

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2002

THESE N° 110/A



SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100212 6

**Epidémiologie des leucémies aiguës en Limousin de
1993 à 2000
Utilité d'un système d'information géographique**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Avril 2002

Par
Jean Philippe LELEU
né le 16 Décembre 1967 à Rouen (Seine Maritime)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur D. BORDESSOULE.....PRESIDENT
Monsieur le Professeur L. DE LUMLEY WOODYEAR.....Juge
Monsieur le Professeur M.P. PREUX.....Juge
Monsieur le Professeur A. VERGNENEGRE.....Juge
Monsieur le Docteur M. DRUET-CABANAC.....MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2002

THESE N°



**Epidémiologie des leucémies aiguës en Limousin de
1993 à 2000
Utilité d'un système d'information géographique**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Avril 2002

Par
Jean Philippe LELEU
né le 16 Décembre 1967 à Rouen (Seine Maritime)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur D. BORDESSOULE.....PRESIDENT
Monsieur le Professeur L. DE LUMLEY WOODYEAR.....Juge
Monsieur le Professeur M.P. PREUX.....Juge
Monsieur le Professeur A. VERGNENEGRE.....Juge
Monsieur le Docteur M. DRUET-CABANAC.....MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE
BENSAID Julien	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCOHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

PARAF François
PERDRISOT Remy
PHILIPPE Henri-Jean (CS)
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
(C S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse	PHYSIOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
GILBERT Brigitte	GENETIQUE
JULIA Annie	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
LAPLAUD Paul	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LEBOUTET Marie-Jo	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES EN (CLD)
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PETIT Barbara	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
RONDELAUD Daniel	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
YARDIN Catherine	BIOLOGIE-CELLULAIRE

A Muriel, Théo

A ma famille

A mes amis passés, présents et futurs.

A Madame le Professeur D.BORDESSOULE,

Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur de nous diriger dans ce travail.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur L.DE LUMLEY WOODYEAR,

Professeur des Universités de Pédiatrie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Nous avons apprécié la qualité de votre enseignement au cours de nos études.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu participer à ce jury de thèse.

A Monsieur le Professeur A.VERGNENEGRE,

Professeur des Universités d'Epidémiologie et de Santé Public

Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir le juger.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur P.M. PREUX,

Epidémiologiste, Biostatisticien

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre considération.

A Monsieur le Docteur M.DRUET-CABANAC,

Epidémiologiste

Nous avons apprécié l'aide que vous nous avez apportée pour la réalisation de ce travail.

Nous remercions également,

Le Docteur Dominique DEVESA, chef de service, hôpital de Guéret.

Le Docteur Michel DIGNAC, praticien hospitalier, hôpital de Brive.

Le Docteur Patrice PERROUD, praticien hospitalier, hôpital de Guéret.

Mr FLOCH, Professeur de géologie à l'Université de Limoges.

Mr D. LAURIER et M. TIRMARCHE de l'Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire.

Pour l'aide apportée à la réalisation de ce travail.

PLAN

INTRODUCTION.

I. CHAPITRE INTRODUCTIF.

1. RAPPELS GEOGRAPHIQUES ET DEMOGRAPHIQUES.

- 1.1. Particularités démographiques du Limousin.
- 1.2. Le contexte géologique du Limousin

2. LES LEUCEMIES AIGUES.

- 2.1. Définition.
- 2.2. Classifications.
- 2.3. Epidémiologie.
- 2.5. Données de la littérature.

II. METHODOLOGIE.

1.METHODOLOGIE GENERALE.

- 1.1. Estimation de la population.
- 1.2. Le recensement des cas.
- 1.3. Validité des cas.
- 1.4. Type d'information recueillie.
- 1.5. Calcul des taux d'incidence.
- 1.6. Diagramme âge période cohorte.
- 1.7. Comparaisons et test statistique .

2. METHODOLOGIE DE L'ETUDE GEOGRAPHIQUE.

- 2.1. Base de données et système d'information géographique.
- 2.2. Calcul des taux standardisés indirects.
- 2.3. Mesure de l'auto corrélation spatiale.
- 2.4. Représentation cartographique.

3. ETUDE ECOLOGIQUE.

III : RESULTATS.

1. RESULTATS GLOBAUX.

- 1.1. Résultats globaux.
- 1.2. Répartition des données en fonction des différentes sources.
- 1.3. Répartition par sexe.

2. REPARTITION SELON LE TYPE DE LEUCEMIES AIGUES.

- 2.1. Les leucémies aiguës lymphoïdes.
- 2.2. Les leucémies aiguës myéloïdes.
- 2.3. Les leucémies aiguës chez les enfants.

3. REPARTITION SELON LE MODE DE SURVENUE.

- 3.1. Les leucémies aiguës secondaires.
- 3.2. Les leucémies aiguës myéloïdes de novo.

4. REPARTITION DES CAS SUIVANT L'ANNEE DU DIAGNOSTIC.

5. ETUDE DES TAUX D'INCIDENCE.

- 5.1. Taux d'incidence des leucémies aiguës tous types confondus.
- 5.2. Résultats selon la classification FAB.
- 5.3. Résultats selon le mode de survenue.

INTRODUCTION.

Il est apparu très intéressant d'étudier l'épidémiologie des leucémies aiguës en Limousin en les rapprochant des caractéristiques environnementales et géographiques spécifiques à cette région ainsi que l'éventuel impact que peut avoir le radon sur l'émergence de cette pathologie.

Pour nous aider à rechercher un lien entre la géographie et l'incidence des leucémies aiguës, nous utiliserons un outil fréquemment employé en géographie mais encore trop peu en épidémiologie que sont les systèmes d'informations géographiques, dont nous décrirons les modalités de mise en œuvre.

Cette étude a été réalisée à partir de 416 cas de leucémies aiguës, répertoriés consécutivement entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2000 en Limousin. L'ensemble des résultats sera analysé et comparé aux rares études réalisées sur ce thème en France et en Europe. Nous rechercherons une éventuelle sur-incidence de certaines parties de la population et la présence d'agrégats de leucémies aiguës. Nous essaierons de rechercher s'il existe une relation entre les leucémies aiguës et les particularités géographiques du Limousin et plus particulièrement des liens possibles avec l'exposition au radon.

6. ETUDE AGE PERIODE COHORTE.

6.1. Résultats globaux.

6.2. Résultats masculins.

6.3. Résultats féminins.

7. ETUDE COMPARATIVE AVEC LES AUTRES REGISTRES.

7.1. Comparaison avec les taux français.

7.2. Comparaison avec le registre de la Côte d'Or.

8. MESURE DE L'AUTO CORRELATION ET ATLAS.

9. RESULTAT DE L'ETUDE ECOLOGIQUE.

IV : DISCUSSION.

1. Le recueil des données a t'il été exhaustif ?

2. Existe t'il une sur-incidence des leucémies aiguës en Limousin ?

3. La répartition géographique des leucémies aiguës à l'intérieur du Limousin.

4. Les leucémies aiguës chez les enfants.

5. L'étude écologique.

6. Perspectives.

CONCLUSION.

I. Chapitre Introductif

1. RAPPELS GEOGRAPHIQUES ET DEMOGRAPHIQUES.

1.1. Particularités démographiques du Limousin.

Le Limousin, avec 710 000 habitants en 1999 pour trois départements, se situe au 21^{ème} rang des régions françaises. La Haute-Vienne compte 353 400 habitants, la Corrèze 232 100 habitants et la Creuse 124 500 habitants.

La population limousine tend à diminuer depuis le début du siècle en raison d'un mouvement naturel fortement négatif (différence entre les naissances et les décès). Seul le solde migratoire positif parvient à limiter les conséquences du déficit naturel (perte de 13 000 habitants entre 1990 et 1999)

Le Limousin est marqué par le vieillissement de sa population. La part des personnes de plus de 60 ans est de 29,4% (1999), ce qui le place au premier rang des régions françaises, tandis que les jeunes générations sont peu représentées avec 19,4% de moins de 20 ans (1999). Cela est dû à :

- La faiblesse du taux de fécondité des femmes (0.91% en 1998).
- L'émigration des jeunes.
- L'arrivée de personnes âgées.
- L'allongement de l'espérance de vie.

Ce vieillissement de la population a des conséquences directes sur les politiques de santé et les pathologies rencontrées, notamment les leucémies aiguës.

L'étude permet de mieux définir l'épidémiologie de cette maladie en Limousin et éventuellement de redéfinir les besoins des établissements hospitaliers.

La répartition spatiale de la population présente trois caractéristiques majeures :

- Un net déséquilibre est-ouest, avec des concentrations de part et d'autre des grands axes nord-sud et est-ouest qui dessinent un croissant reliant Guéret à Brive via Limoges.
- La présence de deux bassins démographiques, celui de Limoges qui s'étend sur la moitié de la Haute-Vienne et celui de Brive qui accapare le tiers de l'ouest de la Corrèze.
- La présence de vastes espaces peu peuplés qui coïncident pour l'essentiel avec les zones d'altitudes de la Montagne Limousine. (Canton de Gentioux-Pigerolles : 6 hab/km²).

1.2. Le contexte géologique du Limousin.

Le Massif Central constitue un vaste ensemble géologique limité à l'est et au sud par des retombées abruptes tandis que les limites de l'ouest et du nord-ouest se font en continuité topographique des plateaux cristallins à la couverture sédimentaire.

Le Limousin se situe sur les plateaux occidentaux du Massif Central. C'est le domaine du socle hercynien formé par des roches cristallines et cristallophylliennes (métamorphiques) et accidenté par le bassin d'effondrement primaire de Brive.

Il est possible d'opposer d'une part la Montagne Limousine, à l'est, qui culmine à presque 1000 mètres sur le Plateau de Millevaches où affleurent presque exclusivement des roches granitiques et d'autre part les plateaux moins élevés où prédominent les roches métamorphiques.

Il faut retenir trois grands types de structures géologiques.

- Les granites qui sont subdivisés en granites à biotites et leucogranites. Les premiers couvrent 29% du territoire de la région. Les seconds, présents sur 20% du territoire, peuvent avoir localement des enrichissements en minerais métalliques qui ont donné lieu pour certains à une extraction minière, de petite ampleur pour l'or ou à l'échelle industrielle pour l'uranium.

- Les roches métamorphiques qui sont le résultat de la transformation de roches en place, modifiées par des conditions de fortes pressions et de températures élevées qui induisent une modification de leur cristallisation. Ces roches métamorphiques stricto-sensu forment 35% du limousin.

Certaines de ces roches subissent un métamorphisme plus poussé avec une fusion partielle et l'apport de nouveaux minéraux. Ces roches partiellement refondues, appelées migmatites, couvrent 10% de la surface du Limousin.

- Les roches sédimentaires sont présentes sur 6% de la surface du Limousin. Elles se sont formées par l'accumulation de produits d'érosion et de débris organiques.

Les différentes structures géologiques prises en compte dans l'étude sont représentées sur la carte géologique du Limousin. (Fig. 1)

La spécificité du Limousin provient de l'affleurement du socle granitique localement enrichi en uranium ce qui confère à ces zones une radioactivité naturelle élevée. La radioactivité naturelle des roches dépend de leur teneur en éléments radioactifs. En Limousin, elle est maximale pour les granites enrichis en uranium, minimale pour les roches sédimentaires et intermédiaires pour les autres roches. Cette radioactivité peut se manifester sous la forme de rayonnement gamma et d'émission de radon. Cette émission de radon constitue la principale source d'exposition naturelle aux rayonnements ionisants.

L'IPSN (Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire) a effectué de nombreuses mesures, sur le territoire national, de la concentration de radon au sein des habitations. Les derniers résultats publiés (9) correspondent aux campagnes de mesures effectuées entre 1982 et 2000. Elles ont permis de dresser une carte de France reflétant les moyennes des mesures effectuées par département. (Fig. 2) Cette carte montre la spécificité du Limousin par rapport aux autres régions françaises. En effet les trois départements du Limousin sont parmi les

départements qui ont les plus fortes valeurs moyennes de radon (9). Haute Vienne : 204 Bq.m⁻³, Corrèze : 217 Bq.m⁻³, Creuse : 262 Bq.m⁻³, pour une valeur moyenne française de 90 Bq.m⁻³.

Le radon, gaz radioactif d'origine naturelle, il fait partie des gaz rares, de période 3,8 jours, il provient de la désintégration du radium 226, issu lui-même de la désintégration de l'uranium et du thorium. Le radon se désintègre en radium A, élément à l'état solide qui se fixe sur les surfaces ou les particules en suspension dans l'air. Le radium A se désintègre également en une série d'éléments radioactifs qui aboutit à la formation de plomb 206 stable. Le radon reste majoritairement confiné dans la roche où il s'est formé avant de se transformer à son tour en éléments solides où il se trouve alors en état d'équilibre. Il peut cependant s'en extraire sous forme gazeuse en suivant les fissures de la roche ou sous forme soluble dans les eaux d'infiltration.

Le radon est à l'origine de cancers broncho-pulmonaires notamment chez les mineurs d'uranium (8 bis) qui sont exposés à de fortes concentrations. Cependant l'effet radioactif du radon semble négligeable par rapport aux effets de ses produits de filiations : le radium A et les éléments suivants.

Figure 1 Carte géologique du Limousin

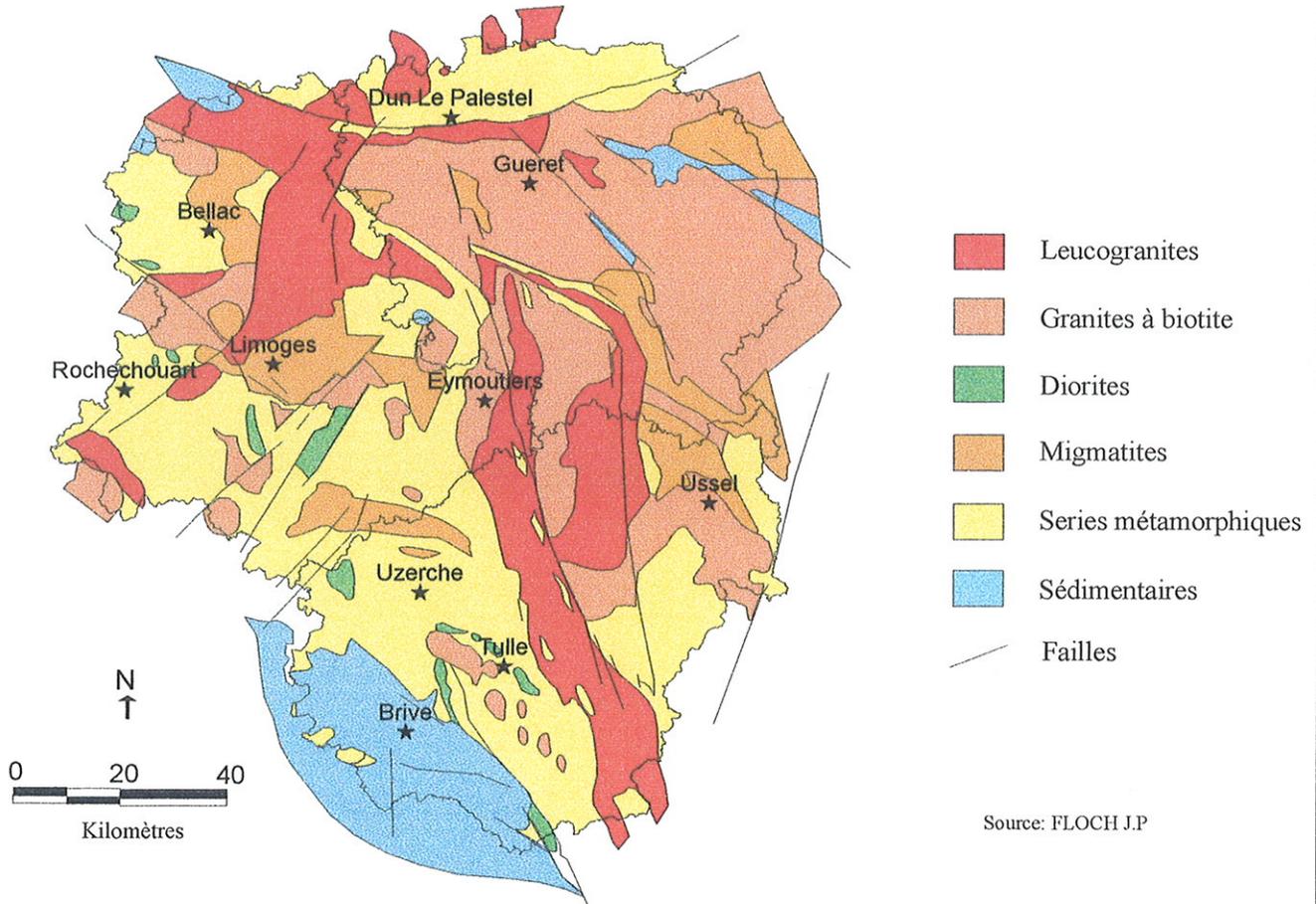
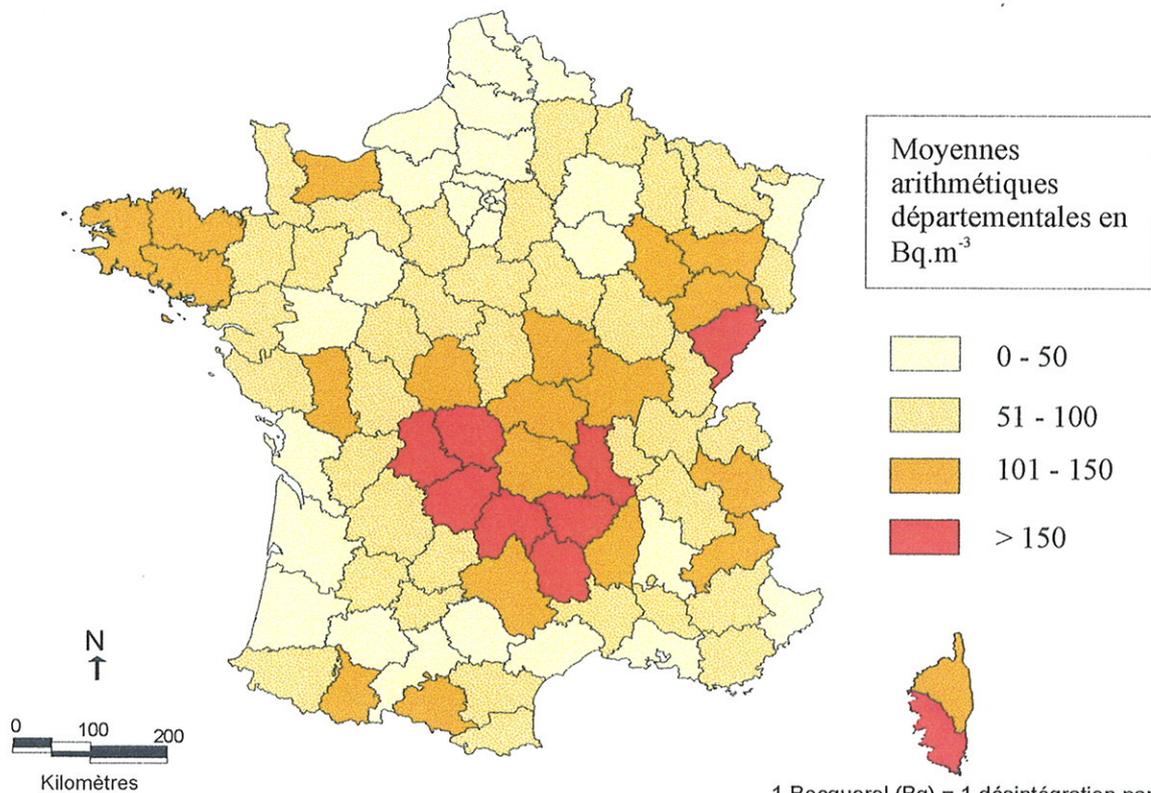


Figure 2 Répartition des mesures du radon par départements



Source: IPSN-DGS, Campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon. Janvier 2001

1 Becquerel (Bq) = 1 désintégration par seconde
 Nombre de départements mesurés : 96
 Nombre de mesures : 12641
 Moyenne arithmétique nationale brute : $90 Bq.m^{-3}$

2. LES LEUCEMIES AIGÜES.

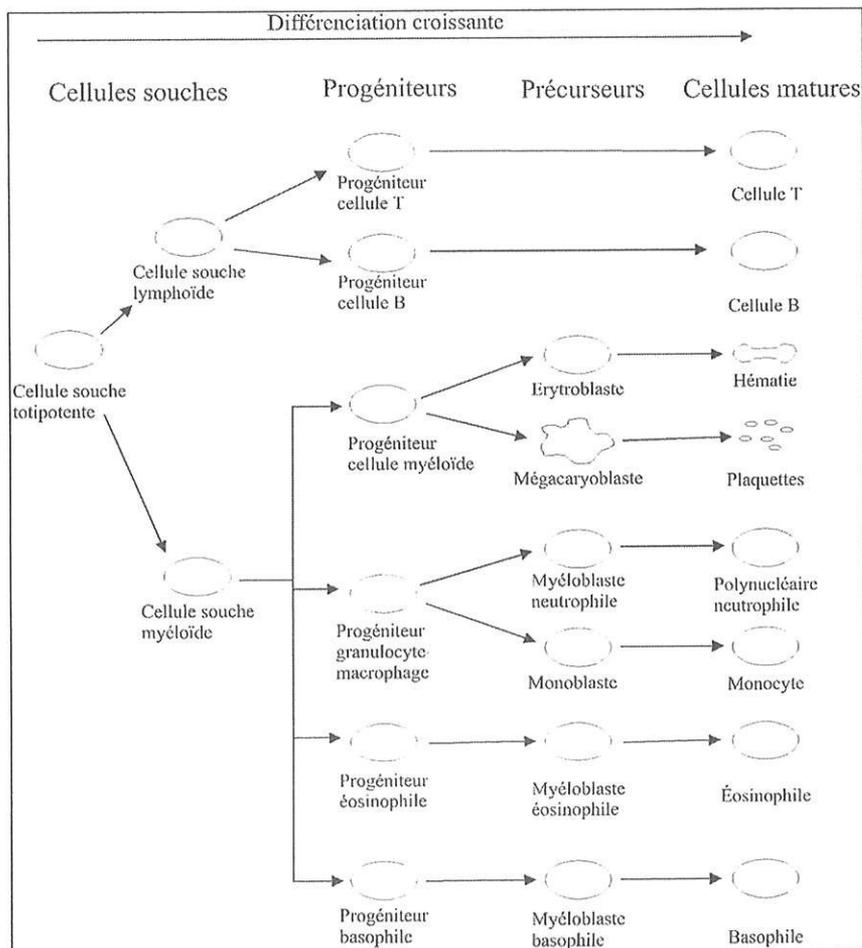
2.1. Définition.

La leucémie aiguë est une prolifération maligne du tissu hématopoïétique, caractérisée par l'expansion clonale d'une cellule immature (22). La leucémie aiguë est définie par la prolifération de plus de 30% de cellules blastiques dans la moelle osseuse et par une hypoplasie des cellules hématopoïétiques normales.

Les fonctions et les différenciations des cellules hématopoïétiques.

Les cellules formant les éléments du sang ont une origine commune, les cellules souches totipotentes, qui, en se multipliant et en se différenciant donnent naissance aux cellules sanguines normales, ce processus définit l'hématopoïèse. Celle-ci permet le renouvellement constant des cellules sanguines (fig.3).

Figure 3 Différenciation des cellules hématopoïétiques (d'après Ross et al.)(36)



Le processus leucémique est donc l'apparition d'un clone cellulaire provenant d'une cellule immature à un moment quelconque de sa différenciation. Le type de leucémie aiguë est donc déterminé par l'origine de la lignée cellulaire dont le clone provient et par le degré de différenciation atteint au moment de la transformation maligne. Ces cellules malignes s'accumulent dans la moelle osseuse et passent dans le sang car elles sont bloquées dans leur différenciation et ne peuvent aboutir à une hématopoïèse normale et efficace.

Il existe donc de nombreux groupes de leucémies aiguës dont les principales sont les leucémies aiguës lymphoïdes et les leucémies aiguës myéloïdes. Deux autres groupes minoritaires sont également présents : les leucémies aiguës indifférenciées pour lesquelles l'appartenance à une lignée ne peut être déterminée et les leucémies aiguës biphénotypiques qui présentent les caractéristiques des deux lignées.

2.2. Classification.

2.2.1. Les leucémies aiguës lymphoïdes.

La **classification FAB** (Franco American British) a été initialement proposée par un groupe d'experts en 1976, puis révisée en 1985 (44). Elle a permis d'introduire un langage objectif entre les différentes équipes internationales s'occupant de ces pathologies.

Selon la classification FAB, les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) sont classées en trois types : LAL 1, LAL 2 et LAL 3 (fig. 4). Cette classification repose sur les différences morphologiques des clones cellulaires constatées en microscopie optique. Cependant bien qu'encore utilisée la classification FAB doit être complétée par la classification immunologique. L'**immunophénotypage** permet de détecter un certain nombre de marqueurs immunologiques présents à la surface des cellules leucémiques. Cette classification rend mieux compte de l'origine de clone cellulaire malin et de son degré de maturation. Les clones cellulaires sont classés en fonction de leur phénotype B ou T ou CALLA. Chaque phénotype peut également être subdivisé, le phénotype B en LAL pré pré B, pré B, et B mature, le phénotype T en pré T et T, et la LAL commune (antigène CALLA). Les LAL 1 et les LAL 2 peuvent revêtir tous les phénotypes immunologiques, les LAL 3 sont associées à un phénotype particulier.

