INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies dans la région de Gaillon (Eure)

Rapport d'étude

Institut de Veille Sanitaire

-- Avril 2001 –

SOMMAIRE

1 Contexte 2

1.1 Une suspicion d'excès de leucémies dans la région de Gaillon (étude de la DDASS) 2

1.2 Le contexte environnemental de Gaillon 2

1.3 Saisine de l'Institut de Veille Sanitaire 3

2 Justification d'une étude complémentaire 3

3 Objectif de l'étude 3

4 Matériel et méthode 3

4.1 Type d'étude 4

4.2 Zone géographique d'étude 4

4.3 Etude de mortalité 5

4.4 Étude d'incidence 6

4.5 Analyse des données 9

5 Résultats 10

5.1 Etude de mortalité 10

5.2 Etude d'incidence 11

5.3 Caractéristiques des cas 12

6 Discussion 14

7 Recommandations 15

8 Bibliographie 17

9 Annexes 19

INSTITUTIONS ET PERSONNES PARTICIPANT A L'ETUDE

Institut de Veille Sanitaire

Philippe Germonneau

Claire Gourier-Frery

Christine Castor

Laurence Chérié-Challine

Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales de l'EURE

Emmanuelle Bauchet, David Billetorte.

Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

Jacqueline Clavel

Remerciements

A l'INSERM SC8 (Eric Jougla) pour la transmission des données de mortalité ;

Au réseau FRANCIM et au Centre Hospitalier Lyon Sud (Jacques Estève) pour le calcul des données de référence ;

Aux centres hospitaliers Henri Becquerel et Charles Nicolle de Rouen ; aux médecins généralistes et laboratoires d'analyses médicales de la région de Gaillon, pour le recensement des patients.

1 Contexte

1.1 Une suspicion d'excès de leucémies dans la région de Gaillon

En novembre 1997, une habitante de la commune de Gaillon (Eure) signale à la DDASS de l'Eure qu'un membre de sa famille est atteint de leucémie et exprime son inquiétude soulevée par la connaissance d'autres personnes atteintes de leucémie dans son entourage géographique. Les médecins généralistes des environs soulèvent les mêmes interrogations. Par ailleurs, la DDASS avait reçu des plaintes de la population locale au sujet d'une détérioration de l'environnement, plaintes mettant en cause les industries chimiques avoisinantes. En 1998, une enquête menée par la DDASS avec la collaboration des médecins généralistes, du laboratoire d'analyses médicales de la commune et des centres hospitaliers de la région concluait " il semble exister une sur-incidence de leucémies (tous types confondus) dans la zone géographique comprenant la commune de Gaillon et les communes périphériques dans un rayon de 5 km, sur la période janvier1994-décembre 1997" [1].

1.2 Le contexte environnemental de Gaillon

Dans ce contexte la DDASS a réalisé, en septembre 1998, une analyse sommaire de la situation environnementale de Gaillon et des communes environnantes (annexe 1). La zone industrielle de Gaillon comprend un tissu industriel développé, au sein duquel quatre entreprises nécessitent une attention particulière du fait de risques liés au stockage de produits chimiques, à l'ampleur des rejets et à la nature de leur production. Parmi ces quatre entreprises, deux sont soumises à la directive SEVESO. Pour ces entreprises, certains produits chimiques et familles de produits sont listés et des normes de rejets sont définies dans des arrêtés préfectoraux de classement de ces établissements pour la protection de l'environnement. Le rapport de la DDASS n'indique pas les concentrations de produits à l'émission des entreprises, ni des niveaux d'exposition des populations environnantes. Par ailleurs, il est fait état d'incidents de fonctionnement et de diverses plaintes des riverains relatifs à ces quatre entreprises.

1.3 Saisine de l'Institut de Veille Sanitaire

Par lettre du 16 juillet 1998, la Préfecture de l'Eure sollicite le Réseau National de Santé Publique, aujourd'hui Institut de Veille Sanitaire, afin de " confirmer ou d'infirmer cet excès de cas de leucémies" (annexe 2).

2 Justification d'une étude complémentaire

Les résultats de l'enquête mené par la DDASS vont dans le sens d'un excès de leucémies dans la zone de Gaillon. Cependant, certains aspects de cette enquête rendent difficile l'interprétation des résultats : (i) la définition et l'inclusion des cas, (ii) la définition de la zone d'étude, (iii) l'utilisation de tranches d'âges bidécennales pour la standardisation, (iiii) l'absence de standardisation sur le sexe.

L'interrogation de la population et des médecins généralistes concernant l'existence éventuelle d'un excès de leucémies dans la zone de Gaillon dans un contexte environnemental à risque ainsi que les résultats de l'enquête préliminaire de la DDASS justifiaient donc une analyse approfondie de ce problème.

3 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un excès d'incidence des leucémies sur une période déterminée dans la zone suspectée. Dans l'hypothèse d'une confirmation de cet excès, une analyse descriptive des cas sera effectuée pour rechercher d'éventuels expositions ou facteurs de risques communs.

Parallèlement, afin de disposer d'un indicateur d'évolution de risque global de cancer ainsi que d'un indicateur d'évolution du risque de leucémie dans la zone d'étude, une étude de mortalité tous cancers et par leucémies a été menée. En effet, la qualité des données nationales d'incidence étant hétérogène, la possibilité d'accéder à des données de mortalité contemporaines et antérieures à la période d'étude plus standardisées justifie d'utiliser ces données de mortalité dans la discussion du risque.

