

**Analyser les inégalités spatio-temporelles de cancer pour mieux comprendre le lien cancer environnement Le projet CIRCE (Cancer inégalités régionales cantonales et environnement)**

André Cicolella, A. Sascò, Danièle Valdes-Lao, Alain Trugeon, Christophe Declercq, Isabelle Gremy, Philippe Pepin, Olivier Guye, Abdoul Sonko, M. Colonna, et al.

► **To cite this version:**

André Cicolella, A. Sascò, Danièle Valdes-Lao, Alain Trugeon, Christophe Declercq, et al.. Analyser les inégalités spatio-temporelles de cancer pour mieux comprendre le lien cancer environnement Le projet CIRCE (Cancer inégalités régionales cantonales et environnement). 11. Congrès National des Observatoires Régionaux de la Santé "Les inégalités de santé. Nouveaux savoirs, nouveaux enjeux politiques", Oct 2008, Marseille, France. pp.NC, 2008. <ineris-00973324>

**HAL Id: ineris-00973324**

**<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-00973324>**

Submitted on 4 Apr 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## **K16 - Analyser les inégalités spatio-temporelles de cancer pour mieux comprendre le lien cancer environnement. Le projet Cancer inégalités régionales cantonales et environnement (CIRCE)**

A. Cicolella<sup>a</sup>, A. Sa sco<sup>b</sup>, D. Valdes-Lao<sup>a</sup>, A. Trugeon<sup>c</sup>, C. Declercq<sup>d</sup>, I. Grémy<sup>e</sup>, P. Pépin<sup>e</sup>, O. Guye<sup>f</sup>, A. So nko<sup>f</sup>, M. Colonna<sup>g</sup>, O. Blanchard<sup>a</sup>, L. Mos queron<sup>a</sup>, J. Caudeville<sup>a</sup>, J.-B. Masson<sup>a</sup>, G. Govaert<sup>h</sup>

<sup>a</sup>INERIS, France ; <sup>b</sup>Inserm U897, Bordeaux, France ; <sup>c</sup>OR2S Picardie, Amiens, France ; <sup>d</sup>ORS Nord - Pas-de-Calais, Lille, France ; <sup>e</sup>ORS Île-de-France, Paris, France ; <sup>f</sup>ORS Rhône-Alpes, Lyon, France ; <sup>g</sup>Registre des cancers de l'Isère, Meylan, France ; <sup>h</sup>Université technologique de Compiègne, France

### **RESUME**

**Introduction.** La progression de l'incidence du cancer en France et dans les pays développés suscite une interrogation sur l'origine de cette croissance et notamment sur l'importance de la composante environnementale de celle-ci.

**Matériel et méthodes.** Les études de corrélation écologique utilisant les Systèmes d'Information Géographique (SIG) peuvent apporter un éclairage nouveau sur la relation entre cancer et environnement en prenant en considération l'information fournie par la spatialisation des données.

**Résultats.** Des programmes de cette nature se sont développés pour analyser des excès de cancer, notamment aux Etats-Unis (Cape Cod, Long Island). Le programme CIRCE a été conçu pour développer une approche de ce type en France. Il réunit l'INERIS, l'INSERM U897, 4 ORS (Picardie, Ile-de-France, Nord-Pas-de-Calais, Rhône-Alpes), le registre des cancers de l'Isère et l'UTC. Il comprend deux phases. La phase I se décompose en 3 opérations : 1) production des cartes de données lissées de mortalité sur les 4 régions et de morbidité sur l'Isère 2) transformation des principales bases de données environnementales en base de données spatialisées 3) croisement des données sanitaires et environnementales. La phase II vise à investiguer les zones contrastées (à très fort ou très faible taux).

**Discussion et conclusion.** Les études de corrélation écologique permettent d'apporter un éclairage nouveau permettant de mieux comprendre la relation entre cancer et environnement en générant notamment de nouvelles hypothèses. Les premiers résultats acquis sur 4 régions montrent que cette démarche est possible en France et peut être étendue à d'autres.

