

*Santé environnement*

# Étude de la relation entre l'exposition chronique à l'arsenic hydrique d'origine naturelle et la survenue de cancers en Auvergne

Rapport d'étude

# Sommaire

Abréviations	3
Résumés	4
<b>1. Introduction</b>	<b>5</b>
1.1 Origine de l'arsenic et effets sur la santé	5
1.2 Contexte local	7
1.3 Justification de l'étude	12
1.4 Objectif de l'étude	12
<b>2. Matériel et méthodes</b>	<b>13</b>
2.1 Type d'étude	13
2.2 Population et période d'étude	13
2.3 Choix des localisations cancéreuses et définition de cas	14
2.4 Recueil des données sanitaires	15
2.5 Définition de l'exposition	16
2.6 Choix de l'unité spatiale pour l'analyse	18
2.7 Facteurs de confusion	19
2.8 Traitements géographiques	21
2.9 Analyse statistique	24
<b>3. Résultats</b>	<b>26</b>
3.1 Description des données sanitaires	26
3.2 Analyse descriptive	29
3.3 Analyse statistique	40
<b>4. Discussion</b>	<b>43</b>
4.1 Validité interne des résultats	43
4.2 Cohérence avec les études publiées	52
<b>5. Conclusion</b>	<b>56</b>
<b>6. Recommandations</b>	<b>56</b>
Références bibliographiques	58
Annexes	63

# Étude de la relation entre l'exposition chronique à l'arsenic hydrique d'origine naturelle et la survenue de cancers en Auvergne

## Rédacteurs

Damien MOULY

Institut de veille sanitaire - Département santé environnement (actuellement Cire Auvergne)

Jean-François JUSOT

Institut de veille sanitaire - Département santé environnement (actuellement Centre de recherche médicale et sanitaire – Niamey – Niger)

Bénédicte BERAT

Institut de veille sanitaire - Département santé environnement

Sarah GORIA

Institut de veille sanitaire - Département santé environnement

Morgane STEMPPFELET

Institut de veille sanitaire - Département santé environnement

Pascal BEAUDEAU

Institut de veille sanitaire - Département santé environnement

## Comité scientifique

Bruno AUBLET-CUVELIER

Département d'information médicale – Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand

Alain BLINEAU

Direction régionale des affaires sanitaires et sociales d'Auvergne – Service santé environnement (actuellement Agence régionale de santé d'Auvergne - Bureau prévention des risques sanitaires liés à l'environnement)

Nicolas CARRE

Institut de veille sanitaire – Département des maladies chroniques et des traumatismes (actuellement Cire Ile-de-France)

Benoît COTTRELLE

Institut de veille sanitaire – Cire Auvergne (actuellement ARS Haute-Normandie)

Pierre DECHELOTTE

Service d'anatomie-pathologique – Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand

Perrine De CROUY CHANEL

Institut de veille sanitaire - Département santé environnement

Corinne DROUGARD

Institut de veille sanitaire – Cire Auvergne (actuellement Direction générale de la santé – Sous-direction prévention des risques liés à l'environnement et à l'alimentation)

Daniel EILSTEIN

Institut de veille sanitaire - Département santé environnement (actuellement Direction scientifique)

Bruno FABRES

Institut de veille sanitaire – Cire Rhône-Alpes (actuellement ARS Rhône-Alpes)

Philippe PAPAREL

Centre hospitalier Lyon-Sud, service urologie

## Partenaires

Les services santé environnement des Directions départementales des affaires sanitaires et sociales\* (Ddass) de l'Allier, du Cantal, de la Haute-Loire et du Puy-de-Dôme.

## Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier les services santé environnement des Ddass de la région Auvergne (Ddass de l'Allier, Ddass du Cantal, Ddass de la Haute-Loire, Ddass du Puy-de-Dôme) et de la Drass d'Auvergne, aujourd'hui réunis au sein de l'Agence régionale de santé (ARS) d'Auvergne pour la fourniture et l'expertise des données sur l'eau destinée à la consommation humaine ; la mission stratégique de l'ARS d'Auvergne pour la fourniture des données socio-économiques, les laboratoires d'anatomopathologie, les centres hospitaliers et le CHU de Clermont-Ferrand, le régime général de la caisse régionale d'Assurance maladie, le Régime social des indépendants, la Mutualité sociale agricole pour la fourniture des données médicales ; l'association Atmo-auvergne pour son expertise sur les données du trafic routier ; les collègues de la Cire Rhône-Alpes pour leur relecture du protocole de l'étude ; Christophe DECLERCQ pour sa relecture attentive du rapport.

## Validation

Christophe DECLERCQ

Institut de veille sanitaire - Département santé environnement

---

\* Depuis le 1<sup>er</sup> avril 2010, les Ddass ont été intégrées dans les Agences régionales de santé (ARS) sous le nom de Délégation territoriale de l'ARS

## Abréviations

<b>ADICAP</b>	Association pour le développement de l'informatique en cytologie et de l'anatomie-pathologie
<b>ALD</b>	Affection de longue durée
<b>ARS</b>	Agence régionale de santé
<b>BASIAS</b>	Base de données des anciens sites industriels et activités de service
<b>BRGM</b>	Bureau de recherche géologique et minière
<b>CCA</b>	Chrome, cuivre, arsenic
<b>CH</b>	Centre hospitalier
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CIM</b>	Classification internationale des maladies
<b>Circ</b>	Centre international de recherche sur le cancer
<b>CLC</b>	Corine Land Cover
<b>Cnil</b>	Commission nationale de l'informatique et des libertés
<b>CRLCC</b>	Centre régional de lutte contre le cancer
<b>Ddass</b>	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
<b>Drass</b>	Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
<b>GAM</b>	Generalized additive model
<b>GIDIC</b>	Gestion informatique des données des installations classées
<b>IGN</b>	Institut géographique national
<b>INSEE</b>	Institut national de la statistique et des études économiques
<b>InVS</b>	Institut de veille sanitaire
<b>MEDD</b>	Ministère chargé de l'environnement et du développement durable
<b>MSA</b>	Mutualité sociale agricole
<b>PMSI</b>	Programme de médicalisation des systèmes d'information
<b>RG</b>	Régime général
<b>RSI</b>	Régime social des indépendants
<b>SIG</b>	Système d'information géographique
<b>SROS</b>	Schéma régional d'organisation des soins
<b>UDI</b>	Unité de distribution
<b>ZAU</b>	Zonage en aires urbaines

## Résumé

En France, depuis 2003, la limite de qualité de l'arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine a été abaissée à  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$  (articles 1321-1 et suivants du Code de la santé publique relatifs aux eaux destinées à la consommation humaine). L'arsenic inorganique a été classé comme cancérigène pour l'homme (groupe 1) par le Centre international de recherche sur le cancer. Cette classification se base sur l'induction du cancer cutané, du cancer du poumon et du cancer de la vessie. Les données épidémiologiques sur les dangers de l'arsenic restent encore parcellaires en ce qui concerne les expositions chroniques à faibles doses ( $<50 \mu\text{g.L}^{-1}$ ).

L'Auvergne est une région géologiquement favorable à la présence d'arsenic hydrique. En 2001, plus de 140 000 personnes étaient desservies par des réseaux d'eau dont la teneur en arsenic était supérieure à  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ , souvent comprise entre 10 et  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ .

L'objectif de cette étude était de rechercher une association entre la survenue de certaines localisations cancéreuses et l'exposition chronique à l'arsenic hydrique à faibles doses (de 10 à  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ ).

Il s'agit d'une étude de corrélation écologique réalisée dans la population résidant dans trois départements de la région Auvergne (Allier, Puy-de-Dôme, Cantal). Les indicateurs d'exposition et sanitaires ont été recueillis au niveau de la commune qui constitue l'unité spatiale d'analyse. L'exposition à l'arsenic hydrique a été estimée au niveau communal à partir des données du contrôle sanitaire réalisé par les Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Agences régionales de santé depuis le 1<sup>er</sup> avril 2010). Les localisations cancéreuses sélectionnées dans l'étude étaient : le mélanome cutané, le cancer des voies urinaires hautes (rein) et basses (vessie et voies excrétrices) et le cancer du poumon. Des cas incidents ont été identifiés à partir des laboratoires d'anatomo-cytopathologie et des caisses d'assurance maladie. Les données des établissements de santé (données du Programme de médicalisation des systèmes d'information et du bureau des entrées) ont été utilisées pour compléter les informations recueillies dans les deux bases précitées. Une relation entre survenue de cancer et exposition à l'arsenic hydrique a été recherchée par une analyse spatiale faisant appel à un modèle de régression de Poisson.

Les résultats mettent en évidence une relation significative ( $RR = 1,20$  ; IC 95 % : 1,05 ; 1,37) entre l'incidence du cancer du poumon chez l'homme à l'échelle de la commune et la présence d'arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine. Aucune association n'est observée chez la femme pour l'ensemble des cancers étudiés ni chez l'homme pour le mélanome cutané et le cancer des voies urinaires basses et hautes.

Cette étude fait partie des rares travaux cherchant et montrant une relation entre exposition à l'arsenic à de faibles concentrations et la survenue du cancer du poumon. Certains facteurs de risque comme le tabagisme n'ont pas pu être pris en compte et la part attribuable de l'arsenic dans la survenue du cancer du poumon n'a pas été estimée de la même façon que dans une étude individuelle. Toutefois, ces résultats sont en accord avec ceux des publications internationales.

Plusieurs recommandations portent sur les mesures de gestion (vis-à-vis des facteurs de risques), la surveillance épidémiologique (nécessité de développer des outils d'observation des cancers au niveau régional) et la recherche (nécessité d'acquiescer des données au niveau individuel).

# 1 Introduction

## 1.1 Origine de l'arsenic et effets sur la santé

### 1.1.1 Origine de l'arsenic

#### ➤ Origine naturelle

L'arsenic est un des composants naturels de l'écorce terrestre. Il est retrouvé dans l'air, les ressources en eau, les sols, les sédiments et les organismes vivants. Dans les sols, l'arsenic est retrouvé à des concentrations comprises entre 0,1 et 40 mg.kg<sup>-1</sup> et est associé à de nombreux métaux (cuivre, argent, plomb, or) ainsi qu'à des sulfures aboutissant principalement à la formation de pyrite (FeS<sub>2</sub>) ou d'arsénopyrite (FeAsS). Dans les eaux de surface ou souterraines, les concentrations en arsenic d'origine naturelle sont habituellement faibles, comprises entre 1 et 10 µg.L<sup>-1</sup>, mais peuvent atteindre des niveaux très élevés (entre 100 et 5 000 µg.L<sup>-1</sup>) dans les zones de minéralisation.

Les roches plutoniques sont riches en arsenic. L'arsenic se retrouve donc principalement dans les zones de grandes fractures qui ont mis à nu le socle cristallin. Sous l'effet de la compression entraînée par les mouvements tectoniques, ces zones se présentent comme de grands couloirs de roches "ultrabroyées" où se produit une minéralisation intense au cours de laquelle l'arsenic se lie aux métaux, le plus souvent ferreux, sous la forme d'arsénopyrite (FeAsS). Parfois, ce sont des zones mylonitiques (roches finement broyées par les déformations du socle) qui servent de bordure aux bassins houillers (le charbon contient de l'arsenic). Les sources thermales correspondent à des remontées d'eau chaude issues du volcanisme et peuvent contenir de l'arsenic.

La présence d'arsenic dans les ressources d'eau souterraine est principalement due à la dissolution de l'arsenic sous l'effet de l'oxydation des minéraux. Plusieurs pays présentent des concentrations élevées en arsenic dans les eaux du sous-sol (Taiwan, Inde, Bengale, Bangladesh, Chili, nord du Mexique, Argentine) où les teneurs peuvent atteindre plusieurs centaines de microgrammes par litre. Des concentrations d'arsenic élevées ont récemment été retrouvées dans l'eau des puits du sud-ouest de la Finlande. Un bilan de la contamination en arsenic des eaux destinées à la consommation humaine en France métropolitaine a été réalisé en 1997 et a identifié dans plusieurs départements des installations produisant une eau ayant une teneur en arsenic supérieure à 10 µg.L<sup>-1</sup>. L'Auvergne est une région particulièrement concernée du fait de son contexte géologique.

L'arsenic présent dans le sol a pu être libéré dans les ressources en eau à la suite d'interventions humaines sur le milieu naturel. L'altération du socle cristallin entraîne la libération de l'arsenic, comme, par exemple, lors des grands travaux publics linéaires ou de l'exploitation minière, y compris dans les plus anciennes exploitations, les galeries continuant le drainage des eaux vers les nappes d'eau souterraine.

### ➤ Origine anthropique

La présence d'arsenic dans l'environnement peut également être liée à des rejets industriels ou à l'utilisation de pesticides herbicides, fongicides, insecticides, raticides, défoliants en agriculture (l'arsénite de sodium utilisé pour le traitement antifongique de la vigne est interdit depuis le 8 novembre 2001), du chrome, cuivre, arsenic (CCA) dans la conservation du bois ou le désherbage des lignes de chemin de fer.

#### **1.1.2 Voies d'expositions**

La principale voie d'exposition humaine à l'arsenic pour la population générale est l'ingestion d'eau de boisson ou d'aliments [1;2]. Les aliments concentrant le plus l'arsenic sont les produits de la mer, la viande, la volaille, le riz, les pommes de terre et les jus de fruit. Chez les enfants, l'ingestion de terre ou un contact avec du bois traité par CCA constituent les principaux modes de contamination directe. Enfin, l'inhalation de particules arséniées constitue également une voie d'exposition pour l'homme.

#### **1.1.3 Les effets de l'arsenic sur la santé**

Les effets aigus de l'arsenic sur la santé sont des symptômes gastro-intestinaux, des troubles cardio-vasculaires, neurologiques et hématopoïétiques (atteinte du renouvellement des cellules sanguines), une hémolyse et une mélanose [3;4].

Les effets à long terme de l'arsenic sont une hyperpigmentation de la peau et une hyperkératose, un diabète et une maladie vasculaire périphérique ("blackfoot disease"). L'arsenic est également un facteur de risque connu de cancer et sa forme inorganique (principale forme véhiculée dans l'eau de boisson) a été classée en 2002 comme cancérigène pour l'homme (groupe 1) par le Circ [5;6] -. Cette classification se base sur l'augmentation de risque de cancer cutané, du poumon et de la vessie. En revanche, une évaluation récente considère que les preuves sont limitées chez l'homme pour le cancer du rein, du foie et de la prostate [7].

De la même façon, une revue des études épidémiologiques publiées entre 1968 et 2001 et une monographie de l'International Programme on Chemical Safety (IPCS) montrent que l'exposition à l'arsenic hydrique est associée de façon causale à la survenue de cancers du poumon, de la vessie et de la peau pour des niveaux d'exposition élevés (supérieurs à 100  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) [8;20]. Enfin, une étude a également montré que la voie d'exposition considérée (ingestion ou inhalation) avait peu d'influence sur l'association entre l'arsenic et le cancer du poumon [21]. Par conséquent, malgré les niveaux de preuves de la cancérogénicité de l'arsenic à des concentrations élevées, des incertitudes subsistent pour les faibles concentrations [2].

Certains organismes internationaux considèrent que l'extrapolation à partir d'une courbe dose-réponse de type linéaire n'est probablement pas adaptée au cas de l'arsenic [4;22] L'existence d'une relation dose-réponse non linéaire à seuil est donc supposée pour les faibles doses d'exposition en raison de l'action génotoxique de l'arsenic chez l'homme. La cancérogénèse reliée à l'arsenic à la fois dans les modèles expérimentaux et dans les tissus humains est caractérisée par trois modes d'action : aberrations chromosomiques, stress oxydatif et



altération des facteurs de croissance [23]. L'arsenic semble donc jouer le rôle d'un cocarcinogène, d'un promoteur ou d'un agent de progression de la cancérogénèse et aurait une action synergique du tabac dans le développement du cancer du poumon chez les fumeurs [4;24;25]. Ces modes d'action de l'arsenic sont évoqués pour expliquer sa cancérogénicité.

## 1.2 Contexte local

### 1.2.1 Contexte géologique

L'Auvergne repose sur un socle cristallin qui recouvre plus de 60 % de la surface de la région. Les mouvements tectoniques ont donné naissance à des zones de fracture orientées selon deux principaux axes nord-ouest/sud-est et sud-ouest/nord-est. Ces zones de grandes fractures qui ont mis à nu le socle cristallin ont en partie été comblées par des dépôts sédimentaires correspondant aux zones d'Aurillac, du Puy-en-Velay et de la plaine de la Limagne. L'activité volcanique a généré différents types de roches qui recouvrent le reste de la région (figure 1).

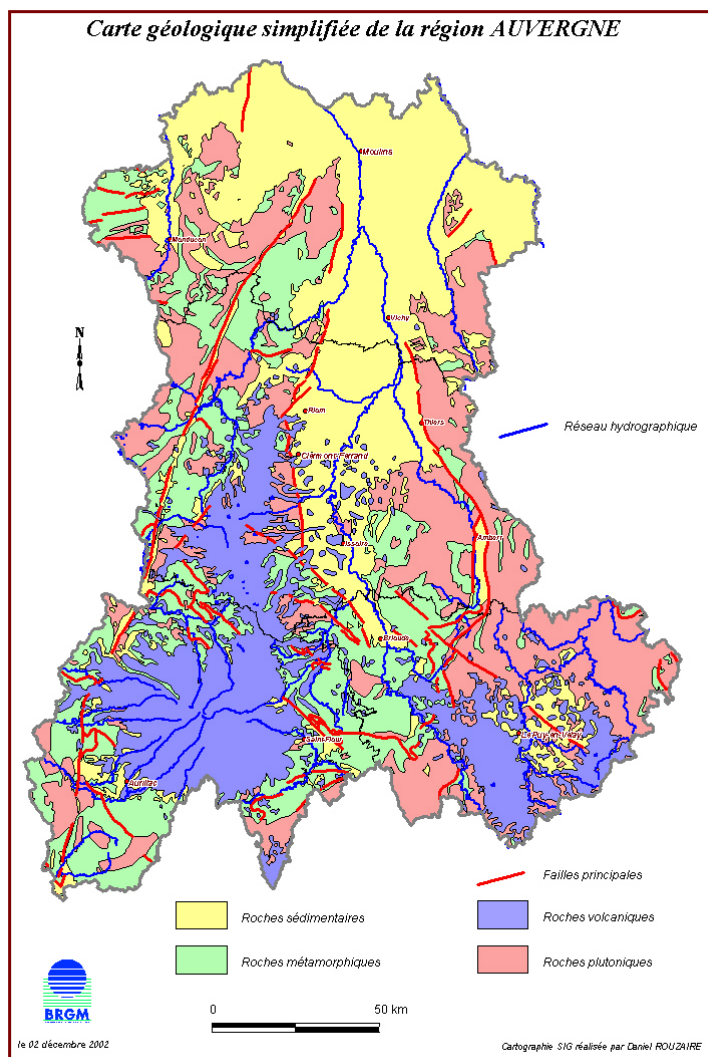


Figure 1 : Carte simplifiée du contexte géologique de l'Auvergne (source : BRGM)

### 1.2.2 La distribution de l'eau destinée à la consommation humaine en Auvergne

Source : Plan régional santé environnement 2005 - 2008

#### ➤ Les ressources en eau

La rivière Allier et sa nappe d'accompagnement représente de très loin la principale ressource régionale. Elle alimente en eau potable 51 % de la population du département du Puy-de-Dôme et 46 % de celle du département de l'Allier, soit 500 000 personnes. Les aquifères (ressources en eau) des complexes volcaniques (monts Dômes, monts Dore, Cézallier, Cantal, Velay) fournissent quant à eux environ 30 % de la production d'eau potable. Le reste (environ 20 %) est issu des arènes granitiques qui recouvrent le socle cristallin (60 % du territoire). Ces formations renferment des nappes diffuses très superficielles, jamais puissantes. Elles sont cependant suffisamment répandues, et d'un accès aisé (émergences naturelles), pour constituer les ressources de proximité historiques des communautés de petite taille en zone montagneuse.

#### ➤ Organisation de l'alimentation en eau potable

En 2004, on dénombrait 2 771 captages publics d'eau en Auvergne, ce qui plaçait la région au 3<sup>e</sup> rang national derrière les régions Rhône-Alpes (huit départements) et Languedoc-Roussillon (cinq départements) en termes de nombre de captages et juste derrière la Corse et le Limousin en terme de nombre de captages pour 1 000 habitants (2,1). En Auvergne, l'eau destinée à la consommation a une origine essentiellement souterraine (captage de sources, forages, puits). Les eaux superficielles utilisées sont principalement extraites par des prises au fil de l'eau en rivière ou ruisseau, les retenues sont rares.

L'organisation de la distribution d'eau destinée à la consommation humaine est calquée sur le relief, c'est-à-dire :

- plutôt centralisée au nord de la région (Bourbonnais et plaine de la Limagne) ;
- très éclatée dans le sud (Cantal, Haute-Loire), les massifs montagneux de l'ouest (Mont Dore, Combrailles) et de l'est (Livradois Forez).

Tableau 1 : Quelques données sur l'organisation de l'alimentation en eau potable dans la région Auvergne

Département	Nombre de captages publics	% de débits prélevés en eau souterraine	% de débits prélevés en eau superficielle	Nombre d'unités de distribution publique	% d'unités de distribution desservant moins de 500 habitants
Allier	298	73 %	27 %	107	46 %
Cantal	874	90 %	10 %	578	91 %
Haute-Loire	716	76 %	24 %	434	85 %
Puy-de-Dôme	883	96 %	4 %	573	82 %
AUVERGNE	2 771	87 %	13 %	1 692	84 %

Plus de 200 captages privés collectifs ou à usage agroalimentaire (productions laitières essentiellement) sont également dénombrés.

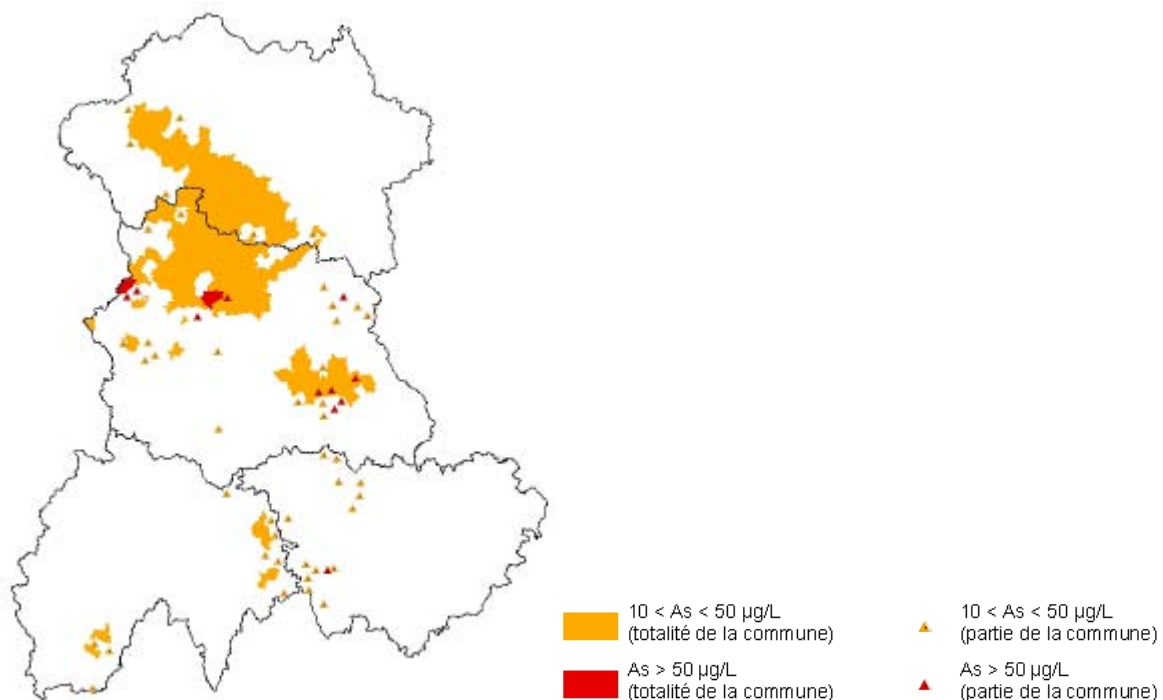
Une même commune dispose parfois de multiples réseaux et de bien plus de captages encore. Dans ces circonstances, la faible densité d'abonnés alliée à une absence de dynamique du fait de la chute démographique (les réseaux répondent quantitativement aux besoins futurs) peut contrarier la prise en charge des frais induits par les exigences de qualité contemporaines (protection, exploitation de systèmes correctifs, surveillance...).

