

**PATHOLOGIES
LIÉES À
L'ENVIRONNEMENT**

JUIN 2017

ÉTUDES ET ENQUÊTES

**RELATION ENTRE L'INCIDENCE
DES CANCERS DE LA VESSIE ET
L'EXPOSITION AUX SOUS-PRODUITS
DE LA CHLORATION PRÉSENTS DANS
L'EAU DU ROBINET EN FRANCE**

Une étude écologique géographique

Résumé

Une étude écologique géographique a été réalisée sur les 11 départements couverts par un registre général de cancers entre 1998-2011 (plus de 4 400 communes et 18 000 cas de cancers) pour analyser la relation entre l'incidence des cancers de la vessie et l'exposition aux sous-produits de la chloration (SPC) présents dans l'eau du robinet, par sexe. L'exposition aux SPC a été approchée par la concentration moyenne en trihalométhanes (THM) entre 1955 et 1995, estimée à partir des concentrations actuelles et d'hypothèses sur les évolutions des pratiques de la chloration. Un ajustement a été effectué sur le tabagisme et les facteurs de risques reconnus pour ce cancer.

La forme des relations entre la concentration et le risque de cancer change de sens avec la concentration en THM. Une analyse stratifiée sur l'origine de l'eau (eau de surface ou souterraine) montre deux qualités d'eau différentes en termes de risque sanitaire, avec une association positive pour les THM des eaux de surface, à la limite de la significativité. Le risque observé est moins élevé d'un facteur 4 environ, que les risques individuels publiés. L'impact sur l'estimation du risque des biais les plus importants est difficile à déterminer, mais la non prise en compte de l'histoire résidentielle pourrait le sous-estimer.

Le contexte d'incertitudes sur la nature des produits toxiques impliqués dans le risque de cancer de la vessie et sur leur impact sanitaire montre les besoins toujours existants en recherches toxicologiques et épidémiologiques sur les SPC. La cohorte Constances ouvre des perspectives prometteuses pour l'étude de ce risque en France.

MOTS CLÉS : EAU, SOUS-PRODUITS DE CHLORATION, CANCER DE LA VESSIE, ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ÉCOLOGIQUE, FRANCE

Abstract

A geographical ecological study was carried out on the 11 districts covered by a general cancer registry between 1998-2011 (more than 4,400 municipalities and 18,000 cases of cancers) to analyze the relationship between bladder cancer incidences and exposure to chlorination by-products (CBPs) in tap water by sex. Exposure to CBPs was approached by the mean concentration of trihalomethanes (THM) between 1955 and 1995, estimated from current concentrations and assumptions on changes in chlorination practices. An adjustment was made on smoking and the recognized risk factors for this cancer.

The shape of the relationships between concentration and the risk of cancer changes with THM concentration. A stratified analysis of the origin of water (surface or underground water) reveals two different water qualities in terms of health risk, with a positive association for surface water THMs, at the limit of significance. The observed risk is about 4 times lower than the individual published risks. The impact on the risk estimation of substantial biases is difficult to determine, but the fact of not considering the residential history could underestimate it.

The context of uncertainty about the nature of the causative CBP(s) for bladder cancer and their impact on health shows the ongoing needs for toxicological and epidemiological research on CBPs. The Constances Cohort opens up promising prospects for the study of this risk in France.

KEY WORDS: WATER, CHLORINATED BY-PRODUCTS, BLADDER CANCER,
ECOLOGICAL EPIDEMIOLOGICAL STUDY, FRANCE

Auteurs, partenaires, remerciements

Ce travail a été effectué dans le cadre du master 2 Santé Publique, parcours épidémiologie de Paris Sud, année 2014-2015, de Catherine Galey, et co-encadré par Alain Le Tertre (Santé publique France) et Isabelle Stücker (CESP Inserm U1018).

Auteurs

Catherine Galey, Magali Corso, Agnès Guillet, Alain Le Tertre (Santé publique France)

Partenaires

Pascale Grosclaude, directrice du Registre des cancers du Tarn, représentante du réseau FRANCIM pour cette étude.

Remerciements

Pour la mise à disposition des données d'incidence : registre des cancers du Bas-Rhin (Pr Michel Velten), registre général des tumeurs du Calvados (Dr Anne-Valérie Guizard), registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort (Dr Anne-Sophie Woronoff), registre des cancers du Haut Rhin (Dr Émilie Marrer), registre des tumeurs de l'Hérault (Dr Brigitte Tretarre), registre du cancer de l'Isère (Marc Colonna), registre des tumeurs de Loire-Atlantique et de Vendée (Dr Florence Molinié), registre des cancers de la Manche (Dr Simona Bara), registre du cancer de la Somme (Dr Bénédicte Lapôtre-Ledoux), registre des cancers du Tarn (Dr Pascale Grosclaude)

Pour la fourniture des données d'incidence : Zoé Uhry (Santé publique France détachée au Service de biostatistique des Hospices civils de Lyon)

Pour la participation à cette étude : indice de défaveur sociale (Maud Gorza et Perrine De Crouy-Chanel), imputation des données d'exposition censurées (Abdessattar Saoudi), relecture (Anne Thuret, Alice Desbiolles), fourniture des données Insee (Marjorie Boussac), demande Cnil (Clothilde Hachin), mise en forme du rapport (Nadège Diakité) et de la bibliographie (Edwige Bertrand) (Santé publique France)

Pour leur soutien pendant cette année de formation : mes autres collègues de Santé publique France

Pour la relecture finale du rapport : Nathalie Costet (Irset, INSERM UMR1085, Université de Rennes 1), Anne-Hélène Liebert (Cire Pays de la Loire) et Pascal Beaudeau (Santé publique France)

Sommaire

Abréviations	5
1. CONTEXTE ET OBJECTIF	6
2. MÉTHODOLOGIE	8
2.1 Type d'étude	8
2.2 Données sanitaires et période d'étude	8
2.3 Zone d'étude	9
2.4 Population d'étude	9
2.5 Exposition aux sous-produits de chloration de l'eau	9
2.5.1 Période d'exposition	10
2.5.2 Concentration actuelle en THM (entre 2005 et 2011)	10
2.5.3 Estimation de la concentration passée en THM (entre 1955 et 1995)	11
2.5.4 Échelle spatiale	12
2.5.5 Traitement des données	13
2.6 Autres facteurs de risque	13
2.6.1 Tabagisme	13
2.6.2 Expositions professionnelles	14
2.6.3 Exposition environnementale à l'arsenic	15
2.7 Facteurs de confusion	15
2.7.1 Indice de défaveur sociale	15
2.7.2 Variable « département »	16
2.8 Analyse statistique	16
2.8.1 Analyse descriptive	16
2.8.2 Modélisation statistique	16
2.8.3 Logiciels statistiques	17
2.9 Aspects réglementaires	17
3. RÉSULTATS	18
3.1 Analyse descriptive	18
3.1.1 Communes et population d'étude	18
3.1.2 Variable sanitaire	18
3.1.3 Indicateur d'exposition aux SPC	22
3.1.4 Autres facteurs de risque	23
3.1.5 Hétérogénéité spatiale	26
3.1.6 Corrélation entre les variables	29
3.2 Modélisation	29
3.2.1 Schéma d'analyse	29
3.2.2 Chez les hommes	30
3.2.3 Chez les femmes	31
3.2.4 Stratification sur la nature de la ressource en eau (ESO et ESU)	32
4. DISCUSSION	34
4.1 Choix de modélisation	34
4.2 Estimation du risque	34
4.3 Imprécisions et biais de l'étude	37
4.4 Forces de l'étude	42
5. CONCLUSION	44
Annexes	45
Bibliographie	66

Abréviations

Circ	Centre international de recherche sur le cancer
COT	Carbone organique total (mg.L ⁻¹)
CRF	Fonction concentration-risque
DIC	Deviance information criterion
EDCH	Eau destinée à la consommation humaine
EQIS	Evaluation quantitative d'impact sanitaire
ESO	Eau souterraine
ESU	Eau de surface
EB	Eau brute (de la ressource)
ET	Eau traitée (au point de mise en distribution dans le réseau d'alimentation d'eau)
FDep99	Indice de Rey (défaveur sociale), pour l'année 1999
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HCL	Hospices civils de Lyon
IC95%	Intervalle de crédibilité à 95 %, intervalle dans lequel il est raisonnable de penser que la vraie valeur du risque se situe avec un risque d'erreur de 5 %
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
LQ	Limite de quantification
mixte	Mélange d'eau souterraine et de surface
MO	Matière organique
OR	Odds ratio
PLV	Prélèvement (d'eau pour analyse)
PX%	Percentile à X%
RR	Risque relatif
SIR	Ratio d'incidence standardisé
SISE-Eaux	Système d'Information en Santé-Environnement sur les Eaux, géré par le Ministère en charge de la santé
SPC	Sous-produit de la chloration de l'eau destinée à la consommation humaine
T_{eau}	Température de l'eau
THM	Trihalométhanes (somme de 4 composés réglementés : bromoforme, chloroforme, dibromochlorométhane et bromodichlorométhane)
THM_{40ans}	Estimation d'une concentration moyenne en THM sur 40 années entre 1955 et 1995
TI	Taux d'incidence
TISM	Taux d'incidence standardisé Monde
TTP	Station de traitement de l'eau destinée à la consommation humaine
UDI	Unité de distribution de l'eau (zone géographique disposant d'une qualité d'eau homogène)

1. CONTEXTE ET OBJECTIF

La désinfection de l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) est l'une des principales avancées de la santé publique du XX^e siècle. Aujourd'hui, la quasi-totalité de la population française est desservie par une eau désinfectée par chloration. La chloration de l'eau entraîne cependant la formation de sous-produits de chloration (SPC). La principale source d'exposition de la population aux SPC est l'eau du robinet, avec trois voies possibles d'exposition: l'ingestion (boisson), l'inhalation et le transfert cutané (prises de douches et de bains) [1].

Les SPC résultent de la réaction entre le chlore et la matière organique (MO) contenue dans l'eau. En France, la chloration de l'eau est essentiellement réalisée par addition de chlore (sous forme gazeuse ou d'eau de javel), ou de bioxyde de chlore. Les eaux chargées en MO, c'est à dire les eaux de surface et particulièrement les eaux de retenues, sont les plus à risques de formation de SPC. Certaines eaux souterraines d'origine karstique ou issues de nappes alluviales sont également concernées. Le potentiel de formation des SPC dépend de trois facteurs : (i) le type de la ressource, (ii) l'efficacité de la filière de traitement pour l'élimination de la MO et (iii) les conditions de chloration de l'eau (en sortie de station ou sur le réseau de distribution via des postes de rechloration).

Plus de 600 SPC sont aujourd'hui identifiés [2, 3]. La toxicologie d'environ 80 SPC a été étudiée [2] [4] et 7 SPC ont été catégorisés en « cancérogènes possibles pour l'homme » (2A et 2B) par le Centre international de recherche sur le cancer¹, dont 2 trihalométhanes (THM) réglementés. Les THM sont pondéralement les plus importants et ont été les plus étudiés. L'identification précoce des THM a favorisé leur introduction dans la réglementation sanitaire des pays développés. Les THM réglementés rassemblent 4 composés : chloroforme, bromoforme, dibromochlorométhane et bromodichlorométhane (notés THM). La réglementation a conduit à la constitution d'importantes bases de données de concentration en THM, à l'exclusion des autres SPC. En France, la base nationale SISE-Eaux (Système d'Information en Santé-Environnement sur les Eaux) gérée par le Ministère en charge de la santé contient l'ensemble des mesures analytiques pratiquées au titre de la surveillance réglementaire de l'EDCH [5], dont les concentrations en THM. La disponibilité et l'abondance des données sur les THM leur ont conféré une place privilégiée (voire obligée) d'indicateur d'exposition aux SPC dans les études épidémiologiques. Il existe aujourd'hui un consensus quant à l'existence d'une association entre l'exposition aux THM et l'apparition du cancer de la vessie chez l'homme [6, 7]. Cette association n'a pas été mise en évidence chez la femme. Chez l'homme, l'excès de risque est observé à des concentrations inférieures à la limite actuelle de qualité pour l'EDCH (100 µg.L⁻¹).

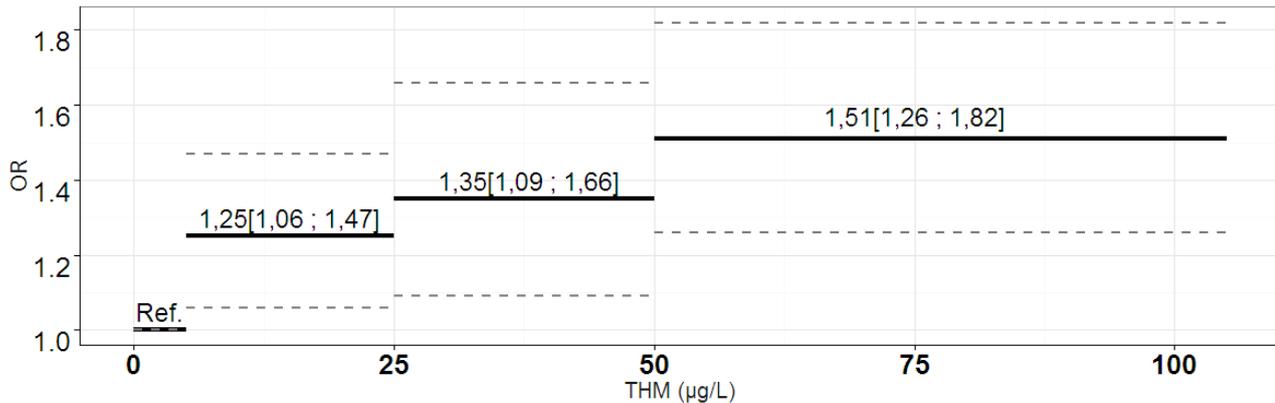
La méta-analyse récente de Costet et al [8], propose une relation entre une concentration en THM dans l'eau et le risque de cancer de la vessie chez les hommes (Figure 1), et préconise son usage pour effectuer des évaluations quantitatives d'impacts sanitaires (EQIS). L'utilisation de cette relation (concentration/risque)(CRF) aux données de concentrations de THM dans l'eau du robinet en France a permis une première estimation de l'impact sanitaire associé: 18% [6% - 31%] des cas de cancer de la vessie chez les hommes seraient attribuables en France aux SPC dans l'eau distribuée, soit environ 1 600 cas annuels² [10]. La CRF utilisée pour l'EQIS citée ci-dessus repose sur des études épidémiologiques type cas-témoins anciennes et hétérogènes.

1. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>

2. Calcul effectué à partir de la projection nationale 2011 du nombre de cancers de la vessie invasifs chez l'homme. InVS INCA. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique [En ligne]. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. [consulté le 09/06/2015]. Disponible: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2011/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>

I FIGURE 1 I

Relation entre la concentration en THM dans l'eau potable et le risque de cancer de la vessie chez les hommes



D'après Costet et al [8]

L'étude présentée dans ce rapport s'inscrit dans le prolongement de cette EQIS. Compte-tenu de l'importance potentielle en France de la part attribuable à l'eau des cancers de la vessie chez les hommes, des situations d'expositions aux THM géographiquement contrastées, du nombre de départements couverts par un registre général de cancer, il a été entrepris d'étudier la relation écologique entre l'incidence des cancers de la vessie, par sexe, et l'exposition aux SPC présents dans l'eau du robinet. Les concentrations en THM ayant fortement diminuées dans les années 80 et 90, nous avons entrepris en première analyse, d'estimer si la relation observée dans les études cas-témoins se maintenait de nos jours. Même si le type d'étude est profondément différent et ne permet pas d'en tirer les mêmes inférences, une confirmation d'une relation croissante permettrait d'apporter un éclairage sur la CRF issue de la méta-analyse.

2. MÉTHODOLOGIE

2.1 Type d'étude

L'étude suit un protocole écologique géographique. L'unité spatiale est la commune (code Insee), ce qui minimise le biais écologique.

2.2 Données sanitaires et période d'étude

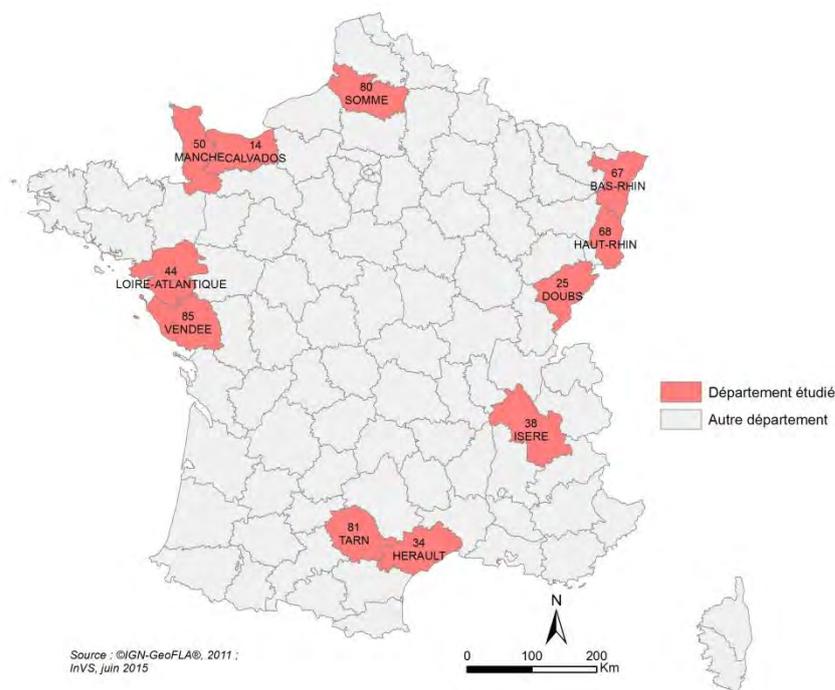
L'indicateur de santé est le nombre de cas incidents de cancer de la vessie, répondant à la définition de cas suivante : cancer primitif de la vessie toute morphologie à l'exclusion des hémopathies (codage C67 selon la CIM-10, codage 188 selon la CIM-09), nouvellement diagnostiqué entre 1998 et 2011 et notifié par les registres généraux de cancers des 11 départements disposant de données sur toute la période d'étude (14-Calvados, 25-Doubs, 34-Hérault, 38-Isère, 44-Loire-Atlantique, 50-Manche, 67-Bas-Rhin, 68-Haut-Rhin, 80-Somme, 81-Tarn, 85-Vendée) (Figure 2). Le choix des dates assure la complétude des données provenant des registres nouvellement qualifiés en 1998 (Vendée, Loire-Atlantique). Ces données comprennent pour chaque cas incident les informations suivantes : sexe, âge (par classe d'âge quinquennal à partir de 40 ans), année calendaire du diagnostic et commune de résidence au diagnostic.

Les données proviennent de la base commune des registres du réseau Francim, gérée par le service de biostatistiques des Hospices civils de Lyon (HCL), après accord de chaque registre.

La variable sanitaire d'intérêt est le ratio communal d'incidence, standardisé sur l'âge, pour le cancer de la vessie (SIR_{vessie}). Elle se calcule comme le rapport du nombre annuel cumulé de cas incidents de cancer observés entre 1998-2011 sur le nombre de cas attendus sur cette même période. Les estimations du nombre de cas attendus ont été effectuées à partir des estimations des taux d'incidence (TI) par tranche d'âge et sexe pour la France métropolitaine en 2011 fournies par le réseau Francim [11].

I FIGURE 2 I

Localisation des départements de l'étude



2.3 Zone d'étude

La zone d'étude est l'ensemble des communes des 11 départements couverts en totalité par un registre général qualifié de cancer. La liste des communes de référence est la liste des communes issue du référencement Insee 2011 [12]. Des recodifications ont été apportées pour les 8 communes de la zone d'étude ayant évolué entre les référencements Insee de 1999 et 2011 (regroupement ou éclatement de communes) (annexe 1).

2.4 Population d'étude

Les populations communales par sexe et tranche d'âge sont issues des recensements de la population française de 1999 ainsi que des enquêtes annuelles de recensement réalisées entre 2006 et 2011 par l'Insee [12].

Pour 1998, le recensement 1999 a été pris en considération. L'estimation des populations annuelles entre 2000 et 2005 a été calculée par la méthode intercensitaire (méthode dite « diagonale simple ») pour chaque sexe, chaque classe d'âge et chaque commune de la zone d'étude [13].

2.5 Exposition aux sous-produits de chloration de l'eau

Nous avons utilisé comme indicateur d'exposition une estimation de la concentration moyenne communale de THM dans l'eau du robinet. Comme l'ensemble des voies (ingestion, inhalation et contact cutané) sont impliquées significativement dans l'exposition [14], cette formulation est apparue comme la plus pertinente pour caractériser globalement l'exposition aux SPC due aux différents usages de l'eau du robinet [14, 15].

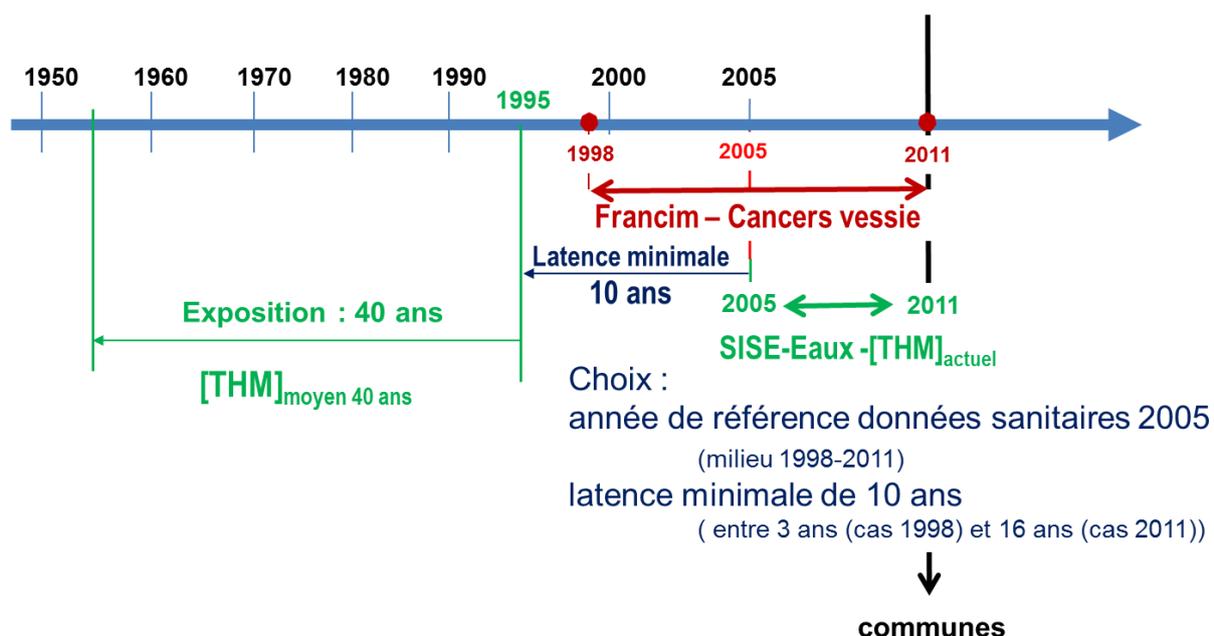
2.5.1 Période d'exposition

Une durée de 40 années est la durée généralement retenue comme période d'exposition potentielle pour des pathologies comme le cancer. Il n'y a pratiquement aucun cas de cancer de la vessie de moins de 40 ans (Annexe 2).

La période de latence minimale pour le développement d'un cancer de la vessie chez l'homme ou la femme a été définie à 10 ans [16]. Ce délai a été appliqué au centre de la période d'étude (1998-2011 soit 1^{er} janvier 2005) pour déterminer la période d'exposition potentielle. Les données sanitaires s'échelonnent entre 1998 et 2011 (période d'étude). L'indicateur d'exposition retenu, noté THM_{40ans} , représente donc la concentration moyenne communale en THM entre 1955 et 1995 (Figure 3).

I FIGURE 3 I

Détermination de la période d'exposition potentielle aux SPC (THM_{40ans})



Latence : délai entre le début de l'exposition et de diagnostic du cancer

2.5.2 Concentration actuelle en THM (entre 2005 et 2011)

Les mesures de THM sont disponibles dans la base SISE-Eaux. Les prélèvements sont effectués en des points du système d'eau et à une fréquence définis par le code de la Santé Publique [5, 17]. Les mesures faites en sortie de station de traitement de l'eau (TTP) ont été retenues car elles sont beaucoup plus nombreuses que celles effectuées sur les réseaux de distribution (UDI). La période d'extraction s'étend de 2005 à 2011. Une période de 7 années a été retenue, pour couvrir au moins une fois les petites installations. En effet, la fréquence des prélèvements dépend de la taille de la population desservie par l'UDI. Elle est inférieure à 1 par an quand la population desservie est inférieure à 500 habitants, et à 1 tous les 5 ans pour des tailles de population inférieures à 50 habitants. Elle atteint 12 par an quand la population desservie dépasse 300 000 habitants.

2.5.3 Estimation de la concentration passée en THM (entre 1955 et 1995)

En l'absence de mesures de THM avant les années 2000 dans SISE-Eaux, l'exposition passée a été estimée de façon indirecte. La méthode [10] prend en compte les niveaux actuels de THM et l'évolution des pratiques de traitement, qui diffèrent selon que l'eau à traiter est une eau souterraine ou de surface [18, 19].

Eaux de surface (ESU)

Concernant le traitement des ESU, la pratique de la pré-chloration (chloration de l'eau brute en tête de filière de traitement) était quasi générale jusque dans les années 80-90. Cette pratique engendrait de fortes concentrations de THM en lien direct avec la teneur de la matière organique soluble dans la ressource. Avec la découverte d'un éventuel effet sanitaire des THM, la pratique a été bannie dans les années 2000 [20]. Pour les TTP alimentées par des ESU de la zone d'étude, cette période s'est sans doute échelonnée entre 1990 et 2007³.

Eaux souterraines (ESO)

Les ESO présentent des vulnérabilités microbiologiques diverses. Dans le passé, les ESO profondes, considérées comme de très bonne qualité bactériologique, n'étaient pas chlorées, alors que les ESO vulnérables microbiologiquement (eaux alluviales, eaux karstiques...) l'étaient. La promotion de la chloration s'est intensifiée en 2003 en lien avec la crainte du bioterrorisme [21]. La mise en place du plan Vigipirate a peu modifié les pratiques de chloration sur les installations qui pratiquaient déjà une chloration, mais a conduit à l'introduction d'une étape de chloration sur de nombreuses stations qui ne chloraient pas jusqu'alors.