Mots clés : cancer, environnement, systèmes d'information géographique, spatialisation  
*Keywords: cancer, environment, geographic information systems, spatialisation*

## 1. Introduction : Analyser le lien entre cancer et environnement

La question du lien entre cancer et environnement fait l'objet d'un important débat au plan scientifique, en France comme au niveau mondial. Le débat devient de plus en plus sociétal, dans la mesure où l'opinion s'interroge de façon croissante sur les causes d'un phénomène qui touche directement un homme sur deux et une femme sur trois dans les pays industrialisés. Il est légitime de parler d'épidémie, voire même de pandémie dans la mesure où le phénomène touche aussi les pays du Sud (OMS Europe, 2006), (Sasco, 2008). En France, le cancer est devenu depuis 2004 la 1ère cause de mortalité et l'incidence du cancer a progressé, entre 1980 et 2005, de 93% chez l'homme et 84% chez la femme (InVS, 2007). Le changement démographique (vieillesse et augmentation de la population) n'explique que partiellement cette augmentation. Le reste, estimé respectivement à 52 % chez l'homme et 55 % chez la femme, est donc à attribuer à l'environnement au sens large du mot, c'est-à-dire incluant tout ce qui n'est pas héréditaire. Le rapport « Cancer and the environment » des 2 agences fédérales américaines, National Institute of Environmental Health Sciences et National Cancer Institute, écrit : « On peut estimer que jusqu'à deux tiers des cancers sont liés à des causes environnementales. Il se peut que ce nombre puisse être plus élevé encore » (NIEHS, NCI 2003). Cette analyse s'appuie sur des données comme la répartition des cancers dans le monde. Celle-ci, quels que soient les sites de tumeurs, varie en effet fortement selon les pays. Les études sur les migrants montrent que ceux-ci adoptent en deux, voire même une génération, le profil de cancer des pays d'accueil. Les études sur les registres de jumeaux aboutissent à une conclusion de même nature. Une étude basée sur les données des registres de Suède, Danemark et Finlande, montre que, pour les trois principaux cancers (prostate, colon-rectum et sein) les facteurs héréditaires sont minoritaires (Lichtenstein, 2000) et conclut : « Les facteurs génétiques liés à l'hérédité apportent une contribution mineure à la susceptibilité à la plupart des types de néoplasmes. Ce résultat indique que l'environnement joue un rôle principal dans les causes de cancer ». Les tentatives pour essayer de quantifier la part de différents environnements ont abouti à des résultats très divers et ont suscité une vive controverse scientifique (Doll et Peto, 1981), (Clapp, 2006), (Hill, 2008). Déterminer la part respective des différents environnements et leur interrelation est éminemment complexe et suppose la mobilisation d'une grande variété de compétences et de disciplines scientifiques.

## 2. Matériel/Méthodes : L'intérêt de l'analyse des inégalités géographiques

L'analyse des facteurs de risque repose sur les données expérimentales issues de la toxicologie et sur l'apport de l'épidémiologie à travers ses deux approches classiques : les études de cohorte et les études cas-témoins. Celles-ci ont permis de progresser dans la compréhension du lien cancer-environnement, mais, en toute logique, ce sont les phénomènes de risque relatif élevé qui ont d'abord été mis ainsi en évidence. On s'aperçoit aujourd'hui que ceci ne permet de comprendre qu'une partie du phénomène. Depuis une dizaine d'années est apparue une nouvelle approche, dite de corrélation écologique. L'analyse spatiale apporte en effet une information qui n'était pas prise en compte par les approches classiques. Une telle approche a été rendue possible grâce au développement des Systèmes d'Information Géographique (SIG). Un SIG est « un outil informatique permettant de traiter, stocker, gérer, visualiser et analyser des données numériques spatialement référencées relatives à des événements, personnes ou caractéristiques environnementales » (McCall, 2003). Alors qu'aucune étude sur ce sujet n'était répertoriée sur Medline en 1993, la progression a été de +26 % par an entre 1994 et 2002. La figure 1 illustre cette potentialité (Nuckols et al., 2004).

