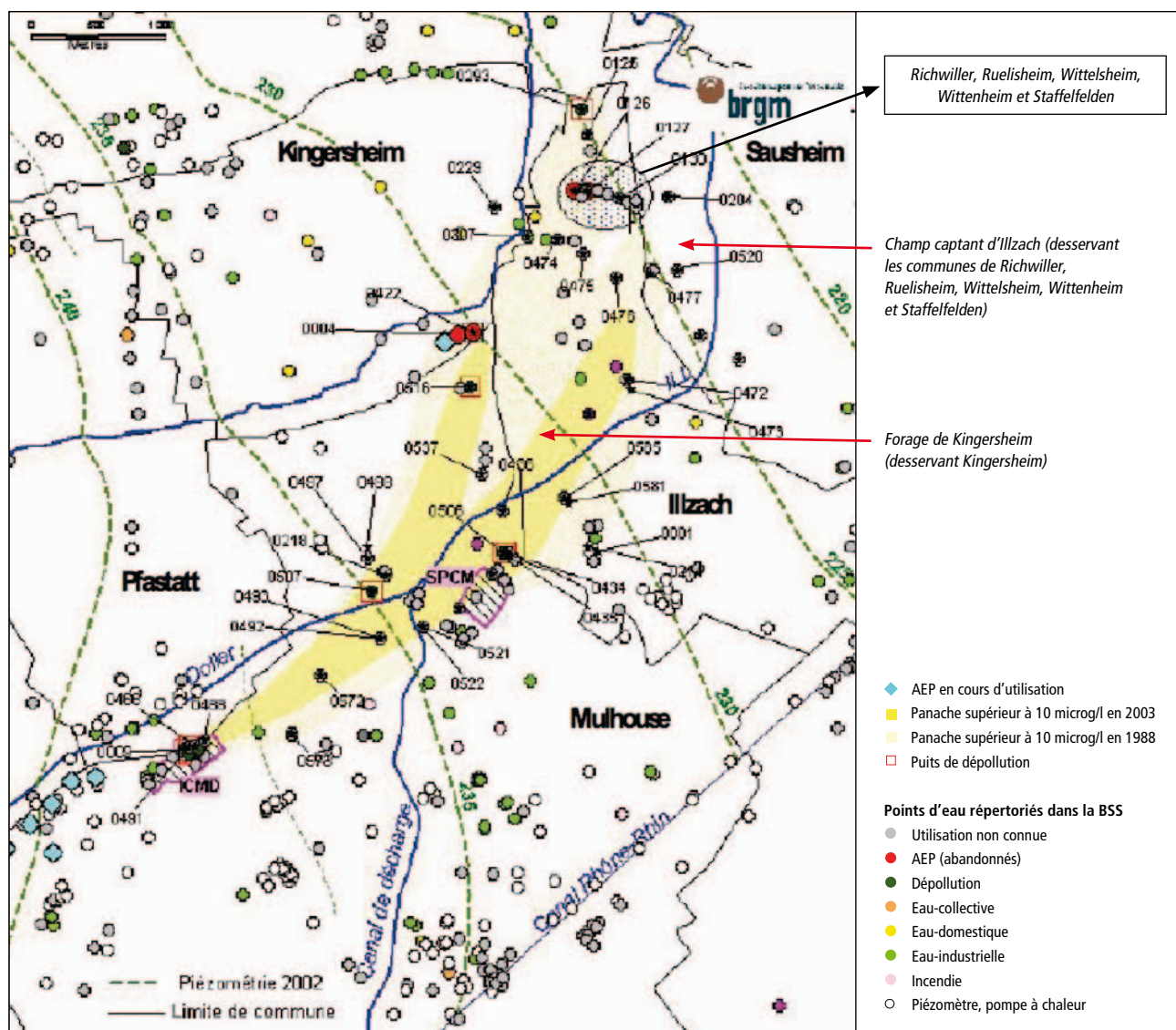
- l'enfouissement des déchets sur le site de la société des produits chimiques et matières colorantes de Mulhouse (SPCM), spécialisée dans la fabrication de colorants organiques de synthèse. Cette usine est arrêtée depuis 1981 et la date d'enfouissement des déchets n'est pas connue;

- une rupture de canalisation en 1976 sur le site de l'industrie chimique de Mulhouse-Dornach (ICMD, filiale de Rhodia) entraînant la perte par infiltration dans le sol et la nappe d'un mélange complexe d'environ 300 tonnes, dont le principal composé était le chloronitrobenzène. Cette usine, en cours de cessation d'activité, était spécialisée dans la synthèse de produits de chimie fine et d'intermédiaires aromatiques chloronitrés et chloroaminés.

La pollution a été découverte en octobre 1981 [1]. Depuis cette date, des réseaux de points de suivi ont été progressivement mis en place, permettant l'identification des deux sources de pollution et la surveillance régulière du panache. La Direction régionale de la recherche de l'industrie et de l'équipement (Drire) et le Bureau de recherches géologiques et minières (BRGM) ont modélisé la diffusion du CNB à partir des concentrations mesurées en 1988 et 2003 (figure 1).

FIGURE 1 |

Modélisation du panache de CNB à une concentration supérieure à 10 µg/L de chloronitrobenzène en 1988 et 2003



Source : rapport Drire-BRGM 2005.

Des dispositifs de dépollution par pompage en aval immédiat des deux sites "émetteurs" ainsi qu'au niveau du champ captant d'Illzach ont été mis en place depuis 1987, se traduisant par l'excavation de près de 130 000 tonnes de matériaux et de terres pollués.

Deux forages d'adduction d'eau potable, situés en aval de la pollution (axe Nord-Est), ont été impactés par la pollution : le forage de Kingersheim qui alimentait la totalité de la commune de Kingersheim et le champ captant d'Illzach qui alimentait une partie des communes du bassin potassique d'Alsace (Richwiller, Ruelisheim, Wittelsheim, Wittenheim, Staffelfelden). Les premières analyses réalisées en 1982 indiquaient que des polluants identiques à ceux de la nappe se retrouvaient dans les deux forages à des concentrations de l'ordre de "quelques microgrammes/L" (rapport BRGM 23/02/1982). L'exploitation du forage d'alimentation de Kingersheim a été arrêtée en 1986 et celle du champ captant d'Illzach en 1988 suite à des odeurs caractéristiques au niveau des forages (source : Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) du Haut-Rhin). Des puits privés existant sur le secteur impacté, une information de ne pas consommer l'eau des puits privés a été délivrée en 1987 par la Ddass auprès des mairies concernées (Kingersheim, Illzach, Wittenheim, Mulhouse, Wittelsheim, Staffelfelden, Richwiller et Ruelisheim) (source : Ddass du Haut-Rhin).

## 1.2 HISTORIQUE DE LA DEMANDE

En avril 2007, la Ddass du Haut-Rhin a saisi la Cellule de l'InVS en région (Cire) Est pour une analyse critique de l'étude détaillée

des risques (EDR) réalisée par l'industriel Rhodia dans le cadre de sa cessation d'activité du site de Mulhouse. Cette EDR ne faisait pas apparaître de risque sanitaire. Cependant, l'analyse critique de la Cire [2] a révélé de nombreuses incertitudes scientifiques, notamment une absence de valeur toxicologique de référence (VTR) validée pour les composés majoritairement retrouvés dans la nappe, qui limitaient de façon importante la portée de l'EDR. Suite aux recommandations formulées dans cette analyse critique, l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) a été saisie afin d'établir des VTR pour le chloronitrobenzène et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afsa) a été saisie afin d'établir des valeurs limites des polluants pour un usage alimentaire.

D'après les résultats de l'EDR, il apparaissait que l'ingestion de légumes arrosés par de l'eau contaminée contribuait de manière prépondérante à la dose journalière d'exposition de la population. En présence d'un doute sur un éventuel impact sanitaire, l'InVS a souhaité la mise en place d'une étude épidémiologique en partenariat avec le registre des cancers du Haut-Rhin, afin de rechercher un signal sanitaire pouvant être lié à cette pollution.

## 1.3 OBJECTIF

L'objectif de cette étude était de rechercher une différence d'incidence de cancers entre les secteurs exposés à la pollution de la nappe phréatique et le département du Haut-Rhin.

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1 TYPE D'ÉTUDE

Une étude descriptive à visée exploratoire a été mise en œuvre. Le principe de cette étude reposait sur la comparaison rétrospective sur une période donnée de l'incidence des cas de cancers survenus dans la population exposée à la pollution avec l'incidence des cas de cancers survenus dans une population de référence, à savoir, pour cette étude, la population du département du Haut-Rhin.