2.2.2. Les leucémies aiguës myéloïdes.

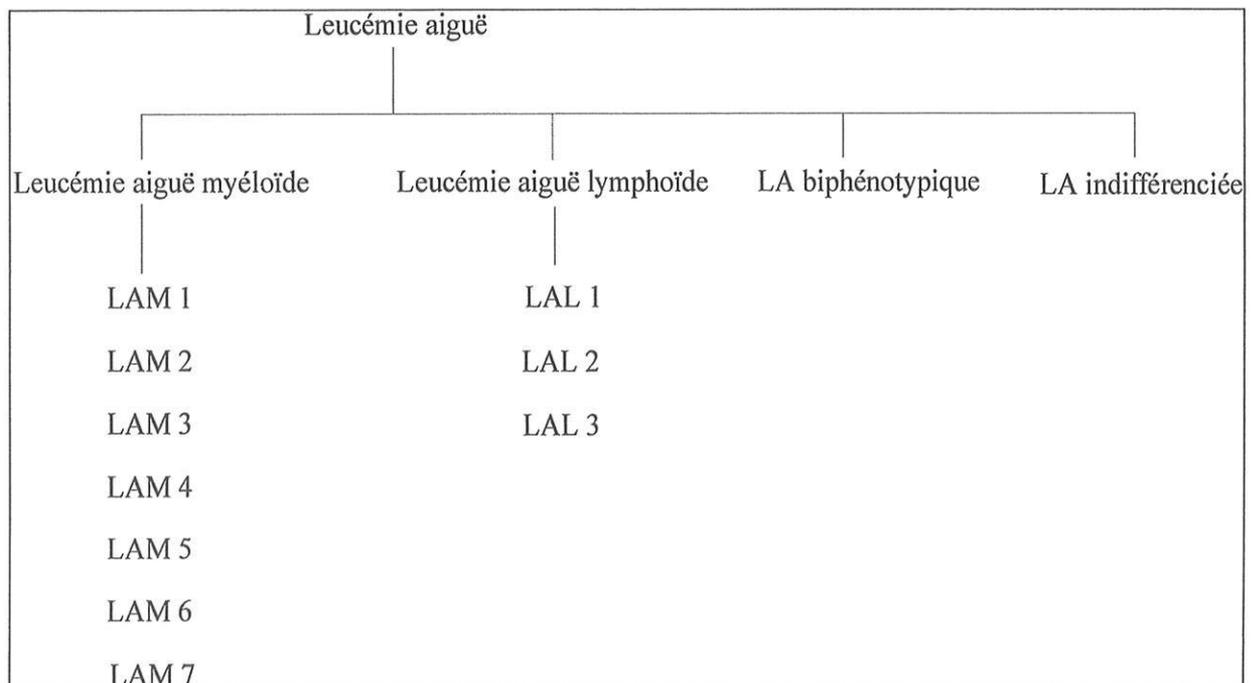
Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont également classées selon la classification FAB (44). Celle ci repose sur les aspects morphologiques des cellules leucémiques et sur la mise en évidence de certaines réactions cytochimiques visibles en microscopie optique. On distingue sept types de LAM.

Tableau 1 Classification FAB des leucémies aiguës myéloïdes.

Type	autre dénomination
M1	LAM sans maturation
M2	LAM avec maturation
M3	LA pro-myélocytaire
M4	LA myélomonocytaire
M5	LA monoblastique
M6	Erythroleucémie
M7	LA mégacaryocytaire

Citons la LAM 0 qui ne fait pas partie de la classification FAB mais qui est en fait une forme de LAM 1.

Figure 4 Récapitulatif de la classification FAB des leucémies aiguës.



2.2.3. Les leucémies aiguës myéloïdes de novo et les leucémies aiguës secondaires.

Le terme LAM de novo désigne les LAM survenant sans antécédents pathologiques ou sans facteurs prédisposant. Les LA secondaires correspondent aux cas expliqués par des facteurs prédisposant comme les chimiothérapies, radiothérapies, ou survenant au terme de l'évolution de maladies hématologiques considérées comme pré leucémiques telles que les syndromes myéloprolifératifs et les syndromes myélodysplasiques.

2.2.4. Classification OMS 1999 des leucémies aiguës myéloïdes.

Cette nouvelle classification ne remet pas en cause la classification précédente mais, la complète. Elle tient compte de l'apport des nouvelles techniques, immunologiques et cytogénétiques et de certains aspects cliniques de la maladie. Quatre groupes principaux ont été définis pour les hémopathies malignes myéloïdes (27).

Classification OMS 1999 des LAM.

1. LAM avec translocations chromosomiques récurrentes

LAM avec t(8 ;21)(q22 ;q22), AML1(CBF-alpha)/ETO

LAM avec t(15 ;17)(q22 ;q11-12), PML/RAR-alpha et variantes

LAM avec inv(16)(p13q22) ou t(16 ;16)(p13 ;q22), CBF-beta/MYH11

LAM avec anomalies 11q23 (MLL)

2. LAM avec myélodysplasie " multilignée "

Avec antécédent de SMD⁽¹⁾

Sans antécédent de SMD⁽¹⁾

3. LAM et SMD⁽¹⁾ " secondaires " à des thérapeutiques

Après agents alkylants ou radiothérapie

Après épipodophillotoxine

« Secondaire » d'autres types

4. LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes

LAM avec différenciation minimale (M0),

LAM sans maturation (M1),

LAM avec maturation (M2),
LAM " promyélocytaire " (M3)
LAM avec différenciation myélomonocytaire (M4),
LAM monocytaire (M5),
LAM avec différenciation érythroblastique (M6),
LAM avec différenciation mégacaryocytaire (M7)
LAM avec différenciation basophile,
LAM avec myélofibrose
LA biphénotypique

(1) SMD : syndrome myélodysplasique

Les LAM avec translocations chromosomiques récurrentes.

Elles correspondent à certaines anomalies (délétion, translocation...) des chromosomes des cellules leucémiques que l'on retrouve de manière récurrente, associées spécifiquement à des anomalies cytologiques et à certains aspects cliniques de la maladie.

LAM avec myélodysplasie multilignée.

Ce groupe correspond aux syndromes myélodysplasiques qui se sont transformés secondairement en LAM ou aux LAM présentant des signes de myélodysplasies associés lors du diagnostic.

LAM et SMD "secondaires" à des thérapeutiques.

On associe dans ce groupe les LAM et les SMD apparus suite à des traitements par agent alkylant ou radiothérapique. (Dans ce cas les LAM et les SMD sont considérés comme une seule et même pathologie mais vue à des stades différents)

LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes.

Ce groupe reprend en grande partie la classification FAB définie précédemment à laquelle les pathologies moins fréquentes ont été rajoutées.

Le but de la nouvelle classification de l'OMS est de définir des entités clinico-biologiques plus homogènes tout en intégrant l'apport de nouvelles technologies telles que la cytogénétique et la biologie moléculaire.

2.3. Epidémiologie.

2.3.1. Les leucémies aiguës chez l'adulte.

Les leucémies aiguës représentent à peu près 5 % de l'ensemble des cancers de l'adulte. Parmi ces leucémies aiguës 80 à 90% sont d'origine myéloïde et 10 à 15% d'origine lymphoïde (51).

2.3.1.1. Les leucémies aiguës lymphoïdes.

Les LAL sont légèrement plus fréquentes après l'âge de 50 ans. Cette augmentation est constatée pour les deux sexes avec cependant une légère prédominance masculine. Les taux d'incidence des adultes sont beaucoup moins importants que ceux constatés chez les enfants. La majorité des LAL de l'adulte sont des LAL 2.

Tableau 2 Répartition des leucémies aiguës lymphoïdes chez l'adulte selon la classification FAB (22).

LAL 1	30 %
LAL 2	65 %
LAL 3	5 %

Tableau 3 Répartition des leucémies aiguës lymphoïdes chez l'adulte selon le phénotype (22).

Phénotype B	75%
Phénotype T	20%
Phénotype B et T et nulle	5%

Les LAL 1 et 2 peuvent présenter n'importe quel phénotype B ou T alors que les LAL 3 présentent un phénotype particulier d'origine B.

Les taux d'incidence varient selon les sources de données et selon le sexe. Ces taux se situent entre 0,5 et 1 cas pour 100 000 personnes par an chez l'adulte.

Tableau 4 Taux d'incidence standardisé sur la population mondiale (nombre de cas pour 100 000 personnes par an).

	New Jersey (45)		France (29)	
	homme	femme	homme	femme
25-49 ans	0,57	0,32	0,67	0,34
plus de 50 ans	1,26	0,89	0,93	0,70

La répartition phénotypique B et T présente des variations géographiques, il existe une prédominance des formes T en Extrême-Orient alors qu'en Occident c'est la forme B qui est prédominante.

2.3.1.2. Les leucémies aiguës myéloïdes.

Les LAM représentent 80 à 90 % des leucémies aiguës de l'adulte. Les taux d'incidence des LA varient fortement avec l'âge, ceux ci augmentent de façon exponentielle à partir de 50 ans pour les deux sexes, avec cependant une nette prédominance masculine. Le rapport hommes/femmes varie de 1 à 1,5. Les taux d'incidence moyens sont compris entre 2 et 3 cas pour 100 000 personnes par année.

Tableau 5 Répartition des LAM selon la classification FAB.

LAM 1	10 à 20 %
LAM 2	30 à 40 %
LAM 3	10 à 15 %
LAM 4	10 à 15 %
LAM 5	10 à 15 %
LAM 6	< 5 %
LAM 7	< 5 %
LAM autre	< 5 %

Tableau 6 Taux standardisé sur la population mondiale (nombre de cas pour 100 000 personnes par an).

	New Jersey (45)		France (29)	
	Homme	femme	homme	femme
25-49 ans	1,25	1,25	1,06	0,75
plus de 50 ans	8,52	5,26	5,1	3,26

2.3.2. Les leucémies aiguës chez l'enfant.

Les leucémies aiguës chez l'enfant représentent 30 % de tous les cancers diagnostiqués en dessous de 15 ans. Parmi ces leucémies aiguës, 75 % sont lymphoïdes (LAL), 15 % sont myéloïdes (LAM) et 10 % sont non précisées ou autres.(36)

2.3.2.1. Les leucémies aiguës lymphoïdes.

Le type LAL 1 (classification FAB) est le type le plus fréquent chez l'enfant et la majorité des cas est de phénotype B.

Tableau 7 Répartition des LAL chez les enfants de moins de 15 ans selon la classification FAB (36).

LAL 1	60 à 80 %
LAL 2	20 à 40 %
LAL 3	1 à 2 %

Tableau 8 Répartition des LAL chez les enfants de moins de 15 ans selon le phénotype (5).

T	14 %
B	1 %
Pré B	18 %
Pré pré B	67 %

La majorité des cas de LAL survient entre 2 et 10 ans, avec un pic d'incidence entre 3 et 5 ans.

Le pic d'incidence des LAL entre 3 et 5 ans n'est observé que depuis les années 30. Il a été observé initialement en Grande Bretagne et aux Etats-Unis chez les enfants blancs, puis chez les enfants noirs dans les années 60. Ce pic d'incidence est absent dans de nombreux pays en voie de développement, en Afrique les LAL sont rares avant 5 ans, le pic d'incidence se situant entre 5 et 14 ans (36).

Les taux d'incidence sont variables d'un pays à l'autre de 0,9 cas/100 000pers/an à 4,7 cas/100 000/ans. Les taux les plus élevés se trouvent au Costa Rica et les plus faibles au Koweït. Les taux d'incidence moyens des pays occidentaux se situent entre 3 et 4 cas/100 000 pers/an pour les enfants de moins de 15 ans (36).

Au sein d'un même pays il existe des différences en fonction de l'origine raciale des populations, les enfants noirs-américains ont des taux d'incidence moins élevés (1.8 fois moins) que les enfants blancs-américains (36).

Dans la majorité des pays l'incidence des LAL est plus élevée chez les garçons. Il existe cependant quelques exceptions, au Koweït le rapport garçon/fille est de 0,8 et pour les enfants noirs-américains il est de 1 (36).

La tendance annuelle des taux d'incidence des LAL évolue. En Grande Bretagne ces taux ont augmenté entre 1954 et 1977 ainsi qu'aux USA où ils sont passés, entre 1973 et 1988, de 2,9 à 3,2 cas/100 000 pers/an, depuis ces taux semblent s'être stabilisés (63).

2.3.2.2. Les leucémies aiguës myéloïdes.

Les LAM représentent 4,6 % des cancers de l'enfant de moins de 15 ans et 15 % des leucémies aiguës.

Tableau 9 Répartition des LAM chez l'enfant selon la classification (FAB) (36).

LAM 1	14 %
LAM 2	28 %
LAM 3	6 %
LAM 4	21 %
LAM 5	22%
LAM 6	3 %
LAM 7	6 %

Pour les LAM il n'y a pas, contrairement aux LAL, de prédominance en fonction du sexe, le rapport garçon/fille est égal à un.

Les taux d'incidence sont à peu près constants jusqu'à l'âge 20 ans, il n'existe pas de pic d'incidence comme pour les LAL.

Les taux d'incidence sont également sujets à des variations en fonction des pays et des « races ». Les taux les plus élevés se retrouvent en Chine, au Japon et chez les Maori de Nouvelle Zélande (19) et les taux les plus bas se retrouvent en Inde et en Amérique du sud (6). A Shanghai les taux élevés des LAM contrastent avec des taux relativement faibles des LAL.

Les variations des taux d'incidence en fonction de l'origine raciale et culturelle sont bien répertoriées aux Etats Unis. Les taux annuels pour les moins de 15 ans sont de 0,61 cas/100 000 pers/an pour les enfants blancs, de 0,52 cas/100 000pers/an pour les enfants noirs et de 0,9 cas /100 000pers/an chez les enfants hispaniques (état de Californie) (36).

2.3.2.3. Les leucémies aiguës chez les enfants de moins d'un an.

Le pronostic des leucémies aiguës chez les enfants de moins d'un an est beaucoup plus défavorable que pour les enfants plus âgés.

Chez ces jeunes enfants, on note autant de LAM que de LAL, contrairement aux autres âges. Pour les LAM il existe une prédominance des LAM 4, 5, et 7 et pour les LAL, le type pré pré B est fréquemment retrouvé (avec souvent co-expression d'antigène de la lignée myéloïde). En dessous de 4 semaines on trouve les leucémies aiguës congénitales parmi lesquelles les LAM5 prédominent.

De plus il existe des caractéristiques cytogénétiques chez les enfants de moins d'un an, puisque la majorité des cas de ces leucémies aiguës (LAL ou LAM) présentent des altérations du chromosome 11 (80 % ont des altérations au niveau de la bande 11q23) (36).

Le taux d'incidence annuel est de 0,32 cas/100 000pers/an aux Etats Unis.

2.4. Facteurs étiologiques.

L'étiologie des leucémies aiguës demeure inconnue. Cependant un certain nombre de facteurs de risques ont pu être clairement identifiés comme augmentant le risque de leucémie aiguë alors que d'autres facteurs ne sont que suspectés.

Tableau 10 Principaux facteurs de risques des leucémies aiguës.

Facteurs héréditaires	Facteurs acquis	Agents leucémogènes
Déficits congénitaux Trisomie 21 (down syndrom) Neurofibromatose Instabilité chromosomique Syndrome de Bloom Maladie de Fanconi Syndrome de Klinefelter Syndrome de Turner Déficit immunitaire Syndrome de Wiskott-Aldrich Ataxie télangiectasie Pathologie du micro environnement Ostéopétrose congénitale Présence d'un jumeau leucémique	Syndromes myéloprolifératifs Leucémie myéloïde chronique Splénomégalie myéloïde Maladie de Vaquez Thrombocytémie essentielle Syndromes myélodysplasiques Anémie réfractaire Anémie réfractaire sidérolastique Anémie réfractaire avec excès de blastes Leucémie myélomonocytaire chronique Hémoglobinurie paroxystique nocturne Autres néoplasies Myélome multiple Maladie de Hodgkin Lymphome malin non Hodgkinien Cancer du sein Cancer de l'ovaire Virus Epstein Barr Virus HTLV1	Substances médicales Alkylants Chlorambucil (Chloraminophene®) Cyclophosphamide (Endoxan®) Melphalan (Alkeran®) Busulfan (Myleran®) Nitroso-urée Inhibiteurs de la topo isomérase II Etoposide(Vépeside®) Mitoxantrone (Novantrone®) Chloramphénicol (Cébénicol®) Toxiques Benzène Butadiène Agent physique Radiations ionisantes

2.4.1. Facteurs héréditaires.

2.4.1.1. Déficits congénitaux.

Les observations d'enfants atteints de trisomie 21 ont montré une augmentation de la fréquence des leucémies aiguës 20 fois supérieure à la normale. Le rapport leucémie aiguë lymphoïde et myéloïde est de 4/1 ce qui est similaire aux autres enfants. L'âge médian de survenue d'une leucémie aiguë se produit de 2 à 3 ans plus tôt que pour les enfants non atteints de trisomie 21, qui est normalement de 5 ans. Parmi ces enfants atteints de trisomie 21 la leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7 FAB) est la plus fréquemment observée.(51)

La neurofibromatose (NF1) présente des anomalies spécifiques d'un gène porté par le bras long du chromosome 17 en position 17q11.2, qui agit comme gène suppresseur tumoral. Les patients ayant une neurofibromatose ont une prédisposition au développement de certains cancers, notamment les tumeurs du système nerveux central et les leucémies aiguës myéloïdes apparaissent dans la deuxième décennie de la vie.(51)

2.4.1.2. Instabilité chromosomique.

Le syndrome de Bloom est une maladie génétique autosomique récessive rare, caractérisée par l'apparition de télangiectasies à la lumière, un poids faible à la naissance, des troubles du développement et présentant des anomalies de la réparation de l'ADN. Ce syndrome est associé à une augmentation de la fréquence des cancers et notamment des leucémies aiguës. Dans le syndrome de Bloom il existe un grand nombre de cassures chromosomiques spontanées associées à un taux d'échange entre les chromatides plus important que la normale. Le gène du syndrome de Bloom a été localisé sur le chromosome 15 en position 15q26.1 et code pour une protéine (hélicase) ayant une activité dans la réparation de l'ADN.

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique transmise sur le mode autosomique récessif caractérisée par l'apparition progressive dans l'enfance d'une aplasie médullaire, associée à des anomalies mal formatives (l'aspect clinique est variable mais présente souvent des taches café au lait, anomalies du squelette, absence du pouce, microcéphalie, petite taille). Les patients atteints ont un risque élevé de développer une leucémie aiguë myéloïde. Les

cellules des malades présentent des aberrations et des cassures chromosomiques spontanées ainsi que des anomalies du cycle cellulaire.

D'autres déficits congénitaux sont associés à une légère augmentation de la fréquence des leucémies aiguës comme le syndrome de Klinefelter (XXY), et le syndrome de Turner (X0).

2.4.1.3. Déficit immunitaire.

Le syndrome de Wiskott Aldrich est une affection génétique récessive liée au chromosome X qui atteint presque exclusivement les garçons, caractérisée par une thrombocytopénie, un eczéma, un déficit en IgM et une baisse de l'immunité cellulaire provoquant des infections à répétition. Cette pathologie prédispose à un risque accru de maladies auto-immunes et d'hémopathies malignes telles que les leucémies aiguës.

L'ataxie télangiectasie est une maladie autosomique récessive qui associe un déficit immunitaire principalement humoral, une ataxie cérébelleuse progressive ainsi que des télangiectasies cutanées et muqueuses. Outre les infections à répétition et la dégradation neurologique progressive, ces enfants ont un risque de cancer accru, essentiellement des lymphomes mais également des leucémies aiguës. Le gène responsable a été localisé sur le chromosome 11 et est impliqué dans le déroulement du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN.

2.4.1.4. Pathologie du micro environnement.

L'ostéopétrose congénitale est une maladie héréditaire rare dans laquelle l'activité des ostéoclastes est diminuée ce qui conduit à une augmentation de la masse osseuse et à une baisse des propriétés mécaniques des os. Dans la forme autosomique récessive il existe un retard de développement, des os fragiles avec risque de fractures, et un remplacement progressif de la moelle osseuse par le tissu osseux anormal conduisant à une insuffisance médullaire. En plus des complications liées à l'insuffisance médullaire il existe un risque accru de développement de leucémie aiguë.

Le risque de leucémie est également plus élevé chez un enfant lorsqu'il a un jumeau monozygote déjà atteint. Cependant ce risque disparaît à l'âge adulte.

2.4.2. Facteurs acquis.

2.4.2.1. Les syndromes myéloprolifératifs.

Les leucémies myéloïdes chroniques se transforment toujours en leucémies aiguës myéloïdes ou plus rarement lymphoïdes. C'est l'évolution naturelle de la maladie, après un délai variable de 3 à 5 ans. (22).

La maladie de Vaquez a un taux de transformation en leucémie aiguë de 15 à 20 %. Cependant certains produits comme le phosphore 32 (radio actif) et le Misulban utilisés dans le traitement de la maladie de Vaquez peuvent en augmenter le risque.

La splénomégalie myéloïde présente un taux de transformation de 20 %.

La thrombocytémie essentielle présente un taux de transformation en leucémie aiguë très faible, inférieur à 5 %.

2.4.2.2. Syndromes myélodysplasiques.

Dans l'anémie réfractaire sidéroblastique (ARS) les transformations en leucémie aiguë sont de l'ordre de 10 à 15%.

Les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB), définies par la présence de plus de 5 % et de moins de 20 % de blastes dans la moelle, ont un taux de transformation en leucémie aiguë de 30 %.

La leucémie myélomonocytaire chronique a également un taux de transformation de 30 % en leucémie aiguë.

La présence d'anomalies multiples du caryotype est associée à un taux de transformation élevé(22).

Les syndromes myélodysplasiques rares chez l'enfant sont également associés à un taux de transformation élevé.

2.4.2.3. Hémoglobinurie paroxystique nocturne.

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est une affection rare résultant d'une mutation clonale acquise d'un gène. Il existe une hypersensibilité des hématies à l'action hémolytique du complément activé. L'anomalie, clonale, porte en fait sur l'ensemble des lignées myéloïdes. La maladie peut survenir d'emblée, sous forme d'anémie hémolytique acquise, ou secondairement, par apparition d'un clone au cours d'une aplasie médullaire. Les poussées d'hémolyse avec hémoglobinurie surviennent surtout la nuit, à la faveur de la baisse du pH sanguin. L'évolution peut être émaillée de complications infectieuses ou thromboemboliques, notamment du système porte, elle peut se faire également vers l'insuffisance médullaire grave voire exceptionnellement vers la leucémie aiguë.

2.4.2.4. Autres néoplasies et virus.

Les autres pathologies, lymphomes, myélomes, carcinomes sont associées à une augmentation de la fréquence des leucémies aiguës. Cependant la part respective de la maladie et des traitements reçus (chimiothérapie, radiothérapie) reste à préciser dans le processus de leucémogénèse.

Certains virus sont connus pour augmenter le risque de leucémies aiguës. L'Epstein Barr Virus et les LAL3, ainsi que le HTLV1 responsable du lymphome leucémique à cellule T de l'adulte présent de manière endémique au Japon dans les Caraïbes ainsi que dans l'Afrique de l'Ouest et l'Amérique du sud.

2.4.3. Agents leucémogènes.

2.4.3.1. Toxiques.

Le benzène est une substance fortement leucémogène (64)-(14) et son utilisation obéit à une réglementation stricte dans le code du travail. Ainsi, l'exposition à cet agent ne doit pas dépasser 8 heures par jour lorsque sa concentration est de 1 ppm (partie par million) dans l'air et un quart d'heure par jour si elle est supérieure à 15 ppm. Si une LA se déclare parmi des personnels manipulant du benzène celle-ci peut être déclarée comme maladie professionnelle. Dans la plupart des cas il s'agit de LAM souvent précédée d'un syndrome myélodysplasique. Une exposition inférieure à 200 ppm-année n'est pas associée à une augmentation de la

fréquence des leucémies aiguës tandis qu'au-delà de 200 ppm-année la fréquence des LAM augmente de manière exponentielle en fonction de la dose d'exposition (64).

2.4.3.2. Alkylants et inhibiteurs de la topo isomérase II.

Les chimiothérapies anticancéreuses jouent un rôle dans le développement de certaines leucémies. Parmi ces traitements deux familles de produits sont spécialement incriminées, les alkylants et les inhibiteurs de la topo isomérase II. Les leucémies aiguës développées suite à ces traitements sont pratiquement toujours de type myéloïde ou multiphénotypique.

Il semble que le risque de LA persiste jusqu'à 10 ans après un traitement chimiothérapique. Un grand nombre de leucémies aiguës après traitement chimiothérapique présente une perte complète ou partielle des chromosomes 5 et ou 7 (22). La topo isomérase II est une enzyme responsable du déroulement ainsi que de coupures et de recèlement des doubles brins d'ADN. L'épipodophyllotoxine se lie directement à la topo isomérase II inhibant son action et produit un effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses. Certains patients traités par l'épipodophyllotoxine ont développé des leucémies aiguës secondaires, celles-ci ont montré une fréquence accrue des anomalies de la bande 11q23.

2.4.3.3. Novantrone.

La Novantrone, utilisée dans le traitement des cancers du sein et des leucémies aiguës myéloblastiques a été récemment identifiée comme étant un produit leucémogène.

2.4.3.4. Chloramphénicol.

Le chloramphénicol est un antibiotique parfois utilisé en ophtalmologie pour des indications très précises. Il a été montré qu'il augmente la fréquence des LAL et des LAM notamment chez l'enfant par le biais des aplasies médullaires et des régénérations oligoclonales (55).

2.4.3.5. Agents physiques.

Les travaux expérimentaux réalisés chez l'animal, ainsi que les accidents survenus chez l'homme exposé à des radiations ionisantes (médecin radiologue, survivants des explosions atomiques, etc...) ont clairement démontré l'effet leucémogène de ces radiations.

Pour une dose reçue comprise entre 0,5 Gray et 9 Gray le risque de leucémie est linéairement corrélé à la dose. (Gray : unité de dose d'irradiation absorbée équivalente à 1 joule par kilogramme de tissu vivant ou 100 rads). Pour des doses plus faibles, l'effet des radiations ionisantes n'est pas clairement démontré comme responsable de la survenue de leucémies aiguës. La dose reçue n'est cependant pas le seul facteur à prendre en compte.