4 Matériel et méthode

L'investigation d'agrégats spatio-temporels (clusters) signalés ne fait pas l'objet de consensus scientifique tant sur l'opportunité de les étudier en tant que tels, que sur la méthodologie à utiliser.

Traditionnellement, la confirmation d'un excès de pathologies dans une zone géographique donnée, pour une période donnée, repose sur l'existence d'une valeur du rapport d'incidence ou de mortalité standardisé (SIR, SMR) supérieure à 1, statistiquement significative (la probabilité d'observer un tel nombre de cas du seul fait de la variabilité de la distribution de la maladie sous l'hypothèse d'une loi de Poisson, pour un nombre de cas attendus, est inférieure à 5%). La difficulté de l'interprétation statistique dans l'analyse de suspicion de cluster " rapporté ", tient au fait d'une démarche d'analyse *a posteriori* de la révélation des cas. De sorte que le phénomène présenté peut relever soit d'un agrégat significatif lié à un facteur de risque, soit d'une révélation à l'observateur d'un phénomène extrême de la distribution " naturelle " des événements [2] [3]. Dans un tel contexte, se pose la question de la pertinence de recourir à de tests statistiques [4].

De plus, une fois l'excès d'incidence mis en évidence, il est rare de pouvoir établir formellement une association avec une exposition donnée étant donné le faible nombre de cas habituellement concernés (difficulté de prendre en compte les facteurs de confusion) et le caractère souvent multifactoriel des maladies étudiées [5].

Compte tenu de ces difficultés méthodologiques, nous nous appuyés sur les guides de référence utilisés dans plusieurs Etats des Etats-Unis par les services de santé publique pour la prise en charge de ces problématiques. Ceux-ci comprennent plusieurs étapes : enquête préliminaire, évaluation des cas, évaluation de l'occurrence du cluster, avec décision de poursuivre ou non l'investigation à l'issue de chacune d'elles [6] [7] [8].

4.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective d'incidence dans la zone géographique et la période ayant suscité l'interrogation, ainsi qu'une étude descriptive rétrospective de mortalité sur cette même zone. Dans l'hypothèse d'une confirmation de l'excès de cas, l'étude d'incidence est complétée d'une description des caractéristiques des cas afin d'identifier d'éventuels facteurs de risques communs.

4.2 Zone géographique d'étude

Généralement, le choix de la zone géographique d'étude est fait en fonction d'une hypothèse particulière concernant des facteurs de risque connus [9]. Dans le cas présent, il s'agit de délimiter une zone d'étude sur le seul fait du signalement d'une suspicion de

cluster, sans source putative unique mais au sein d'un contexte environnemental à risque potentiel.

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 [3] [10] [11]. 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. En l'absence d'hypothèse, on étudiera l'incidence des pathologies retenues, à Gaillon et dans un rayon de 5 kilomètres à partir du centre de Gaillon (annexe 3). Ce choix de 5 km avait été porté par la DDASS car il correspondait a priori à la zone d'attraction de clientèle des médecins locaux et du laboratoire d'analyses médicales chargés de signaler les cas. Ont été incluses les communes dont 50% au moins de la superficie était comprise dans un rayon de 5 km à partir du centre de Gaillon. La zone d'étude comprend donc les communes suivantes : Gaillon, Aubevoye, Villers-sur-le-Roule, Courcelles-sur-Seine, Saint-Pierre-La-Garenne, Saint-Aubin-sur-Gaillon, Saint-Julien-de-la-Liègue, Sainte-Barbe-sur-Gaillon et Vieux-Villez.

4.3 Etude de mortalité

Il s'agit de rechercher s'il existe un excès de mortalité tous cancers et par leucémie dans la zone d'étude par rapport aux données de référence nationale. De plus, les données de mortalité par cancer et leucémie de tout le département de l'Eure ont été comparées aux références nationales.

4.3.1 Période d'étude

Afin de disposer d'un indicateur de l'évolution de la mortalité dans la région trois périodes d'étude ont été définies:

- une première période de 4 ans correspondant à celle de l'étude d'incidence (du 1er janvier 1994 au 31 décembre 1997) ;
- deux autres périodes de 4 ans, encadrant les années censitaires 1982 et 1990, afin de limiter les erreurs démographiques : l'une du 1er janvier 1980 au 31 décembre 1983, et l'autre du 1er janvier 1988 au 31 décembre 1991.

4.3.2 Population d'étude

Chaque étude a concerné l'ensemble de la population résidant dans la zone d'étude durant

la période retenue, soit 15 700 personnes au recensement 1999.

4.3.2.1 Définition de cas

Concernant l'étude de mortalité, les cas ont été définis comme étant les sujets décédés de cancers (étude tous cancers confondus) et de leucémies dans les trois périodes d'étude retenues et domiciliés dans la zone d'étude lors de l'enregistrement du décès. Concernant les leucémies, il s'agissait de tous les 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 9ème révision de la classification internationale des maladies (CIM9).

4.3.2.2 Collecte des informations

La source d'information était le service d'information sur les causes de décès : Service Commun n°8 de l'INSERM (SC8).