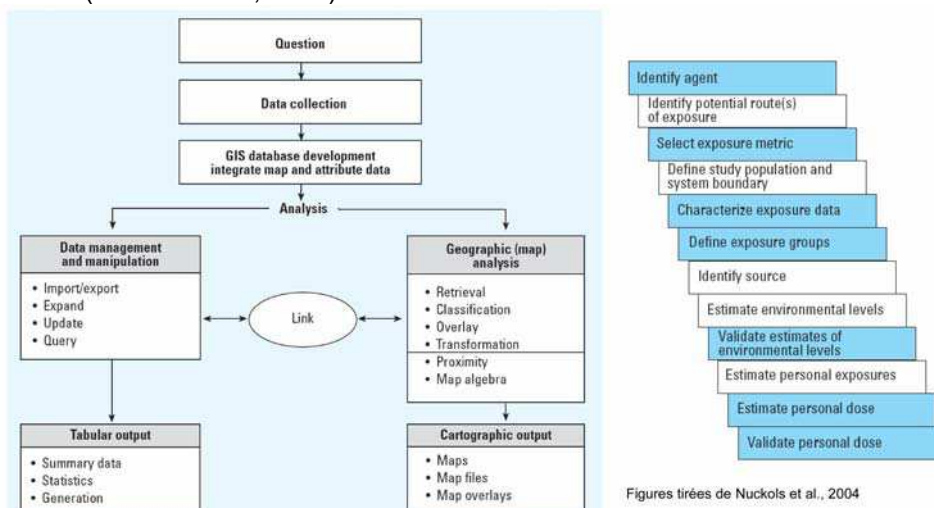


Figure 1: a) Structure et fonctionnement d'un SIG, b) processus d'estimation de l'exposition.

### 3. Résultats

Les pays les plus avancés en ce domaine (Etats-Unis, Grande-Bretagne, pays nordiques) se sont dotés de programmes d'utilisation des SIG appliqués à des régions particulières dont les plus anciens l'ont été aux Etats-Unis sur les zones de Cape Cod (Massachusetts et Long Island (Etat de New York)). Ces deux programmes se caractérisent par une forte implication de la population et des parties prenantes. A Cape Cod, le programme a fait l'objet d'une décision de l'Etat du Massachusetts en 1994 à la suite de la publication des données montrant un excès de cancer du sein sur cet Etat, principalement sur cette zone. A ce jour, ce programme a publié au moins 20 études référencées sur Medline en 2008 (Mots clefs: Cape Cod + Brody+ Aschengrau, responsables du projet). Parmi les principaux résultats, figurent des travaux méthodologiques et la mise en évidence d'un effet pesticides, ainsi qu'un lien suggéré entre perchloréthylène et cancer du sein (Brody, 2004). A Long Island, le constat d'un excès de cancers du sein a conduit également à un programme spécifique en 1993 (the Long Island Breast Cancer Study), par décision du Congrès américain (Public Law 103-43). La loi a mandaté le NCI en demandant que «soit incluse l'utilisation d'un système géographique pour évaluer l'exposition présente et passée des individus, à l'aide de mesures directes et d'estimation de l'exposition cumulée (1) à l'eau de boisson contaminée; (2) aux sources de pollution intérieure et extérieure, y compris les émissions liées à l'aviation; (3) aux champs électromagnétiques; (4) aux pesticides et autres substances chimiques toxiques; (5) aux déchets dangereux et ménagers; et (6) tout autre facteur que le directeur du NCI déterminera être approprié." (Gammon 2008). Ce programme a publié au moins 45 études référencées sur Medline en 2008 (Mots clefs : Long Island + Gammon, responsable du projet). Les principaux résultats ont ainsi été synthétisés (NCI, 2008):

- Les composés organochlorés, c'est-à-dire pesticides incluant DDT/DDE, dieldrine, chlordane et biphényles polychlorés (PCB) ne sont pas associés à un excès de risque de cancer du sein sur Long Island;
- les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) sont associés à une augmentation modeste de cancer du sein;
- les PCB peuvent être associés à un risque accru de rechute de cancer du sein,
- les champs électromagnétiques (CEM) ne sont pas associés à un risque accru de cancer du sein sur Long Island;
- la présence de facteurs de risque connus de cancer du sein liés à la vie reproductive est retrouvée
- de nouvelles méthodes ont été développées pour améliorer les investigations épidémiologiques.