En effet, les études rétrospectives faites chez les survivants des bombardements nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki ont montré que pour des doses comprises entre 0,5 et 1,5 Gray chez les enfants de moins de 16 ans au moment de l'exposition, la fréquence des LAL et LAM diminue en fonction du temps écoulé depuis l'irradiation. Ce phénomène est retrouvé chez les adultes pour les LAL. Par contre chez les personnes adultes au moment de l'exposition, la fréquence des LAM augmente et celle-ci ne décroît pas en fonction du temps mais reste constante ou continue d'augmenter. En 1980 il existait encore un excès de risque des LAL et des LAM pour les personnes ayant reçu une dose supérieure ou égale à 1,5 Gray (58).

De plus, une irradiation unique n'a pas les mêmes effets que des irradiations répétées. Une étude a montré que le délai médian de survenue d'une leucémie aiguë après irradiation est de 17 ans pour les survivants des bombardements nucléaires ayant eu lieu au Japon, de 8 ans chez les patientes traitées pour cancer du col de l'utérus et de 3 ans chez les patients irradiés pour spondylarthrite ankylosantes (40).

Un grand nombre d'autres facteurs de risques sont suspectés d'augmenter la fréquence de survenue de leucémies aiguës sans qu'un lien formel ne puisse être établi entre les deux.

2.4.4. Facteurs de risques professionnels.

Dans l'industrie pétrolière une étude (54) a montré une association positive pour les leucémies aiguës myéloïdes parmi les personnes exposées aux produits pétroliers par rapport aux personnes non exposées, (Odd Ratio) $OR=2,8$ (IC 95% 1,1-7,3) et cette association augmente en fonction du nombre d'année d'exposition. Pour les personnes qui ont travaillé plus de 30 ans dans l'industrie pétrolière le OR est de 8,7 (IC 95% 2-37)

Dans l'industrie du caoutchouc un grand nombre d'études (38) montre une association positive entre les cancers, dont les leucémies aiguës et un emploi dans cette branche industrielle. Une étude rétrospective (53) réalisée sur 25 ans a mis plus spécifiquement en

cause deux produits, le styrène et le butadiène, dont l'exposition est associée à une augmentation de la mortalité par leucémie aiguë (Standardised Mortality Ratio) SMR=143 (IC 95% 104-191).

D'autres professions sont citées comme augmentant le risque de leucémie aiguë tels que les employés de l'industrie de la chaussure et les peintres. Ce risque est probablement dû à une exposition aux solvants (benzène, hydrocarbure aromatique...).

Au Danemark une étude a été réalisée parmi le personnel navigant des avions de lignes (32). Une augmentation des LAM a été retrouvée parmi le personnel ayant plus de 5000 heures de vol avec un risque relatif (RR) de 5,1 (IC 95% 1,03-14,9). Les personnels navigants des avions de lignes reçoivent une dose moyenne de rayonnement ionisant de 9 milli sievert par an, ce qui est 4 à 5 fois supérieurs à la dose moyenne reçue au sol. Mais, cette augmentation de dose de rayons ionisants peut sembler faible en comparaison de l'augmentation du risque de leucémie aiguë. En fait, les effets biologiques des rayons cosmiques sont peut être mal appréciés car constitués de particules à très hautes énergies.

Les études réalisées chez les agriculteurs montrent une augmentation de la mortalité et de l'incidence des leucémies, dont les leucémies aiguës. Une étude réalisée en France a trouvé une surmortalité par leucémie chez les agriculteurs, SMR=1,33 (IC 95% 1,19-1,48) (60). Néanmoins, aucun lien direct n'a pu être montré avec une exposition éventuelle aux pesticides et l'augmentation de la mortalité par leucémie aiguë. Par contre, un lien est confirmé pour un certain nombre de ces produits dans les expérimentations animales (organophosphate et carbamates) (36).

Enfin, une étude réalisée dans l'Iowa (USA) (21) a montré un excès de cas de LAL chez les hommes de moins de 20 ans et de plus de 60 ans. Une corrélation a été mise en évidence entre ces cas de LAL et la densité des troupeaux bovins et plus particulièrement les vaches laitières atteintes par le lymphosarcome bovin.

2.4.5. Facteurs domestiques et environnementaux.

Le rôle des champs électromagnétiques dans la survenue des leucémies aiguës a donné lieu depuis une vingtaine d'années à un grand nombre d'études. Mais cette hypothèse reste controversée car il y a à peu près autant de publications qui ont montré un lien que de publications n'en n'ayant trouvé aucun (16). Cependant deux études peuvent retenir l'attention.

La première est une étude cas témoins (36) réalisée en Suède chez des enfants vivant à proximité d'une ligne de transport électrique. Une augmentation du risque de leucémie aiguë est constatée chez les enfants. Ainsi, ceux exposés entre 0.1 et 0.29 μ Tesla ont un OR de 1.5 (IC 95% 0,4-4,2) et pour une exposition supérieure à 0,3 μ Tesla ce risque augmente davantage et devient significatif OR=3,8 (IC 95% 1-9,3).

L'autre étude (20) réalisée en Grande Bretagne analyse la répartition géographique de l'incidence des cancers à proximité d'un émetteur d'onde radio télévision. Pour les leucémies aiguës le SMR a été évalué, dans un rayon de 2 Km de l'émetteur, à 1,86 (IC 95% 0,89-3,42), le SMR est donc augmenté mais non significatif. Les SMR ont ensuite été calculés dans quatre cercles concentriques autour de l'émetteur et ce, jusque dans un rayon de 5 Km. Les SMR ainsi calculés montre une décroissance, en fonction de la distance avec l'émetteur, qui est statistiquement significative ($p=0,003$).

Certaines hypothèses ont été émises quant à l'action des champs électromagnétiques.

Premièrement, ceux-ci ont une influence sur les rythmes circadiens et pourraient altérer la sécrétion de mélatonine, dont la suppression expérimentale chez l'animal augmente la fréquence des cancers (36)..

Deuxièmement, une étude a montré que les lignes à hautes tensions peuvent ioniser l'air. A hauteur de tête humaine, 20% des particules sont ionisées ou portent une charge électrique excessive. Cet effet s'étend sur 200 m dans le sens du vent, pour une ligne de 134 kVolt et à plus de 500 m pour une ligne de 275 kVolt. Ainsi, lors d'une pollution atmosphérique (industrielle, trafic routier...) une augmentation du dépôt dans les poumons par inhalation des polluants électriquement chargés a été montrée (26). De même, lors de l'association d'une ligne électrique et d'émission de radon par le sous sol, une étude expérimentale sur des mannequins a montré que, à hauteur de tête humaine, le dépôt issu de la désintégration du radon est 1,5 à 3 fois supérieur à proximité des lignes électriques qu'en dehors de ces champs électromagnétiques (25).

La relation entre les leucémies aiguës et les champs électromagnétiques pourrait être une relation indirecte nécessitant la présence de polluants atmosphériques ce qui expliquerait les discordances des différentes études.

La qualité des eaux de consommation est aussi étudiée comme facteur de risque. Ainsi, il a été montré que la contamination du réseau d'eau potable par le trichloréthylène et le perchlororéthylène (plus de 5 μ g/l de trichloréthylène) est associée à une augmentation des leucémies (12)-(24). Une étude réalisée dans 75 villes des USA a montré que le risque le plus

élevé est retrouvé pour les leucémies aiguës lymphoïdes chez les filles de moins de 20 ans RR=3,26 (IC 95% 1,27-8,15).

2.4.6. Les facteurs de risques particuliers à l'enfant.

Le statut socioéconomique du milieu familial des enfants est un facteur de risque retrouvé dans de nombreuses études. Il existerait une augmentation du risque de LAL parmi les enfants des classes moyennes et aisées. Mais aucune explication satisfaisante n'a pour l'instant été trouvée (36). Il pourrait s'agir de contaminations virales à un âge où les enfants seraient particulièrement sensibles, cependant aucune étude n'a confirmé une telle relation.

Un âge maternel avancé a été retrouvé comme facteur de risque, même après prise en compte de l'augmentation des trisomies 21 (36) .

Une étude a mis en évidence que les enfants de moins de deux ans dont les mères ont des antécédents de fausses couches et d'avortements spontanés, ont un risque de leucémie aiguë nettement supérieur aux autres enfants : OR=24,8 (IC 95%8,2-74,7) (36). Cependant la relation entre les avortements et les leucémies aiguës n'est peut être que le reflet d'exposition à des toxiques ou de prédispositions génétiques.

Plusieurs études se sont intéressées au cas de femmes enceintes.

Le fait de fumer pendant la grossesse augmenterait de 2 fois le risque de LAL associé à une relation dose réponse. Ce fait a été confirmé dans trois études mais infirmé dans quatre autres (36). La consommation maternelle de cannabis augmenterait de 11 fois le risque de LAM (36) tandis qu'aucune association positive n'a été trouvée en ce qui concerne la consommation préconceptionnelle paternelle de cannabis.

La consommation d'alcool pendant la grossesse augmenterait de 3 fois le risque des LAM chez les enfants de moins de 3 ans (36). Ce risque passe à 9 pour les LAM 4 et 5 chez les enfants de moins de 2 ans.

Ces études sur la consommation tabagique et alcoolique sont à interpréter avec prudence car elles ne sont pas toutes concordantes et sont basées, en général, sur un faible nombre de cas.

L'exposition des femmes enceintes aux substances leucémogènes déjà citées tels que le benzène, les solvants, les pesticides, etc...a montré dans de nombreux cas une augmentation du risque de leucémie aiguë, essentiellement des LAM, chez les enfants (36).

L'exposition préconceptionnelle des pères à des radiations ionisantes a été évoquée comme étant un facteur de risque pouvant augmenter la fréquence des leucémies aiguës parmi la descendance (29). Cette hypothèse a été avancée pour expliquer l'augmentation de la fréquence des leucémies aiguës chez les enfants vivant à proximité d'installation nucléaire. Mais les études effectuées par la suite par d'autres équipes, n'ont pas retrouvé cette association. Néanmoins, les modèles animaux (chez la souris) montrent une association entre une irradiation des mâles avant la conception et une augmentation des leucémies parmi leurs descendants (15). De plus, l'irradiation des mères pendant la grossesse (exposition secondaire à des radiographies) a montré une augmentation du risque de LAL chez les enfants de 1,5 à 1,7 fois supérieure (13).

Le rôle possible des injections intramusculaires de vitamine K chez les nourrissons a été évoqué par deux études dont l'une (36) a retrouvé une augmentation de OR =2,7 (IC 95% 1,3-5,2). Cependant les études effectuées par la suite (37)-(47).n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque et concluent de manière générale que s'il existe une augmentation du risque, celui ci est très faible

2.5. Données de la littérature.

Les premières études liant épidémiologie et cartographie sont anciennes. Dès 1848, John Snow est parvenu à identifier la source d'une épidémie d'origine inconnue qui sévissait à Londres. Il a comparé les cartes représentant, par quartiers, les taux de mortalité dus à cette maladie et les cartes du réseau d'adduction d'eau. Cette comparaison a montré une corrélation entre les taux de mortalité et le réseau d'adduction d'eau des différentes compagnies. Il s'est avéré par la suite qu'une compagnie avait une eau de très mauvaise qualité. Ainsi à partir d'une observation géographique, J. Snow est parvenu à identifier le vecteur de cette épidémie (épidémie de choléra qui était alors inconnue à l'époque) (23).

Les travaux étudiant plus spécifiquement la répartition géographique des leucémies aiguës sont beaucoup plus récents et principalement dus à la découverte de cas d'agrégats de leucémies aiguës notamment chez les jeunes. Un agrégat est défini par l'apparition d'un nombre de cas de leucémies aiguës proches les uns des autres dans le temps et l'espace de façon plus importante que ne le voudrait la normale.

2.5.1. Etudes internationales.

Le premier cas d'agrégat de leucémie a été identifié en Grande Bretagne en 1983 où l'on a constaté un nombre de cas anormalement élevé de leucémies chez les enfants vivant à Seascale, village situé à 3 Km de Sellafield où se trouve une usine de retraitement de combustible nucléaire. Entre 1955 et 1984, parmi les personnes de moins de 25 ans vivant à Seascale, il a été retrouvé 7 cas de leucémies aiguës alors que moins d'un cas était attendu pour cette période et cette localité ($p < 0,001$). Une surveillance de la région a été instaurée et confirme que seul le village de Seascale présente une sur-incidence. En effet, durant la période 1984-1992, 3 nouveaux cas ont été recensés alors que 0,16 cas était attendu ($p = 0,001$) (39)

Cinq autres sites en Grande Bretagne présentent des caractéristiques semblables, Dounreay en Ecosse (usine de retraitement de combustible nucléaire), Aldermaston et Burghfield (usines d'armement nucléaire), Hinkley Point (centrale électrique nucléaire) et Amersham (usine de production de radio-isotopes). Plus d'une quinzaine d'études ont été menées sur ces différents sites et ont montré dans la majorité des cas une sur-incidence des leucémies parmi les enfants vivant à proximité (39).

La radioactivité, engendrée par les activités de ces sites a été incriminée dans la survenue des cas de leucémies aiguës. Mais les études radioécologiques menées dans ces régions n'ont jamais confirmé d'augmentation de la radioactivité artificielle.

Une hypothèse originale a été évoquée par J. Kinley pour expliquer les agrégats de leucémies aiguës chez les jeunes à proximité des industries nucléaires (36). La construction de tels sites nécessite une migration importante de main d'œuvre. J. Kinley suggère que l'afflux de population nouvelle dans un secteur géographique jusqu'alors relativement isolé des flux migratoires provoque une augmentation de la fréquence des leucémies aiguës parmi la population locale. Cette augmentation pourrait être secondaire à la transmission d'agents infectieux, pour le moment non identifiés, transmis de la population nouvelle à la population locale.

Aux Etats Unis un grand nombre d'études ont été faites autour d'installations nucléaires, que ce soit sur l'incidence ou la mortalité des leucémies. Aucune n'a montré d'augmentation significative de la fréquence des leucémies aiguës, exceptées celles réalisées à Three Miles Island après un accident survenu dans une centrale nucléaire en 1978 qui a libéré dans l'atmosphère de grandes quantités d'éléments radioactifs. L'incidence des leucémies aiguës tend à augmenter proportionnellement avec la dose d'irradiation reçue (39).

En Allemagne le village d'Elbmarsch où se trouve une centrale électrique nucléaire, a présenté entre 1990 et 1991 cinq cas de leucémies parmi les personnes de moins de 15 ans alors que 0,12 cas était attendu ($p < 0,001$). Cette tendance persiste dans les études ultérieures (39).

Etude écologique liée à l'accident de Tchernobyl.

Deux études (33)-(34) ont été réalisées respectivement en Finlande et en Suède dont les buts et les méthodologies sont sensiblement identiques puisqu'elles ont cherché à évaluer l'impact des retombées radio actives secondaires à l'accident de Tchernobyl de 1987 sur l'incidence des leucémies aiguës chez les enfants de moins de 15 ans. Ces deux pays ont été les plus durement touchés par les retombées radio actives, la Biélorussie exceptée. L'étude suédoise a utilisé un système d'information géographique permettant de modéliser les retombées de Césium 137 sur l'ensemble du territoire d'étude. Ce modèle est associé aux coordonnées de chaque nouveau cas de leucémie aiguë enregistré entre 1987 et 1992. Dans les deux études il n'est pas retrouvé d'augmentation de l'incidence des leucémies aiguës chez les enfants de moins de 15 ans par rapport aux taux d'incidence existant avant l'accident, ni de mise en évidence d'un gradient des taux d'incidence en fonction de l'exposition.

Les études, faites dans la région même de Tchernobyl, ont montré une augmentation de la fréquence des leucémies aiguës (30).

Une étude qui a été réalisée en Grèce sur l'ensemble du territoire montre un excès de leucémie aiguë chez les enfants de moins d'un an, nés en 1986-87, qui auraient été exposés in utero aux retombées radioactives de Tchernobyl. Cet excès n'existe plus pour la même cohorte lorsque les enfants sont âgés de 1 à 4 ans.

Suite à cette étude, une autre a été menée dans douze états des Etats Unis (42). Les taux de leucémies aiguës parmi les enfants de moins d'un an, nés en 1986-87, et donc supposés exposés aux retombées radioactives de Tchernobyl in utero, sont de 30% supérieurs ($p=0,09$) par rapport aux taux des 10 dernières années. Toujours pour la même cohorte d'enfants nés en 1986-87, cet excès n'est plus que de 6% ($p=0,44$) lorsqu'ils sont âgés de 1 à 4 ans.

2.5.2. Etudes françaises sur la répartition géographique des leucémies aiguës.

La plupart des études réalisées en France ont pour but de mettre en évidence une éventuelle augmentation du risque de leucémies aiguës à proximité des sites nucléaires. Il faut noter que la majorité des études s'intéresse à la mortalité et non à l'incidence des leucémies aiguës.

Le site de l'usine de retraitement de combustible nucléaire de la Hague a fait l'objet de nombreuses études. Entre 1989 et 1992 trois études portent sur la mortalité par leucémies parmi les personnes de moins de 25 ans qui vivent autour de l'usine de retraitement de la Hague (39). Aucun excès de mortalité n'a été constaté. A partir de 1993 les études ont été réalisées sur l'incidence des leucémies aiguës chez les personnes de moins de 25 ans résidant autour de la Hague. La première étude de 1993, réalisée par J.F Viel, n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de leucémies aiguës autour du site ni de diminution du risque en fonction de la distance par rapport au site. En 1995 une autre étude réalisée par J.F Viel (61) conclut à une augmentation de l'incidence des leucémies aiguës proche de la significativité parmi les personnes de moins de 15 ans vivant dans un rayon de 10 Km autour du site (4 cas observés de 1978 à 1992 pour 1,4 cas attendus, $p=0,06$). A la suite de ces études, un comité scientifique a été mis en place par les pouvoirs publics afin de surveiller la survenue d'autres cas de leucémies dans la même zone géographique. La première publication de ce comité n'a pas montré d'augmentation de cas de leucémies pour la période 1993-1996.

Une seconde publication de ce même comité faite en 2001 conclut à une augmentation du risque de leucémies aiguës. Cette dernière s'est faite en recensant les cas de leucémies aiguës survenus entre 1978 et 1998 dans le canton de Beaumont la Hague dans lequel se situe l'usine de retraitement. Le risque est estimé pour les moins de 15 ans à $RR=2,17$ (5 cas observés pour 2,3 cas attendus) et pour la classe d'âge 5-9 ans à $RR=6,38$ (3 cas observés pour 0,47 cas attendus).

La centrale électrique nucléaire de Marcoule (département du Gard) a fait l'objet d'une étude rétrospective entre 1985 et 1995 (7). Pour les leucémies, aucun excès de risque n'a été mis en évidence pour les personnes de moins de 15 ans vivant dans un rayon de 35 Km autour de la centrale. Les enfants de moins de 5 ans qui vivent dans les zones non exposées aux vents dominants ou qui bénéficient d'une eau captée en amont de la centrale ont un risque de leucémie 3 à 4 fois moins élevé que les enfants exposés. Néanmoins, les enfants exposés ont un risque identique à celui de la population générale.

D'autres auteurs se sont intéressés à la mortalité due aux cancers autour des centrales nucléaires françaises. C. Hill a réalisé une étude sur la mortalité par cancers, dont les leucémies aiguës, autour de 12 centrales nucléaires ainsi que l'usine de retraitement de la Hague entre 1968 et 1989 (33). Aucun excès de mortalité n'a été mis en évidence. De même, aucune décroissance du nombre de décès en fonction de la distance au site étudié n'est notable.

VIEL.JF. a réalisé en France une étude sur la relation entre l'exposition au radon et au rayonnement gamma provenant du sous-sol et les leucémies aiguës (62) réalisée sur 41 départements entre 1984 et 1986, elle conclut à une association entre l'exposition au radon et la mortalité par leucémies aiguës myéloïdes (OR=1,11, p=0,048) mais pas par leucémies aiguës lymphoïdes.

Le même auteur a réalisé une étude sur l'association géographique entre la mortalité par cancer en milieu agricole et l'exposition aux pesticides pour l'ensemble des départements français entre 1984 et 1986 (60). Les leucémies aiguës y sont explicitement étudiées. Si le résultat montre que la mortalité par leucémie aiguë est plus importante chez les agriculteurs que dans le reste de la population, elle n'a pas mis en évidence d'association entre la mortalité par leucémie aiguë et les zones géographiques d'utilisation de pesticides.

Notons également la réalisation d'un atlas de la mortalité par cancer en France dont le but est uniquement descriptif (1). Pour chaque type de cancer une carte des départements français est réalisée sur laquelle figurent les différentes valeurs des SMR correspondants (Standardised mortality Ratio). Les cartes sont parfois représentées avec les données brutes des SMR, parfois après un lissage des données (méthode empirique Bayésienne). L'indice de Moran (indice d'auto corrélation géographique) est également donné pour certaines pathologies. Il n'apparaît aucune répartition géographique particulière pour les leucémies.

Un rapport d'étude récent (Avril 2001) a été réalisé dans l'Eure par la DDASS, dans la région de Gaillon où il semble exister une sur-incidence des cas de leucémies (50). Cette dernière a été signalée par les médecins généralistes et par la population locale, inquiète par ailleurs de la présence à proximité d'industries chimiques. La période d'étude s'étend de 1984 à 1997 sur un périmètre, défini a priori, de 5 Km autour de la commune de Gaillon. Tous les types de leucémies aiguës et chroniques sont inclus dans l'étude. Il existe une sur-incidence dans le périmètre défini puisque 9 cas ont été observés pour 2,8 attendus (IC 95% 1,43-5,95). Cependant aucun facteur de risque n'a pu être mis en évidence et une surveillance prospective des leucémies a été mise en place autour de Gaillon.

2.5.3. Etudes en Limousin.

2.5.3.1. Etudes géographiques et cancers en Limousin.

« Eaux d'alimentation et cancer en Limousin », G. Bastit, 1987 (4).

Cette thèse réalisée par G. Bastit a pour but de montrer une éventuelle corrélation entre la qualité des eaux d'alimentation et le risque de cancer pour les années 1984 à 1986. L'étude porte sur tous les types de cancers et les deux sexes confondus, recensés grâce au registre du cancer du Limousin. L'auteur a réalisé une carte des taux d'incidence des cancers du Limousin par commune et des cartes de la qualité des eaux d'alimentation. La lecture et la comparaison des cartes ne montrent pas de corrélation entre la qualité des eaux et l'incidence des cancers. Cependant aucun modèle de régression n'a été utilisé pour tester une éventuelle association.

« Origine géographique des cancers pulmonaires et trachéo-bronchique primitifs en Haute Vienne », D. Tronche, 1992 (59).

L'auteur établit différentes cartes des taux d'incidence des cancers pulmonaires en Haute Vienne en différenciant le sexe et certains types histologiques. Les facteurs de risques pris en compte telles que les caractéristiques géologiques et minières (or, uranium) ont été cartographiés et comparés aux cartes des taux d'incidence. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre les facteurs de risques et les taux d'incidence des différents cancers pulmonaires, cependant aucun modèle de régression n'a été utilisé.

2.5.3.2. Etudes sur les leucémies aiguës.

« Epidémiologies des leucémies aiguës en Limousin », Malinvaud G., 1991 (41).

Cette étude réalisée par le professeur G. Malinvaud, chef de service du laboratoire d'hématologie du CHRU de Limoges, a été faite à partir des données recueillies dans les laboratoires d'hématologie du Limousin (Haute Vienne, Corrèze, Creuse) entre le 1^{er} mars 1984 et le 28 février 1990. Ainsi, 241 cas de leucémies aiguës sur les 6 ans ont été recensés, soit 40 nouveaux cas par an.

Le taux d'incidence brut est de 5,45 cas pour 100 000 personnes et par an, avec un sex ratio plus important pour les hommes de 1,59.

Figure 5 Courbe d'incidence spécifique des leucémies aiguës, tous sexes confondus (Limousin 1984-1990), d'après G. Malinvaud..

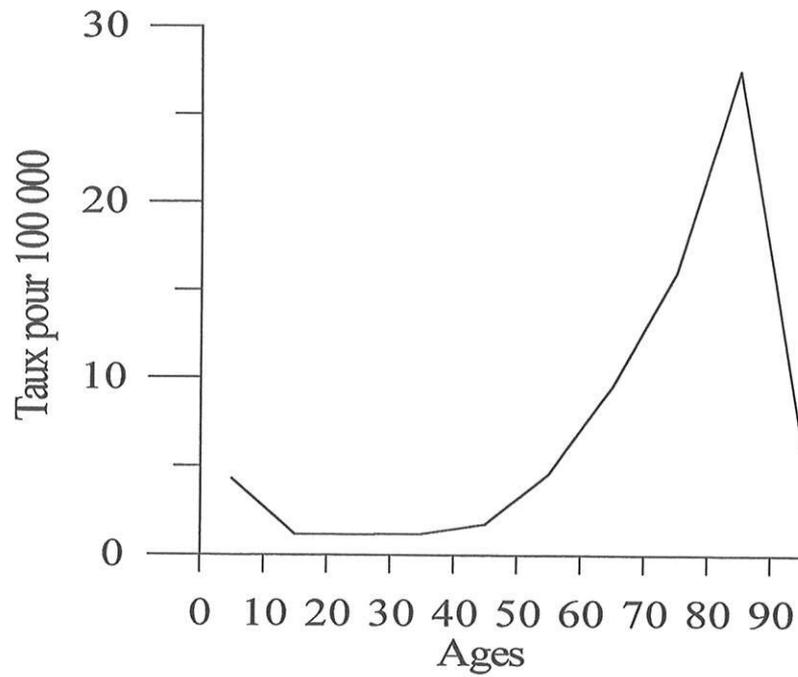
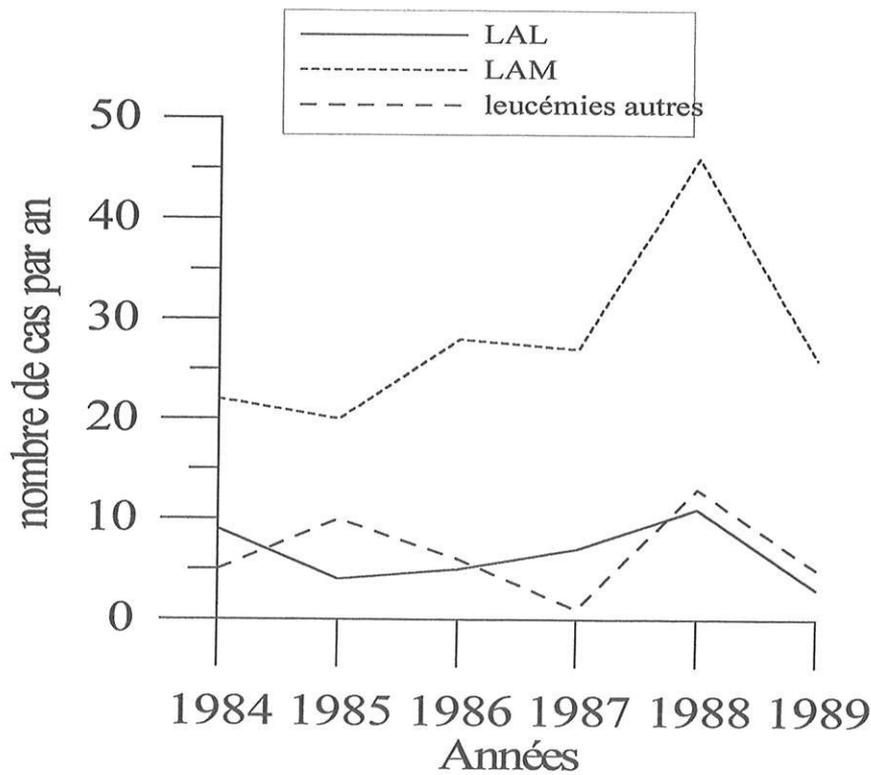


Figure 6 Courbe de tendance des leucémies aiguës en nombre de cas par année (Limousin 1984-1990) d'après G. Malinvaud.