Les hypothèses avancées pour estimer les niveaux de THM passés dépendent donc de la nature de l'eau.

- Si l'eau provient d'une ESO, nous avons considéré qu'il n'y avait pas de chloration de l'eau avant la mise en œuvre du plan Vigipirate (2003), sauf indication contraire dans la base SISE-Eaux (présence de résultats concernant la mesure d'un résiduel de chlore dans le réseau de distribution, entre 2000 et 2003). En l'absence de chloration, il ne peut pas y avoir de formation de SPC, et $THM_{passé}=0$. En présence d'une chloration, on va considérer que les pratiques de chloration passées étaient proches des pratiques actuelles, et $THM_{passé}=THM_{actuel}$. Les quelques stations toujours sans chloration sont identifiées par l'absence de prélèvements pour mesure de THM dans la base SISE-Eaux entre 2005 et 2011.

- Si l'eau provient d'une ESU, nous avons fait l'hypothèse que toutes les installations comprenaient une pré-chloration entre 1955 et 1995, et que les niveaux de THM étaient le reflet de la réaction du chlore sur la matière organique soluble (MO) au point d'injection du chlore. Les mesures de carbone organique total (COT), disponibles dans la base SISE-Eaux, ont été utilisées comme indicateur de la MO soluble. Nous considérons ainsi que la concentration passée en THM (c'est-à-dire à l'époque de la préchloration) est estimable comme le produit de la concentration actuelle par le rapport entre les concentrations de COT dans l'eau brute (point d'injection passée du chlore - COT_{EB}) et celle dans l'eau traitée (point actuel d'injection du chlore - COT_{ET}):

$$\frac{THM_{passé}}{THM_{actuel}} = \frac{COT_{EB}}{COT_{ET}} \quad \Rightarrow \quad THM_{passé} = THM_{actuel} \times \frac{COT_{EB}}{COT_{ET}}$$

3. Dire d'experts, recherche sur internet des rapports d'exploitations, des rapports du conseil supérieur d'hygiène publique de France - section eau, des bilans qualité des eaux des DDASS puis ARS....

Ces inférences supposent que la ressource n'a pas changé au cours de la période d'estimation de l'exposition, ni sa qualité. Cette approche a été validée [10].

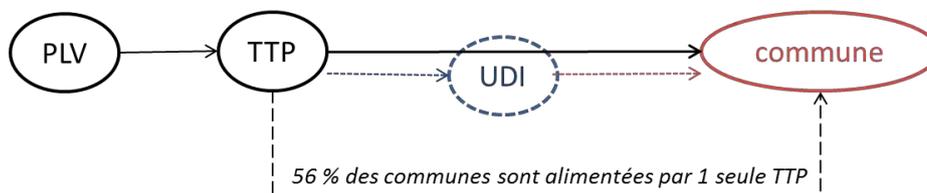
2.5.4 Échelle spatiale

Pour être appariée aux données de santé, l'exposition doit aussi être exprimée à la commune. Cependant, nous disposons de mesures de THM en sortie de TTP. L'attribution d'une concentration à la commune à partir de concentrations en THM mesurées en sortie de TTP peut être complexe dans certaines configurations de production-distribution (Figure 4). L'indicateur d'exposition a été exprimé au niveau communal comme la moyenne arithmétique des concentrations $[THM]_{passée}$ estimées et exprimées au niveau de toutes les TTP alimentant la commune. Ce calcul permet de s'affranchir d'un calcul des concentrations au prorata des populations desservies par chaque TTP dans chaque commune, donnée non connue ni estimable simplement de façon fiable. La Figure 4 montre 3 exemples de rapport entre TTP, UDI (unité de distribution de l'eau, qui regroupe une partie ou plusieurs communes) et communes. Dans la configuration la plus simple d'une seule TTP alimentant la totalité d'une commune, les concentrations en sortie de TTP sont directement applicables aux communes desservies (56% des communes). Quand plusieurs TTP alimentent une même commune, le calcul est correct si les concentrations en THM en sortie des TTP sont similaires.

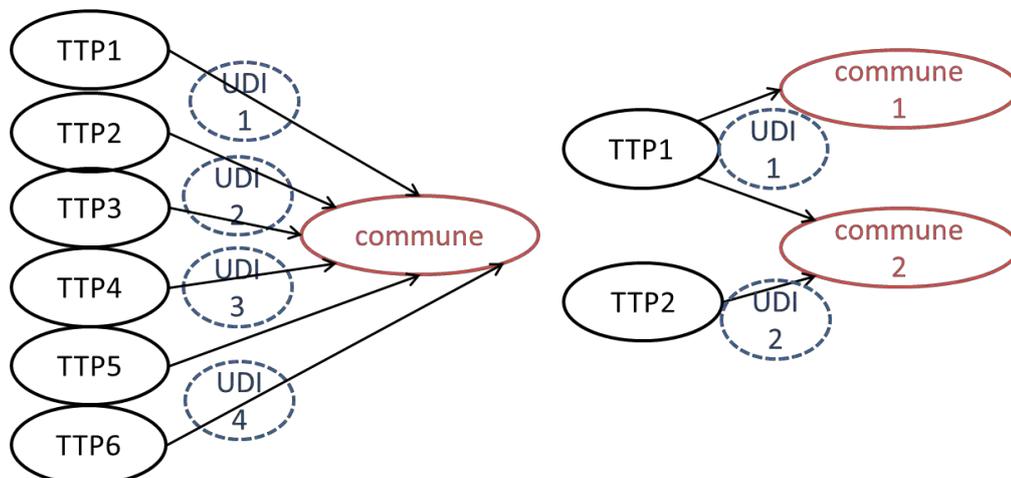
I FIGURE 4 I

Quelques exemples de liens entre une (ou plusieurs) usine(s) de traitement de l'eau (TTP) et une (ou plusieurs) commune(s) desservie(s)

Configuration idéale : la commune est alimentée par 1 seule TTP
(qui peut alimenter 1 ou plusieurs communes)



Autres configurations possibles



Les TTP alimentent des unités de distribution (UDI).
Une UDI est définie comme une zone géographique disposant d'une qualité d'eau homogène, qui peut couvrir une partie d'une commune à plusieurs dizaines de communes.

2.5.5 Traitement des données

Traitement des données censurées à gauche

Entre 55 et 73% des mesures des 4 molécules qui composent les THM sont inférieures à la limite de quantification (LQ). La LQ a varié selon des laboratoires et les époques et ses valeurs sont comprises entre 0,2 et 3 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Nous avons fait le choix d'imputer les mesures censurées en utilisant la méthode d'imputation multiple par équations chaînées contraintes [22]. Pour réaliser l'imputation, une LQ fixe a été définie comme la valeur la plus fréquente pour chaque composé. Cette valeur s'est avérée être la même pour les 4 composés, soit 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$. L'imputation multiple a été effectuée en utilisant d'autres paramètres réglementés présents dans la base SISE-Eaux, en fonction de leur disponibilité et d'une corrélation connue avec les teneurs en THM (température de l'eau, COT, pH, chlore libre et total, chlorures et titre alcalimétrique complet de l'eau). L'origine de l'eau a également été introduite, car elle est très corrélée aux niveaux de THM observés. La méthode présentant un aléa, 10 imputations ont été réalisées, puis moyennées.

Traitement de la saisonnalité

Il existe une forte variabilité saisonnière des concentrations en THM mesurées en sortie des TTP [18]. Ce phénomène concerne essentiellement les ESU car la quantité et la qualité de la MO, le pH et la température de l'eau varient selon la période de l'année et influent sur la formation des THM. Il existe également une saisonnalité des prélèvements, conséquence des stratégies départementales d'échantillonnage portant l'effort d'échantillonnage sur telle ou telle saison. Ainsi pour les ESU, la moyenne arithmétique des concentrations est une estimation biaisée de la concentration moyenne, et un redressement des concentrations mesurées a été réalisé pour chaque département pour limiter ce biais [10].

Traitement des données manquantes

Pour certaines communes la procédure d'attribution n'a pu aboutir faute de valeurs de THM dans la base SISE-Eaux :

- la commune est alimentée par une ESO : l'absence de prélèvements pour mesure de THM s'explique par la non chloration de l'eau, et l'absence de formation de SPC. Une valeur nulle de THM a été imputée à ces situations ;
- la commune n'est pas rattachée à une TTP par erreur, ou elle est alimentée par une TTP située sur un autre département, hors zone d'étude. Ces communes n'ont pas été prises en compte dans l'analyse.

2.6 Autres facteurs de risque

Seuls les facteurs de risque avérés pour le cancer de la vessie ont été considérés [23].

2.6.1 Tabagisme

Le tabagisme actif est le premier facteur de risque pour le cancer de la vessie. Il est classé cancérigène certain (groupe 1) par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) [24]. En France, le tabagisme serait responsable de près de 50% des cancers de la vessie, avec un pourcentage plus élevé chez les hommes. Les risques relatifs associés aux fumeurs, ou ex-fumeurs sont respectivement de 2,8 et 1,9, indépendamment du sexe.

I TABLEAU 1 I

Fraction attribuable (%) et risque relatif lié au tabagisme, pour les décès par cancer de la vessie et du poumon en 2000 en France, par sexe

	Hommes	Femmes
Cancer de la vessie		
Fraction attribuable (%)	52,8	39,3
Risque relatif	Fumeurs	2,8
	Ex-fumeurs	1,9
Cancer du poumon		
Fraction attribuable (%)	83,0	69,2
Risque relatif	Fumeurs	9,9
	Ex-fumeurs	3,2

Source : Circ [25]

Compte tenu de la fraction de l'incidence attribuable au tabagisme, le cancer du poumon peut être considéré comme un bon indicateur du tabagisme, avec un décalage temporel propre au développement du cancer [25]. Nous avons fait l'hypothèse de temps de latence similaires entre l'exposition aux SPC et le cancer de la vessie, entre l'exposition au tabac et le cancer de la vessie, et entre l'exposition au tabac et le cancer du poumon.

Les données de cas de cancers invasifs primitifs du poumon proviennent de la base commune des registres du réseau Francim, gérée par le service de biostatistique du HCL (C33 et C34 – toutes morphologies, à l'exclusion des hémopathies). Comme pour le cancer de la vessie, l'information est disponible à la commune, par sexe et tranches d'âge pour les départements couverts par un registre général, sur la même période 1998-2011. Les TI 2011 pour le cancer du poumon, par tranches d'âge et sexe estimés pour la France métropolitaine, ont été fournis par le réseau Francim [11].

Le tabagisme a été pris en compte dans l'analyse sous la forme d'une variable continue, en introduisant les SIR bruts (nombre de cas observés sur nombre de cas attendus) du cancer du poumon par sexe, à l'échelle communale, sur la période 1998-2011.

2.6.2 Expositions professionnelles

La part des cancers de la vessie d'origine professionnelle a été estimée entre 2% à 14% [26, 27]. Des estimations plus précises ont été données pour la France pour l'année 2000 : autour de 5,1% pour les hommes, et de 0,6% pour les femmes [25]. Le cancer de la vessie est reconnu en France comme maladie professionnelle pour certaines expositions (tableaux des maladies professionnelles 15ter et 16bis du régime général, 10 du régime agricole⁴). Les agents incriminés sont essentiellement les amines aromatiques (fabrication de caoutchouc, pigments, colorants, plasturgie...) ou des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) (fours de cokerie, fabrication d'aluminium, travaux sur chaudières et foyers à charbons...). Les professions exposées sont très diverses. Certaines professions sont réparties de façon diffuse sur le territoire (ramonage, goudronnage). D'autres pourraient correspondre à un petit nombre de sites industriels. À notre connaissance, aucune liste de ces industries n'est disponible.

4. <http://www.inrs-mp.fr/mp/cgi-bin/mppage.pl?state=1&acc=5&qs=&rgm=2> [Consulté le 21 juin 2016]

Dans le cadre de cette étude, nous avons repéré les principales entreprises dont le personnel est susceptible d'être exposé aux amines aromatiques, à savoir les industries textiles et des colorants. Des sources d'information variées ont été utilisées pour identifier et localiser ces industries :

- Code NAF : 2008 (C-20.12Z Industrie chimique/fabrication de colorants et pigments ; C-13.xxx fabrication de textiles/tous les codes à l'exclusion et 92Z) (source pages jaunes Pro).
- Europages : <http://www.europages.fr/>, avec une recherche sur « teinture pour/des textile(s) »,
- Wikipedia : http://fr.wikipedia.org/wiki/Industrie_textile ou http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89conomie_de_l%27Alsace ou [Industrie_textile_dans_le_Nord-Pas-de-Calais](http://fr.wikipedia.org/wiki/Industrie_textile_dans_le_Nord-Pas-de-Calais)),
- Dossier textile du Sessi, édition 2000 [28],
- Annuaire de l'industrie textile [29],
- Union des industries textiles, Société.com : <http://www.societe.com/societe> <http://www.usinenouvelle.com/> <http://france3-regions.francetvinfo.fr> + les sites des entreprises, les sites des communes

L'exposition professionnelle a été approchée par un proxy introduit sous forme d'une variable binaire (oui/non).

2.6.3 Exposition environnementale à l'arsenic

L'arsenic inorganique est classé cancérigène certain (groupe 1) pour le cancer de la vessie et du poumon [24]. Il s'agit d'une substance réglementée du contrôle sanitaire des EDCH. L'arsenic est recherché dans les ressources, et en sortie de TTP. Le seuil de quantification des méthodes analytiques utilisées pour le contrôle sanitaire se situe généralement entre 1 et 10 µg.L⁻¹. La limite de qualité de l'arsenic dans l'eau est de 10 µg.L⁻¹. La présence d'arsenic dans l'eau d'une commune a été introduite sous la forme d'un indicateur binaire. La présence est confirmée si au moins une mesure colligée dans SISE-Eaux depuis la création de cette base, effectuée sur une ressource ou une TTP alimentant la commune, a atteint ou dépassé le seuil de 10 µg.L⁻¹.

2.7 Facteurs de confusion

2.7.1 Indice de défaveur sociale

La réalisation d'une étude écologique géographique nécessite la prise en compte des facteurs de confusion qui pourraient influencer la répartition des cancers de la vessie dans la population. L'existence d'une surmortalité dans les zones géographiques à fort désavantage social est largement reconnue [30, 31]. L'indice de Rey, disponible pour 1999 au niveau communal [32] a été retenu comme indice de défaveur sociale (FDep99). Il a été développé en France pour servir aussi bien en ville et en secteur rural. Il intègre 4 variables : i) revenu médian par ménage, ii) pourcentage de bacheliers dans la population de plus de 15 ans, iii) pourcentage d'ouvriers au sein de la population active, iv) taux de chômage. C'est une variable continue, qui présente des données manquantes pour les communes de moins de 50 ménages afin de respecter la confidentialité vis-à-vis de la variable « revenu médian par ménage ». Ces communes n'ont pas été incluses dans l'étude.

2.7.2 Variable « département »

La variable département a également été introduite dans le modèle, pour couvrir les facteurs de confusion non identifiés impliquant un risque de base plus ou moins élevé dans nos populations, et prendre en compte la dispersion géographique des 11 départements considérés dans notre étude.

2.8 Analyse statistique

Deux analyses séparées ont été réalisées, une pour les hommes, une pour les femmes.

2.8.1 Analyse descriptive

Une étude descriptive de la population, des variables sanitaire, d'exposition et des autres co-variables retenues dans la modélisation, a été effectuée, globalement et par département de la zone d'étude. Les corrélations entre les co-variables ont également été étudiées par la méthode des rangs de Spearman.

2.8.2 Modélisation statistique

Schématiquement, nous avons analysé la relation entre le taux de cancer de la vessie et la concentration en THM dans l'eau. D'autres facteurs peuvent également jouer sur ce taux de cancer comme la consommation de tabac. La mesure de certains facteurs peut être directement introduite dans la relation. Leur effet est ainsi retiré du taux de cancer. D'autres ne le peuvent pas. Dans ce cas, l'effet de ces facteurs peut être approximé par la proximité géographique, qui est le reflet d'habitudes de vie ou d'un niveau socio-économique similaires. Cette approche permet d'éviter d'attribuer aux THM un effet lié à un autre facteur. Les paragraphes ci-dessous détaillent plus techniquement les méthodes statistiques mises en œuvre pour analyser cette relation taux de cancer et exposition aux THM.

La relation entre le taux de cancer de la vessie et l'exposition aux THM de l'eau du robinet a été étudiée en effectuant une régression de Poisson ajustée sur les autres facteurs de risque et de confusion ainsi que sur une hétérogénéité spatiale et/ou non spatiale résiduelle si nécessaire. Afin de corriger une éventuelle surdispersion dans la régression de poisson, les erreurs ont été modélisées sous l'hypothèse d'une distribution binomiale négative. L'incertitude de la relation est exprimée par un intervalle de crédibilité à 95%.

La variable THM a été transformée en sa racine cubique pour prendre en compte sa forte dispersion, et la présence de valeurs nulles. Cette variable transformée a été ajustée selon une fonction *spline* pénalisée, afin de ne pas préjuger de la forme de la relation.

Les variables de confusion continues (cancer du poumon et défaveur sociale) ont été introduites sous la forme d'une fonction *spline* de degré 3 afin de ne pas préjuger d'une quelconque linéarité.

L'ajustement du modèle a été contrôlé en examinant les résidus (le graphe des résidus permet de vérifier qu'il ne persiste pas de structure particulière après modélisation). L'effet d'une commune atypique a été vérifié par validation croisée (modification de la relation par retrait d'une commune).

Une analyse de sensibilité a été menée afin d'étudier la robustesse de la relation, en analysant si la modélisation de la relation était affectée par l'introduction de la variable THM

sous forme d'un *spline* naturel avec 2 et 3 nœuds pré-spécifiés (percentiles P33 et P66 ou P33 P66 et P95 de sa distribution).

2.8.3 Logiciels statistiques

L'analyse descriptive et la modélisation ont été réalisées avec les logiciels R version 3.2.0 (<http://cran.r-project.org/>) (package Inla). L'imputation a été réalisée sous Stata 12 (package ICE).

2.9 Aspects réglementaires

Une autorisation de traitement des données a été accordée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (notification d'autorisation n°1643723 du 21/01/2013, décision DE-2013-007 et n°1643723v1 du 03/02/2015).

3. RÉSULTATS

3.1 Analyse descriptive

3.1.1 Communes et population d'étude

L'analyse a été effectuée sur 5 286 communes des 11 départements de l'étude, dont la population 2011 est comprise entre 5 et 287 800 habitants (médiane à 517 habitants ; moyenne à 1 652 habitants). Cette distribution diffère d'un département à l'autre (Tableau 2). Le nombre de communes par département varie entre 221 (44-Loire-Atlantique, pour une population totale de 1 296 364) et 782 (80-Somme, pour une population totale de 571 211).

Certains départements sont très ruraux, avec beaucoup de petites communes peu peuplées (14-Calvados, 25-Doubs, 50-Manche et 80-Somme), alors que d'autres ont moins de communes, plus peuplées (44-Loire-Atlantique, 85-Vendée).

La proportion de personnes de 60 ans et plus est de 23% sur toute la zone d'étude. Les départements avec une plus forte proportion de personnes âgées sont le Tarn et la Manche.

I TABLEAU 2 I

Statistiques descriptives des populations communales par département et globalement. Population totale, proportion des 60 ans et plus

département	nombre d'habitants						Nombre de communes	population totale	proportion des plus de 60 ans
	min	p25	moyenne	médiane	p75	max			
14	28	195	972	354	741	108 793	705	685 262	24%
25	8	125	891	260	626	115 879	594	529 103	23%
34	25	292	3 096	863	2 503	264 538	343	1 062 036	25%
38	12	439	2 280	927	1 943	157 424	533	1 215 212	21%
44	349	1 622	5 866	2 773	4 760	287 845	221	1 296 364	22%
50	28	213	833	391	723	37 754	600	499 531	28%
67	38	406	2 090	695	1 458	272 222	526	1 099 269	21%
68	40	462	1 997	811	1 575	110 351	377	753 056	22%
80	5	149	730	272	536	133 327	782	571 211	23%
81	28	179	1 169	383	877	49 179	323	377 675	29%
85	112	777	2 275	1 316	2 502	52 773	282	641 657	27%
zone étude	5	231	1 652	517	1 278	287 845	5 286	8 730 376	23%

Source : Insee 2011

p25 : 1^{er} quartile, p75 : 3^e quartile, min : commune la moins peuplée, max : commune la plus peuplée

3.1.2 Variable sanitaire

Sur la période 1998-2011 et les 11 départements de l'étude, 18 921 nouveaux cas de cancers de la vessie ont été rapportés. Le sexe ratio H/F est de 4,3, avec 15 367 cas masculins et 3 554 cas féminins.

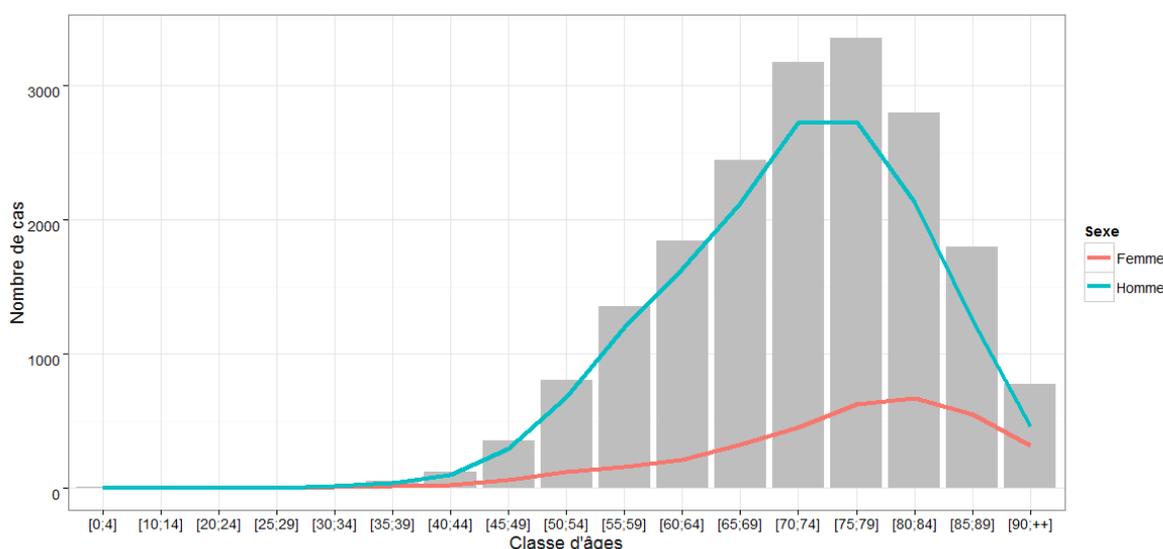
Les diagnostics ont été confirmés par histologie dans plus de 97% des cas. Ce pourcentage varie peu selon l'année, le département ou le sexe (entre 94% et 98%). Il y a très peu de données manquantes sur l'origine du diagnostic des cas (10 cas). La qualité des données a également été contrôlée en vérifiant l'absence de fluctuations importantes d'une année à

l'autre du nombre de cas et des taux d'incidence standardisés sur chaque département (annexe 2).

L'âge est très fortement associé au cancer de la vessie, avec très peu de cas avant 40 ans. Respectivement 85% et 43% des cas masculins ont plus de 60 et 75 ans (89% et 61% pour les femmes). Ces pourcentages varient peu d'un département à l'autre (entre 82% (Loire-Atlantique, Calvados) et 89% (Tarn) pour la proportion de cas masculins de plus de 60 ans) (Annexe 2 tableau A2_1). La classe d'âge qui présente un maximum de nouveaux cas est [70 ans, 80 ans[pour les hommes, et [80 ans, 85 ans[pour les femmes (Figure 5).

I FIGURE 5 I

Nombre des cas incidents de cancer de la vessie selon l'âge, en total (histogramme gris) et par sexe (courbes rouge et bleue), pour les 11 départements de la zone d'étude, période 1998-2011



Source : données Francim

Pour chaque sexe, le nombre total de cas sur toute la période d'étude varie selon le département, et est plus élevé dans les départements les plus peuplés (Hérault, Isère, Loire-Atlantique ou Bas-Rhin) (Annexe 2 tableau A2_1).

Des variations inter départementales des distributions des SIR communaux sont observées (Tableau 3, Figure 6). Plus de 40% des communes ne dénombrent aucun cas de cancer de la vessie pour les hommes (75% pour les femmes). Soixante-quinze pourcent des communes ont au maximum 4 cas (hommes) et 1 cas (femmes). Dans les départements comprenant un grand nombre de petites communes (Calvados, Doubs, Manche ou Somme), plus de la moitié des communes n'ont compté aucun cas de cancer de la vessie sur la période d'étude. Des SIR très élevés ont également été observés dans ces mêmes départements.

