

CANCERS

NOVEMBRE 2019

ÉTUDES ET ENQUÊTES

INVESTIGATION D'UNE SUSPICION
D'AGRÉGAT DE GLIOBLASTOMES
DANS UNE COMMUNE DE L'ISÈRE,
MARS 2017

RÉGION
AUVERGNE-RHÔNES-ALPES

Résumé

Investigation d'une suspicion d'agrégat de glioblastomes dans une commune de l'Isère, mars 2017

La mairie d'une commune de l'Isère de 1 600 habitants a signalé en mars 2017 à l'Agence régionale de santé d'Auvergne-Rhône-Alpes (ARS ARA) une suspicion d'excès de glioblastomes parmi les habitants.

Des investigations ont été menées par la cellule de Santé publique France en région selon les recommandations du guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses édité en 2005 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) aujourd'hui Santé publique France.

La validation des cas et les calculs d'incidence ont été facilités par la présence d'un registre général des cancers sur le département de l'Isère. Celui-ci a transmis les nombres de cas de glioblastomes et autres tumeurs du système nerveux central recensés dans la commune et sur le département de l'Isère sur la période 2002 à 2016. Pour les cas les plus récents, des informations ont également été transmises par le service de neuro chirurgie qui les a pris en charge.

Finalement, sept cas de glioblastome sont survenus entre 2002 et 2016 chez des personnes domiciliées dans cette commune de l'Isère soit près de sept fois le nombre « attendu ». La probabilité d'observer un tel excès de cas de glioblastome est faible, mais n'est pas nulle compte tenu de la distribution aléatoire des maladies dans une petite population.

Sur la commune, les recherches menées n'ont pas identifié de facteurs de risque environnementaux parmi ceux mentionnés dans la littérature scientifique pouvant expliquer cet excès de cas.

Aux termes de cette investigation et en l'absence d'événements nouveaux concernant des expositions collectives ou individuelles des cas à des facteurs de risque de glioblastome, il ne peut être exclu que ce regroupement de cas soit lié à la distribution aléatoire de cette maladie dans une petite population. Toutefois, compte tenu du nombre de cas de glioblastome observé, il est proposé de maintenir une vigilance particulière dans cette commune afin de pouvoir identifier la survenue de cas supplémentaires dont le signalement conforterait le caractère inhabituel de cet agrégat.

MOTS CLÉS : GLIOBLASTOMES ; AGRÉGAT DE CANCERS ; ISÈRE

Citation suggérée : Pépin P. *Investigation d'une suspicion d'agrégat de glioblastomes dans une commune de l'Isère, mars 2017*. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 23 p. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr>

ISSN : 2609-2174 - ISBN-NET : 979-10-289-0590-3 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE - DÉPÔT LÉGAL : NOVEMBRE 2019

Abstract

Investigation of a suspicion of glioblastoma aggregates in a commune of Isère, March 2017

In March 2017, the town hall of a municipality of Isère of 1,600 inhabitants reported to the Regional Agency of Health of Auvergne-Rhône-Alpes (ARS ARA) a suspicion of excess of glioblastomas among inhabitants.

Investigations were conducted by the Regional Office of Santé publique France according to the recommendations of the methodological guide for the evaluation and management of spatio-temporal aggregates of non-infectious diseases published in 2005 by the French Institute for Public Health Surveillance (InVS), called today Santé publique France.

Case validation and incidence calculations were facilitated through a general cancer registry in the department of Isère. It transmitted the number of cases of glioblastoma and other tumors of the central nervous system identified in the commune and the department of Isère over the period 2002 to 2016. For the most recent cases, information was also transmitted by the neuro-surgery service that took care of them.

Finally, seven cases of glioblastoma occurred between 2002 and 2016 among people living in this municipality of Isère, representing seven times the "expected" number. The likelihood of observing such an excess of glioblastoma cases is low, but is not negligible given the random distribution of disease in a small population.

In the commune, the research carried out did not identify any environmental risk factors among those mentioned in the scientific literature that could explain this excess of cases.

As a result of this investigation, and in the absence of new events regarding group or individual exposures to glioblastoma risk factors, it cannot be ruled out that this aggregation of cases is related to the random distribution of this disease in a small population. However, given the number of cases of glioblastoma observed, it is proposed to maintain special vigilance in this municipality in order to identify the occurrence of additional cases whose reporting would confirm the unusual nature of this aggregate.

KEY WORDS: GLIOBLASTOMAS; AGGREGATES OF CANCERS; ISERE

Auteur

Philippe Pépin, Cellule régionale de Santé publique France en Auvergne-Rhône-Alpes

Personnes ayant contribué à l'investigation épidémiologique ou ayant été consultées pour leur expertise

Muriel Deher, Agence régionale de santé Auvergne Rhône-Alpes

Cécile Clément, Agence régionale de santé Auvergne Rhône-Alpes, Service environnement et santé, Délégation territoriale de l'Isère

Erica Fougère, Cellule régionale de Santé publique France en Auvergne-Rhône-Alpes

Jean Marc Yvon, Cellule régionale de Santé publique France en Auvergne-Rhône-Alpes

Julien Berra, Cellule régionale de Santé publique France en Auvergne-Rhône-Alpes

Pr. Emmanuel Gay, service de neurochirurgie, CHU Grenoble

Énora Cléro, Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)

Relecteurs

Marc Colonna, Registre des cancers de l'Isère, réseau français des registres des cancers (Francim)

Christine Saura, Cellule régionale de Santé publique France en Auvergne-Rhône-Alpes

Sommaire

1. INTRODUCTION.....	6
Contexte du signalement.....	6
2. LES TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET LES GLIOBLASTOMES	7
2.1 Données épidémiologiques.....	7
Tumeurs du système nerveux central (SNC).....	7
Incidence et mortalité en France.....	7
Incidence en Isère.....	7
Glioblastomes.....	7
Incidence en France.....	8
Incidence en Isère.....	8
2.2 État des lieux des connaissances sur les facteurs de risques des tumeurs cérébrales....	8
Les rayonnements ionisants.....	8
Les rayonnements non ionisants : champs électromagnétiques.....	9
Appareils électriques.....	9
Champs extrêmement basse fréquence : lignes électriques.....	9
Les pesticides.....	10
Les composés nitrés.....	10
3. MATÉRIEL ET MÉTHODE	11
Démarche adoptée pour l'investigation.....	11
Définition de cas.....	11
Investigations sanitaires.....	11
Investigations environnementales.....	12
4. RÉSULTATS.....	13
4.1 Description et validation du signalement.....	13
4.2 Y-a-t-il un excès de cas de tumeurs du SNC et de glioblastomes ?.....	14
4.3 Investigations environnementales.....	15
Exposition à des rayonnements ionisants.....	16
Exposition à des rayonnements non-ionisants.....	16
Consultation de l'inventaire de la base des sites pollués ou susceptibles de l'être.....	16
Consultation de la base de données sur les sites et sols pollués (Basol).....	17
Activités agricoles et produits phytosanitaires.....	17
Qualité de l'eau distribuée sur la commune.....	17
5. DISCUSSION - CONCLUSION	18
Ressources bibliographiques.....	20
Annexes.....	23

1. INTRODUCTION

Contexte du signalement

La mairie d'une commune de l'Isère de 1 600 habitants a signalé le 6 mars 2017 à l'Agence régionale de santé d'Auvergne Rhône-Alpes (ARS ARA) une suspicion d'excès de glioblastomes parmi les habitants.