« Approche épidémiologique de l'hématologie clinique adulte au CHU de Limoges de 1991 à 1993 », D. Deveza, 1994, (17).

Le travail de D. Deveza a permis de préciser le nombre et les taux d'incidence des différentes pathologies prises en charge dans le service d'hématologie adulte du CHU de Limoges. Les leucémies aiguës y ont été étudiées. Il est à noter que les enfants ne sont pas pris en compte. Le recensement des cas de cette étude s'est fait uniquement grâce au PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) par l'intermédiaire des résumés d'unité médicale.

Sur les trois ans, il a recensé 129 cas de leucémies aiguës myéloïdes et 17 cas de leucémies aiguës lymphoïdes soit 48 nouveaux cas par an. Le sex ratio est de 1 pour les LAM, et de 1,2 pour les LAL (prédominance masculine).

L'incidence brute est de 4.5 pour les LAM et de 0.5 cas pour 100 000 personnes par an pour les LAL.

Tableau 11 Taux d'incidence standardisés directs pour les leucémies aiguës myéloïdes.
(Limousin 1991-1992).

	Hommes	Femmes
France	3,4	3,6
Europe	3,5	2,8
Monde	2,5	2

Tableau 12 Taux d'incidence standardisés directs des leucémies aiguës lymphoïdes.
(Limousin 1991-1992).

	Hommes	Femmes
France	0,56	0,48
Europe	0,5	0,48
Monde	0,5	0,4

II. METHODOLOGIE.

1.METHODOLOGIE GENERALE.

1.1. Estimation de la population.

Les données des recensements ne couvrent que deux dates, 1990 et 1999, il a donc été nécessaire d'estimer la population pour chaque année entre 1993 et 2000.

La population du Limousin a été estimée pour les années inter-censitaires par interpolation linéaire des données des recensements INSEE des années 1990 et 1999. L'année 2000 a été estimée par projection linéaire de la tendance des années antérieures (33).

Les données brutes du recensement ont été fournies par commune, par classe d'âge quinquennale et par sexe, pour les trois départements du Limousin, la Creuse, la Corrèze et la Haute Vienne (35).

Calcul des personnes années à risque par communes et par classe d'âges :

Posons pour une classe d'âge j et une commune donnée :

P_{90j} = population au recensement de 1990

P_{99j} = population au recensement de 1999

Pour l'année $1990+x$ (avec x compris entre 0 et 10) on a

$$P(90+x)_j = x.(P_{99j}-P_{90j})/9 + P_{90j}$$

Le nombre de personnes années pour la classe d'âge j , PA_j entre 1993 et 2000 pour une commune donnée est égale à :

$$PA_j = P_{93} + P_{94} + \dots + P_{2000}$$

On en déduit :

$$PA_j = 52.(P_{99j}-P_{90j})/9 + 8.P_{90j}$$

1.2. Le recensement des cas.

1.2.1. Critères d'inclusion.

Ont été retenus dans cette étude tous les cas de leucémies aiguës : leucémies aiguës lymphoïdes (CIM9 91.0), leucémies aiguës myéloïdes (CIM9 92.0), leucémies aiguës promyélocytaires (CIM9 93.0), leucémies aiguës indifférenciées (CIM9 95.0), dont la date diagnostique se situe entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2000, pour les personnes résidant en Limousin au moment du diagnostic. (CIM9 : 9^{ème} Classification Internationale des Maladies (46).

Ont été exclues toutes les leucémies chroniques lymphoïdes et myéloïdes, les leucémies aiguës à plasmocytes, les phases leucémiques des lymphomes de haut grade et les leucémies à tricholeucocytes.

1.2.2. Les sources de données.

La source de données principales provient des RUM (Résumés d'Unités Médicales) fournie par l'intermédiaire du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). C'est un fichier informatique créé au sein des hôpitaux lors de chaque nouvelle hospitalisation. Il résume un certain nombre de caractéristiques du patient et de son hospitalisation, notamment :

- Le nom
- Le prénom
- La date de naissance
- Le service d'hospitalisation
- La date d'entrée
- La date de sortie
- Le diagnostic principal (celui-ci est codé par la CIM9)
- Et d'autres éléments administratifs relatifs au codage du système informatique.

Au sein des hôpitaux de Limoges, Brive et Guéret, il existe une unité de prise en charge des hémopathies malignes. Les RUM de ces unités nous ont été fournis pour ceux de Limoges et de Brive, tandis qu'il n'a pas été possible d'avoir celui de Guéret en raison de problèmes techniques du système informatique.

Précisons bien que les RUM ne donnent pas directement le nombre de cas de leucémies aiguës mais uniquement le nombre d'hospitalisations. Une personne atteinte d'une leucémie aiguë est en général hospitalisée plusieurs fois et pendant plusieurs années de suite, parfois dans des hôpitaux différents, il faut donc recouper l'information pour ne garder que le nombre de nouveaux cas.

Les RUM sont fournis par le DIM (Département Information Médicale) et le Registre des Cancers du Limousin. Grâce à eux il a été possible de retrouver un grand nombre d'hospitalisations et donc de personnes pour lesquelles le diagnostic principal retenu était une leucémie. Notons cependant que les RUM ne sont pas exhaustifs à 100% car ceux-ci n'ont pas été conçus pour être une base de données épidémiologiques. La spécificité n'est pas non plus égale à 100%.

La deuxième source de données provient des laboratoires d'hématologie des hôpitaux de Brive, Limoges et Guéret. Celui du CHRU de Limoges tient à jour depuis 1993 une base de données recensant les myélogrammes pour lesquels un diagnostic de leucémie aiguë a été porté. Les laboratoires des hôpitaux de Brive et de Guéret archivent tous les myélogrammes effectués, ceux-ci ont été consultés avec l'aide des médecins biologistes. Un certain nombre d'hôpitaux extra-régionaux, le CHRU de Toulouse, de Bordeaux, l'hôpital Saint Louis et Necker à Paris, ont été interrogés pour savoir s'ils avaient pris en charge des cas de leucémies aiguës provenant du Limousin.

Notons que pour l'hôpital de Guéret, le laboratoire d'hématologie représente l'unique source d'informations. Cependant nous avons bénéficié d'une aide très active de la part des médecins du service d'hématologie pour constituer la base de données.

1.3. Validité des cas.

Pour tous les cas enregistrés par les différentes sources, le diagnostic a été vérifié sur les dossiers cliniques de chaque patient, soit sous forme informatique lorsque cela était possible, soit sur les dossiers archivés dans le cas contraire. Les médecins des différents services ont également apporté leur aide pour la confirmation ou l'infirmité d'un certain nombre de cas.

Certaines lames d'examens cytologiques ont été relues par les médecins biologistes afin de confirmer le diagnostic ou apporter une précision dans la classification de la leucémie aiguë.

1.4. Type d'information recueillie.

Pour chaque cas de leucémies aiguës nous avons enregistré une fiche standardisée nominative comportant plusieurs informations :

La première partie de cette information est administrative :

- Le nom.
- Le prénom.
- Le sexe.
- La date de naissance.
- L'adresse (n° de rue, rue ou lieu dit).
- La commune.
- Le code postal.
- La profession lorsque qu'elle était indiquée.
- La date de décès ou la date des dernières nouvelles.

La seconde partie est médicale :

- Le type de leucémie,
 - o La classification FAB (Franco-Américain-British) a été utilisée pour les leucémies aiguës myéloïdes.
 - o La classification FAB et la classification phénotypique ont été utilisées pour les leucémies aiguës lymphoïdes.
 - o La cytogénétique lorsqu'elle est indiquée.
- La date diagnostique.
- Les antécédents hématologiques : comme les syndromes myélodysplasiques, les syndromes myéloprolifératifs et les hémopathies malignes. Les tumeurs solides et les traitements par chimiothérapie ou par radiothérapie.
- la présence ou l'absence d'antécédents a permis de classer les leucémies aiguës en fonction de leur mode de survenu :

- leucémies aiguës secondaires.
- leucémies aiguës myéloïdes de novo.

Toutes ces données ont été initialement enregistrées sur des fiches standardisées puis intégrées dans un logiciel de traitement de bases de données.

1.5. Calcul des taux d'incidence.

Le taux d'incidence annuel brut d'une maladie pour un groupe d'individus et pour une période donnée est égal au rapport du nombre de nouveaux cas de cette maladie dans le groupe durant la période, divisé par le nombre de personnes-années accumulé dans le groupe durant cette période (8)-(23). Ces taux sont en général exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes par an.

Les taux d'incidence spécifiques sont l'ensemble des taux d'incidence calculés par classes d'âges et par sexe pour un groupe d'individus donné.

Les comparaisons des taux d'incidence annuels entre différentes régions ou pays ne sont possibles que si la structure par âge des populations étudiées est semblable. C'est pourquoi il est nécessaire d'utiliser la standardisation des taux.

Le taux standardisé direct permet d'éliminer les effets dus à la différence des structures d'âge. Celui-ci est le taux d'incidence que l'on observerait si l'on appliquait à chaque classe d'âge d'une population type les taux d'incidence de la population étudiée (23).

Posons L_x effectif de la classe d'âge x de la population type (avec g classes d'âge)

t_x taux d'incidence spécifique de la classe d'âge x de la population étudiée

T_s taux d'incidence standardisé direct

$$T_s = \frac{\sum_{x=1}^g L_x \cdot t_x}{\sum_{x=1}^g L_x}$$

Le tableau (1) page suivante reprend les données utilisées pour le calcul des taux d'incidence standardisés.

Tableau 1 Structure par âge des populations types

Age	Mondiale (1) Europe (1)		France (2)		
			Homme	Femme	total
<5	12	8	3388359	3227860	6616219
5-9	10	7			
10-14	9	7	1959694	1873426	3833120
15-19	9	7	2010204	1921897	3932101
20-24	8	7	1876612	1834936	3711548
25-29	8	7	2091373	2086403	4177776
30-34	6	7	2110021	2128908	4238929
35-39	6	7	2150411	2189076	4339487
40-44	6	7	2096099	2148598	4244697
45-49	6	7	2095742	2126074	4221816
50-54	5	7	1985266	1984086	3969352
55-59	4	6	1371578	1385938	2757516
60-64	4	5	1313366	1412859	2726225
65-69	3	4	1272868	1484985	2757853
70-74	2	3	1085926	1403212	2489138
75-79	1	2	876122	1290561	2166683
80-84	0.5	1	333659	581025	914684
>84	0.5	1	402199	1021425	1423624
Total	100	100	28419499	30101269	58520768

(1) données en pourcentage valables pour les 2 sexes

(2) données du recensement INSEE 1999 (35)

1.6. Diagramme âge période cohorte.

Ce type de diagramme (fig. 1 et 2) permet de visualiser simultanément les taux d'incidence bruts en fonction de l'âge des personnes et de l'année du diagnostic. Il permet également de suivre l'évolution des taux d'incidence d'une cohorte (groupe de personnes d'une même classe d'âge) en fonction du temps.

Les classes d'âges sont en abscisse (x), les années en ordonnée (y) et les taux d'incidence en hauteur (z). Il y a deux types de représentation : les blocs diagrammes qui sont une modélisation en trois dimensions des trois variables x,y,z, et les cartes d'iso incidence qui sont une projection du modèle précédent sur un plan et qui permettent une lecture plus précise.

L'étude est réalisée sur 8 ans, avec 18 classes d'âges, ce qui fait $18 \times 8 = 144$ valeurs pour les z. En fait les blocs diagrammes réalisés contiennent un nombre de valeurs de z beaucoup plus important qui ont été calculées par interpolation.

Figure 1 Exemple de bloc diagramme.

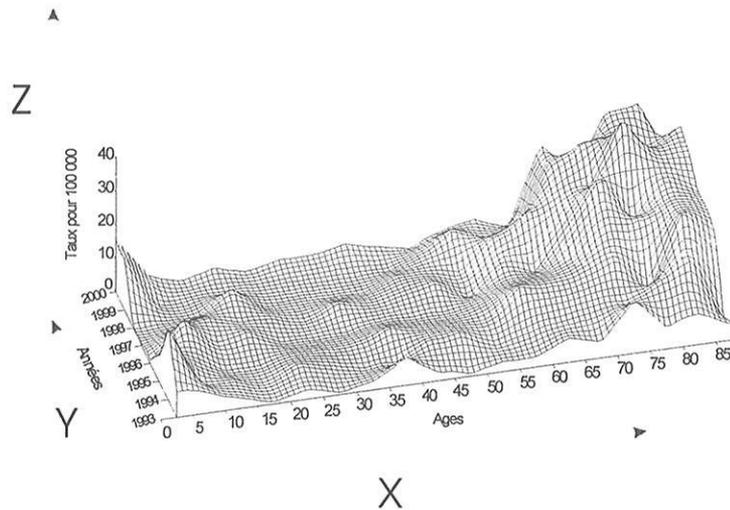
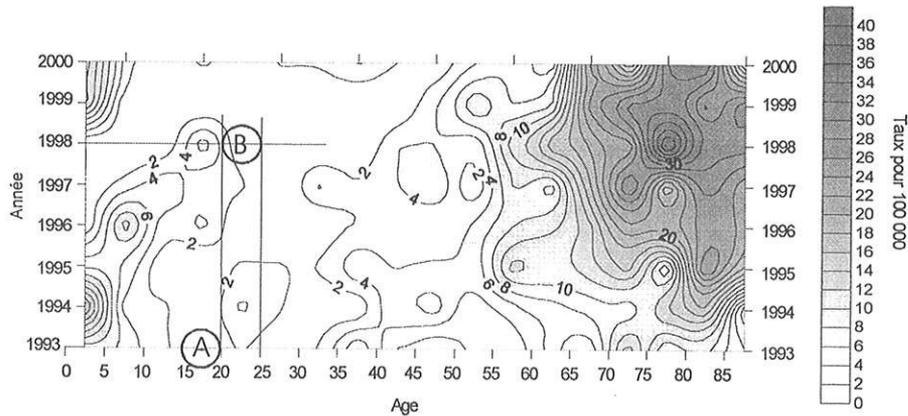


Figure 2 Exemple de carte d'iso incidence.



Sur les deux exemples précédents il est aisé de suivre l'évolution des taux d'incidence de chaque classe d'âge en fonction des années. La carte d'iso incidence permet de suivre l'évolution d'une cohorte d'âge. Un groupe d'individus se trouvant en A, c'est à dire ayant entre 15 et 20 ans en 1993, aura entre 20 et 25 ans 5 ans plus tard en 1998 et se trouvera en B. Ce groupe d'individus aura effectué le trajet de A à B matérialisé par les pointillés. Ce type de graphique permet donc de suivre l'évolution d'une classe d'âge au cours du temps.

1.7. Comparaisons et test statistique.

Si la comparaison visuelle des courbes d'incidence en fonction de l'âge permet de détecter les différences les plus importantes, elle ne permet pas de les quantifier ni de savoir si elles sont statistiquement significatives. Pour ce faire nous allons utiliser un test statistique, le test de Mantel-Haenszel (23). La méthode de ce test consiste à cumuler les différences qui existent dans chaque classe d'âge ou plus exactement la différence entre le nombre de cas d'une des deux populations et le nombre de cas attendu sous l'hypothèse d'égalité des taux. Pour effectuer ce test, il faut connaître, pour les deux populations, le nombre de personnes années et le nombre de cas dans chaque classe d'âge.

Posons pour la classe d'âge i

n_{1i} et n_{2i} nombre de personnes années dans chaque classe d'âge i des populations 1 et 2

k_{1i} et k_{2i} nombre de cas observés dans chaque classe d'âge i

$$N_i = n_{1i} + n_{2i}$$

$$K_i = k_{1i} + k_{2i}$$

$$E_{2i} = K_i \frac{n_{2i}}{N_i}$$

ou E_{2i} est égal au nombre des cas attendu dans la classe d'âge i de la population 2 sous l'hypothèse d'égalité des taux

on a alors :

$$T = \sum_{i=1}^g (k_{2i} - E_{2i}) \quad (\text{pour } g \text{ classes d'âge})$$

$$\text{Var}(T) = \sum_{i=1}^g K_i \frac{n_{2i} * n_{1i}}{N_i^2}$$

$Z = \frac{T}{\sqrt{\text{Var}(T)}}$ Z suit approximativement une loi normale centrée réduite, ainsi obtenir $|Z| > 1.96$ conduira à rejeter l'hypothèse nulle d'égalité des taux au niveau $\alpha = 0.05$ (test bilatéral)

2. METHODOLOGIE DE L'ETUDE GEOGRAPHIQUE.

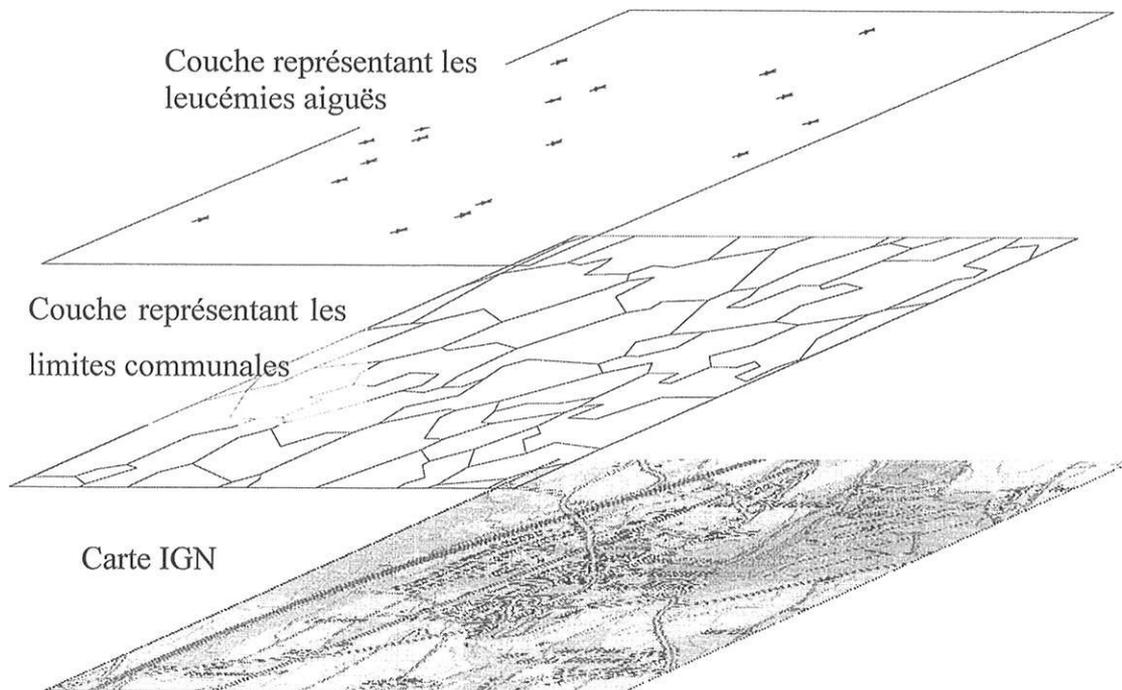
La commune a été choisie comme l'unité statistique géographique et tous les calculs sont effectués sur cette base. Néanmoins, un grand nombre de résultats sont donnés à l'échelon cantonal pour permettre une meilleure visualisation des phénomènes étudiés.

2.1. Base de données et système d'information géographique.

Un Système d'Information Géographique (SIG) est un « système de gestion de base de données pour la saisie, le stockage, l'extraction, l'interrogation, l'analyse et l'affichage de données localisées » (48). C'est un outil informatique qui associe une base de données à une représentation cartographique permettant de représenter et de modéliser un terrain d'étude.

Le terrain d'étude est représenté par une superposition de différentes couches graphiques (fig. 3), chaque couche étant associée à une base de données numérique ou nominative. Il est possible d'effectuer des requêtes entre les différentes couches, que ce soit entre les objets graphiques et/ou leurs bases de données

Figure 3 Représentation des différentes couches graphiques utilisées pour la modélisation géographique



Dans le cas de cette étude, le système d'information géographique permet de préciser la répartition des différents cas de leucémies aiguës et d'en donner une représentation cartographique. En travaillant par requêtes entre les différentes couches, il est possible d'identifier des facteurs de risques qui ont également une représentation et une variation géographique.

Pour ce faire, il a été nécessaire de réaliser cinq principales couches géographiques.

La première couche est constituée par le fond de carte du Limousin dans son ensemble. Cette couche a été obtenue par numérisation des cartes IGN du bâti foncier au 1/100000^{ème} de la Creuse, de la Corrèze et de la Haute Vienne, et à partir de cartes au 1/25000^{ème} pour les zones nécessitant une précision plus importante, notamment pour les villes de plus de 10 000 habitants. Ce fond de cartes a été géo-référencé, c'est à dire qu'en chaque point de la carte il existe une coordonnée (longitude, latitude) correspondant aux coordonnées réelles du terrain. Cela permet de superposer les différentes couches de manière exacte (la projection utilisée est en Lambert II étendue). Toutes les autres couches sont géo-référencées de la même manière avec la même projection.

La deuxième couche représente les limites communales de l'ensemble du Limousin, soit un peu plus de 700 communes. Celles-ci sont identifiées par leur nom et leur numéro

INSEE. La base de donnée associée à cette couche contient pour chaque commune le nombre de personnes-années calculé pour chaque classe d'âge quinquennale durant la période d'étude. Ces données proviennent du recensement INSEE de la population de 1990 et 1999. Il est ainsi possible de calculer les SIR (Standardised Incidence Ratio) pour chaque commune.

La troisième couche représente les cantons du Limousin. La base de données associée est la même que celle des communes, la valeur de chaque canton est égale à la sommation des valeurs des communes constituant le canton.

La quatrième couche représente la localisation des cas de leucémies aiguës. Chaque cas est représenté par un point qui correspond au lieu d'habitation de la personne au moment du diagnostic. Cette couche est associée à la base de données contenant les caractéristiques de chaque cas de leucémies aiguës (type de leucémies, âge, sexe, antécédent...)

Pour évaluer les facteurs de risques liés à la radioactivité naturelle provenant du sous-sol, il a été nécessaire d'utiliser une cinquième couche représentant la structure géologique du Limousin obtenue à partir de la carte géologique du Limousin.

Des requêtes ou des sélections sont possibles entre les différentes couches ou les bases de données. Par exemple il est possible de connaître le nombre de cas d'un type précis de leucémie présent sur un sol géologique particulier ou bien de connaître la situation et la distance de cas par rapport à un point de pollution potentiel. Il est également possible de faire ressortir les relations d'ordre spatial existant entre les différents cas de leucémies aiguës qui permettent de calculer, à partir d'un autre logiciel, un indice d'auto corrélation ou d'effectuer un lissage des taux d'incidence en fonction des taux d'incidence des unités géographiques voisines.

Le logiciel utilisé pour le système d'information géographique est MAP INFO.

2.2. Calcul des taux standardisés indirects.

Le taux standardisé indirect ou SIR (Standardised Incidence Ratio) est l'équivalent du SMR (Standardised Mortality Ratio). La méthode consiste à comparer le nombre de cas observés dans une région donnée au nombre de cas auquel on pourrait s'attendre si la population de cette région était soumise à une force d'incidence donnée, dite taux d'incidence de référence (23)-(43).

Considérons un ensemble de N régions notées de $i=1$ à N ainsi que M classes d'âges notées de $j=1$ à M

Nous avons

$$\left| \begin{array}{l} n_{ij} = \text{le nombre de personnes années de la classe d'âge } j \text{ dans la région } i \\ O_{ij} = \text{le nombre de cas observés de la classe d'âge } j \text{ dans le région } i \\ t_j = \text{le taux d'incidence de référence de la classe d'âge } j \end{array} \right.$$

2.2.1. Calcul des SIR.

$$SIR_i = \frac{\sum_{j=1}^M O_{ij}}{\sum_{j=1}^M n_{ij} \cdot t_j} = \frac{O_i}{E_i}$$

Ou O_i est égal au nombre de cas observés et E_i est le nombre de cas attendus dans la région i (E vient de l'anglais pour Expected). Ainsi un SIR égal 2 signifie que l'on a observé dans la région de la population étudiée 2 fois plus de cas que si l'incidence avait été la même que celle de la population de référence.

2.2.2. La variance des SIR.

$$\text{var}(SIR_i) = \frac{O_i}{(E_i)^2}$$

On peut admettre que les O_i suivent une loi de Poisson si le nombre d'individus à risque n_{ij} est suffisamment élevé et que la probabilité d'être atteint d'une leucémie est faible. Ce qui est le cas ici.