#### Multi-source/Multi-level PAH Results To Date

##### Exposure Source

- Vehicular traffic (GIS); Occupation; Home samples of soil, dust
  - Analyses in progress
- Tobacco smoke
  - 2-fold ↑ for long-term ETS from spouse
  - 40% ↑ for active/passive smoking & ER+PR+ tumors
- Diet
  - 60% ↑ for postmenopausal tumors & grilled/smoked foods
    - More pronounced for low intake of fruits & vegetables
  - Other food source indices (FFQ)
    - No association

##### Biomarkers

- p53 protein expression & p53 mutations in tumor
  - Analyses in progress
- Urinary/plasma oxidative stress
  - Little/no association with PAH

#### The Long Island Breast Cancer Study Project

##### Biologically Effective Dose

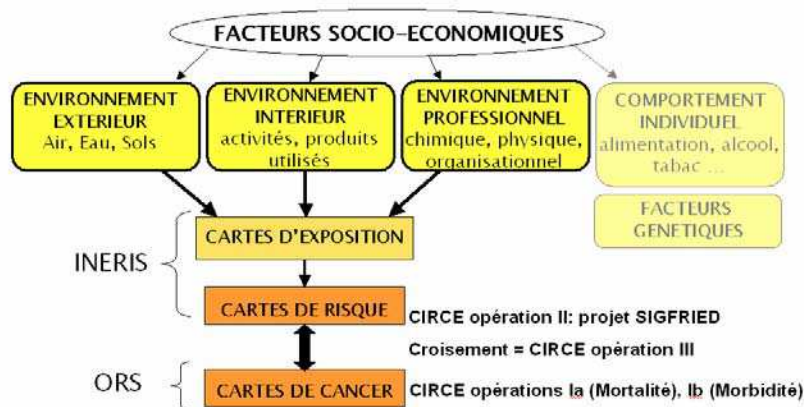
- PAH-DNA adducts, detectable
  - 29% increase in OR
    - No dose-response
  - Associated with smoking in controls

##### Genetic Susceptibility

- Carcinogen metabolizing
  - 90% ↑ for GSTA1 & smoking
- DNA repair
  - 80-90% ↑ for XPD, ERCC1 & adducts
- Oxidative stress
  - No association with smoking
  - Adduct analyses in progress
- Apoptosis
  - 50% ↑ for FASL & adducts
- TP53
  - 50% ↓ for several variant SNPs among smokers
  - No interaction with adducts

Figure 2 (Gammon et Santella, 2008)

Les derniers développements des travaux sur Long Island conduisent à mettre en évidence plus particulièrement l'importance de la relation entre susceptibilité génétique et environnement surtout pour les HAP (figure 2). La France présente des inégalités interrégionales importantes. L'écart pour la mortalité tous cancers entre la région Nord-Pas-de-Calais et la Région Midi-Pyrénées est de l'ordre de 50 %, mais cette disparité peut varier selon les sites de cancers. L'analyse des données de mortalité au niveau des bassins de vie révèle aussi des disparités brutes au sein même de chaque région (Salem, 1999). Le projet CIRCE a été conçu pour analyser les inégalités spatio-temporelles de cancer pour mieux comprendre le lien cancer environnement en France. Il regroupe l'INERIS, l'INSERM U 897, 4 Observatoires Régionaux de la Santé (Picardie, Ile-de-France, Nord-Pas-de-Calais, Rhône-Alpes), le Registre des Cancers de l'Isère et l'Université Technologique de Compiègne. La figure 3 résume l'organisation de la phase I du projet (Analyse spatiale des données sanitaires et environnementales).



**Figure 3: Schéma d'organisation de la phase I du projet CIRCE**

Dans la première opération du programme, les 4 ORS ont analysé les variations spatiales à une échelle cantonale de la mortalité par cancer pour la période 1990-1999 et pour 21 sites de tumeurs. Afin de lisser le bruit causé par l'instabilité statistique liée aux faibles nombres et de mieux mettre en évidence la structure spatiale sous-jacente, une méthode de lissage a été mise en œuvre permettant d'utiliser l'information disponible dans les cantons voisins pour estimer le risque relatif local. Un travail du même type a été réalisé sur les données d'incidence par le Registre du Cancer de l'Isère. Ces résultats sont développés dans une autre communication (Declercq et coll). L'opération II comporte le traitement des données environnementales au sein du programme SIGFRIED (Systèmes d'Information Géographique, Facteurs de Risque Environnementaux et Décès par cancer). Ces données proviennent des bases de données saisies, dans une logique d'observation ou de réglementation, de l'air (EPER, BDQA), de l'eau (SISE-EAUX), des sols (Corine Landcover, Basias) et du travail (SUMER). Ces données une fois spatialisées seront croisées avec les données sanitaires et les données socioéconomiques (Opération III). Les aspects méthodologiques et les premiers résultats sont développés dans une autre présentation (Valdes-Lao et coll). La phase II vise à investiguer une ou plusieurs zones contrastées (zones à fort ou faible taux de cancer). Le programme CIRCE s'appuie aussi sur les collaborations internationales (programmes Cape Cod et Long Island, projet européen HENVIGIS piloté par le NILU (Institut Norvégien de l'Air) avec 22 autres partenaires.