I TABLEAU 3 I

Distribution du nombre et du SIR communal des cas incidents de cancer de la vessie par sexe et département (1998-2011)

dep	SIR_median	SIR_p75	SIR_p90	SIR_p95	SIR_max	nbre_median	nbre_p75	nbre_p90	nbre_p95	nbre_max	nbre_tot
hommes											
14	0	2	3	5	17	0	2	3	7	215	1 318
25	0	1	3	4	12	0	1	3	6	206	986
34	1	1	2	3	20	2	6	12	21	349	2 267
38	1	1	2	3	16	1	3	8	14	301	2 035
44	1	1	1	1	2	2	6	12	27	376	1 722
50	0	1	2	3	8	1	1	3	5	72	868
67	1	1	2	2	6	1	2	6	10	444	1 764
68	1	2	2	3	5	1	3	7	12	209	1 390
80	0	1	3	4	16	0	1	3	4	195	1 035
81	1	1	2	3	7	1	2	6	9	135	968
85	1	1	1	2	2	1	4	7	13	82	1 006
zone étude	1	1	2	3	20	1	2	6	10	444	15 359
femmes											
14	0	0	2	5	26	0	0	1	2	62	312
25	0	0	2	4	42	0	0	1	2	55	216
34	0	1	2	4	26	0	1	2	4	91	468
38	0	1	3	5	31	0	1	2	3	92	467
44	1	1	2	3	5	1	2	4	6	99	452
50	0	0	3	5	42	0	0	1	2	28	239
67	0	1	3	5	18	0	1	2	2	121	416
68	0	1	3	4	21	0	1	2	3	45	308
80	0	0	2	6	40	0	0	1	1	56	238
81	0	0	3	5	20	0	0	1	2	40	213
85	0	1	2	3	9	0	1	2	3	15	222
zone étude	0	0	2	4	42	0	1	1	3	121	3 551

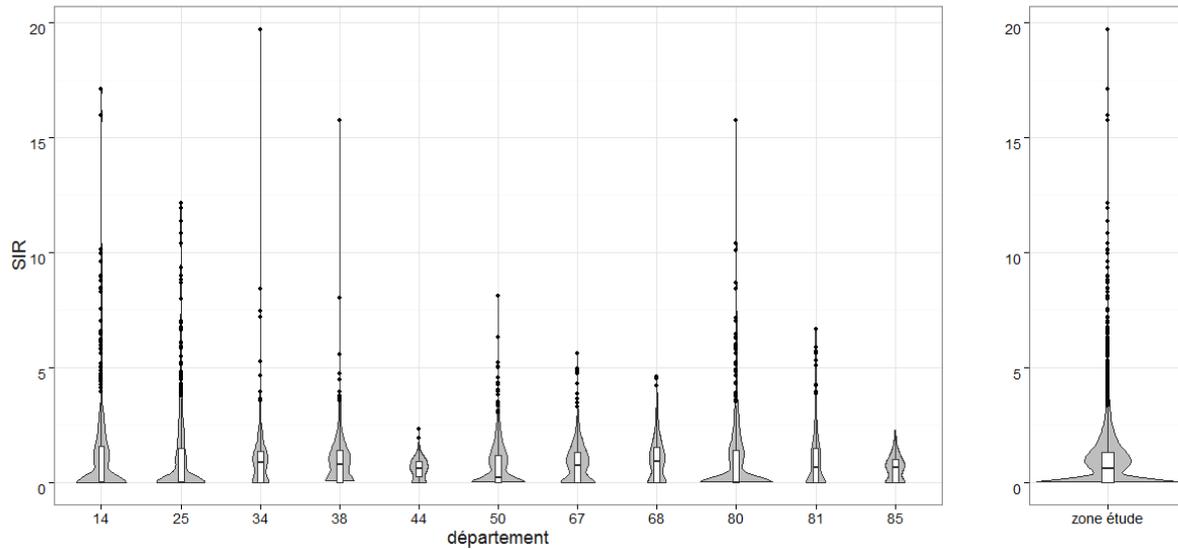
p75 : 3^e quartile, p90 et 95 : percentiles 90% et 95%, max : SIR ou nombre de cas incident maximum sur une commune et la période d'étude

I FIGURE 6 I

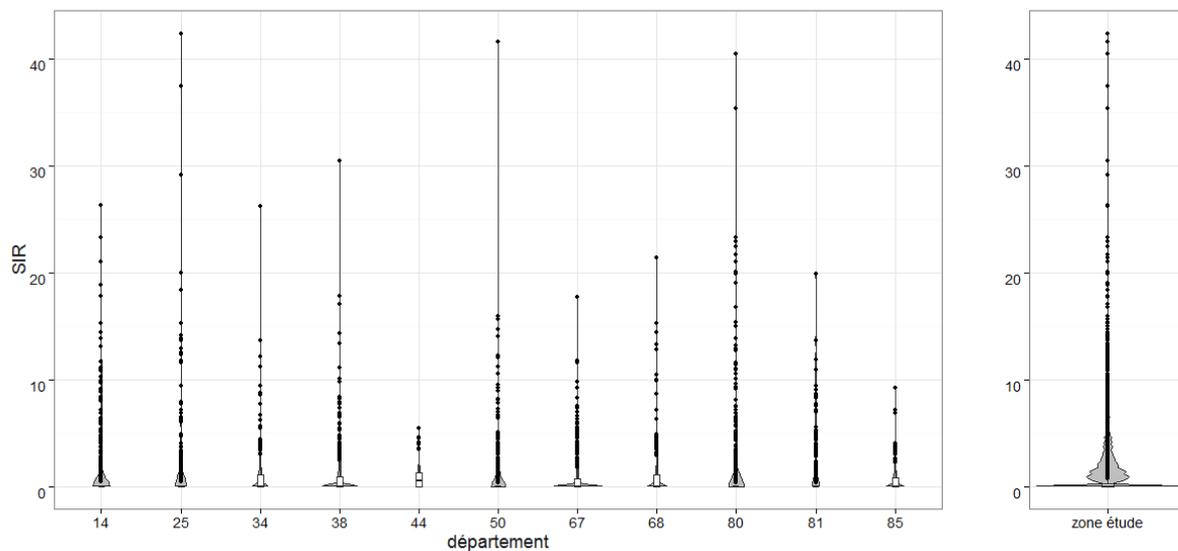
Distribution des SIR communaux cancer de la vessie dans les 11 départements étudiés (N=5 286 communes), 1998-2011

Représentation en violon plot (valeurs extrêmes, « petite boîte blanche » indiquant les percentiles 25, 50, 75, largeur de la représentation croissant avec le nombre des observations)

Pour les hommes (N_{total} : 15 367 cas)



Pour les femmes (N_{total} : 3 554 cas)



Source : données Francim, Insee 1999, 2006 à 2011

Tous les cas sont rattachés à une commune, sauf 10 cas en Loire-Atlantique (8 hommes et 2 femmes, sur un total de 2 184 cas), et 1 cas en Vendée (1 femme, sur un total de 1 229 cas).

3.1.3 Indicateur d'exposition aux SPC

Sur la zone d'étude, 701 communes (13%) n'ont pas bénéficié de mesures de THM entre 2005 et 2011. Une valeur nulle de THM a été imputée aux 537 communes alimentées par une ESO, considérées comme non chlorée. Les 164 communes restantes ne sont pas uniformément réparties selon les départements mais se concentrent dans l'Hérault et la Loire-Atlantique (9% des communes), tandis que l'Isère, le Haut-Rhin et le Bas-Rhin en comptent moins de 1%. Les raisons de l'absence de mesures n'ont pas été recherchées. Ces communes n'ont pas été incluses dans l'étude.

L'estimation des concentrations communales moyennes en THM pour la période 1955-1995 montre une répartition très hétérogène à la fois entre les communes au sein d'un même département et entre les départements de la zone d'étude (Tableau 4). La concentration est très faible pour la grande majorité des communes (médiane à 4 $\mu\text{g.L}^{-1}$, P75% à 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Cela concerne la quasi-totalité des communes de l'Hérault, de l'Isère et de la Somme, et environ 90% des communes du Bas-Rhin, Haut-Rhin et du Tarn. Certaines communes sont en revanche très exposées (> 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Elles se répartissent différemment selon le département : entre 5 et 20% des communes du Calvados, Doubs, Manche, près de 70% des communes de Loire-Atlantique, la quasi-totalité des communes de Vendée.

I TABLEAU 4 I

Distribution de la concentration moyenne communale de THM entre 1955 et 1995, par département

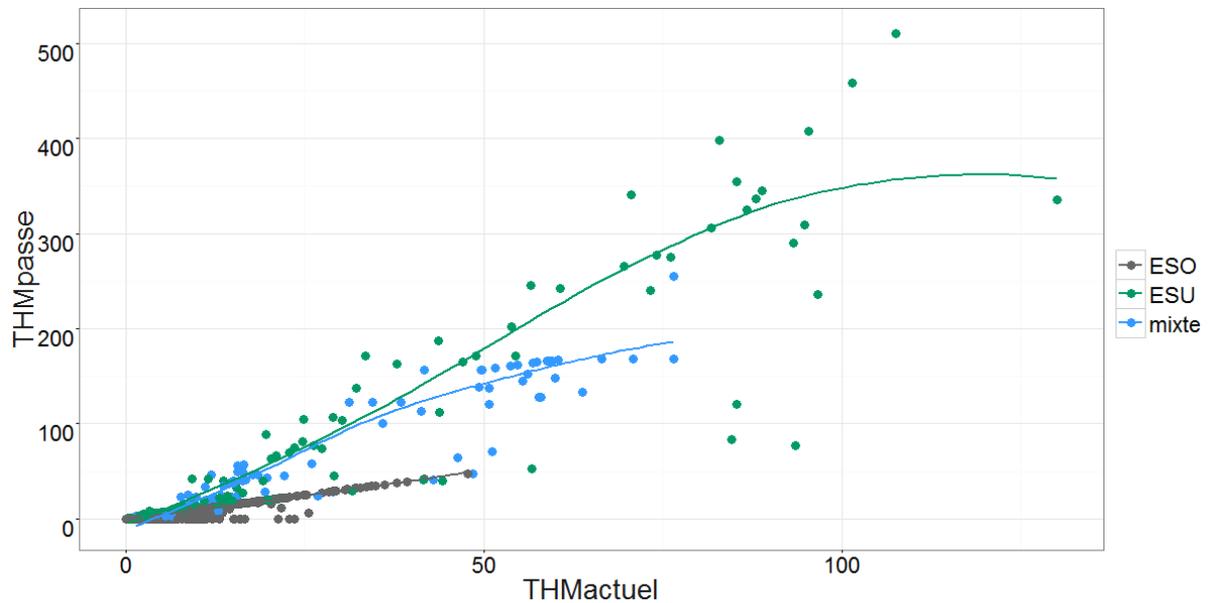
département	[THM] ($\mu\text{g.L}^{-1}$)						Nbre de communes avec l'information	Nbre total communes
	p25	médiane	p75	p90	p95	max		
14	5	7	14	104	166	309	697	705
25	1	8	15	29	45	120	573	594
34	1	3	6	9	9	13	312	343
38	0	0	0	3	4	12	532	533
44	12	13	74	81	112	157	202	221
50	3	7	19	69	89	171	592	600
67	0	0	3	13	13	35	526	526
68	0	1	4	9	12	70	376	377
80	1	3	5	6	8	23	745	782
81	3	5	6	24	24	77	302	323
85	202	277	335	407	511	511	265	282
zone étude	1	4	10	45	168	511	5122	5286

Source : SISE-Eaux- estimation d'une concentration passée entre 1955 et 1995
P25 : 1^{er} quartile, p75 : 3^e quartile, p90 et 95 : percentiles 90% et 95%

La plupart des communes sont alimentées par une seule TTP, alimentées par une seule ressource en d'eau (ESO ou ESU). Quand différentes TTP alimentent une même commune, elles traitent généralement une nature d'eau similaire (ESO ou ESU). La commune est alors « ESO » ou « ESU ». Les communes alimentées par une TTP ou plusieurs TTP traitant des eaux d'origine différente sont identifiées en « mixte » (Figure 7) (207 communes, soit 4% des communes de l'étude). Les concentrations passées (entre 1955 et 1995) de THM sont très dépendantes de l'origine de l'eau (ESO ou ESU ou mixte)) (Figure 7).

I FIGURE 7 I

Relation entre les concentrations ($\mu\text{g/L}$) moyennes actuelles et passées de THM selon l'origine de l'eau



3.1.4 Autres facteurs de risque

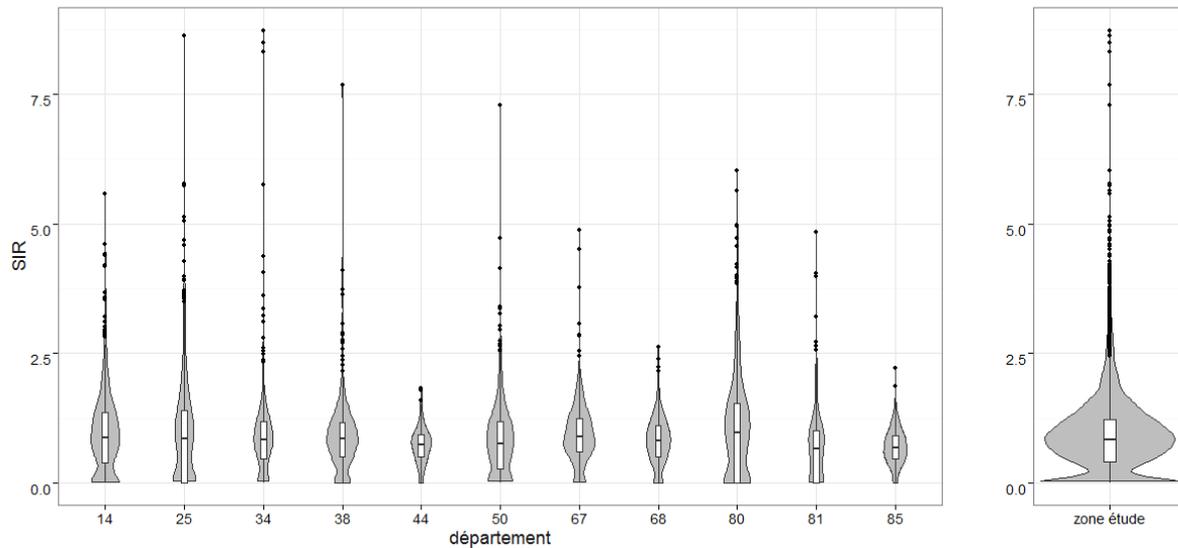
Tabagisme avec l'indicateur $\text{SIR}_{\text{poumon}}$

Des variations inter départementales et par sexe des distributions des SIR sont observées pour le cancer du poumon (Figure 8, Annexe 3). De nombreuses valeurs nulles sont observées, moins nombreuses qu'avec le cancer de la vessie. Les tendances sont les mêmes. Dans les départements les moins peuplés (Calvados, Doubs, Manche, Somme, Tarn), le nombre médian de cas de cancer du poumon à la commune sur la période d'étude est de 1 à 2 chez les hommes (0 chez les femmes) (annexe 3, tableau A3_1). Des SIR très élevés sont observés dans ces mêmes départements.

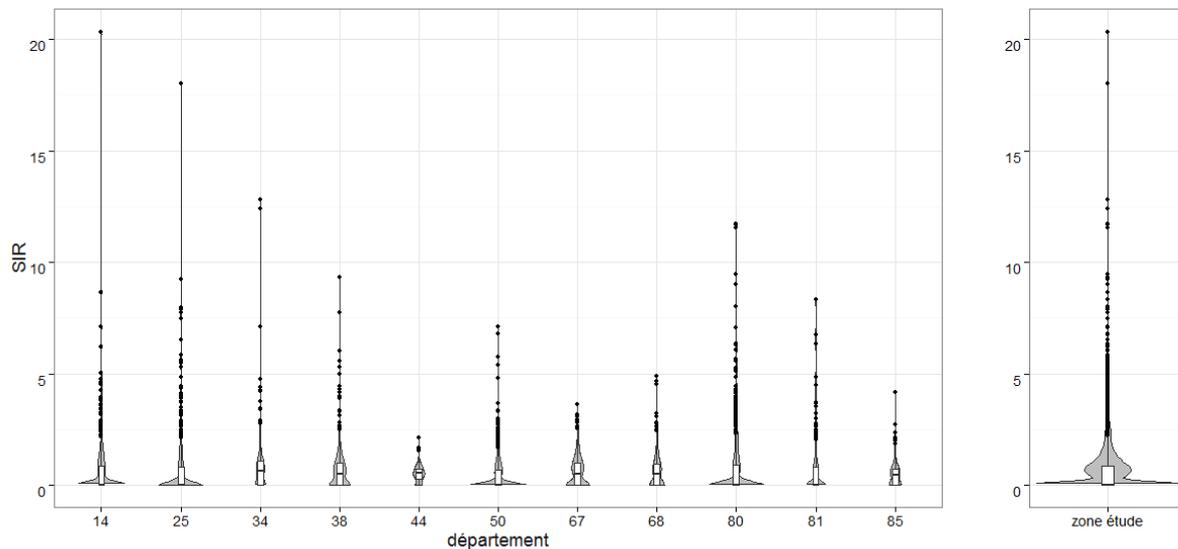
I FIGURE 8 I

Distribution des SIR communaux cancer du poumon dans les 11 départements étudiés (N=5 286 communes), 1998-2011

Hommes



Femmes



Source : données Francim, Insee 1999, 2006 à 2011
Représentation en violin plot (voir figure 6 pour plus de détail)

Exposition professionnelle et indicateur « présence d'une industrie textile/colorant » sur la commune

Nous avons identifié sur le secteur d'étude 171 industries pouvant conduire à une exposition professionnelle aux amines aromatiques. Elles sont localisées sur 125 communes totalisant 1 376 090 habitants (2,4% des communes et 15,8 % de la population). Les communes où sont domiciliées ces industries sont plus peuplées que les communes sans ces industries.

Elles se répartissent surtout dans le Bas-Rhin, l'Isère ou le sud du Tarn (annexe 5, Figure A5_1 et A5_3).

Exposition environnementale par l'arsenic

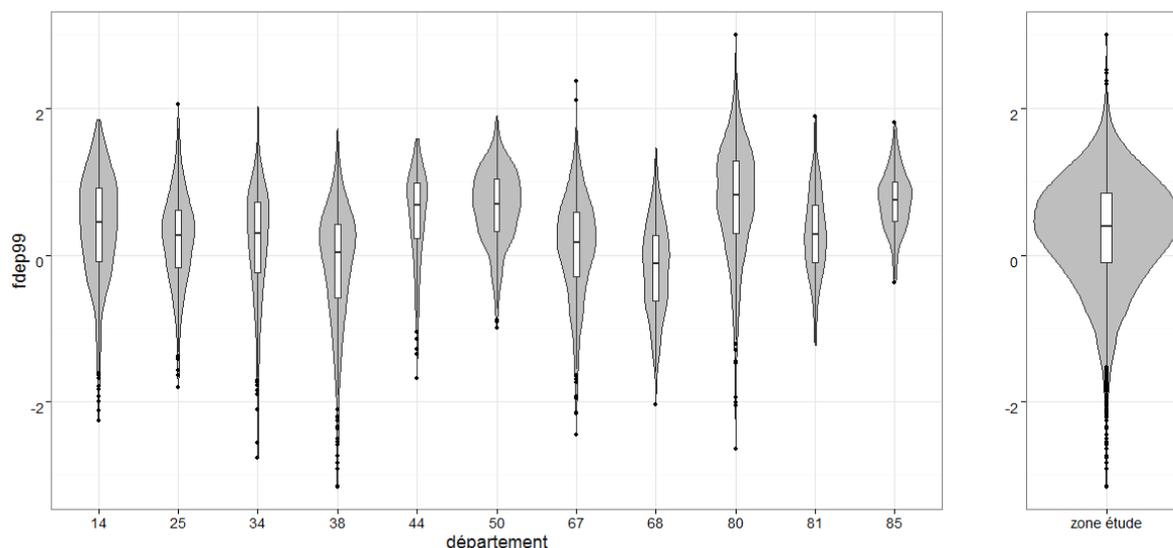
De l'arsenic à une concentration $\geq 10\mu\text{g.L}^{-1}$ a été détecté (au moins une fois) dans l'eau de 854 communes totalisant 2 300 139 habitants (16% des communes, 26 % de la population). La répartition géographique est très variable. Le pourcentage de communes concernées par département varie entre moins de 5% (Somme, Calvados, Doubs, Hérault, Haut-Rhin), à près de 60% dans le Tarn, et plus de 70% en Loire-Atlantique et Vendée (Annexe 5, Figures A5_2 et A5_3). La contamination touche plus les communes desservies par des eaux de surface (416 communes, 56% des communes alimentées en ESU) que les communes desservies par des eaux souterraines (326 communes, soient 8% des communes alimentées en ESO).

Défaveur sociale

FDep99 est une variable continue variant entre -3 et +3. Les fortes valeurs correspondent à des communes plus défavorisées. Si la distribution est globalement symétrique autour d'une valeur médiane à 0,4 sur la zone d'étude, elle diffère d'un département à l'autre, avec des distributions compactes (Vendée) ou très dispersées (Isère, Somme) (Figure 9).

I FIGURE 9 I

Distribution de l'indice de défaveur sociale FDep99 sur les communes des 11 départements étudiés (N=4 534 communes), en global et par département



Représentation en violin plot (voir figure 6 pour plus de détail)

L'indicateur utilisé présente cependant 14% de données manquantes (752 communes). Cette proportion varie de plus de 25% (Doubs et Somme) à moins de 5% (Loire-Atlantique, Haut et Bas-Rhin, Vendée). Les caractéristiques populationnelles des communes non renseignées diffèrent d'un département à l'autre, et ne correspondent pas toujours à des communes de petites tailles (annexe 4).

3.1.5 Hétérogénéité spatiale

Une grande hétérogénéité spatiale ressort de l'analyse descriptive pour chaque variable, que ce soit entre département, ou au sein d'un même département (Figure 10 pour l'origine ESO, ESU ou mixte de l'eau et les concentrations en THM, et Annexe 6 pour les autres variables). Par exemple, selon le département, le pourcentage des communes alimentées par une eau souterraine varie de 100% (départements du Bas-Rhin ou de la Somme) à moins de 4% (Vendée) (Tableau 5).

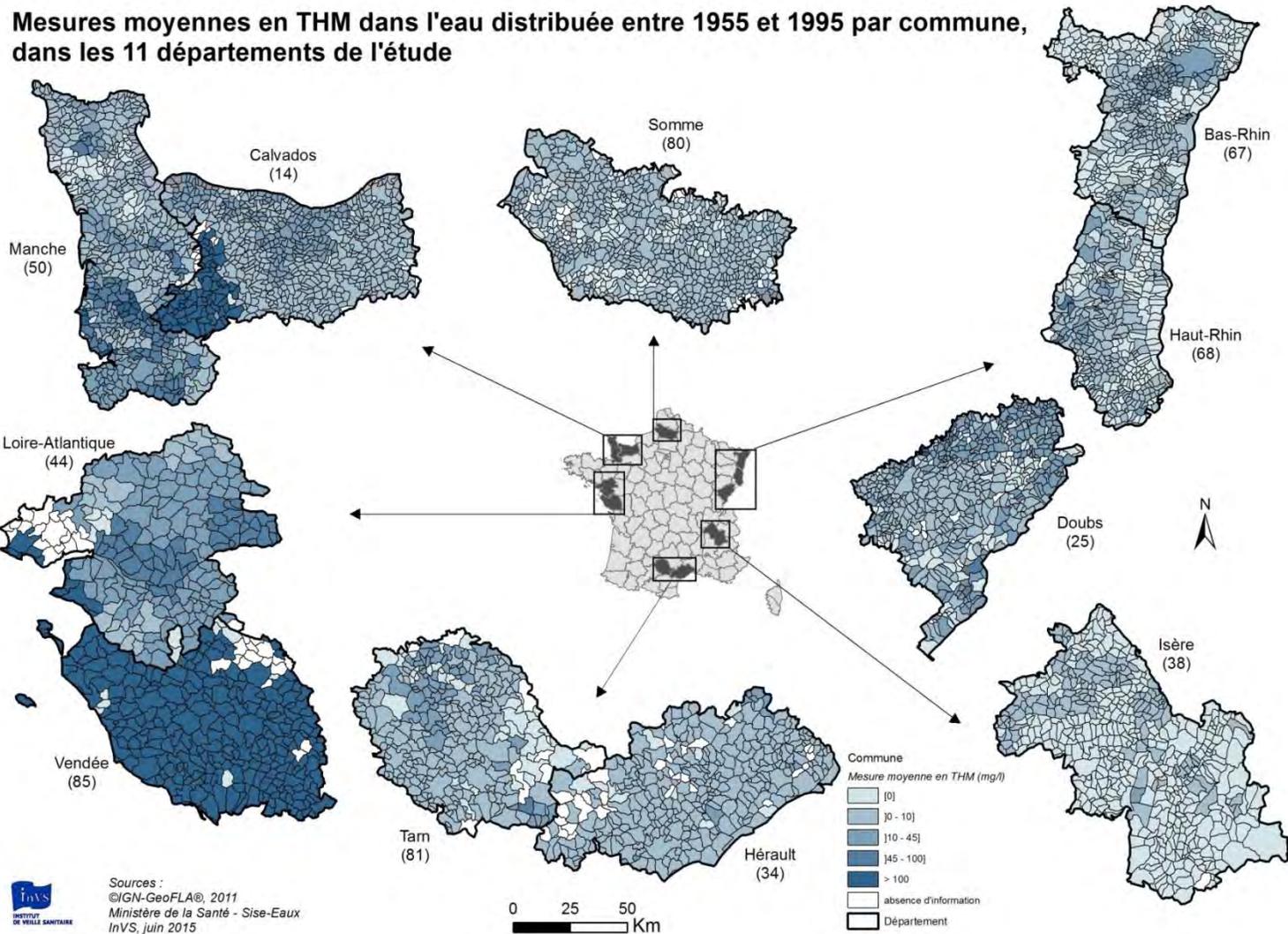
I TABLEAU 5 I

Pourcentage des communes alimentées en intégralité par une eau souterraine (ESO) dans chaque département de la zone d'étude

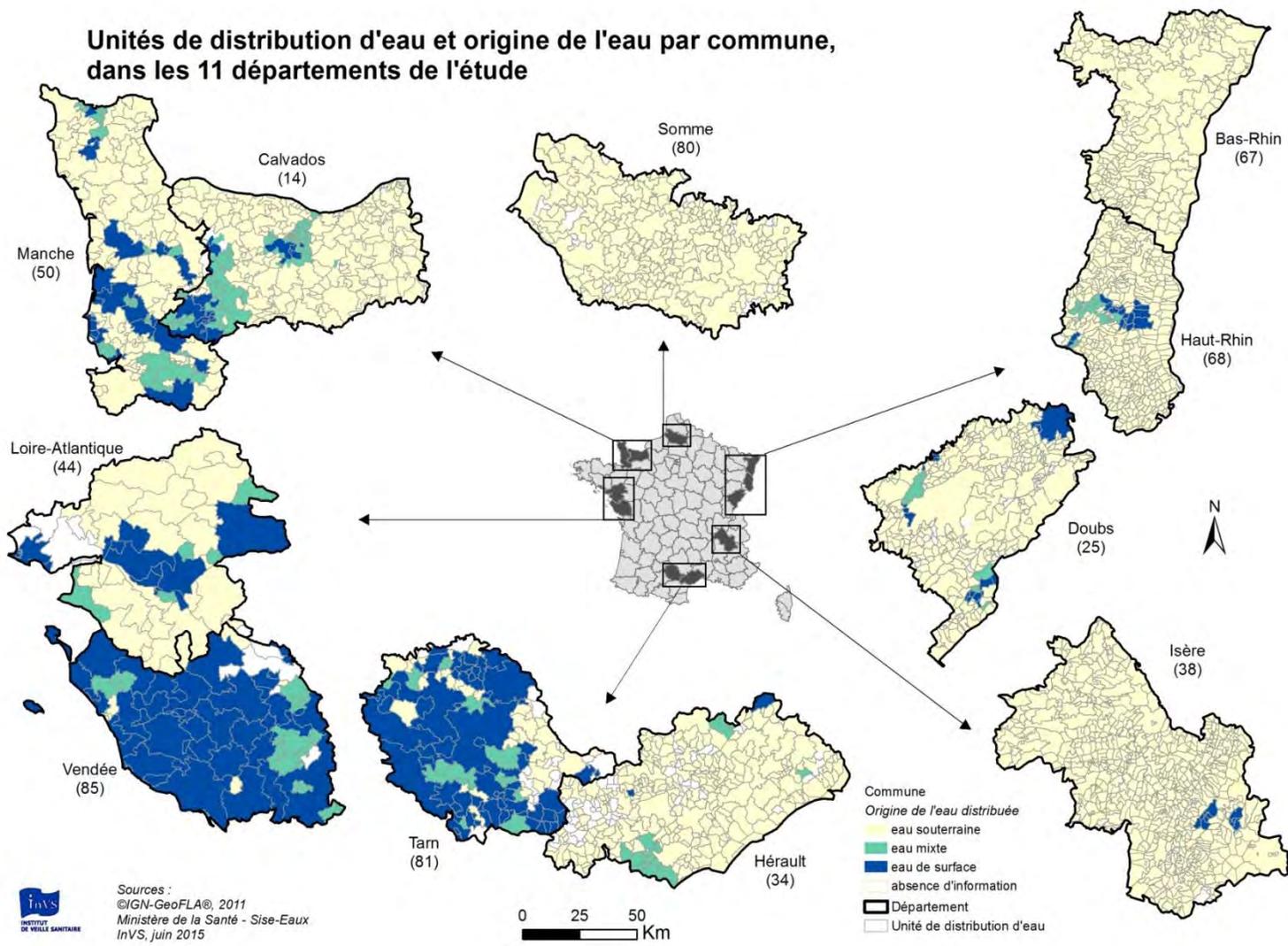
Département	Total des communes renseignées	% ESO
14	697	83,5
25	573	91,1
34	312	93,3
38	532	99,2
44	202	66,3
50	592	76
67	526	100
68	376	93,6
80	745	100
81	302	14,9
85	265	3,8

I FIGURE 10 I

Concentrations moyennes communales en THM entre 1955 et 1995 ; origine de l'eau et contours des UDI



I FIGURE 10 (suite) I



3.1.6 Corrélation entre les variables

Il n'a pas été montré de corrélation entre les variables introduites dans la modélisation ($r < 0,2$) sauf entre les THM et l'arsenic (Figure 11). Une proportion plus élevée de communes non exposée aux THM est en effet observée dans les communes non exposées à l'arsenic (Annexe 7, Figure A7_1).