2.2.3. L'établissement des taux de référence.

La population de référence sert à l'établissement des taux d'incidence de référence (t_j). Le choix le plus évident et le plus simple est de prendre les taux d'incidence spécifiques (c'est à dire par classe d'âge) de la France entière (29). Plus exactement les taux extrapolés à partir des 7 registres des cancers départementaux existants. La France ne possède toujours pas de registre national couvrant l'ensemble du territoire. Cependant ce choix nécessite qu'il existe un facteur de proportionnalité constant quel que soit l'âge entre les taux d'incidence des différentes régions étudiées et les taux d'incidence de référence.

L'autre choix possible est de prendre comme référence les taux spécifiques de l'ensemble des N régions étudiées, c'est à dire ceux du Limousin, estimés à partir de l'étude. L'hypothèse de proportionnalité des taux est assurée par construction..

Cette étude utilise les deux taux de référence en indiquant chaque fois la référence prise.

2.3. Mesure de l'auto corrélation spatiale.

2.3.1. Définition.

La représentation les taux d'incidence en fonction de limites administratives communales ou cantonales se justifie par le fait que les données du recensement ont été fournies en fonction de ces même limites. Les taux d'incidence n'ont à-priori aucune raison de varier selon ces frontières administratives. De même, les facteurs de risques connus ou inconnus des leucémies aiguës peuvent varier de manière continue sans être limités par ce découpage administratif. On peut donc supposer que le taux d'incidence d'une commune est dépendant de celui des communes adjacentes. L'auto corrélation se propose de mesurer d'une manière numérique cette dépendance.

Les variations spatiales des taux d'incidence sont de deux natures : à petite échelle, la variation des taux d'incidence peut se faire de manière régulière sur de grandes distances, sous forme de gradient. Tandis qu'à grande échelle, les taux d'incidence peuvent présenter des variations sur de petites distances et présenter une dépendance spatiale locale. Cette dernière définit l'auto corrélation spatiale (43).

Dans le cas présent la mesure de l'auto corrélation spatiale permet de dire si en moyenne, les taux d'incidence calculés pour chaque unité spatiale sont plus semblables entre eux si ces unités sont voisines ou éloignées ou s'il n'existe aucune relation entre les variations des taux et l'agencement des unités entre elles.

2.3.2. Notion de voisinage.

Sont considérées comme voisines ou contiguës les unités spatiales qui ont une frontière commune. Cette définition est la plus couramment utilisée, mais d'autres définitions sont possibles. D'un point de vue mathématique, cette notion de contiguïté peut être écrite sous forme matricielle (43).

On définit une matrice carré d'ordre N, ou N = nombre total d'unités spatiales notées de n=1,...N, dont les éléments :

$W_{ij} = 1$ si les unités i et j ont une frontière commune

$W_{ij} = 0$ dans le cas contraire

$W_{ii} = 0$ pour les éléments diagonaux (une unité ne peut être contiguë d'elle même).

2.3.3. Mesure de l'auto corrélation.

Il existe deux mesures d'auto corrélation spatiale. La première est le coefficient de Moran et le second le coefficient de Geary (11)-(10)-(49). Pour le présent travail, c'est le coefficient de Geary qui est utilisé où X représente la variable testée (SIR). Celui-ci est défini comme étant le rapport de la variance des écarts des valeurs de X_i entre les unités spatiales contiguës et la variance de X. C'est donc le rapport de la variance locale sur la variance générale.

Coefficient de Geary :

$$G = \frac{(N-1) \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M W_{ij} (X_i - X_j)^2}{2 \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M W_{ij} (X_i - X)^2}$$

ou $X = \sum_i X_i / N$ et W_{ij} les éléments de la matrice de voisinage

Si $G = 1$, la variance entre unités spatiales contiguës et la variance de l'ensemble des unités spatiales est la même, il n'y a pas d'auto corrélation, donc le voisinage ne joue aucun rôle.

Si $G > 1$, la variance entre lieux contigus est plus importante que la variance de l'ensemble des unités spatiales : les unités ont tendance à se ressembler d'autant plus qu'elles sont éloignées, l'auto corrélation est dite négative.

Si $G < 1$, la variance entre lieux contigus est moins importante que la variance de l'ensemble des unités spatiales : les unités ont tendance à se ressembler d'autant plus qu'elles sont contiguës, l'auto corrélation est dite positive.

Il faut également préciser l'hypothèse nulle d'absence d'auto corrélation spatiale (43).

Classiquement on a deux hypothèses nulles :

Hypothèse N de normalité : la variable X a une distribution multinormale et les X_i sont indépendants.

Hypothèse R de randomisation : la variable X n'a pas de distribution particulière et les X_i sont indépendants.

Les calculs ont été effectués par le logiciel ADE4 (11) et la matrice de contiguïté a été créée avec le même logiciel à partir de la cartographie des cantons du Limousin. Un programme a été écrit spécialement par nos soins pour transférer les données cartographiques du SIG, utilisées sous MAP INFO, vers le logiciel ADE4.

2.4. Représentation cartographique

2.4.1. Réalisation des cartes.

Les cartes des taux d'incidence des leucémies aiguës du Limousin sont représentées à l'échelle cantonale. Il existe deux types de cartes, celles réalisées avec les SIR observés et celles réalisées avec une méthode de lissage.

Les valeurs des SIR de chaque type de leucémie et de chaque sexe ont été classées et représentées par différentes nuances de rouge allant du blanc pour les SIR faibles au rouge vif pour les SIR élevés. Nous avons fait en sorte que le nombre de classes et leur étendue soient les mêmes pour les différentes cartes. Cependant pour un certain nombre de cartes cela n'a pas été possible. En effet, certaines représentent une large étendue de valeurs tandis que d'autres ont un éventail beaucoup plus restreint, notamment les cartes représentant des SIR

lissés. Chaque carte est donc accompagnée d'une légende, qui peut être légèrement différente d'une carte à l'autre. Pour les cartes représentant la répartition des LAL et des LAM, les SIR ont été calculés à partir des taux de référence français (taux de référence externe). Pour les LAM de novo et les LA secondaires, les SIR ont été calculés à partir des taux moyens du Limousin (taux de référence interne), car ces données n'existent pas pour la France.

La représentation cartographique des taux d'incidence observés (SIR) est difficilement interprétable telle quel. En effet, le Limousin est découpé en unités géographiques, communales ou cantonales, qui n'ont pas toutes le même poids démographique. De ce fait nous comparons des unités géographiques qui ont des taux d'incidence de variabilités différentes. La variabilité des taux d'incidence, comme nous l'avons vu précédemment, est inversement proportionnelle au nombre de personnes sur lequel il a été calculé, c'est à dire que plus le nombre d'habitants par unité géographique est faible, plus les taux calculés ont une variabilité importante. Nous risquons d'observer dans les unités géographiques faiblement peuplées des SIR anormalement élevés ou anormalement bas du simple fait des variations aléatoires des taux d'incidences. Il est donc nécessaire d'utiliser une méthode de lissage.

2.4.2. Lissage par méthode Bayésienne.

Cette méthode de lissage permet de diminuer une partie de la variabilité décrite au paragraphe précédent.

On suppose que le nombre de cas observés de leucémies aiguës O_i , pour chaque commune i , suit une distribution de Poisson (43). Donc les O_i ont une variabilité d'origine aléatoire qui peut être appréciée par la variance suivant une loi de Poisson. Cependant la variabilité observée des O_i peut être plus grande que la variabilité expliquée par une loi de Poisson, cette variation supplémentaire est appelée variation extra-poissonienne. Celle ci peut être le reflet d'une exposition à un facteur de risque particulier.

L'idée est de lisser les taux d'incidence de chaque commune tout en faisant ressortir les différences dues aux variations extra-poissoniennes.

Les méthodes mathématiques de ces procédures de lissage ne seront pas abordées ici car elles dépassent très largement le cadre de cette étude. Notons que ces procédures ont été réalisées avec le logiciel WinBugs (56), logiciel d'inférence statistique utilisant des méthodes de Monté-Carlo permettant de simuler un certain nombre de lois statistiques. Nous avons utilisé deux types de distribution statistique, la loi de Poisson pour la distribution des O_i au sein de

chaque canton et la distribution Conditionnelle Auto Régressive pour la distribution des SIR de chaque canton au sein du Limousin (43)-(52). En combinant l'information que l'on a à partir des valeurs des O_i et des E_i (E_i : nombre de cas attendus de leucémie) ainsi que leurs distributions supposées, il a été possible d'obtenir des SIR lissés avec une variabilité beaucoup moins importante.

Le résultat global de ce lissage est multiple :

Plus le nombre de cas attendus pour un canton donné est faible, c'est à dire que le SIR calculé a une variabilité importante, plus le lissage est important. Inversement si le nombre de cas attendus est élevé, les SIR sont peu modifiés.

Si l'auto corrélation est nulle ou faible, le lissage des SIR se fait vers le risque moyen de l'ensemble des cantons, c'est à dire vers le risque global du Limousin. En revanche si l'auto corrélation est positive, c'est à dire lorsqu'il existe une dépendance locale des taux, le lissage se fait vers une moyenne locale calculée à partir de la valeur des SIR des cantons voisins. Le poids des SIR de chaque canton pour calculer les moyennes locales est proportionnel à la valeur des SIR et à leur variance, un SIR élevé avec une variance importante a moins de poids qu'un SIR moins élevé mais avec une variance plus faible. Le poids est également proportionnel au nombre de voisins que peut avoir chaque canton. Un canton ayant peu de voisins influence peu de cantons au cours de la procédure alors qu'un canton ayant un grand nombre de voisins aura une influence plus grande. Donc pour palier à ce défaut le poids de chaque canton dans la procédure est inversement proportionnel au nombre de voisins qu'il possède.

Cette méthode empêche que les valeurs extrêmes des SIR (ayant une variance importante) n'apparaissent sur la carte. Elle entraîne également l'ensemble des valeurs des SIR vers une moyenne globale ou locale et la variance des SIR lissés est plus faible que la variance des SIR observés ce qui permet une meilleure comparaison des SIR entre eux.

Tableau 2 Exemple de lissage des SIR pour la leucémie aiguë myéloïde chez les hommes (1993-2000)

Canton	O _i	E _i	SIR	IC 95%		SIR lissés	IC 95%(SIR lissés)	
SAINT JUNIEN	7	1.29	5.43	2.18	11.19	2.99	1.21	5.80
LIMOGES ISLE	2	0.74	2.69	0.32	9.72	1.64	0.49	3.86
LIMOGES	21	12.70	1.65	1.02	2.53	1.34	0.83	1.90
LIMOGES COUZEIX	1	0.66	1.52	0.05	8.49	1.36	0.38	3.19
LIMOGES LE PALAIS	2	0.53	3.75	0.45	13.53	1.76	0.62	4.40
GUERET	6	1.39	4.32	1.58	9.40	2.44	0.97	4.75
USSEL	0	1.08	0.00	0.00	2.77	0.26	0.05	0.72
TULLE	3	1.67	1.80	0.37	5.26	1.14	0.34	2.57
BRIVE	8	5.22	1.53	0.66	3.02	1.05	0.49	1.81
BRIVE SUD EST	0	0.18	0.00	0.00	16.68	0.81	0.23	1.90
AIXE/VIENNE	6	1.70	3.52	1.29	7.66	1.64	0.84	2.90
AHUN	2	0.57	3.49	0.42	12.59	1.33	0.57	2.69
ARGENTAT	3	0.83	3.60	0.74	10.53	0.93	0.33	2.04
AMBAZAC	2	1.43	1.40	0.17	5.05	1.24	0.65	2.14
AUBUSSON	2	0.82	2.44	0.29	8.81	1.02	0.33	2.45
AYEN	3	1.00	2.99	0.62	8.75	1.41	0.51	3.14
BELLAC	2	0.94	2.12	0.25	7.65	0.99	0.31	2.22
AUZANCES	0	0.53	0.00	0.00	5.69	0.61	0.11	1.68

O_i : nombre de cas de leucémies aiguës myéloïdes observés par canton

E_i : nombre de cas attendus par canton, en prenant comme référence les taux d'incidence de la France.

SIR = O_i/E_i

IC 95% : intervalle de confiance à 95 % des SIR calculé par la méthode exacte

On constate dans le tableau 2 que les SIR observés ont des SIR lissés nettement abaissés. Par exemple, pour le canton de Saint Junien, le SIR est pratiquement divisé par deux et l'intervalle de confiance est lui aussi nettement diminué. Pour les cantons ayant un SIR observé égal à 0, le SIR lissé est supérieur, mais l'intervalle de confiance a diminué et cette diminution peut être très importante comme dans le cas du canton de Brive sud est.

3. ETUDE ECOLOGIQUE.

L'étude écologique ou l'étude de corrélation de groupes cherche à mettre en relation le risque relatif d'une maladie avec les différents niveaux d'exposition à un facteur de risque supposé (23). Dans ce type d'étude, on s'intéresse à l'exposition moyenne de groupes d'individus mais pas à l'exposition individuelle.

Pour mettre en évidence un éventuel facteur de risque, il faut constituer des groupes d'individus pour lesquels l'exposition au facteur de risque étudié est la plus homogène possible à l'intérieur des groupes et la plus différente possible entre chaque groupe constitué.

La première méthode consiste à classer les roches et à réaliser des groupes d'individus en fonction de la nature géologique du sous-sol sur lequel ils habitent. Cinq grandes structures géologiques ont été identifiées et classées, par ordre décroissant, en fonction de l'émission potentielle de radon (18).

- Leucogranites.
- Granites à biotite.
- Migmatites.
- Métamorphiques et diorites.
- Sédimentaires.

Ces différentes structures géologiques ont été cartographiées, d'après les cartes géologiques du Limousin, et intégrées au sein du système d'information géographique sous la forme d'une nouvelle couche.

En associant cette dernière couche à la couche du SIG représentant les leucémies aiguës, il est possible de connaître le nombre exact de leucémies aiguës présentes sur un type de sol géologique particulier en faisant la distinction entre les sexes et les types de leucémies.

Pour connaître le nombre de cas attendus, il faut associer la couche du SIG représentant les communes, associée aux données des recensements, avec la couche des structures géologiques. Ce nombre de cas attendus est obtenu par la sommation des valeurs de chaque commune présente sur un sol géologique particulier.

Cependant un certain nombre de communes sont à cheval sur deux ou plusieurs types géologiques.. Dans ce cas la détermination du nombre de cas attendus se fait au prorata de la surface incluse dans chaque type géologique. Certes une erreur est commise dans la détermination de ces cas attendus, soit par excès soit par défaut, car la densité de population n'est pas uniforme au sein des communes. Cependant ces erreurs tendent vers 0 lorsque la surface des communes est petite par rapport à la surface des structures géologiques et que le nombre de communes est grand pour chaque structure géologique, ce qui est le cas ici. Cette procédure, rendue uniquement possible par l'utilisation d'un système d'information géographique permet de s'affranchir des limites communales pour le calcul des cas attendus comme pour le calcul des cas observés.

Ayant déterminé le nombre de cas observés et le nombre de cas attendus pour chaque type géologique, il est possible d'en déduire le taux d'incidence qui est représenté par le SIR. Cependant cette procédure a un inconvénient car le classement des structures géologiques est d'ordre qualitatif et non quantitatif ce qui empêche donc de mesurer une éventuelle corrélation et d'appliquer un modèle de régression.

Une deuxième approche complémentaire a été possible grâce à la collaboration avec l'IPSN (Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire) qui a réalisé plusieurs campagnes nationales de mesure de l'exposition domestique au radon au sein des habitations privées (9). Le Limousin a bénéficié d'un grand nombre de mesures puisque 512 mesures ont été réalisées ce qui permet d'attribuer une valeur à 364 communes. L'IPSN nous a fourni l'ensemble des mesures réalisées en Limousin. Ces mesures, exprimées en Becquerel par mètre cube (Bq.m^{-3}), correspondent à l'activité volumique du radon au sein des habitations.

Sur les 747 communes que compte le Limousin, 364 ont bénéficié d'au moins une mesure donc certaines communes n'ont qu'une seule mesure ce qui pose le problème de la validité des résultats pour ces communes compte tenu de certains facteurs (type d'habitation, type de pièce ou à été effectuée la mesure) qui influence les résultats.

Pour diminuer la variabilité des mesures de radon par commune, on détermine la moyenne arithmétique de ces mesures pour chaque structure géologique précédemment définie ce qui fait à peu près une centaine de mesures pour chaque type géologique.

Les valeurs des mesures de radon ont été intégrées au SIG au sein de la couche représentant les communes. En associant cette dernière couche à la couche représentant les structures géologiques, nous pouvons déterminer la moyenne des valeurs de radon pour chaque type géologique. Lorsque les communes sont à cheval sur deux ou plusieurs structures géologiques la valeur du radon est pondérée en fonction de la surface incluse dans les différentes roches. Ceci permet de prendre en compte l'incertitude du lieu de mesure puisqu'il n'a pas été possible de connaître le lieu exact de la mesure.

Cette méthode met en évidence une éventuelle corrélation entre l'activité volumique du radon mesuré et les différentes structures géologiques Le résultat est présenté sur un graphique avec les structures géologiques en abscisse et les valeurs moyennes de radon en ordonnée.

Cette procédure permet également d'obtenir une valeur quantitative de l'exposition au radon pour chaque structure géologique et donc de représenter les SIR selon l'exposition moyenne au radon. Chaque type de leucémie et chaque couche géologique sont ainsi représentés par un

graphique où chaque groupe d'individus est représenté par un point, dans un système d'axe où les SIR sont en ordonnée et les différentes valeur d'exposition au radon en abscisse.

Les modèles de régression utilisés pour l'exposition aux faibles doses de radiation sont classiquement des modèles linéaires et pour les doses plus élevées des modèles d'ordre exponentiel. Nous n'utiliserons que le modèle linéaire même si d'autres modèles peuvent être envisagés telle que la régression de Poisson.

Pour chaque graphique une droite de régression calculée par la méthode des moindres carrés est représentée, ainsi que l'équation de la droite. Le coefficient de détermination R^2 est également donné. (plus R^2 est proche de 1, plus les deux variables sont corrélées, inversement plus R^2 est proche de 0, moins les variables sont corrélées)

La valeur de la pente de la droite de régression est testée, pour savoir si elle est significativement différente de 0. Le test est effectué avec la valeur de pente au seuil $\alpha = 5\%$, suivant la loi de Fisher.

III : Résultats.

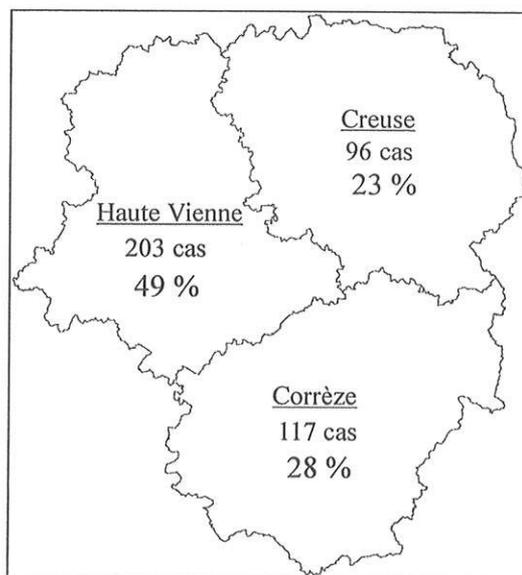
1. RESULTATS GLOBAUX.

Cette étude a recensé un total de 416 cas de leucémies aiguës en Limousin du 1^{er} janvier 1993 au 31 décembre 2000.

1.1. Résultats globaux.

Ces 416 cas se répartissent comme suit au sein des trois départements du Limousin.

Figure 1 Répartition des cas de leucémies selon les départements.



1.2. Répartition des données en fonction des différentes sources.

1.2.1. PMSI et Registre des cancers du Limousin.

Le Programme de Médicalisation des Systèmes (PMSI) et le Registre des cancers du Limousin ont permis de recenser un total de 305 cas, par l'intermédiaire des Résumés d'Unité Médicale(RUM) pour les années 1993 à 2000 et des fichiers du Registre du Cancer pour les années 1998 à 2000. Les RUM ont permis de recueillir 73 % des cas.

3 cas ont été recensés à Toulouse, 1 à Bordeaux tandis que les hôpitaux de Necker et de Saint Louis à Paris n'ont signalé aucun cas.

Par ailleurs, 33 cas (non comptabilisés dans les 305 cas) ont été codés dans les RUM comme étant des leucémies aiguës. Après vérification il s'est avéré que ces cas étaient des erreurs de codage, ce qui fait un taux d'erreur de 9 %.

1.2.2. Les laboratoires d'hématologies.

Les laboratoires d'hématologie des trois centres hospitaliers du Limousin (Limoges, Brive et Guéret) ont permis de recenser, entre 1993 et 2000, 111 cas supplémentaires.

Cette source de donnée a permis de recueillir 27 % des cas

1.3. Répartition par sexe.

Les hommes représentent 54% des cas de leucémies aiguës en Limousin, le sex ratio général est de 1,17 (225 hommes pour 191 femmes).

Haute-Vienne : sex ratio : 1,05 (104 hommes pour 99 femmes)

Corrèze : sex ratio : 1,29 (66 hommes pour 51 femmes)

Creuse : sex ratio : 1,34 (55 hommes pour 41 femmes)

La prédominance masculine se retrouve dans les trois départements, cependant elle est beaucoup moins marquée pour la Haute-Vienne.

2. REPARTITION SELON LE TYPE DE LEUCEMIES AIGUES.

Tableau 1 Nombre de cas de leucémies aiguës par type et par département.

	LAL	LAM	LA autre	LA np
Haute-Vienne	40	156	6	1
Corrèze	15	90	1	11
Creuse	9	86		1
Limousin	64	332	7	13

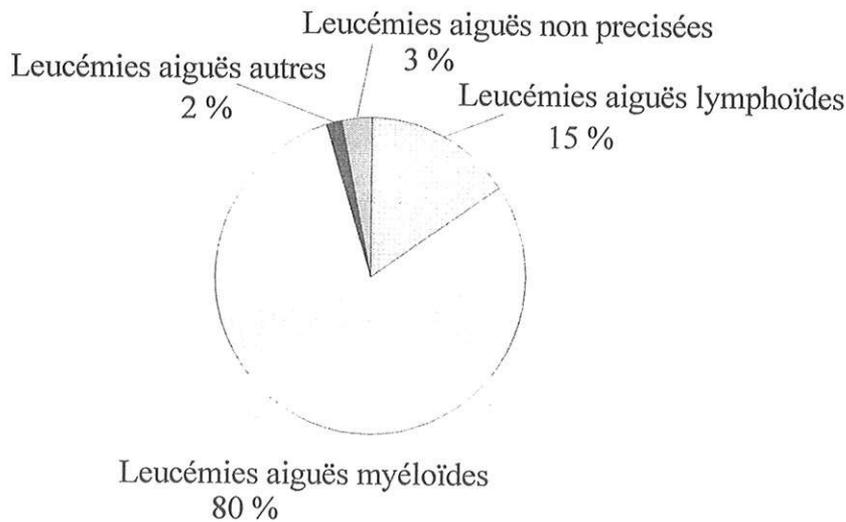
LA autre : leucémie aiguë indifférenciée, bi phénotypique et autres

LA np : leucémie aiguë non précisée

LAL : leucémie aiguë lymphoïde

LAM : leucémie aiguë myéloïde

Figure 2 Diagramme de la répartition des leucémies aiguës en Limousin.



2.1. Les leucémies aiguës lymphoïdes.

Nous étudierons ici seulement le nombre de cas des différents types de leucémies aiguës lymphoïdes et leur répartition en terme de pourcentage et non leurs taux d'incidence. Ceux ci auraient été en effet entachés d'une variabilité trop importante, vu le faible nombre de cas par type, pour que leur interprétation reste valable.

2.1.1. Répartition en fonction de la classification FAB.

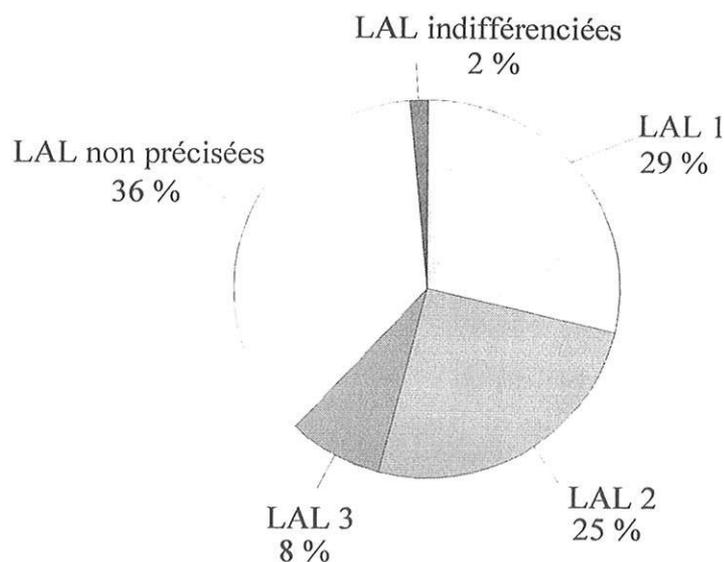
64 cas de leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) ont été recensés dans le Limousin entre 1993 et 2000 soit 8 nouveaux cas par an, se répartissant comme suit en fonction de la classification FAB (Franco American British).

Tableau 2 Répartition du nombre de cas de LAL en fonction de la classification FAB.