Les glioblastomes sont des tumeurs malignes du système nerveux central particulièrement agressives.

Le signalement fait état d'au moins 5 cas dans les 10 dernières années, dont un cas diagnostiqué en 2015 et un en 2016. L'ARS a transmis ce signalement à la Cellule régionale de Santé publique France en Auvergne Rhône-Alpes (Santé publique France Auvergne Rhône Alpes). Après des échanges avec le signalant et l'ARS, celle-ci a entrepris des investigations pour mieux caractériser la situation sanitaire, confirmer ou non l'excès de cas, et pour déterminer d'éventuels facteurs de risque environnementaux de ces cancers sur le secteur.

Contexte géographique

La commune est située dans le massif du Vercors dans le département de l'Isère en région Auvergne-Rhône-Alpes. Il s'agit d'une commune rurale d'un peu plus de 1 600 habitants. Le tourisme, notamment le ski de fond en hiver et la randonnée en été ainsi que l'agriculture (production de lait et de fromage) sont les principales activités de la commune.

2. LES TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET LES GLIOBLASTOMES

2.1 Données épidémiologiques

Tumeurs du système nerveux central (SNC)

Les tumeurs du système nerveux central regroupent les tumeurs bénignes et malignes se développant dans le cerveau et dans la moelle épinière.

L'incidence des tumeurs malignes du SNC a augmenté en France pendant les dernières décennies mais semble progresser de manière moins marquée au cours des années les plus récentes. Cette progression de l'incidence s'expliquerait en partie par l'amélioration de l'accès à l'imagerie médicale. Des modifications d'exposition aux facteurs de risque sont également suspectées notamment avec le développement du téléphone portable mais les risques associés sont encore controversés (voir plus bas). Il est difficile de distinguer la part respective de ces deux composantes dans l'évolution observée de l'incidence [1, 2].

Incidence et mortalité en France

L'incidence globale des tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) peut varier d'une étude à l'autre, en fonction des classifications histologiques utilisées et des modalités pratiques du recensement des cas. Le nombre de nouveaux cas de tumeurs malignes du SNC projeté pour l'année 2015 en France métropolitaine était de 5 427 soit un taux brut de 8,4 cas pour 100 000 habitants (9,9 chez l'homme et 7,1 chez la femme). Les projections de mortalité pour l'année 2015 indiquaient 3 232 décès par tumeurs malignes du SNC en France métropolitaine soit un taux brut de 5,0 pour 100 000 habitants (6,1 chez l'homme et 4,0 chez la femme) [3].

Incidence en Isère

Sur la période 2002-2016, le registre des cancers recense 1 374 cas de tumeurs malignes du système nerveux central en Isère soit en moyenne 92 cas par an et un taux brut de 7,4 cas pour 100 000 habitants (8,6 chez l'homme ; 6,2 chez la femme).

Dans le cadre de la surveillance épidémiologique des cancers, le réseau des registres français de cancer (Francim) publie régulièrement, pour les principales localisations de tumeurs invasives, les incidences standardisées dans chaque département couvert par un registre de cancer, par sexe et par période quinquennale. Les dernières données publiées, portant sur la période 2009-2013, montrent un niveau d'incidence des tumeurs du système nerveux central en Isère dans la moyenne des autres départements français pourvus d'un registre. Par ailleurs, les évolutions entre 1979 et 2013 indiquent, comme en France, un niveau d'incidence en très légère progression dans ce département (tableaux avec données détaillées en annexe).

Glioblastomes

Les tumeurs neuro-épithéliales représentent les tumeurs cérébrales les plus fréquentes. La classification OMS de 2016 distingue plusieurs catégories de tumeurs neuroépithéliales dont les tumeurs astrocytaires comprenant les astrocytomes (de grade I à III) et les glioblastomes (de grade IV).

Les glioblastomes sont les tumeurs primitives malignes du système nerveux central les plus fréquentes et les plus agressives. Le glioblastome peut survenir "d'emblée" ou résulter de

l'évolution d'un astrocytome de bas grade. Dans environ la moitié des cas, il s'agit d'un glioblastome d'emblée ou glioblastome primaire [4]. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans avec un maximum entre 70 et 80 ans [5].

Incidence en France

Des estimations font état d'au moins 2 000 nouveaux cas de glioblastomes par an en France, soit une incidence annuelle de 3 cas pour 100 000 habitants [9]. Il existe un registre spécialisé des tumeurs primitives du système nerveux central dans le département de la Gironde qui permet de recenser tous les cas de tumeurs par type histologique. Sur la période 2000-2012, l'incidence des glioblastomes en Gironde est de 5,2 pour 100 000 habitants (6,1 chez l'homme et 4,4 chez la femme) [6].

Incidence en Isère

En Isère, le registre général des cancers recense 729 cas de glioblastomes sur la période 2002-2016 soit en moyenne 49 cas par an et une incidence de 3,9 cas pour 100 000 habitants (4,9 chez l'homme et 3,0 chez la femme), niveau intermédiaire entre l'estimation nationale et le taux observé dans le département de la Gironde.

2.2 État des lieux des connaissances sur les facteurs de risques des tumeurs cérébrales

Des études s'intéressent à la recherche de facteurs de risque de tumeurs cérébrales mais celles-ci sont limitées par de nombreuses difficultés méthodologiques : la multitude des types de tumeurs cérébrales, l'introduction très récente de certaines expositions comme les radiofréquences (ondes émises par les téléphones portables par exemple), et la difficulté à quantifier l'exposition dans l'environnement général.

L'état des lieux sur les principaux facteurs de risque des tumeurs cérébrales présenté ci-dessous se nourrit largement des informations disponibles sur le site du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) et sur le portail d'information du Centre Léon Bérard à Lyon [7, 8].

Les rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants sont classés cancérigènes de catégorie 1 (cancérigènes certains pour l'homme) par le CIRC avec un niveau de preuve élevé pour les tumeurs cérébrales. L'exposition externe à de fortes doses de rayonnements ionisants constitue à ce jour le seul facteur de risque avéré des tumeurs cérébrales chez l'adulte (expertise collective Inserm, 2008 [9]). Plusieurs études scientifiques ont mis en évidence la relation entre différents types d'exposition externe aux rayonnements ionisants et une augmentation du risque de tumeurs cérébrales chez l'adulte : bombardements atomiques et risque de gliomes, méningiomes, et neurinomes [10, 11], expositions médicales durant l'enfance et risque de méningiomes et de tumeurs malignes [12], quelques études ont analysé l'association entre le cancer du cerveau et l'exposition au radon, mais avec des résultats discordants. A ce jour, l'existence d'une telle association n'est pas confirmée.