4.3.2.3 La population à risque

La population à risque a été déterminée par interpolation linéaire des données de recensement des années 1982 et 1990 pour les années inter-censitaires. Les données du recensement 1999 n'étant pas encore disponibles au moment de l'étude, la population à risque de la zone d'étude, pour les années postérieures au recensement 1990 a été estimée par application du modèle de projection " OMPHALE " (Outil Méthodologique de Projection des Habitants, des Actifs, des Logements et des Elèves) de l'INSEE. Les données démographiques du département de l'Eure ont été obtenues à partir des estimations INSEE pour la période 1994 -1996.

4.3.3 Les taux de référence

Les nombres de décès attendus ont été calculés en utilisant les taux annuels de mortalité de la France entière, fournis par le SC8 à l'INSERM sur la période 1980 -1997.

4.4 Étude d'incidence

Il s'agit de rechercher s'il existe un excès de survenue de leucémies dans la zone d'étude par rapport aux références nationales. L'évaluation de l'occurrence de l'excès de leucémies a été effectuée séparément pour les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) et pour les leucémies spécifiées non-LLC. En effet, il n'y a pas de facteur de risque environnemental

connu des LLC et leurs particularités peuvent conduire à une grande variabilité dans leur dénombrement et à une incertitude dans le traitement des données :

- la distinction entre leucémie lymphoïde chronique (LLC) et hyperlymphocytose isolée n'est pas toujours évidente. A partir de la seule numération formule sanguine, il est possible de faire la confusion ;

- 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.

4.4.1 Période d'étude

La période d'étude a été définie en fonction de la période pendant laquelle les médecins locaux avaient perçu une augmentation du nombre de cas de leucémie, de la disponibilité des données de référence et de la disponibilité des données des laboratoires d'analyses locaux. La période d'étude a été définie du 1er janvier 1994 au 31 décembre 1997.

4.4.2 Population d'étude

4.4.2.1 Les cas

4.4.2.1.1 Définition de cas

Par cohérence avec les données de référence, les cas ont été définis selon la classification internationale des maladies pour l'oncologie (ICD-O) [12]. 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).

Par ailleurs, un cas doit être diagnostiqué entre le 1er janvier 1994 et le 31 décembre 1997 chez des personnes résidant dans la zone d'étude au moment du diagnostic.

4.4.2.1.2 Recherche des cas

La recherche des cas a été réalisée auprès de l'ensemble des médecins généralistes et spécialistes et des laboratoires d'analyses médicales dans une zone que nous avons élargie à 10 kilomètres autour de Gaillon en prévision de cas qui auraient pu être spris en charge par des praticiens exerçant dans la zone limitrophe à la zone d'étude (annexe 4). Cette recherche a été complétée auprès du centre anticancéreux de Rouen (H. Becquerel), du CHU Charles Nicolle de Rouen, des centres hospitaliers du département de l'Eure ayant un service d'hématologie et du registre national des leucémies de l'enfant. En préalable à l'étude, une information des professionnels de santé locaux a été réalisée en partenariat avec la DDASS.

4.4.2.1.3 Validation des cas

Du fait qu'il n'existe pas de registre des tumeurs hématologiques dans l'Eure, il n'a pas été possible de procéder à la validation des diagnostics de leucémies portés chez les adultes. Les cas de leucémies de l'enfant survenus à partir de 1994, ont été vérifiés auprès du registre des leucémies de l'enfant (INSERM U170). Afin de confirmer les diagnostics des cas adultes, il a été proposé une validation anatomopathologique par relecture des lames histologiques par un panel d'experts provenant d'un des registres pris en référence. Malgré une sollicitation des services hospitaliers concernés, cette validation n'a pu être réalisée avant rédaction de ce rapport.

4.4.2.2 La population à risque

Compte tenu qu'il n'a pas été observé de tendance temporelle significative dans l'évolution des taux d'incidence de LLC et de non-LLC issus des données des registres FRANCIM de 1978 à 1996, les nombres de cas attendus dans la zone d'étude ont été calculés à partir des effectifs moyens de la population de la zone d'étude pour la période 1994 –1997. Ces effectifs moyens de population à risque sur la période 1994-1997 ont été estimés par classe d'âge quinquennal et sexe selon 2 modèles : la démographie issue du recensement 1990 et les résultats de la projection OMPHALE pour l'année 1991 de l'INSEE. Ces 2 modèles fournissant les seules valeurs compatibles avec le dénombrement connu de la population totale de la zone dans le cadre du recensement 1999, le calcul des risques a été effectué selon ces deux modèles.

4.4.3 Les taux de référence

Les taux de référence ont été calculés par le service de bio-statistiques du Centre

Hospitalier de Lyon Sud sur la base des données disponibles du réseau FRANCIM [13]. Ces données concernent les enregistrements effectués par les registres de 7 départements durant des périodes de temps variables, comprises entre 1978 et 1996 (tableau 1). Bien que les taux de référence aient été calculés sur l'ensemble des périodes disponibles ne correspondant pas strictement à la période considérée dans cette étude (1994-1997), l'absence de tendance temporelle de l'incidence des LLC et des non-LLC a permis d'utiliser ces taux pour la période d'étude (tableau 2). La variabilité inter départementale a été prise en compte dans l'estimation de ces taux et de leur incertitude.