➤ La présence d'arsenic dans les eaux destinées à la consommation humaine

Du fait de la nature de son sous-sol liée à ses origines volcaniques, la région Auvergne est particulièrement touchée par la présence d'arsenic d'origine naturelle dans les eaux destinées à la consommation humaine, l'eau souterraine entrant en contact avec des minéraux de la croûte terrestre contenant de l'arsenic. Un état des lieux exhaustif de la concentration en arsenic dans les eaux destinées à la consommation humaine a été dressé au début des années 2000. En 2001, en Auvergne, on recensait près de 140 000 habitants alimentés par une eau dont la concentration en arsenic était supérieure à  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ , soit :

- 8,4 % de la population de l'Allier ;
- 1 % de la population du Cantal ;
- 0,2 % de la population de la Haute-Loire ;
- 15,4 % de la population du Puy-de-Dôme.

Fin 2003, la limite de qualité réglementaire pour l'eau destinée à la consommation humaine est passée de  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$  à  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ .



<sup>1</sup> Décret n° 2001-1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Les travaux engagés par les exploitants pour diminuer les teneurs en arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine en Auvergne sont postérieurs à 2001. Avant cette date, certaines interconnexions de réseaux d'eau, effectuées pour répondre à des besoins quantitatifs, ont pu contribuer de façon fortuite à réduire les concentrations en arsenic par un phénomène de dilution.

### 1.2.3 Contexte sociodémographique de l'Auvergne

L'Auvergne s'étend sur 26 000 km<sup>2</sup> (5 % du territoire métropolitain). Au 1<sup>er</sup> janvier 2006, sa population était de 1,34 million d'habitants avec une densité de 51 habitants au km<sup>2</sup>, inférieure de plus de moitié à celle de la France métropolitaine. Toutefois l'espace urbain occupe une place de plus en plus importante : près de 7 Auvergnats sur 10 y vivent. Au sein de ce territoire, Clermont-Ferrand, la métropole régionale, se trouve au centre d'un vaste espace urbain s'étendant de Vichy à Issoire et qui regroupe 590 000 habitants en 2006, soit 44 % de la population régionale.

L'Auvergne est marquée par une faible natalité et un net vieillissement de sa population. Le taux de fécondité auvergnat (1,84 enfant par femme en 2006) est toujours inférieur à la moyenne française (1,99). De plus, le vieillissement de la population est plus accentué en Auvergne (figure 3). L'âge médian de la population auvergnate (42 ans) est plus élevé que l'âge médian français (38 ans). A l'avenir, ce vieillissement se traduira notamment par une contraction de la population active auvergnate.

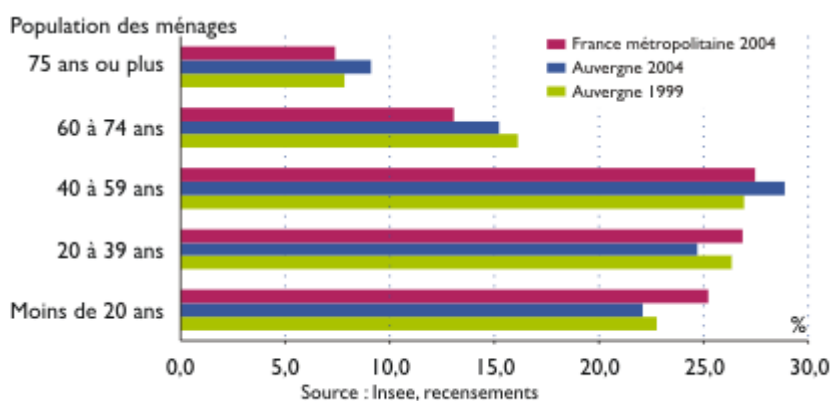


Figure 3 : Distribution de l'âge des Auvergnats entre 1999 et 2004 (Source : Insee)

### 1.3 Justification de l'étude

La connaissance des effets de l'arsenic d'origine hydrique sur la santé des consommateurs reste parcellaire pour les expositions chroniques à faibles doses ( $<50 \mu\text{g.L}^{-1}$ ), pour autant la causalité entre l'arsenic et l'apparition de certains cancers est avérée. L'Auvergne est une région propice à la réalisation d'une étude épidémiologique portant sur la recherche d'une association entre l'exposition à l'arsenic hydrique à de faibles doses et la survenue de cancers en raison :

- des niveaux de concentrations en arsenic mesurés dans l'eau destinée à la consommation humaine (entre  $<10$  et  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) ;
- de la taille de la population desservie par une eau dont la teneur en arsenic dépasse  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$  (environ 140 000 habitants en 2001) ;
- des résultats d'une évaluation quantitative des risques sanitaires de l'arsenic hydrique réalisée dans l'Allier et le Puy-de-Dôme en 2002 qui a montré un excès de risque individuel de développer un cancer cutané au-dessus de ce qui est considéré comme « acceptable » par l'Organisation mondiale de la santé (c'est-à-dire 1 cas supplémentaire pour 100 000 personnes exposées). Cet excès de risque de cancer cutané allait de  $3,2.10^{-4}$  à  $8,6.10^{-3}$  selon les unités de distribution d'eau, pour une personne ayant une consommation moyenne vie entière d'eau du robinet pour la boisson [26].

Dans ce contexte, il est apparu pertinent de mettre en place en Auvergne une étude épidémiologique permettant de mettre en relation des données épidémiologiques sur les cancers retenus et des données d'exposition à l'arsenic hydrique.

Bien que focalisée sur une région française pour les raisons évoquées ci-dessus, les objectifs de cette étude et les résultats qui en découlent s'inscrivent dans une dimension nationale et internationale.

### 1.4 Objectif de l'étude

L'étude vise à rechercher une association entre l'exposition chronique à l'arsenic hydrique à de faibles doses (inférieures à  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) estimée sur une période allant de 1951 à 1991 et la survenue du mélanome de la peau, du cancer du poumon, du cancer du rein, du cancer de la vessie et des voies urinaires dans la région Auvergne sur une période qui s'étendait de 1998 à 2005.

## 2 Matériel et méthodes

### 2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude de corrélation écologique choisie pour les raisons suivantes :

1. le recueil de données géographiques permet une économie de moyens substantielle par rapport à la collecte de données individuelles ;
2. ces études correspondent en théorie à des "expériences naturelles" lorsque l'exposition est estimée sur une base géographique (sols et eau) [27]. Néanmoins, les caractéristiques du sous-sol peuvent être associées à certains types d'activités économiques liées aux conditions sociales ;
3. les données de santé et d'exposition sont préexistantes et disponibles de façon agrégées.

### 2.2 Population et période d'étude

#### 2.2.1 Population d'étude

La population d'étude est constituée par toutes les personnes d'âge égal ou supérieur à 15 ans résidant dans trois départements de l'Auvergne (Allier, Cantal, Puy-de-Dôme). Les habitants de la Haute-Loire n'ont pas été intégrés dans l'étude pour les deux raisons suivantes :

- une faible proportion de la population était alimentée par une eau ayant une teneur en arsenic supérieure à  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$  (450 personnes en 2003 soit 0,2 % de la population du département) ;
- une partie de la population de ce département s'orientait vers les filières de soins de Saint-Étienne dans la région voisine (département de la Loire). La population des trois autres départements se tournait essentiellement vers les filières de soins régionales.

La distribution par sexe et par âge des populations à l'échelle communale a été recueillie auprès de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) (recensement 1999).

#### 2.2.2 Période d'étude

La période d'étude pour le recensement des cas s'étendait sur huit ans, du 1<sup>er</sup> janvier 1998 au 31 décembre 2005.

## 2.3 Choix des localisations cancéreuses et définition de cas

### 2.3.1 Localisations cancéreuses d'intérêt

Les localisations cancéreuses d'intérêt identifiées dans la littérature [3;4] et dont les données étaient facilement disponibles dans les sources d'information consultées regroupent le poumon, les voies urinaires (rein et vessie) et la peau.

Concernant les cancers cutanés, les formes le plus fréquemment associées à l'exposition à l'arsenic dans les études publiées sont les carcinomes baso-cellulaires et malpighiens. Néanmoins, seuls les mélanomes malins évoqués dans certaines études [28;29] pouvaient être correctement identifiés dans les bases de données utilisées et ont été retenus pour l'étude. En effet, l'évolution souvent très favorable des formes histologiques de type carcinomes baso-cellulaires et malpighiens, notamment en raison de l'acte thérapeutique effectué en ambulatoire, explique en partie le manque d'homogénéité et d'exhaustivité dans le recueil de données.

Concernant les cancers des voies urinaires, les localisations au rein, au bassinet, au calice, à l'uretère, à la vessie et à l'urètre ont été retenues.

Les codes de la Classification internationale des maladies (CIM) 10 suivant ont été retenus pour l'ensemble des localisations cancéreuses étudiées :

- cancer cutané : C43, C430, C431, C432, C433, C434, C435, C436, C437, C438, C439 pour le mélanome ;
- cancer des voies urinaires : C64 pour le rein, C65 pour le bassinet, C66 pour l'uretère, C68, C680, C681, C688, C689 pour l'urètre, C67, C670, C671, C672, C673, C674, C675, C676, C677, C678, C679 pour la vessie ;
- cancer broncho-pulmonaire : C34, C340, C341, C342, C343, C348, C349.

### 2.3.2 Définition de cas

Un cas correspondait à toute personne âgée de 15 ans ou plus présentant une tumeur primitive, micro-invasive ou invasive, localisée au niveau du poumon, des voies urinaires, du rein ou de la peau, diagnostiquée entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 décembre 2005, confirmée par l'histo-cytologie ou par l'obtention d'une exonération du ticket modérateur, et domiciliée dans l'Allier, le Puy-de-Dôme ou le Cantal au moment du diagnostic.

Certains critères d'exclusion ont été appliqués :

- les formes *in situ* de cancers n'ont pas été retenues en raison de l'hétérogénéité spatiale de l'offre de soins qui pouvait engendrer un dépistage plus précoce dans certaines zones ;
- les cancers avec extension métastatique dont l'origine ne pouvait être identifiée au moment du diagnostic n'ont pas été inclus ;
- les cancers correspondant à des récives ont été exclus.



## 2.4 Recueil des données sanitaires

### 2.4.1 Description des sources d'information et des fichiers informatiques

#### *Bases de données sources*

Conformément à la définition de cas (« *Toute personne [...] confirmée par l'histo-cytologie ou par l'obtention d'une exonération du ticket modérateur* »), deux sources de données ont été utilisées pour la collecte des cas de cancer : la base des affections longue durée (ALD) des caisses d'Assurance maladie pour les trois principaux régimes (le Régime général - RG, la Mutualité sociale agricole - MSA, le Régime social des indépendants - RSI) et les bases des analyses histo-pathologiques des neuf laboratoires d'anatomo-cytopathologie de la zone d'étude.

Les données issues du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) n'ont pas été retenues pour le recensement des cas incidents de cancer car leur exploitation dans le cadre de notre étude nécessitait un retour systématique au dossier médical. En effet, l'absence de chaînage historique sur les données du PMSI et la procédure d'enregistrement des cas à chaque passage à l'hôpital ne permettaient pas de distinguer les cas prévalents des cas incidents sans un retour au dossier médical. Ce travail de consolidation a été jugé trop lourd au regard d'expériences vécues dans d'autres régions [30]. Les données du PMSI ont été cependant utilisées pour compléter les données manquantes (essentiellement les adresses des patients) des données provenant des laboratoires et de l'Assurance maladie.

#### *Variables collectées*

Les variables démographiques collectées sont communes aux trois sources : nom, nom de jeune fille, prénom, date de naissance, âge, sexe, adresse complète au moment du diagnostic (adresse, nom de la commune, code postal). Les variables médicales sont en revanche spécifiques de chaque source : code CIM10 pour l'Assurance maladie et le PMSI, code de l'Association pour le développement de l'informatique en cytologie et de l'anatomie-pathologie (Adicap) pour les laboratoires d'anatomie pathologique (liste des types histologiques en annexe 1). La date du diagnostic de la maladie est colligée dans les 2 cas.

### 2.4.2 Organisation du recueil des données

#### *Aspects éthiques*

Le comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé a émis un avis favorable et la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) a donné son autorisation pour le traitement des données nominatives des patients de la zone d'étude sur la période 1998-2005 (avis N° OS-1235).

### *Campagne d'information*

Bien qu'il ait été dérogé à l'obligation d'information individuelle au regard des particularités de l'étude, une information générale a du être effectuée sur les lieux de soins.

Des dossiers d'information pour le grand public ont été adressés aux responsables des établissements de santé, des laboratoires d'anatomie pathologie, des caisses d'Assurance maladie et aux cabinets médicaux. Ces dossiers comportaient des lettres accompagnées d'une affiche visant à informer les participants de l'étude. Cette affiche a été posée sur tous les lieux de soins inclus dans l'étude (bureaux des entrées des établissements de soins, dans les salles d'attente...).

Une campagne de presse a également été lancée pour compléter l'information de la population. Elle a consisté à diffuser un communiqué de presse à l'occasion d'un point presse réunissant les médias régionaux en septembre 2006.

### *Mode de collecte des données*

La collecte des données a été réalisée sur site. Les données ont ensuite été transmises avec un mot de passe à l'Institut de veille sanitaire (InVS) selon un protocole de sécurité répondant aux exigences de la Cnil.

## **2.5 Définition de l'exposition**

### ***2.5.1 Période d'exposition***

En référence à d'autres études épidémiologiques portant sur l'association cancer environnement [31], un temps de latence de 10 ans par rapport au milieu de la période de recueil des données (2001) a été choisi pour l'ensemble des cancers. Par conséquent, la période d'exposition à l'arsenic hydrique pour laquelle une association a été recherchée avec les cancers recensés dans cette étude était antérieure à 1991. L'exposition a été reconstituée par extrapolation sur une période allant de 1950 (époque de la généralisation des systèmes collectifs d'adduction en eau potable) à 1991 à partir des données disponibles au moment de l'étude (2005). Les modifications majeures survenues sur les réseaux d'eau et ayant pu modifier les teneurs en arsenic au cours de la période d'exposition ont été prises en compte. Il s'agissait essentiellement de changements des raccordements entre des réseaux d'eau qui ont pu conduire à des phénomènes de dilution.

### 2.5.2 Population exposée

La population exposée était définie comme la population de 15 ans ou plus habitant au moment de l'étude dans une commune des trois départements (Allier, Cantal, Puy-de-Dôme) desservie, avant 1991, par une unité de distribution (UDI<sup>2</sup>) pour laquelle il est possible de rattacher au moins une mesure de concentration en arsenic supérieure à 10 µg.L<sup>-1</sup> (limite de qualité de l'eau de boisson depuis 2003) lors d'une mesure réalisée à une des étapes du système de production d'eau potable (du captage à la distribution). Pour ces UDI, une variable d'exposition a été calculée à partir des mesures de concentrations disponibles. Pour les autres UDI de la zone d'étude, celles pour lesquelles aucun dépassement de la valeur de 10 µg.L<sup>-1</sup> n'a été rapporté, une concentration égale à la moitié de la limite de qualité, c'est-à-dire 5 µg.L<sup>-1</sup>, a été attribuée par défaut.

### 2.5.3 Construction de l'indicateur d'exposition à l'arsenic hydrique

Les campagnes de mesures d'arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine ont été organisées par les services santé environnement des Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass), Agences régionales de santé (ARS) depuis le 1<sup>er</sup> avril 2010, des trois départements de l'étude, en concertation avec la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (Drass) Auvergne, ARS depuis le 1<sup>er</sup> avril 2010, dans le cadre du contrôle sanitaire. Les mesures de concentrations en arsenic utilisées pour l'étude s'étendent de 1991 (date des premières mesures) à 2004. Néanmoins, la majorité des résultats concernent la période 2002-2004.

Les mesures faites au niveau des captages, à la sortie des usines de traitement ou au robinet du consommateur ont été utilisées en fonction de la typologie des systèmes d'adduction en eau potable (figure 4). Par exemple, une mesure faite au niveau du captage d'un système d'adduction en eau potable ne comportant pas de filière de traitement à l'aval peut être considérée comme représentative de la qualité de l'eau arrivant au robinet du consommateur. *A contrario*, dans le cas d'un système d'adduction d'eau plus complexe impliquant des phénomènes de dilution des masses d'eau ou de traitement, seules les mesures en sortie d'usine ou au robinet du consommateur ont été considérées pour le calcul de l'exposition du consommateur.

---

<sup>2</sup> Définition Sise-Eaux de l'UDI : Ensemble de tuyaux connexes de distribution dans lesquels la qualité de l'eau est réputée homogène, faisant partie d'une même unité de gestion et d'exploitation donc géré par un seul exploitant et possédé par un seul et même propriétaire.

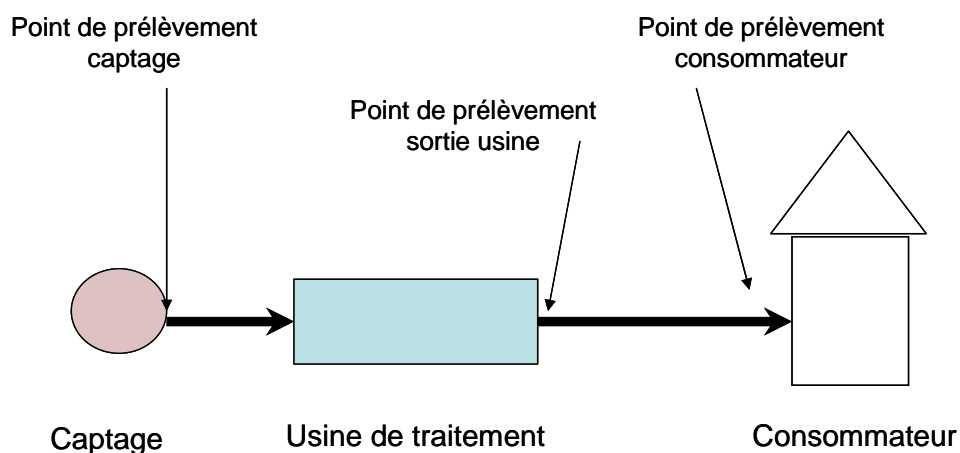


Figure 4 : Positionnement schématique des points de prélèvement sur le système d'adduction en eau potable

Par ailleurs, des informations concernant l'historique des réseaux d'adduction en eau potable ont été fournies par les Ddass. Ces données ont permis de prendre en compte les modifications qui ont pu conduire à un changement de concentrations en arsenic au robinet du consommateur entre la date des mesures (postérieure à 2002 pour la plupart) et la période d'exposition (antérieure à 1991). Ces modifications étaient essentiellement des interconnexions de réseau vers les années 1990 qui ont été réalisées pour palier à des besoins quantitatifs (évolution de la demande en eau). La mise en place de mesures correctives spécifiques de l'arsenic n'étant survenue qu'à partir de 2002.

Une variable d'exposition à l'arsenic hydrique a été définie au niveau écologique (la commune), à partir des données de concentrations en arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine disponibles au moment de l'étude (2005). Pour les communes desservies avant 1991 par une UDI pour laquelle il était possible de rattacher au moins une concentration en arsenic supérieure à  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ , la valeur moyenne des concentrations a été retenue comme variable d'exposition. Pour les communes desservies par plusieurs UDI, la concentration moyenne en arsenic a été calculée en pondérant par l'effectif de population desservie au sein de la commune par chaque UDI.

Des transformations log et racine carré de la variable d'exposition ont été testées lors de l'analyse pour toutes les localisations de cancers.

## 2.6 Choix de l'unité spatiale pour l'analyse

A l'issue d'une étude de faisabilité pour prendre en compte les UDI comme unité de référence pour l'étude écologique (les UDI représentant une unité d'exposition), il s'est avéré que les limites des UDI sous forme de contours géographiques numérisés n'étaient pas disponibles pour deux départements sur trois et qu'elles n'étaient pas représentatives de la période d'exposition choisie (avant 1991) pour le seul département présentant

des données numérisées. Compte tenu des moyens nécessaires pour mettre en œuvre une approche de terrain basée sur la mesure exacte des coordonnées géographiques des contours des UDI représentatifs des années antérieures à 1991, la commune, unité géographique de localisation des cas de cancer, a été choisie comme unité spatiale de référence pour l'étude. Les limites communales utilisées proviennent de la base de données géographiques Bd Carto® de l'Institut géographique national (IGN).

## 2.7 Facteurs de confusion

Les principaux facteurs de confusion à prendre en compte lors de l'analyse statistique peuvent se rapporter :

- à la population étudiée. Certaines caractéristiques de la population sont connues comme pouvant influencer l'état de santé des personnes ou leur prise en charge par le système de soin (niveau socio-économique, habitat urbain/rural, densité de population, organisation territoriale de l'accès aux soins, etc.) ;
- à la mesure de l'exposition. En dehors de l'arsenic, plusieurs polluants présents dans l'eau ou l'environnement, peuvent être associés à l'apparition des cancers retenus dans notre étude.

### 2.7.1 Données socio-démographiques

#### *Densité de population*

La population d'étude a été décrite à l'aide de la densité de population (nombre d'habitants au km<sup>2</sup> ; source : Insee) qui peut présenter une association positive avec l'incidence ou la mortalité de certains cancers [32;33].

#### *Milieu urbain/rural*

Le caractère urbain/rural d'une population a été associé à l'incidence de certains cancers, et ceci au-delà du simple aspect de densité démographique [34].

Chaque commune a été caractérisée selon l'appartenance à l'une des catégories d'un indicateur fourni par l'Insee (zonage en aires urbaines - ZAU) construit à partir de données de population, de données sur les services, sur les flux domicile-travail et les aires de recrutement des travailleurs autour de communes caractérisées comme pôles urbains. Cet indicateur se décline suivant l'Insee en quatre modalités :

- pôle urbain ;
- commune périurbaine monopolarisée ;
- commune multipolarisée ;
- espace à dominante rurale.