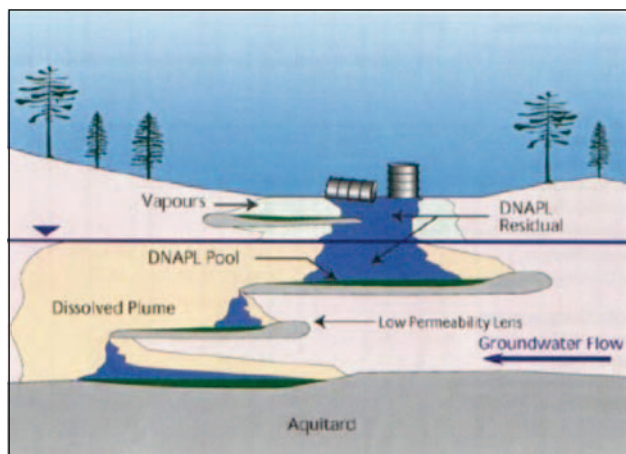
### 2.2 CARACTÉRISATION DE LA POLLUTION

#### 2.2.1 Description de la zone de pollution

Le panache de pollution est un mélange complexe de polluants, très faiblement solubles dans l'eau et d'une densité supérieure à l'eau, de sorte que le panache de pollution constitue vraisemblablement une phase largement non miscible et plus dense que l'eau. D'après l'expertise du BRGM [3], du fait de la nature hétérogène de l'aquifère et de la présence de lentilles argileuses, la distribution de la pollution dans la nappe n'est pas homogène (annexe 1) et les concentrations sont variables en fonction de la zone et de la profondeur (figure 2).

| FIGURE 2 |

#### Schéma de propagation possible du panache de pollution



Source : BRGM [3], d'après *Natural attenuation of chlorinated solvents in groundwater: principales et pratiques* (1997).

Au total, 34 molécules ont été identifiées, elles sont présentées en annexe 2. Le composé majoritaire est le chloronitrobenzène (CNB), isomères *ortho* et *para*.

Les concentrations mesurées entre 1987-1988 et 2002-2003 ont fortement diminué, comme le montre le tableau 1. Les concentrations en CNB variaient ainsi de moins de 1 à plus de 10 000 µg/L pour des échantillons analysés en 1987-1988. Ces concentrations ont diminué d'un facteur 10 à 100 en 2003.

| TABLEAU 1 |

#### Teneurs en CNB selon les points de prélèvements de la nappe phréatique autour de Mulhouse en 1987-1988 et 2002-2003

|                                 | Nombre de points en 1987-1988 | Nombre de points en 2002-2003 |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <1 µg/L                         | 2                             | 19                            |
| Entre 1 µg/L et 10 µg/L         | 7                             | 8                             |
| Entre 10 µg/L et 100 µg/L       | 4                             | 6                             |
| Entre 100 µg/L et 1 000 µg/L    | 12                            | 8                             |
| Entre 1 000 µg/L et 10 000 µg/L | 12                            | 4                             |
| >10 000 µg/L                    | 7                             | 0                             |

Source : Drire-BRGM, 2005.

#### 2.2.2 Identification des dangers

Une recherche bibliographique sur la cancérogénicité des 34 molécules identifiées a été réalisée à l'aide de l'application Furetox [4] en utilisant les identifiants Chemical Abstract Service (CAS) des molécules. Ces données ont été complétées par une recherche sur la base de données Pubmed [5] afin de rechercher des études récentes. Ainsi, 11 molécules ont été identifiées comme cancérogène possible (catégories 1 ou 2 du Circ ou A, B, C pour l'US-EPA). La signification des classes de cancérogénicité utilisées par le Centre international de recherche contre le cancer (Circ) et l'US-EPA figure en annexe 2. Les localisations des tumeurs primitives en lien avec ces 11 molécules retrouvées lors des études de toxicologie animale ou lors d'études épidémiologiques sont présentées dans le tableau 2.

**Données toxicologiques des molécules identifiées comme cancérigène possible – Pollution de la nappe phréatique, Mulhouse, 2009**

| Substance chimique                       | N° cas          | Classification Circ |             | Classification US-EPA |       | Données Pubmed 2009                          | Études toxicologiques chez l'animal |   | Études épidémiologiques |   |
|--|-----------------|---------------------|-------------|-----------------------|-------|--|-------------------------------------|---|-------------------------|---|
|  |                 | Classe              | Année       | Classe                | Année |  | Voie d'exposition                   | Sites de tumeurs observés chez l'animal   | Voie d'exposition       | Localisations tumeurs primitives observées chez l'homme |
| <i>Ortho</i> -chloronitrobenzène (o-CNB) | 88-73-3         | 3                   | 1996        | -                     | -     | Matsumoto <i>et al.</i> , 2006 ; NIOSH, 2005 | Orale                               | Rate, foie, système vasculaire  | -                       | -   |
| <i>Para</i> -chloronitrobenzène (p-CNB)  | 100-00-5        | 3                   | 1996        | B2                    | 1995  | Matsumoto <i>et al.</i> , 2006               | Orale                               | Rate, foie  | -                       | -   |
| Nitrobenzène (NB)                        | 98-95-3         | 2B                  | 1996        | D                     | 1995  | -  | Respiratoire                        | Foie, thyroïde, poumons, endomètre  | -                       | -   |
| <i>Ortho</i> -nitrotoluène (o-NT)        | 88-72-2         | -                   | -           | -                     | -     | Dunnick <i>et al.</i> , 2003 ; NTP, 2007     | Orale                               | Foie, système vasculaire, côlon, glandes mammaires, sous cutané, poumons mésothéliome | -                       | -   |
| <i>Para</i> -nitrotoluène (p-NT)         | 99-99-0         | -                   | -           | -                     | -     | Dunnick <i>et al.</i> , 2003 ; NTP, 2007     | Orale                               | Foie, système vasculaire, côlon, glandes mammaires, sous cutané, poumons mésothéliome | -                       | -   |
| <b>2,4-dinitrotoluène (2-4-DNT)</b>      | <b>121-14-2</b> | <b>2B</b>           | <b>1996</b> | -                     | -     | -  | <b>Orale</b>                        | <b>Foie, reins, tumeurs sous cutanées</b>   | -                       | -   |
| 2,6-dinitrotoluène (2-6-DNT)             | 606-20-2        | 2B                  | 1996        | -                     | -     | -  | Orale                               | Foie  | -                       | -   |
| <b><i>Para</i>-chloroaniline (p-CA)</b>  | <b>106-47-8</b> | <b>2B</b>           | <b>1996</b> | -                     | -     | -  | <b>Orale</b>                        | <b>Foie, rate, système vasculaire</b>   | -                       | -   |
| Chlorométhylaniline (CMA)                | 95-69-2         | 2A                  | 1999        | -                     | -     | -  | Orale                               | Système vasculaire  | Respiratoire            | Voies urinaires (urètre, vessie), Organes digestifs     |
| <b><i>Ortho</i>-nitroanisol (o-NA)</b>   | <b>91-23-6</b>  | <b>2B</b>           | <b>1996</b> | -                     | -     | -  | <b>Orale</b>                        | <b>Foie, reins, leucémie, vessie, côlon</b>   | -                       | -   |
| <i>Para</i> -dichlorobenzène (p-DCB)     | 106-46-7        | 2B                  | 1999        | -                     | -     | -  | Orale                               | Foie, reins   | -                       | -   |

En gras : composé majoritaire.



## 2.2.3 Voies d'exposition

D'après les données disponibles, la pollution impacte la nappe phréatique et a impacté l'eau potable issue des forages de Kingersheim et du champ captant d'Illzach. Les voies d'exposition pouvant être retenues étaient, suivant l'origine de l'eau :

**Pour l'eau potable issue des forages impactés par la pollution (champs captant de Kingersheim et d'Illzach) :**

- ingestion, inhalation et absorption cutanée d'eau potable issue des forages impactés, c'est-à-dire la commune de Kingersheim (alimentée par le forage de Kingersheim) et les communes de Richwiller, Ruelisheim, Wittelsheim, Wittenheim, Staffelfelden (alimentées par les forages du champ captant d'Illzach).