Tous les autres facteurs de risque, présentés ci-après, sont des facteurs de risques actuellement débattus.

Les rayonnements non ionisants : champs électromagnétiques

Le lien entre tumeurs cérébrales et champs électromagnétiques est actuellement débattu notamment pour les radiofréquences (RF) émises par les téléphones portables. Lors de l'utilisation de ces téléphones, les ondes émises sont proches du cerveau. En 2000, le CIRC a lancé l'étude « *Interphone* », il s'agit d'une étude cas-témoin internationale visant à quantifier le lien entre l'utilisation de téléphones portables et l'apparition de gliomes, de méningiomes, de tumeurs du nerf acoustique et de la glande parotide [13]. Selon les premiers résultats de l'étude publiés en mars 2010, les données ne permettent pas de démontrer une augmentation du risque de tumeur cérébrale chez les utilisateurs de téléphones portables depuis au moins dix ans. Néanmoins des résultats plus récents (2011) portant sur cinq pays de l'étude *Interphone* suggèrent une augmentation du risque de gliomes chez les sujets hautement exposés depuis plus de dix ans [14].

En mai 2011, le CIRC a classé les radiofréquences comme cancérigènes possibles (groupe 2B) pour l'homme, sur la base d'un risque accru de gliome (monographie n°102). Il note aussi que des recherches complémentaires doivent être menées sur l'utilisation intensive à long terme du téléphone portable.

En octobre 2009, l'Afsset a publié une mise à jour d'expertise collective sur les radiofréquences. Elle conclut à l'absence de preuve de l'augmentation du risque de tumeur cérébrale lié à l'utilisation de téléphone mobile. En 2011, l'Anses s'est auto-saisie sur ce sujet et a mis en place un dispositif global d'expertise afin de poursuivre le travail de veille scientifique sur ces technologies et l'évaluation des risques. Cette auto-saisine l'a conduite à publier une mise à jour de l'expertise "Radiofréquences et santé" en octobre 2013. Les conclusions ne mettent pas en évidence d'effets sanitaires avérés. Certaines publications évoquent néanmoins une possible augmentation du risque de tumeur cérébrale, sur le long terme, pour les utilisateurs intensifs de téléphones portables. Les conclusions de l'expertise sont donc en cohérence avec le classement des radiofréquences proposé par le CIRC comme «cancérigène possible» pour les utilisateurs intensifs des téléphones mobiles [15].

Appareils électriques

Certains appareils électroménagers tels que fers à friser, sèche-cheveux, rasoirs électriques, couvertures électriques, fours à micro-ondes, ordinateur, télévision, etc., sont générateurs de champs électromagnétiques (radiofréquences). Aucune étude ne permet de conclure sur le rôle de ces appareils dans l'apparition de tumeurs cérébrales, compte tenu de la difficulté à mesurer l'exposition (Inserm, 2008 [9]).

Champs extrêmement basse fréquence : lignes électriques

L'exposition aux champs électromagnétiques d'extrêmement basse fréquence induits par les lignes électriques a été étudiée, en particulier dans l'environnement professionnel. Les employés des transports ferroviaires, ainsi que ceux des entreprises de production d'électricité sont en effet régulièrement exposés à des champs électromagnétiques. Quelques études suggèrent une tendance à l'augmentation du risque de tumeur cérébrale chez les sujets exposés par rapport aux non exposés, mais ces associations ne sont pas statistiquement significatives et ne permettent pas de conclure sur le lien entre l'exposition aux champs électromagnétiques de lignes électriques et l'apparition de tumeurs cérébrales (expertise collective Affset 2010 [16]), [17, 18].

En 2002, le CIRC a classé le champ magnétique d'extrêmement basse fréquence comme cancérigène possible pour l'homme (groupe 2B) (IARC, 2002), en raison de résultats d'études

épidémiologiques montrant une association entre ce type de champs et les leucémies infantiles mais pas avec les tumeurs du cerveau [16].

Les pesticides

Diverses études s'intéressent aux liens entre l'exposition aux pesticides de la population générale (provenant principalement de l'environnement et de l'alimentation) ou des professionnels et l'apparition de tumeurs cérébrales.

Plusieurs travaux ont étudié l'association entre exposition professionnelle aux pesticides et apparition de tumeurs cérébrales chez l'adulte. L'exposition professionnelle aux pesticides concerne en France entre 1 et 2 millions de personnes (recensement agricole, 2000). Il s'agit de la population agricole, des ouvriers de l'industrie des pesticides, des employés de chemin de fer au contact d'herbicides, etc. Compte tenu de la diversité de la nature, des quantités et des modalités d'utilisation des pesticides, les difficultés méthodologiques de ces études sont nombreuses. Plusieurs études suggèrent une augmentation du risque de tumeurs cérébrales chez les agriculteurs exposés aux pesticides sans conclure de manière définitive [9, 19, 20, 21].

En France, l'étude AGRICAN (AGRIculture et CANcers), lancée en 2005, vise à étudier le lien entre exposition aux pesticides et l'apparition de cancers en suivant une cohorte des salariés et exploitants agricoles [22]. Des premiers résultats montrent que la santé de cette population est meilleure que celle de la population française dans son ensemble. Elle déclare globalement moins de cancers mais davantage de cancers de la prostate, de mélanomes cutanés ou certaines hémopathies. Des résultats complémentaires portant sur des cancers plus rares sont attendus en 2020.

Chez l'enfant, des études ont investigué l'association entre expositions parentales aux pesticides avant la naissance et risque de tumeur cérébrale de l'enfant. L'association avec l'exposition de la mère aux pesticides pendant la grossesse n'apparaît pas statistiquement significative. Quant à l'exposition du père en période prénatale, de nombreuses études ont trouvé une tendance positive mais non significative avec l'apparition d'une tumeur cérébrale chez l'enfant [9]. Ces résultats doivent être affinés par d'autres études.

Les composés nitrés

Les nitrates et nitrites sont employés comme additifs alimentaires en tant que conservateurs (charcuterie), comme exhausteurs de goût, et comme colorants. La principale source d'exposition de l'homme à ces composés est l'alimentation et l'eau de boisson quand elle est contaminée par l'agriculture. On en trouve également dans le tabac.

Le CIRC a classé le N-nitrosodiéthylamine et le N-nitrosodiméthylamine dans le groupe des cancérigènes probables pour l'homme (groupe 2A). Étant donné que ces composés ont le pouvoir de traverser la barrière hémato-encéphalique, la question de leur rôle dans le développement de tumeurs cérébrales se pose. Cependant, aucune association entre la consommation de charcuterie et la survenue de tumeur cérébrale n'a été mise en évidence chez l'adulte. Quant au rôle des composés nitrés présents dans le tabac, la plupart des études réalisées ne permettent pas de mettre en évidence d'élévation du risque de tumeurs cérébrales spécifiquement due au tabac chez les fumeurs [9].

3. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Démarche adoptée pour l'investigation

La démarche d'investigation a été construite en s'appuyant sur les recommandations du guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses édité en 2005 par l'institut de veille sanitaire (InVS) aujourd'hui Santé publique France [23].

Le principe scientifique de l'investigation d'un agrégat spatio-temporel de maladies non infectieuses repose sur l'hypothèse qu'une exposition commune à l'ensemble des cas peut être à l'origine de ce regroupement de cas.

Après description et validation du signalement sur le plan sanitaire, les objectifs épidémiologiques de la réponse à une telle investigation sont donc de déterminer s'il existe effectivement un excès de cas dans la population observée et, si c'est le cas, de déterminer s'il existe une ou plusieurs causes ou hypothèses à ce regroupement de cas, autres que le hasard.

Définition de cas

Un cas a été défini comme tout résident de la commune ayant fait l'objet d'un diagnostic histologique de tumeur neuro-épithéliale, de gliome ou de glioblastome entre les années 2002 et 2016.

Investigations sanitaires

Validation des cas et données d'incidence

La validation des cas et les calculs d'incidence ont été largement facilités par la présence d'un registre général des cancers sur le département de l'Isère. Le registre des cancers de l'Isère fait partie des 13 registres généraux de cancers en France métropolitaine qualifiés par le comité national des registres (CNR) et, à partir de 2014, par le Comité d'Evaluation des Registres (CER). Le registre des cancers de l'Isère a transmis à la Cire les nombres de cas de glioblastomes et autre tumeurs du SNC recensés dans la commune et sur le département de l'Isère sur la période 2002 à 2016. Pour les cas les plus récents, des informations ont également été transmises par le service de neuro chirurgie de Grenoble qui les a pris en charge

Données démographiques

Les données démographiques sont produites par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Les nombres d'habitants par tranches d'âge quinquennal et par sexe dans la commune et en Isère ont été estimés par la moyenne arithmétique des années couvrant la période d'étude.

Investigations environnementales

Elles se sont principalement appuyées sur :

- Des données cartographiques d'occupation des sols ainsi que sur les bases de données internet Basol (base de données sur les sites et sols pollués ou potentiellement pollués appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif) [24] et Basias (base de données d'anciens sites industriels et activités de service pouvant entraîner une pollution des sols) [25].
- La base de données Sise-Eaux pour la qualité de l'eau distribuée.
- Les données de l'institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) quant aux radiations ionisantes (radioactivité de l'air ambiant et des aliments) de la zone géographique d'étude.
- Des données cartographiques du réseau d'électricité basse fréquence fournies par Électricité réseau distribution France (ERDF).
- Les informations disponibles auprès du service santé environnement de la délégation territoriale de l'Isère de l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes.

4. RÉSULTATS

4.1 Description et validation du signalement

Le signalement initial reçu le 6 mars 2017 à l'ARS ARA fait état d'au moins cinq cas de glioblastomes dans les dix dernières années, dont deux au cours des deux dernières années (en 2015 et 2016). Des informations complémentaires ont pu être obtenues localement (auprès de la mairie et d'un des cas) faisant état finalement de sept cas de glioblastomes ou autres tumeurs cérébrales survenus chez des habitants de la commune depuis 10 à 15 ans. A ce stade, les dates de diagnostic ne pouvaient être précisées que pour les deux cas les plus récents, survenus en 2015 et 2016 dont le diagnostic de glioblastome a été validé par le service de neuro chirurgie de Grenoble (tableau 1).

Le registre des cancers de l'Isère a transmis à la Cire les cas de glioblastomes et autre tumeurs du SNC recensés dans la commune sur la période 2002 à 2016. Sur cette période, le registre recense 7 cas, tous atteints d'un glioblastome : 5 cas survenus entre 2002 et 2008, 1 cas en 2015 et 1 cas en 2016 (Tableau 2).

Finalement, les deux sources concordent et permettent de valider la survenue de sept cas de glioblastomes (3 femmes et 4 hommes) sur la commune entre 2002 et 2016 (Tableau 2).

L'âge moyen au diagnostic est de 59,3 ans (min = 43 ans, max = 80 ans) ce qui est un peu inférieur à l'âge moyen de diagnostic des glioblastomes en France (65 ans). Il n'a pas été possible de recueillir d'informations (profession, date d'arrivée sur la commune, etc.) pour chacun des cas en raison de l'ancienneté de cinq cas (2002 à 2008), tous décédés au moment de l'investigation.

Les sept cas de glioblastome ont pu être géo localisés (carte non présentée dans ce document). Ils apparaissent relativement concentrés sur deux secteurs : dans le centre de la commune (4 cas) et dans une vallée située au nord de la commune (3 cas).

I TABLEAU 1 I

Cas de tumeurs du Système nerveux central signalés localement. Période 2002-2016. Investigation d'une suspicion d'agrégat de glioblastomes dans une commune de l'Isère. Santé publique France Auvergne-Rhône-Alpes

Sexe	Diagnostic	Date du diagnostic	Validation du diagnostic
F	Glioblastome (?)	?	Non
M	Glioblastome (?)	?	Non
M	Glioblastome (?)	?	Non
F	Tumeur cerveau sans précision (?)	?	Non
F	Tumeur gliale (?)	?	Non
M	Glioblastome	2015	Service neuro-chirurgie Grenoble
M	Glioblastome	2016	Service neuro-chirurgie Grenoble

I TABLEAU 2 I

Cas de tumeurs du Système nerveux central validés. Période 2002-2016. Investigation d'une suspicion d'agrégat de glioblastomes dans une commune de l'Isère. Santé publique France Auvergne-Rhône-Alpes

Sexe	Classe d'âge au diagnostic	Diagnostic	Date du diagnostic	Validation du diagnostic
M	[55,59]	Glioblastome	2002	Registre
F	[55,59]	Glioblastome	2003	Registre
M	[60,64]	Glioblastome	2005	Registre
F	[80,84]	Glioblastome	2006	Registre
F	[65,69]	Glioblastome	2008	Registre
M	[40,44]	Glioblastome	2015	Service neuro-chirurgie Grenoble et registre
M	[45,49]	Glioblastome	2016	Service neuro-chirurgie Grenoble et registre

4.2 Y-a-t-il un excès de cas de tumeurs du SNC et de glioblastomes ?

On recense 7 cas de glioblastome dans la commune sur la période 2002-2016 alors que le nombre de cas attendu serait de 1,05 si la population de la commune avait la même fréquence de cette maladie que la population de l'Isère. **Le ratio standardisé d'incidence de 6,7 [2,7 ; 13,8] est significativement supérieur à 1** (Tableau 3). Rappelons que pour le glioblastome, le département de l'Isère présente une incidence légèrement supérieure aux estimations nationales mais inférieure à celle du département de la Gironde, seul département français pourvu d'un registre spécialisé des tumeurs primitives du système nerveux central.