I FIGURE 11 I

Matrice de corrélation entre les covariables de la modélisation. Coefficients de Spearman

	THM ¹	SIR (poumon femme)	SIR (poumon homme)	Fdep99	Arsenic	Exposition Professionnelle
THM ¹	1	-0,01	-0,04	0,18	0,29	-0,02
SIR (poumon femme)		1	0,11	-0,08	0,05	0,06
SIR (poumon homme)			1	0,06	-0,04	0,05
Fdep99				1	0,03	0,02
Arsenic ²					1	0,02
Exposition Professionnelle						1

1 : THM sous forme de racine cubique 2 : arsenic sous forme binaire

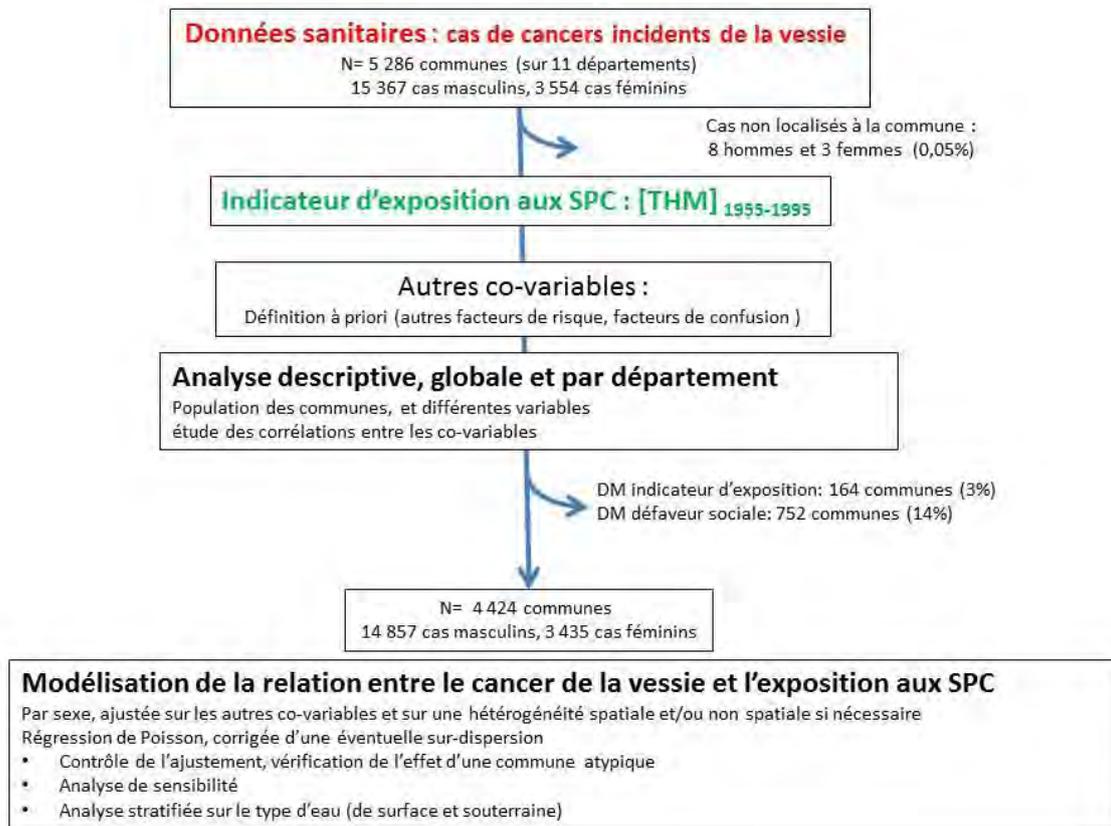
3.2 Modélisation

3.2.1 Schéma d'analyse

La modélisation a été effectuée sur une base de données sans données manquantes. Le schéma d'analyse récapitule la démarche réalisée pour étudier la relation entre le cancer de la vessie et l'exposition aux sous-produits de chloration de l'eau (Figure 12).

I FIGURE 12 I

Schéma d'analyse de l'étude de la relation entre le cancer de la vessie et l'exposition aux sous-produits de chloration de l'eau



DM : données manquantes

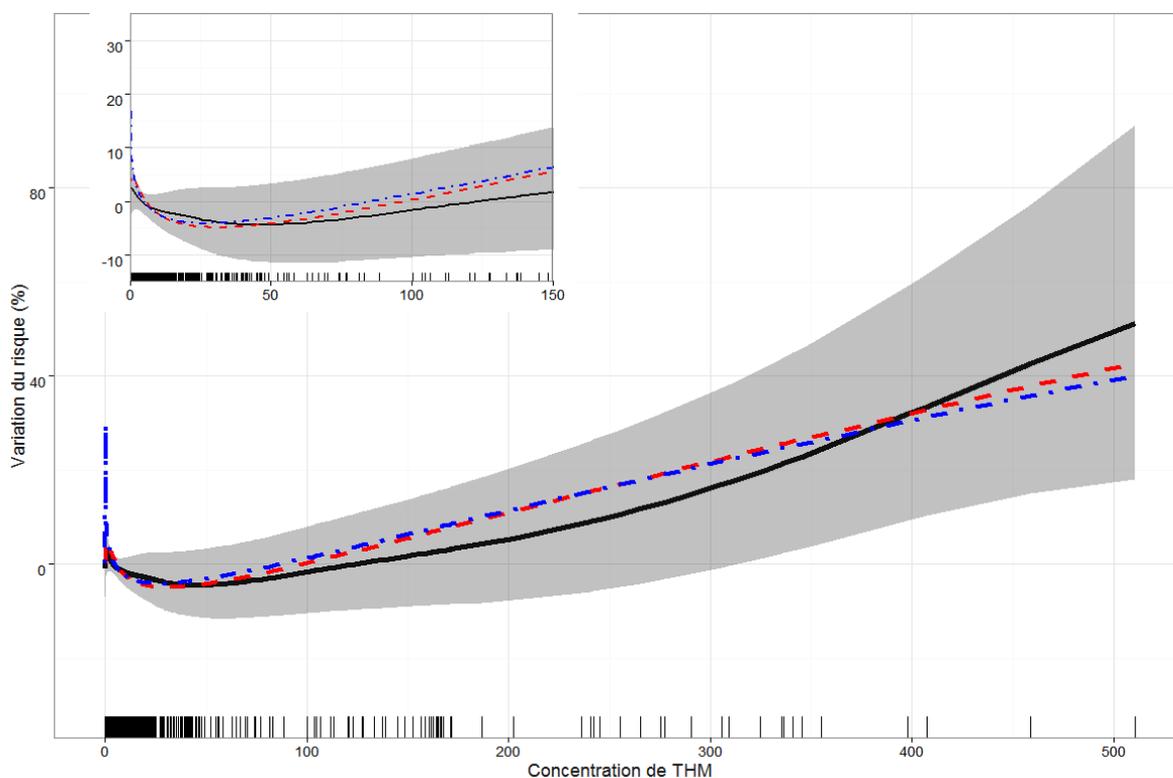
3.2.2 Chez les hommes

La forme générale de la relation entre la variation de risque de développer un cancer de la vessie et la concentration moyenne en THM entre 1955 et 1995 est présentée en Figure 13. Une faible décroissance est observée jusqu'à $50 \mu\text{g.L}^{-1}$ de THM, puis une croissance. L'intervalle de crédibilité à 95% (IC95%) est important. La variable THM n'apporte pas d'information significative utile à la prévision du risque, selon le critère de parcimonie ou *Deviance Information Criterion* (DIC). La forme générale n'est pas modifiée si les nœuds de la fonction spline sont fixés (Figure 13).

Le lissage de l'hétérogénéité résiduelle du modèle ajusté sur tous les facteurs de confusion conduit à la prise en compte uniquement d'une hétérogénéité non spatiale au sein d'un même département.

I FIGURE 13 I

Évolution du risque (%) de cancer de la vessie selon la concentration moyenne communale en THM entre 1955 et 1995 sur la zone d'étude, pour les hommes



Modèle binomial-négatif, ajusté sur les indicateurs pour la prise en compte du tabagisme, de l'exposition professionnelle et de la présence d'arsenic dans l'eau, de la défaveur sociale, du département et lissage de l'hétérogénéité résiduelle.

Noir : spline pénalisé et IC 95% de la variation du risque (gris)

Rouge : spline naturelle avec nœuds à P33 et P66

Bleu : spline naturelle avec nœuds à P33, P66 et P95.

Les barres verticales sur l'axe des abscisses indiquent la distribution des communes par niveau d'exposition.

Les fortes concentrations en THM concernent un nombre limité de communes sur des départements bien définis : 33 communes des 4 424 communes incluses dans la modélisation ont une concentration en THM $\geq 400 \mu\text{g.L}^{-1}$. Elles sont toutes en Vendée. Les 360 communes (7%) avec THM $> 100 \mu\text{g.L}^{-1}$ sont en Vendée (74%), dans le Calvados (18%), en Loire-Atlantique et Manche (4%). Les 452 communes (10%) avec THM $\geq 50 \mu\text{g.L}^{-1}$ sont essentiellement dans ces mêmes départements (Vendée (56%), Manche (16%), Calvados et Loire-Atlantique (13%)).

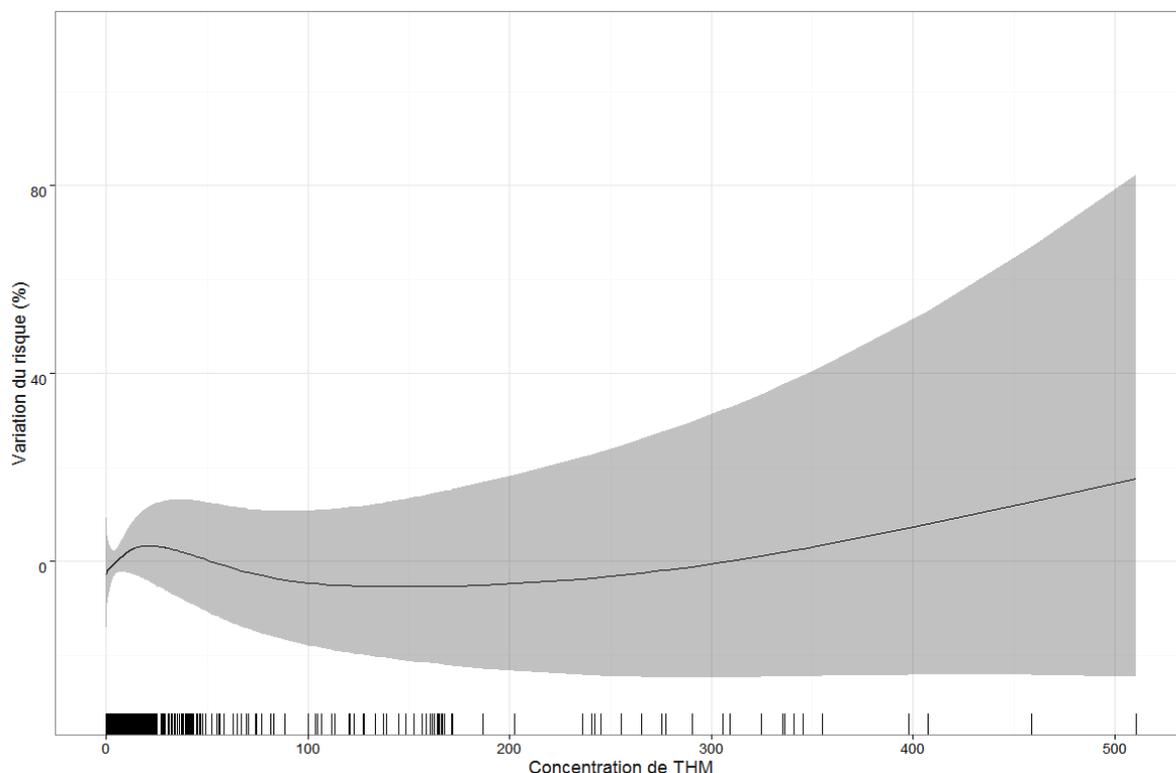
3.2.3 Chez les femmes

La forme générale de la relation entre la variation de risque de développer un cancer de la vessie et la concentration moyenne en THM entre 1955 et 1995 est présentée en Figure 14. La variable THM n'apporte pas d'information utile à la prévision du risque, selon le critère de parcimonie DIC. La forme générale n'est pas modifiée si les nœuds de la fonction spline sont fixés (non montré).

Le lissage de l'hétérogénéité résiduelle conduit à la prise en compte uniquement d'une hétérogénéité non spatiale au sein d'un même département.

I FIGURE 14 I

Évolution du risque (%) de cancer de la vessie selon la concentration moyenne communale en THM entre 1955 et 1995 sur la zone d'étude, pour les femmes



Modèle binomial-négatif, ajusté sur les indicateurs pour la prise en compte du tabagisme, de l'exposition professionnelle et de la présence d'arsenic dans l'eau, de la défaveur sociale, du département et lissage de l'hétérogénéité résiduelle.

Noir : spline pénalisée et IC 95% de la variation du risque.

Les petites barres verticales sur l'axe des abscisses indiquent le nombre de communes par niveau d'exposition.

3.2.4 Stratification sur la nature de la ressource en eau (ESO et ESU)

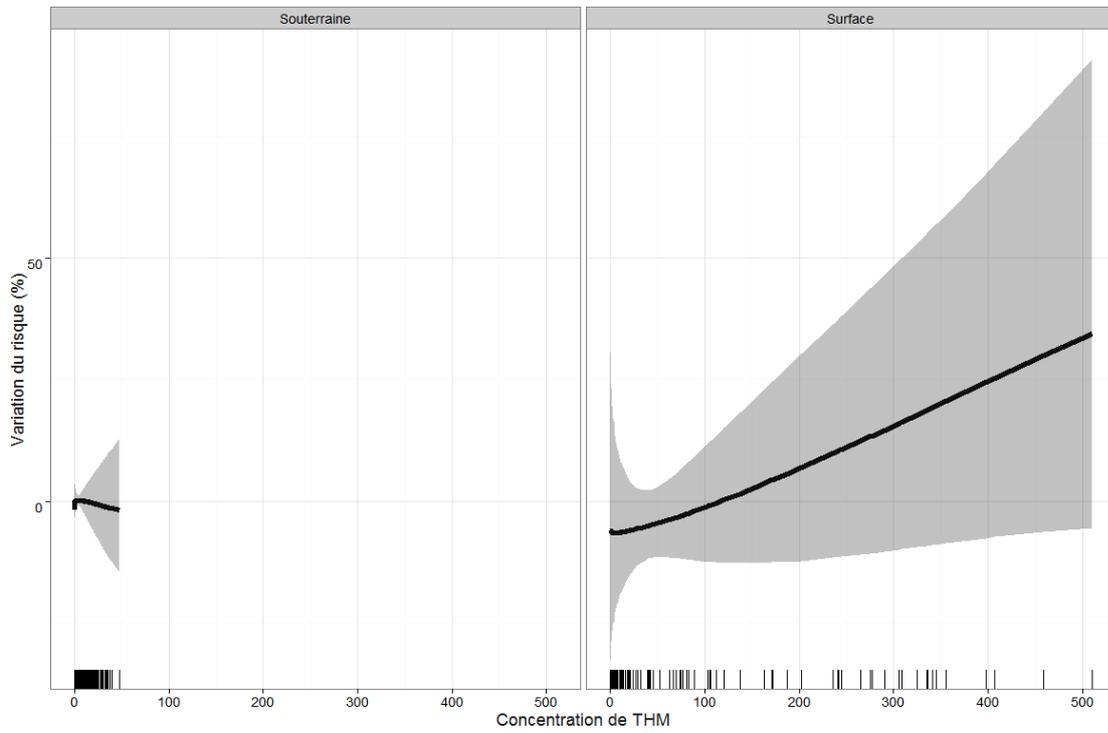
La stratification de la modélisation sur l'origine de la ressource en eau alimentant les communes a été effectuée a posteriori. Les formes générales des courbes diffèrent selon la nature de l'eau : pour les eaux souterraines, aucune tendance n'est observée. Pour les eaux de surface, une augmentation du risque selon la concentration en THM est observée. Ce résultat est trouvé chez les hommes et chez les femmes. L'intervalle de crédibilité autour de la variation du risque est très important. Il est plus important pour la modélisation du risque chez les femmes (Figure 15).

Pour les eaux de surface, l'augmentation du risque de développer un cancer de la vessie entre une population masculine non exposée ($\text{THM} < 0,25 \mu\text{g.L}^{-1}$) et une population exposée à 25 ou 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$ toute sa vie est respectivement de 6% [-28% ; +36%] et 9% [-33% ; +45%] (Tableau 6).

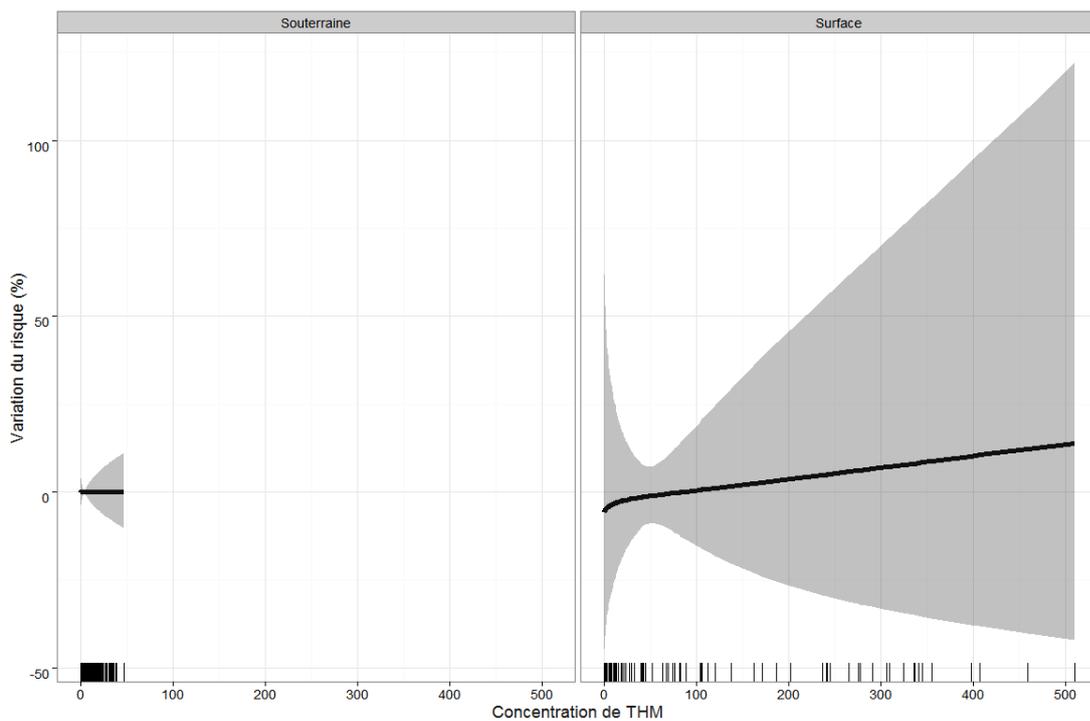
I FIGURE 15 I

Évolution du risque de cancer de la vessie selon la concentration en THM en sortie de station de traitement, par sexe et par nature d'eau

Pour les hommes



Pour les femmes



4. DISCUSSION

L'objectif de cette étude est d'analyser la relation entre l'incidence des cancers de la vessie et l'exposition aux SPC présents dans l'eau du robinet. Une étude écologique géographique a été réalisée à l'échelle de 4 424 communes des 11 départements couverts par un registre général qualifié de cancers sur toute la période 1998-2011. Elle utilise les données sanitaires colligées par ces registres sur ces 14 années, soient 14 857 cas masculins et 3 435 cas féminins. Les co-variables ont toutes été définies *a priori*, et introduites dans le modèle. L'introduction des variables continues sous forme de spline de degré 3 permet de ne pas préjuger de la forme de la relation. Un calcul initial de puissance a montré que dans les hypothèses d'une relation monotone croissante et d'absence de biais, cette étude disposait des effectifs suffisants pour mettre en évidence un excès de risque de 10% chez les hommes et de 20% chez les femmes, résidant dans les communes les moins exposées (THM < 0,6µg.L⁻¹ ; près 30% des communes) et les plus exposées (THM > 40µg.L⁻¹, 10% des communes), aux risques $\alpha=0,05$ et $\beta=0,2$.

4.1 Choix de modélisation

Les résultats de la modélisation ont montré une grande variabilité dans les taux de cancer, et des taux de cancer géographiquement répartis de manière non aléatoire sur les départements. Techniquement ces deux constats se traduisent statistiquement par l'utilisation d'un modèle binomial-négatif pour la distribution des effectifs communaux de cas. Il est mieux adapté qu'un modèle de Poisson car il subsiste une surdispersion du résidu de modélisation [33]. Cette surdispersion [34] peut provenir de facteurs de risque non pris en compte dans l'analyse mais également du nombre très élevé des communes sans aucun événement sanitaire sur les 14 années d'étude (43% pour les hommes et 75% pour les femmes). Ces effectifs communaux de cas réduits ou nuls conduisent à une instabilité des SIR et des excès de risque correspondant souvent aux unités spatiales les moins peuplées [35]. Le lissage spatial de l'hétérogénéité résiduelle n'a fait ressortir qu'un effet aléatoire au sein de chaque département, pour les hommes comme pour les femmes.

Par ailleurs, afin de s'assurer de la robustesse de la relation non linéaire observée, nous avons mené des analyses de sensibilité afin de regarder notamment l'influence des valeurs les plus élevées de THM. Ainsi, la forme de la CRF est conservée, que la variable THM soit introduite sous forme d'un spline (fonction polynomiale) pénalisé (forme la plus libre), ou d'un spline naturel avec 2 ou 3 nœuds imposés aux percentiles P33 et P66 ou P33, P66 et P95 de sa distribution. Aucune commune n'a un poids prépondérant et n'impacte la forme de la relation.

4.2 Estimation du risque

La modélisation effectuée sur toutes les communes, quelle que soit l'origine de la ressource en eau (ESO, ESU ou mixte), n'a pas mis en évidence de relation monotone croissante entre l'exposition aux SPC approchée par la concentration moyenne dans l'eau des THM estimée sur la période 1955-1995 en sortie des stations de traitement, et les SIR communaux de cancer de la vessie.

Pour les hommes, la forme de la relation indique une relation décroissante jusqu'à 50 µg.L⁻¹, dans la zone des concentrations qui rassemble 90% des observations, puis une relation qui devient croissante aux fortes valeurs. L'intervalle de crédibilité est très large.

Pour les femmes, une relation croissante jusqu' autour de $25 \mu\text{g.L}^{-1}$ puis décroissante aux plus fortes valeurs de THM est observée. L' intervalle de crédibilité est plus important que celui observé chez les hommes. Cela peut être le résultat d' une puissance statistique moindre avec des effectifs de cas de cancers 4 fois plus faibles que pour les hommes.