Tableau 1. Départements et périodes d'enregistrement pour le calcul des taux de référence des leucémies.

Département	Période d'enregistrement
Calvados	1978 - 1994
Côte d'Or	1980 - 1995
Hérault	1985 - 1996
Haut Rhin	1988 - 1996
Somme	1982 - 1995
Tarn	1982 - 1995
Manche	1994 - 1996

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

Tableau 2. 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.

	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-+	80-84	85+
Tx-Non-LLC-H78-96	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
Tx-Non-LLC-F78-96	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
Tx-LLC-H78-96	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
Tx-LLC-F78-96	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

4.5 Analyse des données

L'incidence et la mortalité dans la zone et périodes d'étude ont été comparées à celles des populations de référence par le calcul d'un SIR et d'un SMR, rapports du nombre de cas incidents et de décès observés au nombre de cas et de décès attendus. 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 zone d'étude par tranches d'âge quinquennales et par sexe.

Les calculs des nombres de cas attendus ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel 5.0. Les intervalles de confiance associés aux SIR et SMR ont été calculés selon la méthode décrite par Breslow and Day [14].

5 Résultats

5.1 Etude de mortalité

5.1.1 La mortalité tous cancers

La mortalité tous cancers chez les hommes est significativement plus élevée dans la population de la zone d'étude que dans la France entière sur l'ensemble des périodes d'étude (SMR = 1,23, p<0,01). Cette surmortalité masculine est retrouvée de façon significative pour la période 1988-1991. On ne met pas en évidence de surmortalité significative pour tous cancers chez les femmes (tableau 3).

Tableau 3. Ratios standardisés de mortalité par cancer de 1980 à 1997 dans la zone géographique d'étude – référence France entière.

	Période	Attendus	Observés	SMR	IC 95%
Tous cancers hommes	1980 -1983	50,66	64	1,26	(0,97 -1,60)
	1988 -1991	65,97	85	1,29	(1,03 -1,59)
	1994 -1997	72,52	83	1,14	(0,91 -1,41)
	les 3 périodes	189,15	232	1,23	(1,07 -1,40)
Tous cancers femmes	1980 -1983	33,00	35	1,06	(0,74 -1,48)
	1988 -1991	38,74	39	1,00	(0,71- 1,37)
	1994 -1997	42,73	45	1,05	(0,76 -1,40)
	les 3 périodes	114,47	119	1,03	(0,86 -1,24)

On observe une surmortalité par cancer statistiquement significative pour l'ensemble du département de l'Eure par rapport à la France entière ; chez les hommes, quelle que soit la période d'étude et chez les femmes, pour 2 des 3 périodes (tableau 4).

Tableau 4. Ratios standardisés de mortalité par cancer de 1980 à 1996 dans le département de l'EURE – référence France entière.

	Période	Attendus	Observés	SMR	IC 95%
Tous cancers hommes	1980 -1983	2340,18	2493,00	1,07	(1,02 -1,11)
	1988 -1991	2668,60	2947,00	1,10	(1,06 -1,14)
	1994 -1996	2076,98	2311,00	1,11	(1,07 -1,16)
Tous cancers femmes	1980 -1983	1521,48	1535,00	1,01	(0,96 -1,06)

1988 -1991	1662,08	1839,00	1,11	(1,06- 1,16)
1994 -1996	1291,77	1485,00	1,15	(1,09 -1,21)

5.1.2 La mortalité tous types de leucémies

La mortalité par leucémie pour l'ensemble des 3 périodes d'étude est plus élevée pour les hommes et les femmes de la zone d'étude et dans le département de l'Eure que dans la France entière. Les risques ne sont toutefois pas statistiquement significatifs (tableau 5 et 6).

Tableau 5. Ratios standardisés de mortalité par leucémies de 1980 à 1997 dans la zone géographique d'étude - référence France entière.

	Période	Attendus	Observés	SMR	IC 95%
Toutes leucémies hommes	les 3 périodes	5,8	8	1,38	(0,59 - 2,72)
Toutes leucémies femmes	les 3 périodes	4,6	6	1,30	(0,48 - 2,84)

Tableau 6. Ratios standardisés de mortalité par leucémies de 1980 à 1997 dans le département de l'EURE – référence France entière.

	Période	Attendus	Observés	SMR	IC 95%
Toutes leucémies hommes	les 3 périodes	213,07	228	1,07	(0,94 - 1,22)
Toutes leucémies femmes	les 3 périodes	177,30	183	1,03	(0,89 - 1,19)

5.2 Etude d'incidence

5.2.1 Recensement des cas

L'ensemble des 14 cas recensés dans l'étude de la DDASS ont été confirmés par cette enquête (tableau 7) et aucun cas supplémentaire n'a été identifié. Cependant, le cas N°4 a été diagnostiqué avant de résider dans la zone d'étude et le cas N°10 avait une date de diagnostic très antérieure à 1994 ; ils ne peuvent donc être inclus dans l'étude. Concernant le cas N°14, déclaré leucémie myéloïde chronique, le diagnostic porté sur le dossier oncologique était celui de syndrome myéloprolifératif atypique. Les syndromes myéloprolifératifs regroupent certaines formes de leucémies mais aussi d'autres hémopathies malignes. Dans l'attente d'une relecture des lames histologiques qui pourrait confirmer le diagnostic, le patient n°14 a été inclus en tant que cas, à titre conservatoire. Au total nous avons recensé dans la zone et période d'étude 3 LLC et 9 leucémies non-LLC.