A noter que l'ensemble des tumeurs du SNC recensées dans la commune entre 2002 et 2016 sont des glioblastomes alors que la part de ceux-ci est habituellement de l'ordre de 50%. Ainsi, on recense 7 cas de tumeurs invasives du système nerveux central dans la commune sur la période 2002-2016 contre un nombre de cas attendu de 1,9 si la population de la commune avait la même fréquence de ces maladies que la population de l'Isère à chaque âge. Le ratio standardisé d'incidence de 3,7 [1,5 ; 7,6] est significativement supérieur à 1 (Tableau 3). Rappelons que pour le niveau d'incidence des tumeurs du système nerveux central, le département de l'Isère se situe dans la moyenne des autres départements français pourvus d'un registre.

I TABLEAU 3 I

Tumeurs du SNC et glioblastomes - estimations des SIR – 2002-2016

	Cas observés	Cas attendus	SIR [IC95%]
Tumeurs SNC	7	1,89	3,7 [1,5 ; 7,6]
Glioblastome	7	1,05	6,7 [2,7 ; 13,8]

Source : Registre des cancers de l'Isère, exploitation Santé publique France Auvergne Rhône-Alpes
Intervalle de confiance (IC95%) selon approximation de Byar dans Breslow et Day

Les modalités d'interprétation des différences de fréquence des maladies observées à grande échelle (départements, régions, pays, etc.) ne sont pas applicables à l'échelle des petites collectivités où un excès de cas (ou une absence de cas) peut se produire plus facilement du simple fait du hasard. Le concept de distribution aléatoire, selon lequel peuvent être distribuées les maladies, n'implique pas une distribution uniforme et proportionnée des maladies à tout instant et en tout lieu. Dans ce contexte, le calcul d'un ratio d'incidence obtenu en rapportant

le nombre de cas observés dans une petite collectivité au nombre de cas attendus si sa population avait la même fréquence de la maladie qu'une population de référence et les tests statistiques de significativité associés à celui-ci ont surtout vocation à décrire l'ampleur de l'agrégat [23].

Une autre façon d'illustrer la distribution d'une maladie rare dans une petite population consiste à calculer la probabilité d'observer un nombre N de cas dans celle-ci et le nombre de regroupements de même effectif susceptibles d'observer ce nombre N de cas. Dans le cas présent, compte tenu d'un nombre attendu de 1,05 cas de glioblastomes en 15 ans dans une population de 1 600 habitants, si l'on considère que la population de la France métropolitaine (65 millions d'habitants) se répartit en 40 625 regroupements (fictifs) de 1 600 habitants, alors on pourrait observer 4 regroupements avec 7 cas de glioblastomes du simple fait de la distribution aléatoire (Tableau 4).

Ainsi, avec toutes les réserves d'interprétation de ces indicateurs à l'échelle des petites collectivités mentionnées plus haut, la probabilité d'observer 7 cas de glioblastome entre 2002 et 2016 dans cette commune de 1 600 habitants était faible mais pas nulle : en France métropolitaine, cette situation pouvait théoriquement être observée dans 4 regroupements de 1 600 habitants du seul fait de la distribution aléatoire du nombre de cas.

I TABLEAU 4 I

Probabilité d'observer un nombre N de glioblastomes parmi 1 600 habitants pendant une période de 15 ans du seul fait de la distribution aléatoire des cas (distribution de Poisson)

Nombre de cas observés (N)	Probabilité d'observer le nombre N de cas parmi 1 600 habitants	Nombre de regroupements de 1 600 habitants présentant N cas	Ratio standardisé d'incidence
0	0,34994	14 216	0,0
1	0,36743	14 927	1,0
2	0,19290	7 837	1,9
3	0,06752	2 743	2,9
4	0,01772	720	3,8
5	0,00372	151	4,8
6	0,00065	26	5,7
7	0,00010	4	6,7

Source : Santé publique France Auvergne Rhône-Alpes.

Calcul sur la base de 65 000 000 d'habitants en France métropolitaine, soit 40 625 regroupements de 1 600 habitants et d'un nombre de cas attendus de 1,05 en moyenne en 15 ans parmi 1 600 habitants.

4.3 Investigations environnementales

Les investigations environnementales ont consisté à rechercher dans la commune et ses environs les facteurs de risque connus du glioblastome et plus largement des tumeurs cérébrales.

En premier lieu, une exposition au seul facteur de risque environnemental de tumeurs cérébrales avéré à ce jour, à savoir les radiations ionisantes, a été recherchée. Ont ensuite été investigués les facteurs de risques environnementaux suspectés notamment les champs électromagnétiques de basses fréquences et les pesticides.

Exposition à des rayonnements ionisants

Aucune activité anthropique pouvant être source de radioactivité n'a été identifiée sur la commune.

L'exposition moyenne aux rayonnements ionisants de la population en France s'élève à 4,5 mSv/an, la part des expositions aux sources naturelles et artificielles de rayonnements ionisants s'établissant respectivement à 2,9 mSv/an et 1,6 mSv/an. L'exposition médicale (35%) et l'exposition au radon (32%) constituent les principales sources d'exposition. Viennent ensuite l'exposition aux rayonnements telluriques (14%), l'exposition liée à l'incorporation de radionucléides naturels (12%) et celles liées aux rayonnements cosmiques (7%) et aux activités industrielles et militaires (<1%). Au-delà de cette exposition moyenne par habitant, les situations d'exposition de chacun varient en fonction du lieu d'habitation, des habitudes de vie et de consommation et des examens médicaux réalisés. Cette grande variabilité de l'exposition individuelle a conduit l'IRSN à mettre à disposition du public un outil permettant à chacun d'estimer au mieux sa propre exposition en prenant en compte un nombre important de sources d'exposition [26].

Selon cet outil, un habitant de la commune vivant en maison individuelle et ne présentant pas de facteurs de risque notable (non-fumeur, pas de voyage en avion ni d'examen médical diagnostique pendant l'année écoulée, consommation occasionnelle de coquillages, poissons et crustacés et niveau de concentration en radon dans l'habitation au même niveau que la moyenne communale) aurait une exposition aux rayonnements ionisants de 3,3 mSv/an, soit inférieure à la moyenne nationale. Toutefois, concernant le radon, la commune fait partie des communes classées en "catégorie 2" par l'IRSN. Les communes à potentiel radon de catégorie 2 sont celles localisées sur des formations géologiques présentant des teneurs en uranium faibles mais sur lesquelles des facteurs géologiques particuliers peuvent faciliter le transfert du radon vers les bâtiments. Les communes concernées sont notamment celles recoupées par des failles importantes ou dont le sous-sol abrite des ouvrages miniers souterrains. Ces conditions géologiques particulières peuvent localement faciliter le transport du radon depuis la roche jusqu'à la surface du sol et ainsi augmenter la probabilité de concentrations élevées dans certains bâtiments. Cette situation géologique peut aussi favoriser la présence de radionucléides naturels dans l'eau éventuellement prélevée pour la consommation (voir plus loin les résultats concernant la qualité de l'eau distribuée sur la commune). Si les conditions géologiques ne permettent pas d'exclure une exposition de certains habitants de la commune à la radioactivité associée à la présence de gaz radon, il convient de préciser que ce dernier est reconnu cancérigène certain pour le poumon mais que son implication n'est pas démontrée dans la survenue d'autres cancers [7, 8].