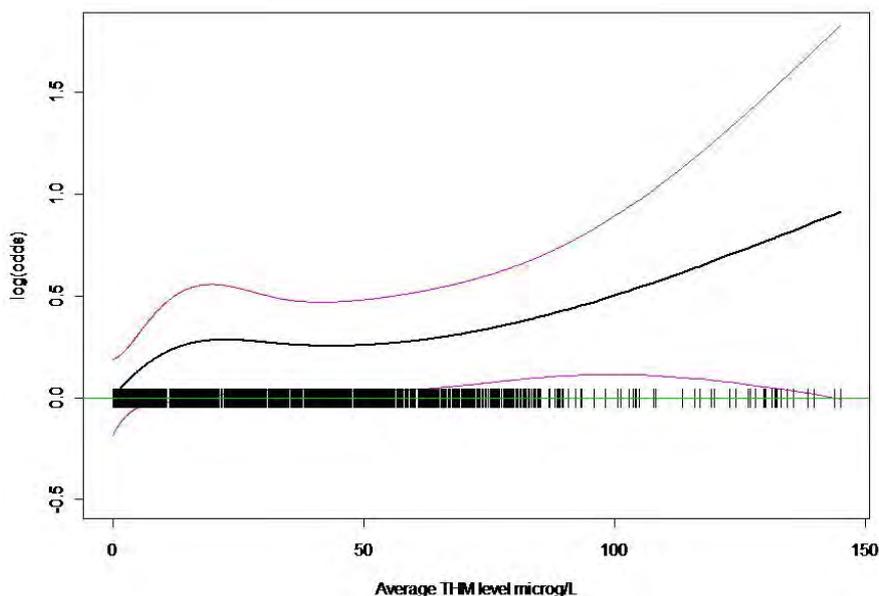
Nous n' avons pas trouvé de résultats similaires dans les études publiées. De nombreuses études épidémiologiques ont été effectuées dès les années 1970, avec la découverte de la présence de chloroforme dans l' eau et de ses propriétés cancérogènes chez les rongeurs [36, 37]. Les premières études, de type écologique géographiques, ont généralement montré une corrélation positive entre les taux de mortalité par cancer de la vessie et les fortes concentrations en SPC dans l' eau de boisson. L' exposition a été successivement approchée par l' origine de l' eau (eaux de surface versus eaux souterraines), la présence de la chloration, puis par des indicateurs quantitatifs comme la concentration en chloroforme, ou en THM [38]. Des études cas-témoins et cohortes ont ensuite été développées. Si les premières études étaient très entachées d' incertitudes liées à l' utilisation de certificats de décès, à une évaluation de l' exposition très grossière et au manque de contrôle des facteurs de confusion, les plus récentes sont de mieux en mieux construites [7, 39]. Les méta-analyses et analyses combinées des études les plus robustes ont confirmé cette association, chez les hommes uniquement [8, 40, 41]. Le risque relatif (RR) ou l' odds ratio observés dans la catégorie d' exposition la plus élevée (niveau moyen en THM $> 40 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour une exposition à l' eau chlorée de 30 à 40 ans) par rapport à la catégorie la moins exposée (niveaux en THM $< 5 \mu\text{g.L}^{-1}$) est évalué à 1,5 avec un intervalle de confiance à 95% variant de 1,2 à 2,0 selon les études (illustration d' une relation Figure 16). Néanmoins, ces analyses ont été effectuées sur un nombre limité d' études cas-témoins, anciennes et hétérogènes pour ce qui concerne la mesure de l' exposition. La cohorte Constances⁵ en cours de constitution pourrait offrir un cadre pour une nouvelle étude du risque associé aux SPC en France.

5. <http://www.constances.fr/cohorte/presentation-constances.php>

I FIGURE 16 I

Fonction de risque de cancer de la vessie chez l'homme issue d'une analyse poolée de 3 études cas-témoins européennes [42]

Contrôle de l'âge, de la région, du statut tabagique, de l'exposition professionnelle, de la consommation quotidienne de café, du niveau d'études, de la consommation d'eau du robinet ; France, Finlande et Espagne ; N=2 986



Une analyse stratifiée par type de ressource (ESO et ESU) montre que le risque pourrait dépendre de la ressource, chez les hommes comme chez les femmes (Figure 15). L'augmentation de risque avec la concentration en THM a été observée uniquement pour les ESU. Chez les hommes, cette augmentation serait de 9% [-32% ; 45%] entre 0 et 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de THM. Le degré d'incertitude est très important.

Cette augmentation de risque pour la population masculine alimentée par des ESU est 4 fois plus faible que l'augmentation du risque issue des études cas-témoin les plus récentes qui s'applique à la population masculine dans son ensemble (Tableau 6). Le risque apparaît en dessous de la limite de qualité française de 100 $\mu\text{g THM.L}^{-1}$.

I TABLEAU 6 I

Augmentation du risque de développer un cancer de la vessie entre une population non exposée et une population exposée

Exposition vie entière	25 $\mu\text{g.L}^{-1}$	50 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Population concernée
Relation Costet et al [8]*	25% [6% ; 47%]	35% [9% ; 66%]	Hommes résidant en France, quelle que soit l'origine de l'eau (ESU et ESO)
Etude écologique	6 % [-28% ; 36%]	9% [-32% ; 45%]	Hommes résidant en France, alimentés par ESU (33% de la population française)

* Augmentation moyenne du risque avec son intervalle de confiance à 95%. Référence à $\text{THM} \leq 5 \mu\text{g/L}$.

** Augmentation moyenne du risque avec son intervalle de crédibilité à 95%. Référence à 0,23 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de THM)

Les ordres de grandeurs différents des risques observés proviennent en partie du protocole écologique de l'étude, entaché de limites méthodologiques spécifiques, par rapport aux études épidémiologiques effectuées au niveau individuel.

4.3 Imprécisions et biais de l'étude

Certains biais sont partagés par toutes les études, qu'elles soient effectuées au niveau individuel ou d'un groupe. D'autres sont spécifiques aux études écologiques. Les principaux biais de l'étude sont listés dans le Tableau 7.

I TABLEAU 7 I

Incertitudes et biais de l'étude

Variable	Type de biais (origine)	Commentaires	Impact
Variable sanitaire (cancer de la vessie)	Biais de sélection et classement (données manquantes à la commune, collecte d'information, diagnostic)	Très peu de données manquantes (N=11), données sanitaires exhaustives et spécifiques (registres qualifiés, diagnostic histologique des formes invasives)	Mineur
	Biais de confusion, biais écologique (lié à l'existence possible d'un gradient des taux d'incidence des cancers de la vessie en France)	Contrôle sur différentes co-variables, dont le principal facteur de risque (tabagisme, département)	Mineur
Variable d'exposition: choix de l'indicateur d'exposition	Erreur de classement liée à la pertinence de l'indicateur [THM] pour représenter la toxicité due aux SPC présents dans l'eau de boisson	Cet indicateur est largement utilisé: il a été associé au cancer de la vessie dans de nombreuses études épidémiologiques, mais le lien causal n'est pas établi (point 1)	Inconnu
Variable d'exposition: estimation de [THM] ₁₉₅₅₋₁₉₉₅	Imprécisions et biais d'échantillonnage impactant la mesure des THM 1/ très nombreuses données inférieures à la limite de quantification, 2/ campagnes de prélèvements (PLV) saisonnières, 3/ prélèvements effectués en sortie des stations de traitement	1/ Imputation des données censurées à gauche, 2/ correction de la saisonnalité des campagnes de PLV, 3/ pas ou peu d'évolution des THM dans le réseau de distribution pour des eaux préchlorées. L'évolution dans le réseau de distribution des SPC causaux, non identifiés, est donc inconnue.	Mineur

<p>Variable d'exposition: estimation de [THM]₁₉₅₅₋₁₉₉₅</p>	<p>Biais liés aux hypothèses effectuées pour estimer les concentrations communales passées 1/ ressources multiples sur une même commune, 2/ hypothèses de modification de traitements dans le passé, 3/ constance de l'exposition de la population aux THM sur la période 1955-1995</p>	<p>1/ Les ressources multiples (mixtes) concernent 4% des communes ; l'impact sur la relation sera faible 2/ Les hypothèses concernant les modifications des traitements sont différentes pour les ESU et les ESO. Le biais qui en résulte est non différentiel. Il est faible (relation robuste, absence de corrélation entre les coefficients et le niveau moyen d'exposition des départements) 3/ L'hypothèse de constance des expositions, non différentielle, réduit vers zéro la relation. La non prise en compte des mobilités résidentielles est un biais crucial de classement de l'exposition spécifique aux études écologiques (point 2).</p>	<p>Inconnu (réduction de la relation vers 0)</p>
<p>Variable d'exposition: biais écologiques</p>	<p>Biais écologique lié à l'exposition aux THM au sein d'une même commune (biais potentiel cf. point 2)</p>	<p>La concentration en THM₁₉₅₅₋₁₉₉₅ varie peu au sein d'une même commune, beaucoup moins qu'entre communes.</p>	<p>Mineur</p>
	<p>Biais écologique liée à la mobilité résidentielle (point 2)</p>	<p>La mobilité résidentielle est importante. Elle varie entre des communes, des départements et des régions d'attractivité différentes.</p>	<p>Majeur</p>
<p>Tabagisme</p>	<p>Biais lié au contrôle insuffisant de ce facteur de risque (utilisation d'un proxy : SIR_cancer_poumon)</p>	<p>Le tabagisme est le 1^{er} facteur de risque du cancer de la vessie (parts attribuables proches de 50% chez les hommes et 40% chez les femmes). Son contrôle est primordial. Il est bien contrôlé par les cas incidents de cancers du poumon. Ce cancer est très fortement associé au tabagisme (part attribuable >80% pour les hommes, proche de 70% pour les femmes), pour lequel nous disposons de données communales exhaustives et spécifiques, sur la période d'étude. L'association observée entre cancer_poumon et cancer_vessie est très supérieure à l'association entre THM et cancer_vessie (résultat non montré).</p>	<p>Faible</p>

Arsenic	Biais lié au contrôle de ce facteur de risque par un indicateur peu précis ; Biais écologique (les non-consommateurs d'eau du robinet au sein de la commune ne sont pas exposés)	Pas d'association observée (résultat non montré) L'association (arsenic dans l'eau/cancer de la vessie) n'a pas été mise en évidence aux concentrations d'arsenic rencontrées en France	Mineur
Expo_Prof	Biais lié au contrôle de ce facteur de risque par un indicateur peu précis avec de nombreuses erreurs de classement ; Biais écologique (entre les personnes exposées et non exposées professionnellement sur la commune)	Prise en compte incomplète de l'exposition professionnelle, par les amines aromatiques et non par les HAP ; Petite association observée, non significative (résultat non montré)	Faible
Département	Biais de confusion (forte corrélation avec les niveaux de THM)	L'absence de corrélation positive entre les coefficients de chaque département et les niveaux départementaux moyens en THM suggère que la variable département ne porte pas une partie importante de l'impact de l'exposition moyenne départementale. Elle ne prend donc pas en compte une partie du risque THM	Mineur

Point 1 : La toxicité mesurée par [THM] est-elle une bonne estimation de la toxicité globale de l'eau ? Comment approcher l'exposition aux SPC de l'eau de boisson ?

La toxicité des SPC présents dans l'eau se répartit potentiellement entre les centaines de molécules constituant les SCP. Suite aux progrès des méthodes analytiques, six à sept-cents SPC sont aujourd'hui identifiés dans les eaux potables [2]. Seule la toxicité de certaines molécules prises isolément a été évaluée. Les plus toxiques ne sont pas les plus présentes en quantité dans les eaux. Les halométhanés iodés et bromés sont plus toxiques que les halométhanés chlorés, dont le chloroforme qui est le plus présent dans la plupart des eaux [43]. Les THM aujourd'hui réglementés ont été les premiers détectés dans les eaux distribuées [36]. Ils sont réglementés en France, Europe, Amérique de Nord, Japon, Australie [34]. La réglementation a permis la constitution de larges bases de données, dont l'existence a facilité la réalisation d'études épidémiologiques. Il est maintenant généralement admis que les THM sont un proxy de la toxicité des SPC présents dans l'eau chlorée. La cohérence des résultats épidémiologiques (cancer de la vessie chez les hommes / exposition aux THM), et l'existence d'une relation (concentration/risque) ne peuvent pas être rejetées [6, 7]. La concentration en THM avec les éléments les plus toxiques du mélange des SPC peut varier d'une région à l'autre. Si pour certaines études [15], la concentration moyenne en THM sur une période d'exposition de plusieurs dizaines d'années a été considérée comme le meilleur proxy d'exposition pour modéliser l'exposition aux THM, cette assertion pourrait se révéler fautive dans d'autres pays où les pratiques de désinfection diffèrent. De nombreuses revues récentes discutent la nature de l'association observée entre le cancer de la vessie chez les hommes et la concentration en THM [6, 7, 44-47], et proposent de nouvelles approches pour avancer dans cette problématique de santé publique [7, 43, 48]. La toxicologie de mélange de composés à faibles doses, les mécanismes d'action sous-jacents, l'effet modificateur des caractéristiques individuelles sur la toxicité (génétique, style de vie), la recherche d'un index mesurant la toxicité globale de l'eau demeurent ainsi des sujets de recherche toujours actuels.

Point 2 : hypothèse de la constance des expositions de la population aux THM entre 1955 et 1995

Biais écologique dans l'exposition aux THM au sein d'une commune

Un biais écologique pourrait résulter des variations d'exposition intra-communale, entre des personnes très exposées et d'autres beaucoup moins.

Les 3 voies d'exposition (ingestion, inhalation et transfert cutané lors des bains et des douches) contribuent à ce risque [14]. La contribution des voies respiratoire et cutanée dans l'exposition aux THM associé à des pratiques d'exposition (douche...) plus homogènes dans la population que la consommation d'eau du robinet [49], , produit une homogénéisation de l'exposition globale aux THM au niveau communal.

Le choix du point de prélèvement de l'eau pour analyse de THM en sortie de TTP n'introduit pas de biais car la poursuite de la formation des THM, observée aujourd'hui dans les grands réseaux de distribution alimentés par des ESU [18, 50], ne concernait pas les réseaux alimentés par les usines avec une étape de préchloration de l'eau [51].

Biais de classement et écologique liés aux déménagements

Cette étude écologique rattache les cas à leur commune de résidence au moment du diagnostic de leur maladie. La totalité des cas a plus de 40 ans et 85% d'entre eux ont plus de 60 ans (annexe 2 Tableau A2_1). L'approche écologique empêche la prise en compte de la mobilité résidentielle. Aucune source de données ne s'impose pour l'étude de la mobilité [52]. Celle-ci est bien sûr importante sur une période allant de 1955 à 2011. Le taux annuel moyen de mobilité sur la période 1980 – 2006 en France a varié entre 6,2 et 7,4 % [53] et 25 à 50% des retraités sont nés dans une région différente de leur région de résidence (annexe 8 Tableau A8_1). Nous n'avons pas identifié d'informations plus spécifiques permettant de mieux appréhender la mobilité résidentielle des populations concernées, notamment le périmètre des déménagements (infra ou inter départements, ce qui est crucial compte tenu des contrastes d'exposition interdépartementaux) durant l'époque concernée. Quoi qu'il en soit, la mobilité résidentielle multiplie les erreurs de classement sur l'exposition des individus et des communes. Cette mobilité tend à diluer la répartition de l'exposition au sein de la population (réduction des expositions extrêmes), d'autant plus que l'exposition moyenne est très contrastée d'un département à l'autre [10].

Lynch et al [54] ont étudié l'effet d'erreurs de classification sur l'exposition sur l'association entre la distribution d'eau chlorée et l'incidence du cancer de la vessie. Ils ont montré que la prise en compte de l'histoire résidentielle permettait de mettre en évidence une association, qui ne ressortait pas avec l'estimation de l'exposition par la concentration moyenne en THM mesurée au dernier domicile.

Le biais induit par la mobilité résidentielle est *a priori* non différentiel. Une fraction faible des retraités pourrait néanmoins être attirée par les régions bien médicalisées. Ce biais est cependant probablement très important et il serait nécessaire de préciser son importance par une étude spécifique, compte tenu des résultats de cette étude.

4.4 Forces de l'étude

Un point clé des études écologiques est le choix de l'unité géographique. L'unité géographique retenue, la commune, est fine, et l'analyse a été réalisée sur plus de 4 400 communes, 8 millions d'habitants et 18 200 cas de cancers. Le choix de la commune comme unité géographique n'est pas forcément le plus pertinent d'un point de vue épidémiologique, car il conduit à une très forte hétérogénéité dans la répartition démographique avec des communes peu peuplées et des communes densément peuplées. Mais il s'est imposé car les informations sanitaires sont disponibles à cette échelle. Les informations relatives aux autres facteurs de risque retenus sont également disponibles à cette échelle, sauf celles concernant l'exposition qui s'exprime à l'unité de distribution d'eau qui peut alimenter en eau une partie d'une commune à plusieurs dizaines de communes.

Les données des registres labellisés sont considérées comme le gold-standard pour le dénombrement de cas incidents. Les données fournies par les registres généraux des 11 départements de l'étude pour les années 1998 à 2011 sont les meilleures dont on puisse disposer, et sont adaptées à notre étude. L'utilisation de données d'incidence et non de mortalité permet de s'affranchir de biais concernant la prise en charge des malades et des traitements appliqués.

Une information quantitative de l'exposition a été utilisée sur toutes les communes, à partir de mesures réelles de concentrations de THM dans l'eau sur toute la zone d'étude, et d'hypothèses sur l'évolution des traitements.

Le tabagisme, a été contrôlé pour estimer le risque de cancer associé aux SPC. En faisant l'hypothèse communément admise que le développement des cancers du poumon et de la vessie suivent des dynamiques similaires (temps de latence), l'utilisation du SIR pour le cancer du poumon comme proxy du tabagisme présente l'avantage d'intégrer l'exposition au tabagisme sur la période souhaitée, qui correspond à la période d'exposition aux SPC. Elle présente cependant l'inconvénient mineur d'introduire une information supplémentaire sans rapport avec le tabagisme puisque la part du tabagisme attribuable au cancer du poumon est de 70-80% selon le sexe (renvoi vers tableau 1). En pratique c'est aussi la seule information pertinente disponible à la commune. La contribution du SIR_{poumon} dans la modélisation effectuée pour étudier la relation (concentration en THM – risque de cancer de la vessie) est prépondérante (résultat non montré) . Ce résultat confirme l'importance du contrôle du tabac dans l'ajustement de la relation étudiée et la pertinence globale des données d'incidence du cancer du poumon pour opérer ce contrôle.

5. CONCLUSION

L'étude réalisée a inclus un nombre élevé de communes (4 424 communes) et de cas de cancers (18 292 cas).

Les données sanitaires obtenues auprès des registres certifiés sont jugées d'excellente qualité à une échelle communale. Un biais écologique peut néanmoins exister si la répartition géographique des taux d'incidence des cancers de la vessie des populations non exposées aux THM des communes et des départements de la zone d'étude est non uniforme. Il a été contrôlé avec la prise en compte du tabagisme, et l'introduction de la variable département dans la modélisation.

La mesure de l'exposition est le point faible des études épidémiologiques à caractère environnemental. Un proxy d'exposition en variable continue a été associé aux populations de chaque commune de la zone d'étude, pour la période 1955-1995. Son calcul repose sur l'exploitation de plus de 10 000 prélèvements pour mesure de THM colligés dans la base nationale SISE-Eaux du contrôle sanitaire des eaux potables en France. A la source des biais impactant le plus l'estimation du risque, se placent les hypothèses avancées pour estimer une exposition moyenne entre 1955 et 1995 à partir des données de la période 2005 à 2011, et surtout la non prise en compte de l'histoire résidentielle des habitants des communes de la zone d'étude. L'impact de ces biais sur la relation observée entre les variables d'exposition et sanitaire est difficile à déterminer, mais la non prise en compte de l'histoire résidentielle pourrait réduire fortement cette relation. Nous préconisons la réalisation d'études sur l'impact de la non prise en compte des déménagements sur les résultats des études écologiques.

Cette étude prend en compte de façon indirecte le tabagisme, avec le calcul pour chaque sexe des SIR pour le cancer du poumon. Le proxy utilisé est disponible à la même échelle communale que la variable sanitaire étudiée, avec une qualité des données similaires. Il reflète la même période d'exposition, et est une bonne mesure de l'exposition au tabac de la population.

Le modèle utilisé est adapté pour travailler à une échelle communale, avec de très nombreuses communes de taille réduite qui génèrent un nombre important de données sanitaires nulles et une forte fluctuation des SIR. L'autocorrélation spatiale est difficile à apprécier du fait de l'éclatement géographique des différents départements.

La forme initiale des relations entre la concentration en THM et le risque de cancer de la vessie changeait de sens avec la concentration en THM. Une analyse stratifiée sur le type de ressource a montré que cette forme pouvait provenir de deux qualités d'eau différentes en termes de risque sanitaire : les eaux souterraines et les eaux de surface. Les eaux souterraines produisent beaucoup moins de THM que les eaux de surface. Les eaux de surface semblent être associées positivement au risque, mais avec une incertitude très forte sur l'amplitude de cette relation. Le risque observé est beaucoup moins élevé, d'un facteur 4 environ, que les risques individuels issus de la dernière méta-analyse publiée. Cette différence du risque selon la nature de l'eau semble être détectée pour les hommes et les femmes. Elle pose la question de la pertinence de prendre les THM comme proxy des SPC.

À ce jour, au vu des incertitudes demeurant sur le rôle causal des THM et la non identification des SPC responsables du risque observé dans les études épidémiologiques individuelles, les problématiques de l'impact sur la santé des SPC et de l'évaluation des mesures de gestions à mettre en œuvre ne sont pas closes. De nouvelles études toxicologiques et épidémiologiques sont nécessaires pour répondre à ces questions. La cohorte Constances offre un cadre pour une nouvelle étude du risque associé aux SPC en France.

Annexes

Annexe 1 / Données populationnelles

Un recodage des communes présentes dans la base Insee 1999 et non dans la base 2011 a été effectué en utilisant les informations des évolutions communales. De même, certaines communes de 2011 ont été fusionnées, pour retrouver la configuration existant en 1999.

Sur les 11 départements de la zone d'étude, les communes suivantes ont ainsi été modifiées:

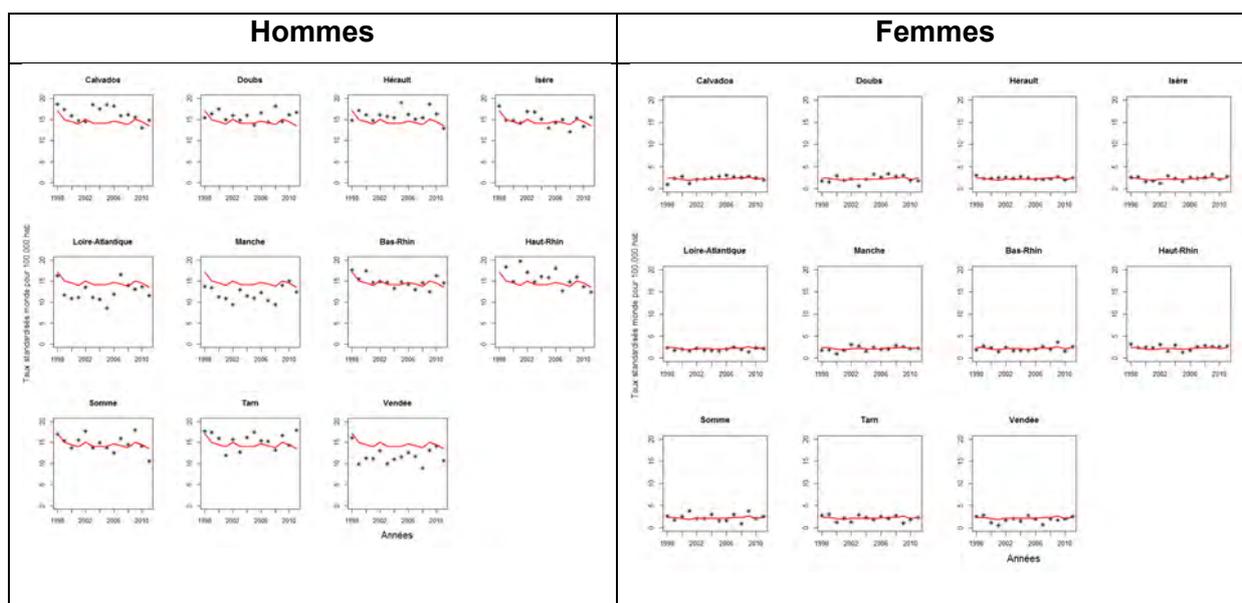
1999	2011	Code dans liste 2011	Code dans liste 1999	action
50303	abs	50216		(fusion dans liste 99)
50383	abs	50129		(fusion dans liste 99)
80370	abs	80369		(fusion dans liste 99)
81107	abs	81132		(fusion dans liste 99)
85068	abs	85036		(fusion dans liste 99)
abs	14482		14149	Fusion dans liste 2011
abs	50102		50066	Fusion dans liste 2011
abs	67057		67242	Fusion dans liste 2011

abs : absent

Annexe 2 / Description des données sanitaires (cancers de la vessie) fournies par Francim

I FIGURE A2_1 I

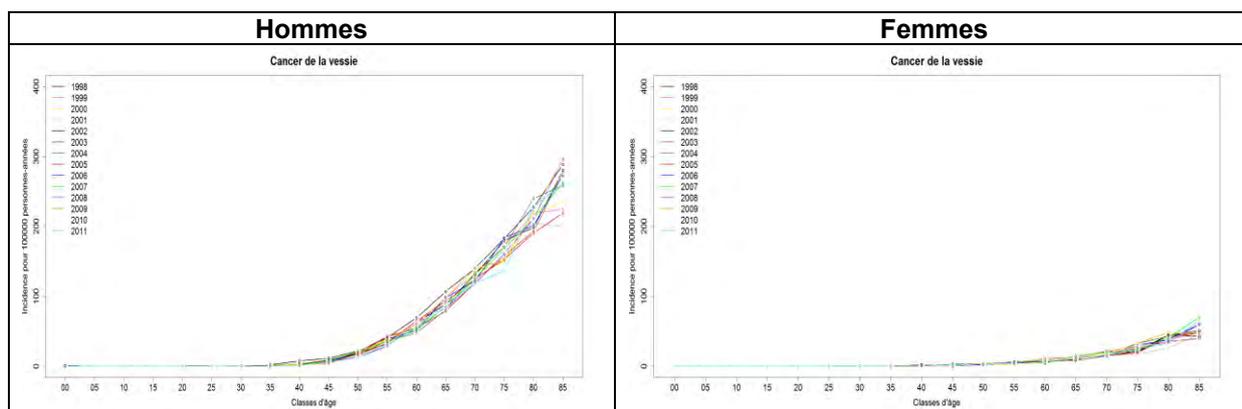
Taux standardisé monde (TISM) des cancers de la vessie, par année, par département et par sexe



Courbe rouge : TISM annuel moyen, calculé sur les 11 départements de la zone d'étude, par sexe.