Tableau 7. Description des cas diagnostiqués dans la zone d'étude du 1/1/1994 à 31/12/1997.

N°	Sexe	Diagnostic	Date de diagnostic	Age au diagnostic (en années)
1	M	LLC	mars-94	64

2	F	LAL	déc-94	13
3	M	LAM	févr-95	61
4	F	LLC	oct-95	68
5	F	LAM	oct-96	38
6	M	LAM	déc-95	85
7	F	LAM ou LAL	1996	61
8	F	LMMC	1996	65
9	F	LAL	déc-96	47
10	M	LA	1989	3
11	F	LLC	août-97	60
12	F	LAL	janv-97	50
13	M	LLC	oct-97	72
14	F	Syndrome myéloprolifératif atypique	juin-97	76

5.2.2 Calcul des risques de leucémie en population

Quel que soit le modèle retenu pour calculer la population à risque, l'incidence des leucémies non-LLC est significativement supérieure dans la zone d'étude à celle de la population de référence, calculée sur la base des données des registres FRANCIM (tableau 8). Concernant les leucémies lymphoïdes chroniques, bien que le risque soit d'un ordre de grandeur de 2, quel que soit le modèle utilisé pour calculer la population à risque, celui-ci n'est pas statistiquement significatif.

Tableau 8. Ratios standardisés d'incidence des leucémies dans la zone géographique d'étude pour la population à risque de 1994 à 1997.

Type de leucémie	Modèle de calcul de la population à risque	Attendus	Observés	SIR	IC 95%
Non - LLC	projection OMPHALE 1991	2.87	9	3,14	(1,43 – 5,95)
Non - LLC	recensement 1990	2.80	9	3,21	(1,47 – 6,10)
LLC	projection OMPHALE 1991	1.55	3	1,94	(0.39 – 5.66)
LLC	recensement 1990	1.51	3	1.99	(0.40 – 5.80)

5.3 Caractéristiques des cas

A cette étape, l'objectif est 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 5) rempli lors d'un interview mené par des enquêteurs de l'InVS, après avoir obtenu le consentement des cas (ou des familles lors de décès) auprès des médecins traitants. Les informations recueillies portaient sur les caractéristiques socio-démographiques, les activités professionnelles antérieures au diagnostic, l'habitat et l'environnement général, les

antécédents familiaux et médicaux, les habitudes de vie et loisirs.

5.3.1 Caractéristiques générales

Les cas étaient 4 hommes et 8 femmes âgés, à la date de diagnostic, de 13 à 85 ans pour les leucémies non-LLC, et de 60 à 72 ans pour les cas atteints de LLC. Les cas ont séjourné dans la zone d'étude de 3 à 35 ans avant de déclarer une leucémie non-LLC, et de 11 à 56 ans avant de développer une LLC.

5.3.2 Recherche des expositions professionnelles

Deux des 9 cas de leucémie non-LLC ont été exposés, durant leur vie professionnelle, à des produits chimiques potentiellement à risque de leucémies. Ces expositions correspondent à des activités professionnelles différentes. Un cas a travaillé dans une exploitation agricole, sans qu'une exposition à des produits phyto-sanitaires ait été rapportée. Par ailleurs, parmi les trois personnes atteintes de LLC, l'une d'entre elles avait été exposée professionnellement au plomb et à des solvants organiques ; une autre aux rayonnements ionisants.

5.3.3 Recherche des expositions dans l'habitat et l'environnement général

Huit des 9 cas de leucémie non-LLC ont vécu dans un environnement agricole ; l'une de ces personnes a vécu également à proximité d'une infrastructure potentiellement à risque (ligne moyenne tension). Quatre des 9 cas de leucémie non-LLC ont déclaré avoir habité à moins de 500 m d'une entreprise industrielle, dont une à proximité des société SFPI et NOVARTIS.

5.3.4 Recherche d'antécédents familiaux et médicaux

Un cas de lymphome a pu être recensé dans la famille d'un cas. Aucun cas de maladie génétique, ni d'antécédent de radiothérapie ou de chimiothérapie n'a été recensé.

5.3.5 Recherche de facteurs de risque dans les habitudes de vie et les loisirs

Quatre des 11 cas étaient fumeurs. Aucun n'avait suivit un régime alimentaire particulier et 2 cas de leucémie aiguë ont eu une exposition domestique peu fréquente à des produits chimiques de nature différente.

Au total, si la plupart des cas ont rapporté dans leurs antécédents professionnels ou dans leur environnement un facteur de risque potentiel de leucémie, la description de tous les cas n'a pas permis d'identifier des facteurs de risques communs pouvant servir d'hypothèse dans le cadre d'une enquête épidémiologique à visée étiologique.

6 Discussion

En conclusion, cette étude confirme les résultats de l'étude menée en 1998 par la DDASS de l'Eure concluant à un excès significatif de cas de leucémie non-LLC, entre 1994 et 1997 dans une zone de 5 km autour de la commune de Gaillon. L'analyse des données de mortalité, issues d'un système d'information indépendant de celui des données de morbidité, conforte ces résultats par l'observation également, dans la zone d'étude, d'une surmortalité par leucémie (tous types), bien que celle-ci soit non significative sur le plan statistique.