Le pôle urbain est une unité urbaine offrant au moins 5 000 emplois et qui n'est pas située dans la couronne périurbaine d'un autre pôle urbain. La couronne périurbaine (communes monopolisées) recouvre l'ensemble des communes de l'aire urbaine à l'exclusion de son pôle urbain. Les communes multipolarisées se situent hors des aires urbaines (pôle urbain et couronne périurbaine). 40 % de la population résidente dans ces communes multipolarisées ont un emploi dans plusieurs aires urbaines avec lesquelles elles forment un ensemble d'un seul tenant. L'espace à dominante rurale comprend à la fois des petites unités urbaines et des communes rurales. L'indicateur urbain/rural de l'étude reprend cette classification (détail en annexe 2).

### *Niveau socio-économique*

Les caractéristiques socio-économiques de chaque commune ont été résumées par un indice de défaveur sociale, l'indice de Townsend [35], construit à partir de quatre variables du recensement Insee 1999 :

- la proportion de chômeurs dans la population active (proportion d'actifs de 15-64 ans au chômage) ;
- la proportion de résidences principales occupées par plus d'une personne par pièce ;
- la proportion de résidences principales dont le ménage occupant n'est pas propriétaire ;
- la proportion de ménages sans voiture.

Cet indice a été utilisé dans l'analyse. Les valeurs élevées indiquent une situation socio-économique défavorisée et les valeurs basses une situation plutôt favorisée.

## **2.7.2 Les territoires de santé**

Les territoires de santé correspondent à un découpage géographique résultant des analyses de flux hospitaliers et du comportement plus général de la population dans l'utilisation de l'offre de soin. Le schéma régional d'organisation sanitaire (SROS) 2006 a remplacé les secteurs sanitaires par neuf territoires de santé. Ces territoires de santé sont introduits dans les modèles comme proxy de facteurs de confusion potentiels.

## **2.7.3 Autres sources d'exposition environnementales**

Plusieurs sources d'exposition environnementale susceptibles de modifier la relation arsenic hydrique-cancers s'ajoutent à l'indicateur d'exposition étudié (arsenic hydrique).

### *Les industries*

Un indicateur de la pollution industrielle a été construit à partir d'un recensement des sites industriels. A l'instar d'études portant sur l'association entre les incinérateurs d'ordures ménagères et les cancers [31;36], les sites industriels retenus étaient des installations utilisant au moins une des substances cancérigènes pour l'homme (appartenant au groupe 1 dans la classification du Circ) (annexe 3 : codes APE). Le recensement a été effectué à

partir des bases de données du Bureau de recherche géologique et minière (BRGM) (Basias) et du ministère chargé de l'Environnement et du Développement durable (MEDD) (Gestion informatique des données et des installations classées - Gidic). Seules les industries dont l'activité avait démarré avant 1991 ont été retenues [37]. Pour chaque commune, les années de fonctionnement des industries sur la période (1951 : borne inférieure choisi arbitrairement – 1991) ont été cumulées, chaque établissement comptant pour une unité quelle que soient le niveau d'activité et les flux en substances cancérigènes (données non disponibles).

#### *La viticulture*

La viticulture a été retenue en raison de l'utilisation jadis de pesticides à base d'arsenic. Les surfaces viticoles identifiées comme telles dans la base de données d'occupation du sol Corine Land Cover (CLC) 2000 ont été calculées.

#### **2.7.4 Consommation de tabac**

Le tabac est une source d'exposition à l'arsenic [38;39]. Il est aussi réputé modifier la relation entre l'exposition chronique à l'arsenic et la survenue de cancer du poumon [24]. Par ailleurs, la variabilité de l'exposition inter individuelle au tabac est très forte. Néanmoins, cette variable n'a pu être prise en compte dans le cadre de notre étude écologique en l'absence de données disponibles à l'échelle communale (les services des douanes et les distributeurs disposent de données à l'échelle des points de ventes mais ces informations n'ont pas pu être obtenues). Seul l'effet indirect de la consommation de tabac a été testé dans l'analyse de sensibilité en utilisant le rapport standardisé de mortalité par maladies chroniques respiratoires comme proxy de l'exposition cumulée au tabac [40].

## **2.8 Traitements géographiques**

L'exposition est analysée au niveau de l'unité géographique qui est la commune. Comme l'étude requiert l'analyse d'informations qui *a priori* ne sont pas toujours disponibles à l'échelle de la commune, la mise en œuvre d'un SIG est indispensable pour effectuer une réattribution des informations à cet échelon. Par ailleurs, l'utilisation du système d'information géographique (SIG) permet :

- de construire une couche d'information « niveau d'exposition hydrique » comprenant une valeur d'exposition par commune ;
- de localiser les patients répondant à la définition de cas afin de leur attribuer un niveau d'exposition à l'arsenic hydrique, par une procédure de géocodage, et connaître le nombre de cas par commune ;
- d'intégrer certains facteurs de confusion et de les quantifier toujours à l'échelle de la commune.

### ***2.8.1 Constitution d'une couche « niveau d'exposition à l'arsenic hydrique »***

Conformément à la définition de l'exposition à l'arsenic hydrique, les communes dont la valeur maximum des concentrations mesurées a dépassé  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ , sont considérées comme « exposées ». Dans le SIG, les concentrations en arsenic à l'échelle de la commune sont représentées par jointure des valeurs par commune avec la couche géographique des limites administratives des communes.

### ***2.8.2 Localisation des patients atteints de cancers***

Les trois sources de données sanitaires utilisées pour notre étude (laboratoires d'anatomie-pathologique, caisses d'Assurance maladie, PMSI) contiennent une information sur l'adresse du patient (code postal et nom de la commune de résidence). Les cas ont ainsi été représentés géographiquement au centroïde de la commune dans le SIG.

La « couche d'information géographique » créée dans le SIG contient finalement l'ensemble des cas retenus pour quatre localisations de cancer : mélanome, cancer du poumon, cancer du rein, cancer des voies urinaires. Une couche a ensuite été créée par localisation, puis par sexe. Ont ainsi été créés les fichiers nécessaires à l'analyse statistique contenant le code commune de l'Insee, le nom de la commune et le nombre de cancers par commune.

### ***2.8.3 Intégration des facteurs de confusion***

Certains facteurs de confusion sont disponibles directement à l'échelle de la commune, c'est le cas par exemple des données socio-économiques, d'autres ne le sont pas. Pour ces derniers, un traitement sous SIG est nécessaire afin de ramener l'information à l'échelle de la commune [41]. C'est le cas des sources d'exposition susceptibles de générer une confusion dans la relation entre l'arsenic hydrique et les cancers. Il s'agit des industries émettrices de substances carcinogènes, de l'agriculture et plus spécifiquement de la viticulture en raison de l'utilisation jadis de pesticides à base d'arsenic. On obtient ainsi, à la maille de la commune, un indicateur de pollution industrielle et un indicateur d'activité viticole qui seront introduits comme facteurs de confusion dans le modèle statistique.

Un indicateur prenant en compte le découpage des territoires de santé de la région a également été attribué à chaque commune.



Tableau 2 : Bilan des informations constitutives du SIG

Thème	Couche d'information géographique	Source/fournisseur de la donnée	Date de recueil	Échelon géographique auquel est fournie l'information	Indicateur utilisé	Type de variable	Modalité de la variable
Données d'exposition	Estimation de l'exposition à l'arsenic hydrique d'origine naturelle	Ddass/Drass (ARS depuis le 1 <sup>er</sup> avril 2010)	1992-2004	Unité de distribution	Logarithme des concentrations moyennes	Variable d'exposition	Quantitative
	Industries	Basias (BRGM), Gidic (MEDD)	1951-1991	Données ponctuelles	Cumul des années d'activité industrielles sur la période	Facteur de confusion	Quantitative
	Viticulture	CORINE LandCover 2000	2000	Plus petite unité représentée 25 ha	Pourcentage de chaque commune en viticulture	Facteur de confusion	Quantitative
Données sanitaires	Cas de cancer du poumon, cancer des voies urinaires, cancer des reins, mélanomes	Laboratoire d'anatomie-pathologie, caisses d'Assurance maladie, PMSI	1998-2005	Commune de résidence (code Insee)	Nombre de cas	Variable à expliquer	Quantitative
Données administratives	Contours régionaux	IGN-BD Carto	1999	Région	-	-	-
	Contours départementaux	IGN-BD Carto	1999	Département	-	-	-
	Contours communaux	IGN-BD Carto	1999	Commune	-	-	-
Territoires de santé	Contours des territoires de santé	ARH-Drass (SROS) / ARS depuis le 1 <sup>er</sup> avril 2010	2006	Territoire de santé	De 1 à 9 en fonction du territoire de santé	Proxy de facteurs de confusion	Qualitative
Données socio-démographiques	Densité de population	Insee (RGP)	1999	Commune	Nombre d'habitant par km <sup>2</sup>	Facteur de confusion	Quantitative
	Zonage en aires urbaines	Insee (RGP)	1999	Commune	Indicateur urbain/rural	Facteur de confusion	Semi-quantitative
	Défaveur sociale (Townsend)	Insee (RGP)	1999	Commune	Indice de Townsend	Facteur de confusion	Quantitative

## 2.9 Analyse statistique

### 2.9.1 Taux de référence

Les taux d'incidence des cancers pris en référence dans notre étude ont été calculés à partir des données issues de 10 registres. Les estimations Insee de la population par département pour les années de 1998 à 2005 ont été utilisées pour le dénominateur.

### 2.9.2 Variables à expliquer

Nombre de cas de cancers observés par commune.

### 2.9.3 Variables introduites dans les modèles

- Nombre de cas attendus de cancers par commune estimé à partir des taux de référence par âge et par sexe sur la base des données issues de 10 registres des cancers et de la population des unités spatiales.
- Les territoires de santé : Clermont-Ferrand est le territoire de référence.
- Indicateur d'exposition à l'arsenic hydrique : concentrations à l'échelle de la commune.
- Densité de population, à l'échelle de la commune (nombre d'habitants par km<sup>2</sup>).
- Niveau socio-économique, à l'échelle de la commune.
- Indicateur rural/urbain, disponible à l'échelle de la commune (quatre classes ; détail en section « Données démographiques »).
- Exposition aux autres industries polluantes avant 1991, à l'échelle de la commune (nombre d'usines x années de fonctionnement avant 1991).
- Surface viticole de la commune (%).
- Rapports standardisés de mortalité par maladies chroniques respiratoires (analyse de sensibilité uniquement).
- Aléa radon (analyse de sensibilité uniquement).

### 2.9.4 Modèles statistiques

L'association entre le risque de cancer et l'exposition à l'arsenic hydrique a été estimée par un modèle de régression de Poisson. Des modèles additifs généralisés (GAM) ont été utilisés. Ces modèles permettent de prendre en compte des effets non linéaires des covariables (indicateur d'exposition et facteurs de confusion) à l'aide de fonctions splines pénalisées (thin plate regression splines) [42;43]. L'analyse se base sur une régression de Poisson ce qui suppose *a priori* que le paramètre de dispersion est égale à 1. Si le paramètre est supérieur à 1, cela signifie qu'il existe une surdispersion résiduelle et donc persistance d'une variation extra-poissonnienne qu'il faut alors expliquer ou modéliser. Dans ce cas, la surdispersion résiduelle a été prise en compte en adoptant un modèle de régression de Poisson surdispersé de variance supérieure à la moyenne. Pour comparaison avec le modèle précédent, un modèle bayésien hiérarchique a été aussi utilisé

[27;44;45]. Le modèle somme proposé par Besag, York et Mollié [46] a été utilisé en particulier. Ce modèle sépare la variation extra-poissonnienne en deux composantes. La première composante prend en compte la surdispersion non structurée spatialement, appelée l'hétérogénéité. La deuxième composante prend en compte la surdispersion structurée spatialement. Cette dernière composante spatiale suppose que les unités spatiales proches géographiquement tendent à avoir des risques relatifs similaires. Le modèle gaussien autorégressif conditionnel, modèle CAR intrinsèque [46], a été utilisé en tant que distribution *a priori* de la composante spatiale.

La statistique Deviance Information Criterion [47] a été utilisée pour comparer le modèle avec la seule composante d'hétérogénéité (régression de Poisson) et le modèle avec les deux composantes d'hétérogénéité et spatiale (modèle bayésien hiérarchique).

Ces modèles ont été estimés en utilisant la procédure GAM implémentée dans le package *mgcv* du logiciel R (<http://cran.r-project.org/>) et le logiciel WinBUGS [48].

### 2.9.5 Stratégie d'analyse

Pour toutes les localisations de cancer, le modèle initial qui a été utilisé est un modèle GAM avec toutes les variables explicatives (modèle principal). Ces variables ont été modélisées à l'aide de fonctions splines pénalisées. A partir du modèle initial, la sélection des variables à garder dans le modèle s'est faite à l'aide du critère d'Akaike (Akaike). Les effets partiels et l'analyse des résidus ont été utilisés pour « contrôler » les ajustements. L'effet partiel de chaque variable sur la variable sanitaire a pu être mis en évidence de façon graphique. Le graphe des résidus a permis de vérifier qu'il ne persistait pas, après modélisation, une structure particulière.

La surdispersion résiduelle a été prise en compte en adoptant un modèle de régression de Poisson surdispersé et pour comparaison un modèle bayésien hiérarchique a également été estimé.

L'influence de chaque commune sur les résultats a été testée à l'aide de la distance de Cook.

Le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

### 2.9.6 Analyses de sensibilité

L'analyse de sensibilité a porté successivement sur l'exposition à l'arsenic hydrique, la qualité des données sanitaires, l'effet de l'exposition cumulée au tabac et l'exposition au radon.

Concernant l'analyse de sensibilité liée à l'exposition à l'arsenic hydrique, le modèle a été utilisé en retirant les valeurs extrêmes de l'indicateur d'exposition (exclusion des communes exposées aux valeurs les plus élevées de l'indicateur d'exposition, au delà du P90) et en retirant les communes desservies par plusieurs UDI afin de tester l'effet de l'adéquation UDI/communes.

Concernant la qualité des données, le modèle a été utilisé uniquement avec les données provenant des

laboratoires réputées plus exhaustives comparées aux données de l'Assurance maladie en raison des biais potentiels liés aux demandes de prises en charge d'une ALD ; et sans les données du Cantal qui présentent une qualité inhomogène avec celle des deux autres départements.

Concernant l'effet de l'exposition au tabac, les rapports standardisés de mortalité par maladies chroniques respiratoires ont été utilisés comme proxy de l'exposition cumulée au tabac [40] : pour chaque sexe et par commune pour la période 1998-2005. Cette variable a été utilisée pour le cancer du poumon et le cancer des voies urinaires.

Concernant l'exposition au radon, connu comme étant un facteur de risque du cancer du poumon, l'aléa radon correspondant à un score de probabilité d'émission de radon construit au niveau communal à partir de données géologiques : teneurs moyennes en uranium des formations géologiques, indices d'uranium, failles et permis d'exploration minière (source : BRGM 2007) a été utilisé [50]. Cet indicateur représente un proxy de l'exposition passée au radon dans l'habitation.

## 3 Résultats

### 3.1 Description des données sanitaires

#### 3.1.1 Représentation des sources de données

- Caisses d'Assurance maladie

Trois régimes de l'Assurance maladie ont participé au recueil des données : le RG, la MSA, et le RSI. Ces régimes couvrent respectivement sur l'ensemble des trois départements de l'étude 66 %, 9 % et 6 % (tableau 3). Au total le recrutement est effectué en théorie sur 78 % à 81 % de la population en fonction du département.

Tableau 3 : Répartition de la population protégée en Auvergne selon le régime et le département (situation 2008).

	Allier	Cantal	Puy-de-Dôme	3 départements
RG	66 %	51 %	70 %	66 %
MSA	9 %	19 %	6 %	9 %
RSI	6 %	8 %	5 %	6 %
3 régimes	81 %	78 %	81 %	80 %

- Laboratoires d'anatomie pathologie

Les neuf laboratoires de la zone d'étude ont participé au recueil (tableau 4). Un laboratoire se situait dans le Cantal, deux dans l'Allier, et sept dans le Puy-de-Dôme dont deux localisés au Center hospitalier universitaire (CHU) de Clermont-Ferrand et un au Centre de lutte contre le cancer Jean Perrin. La majorité des laboratoires étaient des laboratoires privés.

- Etablissements de santé

Dix-sept établissements de santé publics ou privés sur les 24 de la zone d'étude ont participé (taux de participation de 71 %). Parmi les sept établissements non participants, trois ont refusé et quatre étaient dans l'impossibilité de faire le recueil car ils avaient soit changé de système d'information hospitalier, soit n'avaient pas suffisamment de personnel ou de temps pour effectuer l'extraction demandée. Un établissement était fermé depuis fin 2005 et n'avait plus de service d'information médicale. Parmi les non-participants, deux cliniques (situées dans l'Allier et le Cantal) avaient une activité oncologique non négligeable.

Tableau 4 : Laboratoires, caisses d'Assurance maladie et établissements participants.

Département	Laboratoires (9)	Assurance maladie (% population couverte)	Etablissements de santé (données PMSI)	
			Participants (17)	Non-participants (7)
Allier	SIPATH Vichy Montluçon	RG (66 %), MSA (9 %), RSI (6 %)	Centre hospitalier (CH) de Moulins, CH Montluçon, CH Vichy, Saint- Odilon (Moulins), la Pergola (Vichy),	Saint-François Saint- Antoine (Désertines) <sup>1</sup>
Cantal	Aurillac	RG (51 %), MSA (19 %), RSI (8 %)	CH Saint-Flour, CH Aurillac, Haut Cantal (Riom-ès-Montagne)	CH Mauriac <sup>1</sup> , CMC Tronquières (Aurillac) <sup>2</sup> ,
Puy-de- Dôme	CHU Clermont- Ferrand (2), SIPATH Clermont (2), Centre régional de lutte contre le cancer (CRLCC) Clermont, Brandt	RG (70 %), MSA (10 %), RSI (5 %)	CHU Clermont, CH Riom, CH Issoire, CH thiers, CRLCC J. Perrin, Pôle de santé publique, La Châtaigneraie (Beaumont), Les Chandlots (Clermont), la Plaine (Clermont)	CH Ambert <sup>1</sup> , A.Coquelet-les Cézeaux <sup>2</sup> , les Sorbiers <sup>3</sup> , Saint- Antoine <sup>4</sup>

<sup>1</sup> refus ; <sup>2</sup> impossibilité de recueil (problèmes informatiques) ; <sup>3</sup> impossibilité de recueil (moyens humains insuffisants et peu d'activité oncologique) ; <sup>4</sup> impossibilité de recueil (clinique fermée depuis novembre 2005).

### **3.1.2 Recherche de doublons**

La recherche des doublons a été réalisée selon différentes combinaisons des variables nom, prénom, date de naissance, adresse, maladie. Cette recherche a permis de révéler que 32 % des cas étaient des doublons. L'algorithme soundex qui traduit les noms en code phonétique a permis de détecter 2,8 % de doublons supplémentaires (même cas orthographié différemment).

Pour un même individu, seul l'enregistrement correspondant à la première date de diagnostic pour chaque localisation de cancer a été conservé (l'individu pouvant avoir une ou plusieurs localisations de cancer).

### **3.1.3 Traitement des données manquantes**

Les données manquantes portant sur les variables suivantes : commune de résidence, date de naissance, sexe ; ont été récupérées soit dans les doublons, soit en retournant au niveau du laboratoire source (tableau 5).

Les cas n'ayant ni code postal, ni nom de commune sont impossibles à localiser et ont été exclus de l'analyse (n=416 cas soit 4,3 % de la base dédoublonnée). Il s'agissait, pour 76 % des cas, de cancers broncho-pulmonaires. Pour les cas n'ayant que le code postal de renseigné, le nom de la commune la plus peuplée parmi les communes ayant le même code postal a été attribué par l'intermédiaire du SIG (n=43, soit 0,4 %).

Par ailleurs les cas pour lesquels la commune renseignée était celle d'un hôpital ou d'une maison de retraite ont été retirés car l'exposition passée de ces personnes était impossible à reconstituer (n=261, soit 2,7 %). La répartition entre les différentes localisations cancéreuses parmi ces 261 cas est identique à la répartition des différentes localisations cancéreuses de l'ensemble des cas. Cinq autres cas, pour lesquels la commune renseignée se situe en dehors des trois départements de l'étude, ont été exclus.

Lorsque la date de naissance était différente entre les doublons issus de l'Assurance maladie et des laboratoires, toutes variables étant identiques par ailleurs, il a été décidé de conserver la date de naissance enregistrée au niveau de l'Assurance maladie.

Tableau 5 : Bilan du traitement des données manquantes

Variable	Règles de correction
Nom de la commune de résidence	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche à partir du code postal quand celui-ci correspond à une seule commune.</li> <li>- Recherche automatique des manquants dans les doublons des bases PMSI puis dans les doublons des bases des laboratoires d'anatomo-cytopathologie et Assurance maladie.</li> <li>- Remontée à la source pour les manquants restants.</li> <li>- Recherche dans les pages jaunes.</li> </ul>
Date de naissance	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche automatique des manquants dans les doublons des bases PMSI puis dans les doublons des bases des laboratoires d'anatomo-cytopathologie et Assurance maladie.</li> <li>- Remontée à la source pour les manquants restants.</li> </ul>
Sexe	Les sexes ont été récupérés à partir du prénom. Lorsqu'il y avait un prénom mixte, la récupération de ces données manquantes a été faite par retour auprès des laboratoires.

### 3.2 Analyse descriptive

#### 3.2.1 Population

Le nombre de communes dans les trois départements étudiés est 1 050 : 320 (30 %) dans l'Allier, 260 (25 %) dans le Cantal et 470 (45 %) dans le Puy-de-Dôme. Les effectifs de population dans les trois départements sont présentés dans les tableaux 6 et 7.

Tableau 6 : Population au recensement de 1999 (source : Insee)

	Femmes (%)	Hommes (%)	Total (%)
Allier	179 061 (32)	165 554 (31)	344 615 (31)
Cantal	76 532 (13)	74 240 (14)	150 772 (14)
Puy-de-Dôme	311 409 (55)	292 813 (55)	604 222 (55)
<b>Total</b>	<b>567 002</b>	<b>532 607</b>	<b>1 099 609</b>

Tableau 7 : Population de 15 ans ou plus au recensement de 1999 (source : Insee)

	Femmes (%)	Hommes (%)	Total (%)
Allier	154 384 (32)	139 681 (31)	294 065 (31)
Cantal	66 288 (14)	63 440 (14)	129 728 (14)
Puy-de-Dôme	265 973 (54)	245 099 (55)	511 072 (55)
<b>Total</b>	<b>486 645</b>	<b>448 220</b>	<b>934 865</b>

### 3.2.2 Taux de référence

Les taux d'incidence de référence par sexe et classe d'âge pour chaque localisation de cancer étudiée montrent une prédominance des cancers chez l'homme à l'exception du mélanome avant 60 ans qui prédomine chez la femme (tableau 8).