	Haute-Vienne	Corrèze	Creuse	Limousin
LAL 1	14	2	3	19
LAL 2	10	4	2	16
LAL 3	2	1	2	5
LAL np	13	8	2	23
LAL i	1	0	0	1
total	40	15	9	64

LAL np : leucémie aiguë lymphoïde non précisée
LAL i : leucémie aiguë lymphoïde indifférencié

*Figure 3 Diagramme de la répartition des cas de LAL en fonction de la classification FAB
Limousin (1993-2000).*

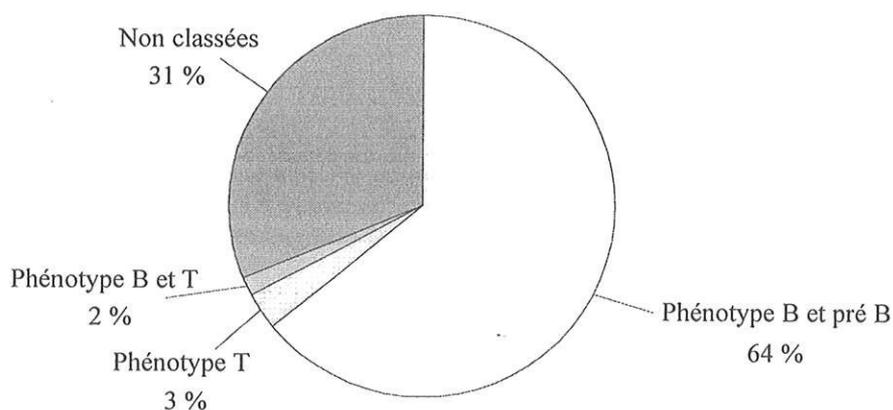


2.1.2. Répartition en fonction du phénotype

Tableau 3 Répartition du nombre de cas de LAL en fonction du phénotype.

Phénotype	Haute Vienne	Corrèze	Creuse	Limousin
B et pré B	27	9	5	41
T	1	0	1	2
B et T	1	0	0	1
Non précisé	11	6	3	20
Total	40	15	9	64

Figure 4 Diagramme de la répartition du nombre de cas de LAL suivant le phénotype (Limousin 1993-2000).



Quelle que soit la classification utilisée, FAB ou phénotypique, la proportion des LAL non classées est importante, respectivement de 36,5 % et de 31 %.

2.1.3. Répartition par type et par classe d'âge.

Tableau 4 Répartition du nombre de cas de LAL par type et par classe d'âge (Limousin 1993-2000).

âge	LAL1	LAL2	LAL3	LALi	LALnp	total
0-19	14	4	0	0	6	24
20-59	2	7	2	1	6	18
Plus de 60	2	4	3	0	13	22
total	18	15	5	1	25	64

La grande majorité des LAL1 survient chez les moins de 20 ans, alors que les LAL2 surviennent principalement après 35 ans. Les LAL 3 sont peu fréquentes et n'ont pas de répartition particulière.

Notons également que chez l'adulte de plus de 20 ans, une LAL sur deux est non précisée alors qu'elle est de un sur quatre chez les moins de 20 ans.

2.2. Les leucémies aiguës myéloïdes.

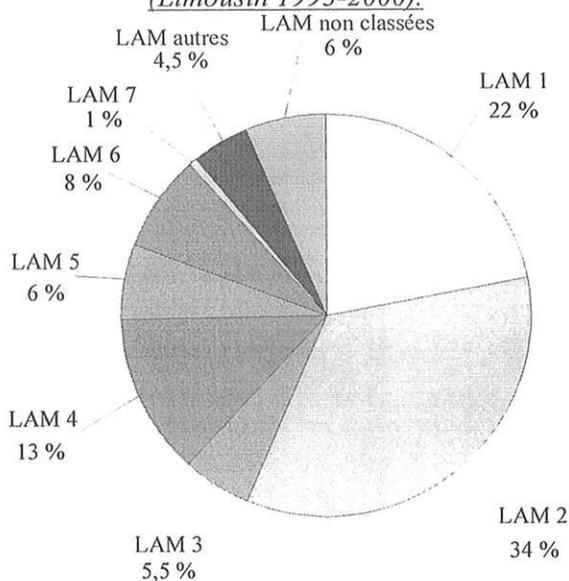
332 cas de LAM ont été recensés en Limousin entre 1993 et 2000 soit 41 nouveaux cas par an.

Tableau 5 Nombre de cas de LAM selon la classification FAB en fonction des 3 départements du Limousin.

	Haute-Vienne	Corrèze	Creuse	Limousin
LAM 1	34	20	19	73
LAM 2	52	35	27	114
LAM 3	8	3	7	18
LAM 4	20	14	9	43
LAM 5	11	5	4	20
LAM 6	12	5	9	26
LAM 7	1	1	0	2
LAM autre	10	3	2	15
LAM np	8	4	9	21
total	156	90	86	332

LAM np: LAM non précisée

Figure 5 Diagramme de la répartition du nombre de cas de LAM selon la classification FAB (Limousin 1993-2000).



Les LAM 2 représentent la majorité des cas de leucémies aiguës myéloïdes, suivies des LAM 1 et des LAM 4.

Comme pour les LAL, le nombre de cas de LAM étant trop faible, nous n'étudierons pas les taux d'incidence par classe d'âge et par type. Néanmoins, le tableau 6 donne une idée de leur répartition.

Tableau 6 Répartition du nombre de cas de LAM par âge selon la classification FAB.

age	LAM 1	LAM 2	LAM 3	LAM 4	LAM 5	LAM 6	LAM 7	LAM autre	LAM np
0-19	2	5	2	2	2	2	1	1	0
20-59	18	18	9	8	6	4	1	3	0
Plus de 60	53	91	7	33	12	20	0	11	21
total	73	114	18	43	20	26	2	15	21

Les LAM 2 représentent la majorité des cas de LAM que ce soit pour les moins de 20 ans ou les plus de 20 ans. Les LAM apparaissent comme une pathologie de l'adulte dont le nombre de cas augmente en fonction de l'âge, sauf pour les LAM 7 qui constituent une pathologie rare.

2.3. Les leucémies aiguës chez les enfants.

Les 42 cas de leucémies aiguës recensés chez les moins de 20 ans, soit 5 nouveaux cas par an, se répartissent comme suit : 24 cas de LAL, 17 cas de LAM et 1 cas de LA indifférenciée chez un garçon.

Tableau 7 Nombre de cas de LAM et de LAL parmi les moins de 20 ans.

âge	LAL		LAM	
	Garçon	Fille	Garçon	Fille
0	0	1	1	1
1	0	2	0	1
2	3	2	1	0
3	1	2	0	1
4	1	0	0	1
5	1	0	0	2
6	0	2	0	1
7	0	1	0	2
8	0	0	0	0
9	0	1	0	0
10	0	0	0	0
11	0	1	0	0
12	0	0	0	1
13	1	0	1	0
14	0	0	0	1
15	1	0	0	1
16	1	0	0	0
17	0	1	0	1
18	1	1	0	0
19	0	0	1	0
total	10	14	4	13

Pour les LAL, nous observons un pic entre 1 et 5 ans avec un sex ratio de 0,71 pour l'ensemble des classes d'âge.

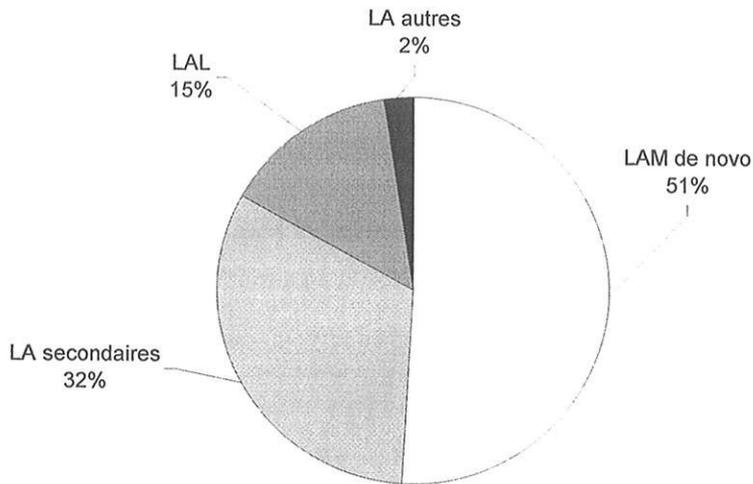
Pour les LAM, il existe une très forte prépondérance féminine puisque le sex ratio est égal à 0,33. Il semble exister un pic entre 3 et 7 ans, ainsi qu'une augmentation globale du nombre de cas de LAM quel que soit l'âge, uniquement chez les filles.

Les deux cas de LAM survenus avant l'âge d'un an sont des LAM congénitales, (LAM 5 et LAM indifférenciée), toutes deux survenues avant l'âge de 4 semaines.

La répartition entre LAL et LAM chez les garçons est de 70 % de LAL et 30 % de LAM et parmi les filles, il y a 51 % de LAL et 49 % de LAM.

3. REPARTITION SELON LE MODE DE SURVENUE.

Figure 6 Répartition de leucémies aiguës selon leur mode de survenu.



3.1. Les leucémies aiguës secondaires

3.1.1. Répartition des leucémies aiguës secondaires selon les antécédents.

Figure 7 Diagramme de la répartition des antécédents des leucémies aiguës secondaires chez les hommes (Limousin 1993-2000).

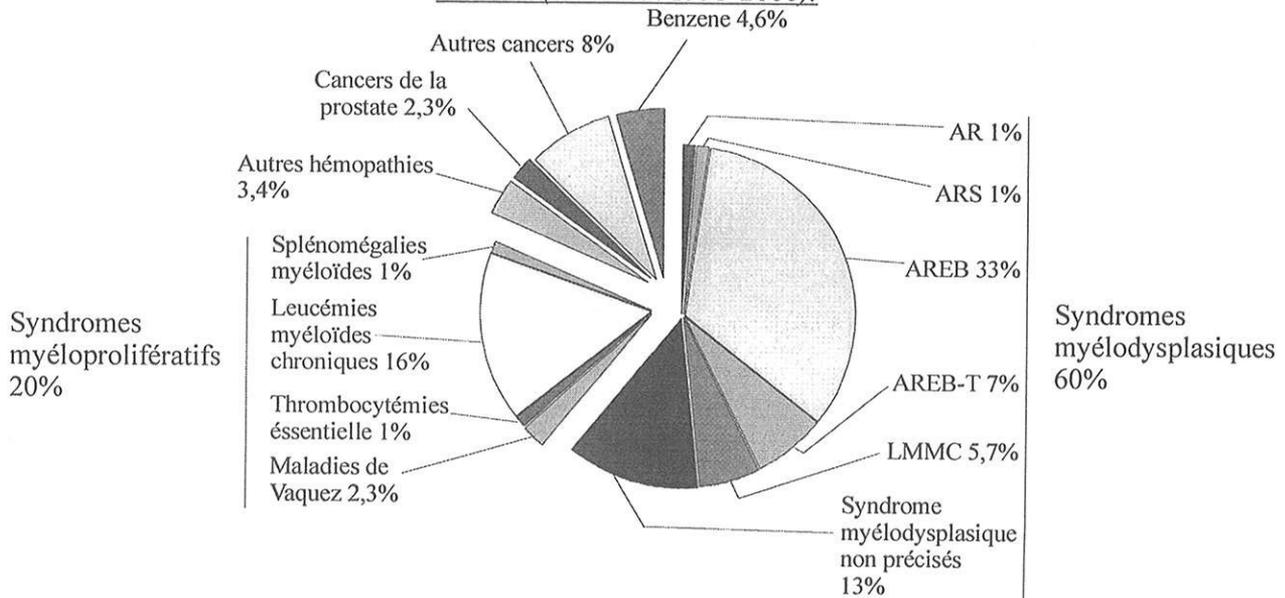


Figure 8 Diagramme de la répartition des antécédents des leucémies aiguës secondaires chez les femmes (Limousin 1993-2000).

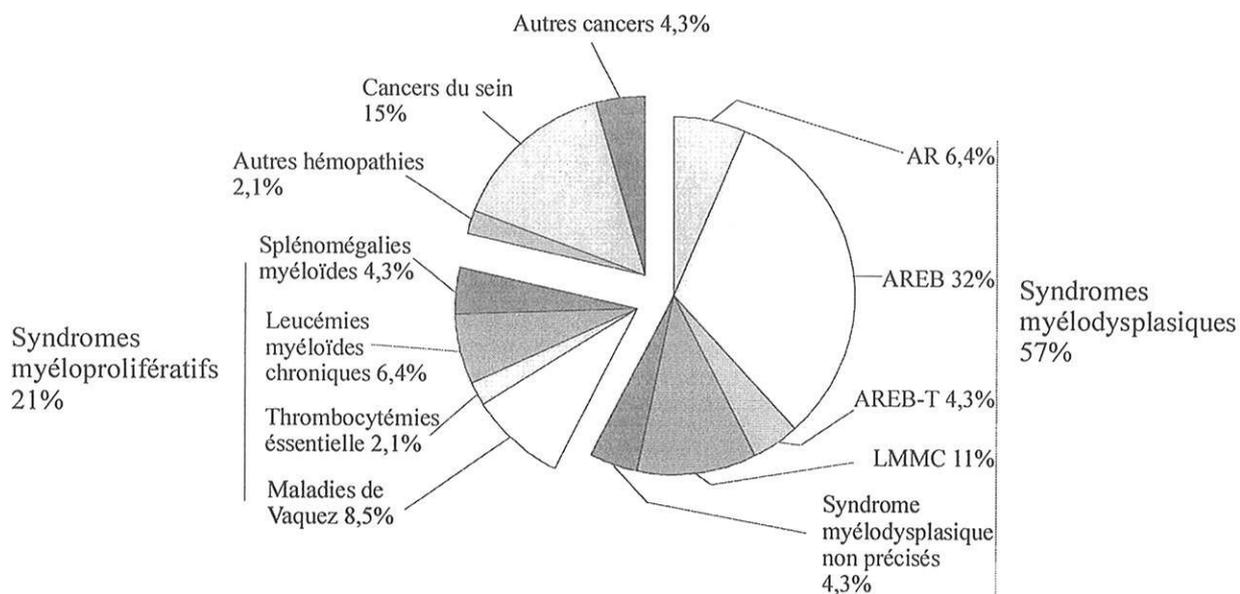


Tableau 8 Répartition des leucémies aiguës secondaires selon les antécédents en nombre de cas.

		homme		femme	
Syndrome myélodysplasique 83	AR	1		3	
	ARS	1			
	AREB	31	56	15	27
	AREB-T	7		2	
	LMMC	5		5	
	SMD np	11		2	
Syndrome myéloprolifératif 29	VAQUEZ	2		4	
	TE	1	19	1	10
	LMC	15		3	
	SPM	1		2	
autres hémopathies 4	Lymphome	2			
	Waldestrom		3	1	1
	Myelome	1			
Cancer 18	sein			7	9
	prostate	2			
	rein	1			
	poumon	1			
	testicule	1			
	colique		9	1	
	rectum	1			
	epidermoïde	1			
	vessie	1			
	pharynx	1			
	surrénale			1	
4	benzene	4			
TOTAL			87		47

Abréviations :

AR : anémies réfractaires
 ARS : anémies réfractaires sidéroblastiques
 AREB : anémies réfractaires avec excès de blastes
 AREB-T : AREB en transformation
 LMMC : leucémies myélomonocytaires chroniques
 TE : thrombocytémie essentielle
 LMC : leucémies myéloïde chronique
 SPM : splénomégalie myéloïde

La répartition entre syndrome myélodysplasique et syndrome myéloprolifératif (Tab.8) en terme de pourcentage est pratiquement la même pour les hommes et pour les femmes.

En valeur absolue, les hommes sont deux fois plus nombreux que les femmes à présenter des antécédents d'hémopathies.

Le délai moyen de survenue des leucémies aiguës secondaires après un syndrome myélodysplasique est de 2 ans et 2 mois (calculé sur 35 cas), après un syndrome myéloprolifératif il est de 3 ans et 3 mois (calculé sur 19 cas). A la suite du cancer du sein chez la femme le délai moyen est de 4 ans et 9 mois (calculé sur 5 cas).

3.1.2. Répartition des leucémies aiguës secondaires selon la classification FAB.

Figure 9 Diagramme de la répartition des leucémies aiguës secondaires selon la classification FAB chez les hommes (Limousin 1993-2000).

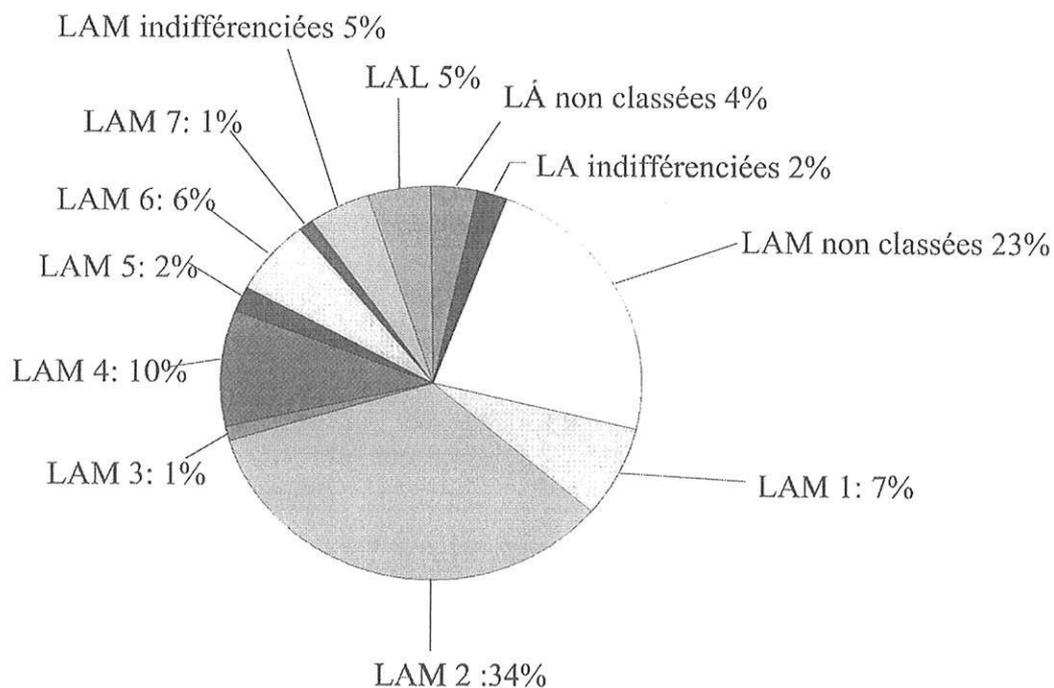
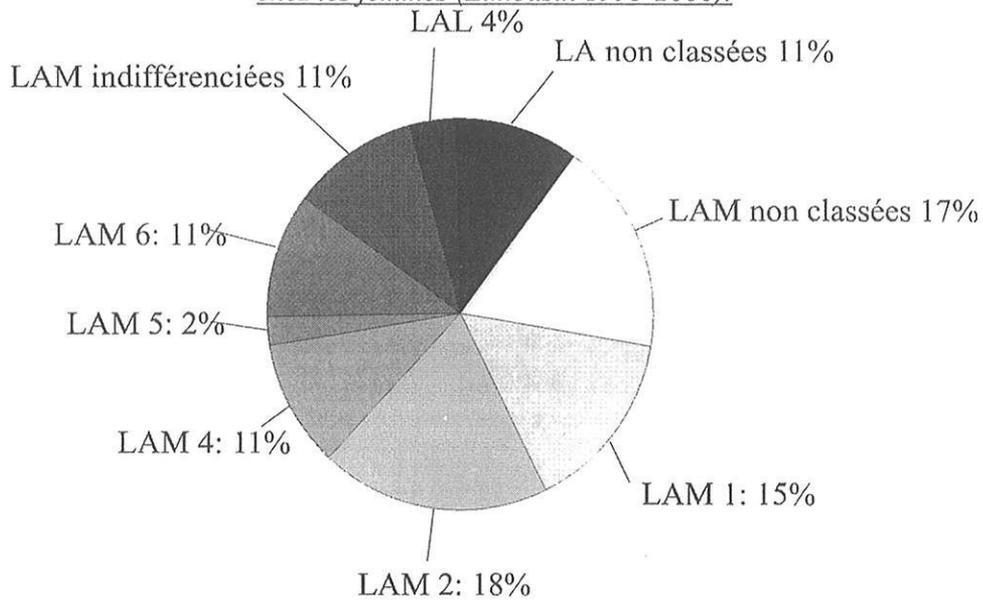


Figure 10 Diagramme de la répartition des leucémies aiguës secondaires selon la classification FAB chez les femmes (Limousin 1993-2000).



3.2. Les leucémies aiguës myéloïdes de novo.

Figure 11 Diagramme de la répartition des LAM de novo selon la classification FAB chez les hommes (Limousin 1993-2000).

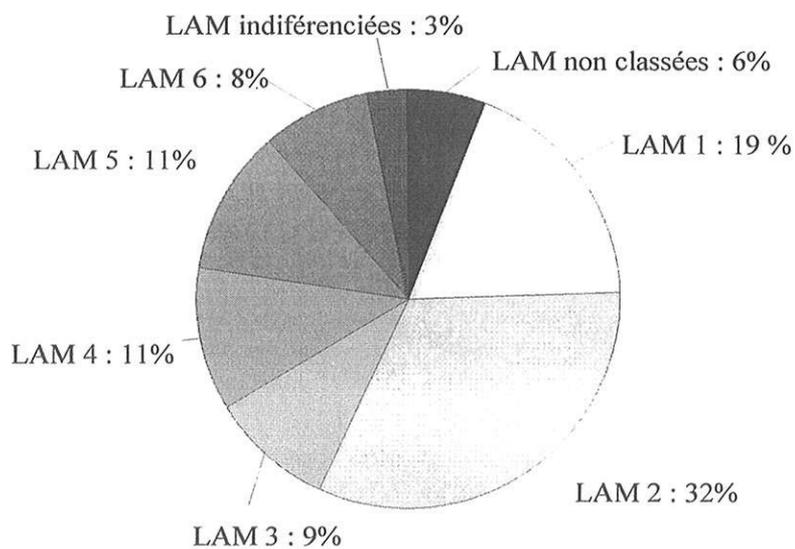
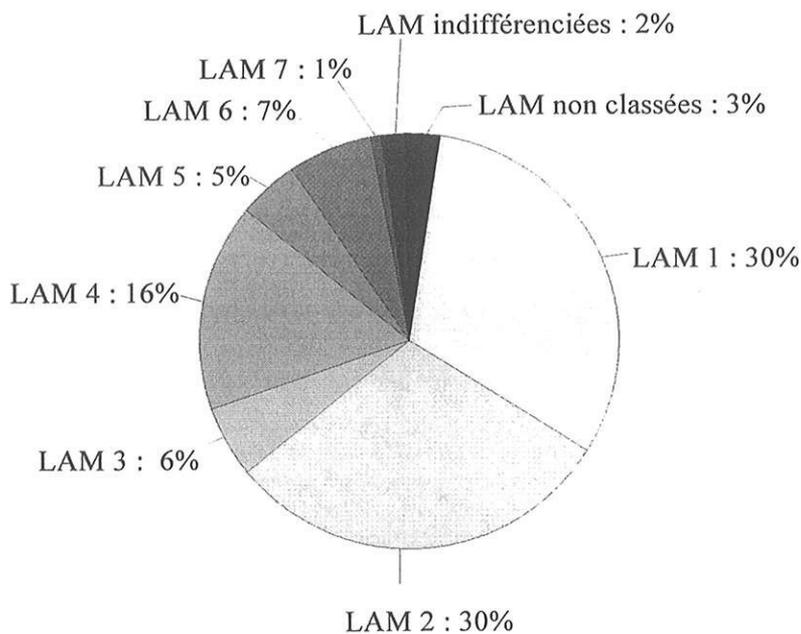
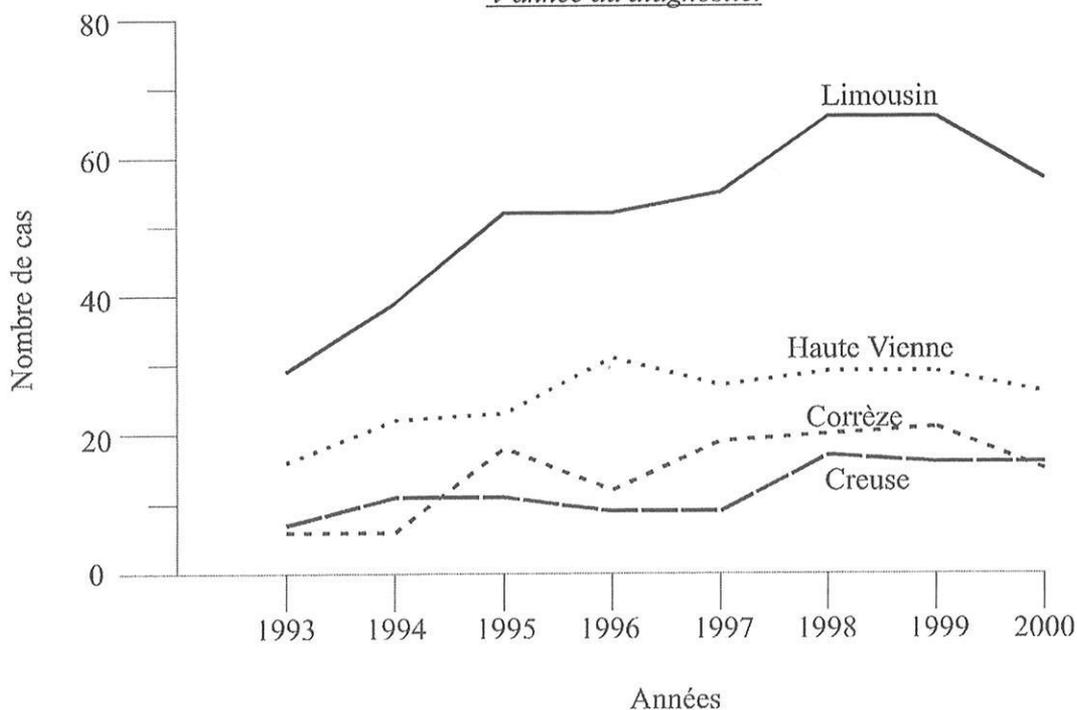


Figure 12 Diagramme de la répartition des LAM de novo selon la classification FAB chez les femmes (Limousin 1993-2000).