Toutefois, ces risques (SMR et SIR) peuvent avoir été affectés d'erreurs du fait de l'utilisation de modèles pour le calcul des populations à risque, en l'absence de données communales de recensement durant la période d'étude. En particulier, la zone d'étude étant proche de la région parisienne, ces modèles pourraient avoir mal pris en compte les migrations de population. Cependant, ces erreurs affectent probablement peu les résultats des SIR, puisque dans ce cas la démographie de la population à risque a été choisie de sorte qu'il y ait une cohérence avec les données des populations totales communales connues au recensement 1999.

Les SIR pourraient être sous-estimés par un défaut d'exhaustivité dans l'identification des cas. Dans le cas présent, on peut supposer que cette exhaustivité est bonne du fait de la diversité des sources sollicitées (médecins libéraux, laboratoires d'analyses et établissements hospitaliers) et de l'étendue géographique de la recherche (5 km autour de la zone d'étude). L'élargissement de la recherche aux médecins et laboratoires dans un rayon supplémentaire de 5 km par rapport à la zone d'étude n'a pas permis d'identifier un seul cas supplémentaire, ce qui conforte l'adéquation postulée par la DDASS de la zone de recrutement de clientèle des médecins et du laboratoire interrogés lors de la première étude à celle de la zone d'étude (Gaillon + 5 km). Seuls, des cas domiciliés dans la région d'étude mais diagnostiqués et traités à Paris, pourraient avoir échappé à ce recensement. Ce risque

est sans doute limité du fait d'une probable information du médecin traitant par les structures hospitalières.

A l'inverse, les SIR pourraient être sur-estimés du fait des imprécisions dans le calcul des incidences de référence dont la variabilité géographique est importante. Cette variabilité est en revanche prise en compte dans le calcul de l'incertitude des taux de référence. Afin de maximiser le nombre de cas attendus, des SIR ont aussi été calculés en prenant la valeur de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% des taux de référence. L'excès de leucémies non-LLC reste statistiquement significatif.

Par ailleurs, les S.I.R. pourraient avoir été sur-estimés du fait de l'inclusion dans l'analyse de la personne présentant un syndrome myeloprolifératif atypique et qui en réalité ne serait pas une leucémie. L'exclusion de ce cas maintient un excès de risque significatif de leucémie.

La description des cas a mis en évidence l'existence de facteurs de risque individuels potentiels, mais elle n'a pas permis de formuler des hypothèses concernant un ou des facteurs de risque communs aux cas, dans la zone d'étude. Ces observations pourraient être le reflet de problèmes non spécifiques à la zone d'étude puisque l'excès de décès par leucémie est observé pour l'ensemble du département de l'Eure, hors zone d'étude. De même, la surmortalité par cancer, toutes causes confondues, observée chez les hommes de la zone d'étude est aussi observée pour l'ensemble de la population de l'Eure, hors zone d'étude, ce qui est déjà décrit dans la littérature [15]. Le calcul du risque de décès par leucémie et tous cancers (SMR) est d'ailleurs probablement sous-estimé puisque le modèle de projection utilisé (OMPHALE) pour le calcul de la population à risque de 1994 -1997 surestime la population totale qui est désormais connue par les résultats du recensement 1999.

7 Recommandations

L'excès de risque de leucémie observé dans la zone d'étude peut être lié soit à une exposition de la population à un facteur de risque commun soit à la manifestation de la partie extrême de la distribution " naturelle " des événements dans la population.

La description des cas n'ayant pas permis d'identifier de facteur(s) commun(s) entre des cas, dans le but de formuler une hypothèse étiologique, il est proposé la mise en place d'une

surveillance prospective des leucémies dans la région. Cette surveillance épidémiologique permettrait soit de constater un retour à la normale (voire d'observer une sousmorbidité des leucémies) ce qui serait en faveur de l'observation d'une aberration temporelle, soit au contraire de constater une persistance dans l'excès de cas et d'accumuler ainsi des informations complémentaires sur les caractéristiques de ces cas permettant, le cas échéant, l'élaboration d'hypothèses étiologiques. Une réflexion doit être menée sur l'opportunité d'élargir cette surveillance au niveau du département compte tenu des observations faites à cette échelle.

Par ailleurs, le bilan environnemental réalisé par la DDASS fait état de l'existence dans la zone d'étude de plusieurs sources de rejets industriels non ou mal quantifiées dont certaines ont fait l'objet de plaintes de la part des populations. Compte tenu des résultats de cette étude, il apparaît nécessaire de préciser et de quantifier les émissions polluantes dans la zone d'étude afin de pouvoir apprécier les dangers, les expositions et les risques éventuels pour les populations environnantes.

8 Bibliographie

1 DDASS de l'Eure. Enquête "leucémies dans la zone de Gaillon". 1998.

2 Bender AP, Williams AN, Johnson RA, Jagger HG. Appropriate public health responses to cluster: the art of being responsibly responsive. American Journal of Epidemiology 1990;(132):S48-52.

3 Smith D, Neutra R. Approaches to disease cluster investigations in a state health department. Statistics in Medicine 1993;12:1757-62.