I FIGURE A2_2 I

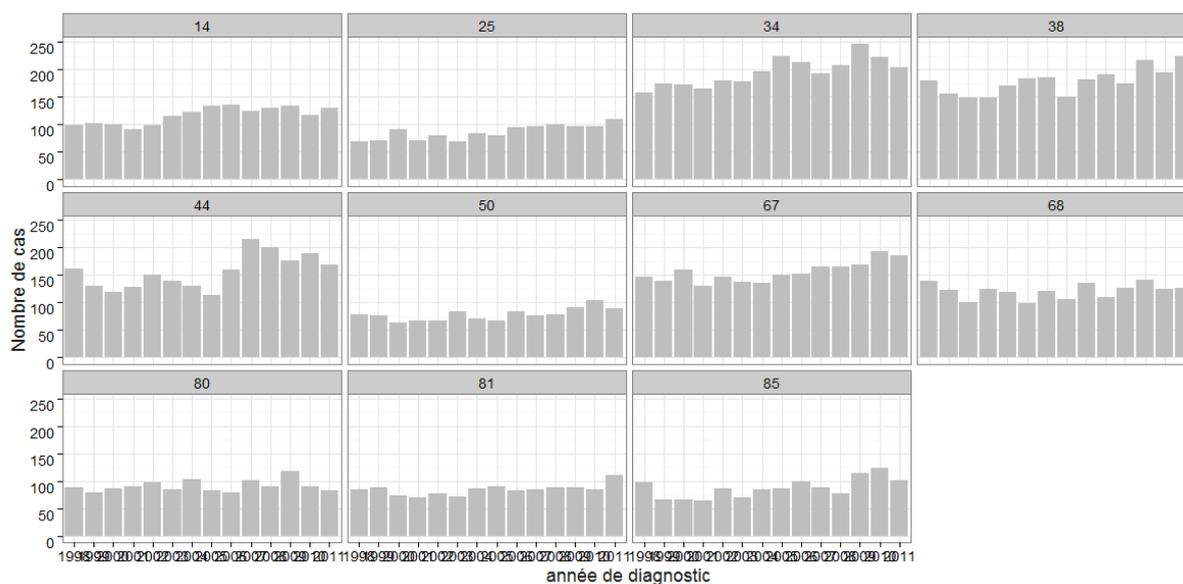
Taux d'incidence pour les 11 départements confondus, par année et par sexe



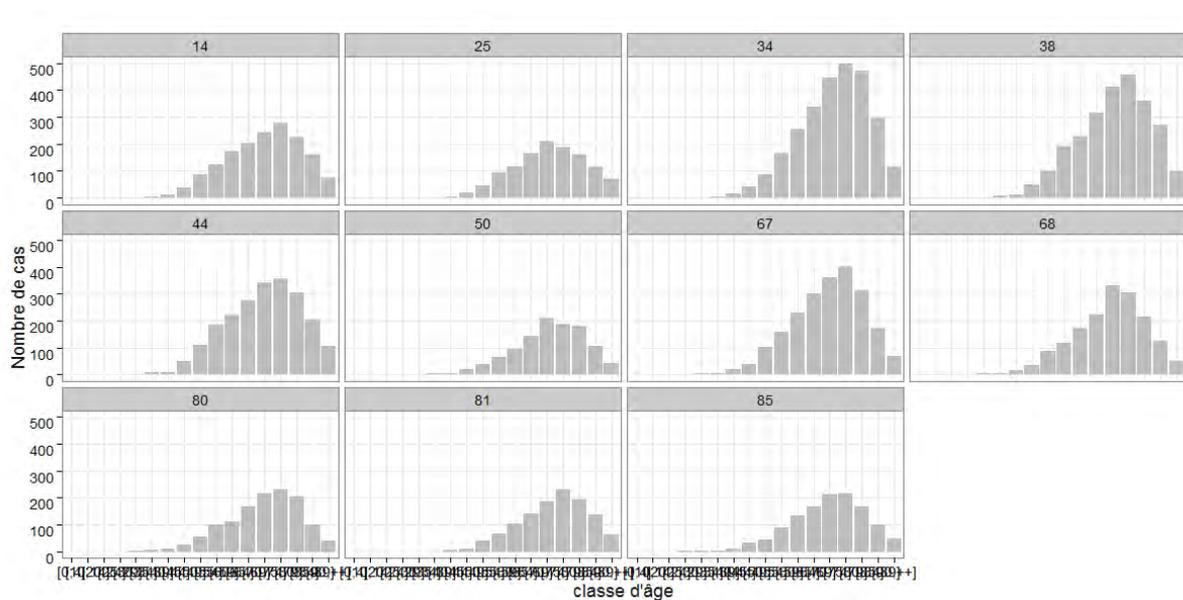
I FIGURE A2_3 I

Description des nouveaux cas de cancer de la vessie par département

Nombre par année de diagnostic (entre 1998 et 2011), pour chaque département de l'étude

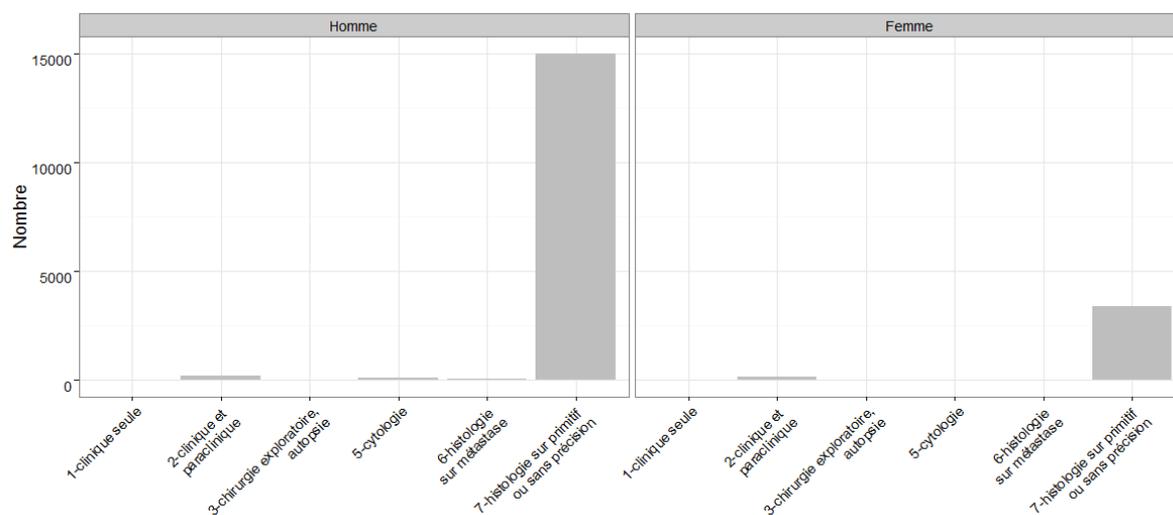


Nombre par classe d'âge (pas de 5 ans), pour chaque département de l'étude



I FIGURE A2_4 I

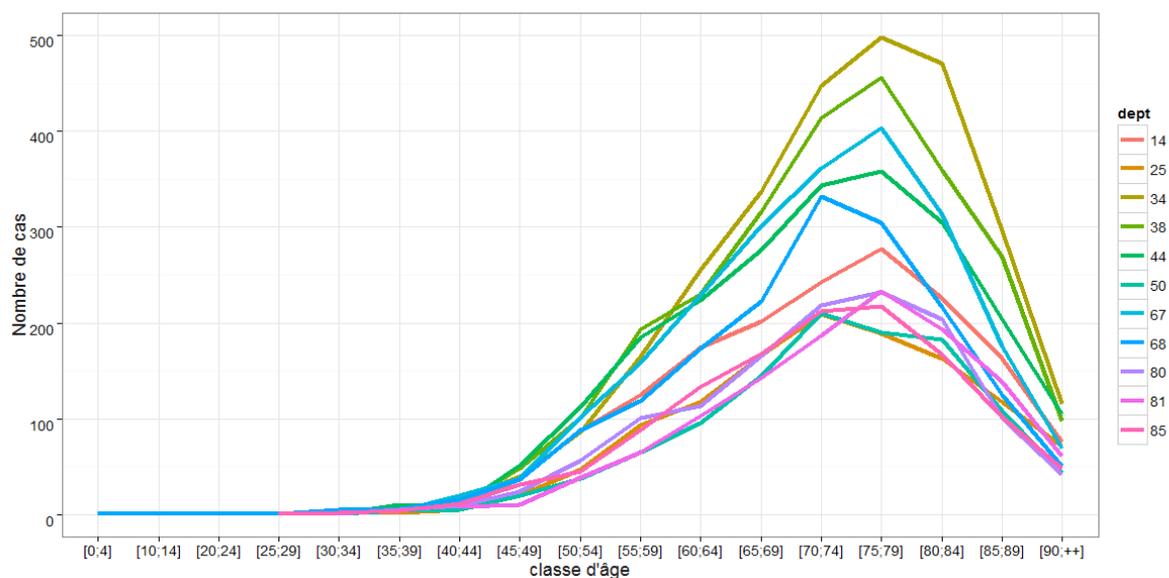
Base du diagnostic



Histologie sur primitif (ou sans précision) : en moyenne 97,6% pour les cas hommes et 94,8% pour les cas femmes, entre 94,0 et 98,3 % selon le département, entre 95,4 et 98,6 % selon l'année.

I FIGURE A2_5 I

Nombre de nouveaux cas de cancer de la vessie par classe d'âge et par département



I TABLEAU A2_1 I

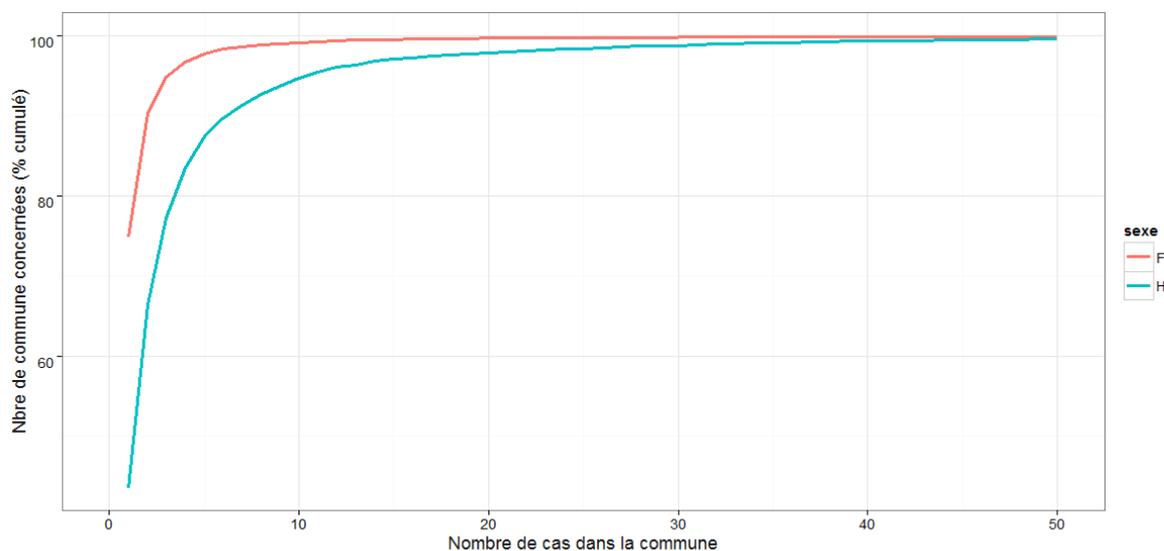
**Nombre total de cas de cancer de la vessie, par département et par sexe.
Nombre et proportion des cas âgés de 60 ans ou 75 ans et plus**

département	nbre total	nbre 60 ans et plus	% 60 ans et plus	nbre 75 ans et plus	% cas 75 ans et plus	nbre total	nbre 60 ans et plus	% 60 ans et plus	nbre 75 ans et plus	% cas 75 ans et plus
	hommes					femmes				
14	1 318	1 081	82,0%	541	41,0%	312	279	89,4%	200	64,1%
25	986	836	84,8%	408	41,4%	216	197	91,2%	132	61,1%
34	2 267	2 000	88,2%	1 097	48,4%	468	420	89,7%	283	60,5%
38	2 035	1 724	84,7%	894	43,9%	467	417	89,3%	287	61,5%
44	1 730	1 414	81,7%	690	39,9%	454	402	88,5%	282	62,1%
50	868	766	88,2%	374	43,1%	239	208	87,0%	150	62,8%
67	1 764	1 476	83,7%	705	40,0%	416	375	90,1%	255	61,3%
68	1 390	1 156	83,2%	520	37,4%	308	268	87,0%	176	57,1%
80	1 035	880	85,0%	450	43,5%	238	196	82,4%	129	54,2%
81	968	860	88,8%	479	49,5%	213	199	93,4%	147	69,0%
85	1 006	851	84,6%	407	40,5%	223	196	87,9%	127	57,0%
zone étude	15 367	13 044	84,9%	6 565	42,7%	3 554	3 157	88,8%	2 168	61,0%

Source : données Francim

I FIGURE A2_6 I

Nombre de communes (en % cumulé) selon le nombre de cas de cancers de la vessie observé sur la période 1998-2011, par sexe

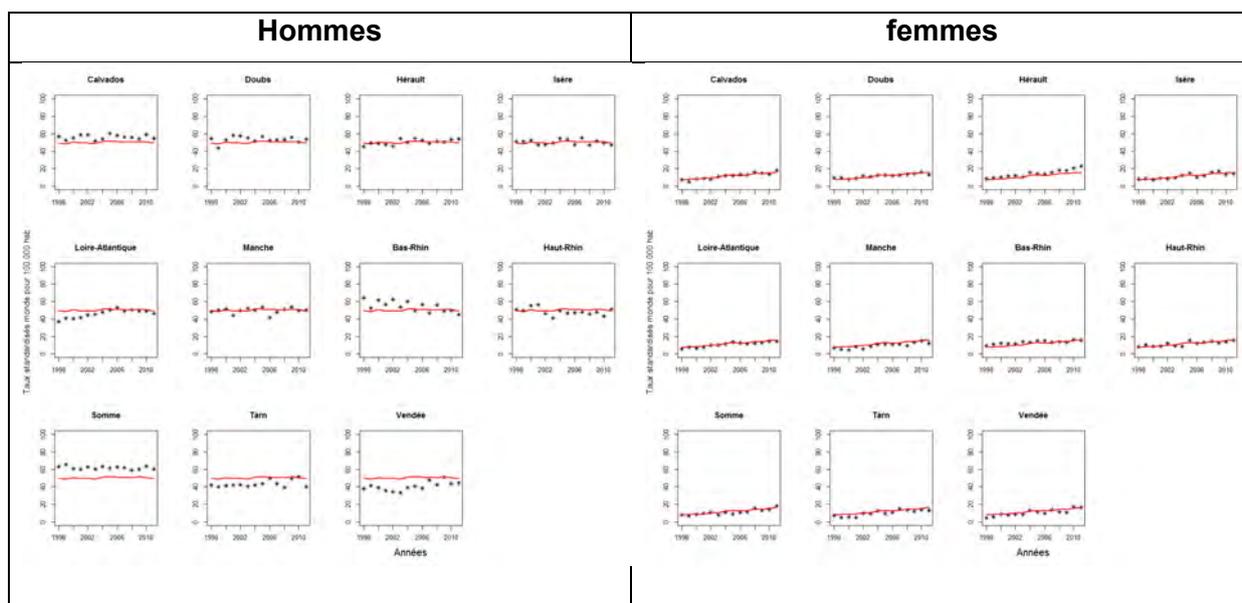


Source : données Francim, Insee 2011

Annexe 3 / Description des données cancers du poumon fournies par Francim

I FIGURE A3_1 I

Taux standardisé monde (TISM) des cancers du poumon, par année, par département et par sexe



Courbe rouge : TISM annuel moyen, calculé sur les 11 départements de la zone d'étude, par sexe.

I TABLEAU A3_1 I

Distribution du nombre et du SIR communal des cas incidents de cancer du poumon par sexe et département (1998-2011)

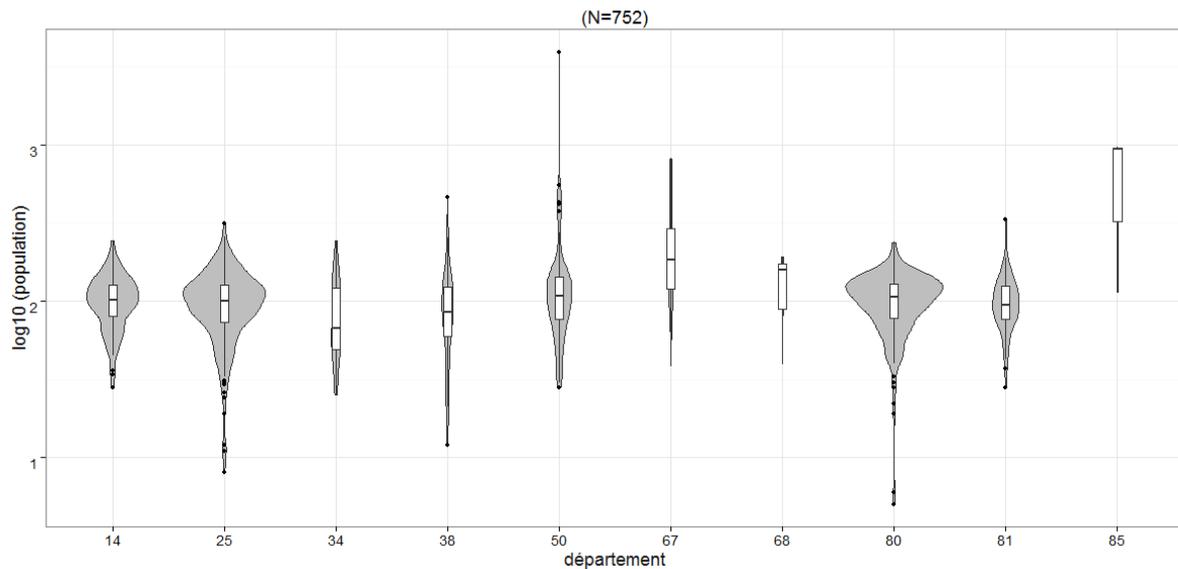
département	SIR_median	SIR_p75	SIR_p95	SIR_max	nbre_median	nbre_p75	nbre_p95	nbre_max	nbre_tot
hommes									
14	1	1	2	6	2	5	21	590	4 037
25	1	1	3	9	1	3	15	586	3 008
34	1	1	2	9	5	14	52	1 023	5 899
38	1	1	2	8	4	9	41	886	6 216
44	1	1	1	2	10	20	80	1 238	5 612
50	1	1	2	7	2	4	17	267	3 001
67	1	1	2	5	3	8	31	1 526	6 027
68	1	1	2	3	4	7	35	680	3 923
80	1	2	3	6	2	4	16	731	3 758
81	1	1	2	5	2	4	23	335	2 289
85	1	1	1	2	5	9	32	239	2 952
zone étude	1	1	2	9	2	6	29	1 526	46 722
femmes									
14	0	1	2	20	0	1	5	193	1 020
25	0	1	3	18	0	1	4	195	780
34	1	1	2	13	1	4	15	422	1 864
38	1	1	2	9	1	3	11	268	1 680
44	1	1	1	2	2	5	22	477	1 649
50	0	1	2	7	0	1	4	78	638
67	1	1	2	4	1	2	9	555	1 781
68	0	1	2	5	1	2	12	187	1 135
80	0	1	3	12	0	1	3	167	791
81	0	1	2	8	0	1	5	86	587
85	0	1	1	4	1	3	9	97	829
zone étude	0	1	2	20	0	2	8	555	12 754

p75 : 3^e quartile, p90 et 95 : percentiles 90% et 95%, max : SIR ou nombre de cas incident maximum sur une commune et la période d'étude

Annexe 4 / FDep99 : population des communes non renseignées

I FIGURE A4_1 I

Distribution des populations communales sur les communes des 11 départements étudiés présentant des données manquantes pour FDep99, par département (N=752 communes)

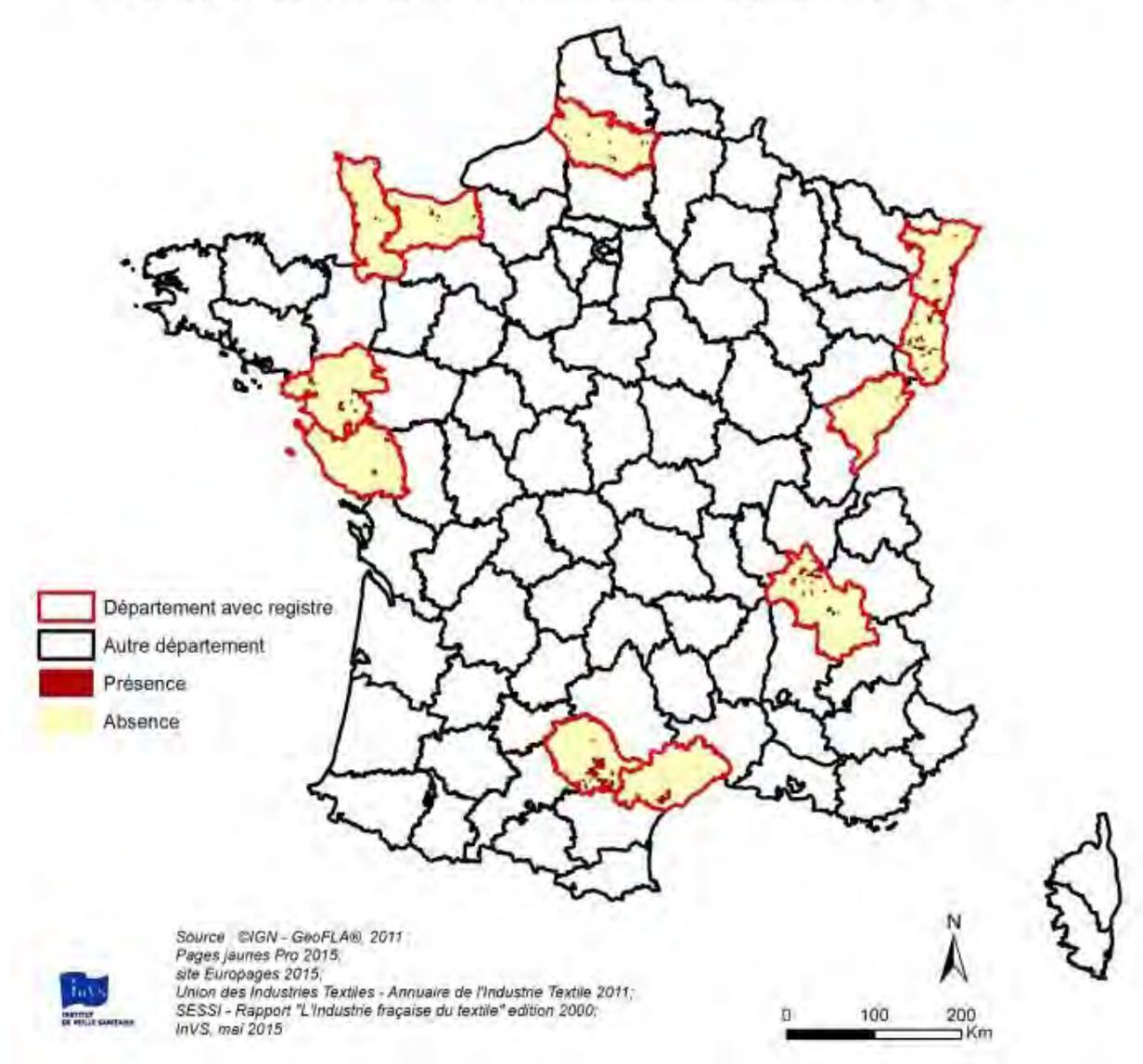


Annexe 5 / Exposition professionnelle et présence d'arsenic dans l'eau : localisation des communes concernées

I FIGURE A5_1 I

Visualisation des communes dans lesquelles une industrie pouvant générer une exposition professionnelle a été implantée

Présence d'entreprises de fabrication de colorants et pigments et du textile (codes NAF2008 C2012Z, C13 sauf C1392Z) pouvant exposer les employés au cancer de la vessie dans les communes des départements de l'étude

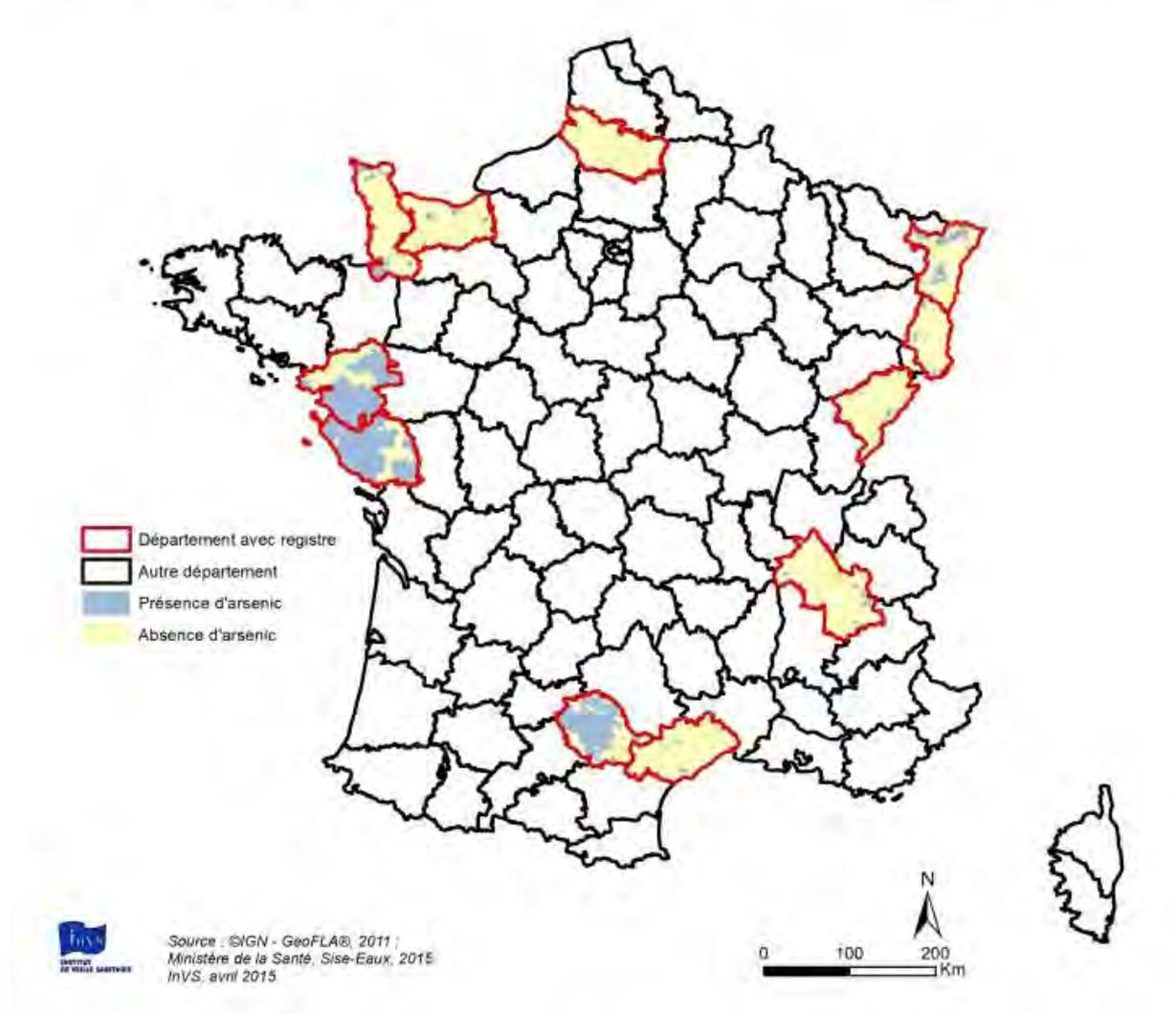


I FIGURE A5_2 I

Visualisation des communes dans lesquelles de l'arsenic a été détecté au moins une fois à une concentration $\geq 10\mu\text{g.L}^{-1}$ dans l'eau les alimentant