**Pour l'eau issue des puits privés situés au droit de la zone de pollution :**

- ingestion, inhalation et absorption cutanée de l'eau issue des puits privés ;
- ingestion de légumes arrosés par une eau contaminée via les puits privés ;

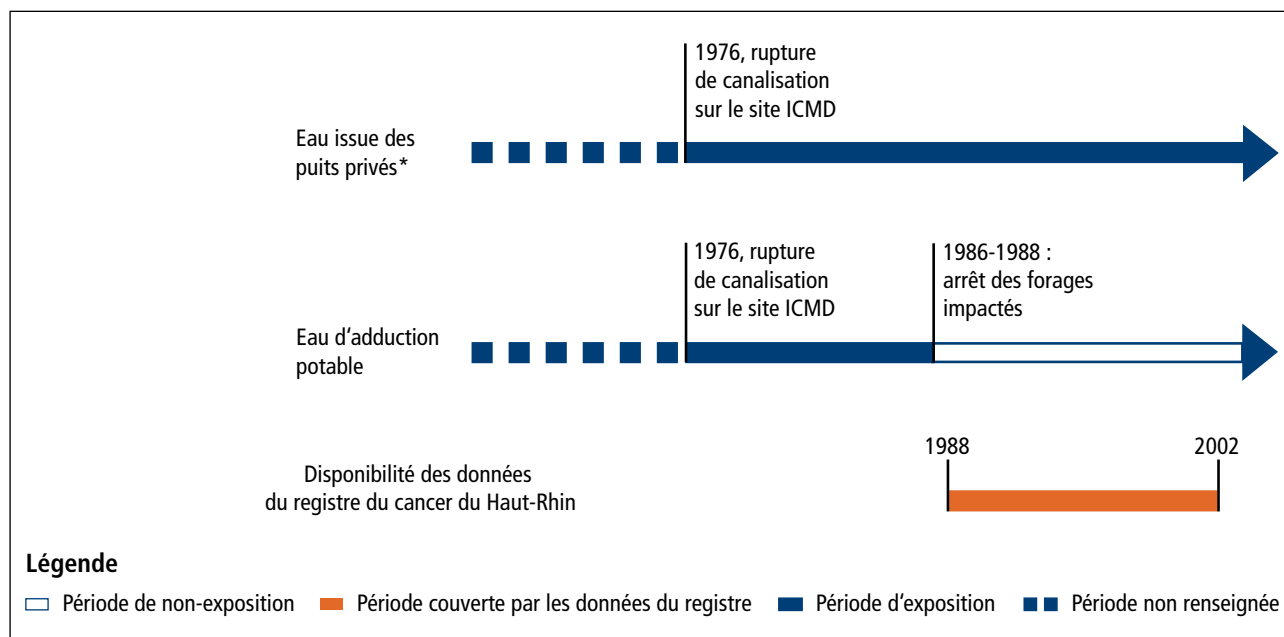
- inhalation de composés volatils issus du sol ou de la nappe. En effet, selon le BRGM [2], il n'existe pas de données qui permettent d'écarter tout risque dû à un dégazage de la nappe au niveau des sites pollués.

## 2.2.4 Durée d'exposition

La date de début de la pollution n'étant pas connue, il n'est pas possible de déterminer avec précision les dates du début d'exposition (figure 3). Seule la date de fin d'exposition via l'eau potable est connue : le forage d'alimentation de Kingersheim a été arrêté en 1986 et le champ captant d'Illzach en 1988. L'exposition via l'eau issue des puits privés a été considérée comme étant toujours actuelle, par défaut, en l'absence d'enquête ou d'informations concernant les habitudes de consommations locales.

| FIGURE 3 |

### Schéma des périodes d'exposition supposées et de la période de disponibilité des données – Pollution de la nappe phréatique, Mulhouse, 2009



\* Par défaut de données sur la consommation et l'utilisation des puits privés, la période est supposée être une période d'exposition.

## 2.3 LOCALISATIONS CANCÉREUSES ÉTUDIÉES

D'après les données toxicologiques disponibles [6-12], 14 sites de tumeurs cancéreuses primitives ont été identifiés chez l'homme ou l'animal. Ils sont présentés dans le tableau 3.

Le Registre du Haut-Rhin, créé en 1988 [13], recense tous les nouveaux cas de cancers qui surviennent dans la population résidente du département, y compris ceux diagnostiqués et traités à l'extérieur

du département (il s'agit d'un registre général). Le choix des cancers à étudier pour cette étude a reposé sur les données toxicologiques précédemment présentées. Les cancers retenus pour l'étude ont donc été les cancers les plus fréquemment mis en cause par les données toxicologiques. Cependant, certaines localisations non pas été retenues pour les raisons suivantes :

- Impossibilité d'identifier les cancers par leur codage. Cela concerne les cancers de la rate, des tumeurs du système vasculaire, les tumeurs sous-cutanées et les cancers de l'endomètre.

### Localisations cancéreuses possiblement associées à la pollution de la nappe phréatique autour de Mulhouse d'après les données toxicologiques

| Localisation des tumeurs primitives | Composés présents dans la nappe* |                    |                 |                   |                   |                      |                      |                   |                  |                  |                   | Localisation retenue pour l'étude |                    |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------------------|----------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------|
|                                     | p-CNB (voie orale)               | o-CNB (voie orale) | NB (inhalation) | o-NT (voie orale) | p-NT (voie orale) | 2,4-DNT (voie orale) | 2,6-DNT (voie orale) | p-CA (voie orale) | CMA (voie orale) | CMA (inhalation) | o-NA (voie orale) |                                   | p-DCB (voie orale) |
| Foie                                | x                                | x                  | x               | x                 | x                 | x                    | x                    | x                 |                  | x                | X                 | x                                 | Oui                |
| Colon                               |                                  |                    |                 | x                 | x                 |                      |                      |                   |                  | x                | x                 |                                   | Oui                |
| Reins                               |                                  |                    |                 |                   |                   | x                    |                      |                   |                  |                  | x                 | x                                 | Oui                |
| Seins                               |                                  |                    |                 | x                 | x                 |                      |                      |                   |                  |                  |                   |                                   | Oui                |
| Vessie                              |                                  |                    |                 |                   |                   |                      |                      |                   |                  | x                | x                 |                                   | Oui                |
| Leucémies                           |                                  |                    |                 |                   |                   |                      |                      |                   |                  |                  | x                 |                                   | Oui                |
| Poumons                             |                                  |                    | x               | x                 | x                 |                      |                      |                   |                  |                  |                   |                                   | Oui                |
| Système vasculaire                  |                                  | x                  |                 | x                 | x                 |                      |                      |                   | x                |                  |                   |                                   | Non                |
| Rate                                |                                  | x                  |                 |                   |                   |                      |                      |                   | x                |                  |                   |                                   | Non                |
| Tumeur sous-cutanée                 |                                  |                    |                 | x                 | x                 | x                    |                      |                   |                  |                  |                   |                                   | Non                |
| Thyroïde                            |                                  |                    | x               |                   |                   |                      |                      |                   |                  |                  |                   |                                   | Non                |
| Mésothéliome                        |                                  |                    |                 | x                 | x                 |                      |                      |                   |                  |                  |                   |                                   | Non                |
| Endomètre                           |                                  |                    | x               |                   |                   |                      |                      |                   |                  |                  |                   |                                   | Non                |

\* p-CNB: para-chloronitrobenzène, o-CNB: ortho-chloronitrobenzène, NB: nitrobenzène, o-NT: ortho-nitrotoluène, p-NT: para-nitrotoluène, 2,4 DNT: 2,4 dinitrotoluène ; 2,6 DNT: 2,6 dinitrotoluène, p-CA: para-chloroaniline, CMA: chlorométhylaniline, o-NA: ortho-nitroanisole, p-DCB: para-dichlorobenzène.

Dans la 10<sup>e</sup> édition de la classification internationale des maladies (CIM-10), utilisée depuis 1996, les tumeurs malignes non hématologiques de la rate sont codées en C26-1 et les tumeurs hématologiques de la rate sont regroupées dans les codes C81-95 (la rate étant incluse parmi d'autres topographies). Il n'est donc pas possible d'identifier précisément les tumeurs de la rate parmi l'ensemble des codes C81-95 sans retourner au dossier clinique.

Dans la 3<sup>e</sup> édition de la CIM pour l'oncologie (CIM-0-3), utilisée conjointement avec le chapitre II de la CIM-10, les tumeurs sous-cutanées et les tumeurs vasculaires sont regroupées avec les autres tumeurs du tissu conjonctif et des tissus mous sans possibilité de les distinguer de manière individualisée.

- Les cancers très rares. Cela concerne les cancers de la rate, tumeurs du système vasculaire et tumeurs sous-cutanées, les cancers de la thyroïde.

Les cancers très rares ayant par définition une probabilité très faible de survenue ne peuvent être étudiés que sur de grandes populations qui rendent possibles l'apparition d'un nombre de cas suffisant permettant de conclure à une différence entre le nombre de cas observés et attendus. Les données du registre du cancer du Haut-Rhin ont montré que les cancers de la rate, les tumeurs du système vasculaire et les tumeurs sous-cutanées étaient très rares. Le nombre brut de ces cancers a tout de même été recherché dans les zones d'étude, mais les calculs de ratios standardisés d'incidence (SIR) n'ont pas été calculés.