Tableau 8 : Taux d'incidence de référence par sexe et classe d'âge pour chaque localisation de cancer étudiée calculés à partir des données issues de 10 registres (taux pour 100 000 personnes années)

Classes d'âge	Cancer du poumon		Mélanome de la peau		Cancer du rein		Cancers des voies urinaires	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
15-19	0,2	0,2	1,1	1,2	0,2	0,2	0,0	0,0
20-24	0,4	0,3	4,1	2,3	0,3	0,3	0,0	0,1
25-29	0,6	0,8	7,0	4,0	0,6	0,5	0,1	0,1
30-34	1,3	1,1	9,8	6,3	1,4	1,4	0,3	0,3
35-39	4,2	6,9	12,9	6,9	1,8	3,1	0,2	1,0
40-44	12,9	24,8	15,9	10,4	3,2	7,1	0,8	3,0
45-49	20,1	61,7	16,0	11,7	5,7	13,6	1,7	8,5
50-54	24,1	115,2	19,1	14,7	7,5	22,4	3,1	19,2
55-59	31,6	162,8	23,0	18,2	13,2	35,4	4,7	38,8
60-64	36,0	227,4	23,2	23,5	18,2	43,4	9,2	58,9
65-69	42,6	279,9	22,9	28,3	25,0	55,3	13,3	93,2
70-74	47,0	333,7	26,1	32,7	26,7	64,6	20,4	132,2
75-79	53,4	344,8	28,6	34,2	30,8	77,3	29,7	170,4
80-84	46,5	308,5	28,8	39,7	31,3	65,2	40,3	206,6
85+	29,4	209,0	32,7	44,1	17,0	48,0	46,7	236,6

### 3.2.3 Cas de cancer observés et attendus

Le nombre de cas de cancers observés dans l'étude s'élève à 8 932 cas sur les trois départements et pour les quatre localisations étudiées. Les femmes représentent 27 % des cas et les hommes 73 %. Des proportions similaires sont obtenues avec les cas attendus (26 % pour les femmes, 74 % pour les hommes). Les cas féminins sont en revanche plus nombreux pour les mélanomes de la peau que les cas masculins. Le département du Cantal se distingue des deux autres avec un nombre de cas observés inférieur au nombre de cas attendus (obs/att = 80 %), alors que c'est l'inverse dans l'Allier et le Puy-de-Dôme (obs/att = 107 %).



Tableau 9 : Cas de cancer observés et attendus entre 1998-2005 dans les départements de l'Allier, du Cantal et du Puy-de-Dôme chez la femme et l'homme de plus de 14 ans. *Les cas attendus sont estimés à partir des taux de référence observés dans 10 registres de cancers*

	Cas observés			Cas attendus		
	Femmes	Hommes	Total	Femmes	Hommes	Total
<i>Cancer du poumon</i>						
Allier	250	1 051	1 301	282	1 281	1 563
Cantal	99	355	454	120	580	700
Puy-de-Dôme	468	1 708	2 176	422	1 888	2 310
<b>3 départements</b>	<b>817</b>	<b>3 114</b>	<b>3 931</b>	<b>824</b>	<b>3 746</b>	<b>4 573</b>
<i>Mélanome de la peau</i>						
Allier	236	164	400	220	172	392
Cantal	82	41	123	94	78	172
Puy-de-Dôme	327	284	611	345	265	610
<b>3 départements</b>	<b>645</b>	<b>489</b>	<b>1 134</b>	<b>659</b>	<b>515</b>	<b>1 174</b>
<i>Cancer du rein</i>						
Allier	177	354	531	143	268	411
Cantal	48	125	173	61	121	182
Puy-de-Dôme	238	436	674	207	397	604
<b>3 départements</b>	<b>463</b>	<b>915</b>	<b>1 378</b>	<b>411</b>	<b>786</b>	<b>1 197</b>
<i>Cancers des voies urinaires</i>						
Allier	174	776	950	123	488	611
Cantal	51	268	319	52	220	272
Puy-de-Dôme	238	982	1 220	165	668	833
<b>3 départements</b>	<b>463</b>	<b>2 026</b>	<b>2 489</b>	<b>340</b>	<b>1 376</b>	<b>1 716</b>

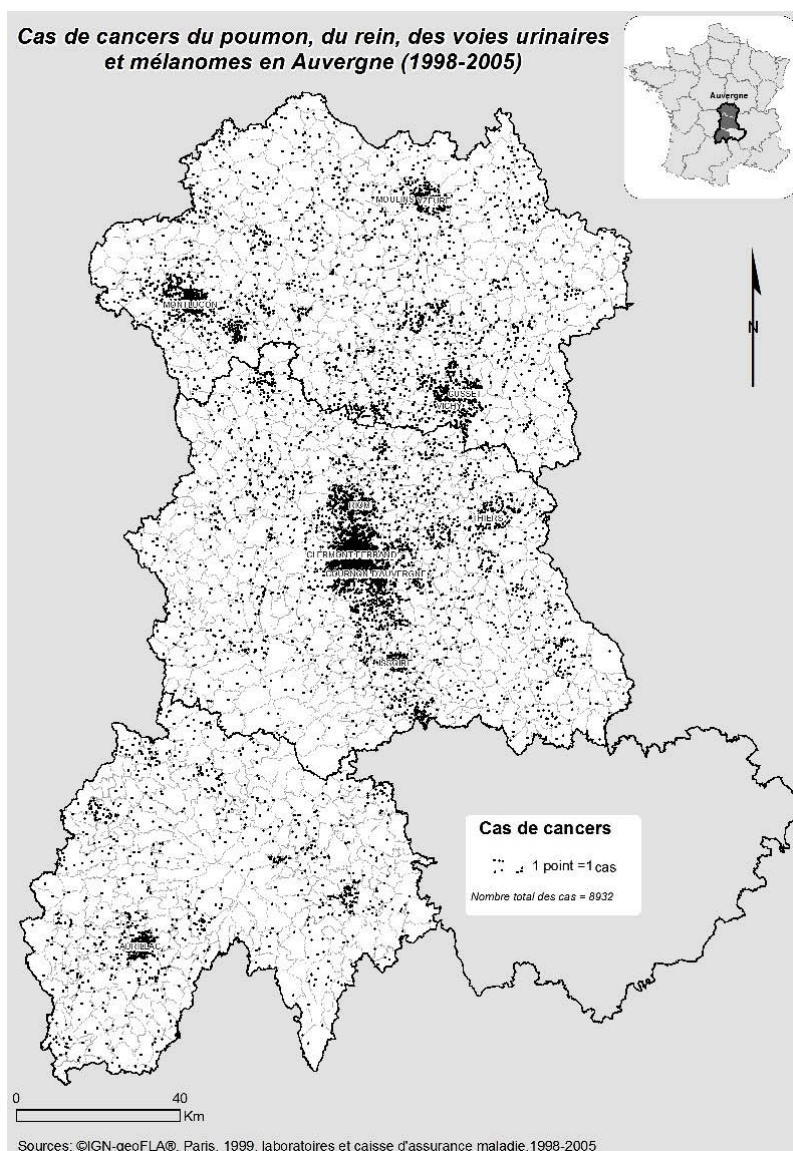


Figure 5 : Cas observés entre 1998 et 2005 (cancer du poumon, cancer du rein, cancer des voies urinaires, mélanomes cutanés) – femmes, hommes de 15 ans ou plus.

### 3.2.4 Exposition à l'arsenic hydrique

Le tableau 10 et la figure 6 présentent la distribution de l'exposition moyenne à l'arsenic, estimée par commune. Des 1 050 communes étudiées 257, soit 24 %, sont considérées comme exposées à l'arsenic hydrique (figure 7).

Tableau 10 : Exposition à l'arsenic ( $\mu\text{g.L}^{-1}$ ) - communes exposées. Allier : 107 communes exposées sur 320 (33 %), Cantal : 13 sur 260 (5 %) et Puy-de-Dôme : 137 sur 470 (29 %) (Source : Sise-Eaux, Ddass, Drass, Ministère chargé de la santé ; calculs InVS).

	Nombre de communes (%)	Moyenne (ET)	Min	P25	Médiane	P75	Max	P90 - P5
Allier	107 (33)	12,6 (12,1)	6,5	7,2	7,2	19,8	120,0	13,3
Cantal	13 (5)	19,9 (10,5)	5,6	10,9	27,3	27,3	34,2	24,5
Puy-de-Dôme	137 (29)	17,6 (13,5)	5,1	12,4	17,6	17,6	140,0	24,4
<b>3 départements</b>	<b>257 (24)</b>	<b>15,7 (13,0)</b>	<b>5,1</b>	<b>7,2</b>	<b>15,0</b>	<b>19,8</b>	<b>140,0</b>	<b>19,0</b>

Tableau 11 : Population de plus de 14 ans exposée. Allier : 25 % de la population de plus de 14 ans de l'Allier est supposée exposée, Cantal : 3 % de la population du Cantal est supposée exposée et Puy-de-Dôme : 21 % de la population est supposée exposée

	Population exposée (%)
Allier	72 456 (25)
Cantal	3 373 (3)
Puy-de-Dôme	108 577 (21)
<b>3 départements</b>	<b>184 406 (20)</b>

La distribution de la variable d'exposition à l'arsenic hydrique est asymétrique et le choix de modéliser une relation linéaire entre pathologie et teneurs en arsenic donne un poids important aux valeurs extrêmes. Nous avons considéré les transformations log et racine carrée. Ces transformations permettent de mieux étaler les petites valeurs. Nous avons regardé les formes des relations entre le nombre de cas de cancer et les transformations log et racine carrée de la variable exposition à l'arsenic hydrique. Les graphiques montraient une bonne linéarisation pour le log.

L'indicateur d'exposition finalement retenu pour l'analyse de toutes les localisations de cancer est le log de la variable exposition à l'arsenic hydrique (concentration moyenne en arsenic).

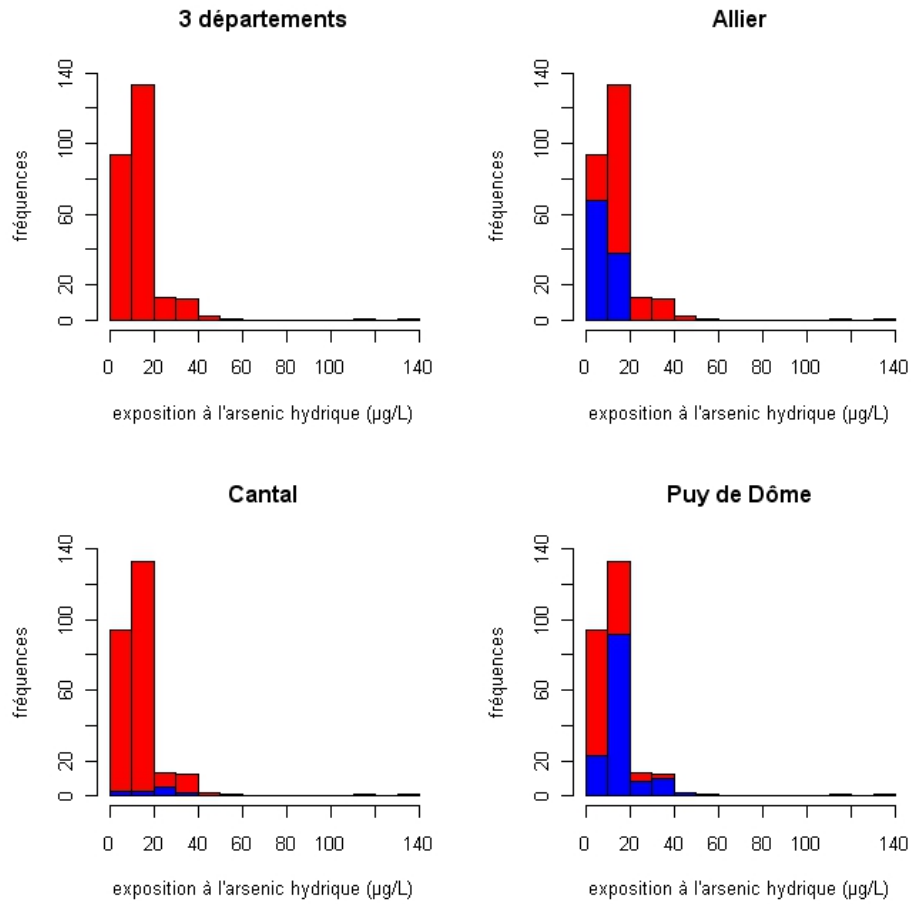


Figure 6 : Histogramme de la variable exposition à l'arsenic hydrique- communes exposées (Source : Sise-Eaux, Ddass, Drass, ministère chargé de la Santé ; calculs InVS). Les barres rouges représentent l'ensemble des trois départements, les barres bleues représentent chaque département.

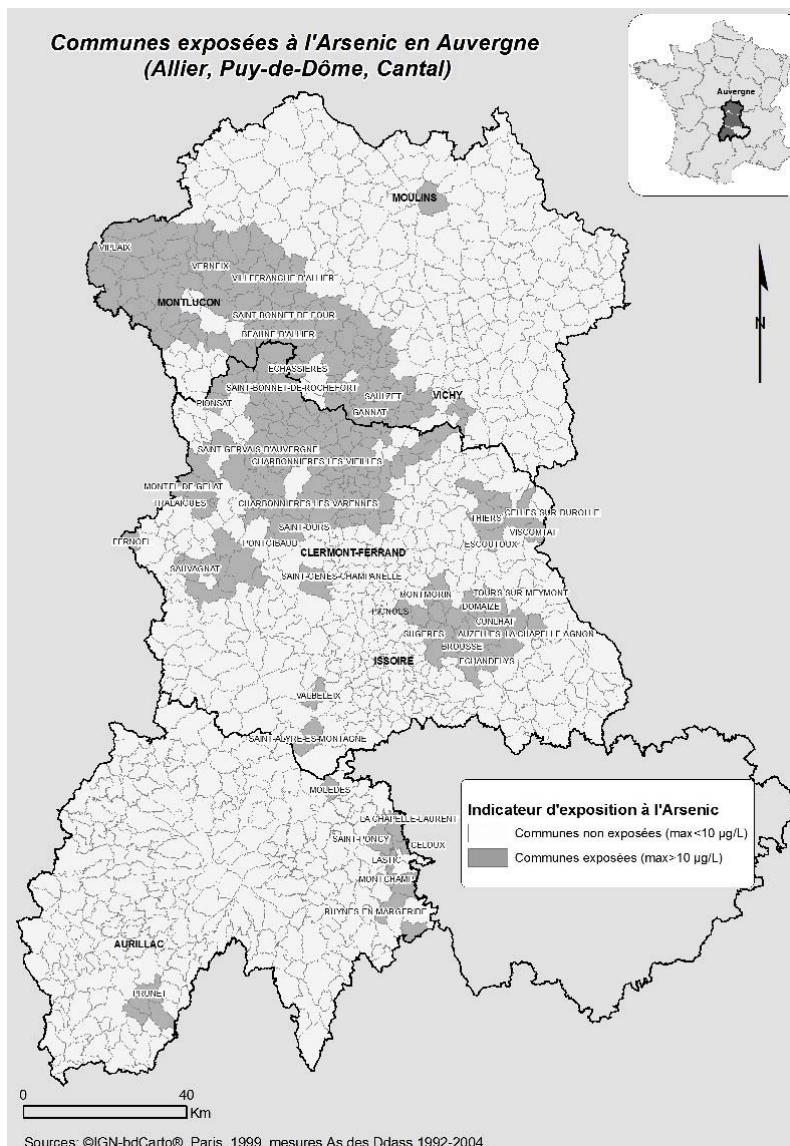


Figure 7 : Localisation des communes potentiellement exposées pour la période antérieure à 1991 (Source : Sise-Eaux, Ddass, Drass, ministère chargé de la Santé ; calculs InVS)

### 3.2.5 Facteurs de confusion

#### Densité de population

La plus grande partie de la zone d'étude est caractérisée par une faible densité de population (entre 2 et 50 habitants par km<sup>2</sup>) (figure 8). Le département de l'Allier au nord comporte trois agglomérations de plus forte densité (Moulins, Montluçon, Vichy), celui du Puy-de-Dôme au milieu concentre la population dans l'agglomération de Clermont-Ferrand, celui du Cantal au sud présente une plus forte zone de densité autour d'Aurillac.

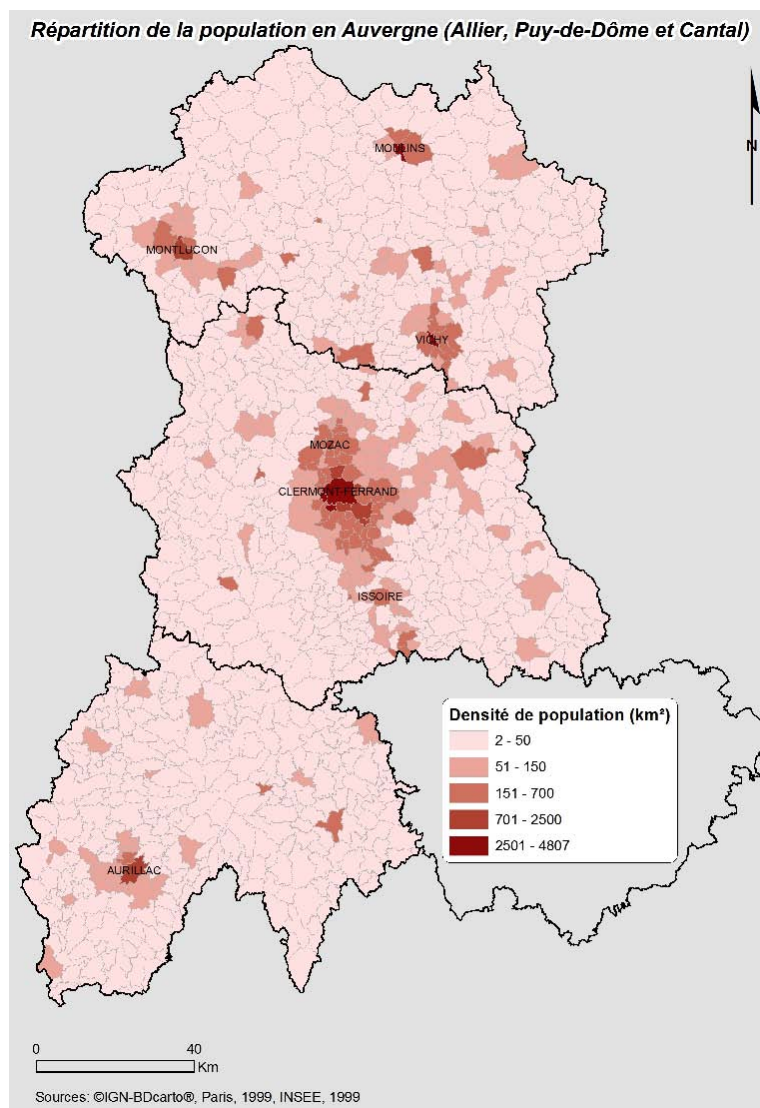


Figure 8 : Carte de densité de la population par commune (Source Insee, 1999).

### *Milieu urbain/rural*

Pour les trois départements de l'étude : 680 communes sont à dominante rurale et 51 sont des communes multipolarisées, 275 sont des communes monopolarisées et 44 sont des pôles urbains (tableau 7).

Tableau 12 : Nombre de communes (et population) par niveau rural/urbain. Communes classées en espace à dominante rurale, communes multipolarisées, communes monopolarisée, pôle urbain (Source Insee, 1999).

	Rural	Multipolarisée	Monopolarisée	Urbain	Total
Allier	223 (128 438)	2 (954)	74 (53 368)	21 (161 855)	320 (344 615)
Cantal	230 (93 974)	0 (0)	28 (20 737)	2 (36 061)	260 (150 772)
Puy-de-Dôme	227 (116 657)	49 (29 317)	173 (169 870)	21 (288 378)	470 (604 222)
3 départements	680 (339 069)	51 (30 271)	275 (243 975)	44 (486 294)	1 050 (1 099 609)

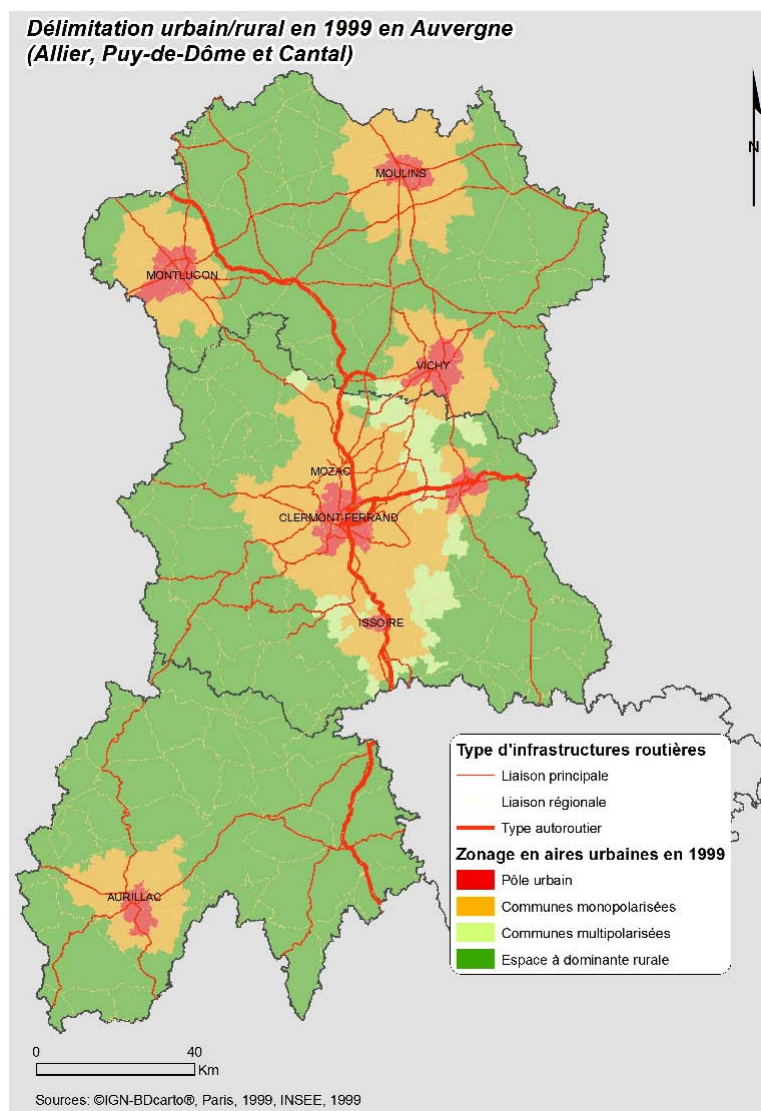


Figure 9 : Carte des communes d'Auvergne qualifiées par l'indicateur urbain/rural en 1999 (Source Insee, 1999).

*Niveau socio-économique*

Tableau 13 : Score de Townsend

	Moyenne	Écart-type	Min	25 %	Médiane	75 %	Max
Allier	0,29	0,95	-2,36	-0,32	0,19	0,82	4,04
Cantal	0,05	1,02	-3,00	-0,64	-3,11e-02	0,69	3,05
Puy-de-Dôme	-0,22	1,00	-2,51	-0,93	-0,39	0,34	3,80
3 départements	0,00	1,00	-3,00	-0,72	-8,84e-02	0,64	4,04

Plus le score est élevé plus les communes sont dites « défavorisées ».