4 Besag J., Newell J. The detection of clusters in rare diseases. Journal of the Royal Statistical Society 1991 ;154 :143-55.

5 Schulte PA, Ehrenberg RL, Singal M. Investigation of occupational cancer clusters : Theory and practice. American Journal of Public Health 1987;77:52-6.

6 Centers of disease control. Guidelines for investigating clusters of health events. Mortality and Morbidity Weekly Report. n°39. 1990.

7 California Department of Health Services. Investigating Non-Infectious Disease Clusters. Environnemental Epidemiology Training Project. 1990

8 Leech JA. Cancer cluster investigation: toward a more rational approach. CMAJ 1989;141:105-6.

9 Alexander FE; Boyle P. International Agency for Research on Cancer, editor. Methods for investigating localized clustering of disease. 1996.

10 Ducateman A, Crawl JR, Conwill DE. Cancer cluster : correlation, causation, and common sense. Chemtech 1988;(April):204-10.

11 Rothman KJ. A sobering start for the cluster buster conference. American Journal of Epidemiology 1990;132:S6-S13.

12 World Health Organisation. International Classification Diseases for Oncology. 2ème Edition. Genève 1990.

13 Estève J. Incidence des leucémies en France. Construction d'un taux de référence. Mai 2000.

14 Breslow NE; Day NE. IARC Scientific publication, editor.Statistical methods in cancer research.Vol ll: the design and analysis of cohort studies. 1987. 82-92.

15 Ministère de l'emploi et de la solidarité. Atlas de la santé en France. Les causes de décès. Editions John Libbey Eurotext, Paris. 1999

9 Annexes

ANNEXE 1

Situation environnementale de la région de Gaillon

ANNEXE 2

Lettre de saisine

ANNEXE 3

Carte de la région de Gaillon

ANNEXE 4

Liste des communes d'étude

Liste des communes incluses dans un rayon de 5 km autour de Gaillon :

- Gaillon
- Aubevoye
- Villers-sur-le-Roule
- Courcelles-sur-Seine
- Saint-Pierre-La-Garenne
- Saint-Aubin-sur-Gaillon
- Saint-Julien-de-la-Liègue
- Sainte-Barbe-sur-Gaillon
- Vieux-Villez.

Liste des communes incluses dans un rayon de 10 km autour de Gaillon :

- Les communes précédentes
- Ecardenville / Eure
- Lacroix St Leufroy
- Fontaine Heudebourg
- Ailly
- Fontaine Bellenger
- Heudebouville
- Venables
- Muids
- Tosny
- Bernières / Seine
- Bouafles
- Vezillon
- Les Andelys
- Hennezis
- Port Mort
- N.D. de l'Isle
- Pressagny l'Orgueilleux
- St Etienne sous Bailleul
- St Pierre d'Autils
- St Pierre de Bailleul
- St Just
- Villez sous Bailleul
- La Chapelle Réanville
- Mercey
- Champenard
- Ste Colombe près Vernon
- Houlbec – Cocherel
- Chambray
- Autheuil - Authouillet

ANNEXE 5

Questionnaire d'enquête auprès des patients

Institut de Veille Sanitaire

Département Santé-Environnement

QUESTIONNAIRE "Description des cas de leucémie chez des adultes"

1 - IDENTIFICATION

1.1- Numéro d'identification du sujet : I_I_I

1.2- Date du questionnaire : J I_I_I M I_I_I 20 I_I_I

1.3- Numéro de l'enquêteur : I_I_I

1.4- Date de naissance : J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I

1.5- Sexe : (H = 1, F = 2) I_I

1.6- Inclusion : type de leucémie

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) I_I

Leucémie myéloïde chronique (LMC) I_I

Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) I_I

Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) I_I

Autre : (*en clair)*…… I_I

1.7- Date du diagnostic de leucémie : J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I

1.8- Laboratoire ayant porté le diagnostic : ……

1.9- Nom du médecin traitant : ……

Adresse ……

Téléphone I_I_I I_I_I I_I_I I_I_I

1.10- Nom de l'hématologue ou cancérologue : ……

Adresse ……

Téléphone I_I_I I_I_I I_I_I I_I_I

1.11- Si sujet décédé, date du décès : J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I

2 – CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES

2.1- Niveau d'étude le plus élevé atteint I_I

1 - Pas de scolarité

2 - Enseignement primaire (menant au CEP)

3 - Enseignement secondaire général 1er cycle (6°, 5°, 4°, 3°) menant au brevet

4 - Enseignement technique secondaire (CAP, BEP)

5 - Etudes secondaires 2ème cycle (2°, 1°, terminale) menant au BAC

6 - Enseignement technique secondaire long menant au Brevet de technicien

7 - Enseignement supérieur

9 –Ne sait pas

2.2- Diplôme le plus élevé obtenu I_II_I

Enseignement général ou supérieur	Enseignement technique ou professionnel
10 - Sans diplôme	20 - Sans diplôme
11 - Certificat d'études (CEP)	21 – CAP, CAPA
12 - BEPC	22 – BEP, BEPA
13 - Brevet élémentaire, BEPC	23 - EFAA
14 - Baccalauréat première partie	24 – FPA (1er degré)
15 – Baccalauréat série A à E	25 – Brevet professionnel
16	26 – BEA, BEC, BES, BATA
17 - DUEL, DUES, DEUG, DUT, BTS, autres diplômes 1er cycle supérieur, DUT et BTS	27 – Baccalauréat de technicien (série F, G, H), BT, BTA, BSEC
18 – Licence, maîtrise, DEA, DESS, doctorat	28 – Ecole d'ingénieurs, école de commerce
19 – Autre……	29 Autre……

99 - Ne sait pas

3 – ACTIVITES PROFESSIONNELLES

Liste des activités professionnelles exercées en commençant par la plus récente . Inclure les stages, périodes d'apprentissage, période militaire :

3.1- Activité professionnelle n°1 :

3.1.1 : Nom et adresse (commune, département) de l'entreprise……..