#### 4. Discussion/Conclusion

L'analyse des disparités géographiques de santé et plus spécifiquement de cancer connaît un développement au niveau mondial. L'utilisation des SIG apporte un éclairage nouveau qui doit permettre de mieux comprendre la complexité de la relation entre environnement et santé. Le développement de ces travaux peut permettre de mettre en évidence des relations non décelées à ce jour. Ce type d'étude ne permet pas de répondre à lui seul quantitativement à la question de la relation entre environnement et cancer. Il permet de formuler de nouvelles hypothèses lesquelles vont pouvoir être testées notamment dans des opérations d'analyse des zones contrastées, c'est-à-dire les zones présentant les taux extrêmes en utilisant les approches plus classiques de l'épidémiologie. En France, le projet CIRCE a permis de rassembler des compétences scientifiques diverses et permet de s'inscrire dans la recherche internationale sur le sujet. Les premiers résultats sur 4 régions montrent que cette démarche est possible en France et peut être étendue à d'autres régions.

#### RÉFÉRENCES

- Brody JG, Aschengrau A, McKelvey W, Rudel RA, Swartz CH, Kennedy T. (2004). "Breast cancer risk and historical exposure to pesticides from wide-area applications assessed with GIS". *Environmental Health Perspectives*. 112,8, p. 889-897.
- Doll R, Peto R. (1981), « The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today », *Journal of the National Cancer Institute*. 66, 6, p.1191-308.
- Clapp RW, Howe GK, Jacobs M. (2006) "Environmental and occupational causes of cancer re-visited." *Journal of Public Health Policy*.;27, 1, p. 61-76.
- Gammon M., Santella R. (2008) "PAH, genetic susceptibility and breast cancer risk: An update from the Long Island Breast Cancer Study Project". *European Journal of Cancer*, 44,15, p. 636-640.
- Hill C., Doyon F. (2008), « La fréquence des cancers en France en 2005 : évolution de la mortalité depuis 1950 et résumé du rapport sur les causes de cancer », *Bulletin du Cancer*. 95, 1, p. 5-10.
- InVS « Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 ».

- Lichtenstein P, Holm NV, Ve rkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Sk yttthe A, Hemminki K. (2000), "Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland". *New England Journal of Medicine*. 13;343,2 p.78-85.
- McCall J. (2003). "The New Kid on the block: A Look at Ho w Geographic Information Systems are changing the F ace of Cancer Research", in Kahn O. (Ed) *Geographic Information Systems and Health Applications*. Idea Group Publishing p. 80-96.
- NCI, NIEHS (2003) "*Cancer and the Environment*".
- NCI (2008) Overview of the Lo ng Island Bre ast Cancer Study Project. <http://www.healthgis-li.com/overview/overviewLIBCSP.jsp>
- Nuckols J., Ward MH., Jarup L. (2004) "Using Geo graphic Information Systems for Exposure Assessment in Environmental Epidemiology Studies" *Environmental Health Perspectives*: 112,9
- OMS Europe (2006) « Des maladies chroniques qu'il est génér alement possible de prévenir causent 86 % des décès en Europe : les 53 États membres européens de l'OMS définissent une stratégie pour maîtriser cette épidémie » Déclaratio n du 11 septembre.
- Salem G, Rican S, Jouglu E. (1999),*Atlas de la santé en France Vol 1 : Les causes de décès*. Ed John Libbey Paris.
- Sasco AJ. (2008) «Cancer and globalization». *Biomedecine Pharmacotherapy* 62,2 p. 110-21.