### Autres sources d'exposition environnementales

L'indicateur de l'activité viticole est exprimé par un pourcentage de surface viticole par commune (figure 10). Il convient cependant de considérer ces données avec prudence car d'une manière générale, CLC 2000 ne référence pas les surfaces inférieures à 25 hectares. La surface totale estimée (743 ha) ne représente ainsi que la moitié de l'estimation basée sur le Recensement général de l'agriculture (1 388 ha; Recensement général de l'agriculture, 2000).

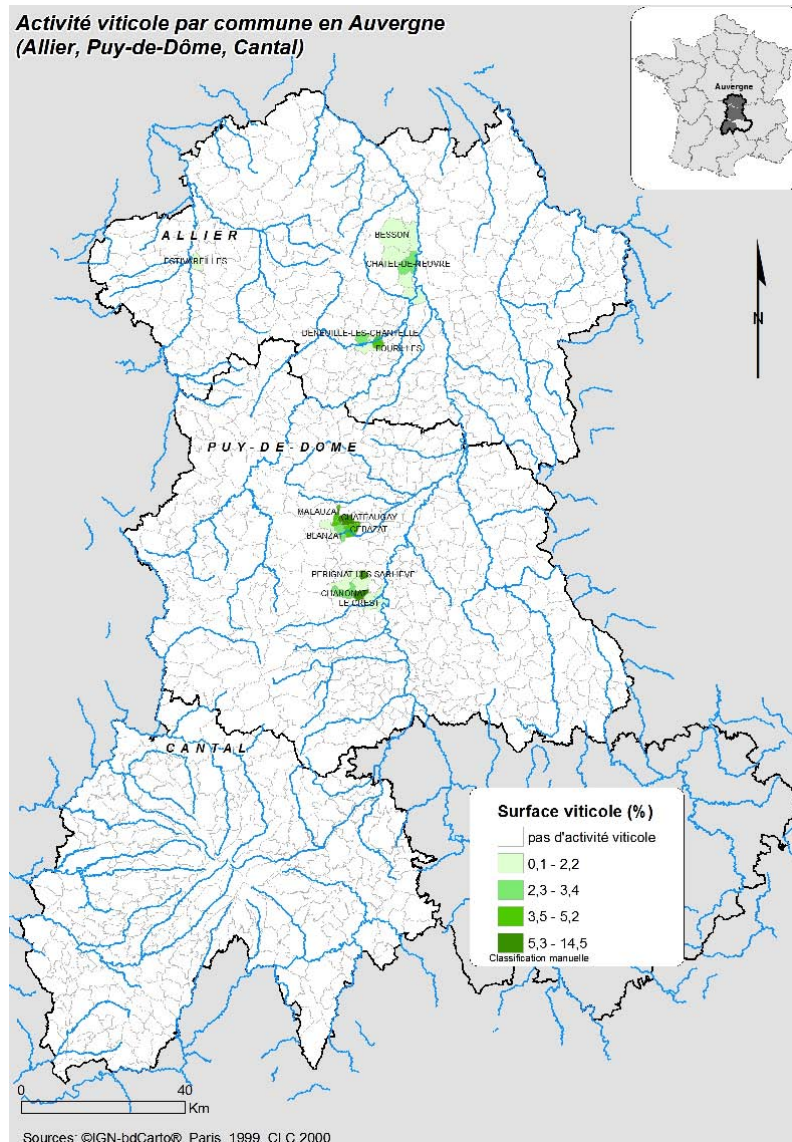


Figure 10 : Carte des activités viticoles par commune en Auvergne (source : CLC, 2000)



Au total, 141 sites industriels, répartis à 79 % dans l'Allier, 14 % dans le Puy-de-Dôme et 7 % dans le Cantal, ont été pris en compte dans l'étude (figure 11).

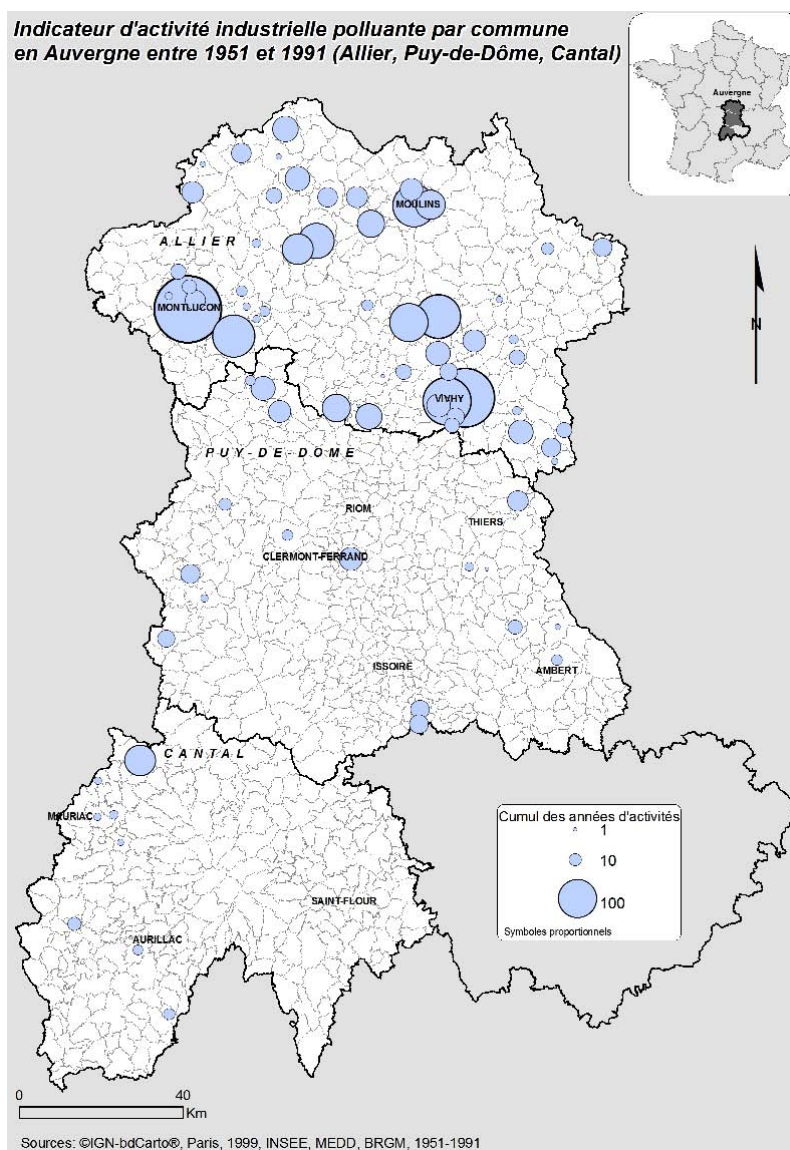


Figure 11 : Carte de l'indicateur d'activité industrielle avant 1991 (source : Insee, BRGM ; calcul InVS) – [37]

## Les territoires de santé

La zone d'étude comprend huit des neuf territoires de santé de la région Auvergne (figure 12).

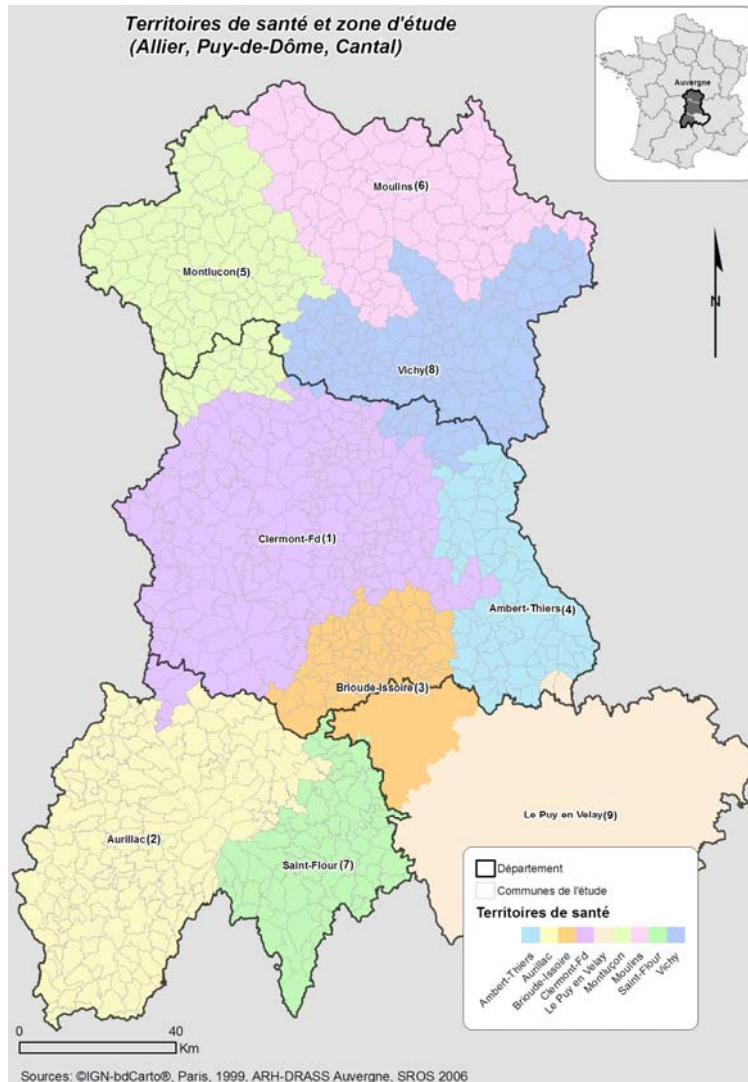


Figure 12 : Carte des territoires de santé pour l'Auvergne de l'étude en 2006 (source : ARH-Drass Auvergne)

### 3.3 Analyse statistique

#### 3.3.1 Résultats par localisation

Les résultats ne mettent pas en évidence d'association entre l'exposition à l'arsenic hydrique et l'apparition du mélanome, du cancer du rein et du cancer des voies urinaires quel que soit le sexe à l'échelle de la commune. Seule une association significative entre l'exposition à l'arsenic hydrique et l'apparition du cancer du poumon apparaît chez l'homme à l'échelle de la commune (RR = 1,20 [1,05 – 1,37], calculé pour une augmentation de l'indicateur d'exposition du 5<sup>e</sup> au 90<sup>e</sup> percentile).

Tableau 14 : Résultats de la régression de Poisson multivariée (modèle avec prise en compte de la surdispersion) associée à une différence entre le percentile 90 et le percentile 5 de la concentration en arsenic.

Type de cancer	Nombre de cas	Coefficient	Écart-type	RR	IC 95 %
Poumon chez la femme	817	-0,042	0,084	0,94	(0,74, 1,19)
<b>Poumon chez l'homme</b>	<b>3 114</b>	<b>0,128</b>	<b>0,047</b>	<b>1,20</b>	<b>(1,05, 1,37)</b>
Mélanome chez la femme	645	-0,059	0,094	0,92	(0,71, 1,20)
Mélanome chez l'homme	489	0,185	0,107	1,30	(0,96, 1,76)
Rein chez la femme	463	0,007	0,092	1,01	(0,78, 1,30)
Rein chez l'homme	915	-0,011	0,080	0,98	(0,79, 1,23)
Voies urinaires chez la femme	463	-0,039	0,097	0,94	(0,72, 1,24)
Voies urinaires chez l'homme	2 026	-0,021	0,060	0,97	(0,82, 1,15)

Les chiffres inscrits en gras correspondent aux relations statistiquement significatives à  $p < 0,05$ .

Facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse : la densité de population, l'indicateur de Townsend, l'indicateur rural/urbain, l'indicateur d'exposition aux autres industries polluantes, le pourcentage de surface viticole de la commune.

Leur introduction dans le modèle a été réalisée sous forme linéaire (indicateur de Townsend, indicateur rural/urbain, indicateur d'exposition aux autres industries polluantes, pourcentage de surface viticole de la commune) ou non linéaire (densité de population).

Le graphique de l'effet partiel de l'indicateur d'exposition à l'arsenic hydrique pour le cancer du poumon chez l'homme met en évidence une relation log-log linéaire (figure 13).

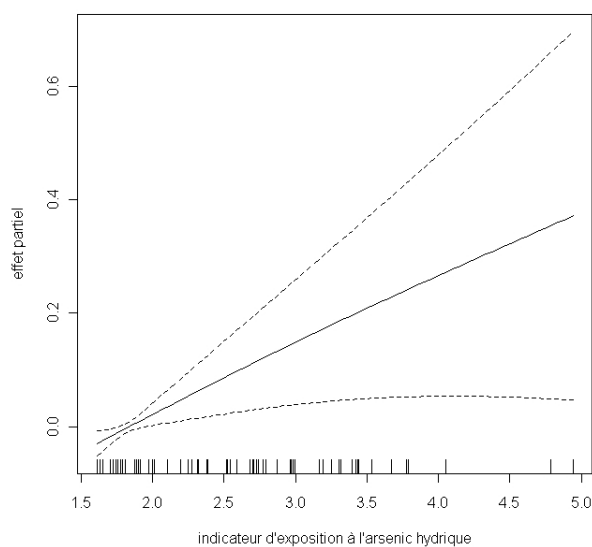


Figure 13 : Représentation graphique de la relation entre l'indicateur d'exposition à l'arsenic (log des concentrations moyennes) et l'effet partiel associé au cancer broncho-pulmonaire chez l'homme âgé de 15 ans ou plus, estimé à partir de la régression de Poisson surdispersée

Les résultats obtenus avec les modèles bayésiens, identiques à ceux obtenus avec les modèles de régression de Poisson surdispersés, ne sont pas présentés.

### 3.3.2 Analyse de sensibilité

Les résultats de la modélisation sont inchangés en écrétant les valeurs d'exposition, en retirant les communes du Cantal pour lesquelles la distribution des variables de santé se distinguait de celle des deux autres départements, et en limitant l'analyse aux seules données provenant des laboratoires jugées plus fiables (tableau 15).

Tableau 15 : Résultats des analyses de sensibilité sur l'association entre l'indicateur d'exposition et respectivement le cancer du poumon et le cancer des voies urinaires chez l'homme (les résultats similaires pour les autres localisations et chez la femme ne sont pas présentés)

	Coefficient	Ecart-type	p-value
<i>Résultat de la modélisation*</i>			
<b>Cancer du poumon chez l'homme</b>			
Exposition	0,128	0,047	0,007
<b>Cancer des voies urinaires chez l'homme</b>			
Exposition	-0,021	0,060	0,73
<i>En excluant les 26 communes les plus exposées (concentrations en arsenic &gt;P97,5)</i>			
Cancer du poumon chez l'homme			
Exposition	0,184	0,054	7e-04
Cancer des voies urinaires chez l'homme			
Exposition	0,049	0,066	0,45
<i>En excluant les communes du Cantal (dont 13 sur 260 sont exposées)</i>			
Cancer du poumon chez l'homme			
Exposition	0,129	0,049	0,008
Cancer des voies urinaires chez l'homme			
Exposition	-0,011	0,063	0,86
<i>En excluant les communes avec moins de 50 habitants de plus de 14 ans (16 sur 1 050)</i>			
Cancer du poumon chez l'homme			
Exposition	0,133	0,048	0,005
<i>Cancer du poumon chez l'homme - source Laboratoires (n=2 285)</i>			
Exposition	0,141	0,054	0,009
<i>Cancer du poumon chez l'homme - source Laboratoires sans le Cantal (n=2 023)</i>			
Exposition	0,142	0,056	0,01
<i>Cancer des voies urinaires chez l'homme - source Laboratoires (n=1 465)</i>			
Exposition	0,034	0,065	0,60
<i>Cancer des voies urinaires chez l'homme - source Laboratoires sans le Cantal (n=2 023)</i>			
Exposition	0,035	0,069	0,61

\*Analyse multivariée - Modèle de régression de Poisson surdispersé.

Par ailleurs, la variable « rapport standardisé de mortalité par maladies chroniques respiratoires » introduite dans le modèle comme proxy de l'exposition cumulée au tabac pour le cancer du poumon et le cancer de la vessie, était non significative et ne modifiait pas les résultats.

De même, l'incidence du cancer du poumon chez l'homme comme proxy de l'exposition au tabac chez la femme a également été testée. Cette variable est significative dans le modèle mais ne modifie pas les résultats pour l'indicateur d'exposition à l'arsenic hydrique.

La variable aléa radon introduite comme proxy de l'exposition au radon d'origine naturelle sous forme linéaire était significative mais ne modifiait pas les résultats de l'association arsenic hydrique – cancer du poumon (résultat chez l'homme : coefficient = 0,138 ; SD = 0,048 ; RR = 1,22 ; IC 95 % : 1,07 – 1,39).

Enfin, la non prise en compte des communes desservies par plusieurs UDI, pour lesquelles les erreurs d'estimations de l'exposition peuvent être augmentées ne modifie pas la relation mise en évidence (résultats chez l'homme : coefficient = 0,135 ; SD = 0,054 ; RR = 1,16 ; IC 95 % : 1,03 – 1,31).

## 4 Discussion

L'objectif de cette étude était de rechercher un lien entre l'exposition à l'arsenic contenu dans l'eau destinée à la consommation humaine en Auvergne où la prévalence de l'exposition était importante durant la deuxième moitié du 20<sup>e</sup> siècle (estimation de plus de 180 000 personnes potentiellement concernées avant 1991 après reconstitution de l'exposition), et certaines localisations cancéreuses pour lesquelles l'arsenic est un facteur de risque connu. La méthode mise en œuvre (approche écologique) a utilisé des données agrégées à l'échelle de la commune. Par conséquent, les résultats attribuables à l'échelle de la commune, ne peuvent pas être transposés à l'échelle de l'individu sans hypothèses fortes. Parmi les quatre localisations cancéreuses testées, une association positive apparaît entre la présence d'arsenic dans l'eau distribuée et l'apparition du cancer du poumon chez l'homme.

La discussion abordera successivement la validité interne des résultats obtenus, notamment les limites liées à l'estimation de l'exposition et à la qualité des données sanitaires ; et la comparaison avec les études publiées pour chaque localisation cancéreuse.

### 4.1 Validité interne des résultats

#### 4.1.1 *Mesure de l'exposition*

L'indicateur d'exposition à l'arsenic hydrique utilisé (concentration moyenne en arsenic dans l'eau distribuée), est un proxy du niveau « réel » d'exposition de la population. Les doses d'arsenic réellement absorbées *via* l'eau par un individu dépendent de la concentration au robinet, mais aussi des habitudes de consommation de l'eau (type d'eau consommée pour la boisson, c'est-à-dire eau en bouteille *versus* eau du robinet, quantités ingérées). Selon une étude nationale menée sur un échantillon de plus de 3 000 Français âgés de plus de 3 ans, l'âge, le poids et

la région de résidence sont les principaux facteurs expliquant les différences entre les habitudes de consommation d'eau du robinet [51]. L'Auvergne où 85 % de la population a déclaré boire l'eau du robinet avec une consommation moyenne de 0,5 L/jour fait partie des régions les plus consommatrices en France (les chiffres au niveau national sont respectivement 69 % et 0,4 L/jour). Les habitudes de consommation d'eau et les quantités d'eau bues peuvent néanmoins varier d'un individu à l'autre en fonction de l'âge, du sexe et du niveau urbain/rural. Ainsi, la proportion de consommateurs d'eau du robinet pour la boisson (eau non chauffée) varie de 88 % chez les moins de 40 ans à 79 % chez les plus de 40 ans. Egalement, parmi les populations habitant en milieu rural (moins de 2000 habitants), 80 % des moins de 40 ans ont déclaré consommer l'eau du robinet pour la boisson, alors que cette proportion diminue à 58% chez les plus de 40 ans. Par ailleurs, 78 % des femmes de moins de 40 ans ont déclaré consommer l'eau du robinet pour la boisson, contre 64 % des plus de 40 ans (proportions respectives de 76 % et 54 % chez les hommes). Parmi les consommateurs d'eau du robinet pour la boisson, l'effet cumulé de l'âge et du sexe joue également un rôle sur les quantités d'eau bues. Ainsi, bien que la médiane hebdomadaire de consommation d'eau du robinet non chauffée pour la boisson, calculée pour la population totale de la région s'élève à 2,53 L (0,36 L/jour), les valeurs extrêmes s'étendent de 1,93 L/semaine (0,27 L/jour) chez les femmes âgées de moins de 15 ans à 3,04 L/semaine (0,43 L/jour) chez les hommes âgés de 15 à 39 ans.

Une autre étude [52] a montré une différence significative (de l'ordre de 30 %) du niveau de consommation d'eau entre une commune d'Alsace alimentée par une eau contaminée par de l'arsenic (les usagers étaient informés de cette situation) et une commune proche épargnée par cette contamination. Ce type de comportement peut engendrer des erreurs de classement de l'exposition affectant différemment les deux groupes (exposés *versus* non exposés avec une diminution de l'exposition plus forte dans les communes exposées à l'arsenic) et conduire à un biais différentiel qui peut augmenter ou diminuer la mesure d'association sans que le sens de variation soit prévisible.

Concernant les autres sources d'approvisionnement en eau tels que les puits privés, aucune donnée relative aux habitudes de consommation d'eau pour la boisson n'était disponible.

Parmi les autres sources d'exposition potentielles à l'arsenic, l'apport alimentaire peut représenter jusqu'à 15  $\mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$  en arsenic inorganique selon le régime alimentaire [53]. Les produits de la mer et la viande sont les principaux aliments pouvant contenir de l'arsenic, présent dans la majorité des cas sous forme organique, c'est-à-dire très peu toxique et rapidement excrétée [54]. En l'absence de données à l'échelle infra régionale, cette source d'exposition n'a pas été prise en compte dans l'étude. En considérant que les habitudes alimentaires sont indépendantes de la présence d'arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine, le biais éventuel lié à cette source d'exposition non prise en compte serait de type non différentiel.

La méconnaissance de l'historique résidentiel des cas peut également conduire à des erreurs de classification entre exposés et non-exposés. Chez les patients atteints de cancer, le statut d'exposition a été déterminé à partir de l'adresse de résidence au moment du diagnostic. Or, ces personnes pouvaient ne pas avoir habité dans cette commune au cours de la période d'exposition considérée dans l'étude, et donc ne pas avoir été soumis à

l'exposition à l'arsenic hydrique s'il s'agissait d'une commune exposée, et inversement.

Compte tenu de la méconnaissance du danger lié à la présence d'arsenic dans l'eau distribuée pendant la période d'exposition retenue (avant 1991), et jusqu'en 2003 (date d'abaissement de la norme arsenic dans l'eau potable de 50 à 10  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ) au sein de la population, on peut supposer que les changements d'habitudes de consommation d'eau qui auraient pu survenir pendant cette période se seraient opérés indépendamment de la présence d'arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine ; et que par ailleurs la présence d'arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine n'a pas pu influencer les mouvements de populations.

Par conséquent, les biais de classification potentiels liés aux habitudes de consommation d'eau et aux phénomènes migratoires seraient de type non différentiel ce qui aurait pour conséquence de diminuer la mesure de l'association observée par rapport à l'association réelle. Ceci a pu conduire à masquer une association par manque de puissance statistique.