- Cancers rares liés à une exposition environnementale connue: cas des mésothéliomes.

La relation causale entre la survenue des mésothéliomes et l'exposition à l'amiante, qui en est le principal facteur de risque identifié chez l'homme, est connue et documentée [14]. L'exposition à l'amiante ne pouvant pas être recherchée dans cette étude, le mésothéliome n'a pas été retenu car il n'aurait pas été possible d'interpréter les résultats des comparaisons d'incidence en l'absence d'information sur l'exposition à l'amiante dans la population étudiée. De plus, cette localisation est rare et ne pouvait pas être étudiée sur une population de petite taille. Ainsi, à l'inverse, le cancer des poumons a été retenu pour l'analyse, malgré des facteurs de risques connus (le tabac) et non étudiés dans notre étude, car les effectifs attendus étaient beaucoup plus importants.

En conclusion, nous avons retenu les localisations suivantes, pour les deux sexes:

- les cancers du foie;
- les cancers du côlon;
- les cancers du rein;
- les cancers du sein (uniquement chez la femme);
- les cancers de la vessie;
- les cancers des poumons et des bronches;
- les leucémies.

## 2.4 SECTEURS D'ÉTUDE

La zone d'étude a été définie en fonction des voies d'exposition précédemment présentées. Ainsi, une partie de la zone d'étude ne se situe pas au droit de la pollution. En effet, le champ captant d'Illzach, impacté par la pollution desservait des communes qui se situent au Nord-Est du panache. La zone d'étude située au-dessus de la pollution a été arrêtée en fonction de la modélisation du panache réalisé par le BRGM avec les données de 1988.

Pour des raisons pratiques, les secteurs ont été déterminés selon les limites communales. Ont été retenues les communes dont la majorité de la population était concernée par l'exposition. La commune de Mulhouse, dans laquelle seule 10 % de la population était considérée comme exposée, n'a pas été retenue dans cette étude. En effet, seul un calcul global de risque sanitaire, pour tous les habitants de la commune de Mulhouse, était possible mais sans intérêt : le risque potentiel pour la population réellement concernée aurait été dilué dans un calcul de risque moyen englobant une forte proportion de personnes non concernées par la pollution. Le comité de pilotage a fait le choix de ne pas étudier l'impact sanitaire sur la ville de Mulhouse à ce stade de validation d'un signal sanitaire. La commune de Sausheim a été écartée de l'étude pour la même raison.

Plusieurs secteurs d'exposition homogène ont été définis en fonction de l'exposition (tableau 4 et figure 3) :

- **secteur 1** : l'ensemble des communes, dont la source d'exposition était exclusivement l'eau d'adduction publique issue du champ

captant d'Illzach (communes de Richwiller, Ruelisheim, Wittelsheim, Wittenheim et Staffelfenden) ;

- **secteur 2** : les communes alimentées par le puits de Kingersheim et situées en partie au-dessus de la zone de pollution ;
- **secteur 3** : les communes situées uniquement au-dessus de la zone de pollution de la nappe.

## 2.5 POPULATION DE L'ÉTUDE

Le registre des cancers du Haut-Rhin étant un registre général, la population d'étude est l'ensemble des personnes (homme et femme), quel que soit leur âge, résidant dans l'un des trois secteurs d'étude définis auparavant durant la période couverte par le registre des cancers, soit du 1<sup>er</sup> janvier 1988 au 31 décembre 2002 (tableau 4).

## 2.6 PÉRIODE D'ÉTUDE

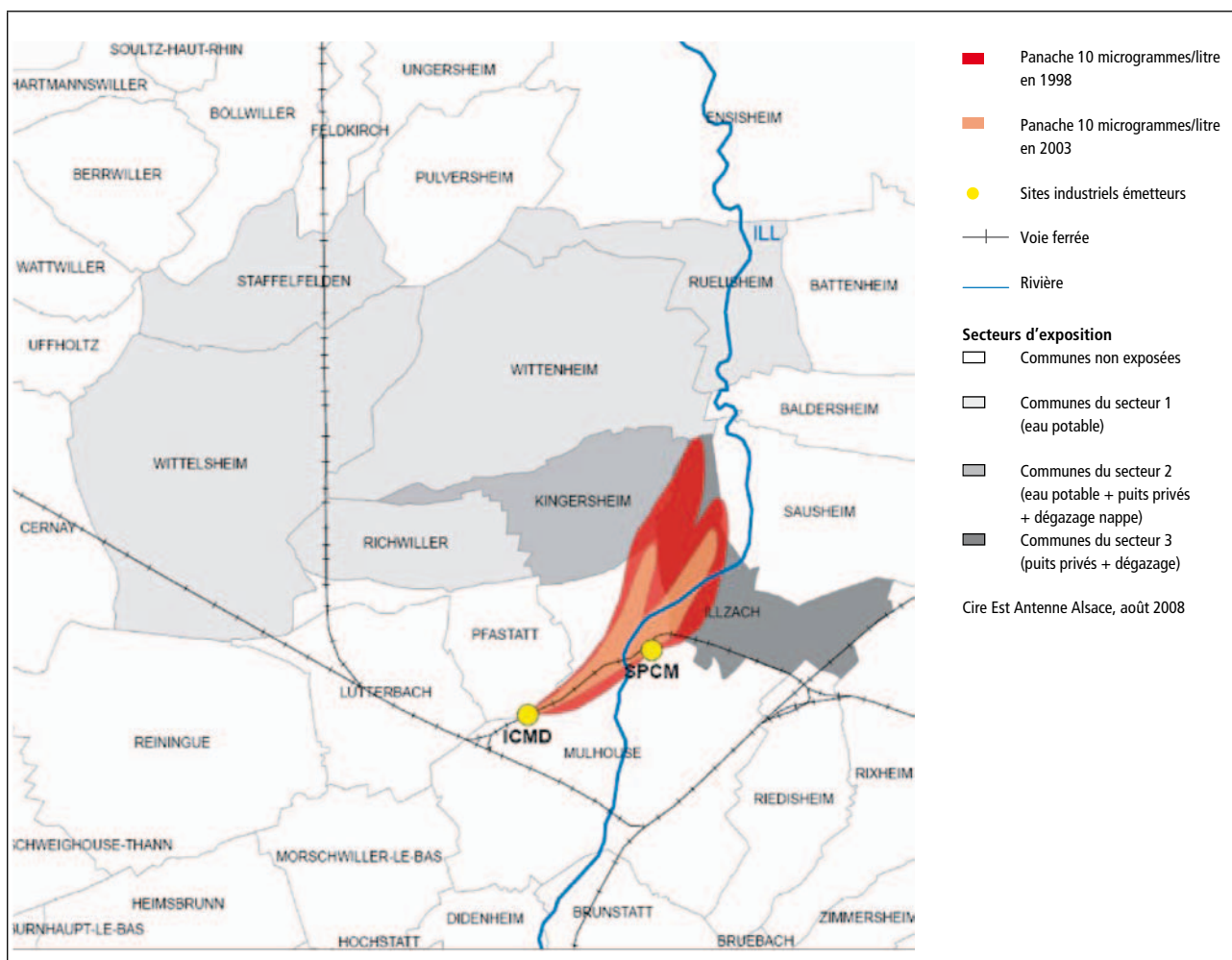
Au moment de l'étude, en 2008, les données validées du registre des cancers du Haut-Rhin étaient disponibles de 1988 à 2002. Elles présentaient un recul suffisant (20 ans) par rapport à la date documentée du début de l'exposition pour rendre possible la survenue et l'observation des maladies chroniques comme les cancers. La période d'étude retenue s'étendait donc de 1988 à 2002.

| TABLEAU 4 |

### Bilan de l'exposition pour les communes impactées par la pollution – Étude d'incidence des cancers – Pollution de la nappe phréatique, Mulhouse, 2009

| Secteur d'exposition | Communes   | Estimation du pourcentage de la population de la commune concernée par l'exposition | Exposition présumée   | Taille de la population totale du secteur (Insee 1999) |
|----------------------|--|---|---|--|
| 1                    | Richwiller, Ruelisheim, Wittelsheim, Wittenheim, Staffelfenden | 100 %   | Eau potable (ingestion, inhalation, contact cutané)                                 | 27 974   |
| 2                    | Kingersheim  | 100 % <i>via</i> eau potable<br>Faible proportion par puits privés et dégazage      | Eau potable + puits privés + dégazage nappe (ingestion, inhalation, contact cutané) | 9 550  |
| 3                    | Illzach  | 75 %  | Puits privés + dégazage nappe (ingestion, inhalation)                               | 11 939   |
| <b>Zone étude</b>    |  |   |   | <b>49 763</b>  |

### Carte du panache supérieur à 10 µg/L de chloronitrobenzène de la nappe phréatique au Nord-Ouest de Mulhouse et secteurs d'exposition retenus pour l'étude d'incidence de cancers



Source : d'après les données du BRGM.