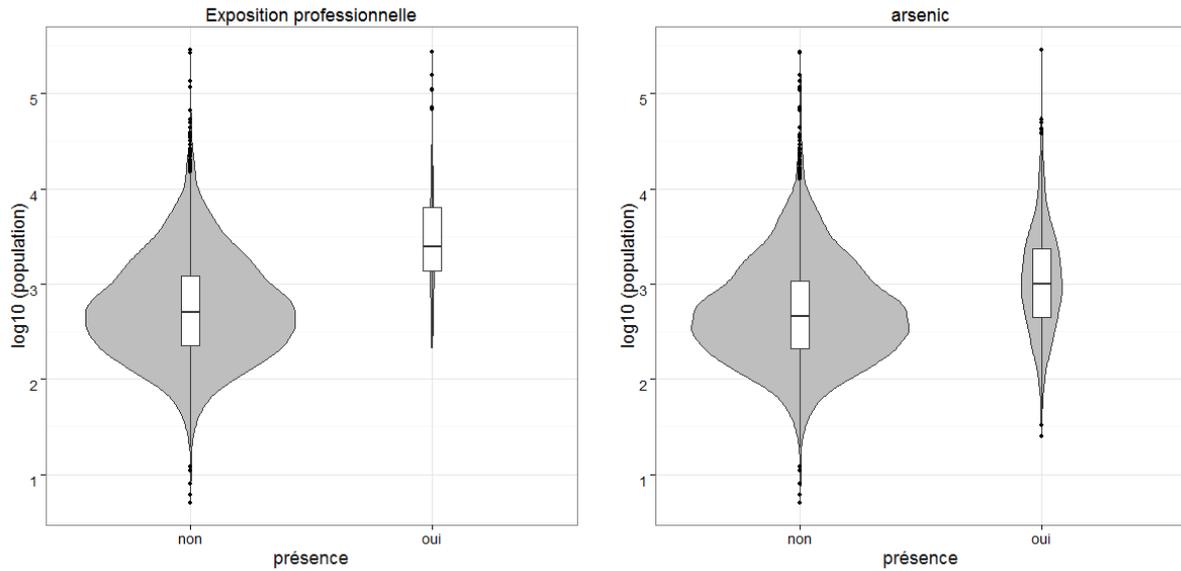
Mesurée dans l'eau de la ressource ou en sortie de station de traitement alimentant la commune (base SISE-Eaux)

Présence d'arsenic dans les communes des départements de l'étude France métropolitaine, 2015



I FIGURE A5_3 I

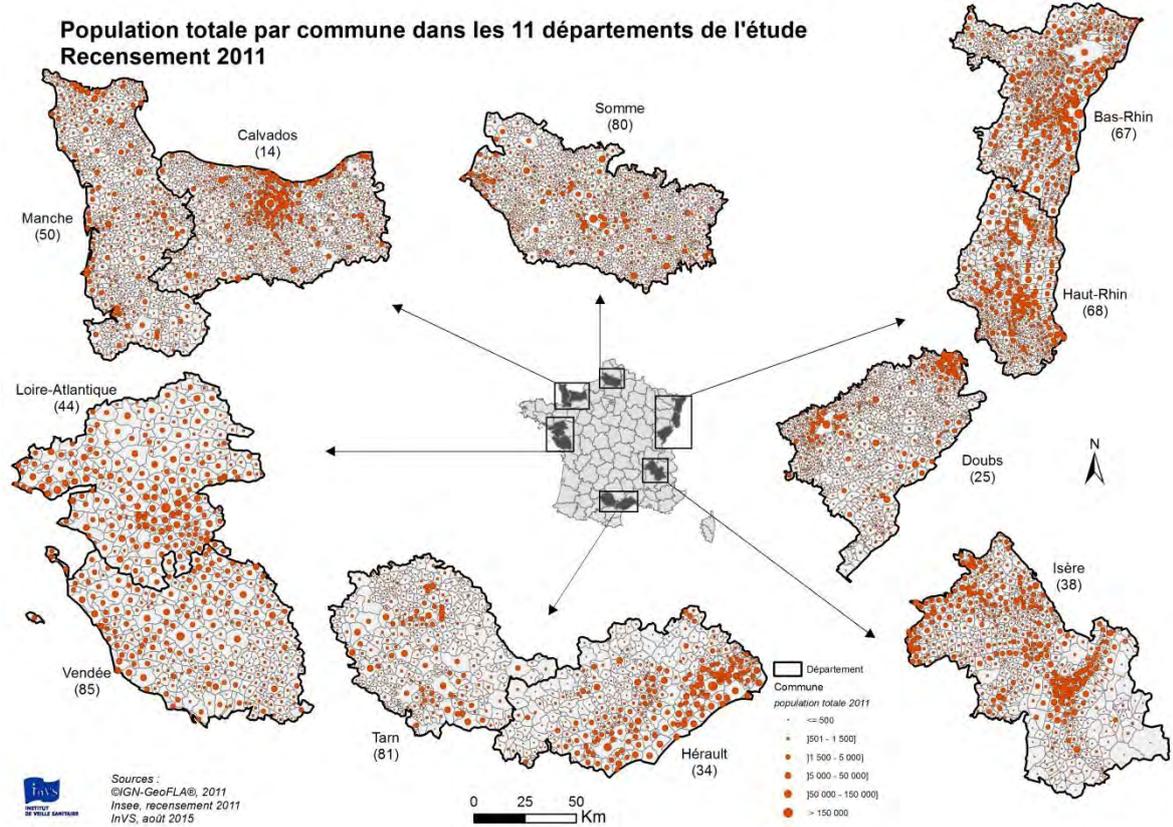
Distribution de la taille des communes, selon la présence ou non d'une industrie pouvant générer une exposition professionnelle, ou la détection d'arsenic dans l'eau l'alimentant



Annexe 6 / Cartographie des variables du modèle

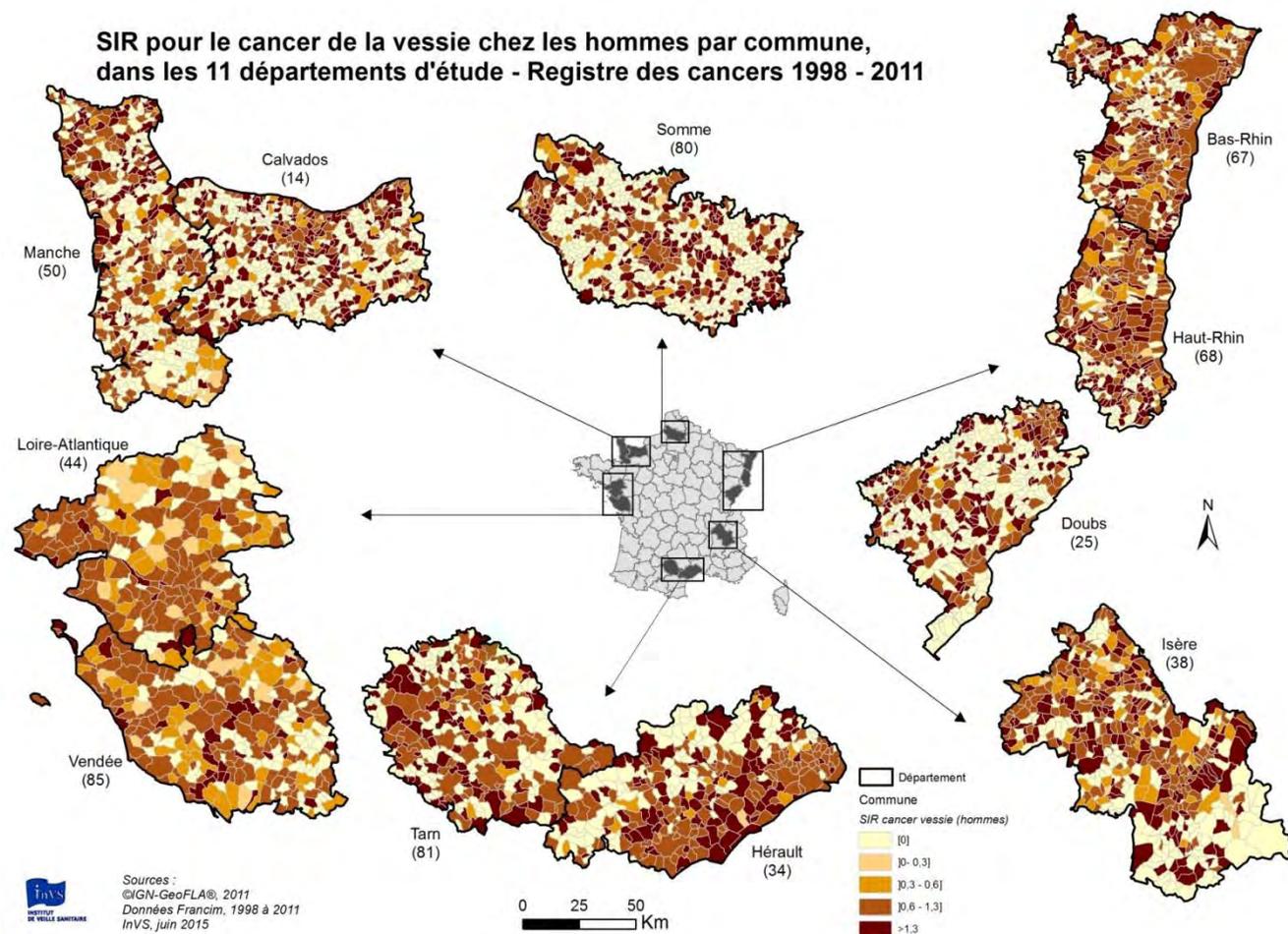
I FIGURE A6_1 I

Population communale



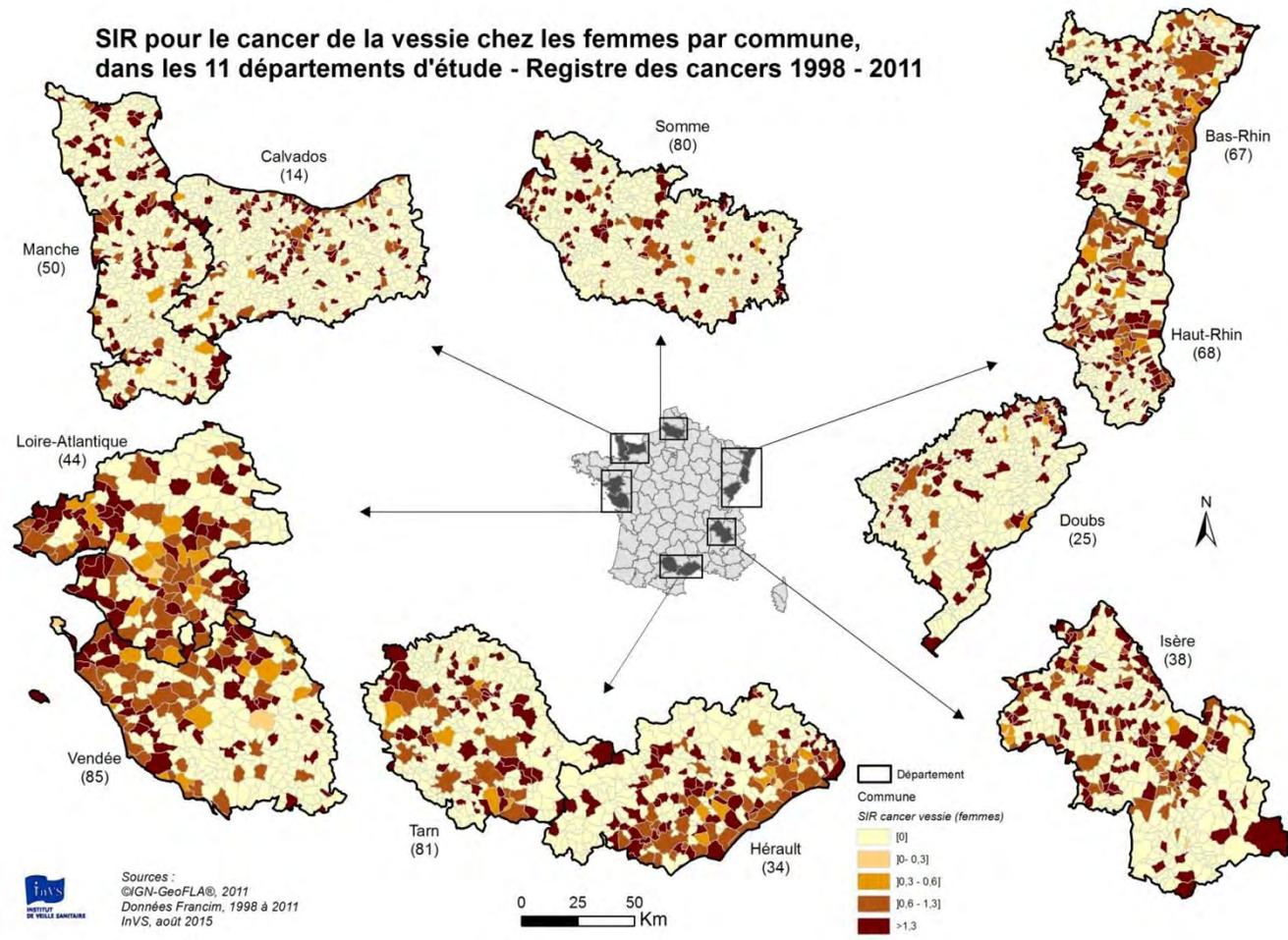
I FIGURE A6_2 I

Ratio d'incidence standardisé (SIR) pour le cancer de la vessie (hommes)



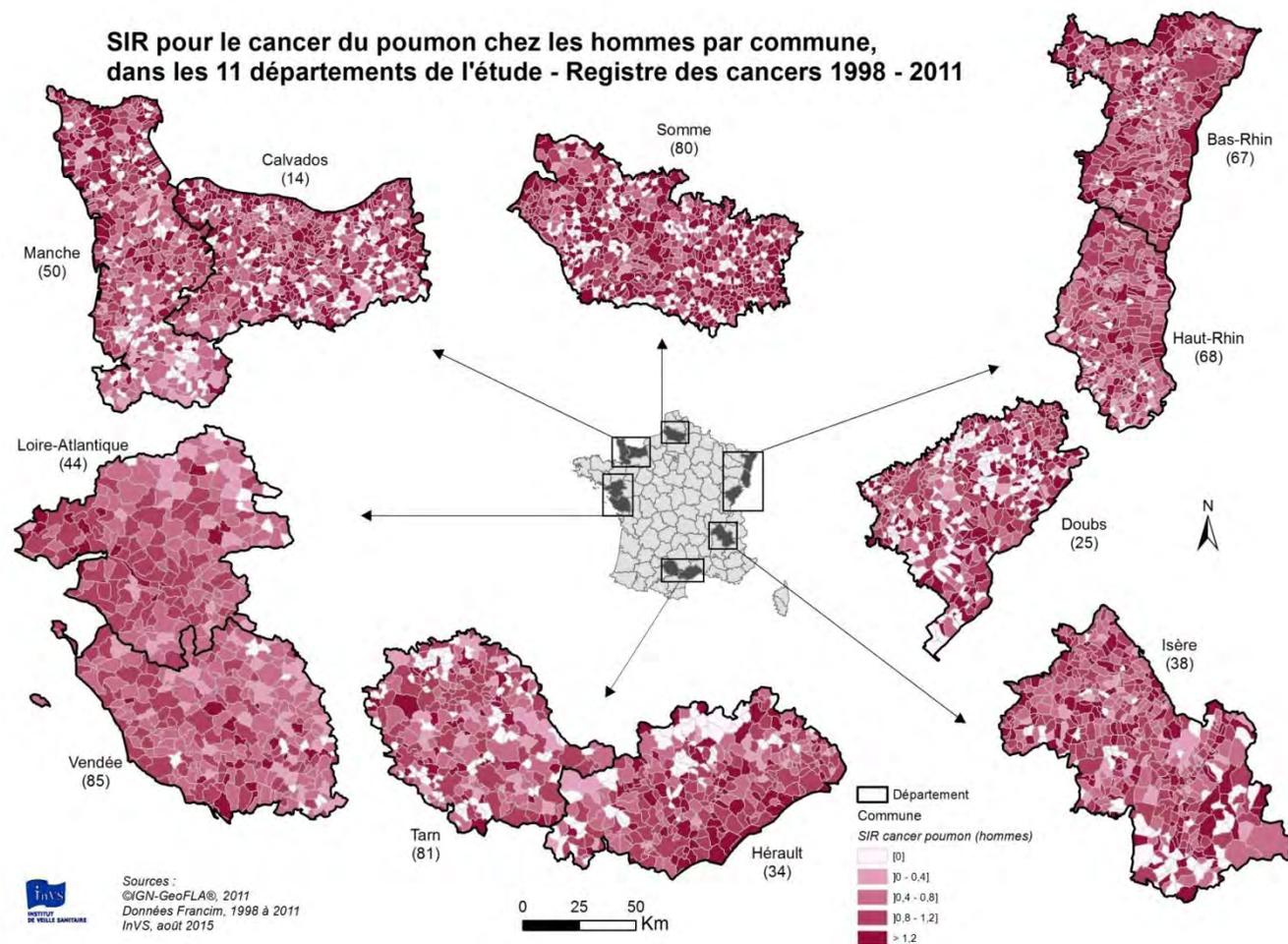
I FIGURE A6_3 I

Ratio d'incidence standardisé pour le cancer de la vessie (femmes)



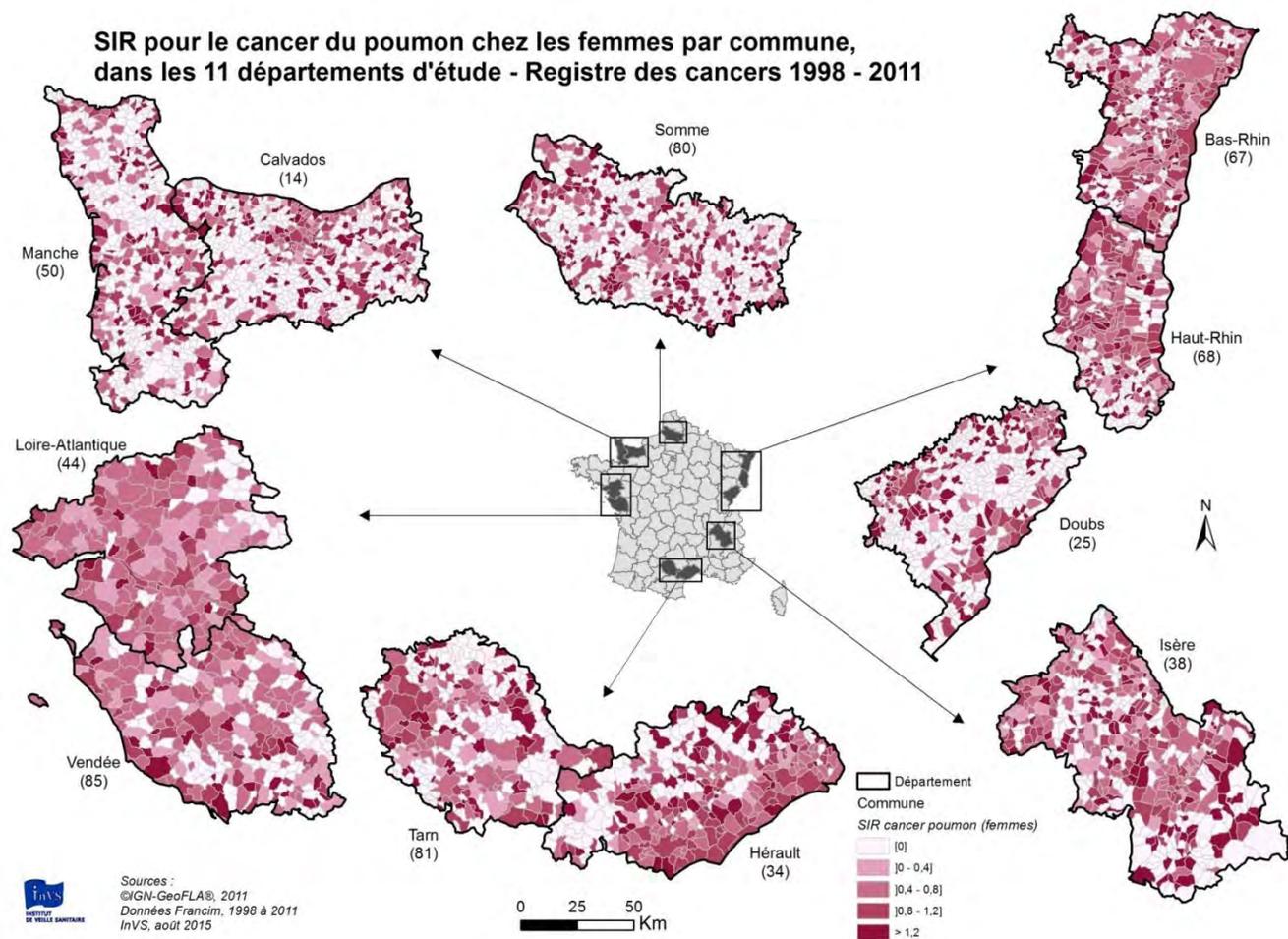
I FIGURE A6_4 I

Ratio d'incidence standardisé pour le cancer du poumon (hommes)



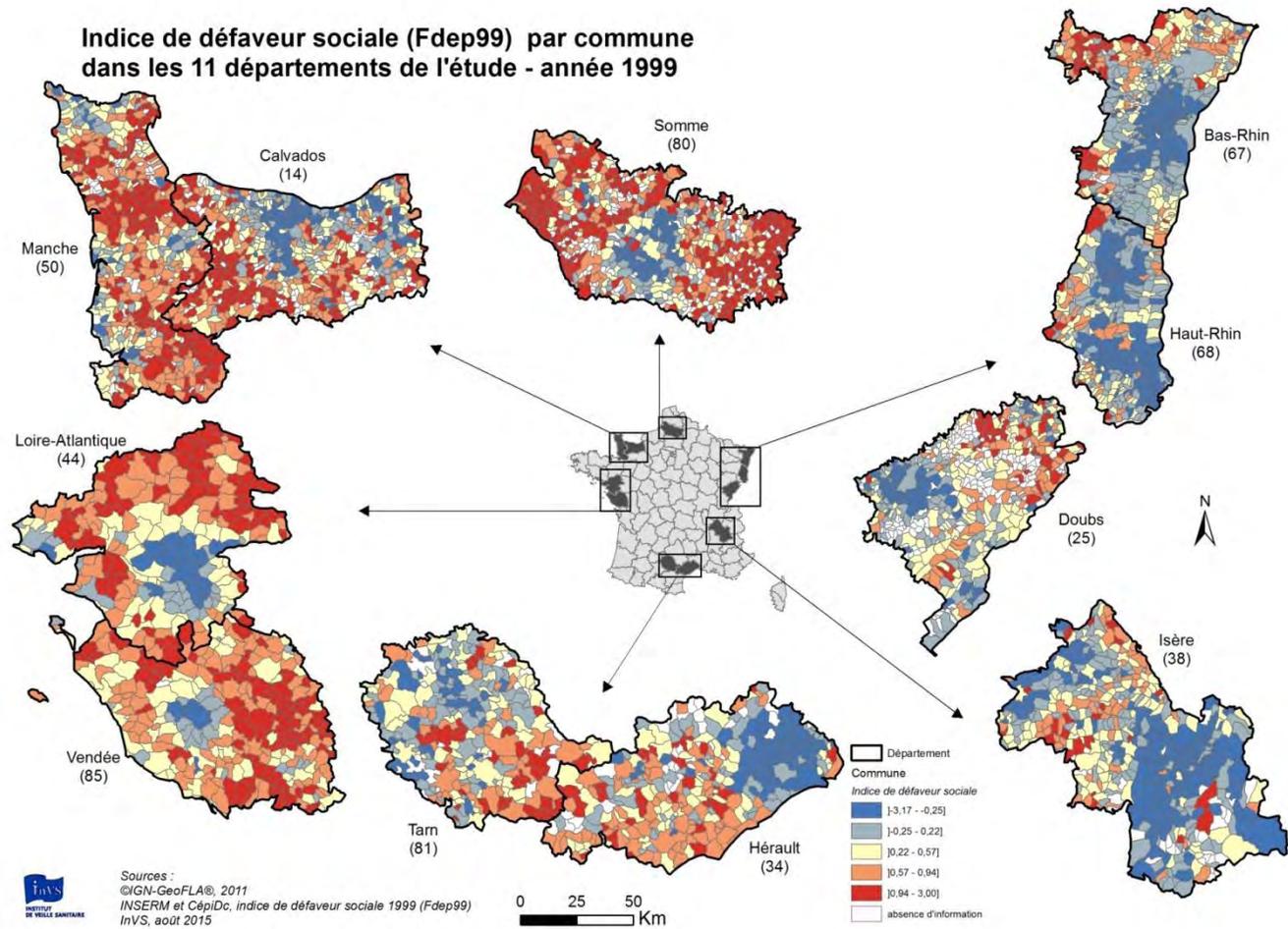
I FIGURE A6_5 I

Ratio d'incidence standardisé (pour le cancer du poumon (femmes)