3.1.2 : Activité de l'entreprise……

3.1.3 : Fonctions et tâches réalisées ……

3.1.4 : Date de début de l'activité J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I

3.1.5 : Date de fin de l'activité : J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I

3.1.6 : Activité exercée : ❑ à temps plein ❑ à temps partiel

3.1.7 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 : ❑ 1 fois/jour

❑ < 1 fois / jour et > 1 fois / semaine

❑ < 1 fois / semaine et > 1 fois / mois

❑ < 1 fois / mois

➔ nombre d'années en contact avec la produit I_I_I Années

3.1.8 Travail impliquant des expositions à des rayonnements :

❑ 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_I Années

4 – HABITAT-ENVIRONNEMENT

Liste des lieux de résidence en commençant par le domicile actuel ou le plus récent

4.1 Lieu de résidence n°1 :

4.11 : Rue……

Commune……Département I_I_I

Date d'arrivée J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I Date de départ J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I

Type d'habitat

- ❑ pavillon, maison particulière avec jardin
- ❑ pavillon, maison particulière sans jardin
- ❑ appartement
- ❑ foyer (travailleurs, social,…)
- ❑ autre : en clair……

4.12: Environnement

❑ Agricole

type de culture…….

distance au domicile…….

❑ Industriel < 500m

type d'industrie…….

distance au domicile…….

❑ Infrastructure (ligne HT, Autoroute…)

type d'infrastructure…….

distance au domicile…….

5 –ANTECEDENTS FAMILIAUX et MEDICAUX

5.1 : Y a t-il d'autres personnes atteintes de leucémie dans la famille ? ❑ Oui ❑ Non

Si oui : lien de parenté : ……..

5.2 : Vous connaissez-vous une maladie génétique ? ❑ Oui ❑ Non

Si oui laquelle : ……..

5.3 : Aviez-vous été traité par radiothérapie (séances de rayons) avant la découverte de votre leucémie ? oui I_I non I_I

Si oui pour quelle(s) maladie(s) ? : ……
Nombre de séances réalisées I_II_I
Date de début J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I
Date de fin J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I

5.4 : Aviez-vous été traité par chimiothérapie avant la découverte de votre leucémie ?
oui I_I non I_I
Si oui pour quelle(s) maladie(s) ? : ……
Nombre de séances réalisées I_II_I
Date de début J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I
Date de fin J I_I_I M I_I_I 19 I_I_I

6 –HABITUDES DE VIE ET LOISIRS

6.1 : Avez-vous fumé au cours de votre vie ? oui I_I non I_I

Si oui consommation de tabac :
De l'âge de I_I_I ans à l'âge de I_I_I ans, nombre de cigarettes par jour : I_I_I
De l'âge de I_I_I ans à l'âge de I_I_I ans, nombre de cigarettes par jour : I_I_I
De l'âge de I_I_I ans à l'âge de I_I_I ans, nombre de cigarettes par jour : I_I_I
De l'âge de I_I_I ans à l'âge de I_I_I ans, nombre de cigarettes par jour : I_I_I
De l'âge de I_I_I ans à l'âge de I_I_I ans, nombre de pipes par jour : I_I_I
De l'âge de I_I_I ans à l'âge de I_I_I ans, nombre de pipes par jour : I_I_I

6.2 : Buvez vous habituellement

- Eau du robinet : nb de litres/jours I_I_I
- Eau embouteillée : nb de litres/jours I_I_I
- Eau du puits : nb de litres/jours I_I_I
- Vin : nb de litres (verres) /jours I_I_I
- Bière : nb de litres (canettes) / jours I_I_I
- Apéritif, digestif : nb de verres jours I_I_I

6.3 : Aviez-vous suivi un régime alimentaire particulier avant la découverte de votre leucémie (régime végétarien, végétalien, macrobiotique) ? oui I_I non I_I

Si oui, lequel ? …….
Si oui, nombre d'années ? I_I_I

6.3 : Aviez-vous l'habitude d'utiliser régulièrement des produits pesticides dans des activités de jardinage ou domestiques ? oui I_I non I_I

Si oui,
Type(s) de pesticides utilisé(s) en clair : …….
(fongicides, herbicides, insecticides)
Nombre de jours par an I_I_I I_I_I

6.4 : Aviez-vous l'habitude d'utiliser régulièrement des produits chimiques dans des activités de loisirs (bricolage, mécanique, photo…) avant votre leucémie? oui I_I non I_I

Si oui,
Type(s) de produits utilisé(s) en clair : …….
(White spirit, essence….)
Nombre de jours par an I_I_I I_I_I