## 2.7 DONNÉES RECUEILLIES

### 2.7.1 Données de morbidité

Les données de morbidité utilisées étaient issues du registre du cancer du Haut-Rhin, registre populationnel et général. Depuis 1988 (date de création), il recense tous les nouveaux cas de cancers qui surviennent dans la population résidant dans le département, y compris ceux diagnostiqués et traités ailleurs. Seules les tumeurs malignes invasives, de localisation primitive, sont usuellement retenues par le registre et ont été utilisées pour cette étude.

Les données de morbidité utilisées étaient :

- le nombre de nouveaux cas survenus dans la population de chaque secteur d'étude pour les cancers retenus par tranche d'âge de 5 ans et par sexe, pour la période 1988-2002 ;
- le nombre de nouveaux cas de cancers survenus dans la population du département du Haut-Rhin prise en référence, par tranche d'âge de 5 ans et par sexe, pour la période 1988-2002.

Les localisations ont été retenues selon les codes en vigueur pour la CIM-10 (tableau 5).

| TABLEAU 5 |

### Codes CIM-10 selon les localisations cancéreuses retenues – Étude d'incidence des cancers – Pollution de la nappe phréatique, Mulhouse, 2009

| Localisations des cancers | Codes CIM-10 |
|---------------------------|--------------|
| Côlon-rectum              | C18-C20      |
| Foie                      | C22          |
| Bronche, poumon           | C34          |
| Sein chez la femme        | C50          |
| Rein, sauf bassinets      | C64          |
| Vessie                    | C67          |
| Leucémies                 | C91-C95      |

### 2.7.2 Données démographiques

Les données démographiques communales du département des recensements généraux de la population réalisés par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) en 1990 et 1999

ont été utilisées. Le nombre d'habitants par sexe et tranches d'âge de 5 ans par commune a été recueilli pour les recensements de 1990 et les recensements de 1999.

Les données du recensement 1990 ont été appliquées pour la période 1988-1992, les données du recensement de 1999 ont été appliquées pour la période 1998-2002. Pour la période intercensitaire 1993-1997, les données démographiques ont été calculées par interpolations linéaires (méthode dite "horizontale") des recensements de 1990 et 1999 [15].

## 2.8 ANALYSE

### 2.8.1 Méthode

La méthode statistique retenue a été celle de la comparaison d'incidence des cancers standardisée sur l'âge et le sexe par la méthode indirecte [16]. Il s'agit d'une comparaison du nombre de cas observé (o) sur la zone d'étude avec un nombre de cas attendu (a) sur cette même zone. L'hypothèse nulle ( $H_0$ ) est que l'incidence des cancers concernés dans la zone d'étude est identique à celle de la zone de référence.

### 2.8.2 Calcul des ratios standardisés d'incidence

Le nombre de cas attendus dans chaque secteur d'étude a été calculé en appliquant les taux d'incidence par tranche d'âge de 5 ans et par sexe de la population de référence (population du Haut-Rhin) à la population étudiée. Le nombre de cas attendus dans la classe d'âge est le produit du taux d'incidence de référence et du nombre de personnes de la classe d'âge dans la population étudiée.

$$\sum_{i=1} a_i = \sum_{i=1} b_i n_i / 100\,000$$

où :  $a_i$  est le nombre de cas attendus par tranche d'âge,  
 $b_i$  est le taux d'incidence par tranche d'âge de la population de référence,  
 $n_i$  est le nombre de personnes de la classe d'âge dans la population étudiée.

Les résultats des comparaisons ont été exprimés sous forme de rapport (nombre de cas observés  $o_i$  / nombre de cas attendus  $a_i$ ) appelé SIR, calculé pour la période.

### 2.8.3 Test de signification du ratio standardisé d'incidence

Un test du Chi-2 a été appliqué afin de déterminer si la valeur du SIR différait significativement de 1 au risque d'erreur  $\alpha$  consenti ( $\alpha=0,05$ ) [16]. L'intervalle de confiance à 95 % des ratios a été calculé à l'aide de la fonction "istdize" du logiciel Stata® 10.0. Cette fonction utilise la méthode exacte selon la loi de Poisson décrite dans Breslow and Days [17]. Lorsque cet intervalle comprend la valeur 1, le nombre de cas observé n'est pas significativement différent du nombre de cas attendus, au risque d'erreur  $\beta$  consenti.

### 2.8.4 Calcul de puissance

Les calculs de SIR minimum ont été effectués pour une puissance de 80 % *a priori*, compte tenu des effectifs de la population du recensement Insee 1999 et des données d'incidences de cancers enregistrées par le Registre du Haut-Rhin.

Un manque de puissance statistique d'une étude augmente la probabilité de ne pas rejeter l'hypothèse nulle ( $H_0$ ) alors que l'hypothèse alternative ( $H_1$ ) est vraie. La puissance est égale à  $1-\beta$ , les calculs de puissance reposent sur le fait que  $2(\sqrt{0}-\sqrt{A})$  suit approximativement une loi normale de moyenne  $2(\sqrt{A}(\sqrt{SIR}-1)\alpha)$  et de variance 1 [17].

Le SIR minimum qui peut être mis en évidence avec une puissance  $1-\beta$ , est :

$$SIR = \left[ \left( \frac{\emptyset}{2\sqrt{A}} \right) + 1 \right]^2$$

où  $\emptyset = Z_{\alpha} - Z_{1-\beta}$  et A est le nombre de cas attendus.

### 2.8.5 Logiciel utilisé

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel Stata® v. 10.

### 3. Résultats

#### 3.1 RATIOS STANDARDISÉS D'INCIDENCE DE CANCERS PAR SECTEUR POUR LES DEUX SEXES CONFONDUS ET POUR LA PÉRIODE 1988-2002

Tous les SIR calculés pour les localisations cancéreuses retenues sur l'ensemble de la période pour les deux sexes confondus sont proches de 1. Ils varient de 0,79 à 1,31 (tableau 6).

Deux SIR sont significativement différents de 1 et ceci pour une même localisation, les cancers des bronches-poumons :

- dans le secteur 1 (Richwiller, Ruelisheim, Wittelsheim, Wittenheim, Staffelfenden), 260 cas sont enregistrés contre 221 attendus (SIR=1,17 ; IC95 % [1,04-1,33]) ;
- dans le secteur 2 (Kingersheim), 91 cas sont enregistrés contre 70 cas attendus (SIR=1,31 ; IC95 % [1,05-1,60]).

Pour cette localisation, le nombre de cas observés n'est pas significativement différent du nombre de cas attendus dans le secteur 3, alors que les performances des tests statistiques sont suffisantes pour mettre en évidence une différence du même ordre de grandeur que dans les secteurs 1 et 2 (SIR minimum secteur 3=1,29).

Pour toutes les autres localisations de cancer, on n'observe pas de différence d'incidence entre la population de l'étude et la population de référence.

#### 3.2 NOMBRE DE CAS DES CANCERS RARES

Les effectifs des localisations rares, non retenues pour l'étude d'incidence pour les raisons précédemment évoquées, ont été recherchés par le registre des cancers.

Ainsi, il apparaît, pour la période d'étude, que pour les tumeurs de la rate, 29 tumeurs non hématologiques de la rate et une tumeur hématologique (sans précision de sa localisation) ont été recensées. Une seule tumeur a été recensée dans les secteurs d'étude.