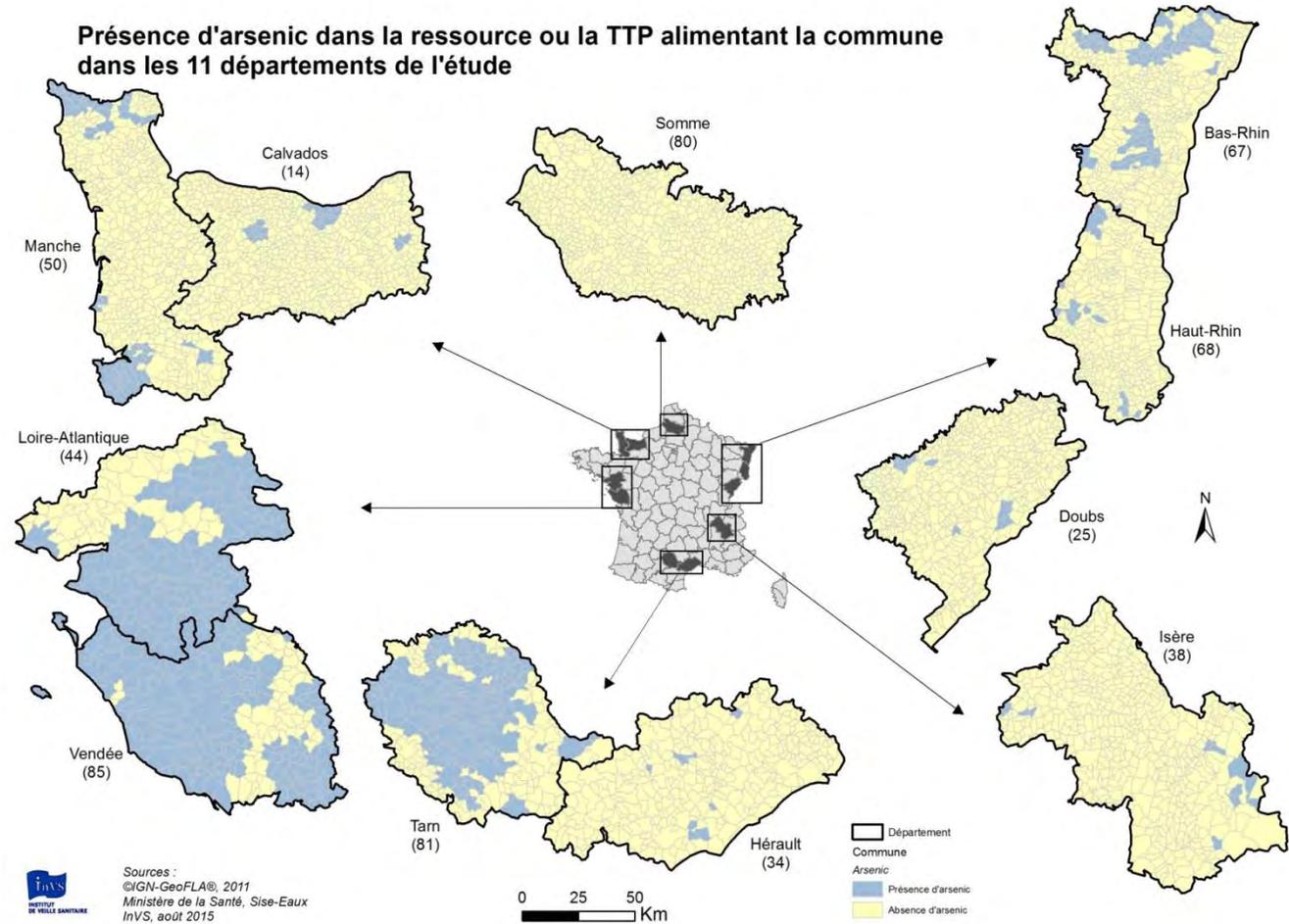
I FIGURE A6_6 I

Indice de défaveur sociale



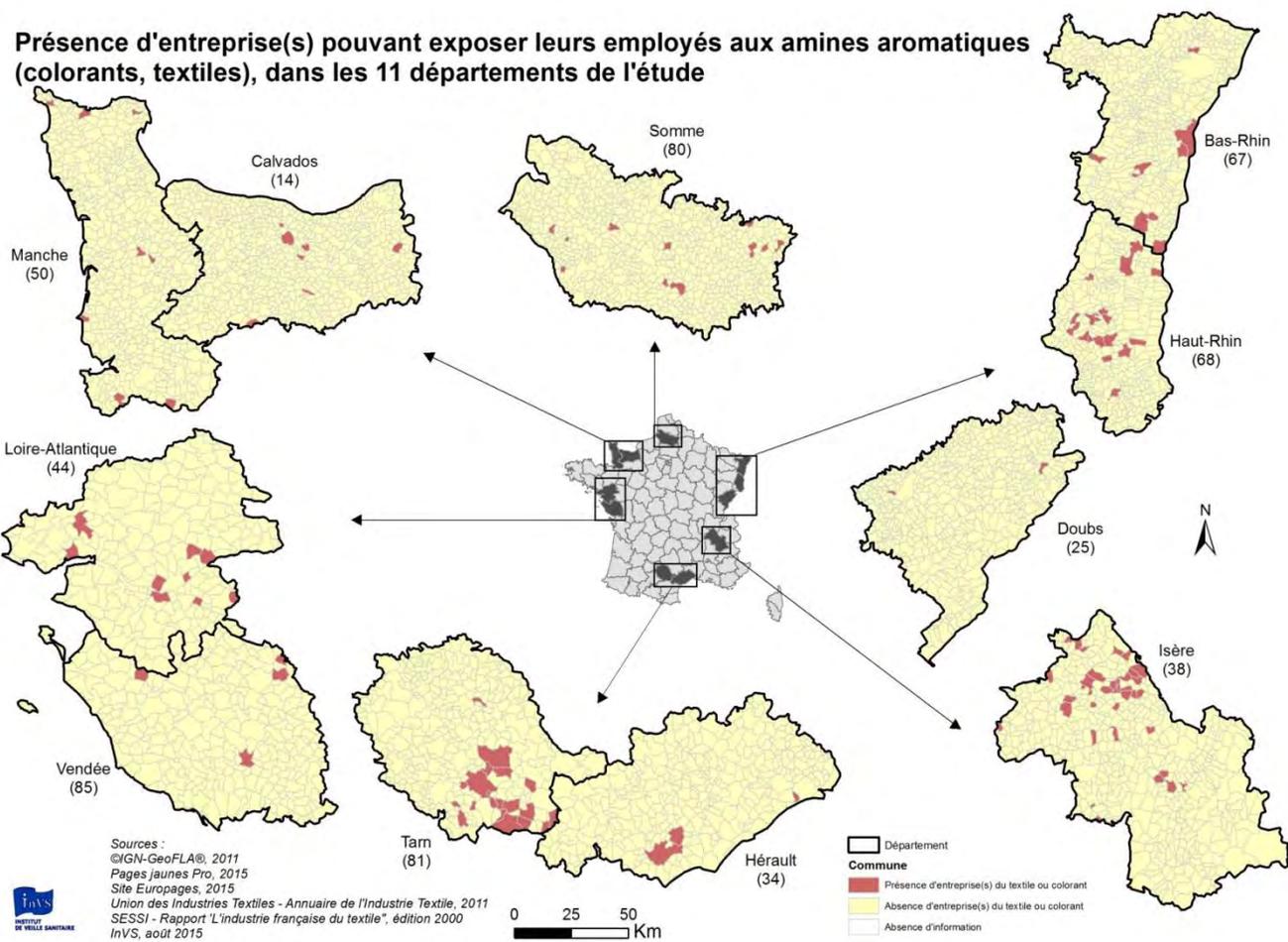
I FIGURE A6_7 I

Présence d'arsenic dans la ressource ou en sortie de station de traitement (TTP)



I FIGURE A6_8 I

Présence d'entreprise(s) pouvant exposer leurs employés aux amines aromatiques (colorants, textiles)

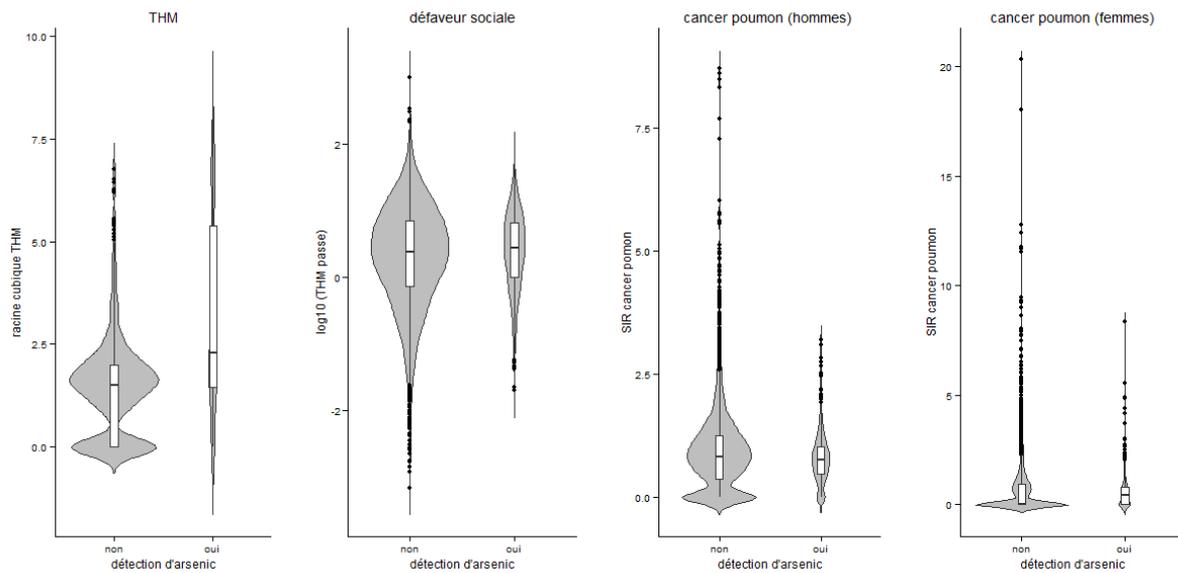


Annexe 7 / Corrélation des variables

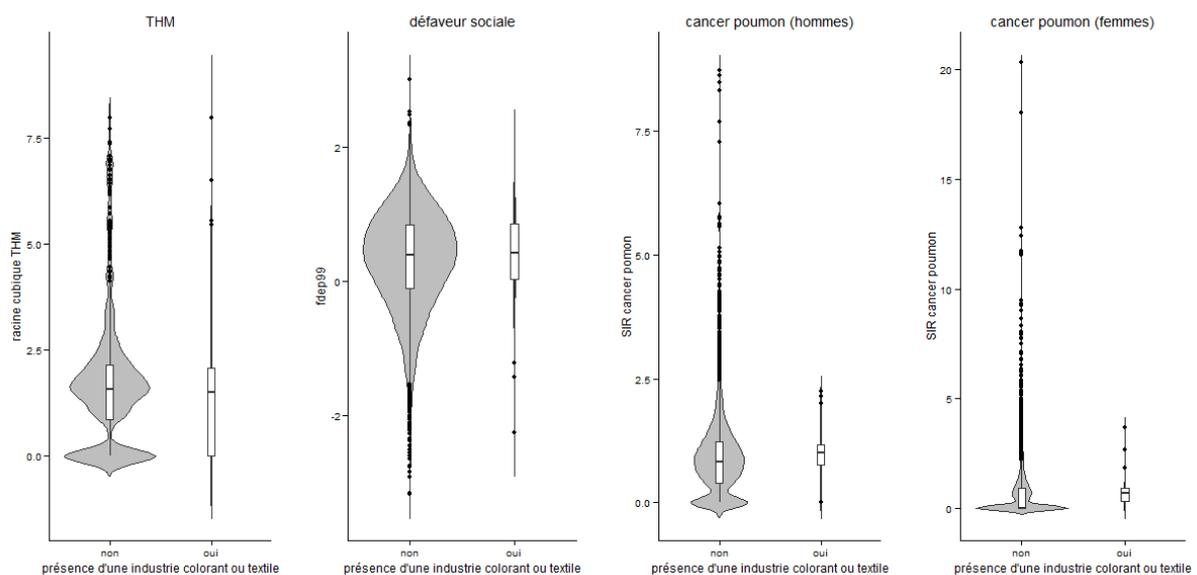
I FIGURE A7_1 I

Distributions des variables THM (entre 1955 et 1995), FDep99 (défaveur sociale), SIR poumon (homme et femme) selon les modalités des variables « Arsenic » et « Exposition professionnelle »

Pour la variable « Arsenic »



Pour la variable « Exposition professionnelle »



Annexe 8 / Mobilité résidentielle

La mobilité résidentielle au niveau individuel varie beaucoup selon l'âge et le diplôme. Elle revêt des aspects différents selon la catégorie sociale, et elle est particulièrement sensible aux mutations de la vie familiale et professionnelle [55]. La mobilité des jeunes reflète l'attraction des centres départementaux et régionaux en quête de formation et d'emploi. Après leur installation dans la vie familiale et professionnelle, et jusqu'au passage à la retraite, les adultes connaissent une mobilité résidentielle relativement modérée. Ces auteurs ont défini quatre profils de personnes, en fonction des types de trajectoires résidentielles les plus courantes. Des populations quasi sédentaires, peu diplômées, avec un mode de vie stable et une activité plutôt traditionnelle, provenant des campagnes ou des villes. Des populations plus mobiles, qui gravitent essentiellement autour des villes de province, ou qui sont organisées autour de l'unité urbaine de Paris.

La mobilité résidentielle varie également dans l'espace, avec un attrait du littoral de l'ouest et du Sud [56-59]. Les mobilités interdépartementales s'effectuent principalement entre départements limitrophes.

La mobilité résidentielle a également évolué dans le temps [60]. Depuis le début des années 1980, la progression de la mobilité est principalement due aux mobilités de proximité, qu'il s'agisse de changements de logement ou de commune. En ce sens, elle semble davantage dépendre des transformations de la famille (ruptures, épisodes de vie solitaire, recompositions familiales) que des mobilités professionnelles (changements de région ou de département) ou des phénomènes de double résidence des retraités.

Une analyse rapide de la mobilité de la population entre son lieu de naissance et son lieu de résidence en 2008, pour les retraités, a été effectuée à partir des cartes interactives régionales mise à disposition par l'Insee⁶.

I TABLEAU A8_1 I

Où sont nés les retraités, selon leur région de résidence en 2008

Lieu de résidence	% nés dans la même région	Régions de naissance majoritaires
Pays de la Loire	71%	Ile de France >> Bretagne> Poitou Charente, Centre, Basse Normandie. Étranger
Basse Normandie	71%	Ile de France >> Bretagne, Pays de la Loire, Haute Normandie > Centre. Étranger
Picardie	63%	Nord Pas de Calais, Ile de France >> autres régions limitrophes. Étranger.
Alsace	74%	Lorraine, Étranger >> Ile de France et Doubs
Franche Comté	70%	Étranger >> Lorraine, Champagne Ardennes, Ile de France > Rhône-Alpes
Rhône- Alpes	64%	Étranger >> Ile de France > régions limitrophes et Nord-Pas de Calais
Languedoc Roussillon	46%	Étranger > Ile de France > PACA, Midi-Pyrénées, Rhône-Alpes, Nord-Pas de Calais
Midi Pyrénées	61%	Étranger > Ile de France> Midi-Pyrénées, Languedoc Roussillon> Nord-Pas de Calais

Source : <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/cartes-reg-nais-dom/cartes/cartes.htm>

6. <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/cartes-reg-nais-dom/cartes/cartes.htm>

Bibliographie

1. Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, Castano-Vinyals G, Malats N, Silverman D, et al. Assessment of lifetime exposure to trihalomethanes through different routes. *Occup Environ Med.* 2006;63(4):273-7.
2. Richardson SD, Plewa MJ, Wagner ED, Schoeny R, Demarini DM. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research. *Mutat Res.* 2007;636(1-3):178-242.
3. Richardson SD, Thruston AD, Jr., Krasner SW, Weinberg HS, Miltner RJ, Schenck KM, et al. Integrated disinfection by-products mixtures research: comprehensive characterization of water concentrates prepared from chlorinated and ozonated/postchlorinated drinking water. *J Toxicol Environ Health A.* 2008;71(17):1165-86.
4. Plewa MJ, Wagner ED. *Mammalian Cell Cytotoxicity and Genotoxicity of Disinfection By-Products.* Denver, CO : Water Research Foundation; 2009. 134 p.
5. Arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux fournies par un réseau de distribution, pris en application des articles R. 1321-10, R. 1321-15 et R. 1321-16 du code de la santé publique. JO du 1/11/2007 [consulté le 08/06/2015].
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000021923970&dateTexte=&categorieLien=id>
6. Villanueva CM, Cordier S, Font-Ribera L, Salas LA, Levallois P. Overview of Disinfection By-products and Associated Health Effects. *Current Environmental Health Reports.* 2015:1-9.
7. Evidence for association of human bladder cancer with chlorination disinfection by-products. Web report #4530. U.S.A : Water Research foundation; 2015. 1-98 p.
8. Costet N, Villanueva CM, Jaakkola JJ, Kogevinas M, Cantor KP, King WD, et al. Water disinfection by-products and bladder cancer: is there a European specificity? A pooled and meta-analysis of European case-control studies. *Occup Environ Med.* 2011;68(5):379-85.
9. InVS INCA. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. [consulté le 09/06/2015]. Disponible:
<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2011/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>
10. Corso M, Galey C, Beaudou P. Evaluation de l'impact sanitaire des sous-produits de chloration dans l'eau destinée à la consommation humaine, France. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire; à paraître.
11. Binder Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire; 2013. 122 p.
12. Insee. Liste des communes existantes au 1er janvier 2011. Paris: Insee. [consulté le 08/06/2015]. Disponible:
<http://www.insee.fr/fr/methodes/nomenclatures/cog/telechargement.asp?annee=2011>
13. Benhamou E, Laplanche A. Estimation de la population à risque entre deux recensements pour le calcul d'un taux d'incidence ou de mortalité par cancer: comparaison de quatre méthodes. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1991;39(1):71-7.
14. Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, Malats N, Silverman D, Tardon A, et al. Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing, showering, and swimming in pools. *Am J Epidemiol.* 2007;165(2):148-56.

15. Salas LA, Cantor KP, Tardon A, Serra C, Carrato A, Garcia-Closas R, et al. Biological and statistical approaches for modeling exposure to specific trihalomethanes and bladder cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2013;178(4):652-60.
16. Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford : Oxford University Press; 1996.
17. Décret n°2001-1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles. [consulté le 08/06/2015].
http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20011222&numTexte=15&pageDebut=20381&pageFin=20399
18. AGHTM Gdt. Sous-dossier 1: évolution des THM dans les réseaux de distribution. A. Etat des lieux- inventaire des données existantes. B. Evolution dans les réseaux de distribution. *Technique Sciences Méthodes*. 2001;6:39-60.
19. DDASS Loire-Atlantique , DRASS Pays de la Loire. L'eau potable dans les Pays de la Loire. Priorités sanitaires et environnementales jusqu'à l'horizon 2005. Nantes : DRASS - DDASS de la région Pays de la Loire; 1998. 28 p.
20. Circulaire DG 5/VS 4 n° 2000-166 du 28 mars 2000 relative aux produits de procédés de traitement des eaux destinées à la consommation humaine. BO n°2000-14 [consulté le 19/05/2015].
<http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2000/00-14/a0141021.htm>
21. Circulaire DGS/SD7A n° 2003-524/DE/19-03 du 7 novembre 2003 relative aux mesures à mettre en oeuvre en matière de protection des systèmes d'alimentation en eau destinée à la consommation humaine, y compris les eaux conditionnées, dans le cadre de l'application du plan Vigipirate. BO n°2003-48 [consulté le 19/05/2015].
<http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2003/03-48/a0483680.htm>
22. Van Buuren S. CRC press, (dir.). *Flexible Imputation of Missing Data*. Boca Raton : Chapman & Hall/CRC; 2012.
23. Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens—part F: chemical agents and related occupations. *The lancet oncology*. 2009;10(12):1143-4.
24. IARC. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 112 [En ligne]. Lyon : IARC; 2012. 12 p. [consulté le 19/05/2015]. Disponible:
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf>
25. IARC Working Group Reports. International Agency for Research on Cancer. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. Vol 3. Lyon : IARC; 2007. 172 p. [consulté le 08/06/2015]. Disponible:
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk3/>
26. INRS. *Cancers de la vessie en milieu professionnel. Une maladie d'aujourd'hui* [En ligne]. Paris: INRS; 2009. [consulté le 08/06/2015]. Disponible:
<http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206056>
27. INRS. Dossier: cancers professionnels : . [modifié le 07/01/2015; consulté le 08/06/2015]. Disponible:
<http://www.inrs.fr/risques/cancers-professionnels/effets-sante.html>
28. SESSI. *L'industrie Française du Textile - édition 2000* 24p [En ligne]. : janvier 2000. [consulté le 09/07/2015]. Disponible:
http://www.insee.fr/sessi/publications/dossiers_sect/pdf/textile.pdf

29. Annuaire de l'industrie textile - 2011 [En ligne]. Clichy. [consulté le 09/07/2015]. Disponible: <http://www.textile.fr/annuaire-de-lindustrie-textile/>
30. Carstairs V. Deprivation indices: their interpretation and use in relation to health. *J Epidemiol Community Health*. 1995;49 Suppl 2:S3-8.
31. Ward E, Jemal A, Cokkinides V, Singh GK, Cardinez C, Ghafoor A, et al. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(2):78-93.
32. Rey G, Rican S, Jouglu E. Mesure des inégalités de mortalité par cause de décès. Approche écologique à l'aide d'un indice de désavantage social. Numéro thématique. Inégalités sociales de santé. *Bull Epidemiol Hebd*. 2011(8-9):87-90.
33. Wakefield J. Disease mapping and spatial regression with count data. *Biostatistics*. 2007;8(2):158-83.
34. Wang X, Mao Y, Tang S, Yang H, Xie YF. Disinfection byproducts in drinking water and regulatory compliance: A critical review. *Frontiers of Environmental Science and Engineering*. 2015;9(1):3-15.
35. Dabis F, Desenclos JC. *Epidémiologie de terrain. Méthodes et applications. Chapitre 38 : analyse statistique spatiale des données de surveillance*. Montrouge : John Libbey Eurotext; 2012.
36. Rook JJ. Formation of haloforms during chlorination of natural waters. *Water Treat Exam*. 1974;23(2):234-43.
37. Bellar TA, Lichtenberg JJ, Kroner RC. OCCURRENCE OF ORGANOHALIDES IN CHLORINATED DRINKING WATERS. *Journal / American Water Works Association*. 1974;66(12):703-6.
38. Cantor KP. Epidemiological evidence of carcinogenicity of chlorinated organics in drinking water. *Environ Health Perspect*. 1982;46:187-95.
39. IARC. Some chemicals in the industrial and consumer products, some food contaminants and flavourings, and water chlorination by-products. *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol 101. Lyon, France ; 2013.
40. Villanueva CM, Fernández F, Malats N, Grimalt JO, Kogevinas M. Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(3):166-73.
41. Villanueva CM, Cantor KP, Cordier S, Jaakkola JJK, King WD, Lynch CF, et al. Disinfection byproducts and bladder cancer: A pooled analysis. *Epidemiology*. 2004;15(3):357-67.
42. Costet-Deiber N. Effets sanitaires de l'exposition aux sous-produits de chloration de l'eau [thèse de doctorat en Biologie et sciences de la santé]: Université de Rennes 1; 2013.
43. Plewa MJ, Wagner ED. Charting a new path to resolve the adverse health effects of DBPs. *ACS Symp Ser2015*. p. 3-23.
44. Hrudey SE, Backer LC, Humpage AR, Krasner SW, Michaud DS, Moore LE, et al. Evaluating Evidence for Association of Human Bladder Cancer with Drinking-Water Chlorination Disinfection By-Products. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*. 2015;18(5):213-41.
45. Villanueva CM, Kogevinas M, Cordier S, Templeton MR, Vermeulen R, Nuckols JR, et al. Assessing exposure and health consequences of chemicals in drinking water: Current state of knowledge and research needs. *Environ Health Perspect*. 2014;122(3):213-21.
46. Nieuwenhuijsen MJ, Grellier J, Smith R, Iszatt N, Bennett J, Best N, et al. The epidemiology and possible mechanisms of disinfection by-products in drinking water. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*. 2009;367(1904):4043-76.

47. Kogevinas M. Epidemiological approaches in the investigation of environmental causes of cancer: The case of dioxins and water disinfection by-products. *Environmental health : a global access science source*. 2011;10(SUPPL. 1).
48. Itoh S, Gordon BA, Callan P, Bartram J. Regulations and perspectives on disinfection by-products: Importance of estimating overall toxicity. *Journal of Water Supply: Research and Technology - AQUA*. 2011;60(5):261-74.
49. Beaudeau P, Zeghnoun A, Ledrans M, Volatier JL. Consommation d'eau du robinet pour la boisson en France métropolitaine : résultats tirés de l'enquête alimentaire INCA1. *Environ Risques Sante*. 2003;2(3):147-58.
50. Mouly D, Joulin E, Rosin C, Beaudeau P, Zeghnoun A, Olszewski-Ortar A, et al. Variations in trihalomethane levels in three French water distribution systems and the development of a predictive model. *Water Res*. 2010;44(18):5168-79.
51. Mouly D, Joulin E, Rosin C, Beaudeau P, Zeghnoun A, Olszewski OA, et al. Les sous-produits de chloration dans l'eau destinée à la consommation humaine en France. Campagnes d'analyses dans quatre systèmes de distribution d'eau et modélisation de l'évolution des trihalométhanes. Saint-Maurice ; 2009. 73 p.
52. Shon J-LPK. Les sources de la mobilité résidentielle. 2005. 33 p.
53. Debrand T, Taffin C. Les facteurs structurels et conjoncturels de la mobilité résidentielle depuis 20 ans. *Economie & Statistique*. 2005.
54. Lynch CF, Woolson RF, O'Gorman T, Cantor KP. Chlorinated drinking water and bladder cancer: effect of misclassification on risk estimates. *Arch Environ Health*. 1989;44(4):252-9.
55. Couet C. La mobilité résidentielle des adultes: existe-t-il des «parcours type»? France, portrait social. 2006:159-79.
56. Baccaïni B. Les migrations internes en France de 1990 à 1999: l'appel de l'Ouest. *Economie et statistique*. 2001;344(1):39-79.
57. Baccaïni B. Les flux migratoires interrégionaux en France depuis cinquante ans. *Population*. 2007;62(1):143-60.
58. Degorre A, Redor P. Enquêtes annuelles de recensement de 2004 à 2006: les départements du Sud et du littoral atlantique gagnants au jeu des migrations internes. 2007.
59. Baccaïni B, Levy D. Recensement de la population de 2006, les migrations entre départements: le Sud et l'Ouest toujours très attractifs. *Insee première*. 2009(1248):4.
60. Donzeau N, Pan Ké Shon J-L. L'évolution de la mobilité résidentielle en France entre 1973 et 2006: nouvelles estimations. *Population*. 2010;64(4):779-95.

Citation suggérée : *Relation entre l'incidence des cancers de la vessie et l'exposition aux sous-produits de la chloration présents dans l'eau du robinet en France : une étude écologique géographique*. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 69 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : EN COURS / ISBN-NET : 979-10-289-0339-8 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : JUIN 2017