Exposition à des rayonnements non-ionisants

Des lignes électriques à haute tension (400 kV) et (225 kV) passent au nord de la commune mais elles sont situées à plus de 2 kilomètres. Dans un avis daté de 2010, l'AFSSET préconise une zone d'exclusion de 100 mètres autour des lignes à très haute tension [16].

Au vu de ces résultats, l'hypothèse d'une exposition environnementale des habitants de la commune à des champs électromagnétiques de lignes à très haute ou haute tension susceptibles d'induire des tumeurs du système nerveux central ne peut être retenue.

Consultation de l'inventaire de la base des sites pollués ou susceptibles de l'être (Basias)

En France, la base de données des inventaires des sites pollués ou susceptibles de l'être (Basias) du Bureau de Recherches Géologiques et Minières (BRGM) recense de façon large

et systématique, tous les sites industriels abandonnés ou non, susceptibles d'engendrer une pollution de l'environnement. Cette base ne recense aucun site sur la commune [24].

Consultation de la base de données sur les sites et sols pollués (Basol)

La base de données Basol sur les sites et sols pollués (ou potentiellement pollués) appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif, ne recense aucun site sur la commune [25]

Activités agricoles et produits phytosanitaires

La zone d'étude ne présente pas d'activités agricoles connues pour engendrer un risque significatif d'exposition à des pesticides. On recense en effet quasi exclusivement des activités "prairies permanentes ou temporaires" entourées de zones boisées.

Au vu de ces résultats, l'hypothèse d'une exposition environnementale à des produits phytosanitaires hors usage domestique apparaît peu probable.

Qualité de l'eau distribuée sur la commune

Le service santé environnement de la délégation départementale de l'Isère de l'ARS a transmis à la Cire les résultats des mesures de la radioactivité de l'eau de distribution sur la commune réalisées entre 2004 et 2017. Ceux-ci révèlent des niveaux élevés de radioactivité (activité alpha globale <60 Bq/litre et activité beta globale = 140 Bq/litre) sur un des captages de la commune en 2004. Ce dépassement apparaît circonscrit à la fois dans le temps (année 2004) et à un seul point de captage. Suite à une modification du réseau et des points de mesure, il n'y a plus de mesures depuis 2005 directement sur cette ressource. Même s'il est isolé, ce résultat que la situation géologique de la commune peut sembler-t-il générer (commune située sur des formations géologiques présentant des teneurs en uranium faibles mais avec la présence de failles pouvant faciliter le transfert du radon depuis les roches uranifères en profondeur vers la surface) signifie qu'une partie de la population a pu être alimentée avant 2005 par de l'eau chargée en radionucléides. Toutefois, le type de rayonnement produit par le gaz radon n'est pas à risque pour les tumeurs cérébrales. Le radon est un radionucléide gazeux. Dès que l'eau est en contact avec l'air, un phénomène de dégazage se produit, en particulier dans un réseau d'eau, entre la ressource et le robinet du consommateur. Le radon est classé cancérigène avéré pour le seul cancer du poumon et la présence de radionucléides dans un réseau d'eau, en particulier, n'est à ce jour associée à aucun risque sanitaire avéré pour le consommateur [11, 27]. Outre les mesures de radioactivité, le service santé environnement de la direction départementale de l'Isère de l'ARS a transmis des mesures effectuées par l'opérateur au niveau d'un captage de la commune. Celles-ci indiquent que le traitement de désinfection (chlore gazeux) est régulièrement au-dessus des normes sur la partie du réseau desservie par ce captage. Ces dépassements chlorés n'apparaissent pas susceptibles de favoriser la survenue de glioblastomes.

5. DISCUSSION - CONCLUSION

Sept cas de glioblastome sont survenus entre 2002 et 2016 chez des personnes domiciliées dans une commune de l'Isère où le nombre de cas attendu, avec le niveau d'incidence de cette maladie dans le département de l'Isère, serait de 1,05. Le ratio standardisé d'incidence (SIR) exprimé par le nombre de cas observé rapporté au nombre de cas attendu est de 6,7 avec une marge de fluctuation comprise entre 2,7 et 13,8. La commune présente également un niveau d'incidence des tumeurs du système nerveux central (tumeurs moins spécifiques incluant les glioblastomes) 3,7 fois supérieur à celui du département de l'Isère avec une marge de fluctuation comprise entre 1,5 et 7,6.

Du fait des connaissances limitées concernant les étiologies de certains cancers et du caractère insidieux de leur survenue, l'environnement est souvent mis en avant comme responsable des agrégats spatio-temporels de cancer. C'est particulièrement vrai dans le cas des tumeurs cérébrales dont les causes sont mal connues. Dans une étude de l'InVS (ex santé publique France) de 2006 visant à hiérarchiser les localisations cancéreuses à surveiller pour leur lien avec l'environnement, les tumeurs du système nerveux central ressortent en tête des localisations à surveiller. Ce classement reflète à la fois le poids de ces tumeurs en termes de santé publique, qui tend à progresser, le lien établi ou suspecté avec l'environnement, la perception sociale et le fait qu'aucun facteur de risque "classique" (alcool, tabac, nutrition, etc.) ne paraît impliqué dans ces tumeurs [28].

Les études s'intéressant à la recherche de facteurs de risque de glioblastome et plus largement des tumeurs cérébrales sont limitées par de nombreuses difficultés méthodologiques : les nombreux types de tumeurs cérébrales, l'introduction récente de certaines expositions comme les radiofréquences (ondes émises par les téléphones portables par exemple) et la difficulté à quantifier l'exposition dans l'environnement général. A ce jour, le seul facteur de risque environnemental avéré de tumeurs cérébrales est l'exposition à de fortes doses de radiations ionisantes. D'autres facteurs de risques sont suspectés et font l'objet de recherches, notamment les champs électromagnétiques de basses fréquences et les pesticides.

Ces facteurs de risque avérés et suspectés ont été recherchés sur la commune et ses environs immédiats. Les investigations environnementales réalisées n'ont pas identifié de sources d'exposition de la population aux champs électromagnétiques de basse fréquence ni aux pesticides. Concernant les radiations ionisantes, aucune source anthropique n'a été identifiée sur le secteur. D'autres résultats sont en défaveur d'une exposition aux radiations ionisantes de la population de la commune. En effet, l'exposition aux radiations ionisantes est associée à un risque avéré d'augmentation de certains cancers autres que les tumeurs cérébrales, leucémies et cancers de la thyroïde notamment, ou cancer pulmonaire dans le cas d'une exposition au radon. Par conséquent, une exposition de la population à des radiations ionisantes susceptibles d'induire un excès de glioblastomes serait vraisemblablement associée à un excès d'une ou plusieurs de ces autres pathologies. Pour vérifier un éventuel excès de celles-ci, un ratio d'incidence a été calculé pour chacune de ces pathologies selon la même méthodologie que pour les tumeurs cérébrales. Aucune de celles-ci n'apparaît en excès sur la commune (cf en annexe le tableau "estimations de SIR pour d'autres localisations cancéreuses que les tumeurs cérébrales").