Pour les tumeurs du tissu conjonctif et des tissus mous (topographie C49. – dont font partie, entre autres, les tumeurs sous-cutanées et les tumeurs vasculaires), 4 cas ont été recensés dans le secteur 1, 6 dans le secteur 2 et 5 dans le secteur 3.

| TABLEAU 6 |

#### Ratio standardisé d'incidence tous sexes confondus période 1988-2002 – Étude d'incidence des cancers – Pollution de la nappe phréatique, Mulhouse, 2009

| Localisations cancéreuses | Codes CIM | Zone d'étude | 1988-2002  |               |             |             |             |         |
|---------------------------|-----------|--------------|------------|---------------|-------------|-------------|-------------|---------|
|                           |           |              | Cas        |               | SIR         | IC 95 %     |             | SIR min |
|                           |           |              | Obs.       | Att.          |             | Inf.        | Sup.        |         |
| Côlon-rectum              | C18-C20   | S1           | 294        | 290,72        | 1,01        | 0,90        | 1,13        | 1,15    |
| Foie                      | C22       | S1           | 47         | 50,36         | 0,93        | 0,69        | 1,24        | 1,38    |
| Bronche, poumon           | C34       | S1           | <b>260</b> | <b>221,54</b> | <b>1,17</b> | <b>1,04</b> | <b>1,33</b> | 1,17    |
| Rein, sauf bassinnet      | C64       | S1           | 76         | 65,15         | 1,17        | 0,92        | 1,46        | 1,33    |
| Vessie                    | C67       | S1           | 97         | 81,80         | 1,19        | 0,96        | 1,45        | 1,29    |
| Leucémies                 | C91-C95   | S1           | 60         | 64,19         | 0,94        | 0,71        | 1,20        | 1,33    |
| Sein chez la femme        | C50       | S1           | 314        | 318,42        | 0,99        | 0,88        | 1,10        | 1,14    |
| Côlon-rectum              | C18-C20   | S2           | 104        | 89,54         | 1,16        | 0,95        | 1,41        | 1,28    |
| Foie                      | C22       | S2           | 16         | 15,41         | 1,04        | 0,59        | 1,69        | 1,73    |
| Bronche, poumon           | C34       | S2           | <b>91</b>  | <b>69,69</b>  | <b>1,31</b> | <b>1,05</b> | <b>1,60</b> | 1,31    |
| Rein, sauf bassinnet      | C64       | S2           | 21         | 20,60         | 1,02        | 0,63        | 1,56        | 1,62    |
| Vessie                    | C67       | S2           | 28         | 25,25         | 1,11        | 0,74        | 1,60        | 1,56    |
| Leucémies                 | C91-C95   | S2           | 16         | 20,18         | 0,79        | 0,45        | 1,29        | 1,63    |
| Sein chez la femme        | C50       | S2           | 101        | 104,61        | 0,97        | 0,79        | 1,17        | 1,26    |
| Côlon-rectum              | C18-C20   | S3           | 117        | 115,85        | 1,01        | 0,84        | 1,21        | 1,24    |
| Foie                      | C22       | S3           | 23         | 19,42         | 1,18        | 0,75        | 1,78        | 1,64    |
| Bronche, poumon           | C34       | S3           | 96         | 85,11         | 1,13        | 0,91        | 1,38        | 1,29    |
| Rein, sauf bassinnet      | C64       | S3           | 25         | 25,50         | 0,98        | 0,63        | 1,45        | 1,55    |
| Vessie                    | C67       | S3           | 42         | 32,37         | 1,30        | 0,94        | 1,75        | 1,48    |
| Leucémies                 | C91-C95   | S3           | 26         | 26,22         | 0,65        | 0,65        | 1,45        | 1,55    |
| Sein chez la femme        | C50       | S3           | 134        | 128,93        | 1,04        | 0,87        | 1,23        | 1,23    |

## 4. Discussion

### 4.1 RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

L'étude met en évidence une différence significative d'incidence des cancers du poumon, tous sexes confondus, dans le secteur 1 (Richwiller, Ruelisheim, Wittelsheim, Wittenheim, Staffelfenden) et le secteur 2 (Kingersheim) par rapport à l'incidence départementale. Cette différence d'incidence n'est pas retrouvée dans le secteur 3 (Illzach), bien que la capacité statistique soit suffisante pour mettre en évidence une telle différence d'incidence (SIR min=1,29).

Aucune différence d'incidence significative n'a été retrouvée pour les autres localisations cancéreuses étudiées. Ces résultats doivent être interprétés en tenant compte des biais et choix méthodologiques inhérents à ce type d'étude.

### 4.2 LES BIAIS ET CHOIX MÉTHODOLOGIQUES

#### • Facteurs de risque des cancers étudiés

Les cancers sont des pathologies multifactorielles et il n'est pas aisé de démontrer une association entre un facteur et la survenue d'un cancer. Certains facteurs de risque sont aujourd'hui bien connus [18] et une différence de distribution des comportements (tabac, consommation d'alcool et alimentation) ou d'exposition (expositions professionnelles) dans la population d'étude par rapport à celle de l'ensemble du département pourrait expliquer les différences d'incidences observées.

Au cours du 19<sup>e</sup> siècle et jusqu'au milieu du 20<sup>e</sup>, Mulhouse a été le second pôle économique de la région de par son activité industrielle importante, avec notamment de nombreuses industries mécaniques et chimiques. Ainsi, l'ensemble des communes du secteur 1 (Richwiller, Ruelisheim, Wittelsheim, Wittenheim, Staffelfenden) appartiennent aux communes "minières" du bassin potassique alsacien, dont la dernière exploitation s'est arrêtée en 2002 [19]. La proportion d'ouvriers dans ce secteur reste pourtant proche de celle observée dans l'ensemble du département (23 % *versus* 20 % en 1990 et 22 % *versus* 19 % en 1999) (Insee). Cependant, le type d'activité propre à ce bassin industriel peut être responsable d'une exposition professionnelle spécifique et plus à risque, notamment vis-à-vis du cancer des poumons.

Les secteurs d'études sont aussi caractérisés par une plus forte urbanisation par rapport au reste du département avec la présence d'axes routiers importants (notamment l'autoroute A36). La pollution de l'air en milieu urbain serait associée à des excès de cancers pulmonaires, surtout chez les fumeurs. Une consommation tabagique plus importante associée à une activité professionnelle minière et à une pollution atmosphérique urbaine dans nos secteurs d'étude pourraient participer à la différence d'incidence des cancers du poumon observée. Ces facteurs de confusion potentiels ne sont pas pris en compte dans notre étude, en raison du caractère exploratoire de ce travail.

#### • Le choix des secteurs d'étude

Du fait de l'accessibilité des données de morbidité, l'agrégation a été réalisée à l'échelle communale, le choix d'une unité géographique

plus petite (pour suivre au plus près la zone de pollution) n'étant pas possible. Cette caractéristique a pu engendrer une dilution du risque pour les communes concernées uniquement par une faible partie de leur population.

Ainsi, les données de Mulhouse n'ont pas été incluses bien qu'un quartier de la ville (quartier de Bourtzwiller) ait été probablement fortement exposé (les plus fortes concentrations en polluant y sont retrouvées entre les sites émetteurs lors des campagnes de suivi) : la population de ce quartier ne représentant que 10 % de la population totale de la commune, la prise en compte de la totalité de la commune induirait une dilution du risque étudié.

La commune de Sausheim présentait une situation similaire où la zone située au-dessus du panache représentait moins de 10 % de la population de la commune.

À l'inverse, la totalité de la commune d'Illzach a été prise en compte, la partie non exposée à la pollution correspondant à une zone industrielle et commerciale où la densité d'habitation était faible (source : Registre du cancer).

#### • Limites liées aux données disponibles

Les données du registre des cancers recensent les cas diagnostiqués en fonction de leur domicile au moment du diagnostic. Cette caractéristique peut engendrer un biais de classification : les cas résidant dans les secteurs exposés le jour du diagnostic de cancer ont été classés comme exposés alors que leur histoire résidentielle ne pouvait pas être connue.

De plus, cette caractéristique peut aussi entraîner une sous-estimation du nombre de cas (personnes ayant déménagé avant l'apparition de la maladie ou personnes possédant un potager dans une commune exposée mais résidant dans une autre commune), comme une surestimation de cas (personnes malades mais non présentes au moment de l'exposition), sans que ni l'une ni l'autre ne puissent être quantifiées. Les données de recensement montrent que les effectifs de population restent stables entre 1990 et 1999 (Insee), sans que cela soit garant de l'absence de migration.

Ces biais ne devraient pas être différentiels, c'est-à-dire faire commettre une erreur sur les résultats allant systématiquement vers une sous-estimation ou une surestimation des SIR. Ils devraient donc avoir pour effet global un affaiblissement de la force des relations observées.

### 4.3 COHÉRENCE DES OBSERVATIONS AVEC LES CONNAISSANCES TOXICOLOGIQUES

Les données toxicologiques montrent que le foie est l'organe cible de quasiment toutes les molécules polluant la nappe phréatique, quelle que soit la voie d'exposition, suivi d'autres organes impliqués dans la détoxification de l'organisme (rein et vessie). Sous réserve de la validité pour l'espèce humaine des modèles animaux utilisés dans les expérimentations, on s'attendrait à voir une surincidence des cancers du foie, ce qui n'est pas le cas. Cet argument n'est pas en faveur d'un impact de la pollution sur la population étudiée.