#### 4.1.2 *Mesure de la maladie*

- *L'exhaustivité*

Le recueil des données sanitaires a nécessité l'interrogation de trois sources de données en l'absence de registre des cancers en Auvergne : les laboratoires d'anatomopathologie, les établissements de santé (publics et privés), les caisses primaires d'Assurance maladie. Des expérimentations faites dans d'autres régions à partir des mêmes sources de données ont mis en évidence des difficultés liées à l'utilisation des données du PMSI pour le recensement des cas [30] qui nécessitait un retour systématique au dossier des patients afin de distinguer les cas incidents des cas prévalents. Compte tenu de ces expériences, le choix a été fait de ne pas retourner aux dossiers médicaux et de retenir pour le recensement des cas incidents uniquement les données des laboratoires et celles de l'Assurance maladie.

Le taux de recouvrement des deux sources utilisées pour le recensement des cas (laboratoires et Assurance maladie) est d'environ 42 % sur l'ensemble des localisations cancéreuses pour les trois départements (tableau 16).

Tableau 16 : Répartition des cas en pourcentage en fonction de la source de signalement et selon le département de résidence du cas.

	Sources		
	AM	AM - laboratoires	Laboratoires
Allier	25,5 %	43 %	31,5 %
Cantal	36,9 %	33,8 %	29,3 %
Puy-de-Dôme	24,4 %	43,5 %	32,1 %
Tout département	26,2 %	42,2 %	31,6 %

Ce taux est légèrement inférieur aux premiers résultats du croisement des sources dans le cadre du « système multi-source cancer » effectué par l'InVS (48 % pour l'appariement base laboratoire - base Assurance maladie sur le cancer de la thyroïde, année 2004). Le pourcentage de répartition des cas est sensiblement le même pour le Puy-de-Dôme et l'Allier avec près de 75 % des cas signalés dans les données des laboratoires et 67 % dans les données de l'Assurance maladie. Comparativement à une étude similaire [30], le signalement des cas par l'assurance maladie paraît légèrement supérieur en Auvergne (proche de 60 % dans l'étude Thabuis, *et al.*) et celui provenant des laboratoires légèrement inférieur. Le Cantal se distingue des deux autres départements avec une répartition des cas moins importante au niveau des laboratoires (63 % de cas signalés) et plus importante au niveau de l'Assurance maladie (72 % de cas signalés). Cette différence peut traduire une disparité des pratiques de recours aux soins et des demandes d'enregistrement en ALD en fonction du département mais également une fuite des diagnostics anatomopathologiques vers d'autres régions limitrophes.

Le choix de limiter le recensement des cas incidents à partir des bases des laboratoires et de l'Assurance maladie conduit probablement à une sous-estimation du nombre réel de cas de cancers. D'après les études en cours sur le « système multi-source cancers » conduit par l'InVS, l'appariement qui donne le plus fort taux d'exhaustivité, si on veut se limiter à deux sources de données, est le couple laboratoire-PMSI (81 % des cas identifiés – données cancer de la thyroïde, année 2004). Cette association doit donc être privilégiée dans le cadre d'un système de surveillance épidémiologique. Néanmoins, dans le cadre de notre étude dont l'objectif était de rechercher une association entre un facteur de risque environnemental et l'apparition de cancers, l'exhaustivité n'est pas systématiquement requise pour l'analyse. Par rapport à une combinaison apportant une meilleure exhaustivité, le sens des résultats est inchangé si les biais de recrutement touchent indistinctement les cas des communes exposées et des communes non exposées. En revanche, le manque d'exhaustivité diminue la puissance statistique de l'étude.

#### ○ *Recueil des données*

Plusieurs difficultés ont été identifiées lors du recueil des données auprès des laboratoires :

- les données étaient hétérogènes entre les laboratoires (codes diagnostics propres à certains laboratoires) ;
- les logiciels gérant la base de données d'un laboratoire donné pouvaient changer en cours de période (ce changement pouvait engendrer des difficultés au moment de l'extraction des données) ;
- la restructuration des laboratoires (par exemple fusion de plusieurs laboratoires) a entraîné des relocalisations et la perte de données.



- *Codes de diagnostic des laboratoires*

Un laboratoire (sur neuf laboratoires participants) utilisait un système de codification propre à son établissement pour répertorier les cancers. L'information sur le comportement tumoral n'était pas informatisée dans leur base de données. Après vérification avec le laboratoire sur un échantillon aléatoire de 20 patients, 3 cas correspondaient à des métastases ou des cancers *in situ* et n'étaient pas conformes à la définition de cas. D'après cette analyse, nous estimons que la base finale utilisée pour l'analyse contient environ 31 malades sur les 8 932 cas recensés (IC 95 % : 26-36) correspondant à des métastases ou des cancers *in situ* venant de ce laboratoire.

- *Cohérence de l'information entre les doublons*

La validité des lieux de résidence a été vérifiée en comparant, pour un même individu, les données provenant de l'Assurance maladie et celles des laboratoires. Dans environ 3,4 % des cas, les doublons avaient un lieu de résidence différent selon la source d'information (Assurance maladie *versus* laboratoires d'anatomopathologie). Pour 56,4 % des cas, les doublons avaient un lieu de résidence identique et pour 40,2 % des cas, le lieu de résidence n'était pas renseigné pour le doublon correspondant.

- *Cohérence cas observés vs cas attendus*

La comparaison du nombre de cas observés dans cette étude et du nombre de cas attendus, obtenus à partir des taux de référence observés dans 10 registres des cancers (tableau 9) montre des différences selon le sexe, la localisation cancéreuse, le département. D'une façon générale et à l'exception du cancer du poumon chez l'homme, le nombre de cas observés est supérieur au nombre de cas attendus. Deux proportions ressortent plus particulièrement : un nombre de cas de cancers du poumon observés bien inférieur au nombre de cas attendus chez l'homme (-20 % environ sur l'ensemble des trois départements) ; un nombre de cas de cancers des voies urinaires observés bien supérieur au nombre de cas attendus chez la femme et l'homme (+30 % environ pour chaque sexe sur l'ensemble des trois départements). Parmi les trois départements, le Cantal se distingue de l'Allier et du Puy-de-Dôme par des différences plus importantes entre les cas observés et les cas attendus.

Néanmoins, il n'est pas possible de conclure sur l'origine des différences qui apparaissent entre le nombre de cas observés et le nombre de cas attendus (différences réelles, persistance de « faux cas » ou de doublons parmi les cas observés, etc.) en raison de la qualité variable des données collectées et des prévisions attendues basées sur 10 registres des cancers qui présentent parfois de grandes différences interrégionales. Toutefois, l'analyse de sensibilité du modèle sans le Cantal, département pour lequel les différences pour le ratio cas attendus/cas observés sont les plus importantes (+63 % pour le cancer du poumon chez l'homme), ne modifiait pas les résultats.

Enfin, la comparaison des données de mortalité et des cas incidents pour le cancer du poumon recensés sur la période 1998-2005 dans les trois départements de l'étude ne met pas en évidence de différences (tableau 17).

Tableau 17 : Comparaison des données de mortalité par cancer du poumon survenus entre 1998 et 2005 dans les trois départements de l'étude (source : CépiDc) et des cas incidents de cancer du poumon recensés dans l'étude sur la même période.

	Nombre de décès			Nombre de cas incidents		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
Allier	1 109	282	1 391	1 051	250	1 301
Cantal	447	100	547	355	99	454
Puy-de-Dôme	1 673	409	2 082	1 708	468	2 176
<b>3 départements</b>	<b>3 229</b>	<b>791</b>	<b>4 020</b>	<b>3 114</b>	<b>817</b>	<b>3 931</b>

En conclusion et compte tenu de l'origine naturelle de l'arsenic et de sa répartition dans les communes de la région, notamment vis-à-vis des agglomérations et des structures de soins, on peut supposer que la qualité des données sanitaire est indépendante de l'exposition à l'arsenic et que par conséquent le biais éventuel serait de type non différentiel, ce qui aurait tendance à diminuer la mesure de l'association par rapport à l'association réelle. Ceci a pu conduire à masquer une association par manque de puissance statistique.

#### 4.1.3 Analyse statistique

Nous avons utilisé les modèles GAM et les modèles bayésiens hiérarchiques qui sont maintenant les modèles classiquement utilisés dans les études de corrélation écologique [27]. Les modèles GAM permettent de prendre en compte d'éventuels effets non linéaires des variables. Les modèles bayésiens hiérarchiques, avec une composante d'hétérogénéité et une composante spatiale, permettent de prendre en compte des facteurs de risque inconnus ou non mesurés. En particulier, modéliser une source de variation structurée spatialement a permis de prendre en compte indirectement l'effet au niveau agrégé de facteurs de risque qui varient géographiquement.

#### 4.1.4 Biais écologique

Le biais écologique (ou biais d'agrégation), propre aux études réalisées à partir de données agrégées, peut entraîner une surestimation ou une sous-estimation de l'association entre le facteur de risque étudié et l'effet de santé. Ces erreurs qui concernent potentiellement toutes les variables prises en compte sont dues à des variations intra-unité; ici la commune : l'exposition et les facteurs de confusion pouvant varier à l'intérieur de l'unité d'analyse. Le biais lié à la non-prise en compte de la variabilité intra-unité de l'exposition peut être minimisé si cette variabilité est faible ou si le coefficient estimé est proche de zéro [55]. L'arsenic étant un composé relativement stable au sein d'un même réseau de distribution [56;57], la question de la variabilité intra-communale des concentrations se pose essentiellement pour les communes desservies par plusieurs UDI ; l'UDI étant caractérisée par une eau de qualité réputée homogène (source : Sise-Eaux). L'adéquation des découpages UDI/communes est une des difficultés fréquemment rencontrées dans les études écologiques portant sur les risques hydriques car une partie des indicateurs se situe au niveau de l'UDI (les facteurs de risques d'origine hydrique) et une autre partie au niveau de la commune (données sanitaires, sociodémographiques, facteurs de confusion, etc.). Pour les trois départements de l'étude, près de 15 % des personnes exposées habitent dans des communes desservies par plusieurs UDI (tableau 18).

Tableau 18 : Correspondance communes/UDI pour les communes exposées sur les trois départements de l'étude, pour la période antérieure à 1991 (source : Sise-Eaux, Ddass, Drass, ministère chargé de la santé)

Départements	Nb de communes totales	Nb de communes exposées avant 1991* (%)		
		1 UDI	> 1 UDI	Total
Allier	320	107 (33 %)	0 (0 %)	107 (33 %)
Cantal	260	8 (3 %)	5 (2 %)	13 (5 %)
Puy-de-Dôme	470	85 (18 %)	52 (11 %)	137 (29 %)
<b>3 départements</b>	<b>1 050</b>	<b>200 (19 %)</b>	<b>57 (6 %)</b>	<b>257 (24 %)</b>

\* Le terme exposé se réfère à une UDI à laquelle il est possible d'attribuer au moins une mesure de concentration en arsenic supérieure à 10 µg.L<sup>-1</sup>.

Toutefois, l'exclusion du modèle des communes desservies par plusieurs UDI ne modifiait pas les résultats (tableau 15).

Enfin, le biais potentiel lié aux techniques analytiques est minimisé car toutes les analyses d'arsenic ont été réalisées selon la même norme, basée sur la spectrométrie d'absorption électrothermique (NF EN ISO 15586, anciennement dénommée NF T 90-119).

En dehors de la mesure de l'exposition, le biais écologique peut potentiellement affecter tous les facteurs de confusion pris en compte dans la modélisation. Par exemple, le niveau socio-économique et les zones industrielles peuvent être concernés par un biais d'agrégation dans les agglomérations avec un effet plus ou moins important suivant la taille de l'agglomération. En l'absence d'hypothèses permettant d'établir un lien entre ces deux variables et la présence d'arsenic dans les réseaux d'eau, on peut considérer qu'il s'agit d'un biais non différentiel qui conduirait à sous-estimer l'association entre l'arsenic hydrique et les cancers observés. La prise en compte du radon – facteur de confusion potentiel de la relation entre l'exposition à l'arsenic hydrique et le cancer du poumon – en utilisant un score de l'aléa radon par commune peut être impacté par un biais d'agrégation plus ou moins important en fonction du type d'habitation (l'étanchéité des habitations et leur mode d'aération influencent les concentrations en radon à l'intérieur des habitations). S'il y a une forte hétérogénéité de type de constructions et d'habitudes des occupants (fréquence et durée de l'ouverture des fenêtres) au sein d'une même commune, le biais d'agrégation peut devenir important.

#### 4.1.5 Facteurs de confusion

Dans les études épidémiologiques en santé – environnement, les niveaux de risque sont généralement faibles et la prise en compte de quelques facteurs de confusion permet souvent d'expliquer les effets observés [58]. L'effet des facteurs de confusion est en général plus fort que celui de l'exposition.

Parmi les facteurs de confusion, le statut socio-économique est souvent cité comme source d'hétérogénéité entre communes et peut influencer à la fois le recours aux soins et l'exposition des populations. Nos modèles ont été ajustés sur le statut socio-économique évalué à l'échelle de la commune par l'indice de Townsend. Dans la littérature, les études utilisent soit plusieurs variables socio-économiques soit des indices synthétiques de défavorisation. Les variables socio-économiques les plus citées sont le revenu moyen, le niveau d'éducation, le pourcentage de chômeurs, le pourcentage d'ouvriers, le statut matrimonial. Certaines études, comme la nôtre, utilisent des indices de référence construits par approche additive avec ou sans pondération, comme ceux de Townsend et Carstairs [59], qui sont très proches dans leur définition, ou le score UPA (Under-privileged Areas) de Jarman [60].

D'autres facteurs de confusion identifiés comme pouvant interférer et modifier la relation entre la présence d'arsenic dans l'eau distribuée et l'apparition de certains cancers n'ont pas pu être pris en compte dans notre étude.

##### *Le trafic routier*

La pollution atmosphérique n'intervient pas dans l'exposition par l'arsenic mais constitue un facteur de risque pour divers cancers. Il peut donc être utile de contrôler cette exposition. Après une évaluation des données de pollution attribuables au trafic routier (campagne de mesure nationale de NO<sub>2</sub> effectuée en 2000 par l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie) et des modélisations qui en découlent (Géovariations) avec les partenaires locaux, il a été décidé de ne pas retenir ce facteur de confusion en raison de la qualité variable des estimations sur la zone d'étude. La position des stations de mesures entre elles conditionne le niveau d'incertitude des estimations faites par commune.

##### *Les autres substances présentes dans l'eau de boisson pouvant interagir avec les effets de l'arsenic*

Deux substances présentes dans l'eau de boisson ont été évoquées dans la littérature en raison de leur possible interaction avec l'arsenic.

L'antimoine (Sb) pourrait avoir un effet antagoniste ou synergique avec celui de l'arsenic [61]. Pour la population générale, l'apport alimentaire est prépondérant. L'importance de l'absorption par le tractus digestif dépend de la solubilité et de la forme chimique. L'absorption au niveau intestinal semble se situer, chez l'animal, entre 5 et 20

% de la dose ingérée. Pour l'homme, de très rares données observées lors d'intoxication, sont en faveur d'une absorption de l'ordre de 5 %. Lors de l'exposition professionnelle (métallurgie, mines, industries chimiques...), la voie respiratoire est le principal mode d'introduction de l'antimoine dans l'organisme, majoritairement sous la forme chimique de trioxyde d'antimoine [62].

Le sélénium (Se) serait protecteur des effets carcinogènes de l'arsenic en inhibant sa méthylation ou en séquestrant l'arsenic dans les lysosomes par précipitation et formation d'As<sub>2</sub>Se [61;63;64]. Les teneurs en sélénium dans l'air (souvent liées à des particules) varient de 0,1 à 10 ng/m<sup>3</sup>, dans les zones urbaines ; des concentrations plus élevées peuvent être enregistrées localement [2]. Hormis l'exposition professionnelle où l'air et les contacts cutanés peuvent revêtir une importance particulière, l'alimentation est la voie principale d'exposition au sélénium [2]. Les aliments représenteraient plus de 98 % des apports et l'eau ne serait qu'une source négligeable [65]. L'exposition totale de la population française au sélénium est faible, les apports ne seraient pas optimaux pour l'ensemble de la population [66]. Un certain nombre d'études menées dans les pays européens montrent que l'apport en sélénium est relativement faible par rapport à d'autres régions du monde [67]. L'exploration de la base de données Sise-Eaux a mis en évidence des données très parcellaires dans les trois départements de l'étude et peu de mesures dépassant la limite de qualité de l'antimoine de 5 µg.L<sup>-1</sup> (3 UDI et 2 captages). Par conséquent leur utilisation n'a pas été retenue pour l'étude.

#### *La consommation de tabac*

L'absence de prise en compte de la consommation de tabac constitue une des principales limites de cette étude en raison de la prédominance du risque attribuable au tabac dans la survenue du cancer du poumon (près de 90 % des décès suite à un cancer du poumon concernent des fumeurs [68]) et d'une relation synergique entre le tabac et l'arsenic sur l'apparition du cancer du poumon suggérée dans certaines études [69;70]. Il a ainsi été montré que le risque de cancer du poumon chez les personnes dont les niveaux d'exposition au tabac et à l'arsenic étaient les plus élevés (respectivement plus de 25 paquets-années et plus de 700 µg.L<sup>-1</sup>) pouvait être jusqu'à 11 fois supérieur à celui chez les non-fumeurs avec un faible niveau d'exposition à l'arsenic (moins de 10 µg.L<sup>-1</sup>) [70]. Des estimations montrent qu'entre 30 % et 55 % des cancers du poumon pourraient être attribuable à un effet combiné de l'exposition aux deux substances que sont le tabac et l'arsenic [71]. Comparativement à la situation de l'Auvergne, les niveaux d'exposition à l'arsenic rencontrés dans ces études épidémiologiques sont souvent plus élevés (>100 µg.L<sup>-1</sup>).

En dehors de l'effet direct du tabac sur le cancer du poumon, le tabac peut contenir de l'arsenic à des quantités variables en fonction du pays et de l'année de production [38;39]. A titre d'exemple, le calcul de l'équivalent de dose entre l'absorption d'arsenic *via* la consommation de cigarettes et l'eau du robinet, estimée pour une consommation moyenne de 0,4 litre d'eau par jour, montre que la dose journalière absorbée par la cigarette peut être la même que celle absorbée par l'ingestion d'une eau correspondant à la limite de qualité de l'eau potable (10 µg.L<sup>-1</sup>) pour une consommation de 8 cigarettes par jour ou plus de 40 selon les teneurs en arsenic mesurées dans les cigarettes [39].

Néanmoins, les données existantes permettant d'approcher les habitudes des français vis-à-vis de la consommation de tabac à l'échelle des zones d'études et d'aménagement du territoire (environ 60 000 km<sup>2</sup>) ne présentaient pas un niveau d'agrégation suffisant pour une étude dont l'unité d'analyse est la commune [72]. Seul le proxy « rapport standardisé de mortalité par maladies chroniques respiratoires » a pu être testé et n'a pas modifié les résultats. Dans une moindre mesure, l'indice de Townsend représentatif du niveau socio-économique, prend en compte la consommation de tabac.

L'association significative entre l'incidence du cancer du poumon chez l'homme à l'échelle écologique choisie (la commune) et la présence d'arsenic dans les réseaux d'eau destinée à la consommation humaine mise en évidence dans notre étude doivent donc être interprétées avec prudence en raison de l'absence de prise en compte de la consommation de tabac. Ainsi, il n'est pas possible de conclure à une association au niveau individuel ni de quantifier la part attribuable à l'arsenic dans l'apparition du cancer du poumon à l'échelle communale. Néanmoins, plusieurs arguments sont en faveur de l'existence réelle d'une telle association en Auvergne au regard du lien de causalité établi par le Circ, des études publiées qui ont mis en évidence une association pour des concentrations inférieures à 100 µg.L<sup>-1</sup>. Par ailleurs, le fait d'observer une association significative uniquement chez l'homme renforce l'hypothèse du rôle important du tabac dans l'association arsenic - cancer du poumon [70], (Chen C.J. communication personnelle). Le faible nombre de cas de cancer du poumon chez la femme comparativement à l'homme (817 *versus* 3 114) peut également être à l'origine d'une puissance statistique insuffisante pour mettre en évidence une association chez la femme. Enfin, on peut supposer que la consommation de tabac était peu différente dans les zones exposées et les zones non-exposées, ce qui pourrait conduire à un biais non différentiel dont la conséquence serait de diminuer la force de l'association. Egalement, la proportion de population âgée de 65 ans et plus par rapport à la population totale est la même sur l'ensemble des trois départements et sur les communes exposées (c'est-à-dire : 23 % pour les femmes et 17 % pour les hommes).

#### 4.2 Cohérence avec les études publiées

L'arsenic inorganique a été classé comme cancérigène pour l'homme (groupe 1) par le Circ [5;6]. Cette classification se base sur l'induction du cancer cutané, du cancer du poumon et du cancer de la vessie dans des zones où les concentrations en arsenic sont supérieures à 100 µg.L<sup>-1</sup>. Les résultats des études épidémiologiques sont en revanche plus parcellaires pour les faibles niveaux d'exposition.

#### 4.2.1 Cancer du poumon

L'association entre l'arsenic et le cancer du poumon est de nature causale (groupe 1, Circ 2004). Cette association est largement documentée pour des niveaux d'exposition élevés à l'arsenic ( $>100 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) comme c'est le cas à Taiwan, au Japon, au Chili, en Argentine et aux Etats-Unis [73]. Les résultats des études sont en revanche controversés à des niveaux d'exposition plus faibles en arsenic. Une revue de la littérature récente fait état de 17 études, dont 9 de type écologique, deux études cas-témoins et six études de cohorte [10]. La majorité de ces études ont eu lieu dans des zones où les concentrations en arsenic étaient élevées (entre 100 et 1 000  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ), à l'exception d'une étude écologique belge dont les niveaux d'exposition sont comparables à ceux de notre étude (entre 20 et 50  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ). D'une façon générale, les résultats des études réalisées dans des zones d'exposition avec des niveaux élevés en arsenic ( $>100\mu\text{g.L}^{-1}$ ) révèlent, dans la plupart des cas, un excès de risque d'apparition (incidence) ou de décès (mortalité) par cancer du poumon chez les personnes les plus exposées comparativement aux personnes peu exposées. Les résultats sont en revanche plus contrastés pour des niveaux d'exposition plus faibles. Par exemple, l'étude belge conclut à l'absence d'association significative entre l'exposition à l'arsenic (niveaux compris entre 20 et 50  $\mu\text{g.L}^{-1}$ ) et la mortalité par cancer du poumon [74]. Une augmentation de la mortalité par cancer du poumon a néanmoins été constatée chez l'homme mais pas chez la femme au sein de la population riveraine d'un site industriel (fabrique de zinc). D'après les auteurs, l'exposition professionnelle passée ou les habitudes tabagiques seraient très probablement à l'origine de l'augmentation de la mortalité observée chez l'homme. Les résultats de cette étude suggèrent l'existence d'une relation dose-réponse non linéaire entre l'arsenic et le cancer du poumon. Autre exemple, une étude dans l'Utah chez les Mormons [75] n'a pas détecté d'excès de risque de mortalité par cancer du poumon chez les personnes exposées à l'arsenic à des niveaux en arsenic  $<166 \mu\text{g.L}^{-1}$ . *A contrario*, une étude de type cas-témoin au Chili a mis en évidence une relation dose-effet entre l'arsenic et le cancer du poumon qui apparaît significative dès 50  $\mu\text{g.L}^{-1}$  en distinguant les fumeurs réguliers des non-fumeurs [69]. La réanalyse de cette étude par Smith *et al.*, [14] a conduit aux mêmes conclusions. Enfin, une étude de cohorte à Taiwan comprenant plus de 10 000 participants parmi lesquels 139 cancers du poumon ont été diagnostiqués, a mis en évidence une association positive à partir de 100  $\mu\text{g.L}^{-1}$  d'arsenic en l'absence de stratification sur le tabac [70]. La prise en compte du tabac dans cette étude fait apparaître une association arsenic-cancer du poumon à de plus faibles doses ( $<100 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) chez les fumeurs. D'une façon générale, les études écologiques évoquées dans cette revue sont stratifiées sur le sexe et l'âge, mais une seule effectue un ajustement sur plusieurs facteurs de confusion autres que l'âge [56]. Parmi les huit études individuelles (cohortes et cas-témoin), la moitié d'entre elles ont pris en compte les habitudes tabagiques dans l'analyse. Enfin, l'exposition à l'arsenic a été estimée à l'échelle individuelle dans quatre études sur 17. Malgré les limites méthodologiques de ces études, les résultats confortent la nature causale de l'association entre l'arsenic présent dans l'eau de boisson et l'apparition du cancer du poumon pour des niveaux d'exposition élevés ( $>100 \mu\text{g.L}^{-1}$ ). Le risque de cancer du poumon associé à de plus faibles

concentrations en arsenic ( $<50 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) est plus difficile à établir. Les résultats controversés des études effectuées à des plus faibles concentrations en arsenic peuvent venir d'un manque de puissance, phénomène régulièrement observé dans les études en santé environnementales portant sur des niveaux d'exposition bas auxquels sont associés de faibles risques [58;76]. Dans ces conditions, la mise en évidence d'une association entre les faibles doses en arsenic et le cancer du poumon, si elle existe, nécessite la prise en compte d'un nombre important de sujets. De ce point de vue, la taille de la population exposée dans notre étude (près de 180 000 personnes estimées comme potentiellement exposées à des niveaux supérieurs à  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$  en arsenic avant les années 1990) est la plus importantes parmi les études publiées.