En conclusion

Sept cas de glioblastome sont survenus entre 2002 et 2016 chez des personnes domiciliées dans une même commune de l'Isère soit près de sept fois le nombre « attendu ». Avec toutes les réserves d'interprétation des différences de fréquence des maladies à l'échelle des petites

collectivités, ce cas groupé de sept tumeurs rares de même type survenues sur une période relativement longue (15 ans) mais dans un espace géographique restreint (une commune de 1 600 habitants) constitue un événement de faible probabilité d'observation.

Les recherches mises en œuvre n'ont pas identifié sur la commune de facteurs de risque environnementaux parmi ceux mentionnés comme avérés ou suspectés dans la littérature scientifique et pouvant expliquer cet excès. En raison de l'ancienneté de cinq cas (2002 à 2008), tous décédés au moment de l'investigation, il n'a pas été possible de recueillir d'informations sur d'éventuels facteurs de risque individuels pour chacun des cas.

Aux termes de cette investigation, et en l'absence d'événements nouveaux concernant des expositions collectives ou individuelles des cas à des facteurs de risque de glioblastome, il ne peut être exclu que ce regroupement de cas soit lié à la distribution aléatoire de cette maladie dans la population. Toutefois, compte tenu du nombre de cas de glioblastome observé, il est proposé de maintenir une vigilance particulière dans cette commune afin de pouvoir identifier la survenue de cas supplémentaires dont le signalement conforterait le caractère inhabituel de cet agrégat. Chaque année, pendant une période de cinq ans, Santé publique France interrogera le registre des cancers de l'Isère sur les éventuels nouveaux cas de tumeurs du système nerveux central dans la commune. Enfin, il est proposé de mettre la situation observée ici en regard d'autres signalements de ces maladies analysés dans d'autres régions afin de capitaliser ces expériences et leur analyse.

Ressources bibliographiques

[1] Loiseau H, Huchet A, Rué M, Cowppli-Bony A, Baldi I. Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. Rev Neurol (Paris) 2009;165(8-9):650-70.

[2] 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. Partie 1 – Tumeurs solides, Saint-Maurice (France) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.

[3] Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, Remontet L, Bossard N, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2015. 62 p.

[4] Classification histologique et pathologie moléculaire. Consultable en ligne à l'URL : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=32>

[5] Site infoCancer consulté le 21/08/2017.

Consultable en ligne à l'URL : <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/tumeurs-cerebrales/formes-de-la-maladie/les-gliomes.html/>

[6] Registre des tumeurs primitives du système nerveux central de la Gironde, Résultats 2000-2012

Consultable en ligne à l'URL : http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/REGISTRES-CANCERS-AQUITAINE/Snc/S_Resultats.aspx

[7] International agency for research on cancer

Consultable en ligne à l'URL : <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/index.php>

[8] Portail d'information des publics Cancer Environnement du Centre Léon Bérard Consultable en ligne à l'URL : <http://www.cancer-environnement.fr/264-Cerveau.ce.aspx>

[9] Cancer et environnement. Rapport, Institut national de la santé et de la recherche médicale. (Inserm). Paris. FRA, 2008. Inserm (éditeur), collection Expertise collective, 2008, 889 p.

Consultable en ligne à l'URL : <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/76>

[10] Hubert D, Bertin M. Tumeurs du système nerveux radio-induites chez l'homme.

Bulletin du Cancer, vol. 80, n° 11, 1993, pages 971-983, 58 réf., ISSN 0007-4551, Fra. Comité radioprotection-Edf. Paris.

[11] Preston D-L, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, Tokunaga M, Tokuoka S, Mabuchi K. Tumors of the nervous system and pituitary gland .Journal of the National Cancer Institute, vol. 94, n° 20, 2002, pages 1555-1563, USA.

Radiation Epidemiology Branch. Division of Cancer Epidemiology and Genetics. National Cancer Institute. National Institutes of Health. Bethesda. MD. USA, Department of Epidemiology. Radiation Effects Research Foundation. Hiroshima. JPN

[12] Sadetzki S, Flint-Richter P, Starinski S, Novikov I, Lerman Y, Goldman B, Friedman E. Genotyping of patients with sporadic and radiation-associated meningiomas. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, vol. 14, n° 4, 2005, pages 969-976, 71, USA

[13] Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B, Feychting M, Johansen C, Kilkenny M, McKinney P, Modan B, Sadetzki S, Schiitz J, Swerdlow A, Vrijheid M, Auvinen A, Berg G,

Blettner M, Bowman J, Brown J, Chetrit A, Collatz-Christensen H, Cook A, Hepworth S, Giles G, Hours M, Jarus-Hakak A, Klæboe L, Krewski D, Lagorio S, Lonn S, Mann S, McBride M, Muir K, Nadon L, Parent ME, Pearce N, Salminen T, Schoemaker M, Schlehofer B, Siemiatycki J, Taki M, Takebayashi T, Tynes T, Van Tongeren M, Vecchia P, Wiart J, Yamaguchi N. The Interphone study : design, epidemiological methods, and description of the study population. *European Journal of Epidemiology*, vol. 22, n° 9, 2007, pages 647-664, NLD.

[14] Cardis E, Armstrong B, Bowman J, Giles G, Hours M, Krewski D, McBride M, Parent ME, Sadetzki S, Woodward A, Brown J, Chetrit A, Figuerola J, Hoffmann C, Jarus-Hakak A, Montestruq L, Nadon L, Richardson L, Villegas R, Vrijheid M. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five Interphone countries. *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 68, n° 9, 2011, pages 631-640, 29, GBR.

[15] Anses, Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la mise à jour de l'expertise « Radiofréquences et santé », 2013, Maisons-Alfort, 461 p.

[16] Affset, Effets sanitaires des champs électromagnétiques extrêmement basses fréquences, Avis de l'Afset, rapport d'expertise collective, mars 2010, 181 p.

[17] Feychting M, Floredus B. Occupational and residential magnetic field exposure and leukemia and central nervous system tumors. *Epidemiology*, vol. 8, n° 4, 1997, pages 384-389, 20 réf., ISSN 1044-3983, USA Institute of Environmental Medicine. Karolinska Institute. Stockholm. SWE.

[18] Kheifets LI, Sussman SS, Sahl JD, Savitz DA, Theriault G. Comparative analyses of the studies of magnetic fields and cancer in electric utility workers: studies from France, Canada, and the United States. *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 56, n° 8, 1999, pages 567-574, 19, GBR.