#### 4.4 LIMITE DE PUISSANCE DE L'ÉTUDE

La taille de la population et les durées étudiées limitent la puissance de l'étude. Bien que les cancers très rares aient été exclus car il n'aurait pas été possible d'observer un nombre de cas suffisant permettant de conclure à une différence entre le nombre de cas observés et attendus, les résultats doivent être interprétés dans les limites des capacités statistiques de l'étude. C'est pourquoi ont été calculés des SIR minimums, qui indiquent la puissance des calculs réalisés.

#### 4.5 VARIATIONS ALÉATOIRES DE L'INCIDENCE DE LA MALADIE ET ANALYSE STATISTIQUE

L'étude est limitée par la taille de la population exposée à la pollution et la durée d'observation. Or, l'apparition des cancers n'est pas homogène dans le temps, elle peut être soumise à des variations temporelles pour un même lieu d'année en année. Ces fluctuations

sont d'autant plus importantes que les effectifs de population et l'incidence de la maladie sont faibles.

De plus, du fait du nombre important de localisations cancéreuses retenues, il a été nécessaire de tester de multiples hypothèses. La multiplication des tests augmente le risque  $\alpha$ , c'est-à-dire la probabilité de conclure à tort des tests significatifs. En effet, le risque  $\alpha$  accepté pour chaque test statistique (5 %) augmente avec le nombre de tests effectués de telle façon que :  $\alpha' = 1 - (1 - \alpha)^n$ , où  $n$  est le nombre de tests réalisés. Il a été décidé dans cette étude de ne pas réaliser de corrections statistiques pour de tels tests multiples afin d'être attentif à la mise en évidence de signaux sanitaires, dans le but de générer des hypothèses [19-21]. Cependant, au vu du nombre de tests réalisés dans notre étude ( $n=21$ ), l'existence de tests faussement significatifs était attendue ( $\alpha'=0,66$ ).

Ainsi, la significativité des tests peut avoir comme origine la fluctuation aléatoire (incidence plus importante pour certaines localisations et inférieure pour d'autres), mais peut également être liée à la multiplication des tests.



## 5. Conclusion

Cette étude exploratoire a mis en évidence une différence d'incidence statistiquement significative sur les secteurs d'étude par rapport au département pour une seule localisation cancéreuse étudiée: le cancer du poumon. Des facteurs de risques sont précisément documentés pour le cancer du poumon (la consommation de tabac, la pollution atmosphérique) et des différences d'exposition à ces facteurs, parmi la population étudiée par rapport à la population du département, peuvent expliquer cette différence d'incidence de faible ampleur. L'écart d'incidence observé peut aussi être le reflet d'une fluctuation aléatoire locale de l'incidence ou être le résultat d'un artefact du fait de la réalisation de multiples tests statistiques. Pour toutes les autres localisations étudiées, et notamment le foie qui est l'organe cible

prédominant dans les études toxicologiques, les SIR ne diffèrent pas significativement de 1.

Ces résultats ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'un impact de la pollution de la nappe phréatique au Nord-Ouest de Mulhouse sur l'incidence des cancers dans la population exposée.

De telles observations sont insuffisantes pour être considérées comme un signal sanitaire. Aussi, il n'apparaît pas nécessaire de poursuivre les investigations épidémiologiques. Par ailleurs, le registre du cancer du Haut-Rhin, qui existe depuis 1988, assure la surveillance spécifique nécessaire.

# Références bibliographiques

- [1] BRGM – Service géologique régional d'Alsace. Usine SPCM à Mulhouse "contrôle de la qualité des eaux souterraines", résultats de la campagne de septembre-octobre 1982.
- [2] Janin C, Beaudeau P, Mouly D. Avis de la Cire Est sur l'étude détaillée des risques-étude sols et nappe – du site de Rhodia Organics à Mulhouse-Dornach. Rapport interne, Cire Est. Septembre 2007.
- [3] Drire-BRGM. Pollution de la nappe d'Alsace au nord de Mulhouse par des micropolluants organiques. Bilan des connaissances et recommandations. Note ALS/NT04N40. Janvier 2005.
- [4] Furetox "faciliter l'usage des ressources toxicologiques" est un outil développé par la Cire Nord, la Cire Île-de-France et la Ddass du Nord, utilisable en ligne à cette adresse : <http://furetox.xsalto.com/index.php>.
- [5] Pubmed, service de l'US National library of medicine et des national Institutes of Public Health, consultable en ligne à cette adresse : [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/).
- [6] Dunnick J, Burka L, Mahler J, Sills R. Carcinogenic potential of o-nitrotoluene and p-nitrotoluene. *Toxicology*, 2003;83, n° 1-3:221-34.
- [7] Matsumoto M, Umeda Y, Senoh H, Suzuki M, Kano H, Katagiri T, Aiso S, Yamazaki K, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. Two-year feed study of carcinogenicity and chronic toxicity of ortho-chloronitrobenzene in rats and mice. *J Toxicol Sci* 2006;31:247-64.
- [8] Matsumoto M, Aiso S, Senoh H, Yamazaki K, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. Carcinogenicity and chronic toxicity of para-chloronitrobenzene in rats and mice by two-year feeding. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006;25:571-584.
- [9] National toxicology program. Draft background document for o-Nitrotoluene, 2007.
- [10] National Institute for Occupational Safety and Health. Pocket guide to chemical hazard. P-nitrochlorobenzene; consulté en ligne le 26/06/2008 [[www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0452.html](http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0452.html)].
- [11] WHO IARC. Printing processes and printing inks, carbon black and some nitro compounds. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 1997,65.
- [12] WHO IARC. Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colorants; some hair dyes, cosmetic colourants, industrial dyestuffs and aromatic amines on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
- [13] Registre des cancers du Haut-Rhin. Site internet consultable à cette adresse : <http://213.169.175.103:55509/>.
- [14] Goldberg M. Asbestos and risk of cancer: exposure-effect relationships for occupationally exposed populations. *Rev Mal Respir*. Décembre 1999:1278-85.
- [15] Benhamou E, Laplanche A. Estimation de la population à risque entre 2 recensements pour le calcul d'un taux d'incidence ou de mortalité par cancer : comparaison de quatre méthodes. *Rev Epidém et Santé Publ* 1991;39:71-7.
- [16] Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J. Épidémiologie, principes et méthodes quantitatives. Inserm; 1995.
- [17] Breslow NE. and NE Day. 1987. Statistical methods in cancer research: the design and analysis cohort studies, vol. 2. Lyon IARC.
- [18] Gerin M, Gosselin P, Cordier S, Viau C, Quénel P, Dewailly E. Environnement et santé publique. Fondements et pratiques. Éditions Tec & Doc; 2003
- [19] Besancenot F. 2005. Le bassin potassique alsacien, un territoire entre passé et projet. Page Internet tirée de la soutenance de thèse de l'auteur à l'École normale supérieure – lettres sciences humaines "territorialité, durabilité: un seul enjeu? Réflexion sur la mise en œuvre d'un développement durable à partir d'un exemple: le bassin potassique alsacien". Consulté en ligne en août 2008 [<http://geoconfluences.ens-lsh.fr/doc/territ/FranceMut/FranceMutScient5.htm>].

[20] Rothman KJ. No adjustment are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*, 1990;vol. 1, n°1.

[21] Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing when and how? *J Clin Epidemiol* 2001;54:343-9.

[22] Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *JR Statist Soc* 1995;57,1:289-300.

#### **Autres ouvrages consultés**

Clinard F. Étude de mortalité et de l'incidence des cancers dans la zone de restriction d'usage de l'eau de la nappe phréatique autour du site industriel Solvay à Tavaux, Jura. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, 2007.

Economopoulou A, Vanbockstael C, Bondonneau M, Germonneau P, Empereur-Bissonnet P. Étude d'incidence des cancers sur l'archipel de Saint-Pierre-et-Miquelon. InVS-Caisse de prévoyance sociale de Saint-Pierre-et-Miquelon. Mars 2008.