#### 4.2.2 Cancer de la peau

Des études ont montré que les carcinomes cutanés sont les types histologiques les plus fréquents avec des taux d'incidence standardisés 10 fois plus élevés que ceux du mélanome [11-13]. Le carcinome cutané est le type histologique le plus fréquemment relié à une exposition chronique à l'arsenic. Il comporte la maladie de Bowen (carcinome *in situ* ou intra-épithélial), le carcinome baso-cellulaire et le carcinome malpighien (anciennement spino-cellulaire). L'étude de Karagas *et al.* montre que des carcinomes malpighiens peuvent survenir à des niveaux d'exposition compris entre 30 et  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$  [77]. Compte tenu du caractère relativement bénin des carcinomes cutanés et du fait que les actes de diagnostic et thérapeutique (exérèse) sont souvent confondus, il n'existe pas de données de surveillance épidémiologique fiables au niveau national.

La relation entre mélanome cutané et exposition chronique à l'arsenic est plus discutée car l'ensoleillement joue un rôle important dans la survenue de ces cancers. Des études faites à Taiwan ont néanmoins montré l'existence de cette association [78]. L'exposition aux rayonnements solaires est une des causes les plus souvent évoquées et permet notamment d'expliquer des disparités géographiques [79]

Quelques études qui ont mis en évidence une association entre l'apparition de mélanome cutané et la présence d'arsenic dans l'eau de consommation reportaient des concentrations en arsenic bien supérieures à celles de notre étude (plusieurs centaines de  $\mu\text{g}$  par litre) [78]. Une étude danoise portant sur une cohorte de près de 57 000 sujets et ayant recensé 147 mélanomes cutanés, n'a pas montré d'association significative pour des concentrations en arsenic allant de  $0,05 \mu\text{g.L}^{-1}$  à  $25,3 \mu\text{g.L}^{-1}$  (moyenne =  $1,2 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) [28]. Le faible nombre d'études publiées pour des concentrations en arsenic inférieures à  $50 \mu\text{g.L}^{-1}$  peut néanmoins être biaisé par l'apparition de résultats non significatifs, moins souvent publiés.

Malgré le fait que les résultats des études publiées soient plus probants pour les carcinomes cutanés, le recensement de ce type de cancer n'a pas été effectué dans notre étude en raison du manque de fiabilité de ces informations dans les sources de données utilisées et de l'absence de taux de référence à partir des registres des cancers. Les résultats de notre étude pour le mélanome cutané n'apportent pas d'éléments supplémentaires par rapport aux études publiées.



### 4.2.3 Cancer de la vessie et des voies urinaires

Le classement de l'arsenic hydrique comme agent causal du cancer de la vessie chez l'homme par le Circ en 2004 s'est appuyé sur des études menées dans des zones de forts niveaux d'exposition (Taïwan, Chili, Argentine). Les concentrations en arsenic atteignaient le plus souvent plusieurs centaines de microgrammes par litre [9;14-19]. Une étude a mis en évidence une courbe dose-effet avec le cancer de la vessie chez les fumeurs dès  $64 \mu\text{g.L}^{-1}$  en arsenic dans l'eau consommée pour la boisson [80]. Les résultats de cette même étude étaient non significatifs chez les non-fumeurs. Une étude récente de type cas-témoins (411 cas, 566 témoins) a été réalisée aux Etats-Unis dans une zone où les concentrations en arsenic étaient inférieures à  $100 \mu\text{g.L}^{-1}$  (Meliker *et al.* 49-66). Un indice d'exposition a été calculé à partir d'informations collectées au niveau individuel (habitudes de consommation d'eau, historique résidentiel, concentrations en arsenic mesurées au robinet). Des informations portant sur les habitudes alimentaires, la consommation de tabac, l'historique médical, l'historique professionnel ont également été introduites dans l'analyse. Les résultats ne montrent pas d'augmentation significative des cancers de la vessie chez les personnes exposées à plus de  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$  comparativement à celles exposées à moins de  $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ . Les résultats sont non significatifs également chez les fumeurs réguliers.

Au regard des publications internationales, l'absence d'association entre l'exposition à l'arsenic hydrique à des concentrations inférieures à  $100 \mu\text{g.L}^{-1}$  et le cancer des voies urinaires dans notre étude est cohérente par rapport aux connaissances disponibles. Néanmoins, le manque de puissance statistique (1,5 fois moins de cancers des voies urinaires par rapport aux cancers du poumon chez l'homme) peut avoir masqué une association réelle. Par ailleurs, l'existence d'une relation dose-effet à seuil, dont la valeur du seuil se situerait au-dessus des niveaux d'exposition rencontrés dans l'étude ne peut être écartée.

### 4.2.4 Cancer du rein

Les résultats des études concernant l'association arsenic et cancer du rein sont peu concluants [3;20]. En 2009, le Circ considérait que les preuves d'association étaient limitées pour les cancers du rein, de la prostate et du foie [7].

L'absence d'association significative entre la présence d'arsenic dans l'eau distribuée et l'apparition du cancer du rein en Auvergne est conforme aux études publiées.

## 5 Conclusion

D'après les résultats de cette étude, les niveaux d'arsenic présents dans les réseaux d'eau destinée à la consommation humaine en Auvergne avant 1991 (moyenne des communes exposées =  $15,7 \mu\text{g.L}^{-1}$  ; P75 =  $19,8 \mu\text{g.L}^{-1}$  ; max =  $140,0 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) ne sont pas significativement associés à l'apparition du mélanome cutané, du cancer des voies urinaires hautes (rein) et basses (vessie et voies excrétrices) survenus entre 1998 et 2005 dans la région. Seule l'incidence du cancer du poumon chez l'homme est apparue significativement liée à la présence d'arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine à l'échelle de la commune (RR = 1,20 ; IC 95 % : 1,05 ; 1,37). Cette association doit être interprétée avec prudence en raison de l'absence de prise en compte de la consommation de tabac et de l'approche écologique. Bien que plusieurs arguments soient en faveur de l'existence réelle d'une telle association au niveau de la commune (cohérence avec le classement dans le groupe 1 par le Circ, cohérence avec les études publiées, robustesse de la modélisation lors de l'analyse de sensibilité, existence de biais différentiels ayant tendance à diminuer la force de l'association), il n'est pas possible de transposer ce résultat au niveau de l'individu ni de quantifier la part attribuable à l'arsenic dans la survenue du cancer du poumon n'a pas été estimée de la même façon que dans une étude individuelle. Néanmoins les résultats de notre étude mettant en évidence une association entre l'exposition à l'arsenic à de faibles doses et la survenue du cancer du poumon chez l'homme sont en accord avec ceux des rares publications internationales.

Enfin, l'approche écologique utilisée dans cette étude présente l'avantage de pouvoir intégrer un nombre important de sujets (plus de 180 000 personnes estimées comme potentiellement exposées avant les années 1990 dans l'étude) mais augmente également le risque de biais qui ont tendance à diminuer la puissance statistique de l'étude. La perte de puissance globale qui en résulte pourrait expliquer en partie l'absence de résultats significatifs pour le cancer de la vessie mis en évidence par ailleurs.

## 6 Recommandations

Au terme de cette étude, plusieurs recommandations peuvent être formulées en termes de santé publique, en particulier :

- la poursuite de la mise en œuvre par les communes concernées des actions correctives visant à réduire les teneurs en arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine en dessous de la limite de qualité. Sur ce point, l'exposition à l'arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine est en constante diminution depuis 2001 en France suite aux mesures correctives mises en place. Il reste néanmoins encore quelques communes desservant une eau dont les teneurs en arsenic sont supérieures à la limite de qualité définie dans le Code de la santé publique. Par exemple en Auvergne, la situation fin 2009 révélait la présence de concentrations en arsenic dans l'eau distribuée supérieures à  $10 \mu\text{g.L}^{-1}$  dans près de 85 communes, soit environ 30 000 personnes ;

- le développement d'outils d'observation des cancers, notamment pour les cancers en lien avec l'arsenic (mélanome cutané, cancer du poumon, cancer de la vessie et des voies urinaires, cancer du rein) ;
- le renforcement des actions de prévention vis-à-vis du risque lié au radon dans l'habitat, en particulier dans les régions à forte exposition et pour lesquelles la présence de radon est concomitante avec celle de l'arsenic.

Cette étude permet également d'identifier des pistes d'amélioration en termes de recherche, notamment :

- favoriser la prise en compte du tabac dans les études épidémiologiques arsenic-cancer ;
- acquérir des données individuelles telles que la consommation de tabac, l'usage des puits privés, les niveaux d'exposition au radon, l'historique résidentiel ;
- améliorer la connaissance de l'association entre exposition à l'arsenic hydrique et apparition du cancer du poumon en Auvergne par la réalisation d'études individuelles.

## Références bibliographiques

- [1] IPCS. Arsenic and arsenic compounds. Geneva : World Health Organization; 2001. International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 224).
- [2] WHO. Arsenic in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva : World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/75); 2003.
- [3] EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on Arsenic in Food. EFSA journal; 2009. 7[10], 1-198. Parma, Italy.
- [4] Ineris. Arsenic et ses dérivés inorganiques (mise à jour : 07/04/2010). 2010. Report No.: version N°4.
- [5] IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Lyon : IARC; 1987
- [6] IARC. Somme drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluations of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon : IARC ; 2004.
- [7] Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El GF *et al.* A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. Lancet Oncol 2009 May;10(5):453-4.
- [8] WHO. Environmental Health Criteria 224 - Arsenic and arsenic compounds (Second Edition). Geneva; 2001. Report No.: 224.
- [9] Chiou HY, Chiou ST, Hsu YH, Chou YL, Tseng CH, Wei ML *et al.* Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. Am J Epidemiol 2001 Mar 1;153(5):411-8.
- [10] Celik I, Gallicchio L, Boyd K, Lam TK, Matanoski G, Tao X *et al.* Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. Environ Res 2008 Sep;108(1):48-55.
- [11] Morton W, Starr G, Pohl D, Stoner J, Wagner S, Weswig D. Skin cancer and water arsenic in Lane County, Oregon. Cancer 1976 May;37(5):2523-32.
- [12] Puizina-Ivic N, Matokovic B, Gluncic I, Maslovara S, Vela-Ljubic J. Histopathologic variants of basal cell carcinoma correlation with sex, age and localization. J Med Syst 1999 Oct;23(5):389-400.
- [13] Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). Br J Dermatol 2003 Dec;149(6):1200-6.
- [14] Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. Am J Epidemiol 1998 Apr 1;147(7):660-9.
- [15] Tsuda T, Babazono A, Yamamoto E, Kurumatani N, Mino Y, Ogawa T *et al.* Ingested arsenic and internal cancer: a historical cohort study followed for 33 years. Am J Epidemiol 1995 Feb 1;141(3):198-209.

- [16] Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, Bergoglio R, Tello EE, Nicolli H *et al.* Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996 Mar;7(2):117-24.
- [17] Morales KH, Ryan L, Kuo TL, Wu MM, Chen CJ. Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 2000 Jul;108(7):655-61.
- [18] Guo HR, Seng YC. Arsenic in Drinking Water and Bladder Cancer: Comparison between Studies Based on Cancer Registry and Death Certificates. *Environmental Geochemistry and Health* 2000;22:83-91.
- [19] Lamm SH, Engel A, Kruse MB, Feinleib M, Byrd DM, Lai S *et al.* Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the United States: an analysis based on 133 U.S. counties and 30 years of observation. *J Occup Environ Med* 2004 Mar;46(3):298-306.
- [20] Hinwood AL, Jolley DJ, Sim MR. Cancer incidence and high environmental arsenic concentrations in rural populations: results of an ecological study. *Int J of Env Health Res* 1999;9(2):131-41.
- [21] Smith AH, Ercumen A, Yuan Y, Steinmaus CM. Increased lung cancer risks are similar whether arsenic is ingested or inhaled. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009 May;19(4):343-8.
- [22] Integrated Risk Information System IRIS - US Environmental protection agency. Arsenic, inorganic (dernière mise à jour : 1998). 1998.
- [23] Yu HS, Liao WT, Chai CY. Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci* 2006 Sep;13(5):657-66.
- [24] US.EPA. Report of the Expert Panel on Arsenic Carcinogenicity: review and workshop. 1997.
- [25] Kitchin KT. Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001 May 1;172(3):249-61.
- [26] Ravault C, Fabres B, Ledrans M Exposition chronique à l'arsenic hydrique et risques pour la santé. Bilan des données épidémiologiques. Evaluation quantitative des risques sanitaires en Auvergne. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2002. 108p.  
Disponible à partir de l'URL <http://www.invs.sante.fr>
- [27] Elliott P, Wakefield JC, Best NG, Briggs DJ. *Spatial Epidemiology. Methods and Applications*, Oxford University Press; 2000.
- [28] Baastrup R, Sorensen M, Balstrom T, Frederiksen K, Larsen CL, Tjonneland A *et al.* Arsenic in drinking-water and risk for cancer in Denmark. *Environ Health Perspect* 2008 Feb;116(2):231-7.
- [29] Guo HR, Yu HS, Hu H, Monson RR. Arsenic in drinking water and skin cancers: cell-type specificity (Taiwan, ROC). *Cancer Causes Control* 2001 Dec;12(10):909-16.
- [30] Thabuis A, Schmitt M, Megas F, Fabres B. Retrospective census of cancers between 1994 and 2002 around the municipal solid waste incinerator of Gilly-sur-Isere. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2007 Dec;55(6):426-32.
- [31] Fabre P, Daniau C, Gorla S, De Crouy Chanel P, Empereur Bissonnet P Incidence des cancers à proximité des usines d'incinération d'ordures ménagères. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2008. 136p. Disponible à partir de l'URL <http://www.invs.sante.fr>
- [32] Eklund G, Malec E. Sunlight and incidence of cutaneous malignant melanoma. Effect of latitude and domicile in Sweden. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1978;12(3):231-41.

- [33] Yang CY, Hsieh YL. The relationship between population density and cancer mortality in Taiwan. *Jpn J Cancer Res* 1998 Apr;89(4):355-60.
- [34] Nasca PC, Burnett WS, Greenwald P, Brennan K, Wolfgang P, Carlton K. Population density as an indicator of urban-rural differences in cancer incidence, upstate New York, 1968-1972. *Am J Epidemiol* 1980 Sep;112(3):362-75.
- [35] Townsend P. Deprivation. *Journal of Social Policy* 1987;16(2):125-46.
- [36] Fréry N, Zeghnoun A., Sarter H, Falq G, Pascal M, Berat B *et al.* Étude d'imprégnation par les dioxines des populations vivant à proximité d'usines d'incinération d'ordures ménagères. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2009. 228p. Disponible à partir de l'URL <http://www.invs.sante.fr>
- [37] Mouly D, Drougard C. Prise en compte des données industrielles dans l'étude écologique «arsenic hydrique en Auvergne et effets sanitaires » - Protocole d'étude (travaux non publiés). 2009.
- [38] Bailey EJ, Kennaway EL, Urquhart ME. Arsenic content of Cigarettes. *Br J Cancer* 1957;11:54.
- [39] California Department of Health Services (CDHS). Report to the Air Resources Board on Inorganic Arsenic. Part B. Health Effects of Inorganic Arsenic Compounds. Air Toxicology and Epidemiology Section, Berkeley, CA. 1990.
- [40] Eftim SE, Samet JM, Janes H, McDermott A, Dominici F. Fine particulate matter and mortality: a comparison of the six cities and American Cancer Society cohorts with a medicare cohort. *Epidemiology* 2008 Mar;19(2):209-16.
- [41] Meliker JR, Slonick MJ, Kaufmann A, Jacquez GM. Improving exposure assessment in environmental epidemiology: application of spatial-temporal visualization tools. *J Geograph Syst* 2005;7:49-66.
- [42] Wood SN. Modelling and smoothing parameter estimation with multiple quadratic penalties. *Journal of the Royal Statistical Society* 2000;B(62):413-28.
- [43] Wood SN, Augustin NH. GAMs with integrated model selection using penalized regression splines and applications to environmental modelling, *Ecological Modelling*. 2002.
- [44] Richardson S, Monfort C, Green M, Draper G, Muirhead C. Spatial variation of natural radiation and childhood leukaemia incidence in Great Britain. *Stat Med* 1995 Nov 15;14(21-22):2487-501.
- [45] Bernardinelli L, Pascutto C, Montomoli C, Komakec J, Gilks WR. Ecological regression with errors in covariates : an application, in *Disease mapping and risk assessment for public health*, Lawson, Biggeri, Bohning, Lesaffre, Viel and Bertollini (eds), Chichester, Wiley; 1999.
- [46] Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics, *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*. 1991.
- [47] Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, Van der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion). *Journal of the Royal Statistical Society* 2002;Series B(64):583-640.
- [48] Spiegelhalter DJ, Thoma A, Best N. WinBUGS, Version 1.4 User Manual. Cambridge, MA: MRC Biostatistics Unit. 2003.

- [49] Akaike H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle, International Symposium on Information Theory. Budapest, Hungary: Akademiai Kiado. 1973.
- [50] Bureau de recherches géologiques et minières. Cartographie du potentiel d'émanation du radon en Auvergne. 2007. Report No.: BRGM/RP-55940-FR.
- [51] Beaudeau P, Zeghnoun A, Ledrans M, Volatier J.L Consommation d'eau du robinet pour la boisson en France métropolitaine : résultats tirés de l'enquête alimentaire INCA1. Environnement, Risques et Santé 2003 May;2(3):147-58.
- [52] Meyer N, Heylinck B, Ledrans M, Le GC, Kintz P, Michel A. Evaluation of biological impregnation of a population exposed to high concentration of arsenic in water supply, Ferrette 1997. Rev Epidemiol Sante Publique 1999;47(4):315-21.
- [53] Noel L, Leblanc JC, Guerin T. Determination of several elements in duplicate meals from catering establishments using closed vessel microwave digestion with inductively coupled plasma mass spectrometry detection: estimation of daily dietary intake. Food Addit Contam 2003 Jan;20(1):44-56.
- [54] ATSDR. Toxicological Profile Information Sheet, Arsenic (mise à jour de la fiche : septembre 2000). 2000.
- [55] Wakefield J. Disease mapping and spatial regression with count data. Biostatistics 2007 Apr;8(2): 158-83.
- [56] Chen CJ, Wang CJ. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. Cancer Res 1990 Sep 1;50(17):5470-4.
- [57] Savarimuthu X, Hira-Smith MM, Yuan Y, von Ehrenstein OS, Das S, Ghosh N *et al.* Seasonal variation of arsenic concentrations in tubewells in west Bengal, India. J Health Popul Nutr 2006 Sep;24(3):277-81.
- [58] Cordier S, Dab W. Epidemiology of risks related to the environment. Rev Epidemiol Sante Publique 1995;43(5):393-4.
- [59] Carstairs V. Deprivation indices: their interpretation and use in relation to health. J Epidemiol Community Health 1995 Dec;49 Suppl 2:S3-S8.
- [60] Jarman B. Identification of underprivileged areas. Br Med J (Clin Res Ed) 1983 May 28;286(6379): 1705-9.
- [61] Gebel T. Confounding variables in the environmental toxicology of arsenic. [Review] [64 refs]. Toxicology 2000 Apr 3;2000 Apr 3;144(1-3):155-62.
- [62] Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Maisons-Alfort; 2004.
- [63] Schrauzer GN. Selenium. Mechanistic aspects of anticarcinogenic action. Biol Trace Elem Res 1992 Apr;33:51-62.
- [64] Berry JP, Galle P. Selenium-arsenic interaction in renal cells: role of lysosomes. Electron microprobe study. J Submicrosc Cytol Pathol 1994 Apr;26(2):203-10.

- [65] Santé Canada. Documentation pour la qualité de l'eau potable au Canada - Documentation à l'appui - le Sélénium. 1993.
- [66] Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris: Lavoisier; 2001.
- [67] Tinggi U. Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review. *Toxicol Lett* 2003 Jan 31;137(1-2):103-10.
- [68] Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000 Aug 5;321(7257):323-9.
- [69] Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavjlevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 2000 Nov;11(6):673-9.
- [70] Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Hsueh YM, Chen SY, Wu MM *et al.* Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA* 2004 Dec 22;292(24):2984-90.
- [71] Hertz-Picciotto I, Smith AH, Holtzman D, Lipsett M, Alexeeff G. Synergism between occupational arsenic exposure and smoking in the induction of lung cancer. *Epidemiology* 1992 Jan;3(1):23-31.
- [72] Hill C, Laplanche A. Histoire de la consommation de tabac en France. Villejuif: Institut Gustave-Roussy; 2003.
- [73] Guo HR. Arsenic level in drinking water and mortality of lung cancer (Taiwan). *Cancer Causes Control* 2004 Mar;15(2):171-7.
- [74] Buchet JP, Lison D. Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. *Int Arch Occup Environ Health* 1998 Mar;71(2):125-30.
- [75] Lewis DR, Southwick JW, Ouellet-Hellstrom R, Rench J, Calderon RL. Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect* 1999 May;107(5):359-65.
- [76] Cantor KP, Lubin JH. Arsenic, internal cancers, and issues in inference from studies of low-level exposures in human populations. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007 Aug 1;222(3):252-7.
- [77] Karagas MR, Stukel TA, Morris JS, Tosteson TD, Weiss JE, Spencer SK *et al.* Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2001 Mar 15;153(6):559-65.
- [78] Tseng WP, Chu HM, How SW, Fong JM, Lin CS, Yeh S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 1968 Mar;40(3):453-63.
- [79] Kanzler MH, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol* 2001 Aug;45(2):260-76.
- [80] Kurtio P, Pukkala E, Kahelin H, Auvinen A, Pekkanen J. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect* 1999 Sep;107(9):705-10.