4. REPARTITION DES CAS SUIVANT L'ANNEE DU DIAGNOSTIC

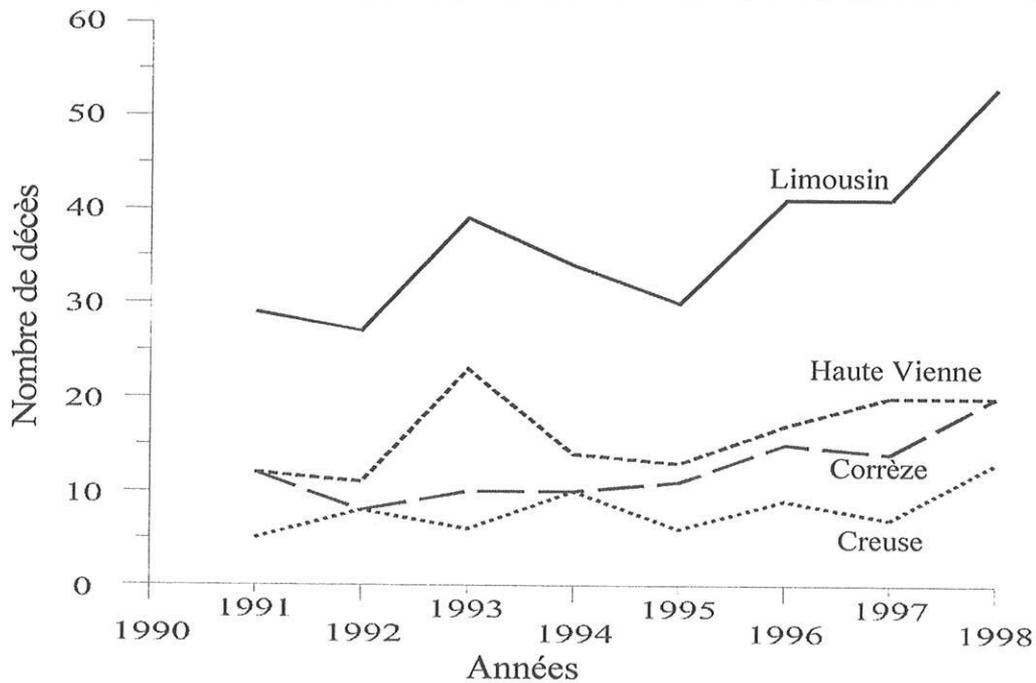
Figure 13 Répartition du nombre de cas toutes leucémies aiguës confondues suivant l'année du diagnostic.



Bien que le nombre de nouveaux cas de leucémies aiguës par année soit soumis à des variations aléatoires, nous voyons nettement que pour les années 1993 et 1994 ce nombre est inférieur à celui des autres années. Ceci est peut-être du à un manque d'exhaustivité de notre part.

Le nombre moyen de nouveaux cas par an pour le Limousin est de 52. Mais, si on tient compte uniquement des années 1995 à 2000 pendant lesquelles le recrutement semble plus stable, ce chiffre passe à 57 nouveaux cas par an.

Figure 14 Répartition du nombre de décès de leucémie aiguë par année de 1991 à 1998.



Un total de 294 décès par leucémie aiguë a été enregistré dans le Limousin entre 1991 et 1998 soit près 37 décès par an. Les courbes montrent une augmentation du nombre de cas en fonction des années qui est surtout marquée pour la Haute Vienne et la Corrèze. Les données de la mortalité pour les années 1999 et 2000 ne sont pas disponibles.

5. ETUDE DES TAUX D'INCIDENCE.

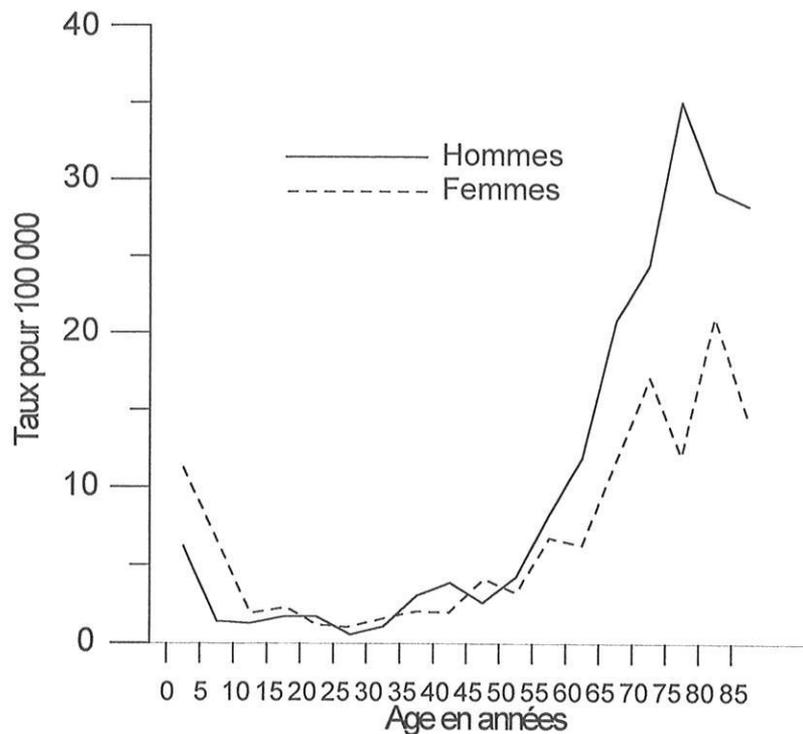
5.1. Taux d'incidence des leucémies aiguës tous types confondus.

Tableau 9 Taux d'incidence spécifiques des leucémies aiguës.

âge	Leucémies aiguës 1993-2000 Limousin					
	homme		femme		total	
	N	taux brut	N	taux brut	N	taux brut
<5	7	6.2	12	11.11	19	8.6
5-9	2	1.4	9	6.62	11	3.95
10-14	2	1.29	3	2.03	5	1.65
15-19	3	1.7	4	2.42	7	2.05
20-24	3	1.72	2	1.21	5	1.47
25-29	1	0.55	2	1.14	3	0.84
30-34	2	1.09	3	1.67	5	1.37
35-39	6	3.06	4	2.07	10	2.57
40-44	8	3.89	4	1.96	12	2.93
45-49	5	2.61	8	4.25	13	3.42
50-54	8	4.28	6	3.28	14	3.79
55-59	12	8.29	10	6.62	22	7.44
60-64	19	11.96	11	6.34	30	9.03
65-69	35	20.86	22	11.4	57	15.8
70-74	33	24.44	29	17.03	62	20.31
75-79	44	35.08	21	12.05	65	21.69
80-84	17	29.32	20	21.06	37	24.19
>84	18	28.32	21	14.12	39	18.37
total	225	8.15	191	6.47	416	7.28

Où N représente le nombre de cas à partir duquel le taux d'incidence a été calculé.

Figure 15 Courbe d'incidence de toutes les leucémies aiguës (Limousin 1993-2000).



Les courbes d'incidence de la figure 14 tracées à partir du tableau 9 montrent un aspect bi modal avec la première valeur maximale pour les moins de 5 ans. A partir de 50 ans l'augmentation des taux est exponentielle et le deuxième pic se situe dans la classe d'âge 75-85 ans. Ces courbes font également ressortir que pour les moins de 15 ans le sexe ratio est en faveur des femmes alors que pour les plus de 55 ans celui ci est en faveur des hommes.

Tableau 10 Taux d'incidence standardisés de toutes les leucémies aiguës (1993-2000).

	Taux brut	population mondiale	population européenne	population française		total
				Homme	Femme	
Limousin	7.28	4.72	5.36	7	6.62	6.83
Haute-Vienne	7.17	5.61	5.96	7.69	7.47	7.59
Creuse	9.5	4.7	5.77	7.18	7.41	7.35
Corrèze	6.25	3.28	4.12	5.58	4.81	5.22

Les chiffres du tableau 10 ont été calculés à partir des tableaux 9 p. 73 et 1 p. 43

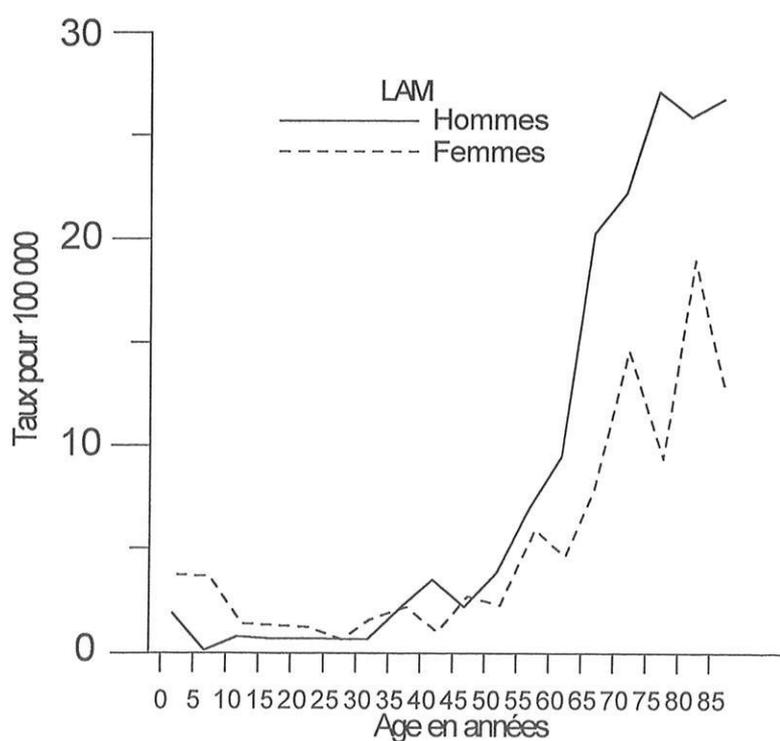
5.2. Résultats selon la classification FAB.

5.2.1. Leucémies aiguës myéloïdes.

Tableau 11 Taux d'incidence spécifiques des leucémies aiguës myéloïdes.

âge	LAM 1993-2000 Limousin					
	homme		femme		total	
	N	taux brut	N	taux brut	N	taux brut
<5	2	1.77	4	3.70	6	2.72
5-9	0	0.00	5	3.68	5	1.80
10-14	1	0.64	2	1.35	3	0.99
15-19	1	0.57	2	1.21	3	0.88
20-24	1	0.57	2	1.21	3	0.88
25-29	1	0.55	1	0.57	2	0.56
30-34	1	0.54	3	1.67	4	1.10
35-39	4	2.04	5	2.58	9	2.31
40-44	7	3.41	2	0.98	9	2.20
45-49	4	2.09	5	2.65	9	2.37
50-54	7	3.74	4	2.19	11	2.98
55-59	11	7.60	9	5.96	20	6.76
60-64	15	9.44	8	4.61	23	6.92
65-69	34	20.26	16	8.29	50	13.86
70-74	30	22.22	25	14.69	55	18.02
75-79	36	28.70	16	9.18	52	17.35
80-84	15	25.87	18	18.96	33	21.58
>84	17	26.75	18	12.10	35	16.49
total	187	6.77	145	4.91	332	5.81

Figure 16 Courbes d'incidence des leucémies aiguës myéloïdes (Limousin 1993-2000).



Les courbes ont un aspect bi modal avec un premier pic pour les moins de 10 ans, beaucoup plus marqué pour les filles. Au-delà de 50 ans les taux augmentent de manière exponentielle avec cette fois-ci une nette prédominance masculine.

Tableau 12 Taux d'incidence standardisés des leucémies aiguës myéloïdes.

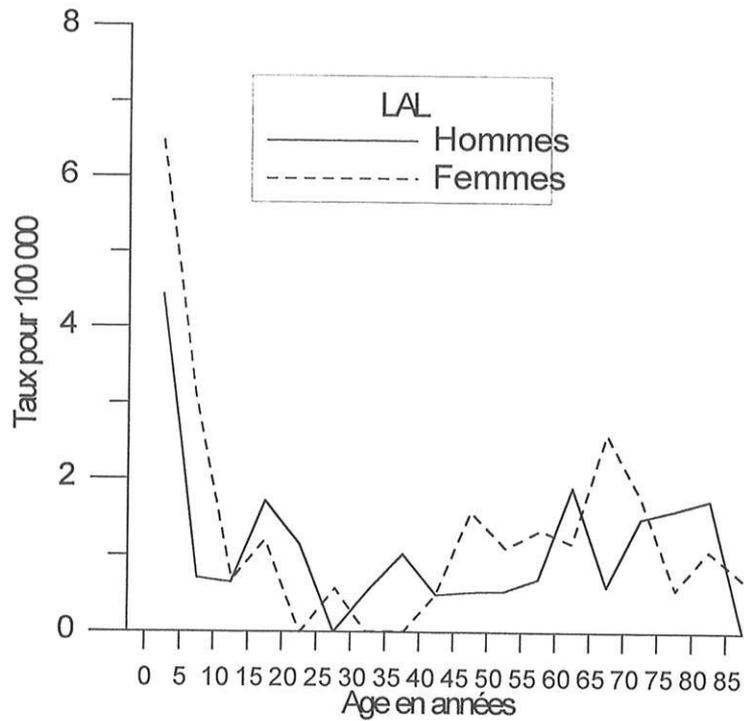
	Population mondiale			Population européenne			Population française		
	Homme	Femme	total	Homme	Femme	total	Homme	Femme	total
Limousin	3.32	2.95	3.07	4.56	3.38	3.86	5.28	4.49	4.89

5.2.2. Leucémies aiguës lymphoïdes.

Tableau 13 Taux d'incidence spécifiques des leucémies aiguës lymphoïdes.

âge	LAL 1993-2000 Limousin					
	homme		femme		total	
	N	taux brut	N	taux brut	N	taux brut
<5	5	4.43	7	6.48	12	5.43
5-9	1	0.7	4	2.94	5	1.8
10-14	1	0.64	1	0.68	2	0.66
15-19	3	1.7	2	1.21	5	1.46
20-24	2	1.14	0	0	2	0.59
25-29	0	0	1	0.57	1	0.28
30-34	1	0.54	0	0	1	0.27
35-39	2	1.02	0	0	2	0.51
40-44	1	0.49	1	0.49	2	0.49
45-49	1	0.52	3	1.59	4	1.05
50-54	1	0.53	2	1.09	3	0.81
55-59	1	0.69	2	1.32	3	1.01
60-64	3	1.89	2	1.15	5	1.5
65-69	1	0.6	5	2.59	6	1.66
70-74	2	1.48	3	1.76	5	1.64
75-79	2	1.59	1	0.57	3	1
80-84	1	1.72	1	1.05	2	1.31
>84	0	0	1	0.67	1	0.47
total	28	1.01	36	1.22	64	1.12

Figure 17 Courbe d'incidence des leucémies aiguës lymphoïdes (Limousin 1993-2000).



Il existe un premier pic très marqué pour les classes d'âge de moins de 10 ans avec une légère prédominance féminine. Le deuxième pic qui concerne la classe d'âge 50-80 ans est moins marqué et plus étalé.

Tableau 14 Taux d'incidence standardisés des leucémies aiguës lymphoïdes.

	Population mondiale			Population européenne			Population française		
	Homme	Femme	total	Homme	Femme	total	Homme	Femme	total
Limousin	1.26	1.69	1.47	1.12	1.44	1.28	1.35	1.78	1.58

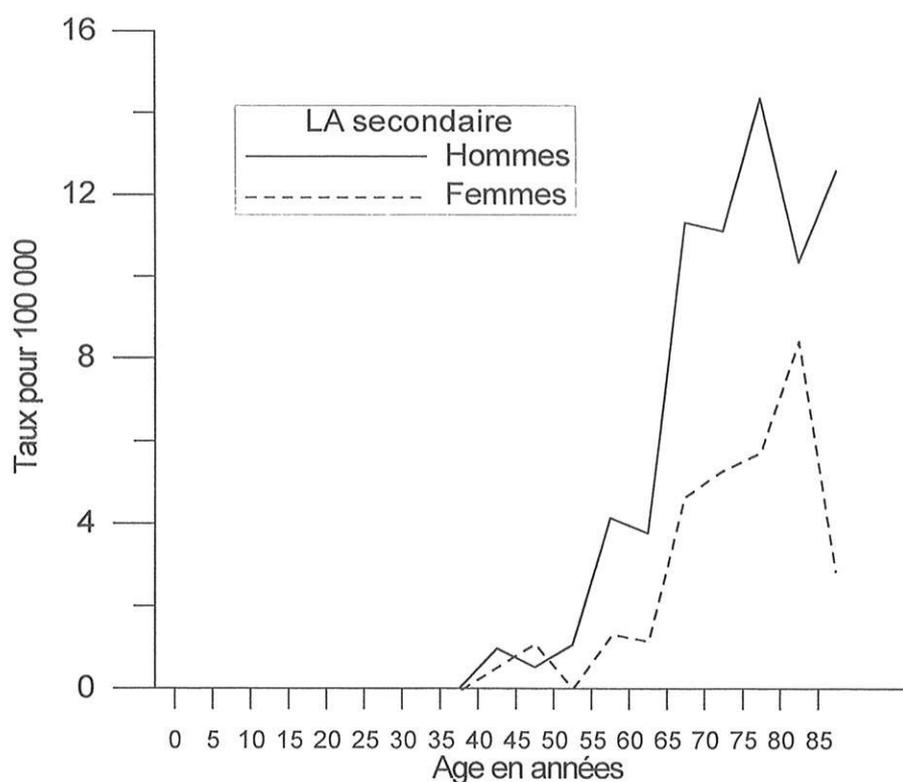
5.3. Résultats selon le mode de survenue.

5.3.1. Leucémies aiguës secondaires.

Tableau 15 Taux d'incidence spécifiques des leucémies aiguës secondaires.

âge	LA (secondaire) 1993-2000 Limousin					
	homme		femme		total	
	N	taux brut	N	taux brut	N	taux brut
<5	0	0	0	0	0	0
5-9	0	0	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0	0
20-24	0	0	0	0	0	0
25-29	0	0	0	0	0	0
30-34	0	0	0	0	0	0
35-39	0	0	0	0	0	0
40-44	2	0.97	1	0.49	3	0.73
45-49	1	0.52	2	1.06	3	0.79
50-54	2	1.07	0	0	2	0.54
55-59	6	4.14	2	1.32	8	2.7
60-64	7	4.41	2	1.15	9	2.70
65-69	19	11.32	9	4.66	28	7.76
70-74	16	11.85	9	5.29	25	8.18
75-79	19	15.14	10	5.74	29	9.67
80-84	6	10.35	8	8.43	14	9.15
>84	8	12.59	4	2.69	12	5.65
total	86	3.11	47	1.59	133	2.32

Figure 18 Courbe d'incidence des leucémies aiguës secondaires (Limousin 1993-2000).



La figure 18 et le tableau 15 montrent que les leucémies aiguës secondaires ne touchent que les personnes de plus de 40 ans, avec une nette prédominance masculine dont le sex ratio est de 1,89.

Tableau 16 Taux d'incidence standardisés des leucémies aiguës secondaires.

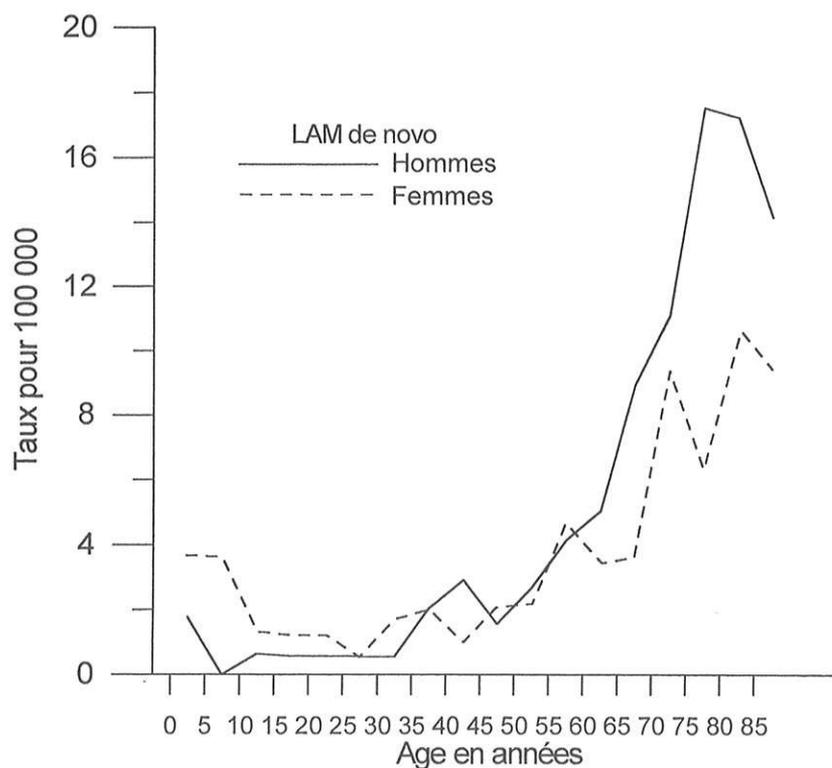
	Population mondiale			Population européenne			Population française		
	Homme	Femme	total	Homme	Femme	total	Homme	Femme	total
Limousin	1.28	0.55	0.88	1.92	0.82	1.31	2.23	1.20	1.71

5.3.2. Leucémies aiguës myéloïdes de novo.

Tableau 17 Taux d'incidence spécifiques des leucémies aiguës myéloïdes de novo.

âge	LAM 1993-2000 (de novo) Limousin					
	homme		femme		total	
	N	taux brut	N	taux brut	N	taux brut
<5	2	1.77	4	3.7	6	2.72
5-9	0	0	5	3.68	5	1.8
10-14	1	0.64	2	1.35	3	0.99
15-19	1	0.57	2	1.21	3	0.88
20-24	1	0.57	2	1.21	3	0.88
25-29	1	0.55	1	0.57	2	0.56
30-34	1	0.54	3	1.67	4	1.1
35-39	4	2.04	4	2.07	8	2.05
40-44	6	2.92	2	0.98	8	1.96
45-49	3	1.57	4	2.12	7	1.84
50-54	5	2.67	4	2.19	9	2.43
55-59	7	4.83	6	3.96	13	4.39
60-64	8	5.03	6	3.46	14	4.21
65-69	15	8.94	7	3.63	22	6.1
70-74	14	10.36	16	9.4	30	9.82
75-79	21	16.74	11	6.31	32	10.67
80-84	10	17.25	10	10.53	20	13.08
>84	9	14.16	14	9.41	23	10.83
total	109	3.94	103	3.48	212	3.71

Figure 19 Courbe d'incidence des leucémies aiguës myéloïdes de novo (Limousin 1993-2000).



La figure 19 met en évidence, pour les LAM de novo, des taux d'incidence assez élevés pour les femmes de moins de 25 ans et nettement supérieurs à ceux des hommes. Cette tendance s'inverse après 60 ans.

Tableau 18 Taux d'incidence standardisés des leucémies aiguës myéloïdes de novo.

	Population mondiale			Population européenne			Population française		
	Homme	Femme	total	Homme	Femme	total	Homme	Femme	total
Limousin	2.15	2.49	2.28	2.84	2.69	2.71	3.16	3.08	3.13

6. ETUDE AGE PERIODE COHORTE.

6.1. Résultats globaux.

Les blocs diagrammes et les cartes d'iso incidence permettent de lire les taux d'incidence par classes d'âge et par année de diagnostic.

Figure 20 Bloc diagramme des taux d'incidence pour 100 000 personnes par âge, période et cohorte des leucémies aiguës pour les deux sexes (Limousin 1993-2000).

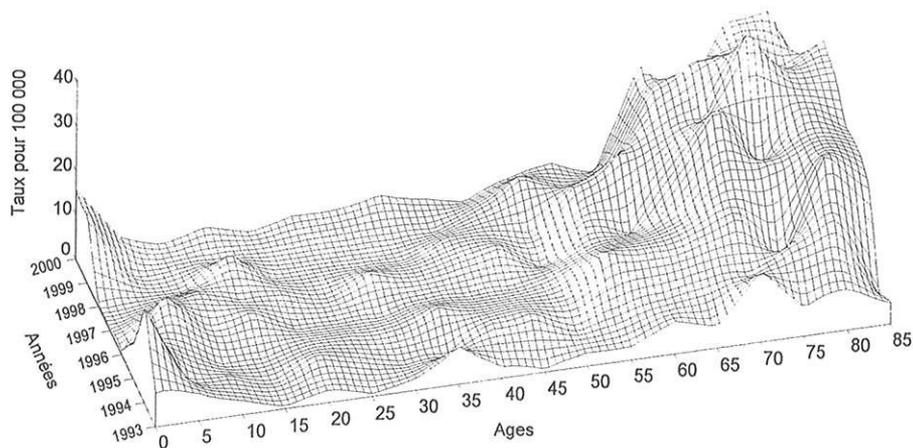
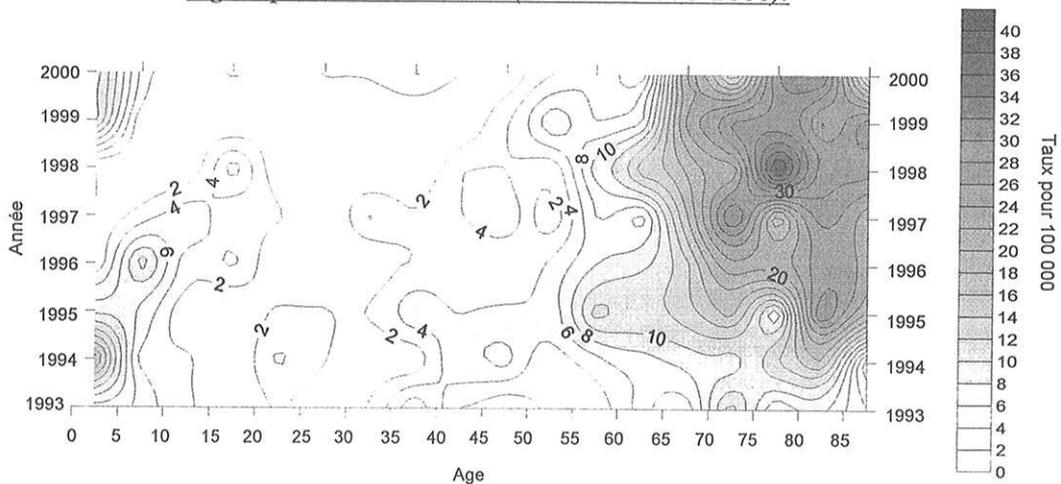


Figure 21 Carte d'iso incidence pour 100 000 personnes par âge, période et cohorte des leucémies aiguës pour les deux sexes (Limousin 1993-2000).