[19] Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *American Journal of Industrial Medicine*, vol. 34, n° 3, 1998, pages 252-260, USA Medical College of Ohio. Toledo Ohio. USA.

[20] Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffre A, Loyant V, Loiseau H, Vital A, Brochard P, Baldi I. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occupational and Environmental medicine*, vol. 64, n° 8, 2007, pages 509-514, 22 réf., ISSN 1351-0711, GBR. Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement. Laboratoire Santé Travail Environnement. Bordeaux. FRA, Université de Caen-Basse Normandie. Grecan. Centre François Baclesse. Caen. FRA.

[21] Schlehofer B, Hettinger I, Ryan P, Blettner M, Preston-Martin S, Little J, Arslan A, Ahlbom A, Giles GG, Howe G, Menegoz, F, Rodvall Y, Choi WN, Wahrendorf J. Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: Results from an international case control study of adult brain tumours. *International Journal of Cancer*, vol. 113, n° 1, 2005, pages 116-125, 85 réf., ISSN 0020-7136, USA. German Cancer Research Centre. Unit of Environmental Epidemiology. Heidelberg. DEU.

[22] Enquête Agrican : agriculture et cancer. Rapport, Caisse Centrale de la Mutualité Sociale Agricole. (C.C.M.S.A.). Bagnole : CCMSA (éditeur), 2014/11, 28 p., FRA.

[23] Germonneau P., Tillaut H., E. Gomes Do Espirito-Santo. Guide méthodologique pour l'investigation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses- mai 2005, InVS.

Consultable en ligne à l'URL : http://www.invs.sante.fr/publications/2005/guide_ast/guide.pdf

[24] Inventaire d'anciens sites industriels et d'activité de services (Basias). Consultable en ligne à l'URL: <http://basias.brgm.fr/>

[25] Base de données sur les sites et sols pollués (ou potentiellement pollués) appelant une action des pouvoirs publics à titre préventif ou curatif.

Consultable en ligne à l'URL : <http://basol.developpement-durable.gouv.fr/recherche.php>

[26] Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), exposition à la radioactivité naturelle en France Accès calculatrice exposition naturelle.

Consultable en ligne à l'URL : <http://www.irsn.fr/fr/connaissances/sante/exposition-population/exposition-population-france-metropole/pages/2-exposition-population-france-radioactivite-naturelle.aspx#.Wct7LGewRHs>

[27] Guidelines for drinking-water quality - 4th ed. , World Health Organization 2011

Radiological aspects pp 204-218, Consultable en ligne à l'URL :

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng.pdf

[28] J. Le Moal, D. Eilstein, K. Straif, M. Ledrans, Cancers prioritaires à surveiller et étudier en lien avec l'environnement, Saint-Maurice (France) : Institut de veille sanitaire, 2006, 60 p. et synthèse 14 p.

Annexes

Incidence des tumeurs du système nerveux central observée dans les départements français ayant un registre des cancers en 2009-2013

Système nerveux central cancers invasifs	Hommes	Femmes
Bas-Rhin	5,8 [4,6 ; 6,9]	4,2 [3,2 ; 5,1]
Calvados	6,8 [5,6 ; 7,9]	5,1 [4,1 ; 6,1]
Charente	5,8 [4,3 ; 7,4]	3,8 [2,4 ; 5,3]
Charente-Maritime	6,6 [5,3 ; 7,8]	5,5 [4,3 ; 6,7]
Deux-Sèvres	6,5 [4,8 ; 8,2]	3,1 [1,9 ; 4,2]
Doubs	8,0 [6,5 ; 9,4]	4,1 [3,1 ; 5,0]
Gironde	6,7 [6,0 ; 7,5]	4,3 [3,7 ; 4,9]
Haut-Rhin	6,3 [5,2 ; 7,4]	3,5 [2,8 ; 4,3]
Hérault	6,7 [5,7 ; 7,7]	4,8 [3,9 ; 5,6]
Isère	6,0 [5,2 ; 6,8]	4,5 [3,7 ; 5,2]
Lille-Métropole	5,6 [4,6 ; 6,6]	4,0 [3,2 ; 4,9]
Loire-Atlantique	6,2 [5,4 ; 7,0]	3,9 [3,2 ; 4,5]
Manche	6,7 [5,4 ; 8,1]	3,7 [2,7 ; 4,8]
Somme	6,0 [4,8 ; 7,2]	3,9 [3,0 ; 4,8]
Territoire-de-Belfort	5,9 [3,6 ; 8,1]	5,2 [2,8 ; 7,7]
Tarn	5,8 [4,3 ; 7,2]	5,4 [3,9 ; 7,0]
Vendée	5,6 [4,6 ; 6,7]	3,8 [2,9 ; 4,7]
Vienne	7,2 [5,4 ; 8,9]	4,5 [3,1 ; 5,9]
Haute-Vienne	6,1 [4,3 ; 7,9]	4,2 [3,0 ; 5,4]
Guadeloupe	2,5 [1,6 ; 3,4]	2,1 [1,0 ; 3,1]
Martinique	3,7 [2,5 ; 4,9]	1,8 [1,1 ; 2,6]

Taux d'incidence observée standardisés à la population mondiale pour 100 000 personnes-années - Intervalle de confiance à 95 %

Évolution de l'incidence des tumeurs du système nerveux central en Isère entre 1979-83 et 2009-13

Système nerveux central cancers invasifs	Hommes	Femmes
1979-83	4,9 [4,0 ; 5,8]	3,0 [2,3 ; 3,7]
1984-88	5,2 [4,3 ; 6,1]	4,1 [3,3 ; 4,9]
1989-93	5,7 [4,8 ; 6,7]	3,9 [3,1 ; 4,6]
1994-98	6,3 [5,4 ; 7,2]	4,9 [4,0 ; 5,7]
1999-03	6,1 [5,3 ; 7,0]	3,9 [3,2 ; 4,5]
2004-08	6,7 [5,9 ; 7,6]	4,7 [4,0 ; 5,5]
2009-13	6,0 [5,2 ; 6,8]	4,5 [3,7 ; 5,2]

Taux d'incidence observée standardisés à la population mondiale pour 100 000 personnes-années - Intervalle de confiance à 95 %

Source : Base commune Francim, Insee. Production des indicateurs : Partenariat Francim-HCL-SpFrance-INCa.

Estimations des SIR dans la commune pour une sélection de localisations cancéreuses – 2003-2013

Localisation	Cas observés	Cas attendus	SIR	IC [95%]
Myélome multiple et maladie immunoproliférative	1	1,70	0,59	[0,01 ; 2,85]
Thyroïde	3	4,13	0,73	[0,15 ; 1,94]
Toutes leucémies	1	2,65	0,38	[0,00 ; 1,60]
Poumon	8	11,36	0,70	[0,30 ; 1,28]

Source : Registre des cancers de l'Isère, exploitation Santé publique France Auvergne Rhône-Alpes

Formule de l'intervalle de confiance (IC95%) approximation de Byar dans Breslow et Day