## Annexe 1 : Liste des types de cancers retenus

## Cancers cutanés

Codes de pathologie tumorale (D5 - Adicap)	CIM-o3	Type histologique
4500*	M-8720/3	Mélanome malin
M7A0	M-8720/3	Mélanome malin, SAI (à l'exception du mélanome juvénile M-8770/0)
M7A7	M-8770/3	Mélanome malin spitzoïde
M7B1	M-8744/3	Mélanome malin lentigineux des extrémités - mélanome malin lentigineux acral
M7B3	M-8721/3	Mélanome malin nodulaire (mmn)
M7B4	M-8740/3	Mélanome malin sur enævus de jonction (C44.-)
M7B5	M-8743/3	Mélanome malin superficiel extensif d'embleé
M7B7	M-8740/3	Mélanome malin sur enævus de jonction (C44.-)
M7B8	M-8740/3	Mélanome malin sur enævus de jonction (C44.-)
M7C0	M-8780/3	Mélanome malin sur naevus bleu
M7D2	M-8722/3	Mélanome malin a cellules ballonnisantes
M7D4	M-8745/3	Mélanome malin desmoplastique
M7G2	M-8742/3	Mélanome malin sur lentigo malin des vieillards (C44.-)
M7K0	M-8740/3	Mélanome malin sur enævus de jonction (C44.-)
M7K1	M-8740/3	Mélanome malin sur enævus de jonction (C44.-)
M7L0	M-8723/3	Mélanome malin régressif
M7L1	M-8720/3	Mélanome malin, SAI (à l'exception du mélanome juvénile M-8770/0)
M7X0	M-8720/3	Mélanome malin, SAI (à l'exception du mélanome juvénile M-8770/0)

\* Code personnalisé utilisé par un laboratoire, n'appartenant pas à la classification Adicap.

## Cancers broncho-pulmonaires

Codes de pathologie tumorale (D5 - Adicap)	CIM-o3	Type histologique
A7A0	M-8140/3	Adénocarcinome, SAI
A7A1	M-8140/3	Adénocarcinome, SAI
A7A2	M-8140/3	Adénocarcinome, SAI
A7A3	M-8140/3	Adénocarcinome, SAI
A7M0	M-8140/3	Adénocarcinome, SAI
A7X3	M-8140/3	Adénocarcinome, SAI
	m-8142/3	Carcinome à cellules indépendantes mucipares - linite plastique - cancer a cellules en bagues à chaton
A7N6		
A7X6	M-8200/3	Carcinome adénoïde kystique
A7F0	M-8211/3	Adénocarcinome tubuleux (sai)
A7V0	M-8255/3	Adénocarcinome composite (sai)
A7D0	M-8260/3	Adénocarcinome papillaire, SAI
A7F2	M-8263/3	Adénocarcinome tubulopapillaire
	M-8280/3	Adénocarcinome éosinophile (C75.1) - adénocarcinome à cellules éosinophiles - adénocarcinome idrosadénoïde
A7K6		
A7K2	M-8310/3	Adénocarcinome à cellules claires, SAI
A7M4	M-8481/3	Adénocarcinome mucosécrétant - adénocarcinome mucineux
A7B2	M-8500/3	Adénocarcinome canalaire infiltrant (sai)
A7A4	M-8550/3	Adénocarcinome à cellules acineuses
A7V2	M-8560/3	Carcinome adénosquameux
S7W4	M-8574/3	Adénocarcinome avec différenciation neuroendocrinienne
S7W6	M-8574/3	Adénocarcinome avec différenciation neuroendocrinienne
A7W0	M-8575/3	Adénocarcinome métaplasique (sai)
X7A0	M-8000/3	Tumeur maligne, SAI
X7E1	M-8005/3	Carcinome indifférencié a cellules claires
X7B0	M-8010/3	Carcinome, SAI
X7E0	M-8020/3	Carcinome indifférencié (sai)
X7E4	M-8030/3	Carcinome indifférencié a cellules fusiformes et géantes

X7E2	M-8032/3	Carcinome indifférencié à cellules fusiformes - carcinome sarcomatoïde
X7F1	M-8042/3	Carcinome à cellules en grain d'avoine (C34.-)
S7S6	M-8240/3	Tumeur carcinoïde, SAI ( <i>sauf appendice, r M-8240/1</i> )
X7D0	M-8244/3	Tumeur carcinoïde mixte
S7S0	M-8246/3	Carcinome neuroendocrinien, SAI
S7Z0	M-8246/3	Carcinome neuroendocrinien, SAI
S7Z1	M-8246/3	Carcinome neuroendocrinien, SAI
S7Z2	M-8246/3	Carcinome neuroendocrinien, SAI
S7Z3	M-8246/3	Carcinome neuroendocrinien, SAI
A7V4	M-8430/3	Carcinome muco-épidermoïde
X7H0	M-8800/3	Sarcome, SAI
X7K0	M-8800/3	Sarcome, SAI
X7K3	M-8801/3	Sarcome à cellules fusiformes
X7P4	M-8980/3	Carcinosarcome (sai)
V7N0	M-9133/3	Hémangioendothéliome épithélioïde malin
A7A8	M-8250/3	Adénocarcinome bronchiolo-alvéolaire
A7D2	M-8340/3	Carcinome papillaire, variante vésiculaire (C73.9)
A7D3	M-8340/3	Carcinome papillaire, variante vésiculaire (C73.9)
A7D8	M-8341/3	Microcarcinome papillaire (C73.9) - adénocarcinome papillaire à type d'épithélioma sclérosant occulte - microcarcinome papillaire
S7S4	M-8345/3	Carcinome médullaire à stroma amyloïde (C73.9)
E7W4	M-8051/3	Carcinome épidermoïde verruqueux - carcinome cuniculatum
E7A0	M-8070/3	Carcinome épidermoïde, SAI
E7T0	M-8070/3	Carcinome épidermoïde, SAI
E7T3	M-8070/3	Carcinome épidermoïde, SAI
E7T5	M-8070/3	Carcinome épidermoïde, SAI
E7T6	M-8070/3	Carcinome épidermoïde, SAI
E7X1	M-8070/3	Carcinome épidermoïde, SAI
E7T2	M-8071/3	Carcinome épidermoïde différencié kératinisant ou mûre
E7T1	M-8072/3	Carcinome épidermoïde non kératinisant, à grandes cellules, SAI
E7T4	M-8072/3	Carcinome épidermoïde non kératinisant, à grandes cellules, SAI

E7V4	M-8074/3	Carcinome épidermoïde à cellules fusiformes
E6T0	M-8076/3	Carcinome épidermoïde micro-invasif
E7V2	M-8084/3	Carcinome épidermoïde à cellules claires
X7H2	M-8003/3	Tumeur maligne à grandes cellules
X7E6	M-8012/3	Carcinome à grandes cellules, SAI
S7Z6	M-8013/3	Carcinome neuro-endocrine à grandes cellules
E7V6	M-8031/3	Carcinome à cellules géantes
X7E3	M-8031/3	Carcinome à cellules géantes
A7Y8	M-8035/3	Carcinome à cellules géantes ostéoclastiques
X7R6	M-8002/3	Tumeur maligne à petites cellules
	M-8021/3	Carcinome anaplasique - carcinome à cellules indépendantes non mucosecrétantes
X7C0		
S7Z4	M-8041/3	Carcinome à petites cellules, SAI
X7F0	M-8041/3	Carcinome à petites cellules, SAI
X7F2	M-8044/3	Carcinome à petites cellules intermédiaires
X7F3	M-8045/3	Carcinome mixte à petites cellules
X7F5	M-8045/3	Carcinome mixte à petites cellules

## Cancers du rein

Codes de pathologie tumorale (D5 - Adicap)	CIM-o3	Type histologique
A7A0	8140/3	Adénocarcinome invasif SAI
A7A1	8140/3	Adénocarcinome invasif SAI
A7A2	8140/3	Adénocarcinome invasif SAI
A7A3	8140/3	Adénocarcinome invasif SAI
A7C6	8450/3	Adénocarcinome kystique et papillaire - cystadénocarcinome papillaire
A7D0	8260/3	Adénocarcinome papillaire SAI
A7D1	8343/3	Adénocarcinome papillaire encapsulé
A7F2	8263/3	Adénocarcinome tubulopapillaire
A7G4	8310/3	Adénocarcinome vésiculaire à cellules claires
A7H8	8270/3	Adénocarcinome à cellules chromophobes - C75.1 = hypophyse
A7K2	8310/3	Adénocarcinome à cellules claires
A7W6	8572/3	Carcinome métaplasique à cellules fusiformes - ADK avec métaplasie fusocellulaire
A7X0	8140/3	Adénocarcinome à stroma particulier SAI
A7Y0	8140/3	Adénocarcinome d'un type particulier SAI
A7Y1	8319/3	Adénocarcinome de type bellinien - carcinome des tubes droits du rein
L7A0	8890/3	Leiomyosarcome
L7L0	8850/3	Liposarcome
L7R4	8851/3	Liposarcome bien différencié
6000*		Néoplasie avérée
X7A0	8000/3	Tumeur maligne
X7E0	8020/3	Carcinome indifférencié
X7E2	8032/3	Carcinome à cellules fusiformes
X7E6	8012/3	Carcinome à grandes cellules
X7K0	8800/3	Sarcome
X7P4	8980/3	Carcinosarcome

\* Code personnalisé utilisé par un laboratoire, n'appartenant pas à la classification Adicap

## Cancers de la vessie

Codes de pathologie tumorale (D5 - Adicap)	CIM-o3	Type histologique
A6A0	8140/3	ADK SAI
A7A0	8140/3	ADK SAI
A7A1	8140/3	ADK SAI
A7A2	8140/3	ADK SAI
A7A3	8140/3	ADK SAI
A7D0	8260/3	ADK papillaire
A7F2	8263/3	ADK tubulopapillaire
E7A0	8070/3	Carcinome épidermoïde sai
E7T0	8070/3	Carcinome épidermoïde sai
E7T2	8071/3	Carcinome épidermoïde kératinisant
E7T3	8070/3	Carcinome épidermoïde sai
E7T4	8072/3	Carcinome épidermoïde non kératinisant à grandes cellules
L7A0	8890/3	Leiomyosarcome
6000*		Néoplasie avérée
6500*		Néoplasie invasive
R7C0	8900/3	Rhabdomyosarcome
R7C3	8910/3	Rhabdomyosarcome embryonnaire
R7C4	8910/3	Rhabdomyosarcome embryonnaire
S7W4	8574/3	ADK avec différenciation neuroendocrinienne
S7Z0	8246/3	Carcinome neuroendocrinien
S7Z3	8246/3	Carcinome neuroendocrinien
U7A0	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7A1	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7A2	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7A3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7G0	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7G1	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7G2	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles

U7G3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7H0	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7H1	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7H2	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7H3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7K0	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7K1	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7K2	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7K3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7L0	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7L2	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7L3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7N0	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7N3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7P0	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7P1	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7P2	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7P3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
V7A0	9120/3	Hémangiosarcome
X7A0	8000/3	Tumeur maligne
X7A4		Néoplasme malin stérilisé par la chimiothérapie
X7A5		Néoplasme malin stérilisé par la chimiothérapie
X7B0	8010/3	Carcinome SAI
X7C0	8021/3	Carcinome anaplasique
X7E0	8020/3	Carcinome indifférencié
X7E2	8032/3	Carcinome à cellules fusiformes
X7E3	8031/3	Carcinome à cellules géantes
X7E6	8012/3	Carcinome à grandes cellules
X7F0	8041/3	Carcinome à petites cellules
X7F2	8044/3	Carcinome à petites cellules intermédiaires
X7K0	8800/3	Sarcome

X7P4	8980/3	Carcinosarcome
U7A0	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7A1	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7A2	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7A3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7G2	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7G3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7H2	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7H3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7K0	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7K2	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7K3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7L2	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7L3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7N0	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7N3	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7P1	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles
U7P2	8120/3	Carcinome à cellules transitionnelles

\* Code personnalisé utilisé par un laboratoire, n'appartenant pas à la classification Adicap



## **Annexe 2 : Zonage en aires urbaines / ZAU (source : site Internet de l'INSEE)**

Le zonage en aires urbaines (ZAU) décline le territoire en quatre catégories. La première représente l'espace à dominante rurale qui comprend à la fois des petites unités urbaines et des communes rurales. Les trois autres constituent l'espace à dominante urbaine : ce sont les pôles urbains, les couronnes périurbaines et les communes multipolarisées.

### **Espace rural**

L'espace à dominante rurale, ou espace rural, regroupe l'ensemble des petites unités urbaines et communes rurales n'appartenant pas à l'espace à dominante urbaine (pôles urbains, couronnes périurbaines et communes multipolarisées). Cet espace est très vaste, il représente 70 % de la superficie totale et les deux tiers des communes de la France métropolitaine.

### **Unité urbaine**

La notion d'unité urbaine repose sur la continuité de l'habitat : est considérée comme telle un ensemble d'une ou plusieurs communes présentant une continuité du tissu bâti (pas de coupure de plus de 200 mètres entre deux constructions) et comptant au moins 2 000 habitants. La condition est que chaque commune de l'unité urbaine possède plus de la moitié de sa population dans cette zone bâtie.

Les unités urbaines sont redéfinies à l'occasion de chaque recensement de la population. Elles peuvent s'étendre sur plusieurs départements.

Si la zone bâtie se situe sur une seule commune, on parlera de ville isolée. Dans le cas contraire, on a une agglomération multicommunale.

*[Ces seuils, 200 mètres pour la continuité de l'habitat et 2 000 habitants pour la population, résultent de recommandations adoptées au niveau international.]*

*En France, le calcul de l'espace entre deux constructions est en grande partie réalisé à partir de photographies aériennes. Il ne tient pas compte des cours d'eau traversés par des ponts, des terrains publics (jardins, cimetières, stades, aérodromes...), ni des terrains industriels ou commerciaux (usines, parcs de stationnement...)]*

### **Espace urbain**

L'espace urbain est l'ensemble, d'un seul tenant, de plusieurs aires urbaines et des communes multipolarisées qui s'y rattachent. Dans l'espace urbain multipolaire, les aires urbaines sont soit contiguës, soit reliées entre elles par des communes multipolarisées. Cet espace forme un ensemble connexe. Un espace urbain composé d'une seule aire urbaine est dit monopolaire.

La France compte actuellement 96 espaces urbains. Les aires urbaines n'étant pas définies dans les départements d'outre-mer (DOM), les espaces urbains ne le sont pas non plus.

### **Pôle urbain**

Le pôle urbain est une unité urbaine offrant au moins 5 000 emplois et qui n'est pas située dans la couronne périurbaine d'un autre pôle urbain.

### **Couronne périurbaine**

La couronne périurbaine recouvre l'ensemble des communes de l'aire urbaine à l'exclusion de son pôle urbain.

### **Commune multipolarisée**

Communes situées hors des aires urbaines (pôle urbain et couronne périurbaine), dont au moins 40 % de la population résidente ayant un emploi travaille dans plusieurs aires urbaines, sans atteindre ce seuil avec une seule d'entre elles, et qui forment avec elles un ensemble d'un seul tenant.

### Annexe 3 : Activités industrielles émettrices de substances cancérigènes

Code APE	Libellé de l'activité
011G	Viticulture
020B	Exploitation forestière
101Z	Extraction et agglomération de la houille
102Z	Extraction et agglomération du lignite
111Z	Extraction d'hydrocarbures
120Z	Extraction de minerais d'uranium
131Z	Extraction de minerais de fer
132Z	Extraction de minerais de métaux non ferreux
143Z	Extraction de minéraux pour l'industrie chimique et d'engrais naturels
157A	Fabrication d'aliments pour animaux de ferme
158H	Fabrication de sucre
171K	Moulinage et texturation de la soie et des textiles artificiels ou synthétiques
171M	Fabrication de fils à coudre
174A	Fabrication de linge de maison et d'articles d'ameublement
174B	Fabrication de petits articles textiles de literie
174C	Fabrication d'autres articles confectionnés en textile
175A	Fabrication de tapis et moquettes
175G	Industries textiles n.c.a.
191Z	Apprêt et tannage des cuirs
201A	Sciage et rabotage du bois
201B	Imprégnation du bois
202Z	Fabrication de panneaux de bois
203Z	Fabrication de charpentes et de menuiseries
204Z	Fabrication d'emballages en bois
205A	Fabrication d'objets divers en bois
205C	Fabrication d'objets en liège, vannerie ou sparterie
211A	Fabrication de pâte à papier
211C	Fabrication de papier et de carton
212A	Industrie du carton ondulé

212B	Fabrication de cartonnages
212C	Fabrication d'emballages en papier
212E	Fabrication d'articles en papier à usage sanitaire ou domestique
212G	Fabrication d'articles de papeterie
212J	Fabrication de papiers peints
212L	Fabrication d'autres articles en papier ou en carton
231Z	Cokéfaction
232Z	Raffinage de pétrole
233Z	Elaboration et transformation de matières nucléaires
241C	Fabrication de colorants et de pigments
241E	Fabrication d'autres produits chimiques inorganiques de base
241G	Fabrication d'autres produits chimiques organiques de base
241J	Fabrication de produits azotés et d'engrais
241L	Fabrication de matières plastiques de base
241N	Fabrication de caoutchouc synthétique
242Z	Fabrication de produits agrochimiques
243Z	Fabrication de peintures et vernis
244A	Fabrication de produits pharmaceutiques de base
244C	Fabrication de médicaments
244D	Fabrication d'autres produits pharmaceutiques
246A	Fabrication de produits explosifs
246C	Fabrication de colles et gélatines
251E	Fabrication d'autres articles en caoutchouc
261A	Fabrication de verre plat
261E	Fabrication de verre creux
261G	Fabrication de fibres de verre
261J	Fabrication et façonnage d'articles techniques en verre
261K	Fabrication d'isolateurs en verre
262A	Fabrication d'articles céramiques à usage domestique ou ornemental
262C	Fabrication d'appareils sanitaires en céramique
262E	Fabrication d'isolateurs et pièces isolantes en céramique
262G	Fabrication d'autres produits céramiques à usage technique
262J	Fabrication d'autres produits céramiques

262L	Fabrication de produits céramiques réfractaires
263Z	Fabrication de carreaux en céramique
264A	Fabrication de briques
264B	Fabrication de tuiles
265A	Fabrication de ciment
265C	Fabrication de chaux
265E	Fabrication de plâtre
268C	Fabrication de produits minéraux non métalliques n.c.a.
271Y	Sidérurgie
274A	Production de métaux précieux
274C	Production d'aluminium
274D	Première transformation de l'aluminium
274F	Production de plomb, de zinc ou d'étain
274G	Première transformation du plomb, du zinc ou de l'étain
274J	Production de cuivre
274M	Métallurgie des autres métaux non ferreux
275A	Fonderie de fonte
275C	Fonderie d'acier
275E	Fonderie de métaux légers
275G	Fonderie d'autres métaux non ferreux
281A	Fabrication de constructions métalliques
281C	Fabrication de menuiseries et fermetures métalliques
282C	Fabrication de réservoirs, citernes et conteneurs métalliques
286A	Fabrication de coutellerie
287A	Fabrication de fûts et emballages métalliques similaires
287C	Fabrication d'emballages métalliques légers
287E	Fabrication d'articles en fils métalliques
287L	Fabrication d'articles métalliques ménagers
287N	Fabrication de petits articles métalliques
287Q	Fabrication d'articles métalliques divers
314Z	Fabrication d'accumulateurs et de piles électriques
401A	Production d'électricité
402A	Production de combustible gazeux

402C	Distribution de combustibles gazeux
403Z	Production et distribution de chaleur
451A	Terrassements divers, démolition
452A	Construction de maisons individuelles
452B	Construction de bâtiments divers
524Y	Commerce de détail de charbons et combustibles
900E	Traitements des autres déchets solides

## Étude de la relation entre l'exposition chronique à l'arsenic hydrique d'origine naturelle et la survenue de cancers en Auvergne

### Rapport d'étude

L'arsenic inorganique a été classé comme cancérigène pour l'homme (groupe 1) par le Centre international de recherche sur le cancer. L'Auvergne est une région géologiquement favorable à la présence d'arsenic hydrique. En 2001, plus de 140 000 personnes étaient desservies par des réseaux d'eau dont la teneur en arsenic était supérieure à 10 µg.L-1 (limite de qualité en vigueur depuis 2003). L'objectif de cette étude était de rechercher une association entre la survenue de certains cancers et l'exposition chronique à l'arsenic hydrique à faibles doses.

Il s'agit d'une étude de corrélation écologique réalisée dans la population résidant dans trois départements de la région Auvergne. Les indicateurs d'exposition et sanitaires ont été recueillis au niveau de la commune. Les localisations cancéreuses sélectionnées étaient le mélanome cutané, le cancer du rein, le cancer de la vessie et des voies excrétrices, le cancer du poumon. Une relation entre survenue de cancer et exposition à l'arsenic hydrique a été recherchée par une analyse spatiale faisant appel à un modèle de régression de Poisson.

Les résultats mettent en évidence une relation significative entre l'incidence du cancer du poumon chez l'homme et la présence d'arsenic dans l'eau destinée à la consommation humaine. Aucune association n'est observée chez les femmes pour l'ensemble des cancers étudiés ni chez l'homme pour les autres cancers sélectionnés.

**Mots clés :** arsenic, étude écologique, exposition chronique, cancer, eau consommation humaine, Auvergne

## Ecological study of the relationship between chronic exposure to natural arsenic in drinking water and the occurrence of some cancers in Auvergne, France.

### Study report

*Inorganic arsenic has been classified as a human carcinogen (group 1) by the International Agency for Research on Cancer. Auvergne is a region that is particularly affected by the presence of natural arsenic from drinking water due to its geological features. In 2001, more than 140,000 people were being served by water distribution systems in which levels of arsenic were higher than 10 µg.L-1 (maximum contaminant level for drinking water in effect since 2003).*

*The purpose of this study was to look for a link between chronic exposure to low-level doses of arsenic in drinking water and the occurrence of some cancers.*

*The present study is an ecological study carried out in the population living in three districts of the Auvergne region. Indicators for exposure and health were collected at district level. The selected cancer sites were skin cancer (melanoma), kidney cancer, urinary tract cancer, and lung cancer. A link between the occurrence of cancer and exposure to waterborne arsenic was looked for through spatial analysis using a Poisson regression model.*

*Findings highlight a significant link between the occurrence of lung cancer among men and the presence of arsenic in drinking water. No link has been observed among women for the types of cancer studied, or among men for other selected cancers.*

Citation suggérée :

Mouly D, Jusot JF, Bérat B, Gorla S, Stempfelet M, Beaudeau P. Étude de la relation entre l'exposition chronique à l'arsenic hydrique d'origine naturelle et la survenue de cancers en Auvergne. Rapport d'étude. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 75 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>

### INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

[www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

ISSN : 1958-9719

ISBN NET : 978-2-11-128706-8