# Annexe 1 – Substances chimiques identifiées dans la nappe phréatique Nord-Ouest de Mulhouse et données toxicologiques

D'après Janin *et al.* 2007

| Substance chimique                       | N° cas     | Classification CIRC | Année de classification | Classification US-EPA | Année de classification | Données Pubmed 2008                    |
|--|------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|--|
| <b>Ortho-chloronitrobenzène (OCNB)</b>   | 88-73-3    | 3                   | 1996                    | -                     | -                       | Matsumoto <i>et al.</i> , 2006         |
| Méta-chloronitrobenzène (MCNB)           | 121-73-3   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| <b>Para-chloronitrobenzène (PCNB)</b>    | 100-00-5   | 3                   | 1996                    | B2                    | 1995                    | Matsumoto <i>et al.</i> , 2006         |
| 2,5-dichloronitrobenzène (2-5-DCNB)      | 89-61-2    | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Nitrobenzène (NB)                        | 98-95-3    | 2B                  | 1996                    | D                     | 1995                    | -                                      |
| Ortho-nitrotoluène (ONT)                 | 88-72-2    | -                   | -                       | -                     | -                       | Dunnick <i>et al.</i> , 2003; NTP,2007 |
| Méta-nitrotoluène (MNT)                  | 01/08/99   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Para-nitrotoluène (PNT)                  | 99-99-0    | -                   | -                       | -                     | -                       | Dunnick <i>et al.</i> , 2003; NTP,2007 |
| 2,4-dinitrotoluène (2-4-DNT)             | 121-14-2   | 2B                  | 1996                    | -                     | -                       | -                                      |
| 2,6-dinitrotoluène (2-6-DNT)             | 606-20-2   | 2B                  | 1996                    | -                     | -                       | -                                      |
| Ortho-chloroaniline (OCA)                | 95-51-2    | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Méta-chloroaniline (MCA)                 | 108-42-9   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Para-chloroaniline (PCA)                 | 106-47-8   | 2B                  | 1996                    | -                     | -                       | -                                      |
| 2,5-dichloroaniline (2-5-DCA)            | 95-82-9    | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| 2,4,5-trichloroaniline (2-4-4-TCA)       | 636-30-6   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Chloronitroaniline (CNA)                 | 121-87-9   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Chlorométhylaniline (CMA)                | 615-65-6   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Chlorométhylaniline (CMA)                | 87-60-5    | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Chlorométhylaniline (CMA)                | 95-69-2    | 2A                  | 1999                    | -                     | -                       | -                                      |
| Chlorométhylaniline (CMA)                | 95-79-4    | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Trifluorométhylaniline (TFMA)            | 455-14-1   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Ortho-nitroanisole (ONOL)                | 91-23-6    | 2B                  | 1996                    | -                     | -                       | -                                      |
| Ortho-nitrophénol (ONP)                  | 88-75-5    | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Méta-nitrophénol (MNP)                   | 554-84-7   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Para-nitrophénol (PNP)                   | 07/02/00   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Para-dinitrobenzène (PDNB)               | 100-25-4   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Para-nitroaniline (PNA)                  | 06/01/00   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Chlorobenzène (CB)                       | 108-90-7   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Ortho-dichlorobenzène (ODCB)             | 95-50-1    | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Méta-dichlorobenzène (MDCB)              | 541-73-1   | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| Para-dichlorobenzène (PDCB)              | 106-46-7   | 2B                  | 1999                    | -                     | -                       | -                                      |
| 1,2,3-trichlorobenzène (1-2-3-TCB)       | 87-61-6    | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| 3-nitrofluorométhylbenzène (3-NTFMB)     | 98-46-4    | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |
| 2,3,4-trichloronitrobenzène (2-3-4-TCNB) | 17700-09-3 | -                   | -                       | -                     | -                       | -                                      |

En gras : composés majoritaires.

## Annexe 2 – Classe de cancérogénicité

(libre traduction d'après les sites Internet [www.epa.gov](http://www.epa.gov) pour US-EPA et [www.IARC.org](http://www.IARC.org) pour Circ)

### Classement Circ

- Groupe 1 L'agent est cancérigène pour l'homme
- Groupe 2A L'agent est probablement cancérigène pour l'homme
- Groupe 2B L'agent est possiblement cancérigène pour l'homme
- Groupe 3 Substance non classifiable pour la cancérogénicité pour l'homme
- Groupe 4 L'agent n'est probablement pas cancérigène pour l'homme

### Classement de l'US-EPA

- Classe A Substance cancérigène pour l'homme
- Classe B1 Substance probablement cancérigène pour l'homme
- Classe B2 Substance probablement cancérigène pour l'homme
- Classe C Cancérogène possible pour l'homme
- Classe D Substance non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'homme
- Classe E Substance pour laquelle il n'existe pas de preuve de non cancérogénicité pour l'homme

## Incidence des cancers dans la population exposée à la pollution de la nappe phréatique au Nord-Ouest de Mulhouse de 1988 à 2002

La nappe d'Alsace au nord de Mulhouse est contaminée, suite à des accidents industriels, par un mélange complexe de produits dont le principal composé est le chloronitrobenzène. En 2007, une évaluation détaillée des risques réalisée par un des industriels, Rhodia, dans le cadre de la cessation d'activité du site ne concluait pas sur l'existence de risque sanitaire. Cependant, l'analyse critique réalisée par la Cire Est révélait de nombreuses incertitudes scientifiques de ce travail en l'absence de valeurs toxiques de référence validées pour les composés majoritairement retrouvés dans la nappe.

En présence d'un doute sur un éventuel impact sanitaire, l'Institut de veille sanitaire a souhaité la mise en place d'une étude épidémiologique en partenariat avec le registre des cancers du Haut-Rhin, afin de rechercher un signal sanitaire pouvant être lié à cette pollution. L'objectif de cette étude était de rechercher une différence d'incidence des localisations cancéreuses retenues entre les secteurs exposés à la pollution de la nappe phréatique et le département du Haut Rhin entre 1988 et 2002.

Cette étude exploratoire a mis en évidence une différence d'incidence statistiquement significative sur les secteurs d'étude pour une seule localisation cancéreuse étudiée : le cancer du poumon. Pour toutes les autres localisations étudiées, dont le foie, l'organe cible prédominant dans les études toxicologiques, les SIR ne diffèrent pas significativement de 1.

Ces résultats ne sont pas en faveur de l'hypothèse d'un impact de la pollution de la nappe phréatique au Nord-Ouest de Mulhouse sur l'incidence des cancers dans la population exposée. En effet, des facteurs de risques sont précisément documentés pour le cancer du poumon (la consommation de tabac, la pollution atmosphérique) et des différences d'exposition à ces facteurs, parmi la population étudiée par rapport à la population du département peuvent expliquer cette différence d'incidence de faible ampleur.

De telles observations sont insuffisantes pour être considérées comme un signal sanitaire. Aussi, il n'apparaît pas nécessaire de poursuivre les investigations épidémiologiques. Par ailleurs, le registre du cancer du Haut-Rhin qui existe depuis 1988 assure la surveillance spécifique nécessaire.

**Mots clés :** pollution hydrique, eau consommation humaine, cancer, incidence, population exposée risque, enquête rétrospective, Haut-Rhin

### Incidence of cancers in populations exposed to ground water pollution in the North West of Mulhouse from 1988 to 2002

*The Alsace groundwater pollution in northern Mulhouse is contaminated, due to industrial accidents, by a complex mixture of products whose main compound is chloronitrobenzene. In 2007, a detailed risk assessment conducted by Rhodia in connection with the cessation of activity on the site did not conclude to the existence of any health risk. However, the critical review conducted by the Cire Est revealed many scientific uncertainties due to the absence of validated toxic reference values for the main chemicals found in the groundwater.*

*Face to the doubt on a possible health impact, the French Institute for Public Health Surveillance (InVS) wished to implement an epidemiological study in partnership with the Cancer Registry of Haut-Rhin, in order to find a signal that could be linked to this pollution. The objective of this study was to find a difference in the incidence of cancer sites among selected sectors exposed to the pollution of groundwater and the Haut-Rhin district between 1988 and 2002.*

*This exploratory study highlighted a statistically significant incidence difference among the study areas for one studied cancer site: lung cancer. For all other cancer sites studied, including the liver, which is the predominant target organ in toxicological studies, the SIR (Standardized Incidence Ratio) did not differ significantly from 1.*

*These results are not in favor of a groundwater pollution impact in the North West of Mulhouse regarding the incidence of cancer in the exposed population. Indeed, risk factors are accurately documented for lung cancer (smoking, air pollution) and differences in exposure to these factors among the study population compared to the district population can explain this low incidence difference.*

*Such observations are insufficient to be regarded as a health alert. Furthermore, there is no need for further epidemiological investigations. In addition, the Cancer Registry of Haut-Rhin that has been operating 1988 oversees specific surveillance needs.*

Citation suggérée :

Raguet S, Clinard F, Mouly D, Boyer S, Sauleau EA, Buemi A. Incidence des cancers dans la population exposée à la pollution de la nappe phréatique au Nord-Ouest de Mulhouse de 1988 à 2002. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, mai 2010, 19 p.  
Disponible sur : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)