Le diagramme et la carte ci-dessus montrent que les taux d'incidence sont les plus élevés pour les plus de 65 ans pour les années 1995-2000. Dans le détail, ces taux sont les plus bas pour les plus de 65 ans pour les années 1993 à 2000 au contraire des classes d'âges jeunes qui ont, pour ces mêmes années, des taux d'incidence plus élevés. Cette augmentation

constatée chez cette classe d'âge semble se prolonger au sein d'une même cohorte d'âge puisque les personnes ayant entre 0 et 5 ans en 1993 ont entre 5 et 10 ans en 1998.

6.2. Résultats masculins.

Figure 22 Bloc diagramme des taux d'incidence pour 100 000 personnes par âge, période et cohorte des leucémies aiguës chez les hommes (Limousin 1993-2000).

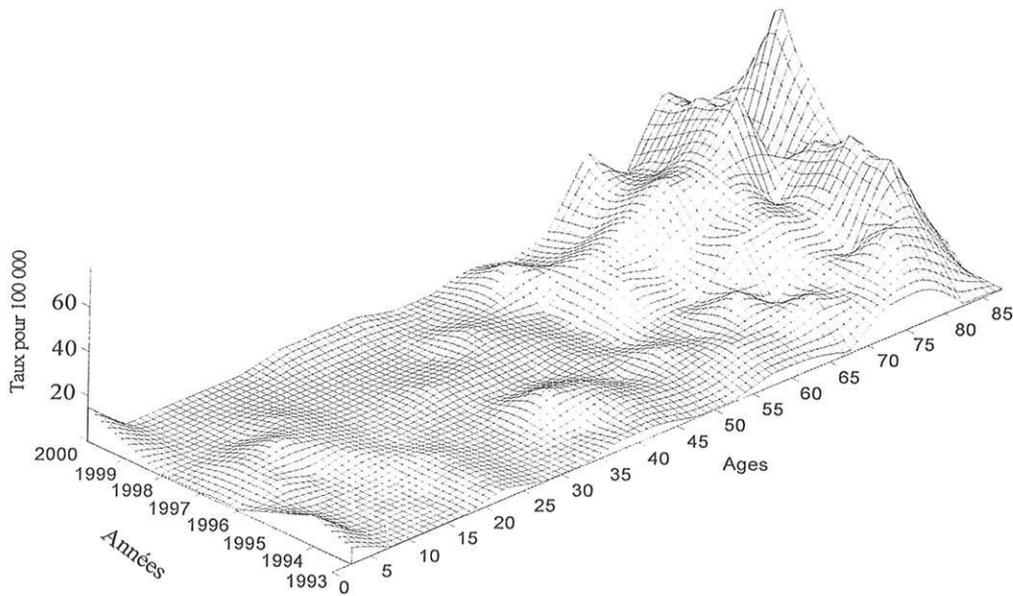
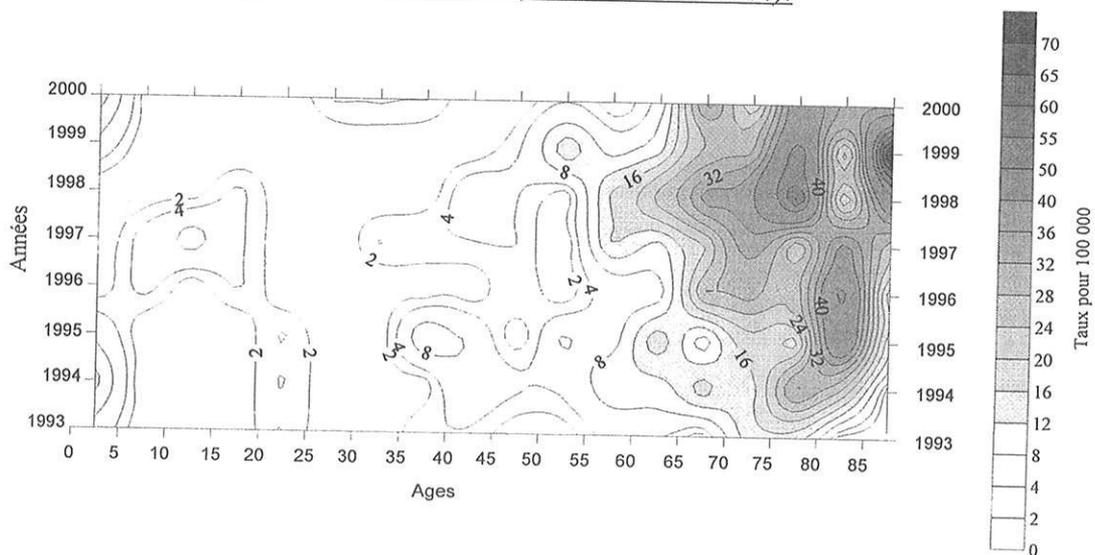


Figure 23 Carte d'iso incidence pour 100 000 personnes par âge, période et cohorte des leucémies aiguës chez les hommes (Limousin 1993-2000).



6.3. Résultats féminins.

Figure 24 Bloc diagramme des taux d'incidence pour 100 000 personnes par âge, période et cohorte des leucémies aiguës chez les femmes (Limousin 1993-2000).

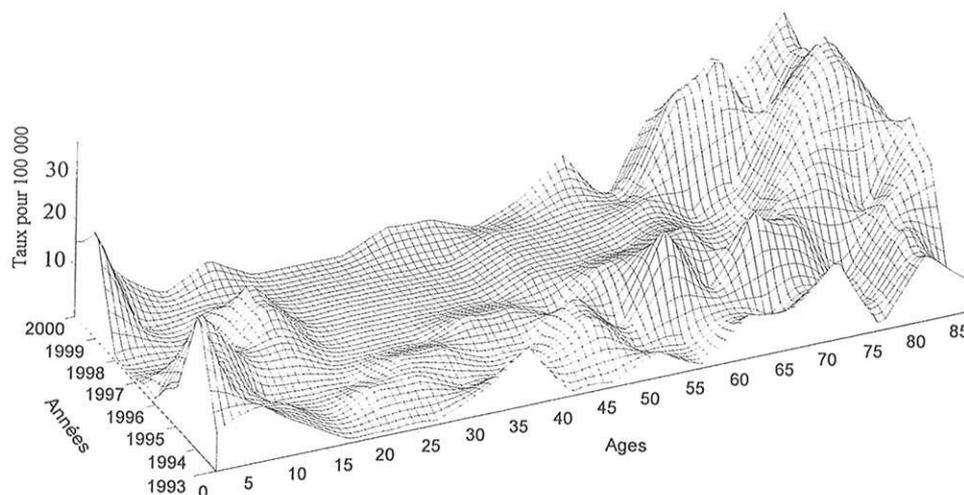
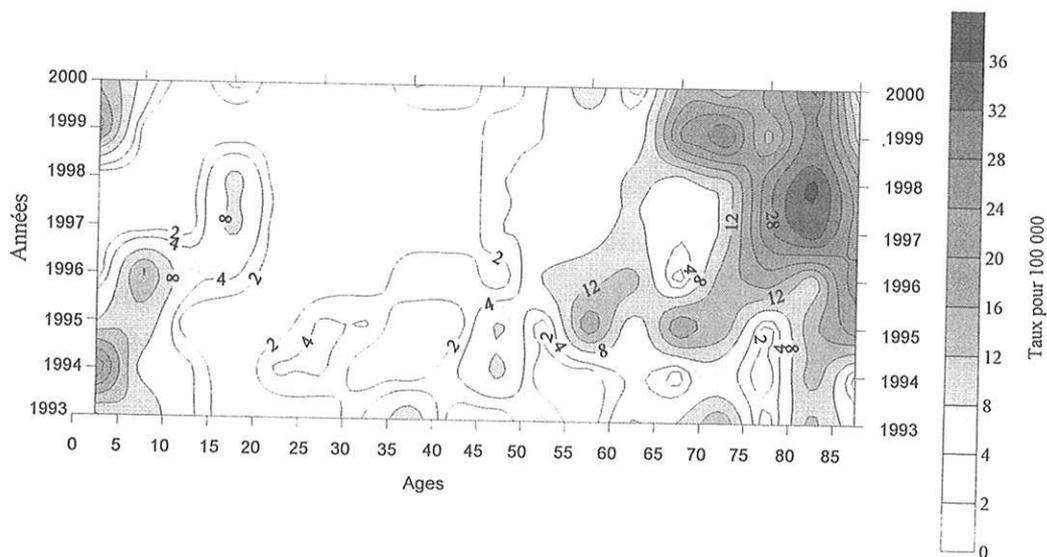


Figure 25 Carte d'iso incidence pour 100 000 personnes par âge, période et cohorte des leucémies aiguës chez les femmes (Limousin 1993-2000).



Les diagrammes réalisés montrent que pour les deux sexes et les plus de 65 ans, les taux d'incidence de 1993 à 1995 sont plus faibles que pour les années 1996 à 2000. Chez les jeunes il existe une très nette différence des taux d'incidence masculin et féminin. Pour les filles on retrouve la structure déjà observée à la Fig.20 et 21 c'est à dire des taux d'incidence élevés pour les années 1993 à 1995. Il semble exister également chez les filles

une cohorte d'âge (ayant entre 0 et 10 ans en 1993) pour laquelle les taux d'incidence sont particulièrement élevés. Ce phénomène n'est pas constaté chez les garçons.

7. ETUDE COMPARATIVE AVEC LES AUTRES REGISTRES.

7.1. Comparaison avec les taux français.

Figure 26 Comparaison des courbes d'incidence par âges des leucémies aiguës myéloïdes France/Limousin.

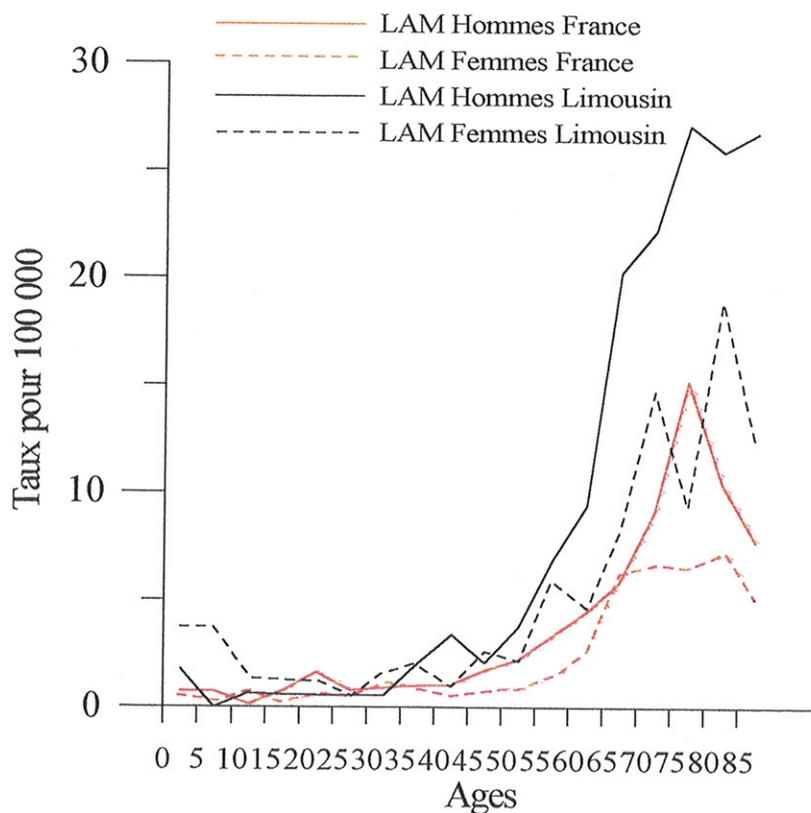


Tableau 19 Taux d'incidence standardisé indirect des leucémies aiguës myéloïdes.

	O	E	SIR	IC 95% (SIR)
LAM Hommes	187	84	2,22	1,92 – 2,56
LAM Femmes	145	68	2,13	1,81 – 2,50

O : nombre de cas de leucémies aiguës observés en Limousin

E : nombre de cas de leucémies aiguës attendus en supposant que les taux d'incidence par âge du Limousin sont ceux de la France entière

SIR = O/E taux standardisé indirect

IC 95% : intervalle de confiance du SIR à 95%

Pour les leucémies aiguës myéloïdes (Fig. 26) les taux d'incidence du Limousin sont nettement supérieurs au taux français à partir de 50 ans. Les SIR (Tab. 19) montrent qu'il y a deux fois plus de cas de leucémies aiguës en Limousin qu'en France. Cette différence est statistiquement significative pour les deux sexes.

Figure 27 Comparaison des courbes d'incidence par âges des leucémies aiguës lymphoïdes France/Limousin.

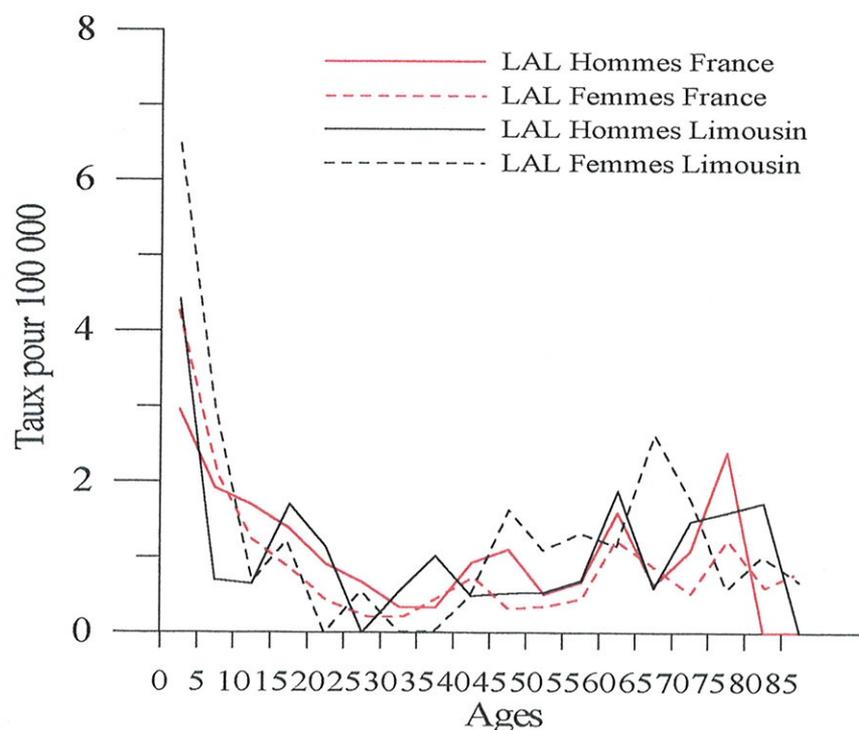


Tableau 20 Taux standardisés indirects des leucémies aiguës lymphoïdes.

	O	E	SIR	IC 95% (SIR)
LAL Hommes	28	29	0,96	0,61 – 1,39
LAL Femmes	36	25	1,44	1,00 – 1,99

Dans le cas des leucémies aiguës lymphoïdes (Fig. 27) aucune différence notable n'apparaît entre les deux courbes d'incidence quel que soit le sexe. Les SIR ne montrent pas non plus de différence significative entre le nombre de cas attendus et observés.

Tableau 21 Taux standardisés indirects des leucémies aiguës chez les moins de 20 ans.

	O	E	SIR	IC 95% (SIR)
LAL Garçon	10	11,10	0,90	0,43 – 1,65
LAL Fille	14	10,98	1,27	0,69 – 2,13
LAM Garçon	4	3,34	1,19	0,32 – 3,06
LAM Fille	13	2,38	5,46	2,90 – 9,34

Il apparaît nettement que seuls les taux des LAM des filles sont significativement différents des taux français. Ils sont cinq fois supérieur aux taux Français.

7.2. Comparaison avec le registre de la Côte d'Or.

Les données du registre de la Côte d'Or ont la caractéristique de faire la distinction entre les leucémies aiguës myéloïdes de novo et les leucémies aiguës secondaires. Les taux d'incidence de la Côte d'Or correspondent aux années 1980 à 1997.

Figure 28 Comparaison des courbes d'incidence par âges des leucémies aiguës myéloïdes de novo Côte d'Or/Limousin.

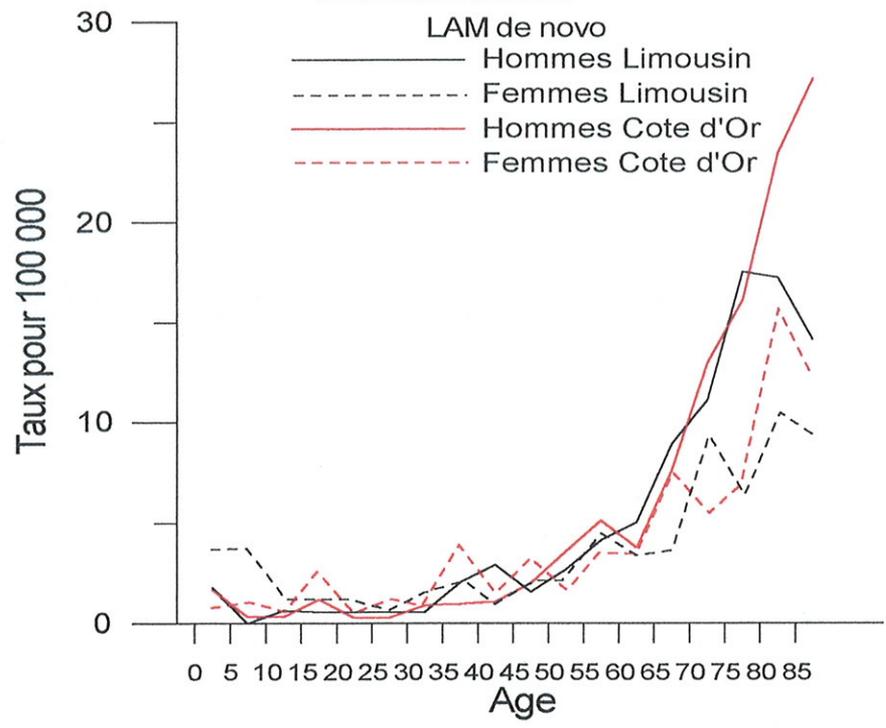


Figure 29 Comparaison des courbes d'incidence par âges des leucémies aiguës secondaires Côte d'Or/Limousin.

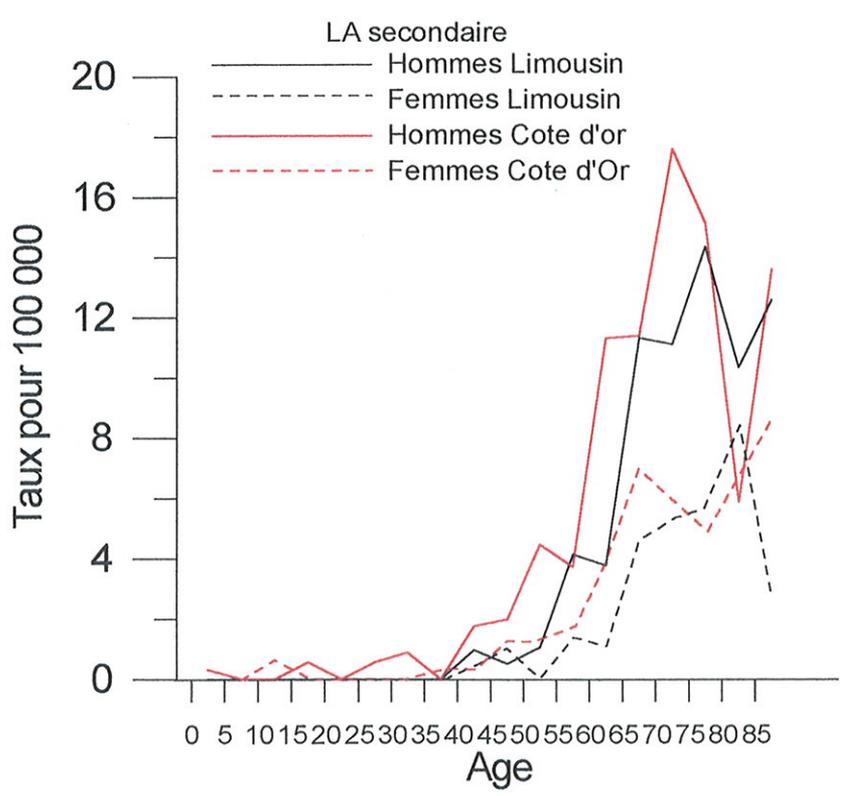
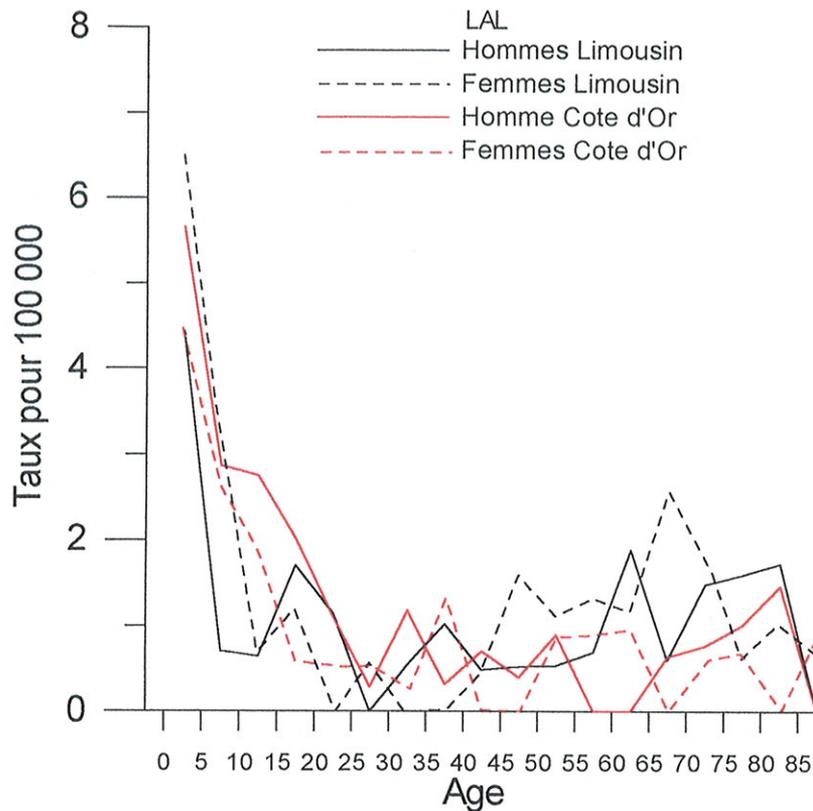


Figure 30 Comparaison des courbes d'incidence par âges des leucémies aiguës lymphoïdes Côte d'Or/Limousin.



Pour les leucémies aiguës myéloïdes de novo (Fig. 28), les courbes sont superposables, sauf pour les filles de moins de 15 ans et pour les hommes et les femmes de plus de 80 ans. Pour les leucémies aiguës secondaires (Fig. 29), les courbes d'incidence ont la même forme chez les hommes et les femmes mais les taux de la Côte d'Or sont plus élevés. Pour les leucémies aiguës lymphoïdes il n'y a pas de différence notable (Fig 30).

Le test de Mantel-Haenszel permet de comparer et de savoir s'il existe une différence significative entre deux courbes d'incidence. Rappelons également que si Z est supérieur à 1,96, la différence entre les courbes d'incidence est statistiquement significative (intervalle de confiance à 95%).

Tableau 22 Valeur de la statistique Z du test de Mantel-Haenszel.

	Z Homme	Z Femme
Leucémies aiguës myéloïdes de novo	0,35	0,36
Leucémies aiguës secondaires	2,58	1,92
Leucémies aiguës lymphoïdes	0,75	1,3

Pour les leucémies aiguës myéloïdes de novo et les leucémies aiguës lymphoïdes aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence entre les taux d'incidence de la Côte d'Or et ceux du Limousin. Seules les leucémies aiguës secondaires, chez les hommes, présentent pour la Côte d'Or des taux d'incidence significativement supérieurs à ceux du Limousin.

8. MESURE DE L'AUTO CORRELATION ET ATLAS.

Les mesures de l'auto corrélation par canton sont résumées dans le tableau 23 en fonction des différents types de leucémies.

Tableau 23 Mesure de l'auto corrélation par canton.

Type de leucémie	Coefficient de Geary Calculé à partir des SIR	Probabilité que les taux d'incidence aient une répartition normale	Probabilité que les taux d'incidence aient une répartition aléatoire
LA	0,72	P < 0,01	P < 0,01
LAM	0,66	P < 0,01	P < 0,01
LAL	0,78	P = 0,01	P = 0,15
LA II	0,9	P = 0,09	P = 0,12
LAM de novo	0,84	P = 0,01	P = 0,01

Dans l'ensemble les taux d'incidence par canton présentent une auto corrélation positive.

Pour les leucémies aiguës (LA) il existe une auto corrélation positive et statistiquement significative, c'est à dire que les cantons proches les uns des autres ont tendance à avoir des taux d'incidence semblables.

Pour les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) l'auto corrélation est positive et statistiquement significative.

Les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) ont une auto corrélation positive, mais la probabilité que celle-ci soit due au hasard est trop importante ($p = 0,15$) pour qu'on puisse l'accepter.

Les leucémies aiguës secondaires (LA II) ont une auto corrélation très faiblement positive et non statistiquement positive.

Les leucémies aiguës myéloïdes de novo (LAM de novo) ont une auto corrélation faiblement positive mais statistiquement significative.

Figure 31 Incidence des leucémies aiguës Limousin 1993-2000
SIR observés (taux de références externe)

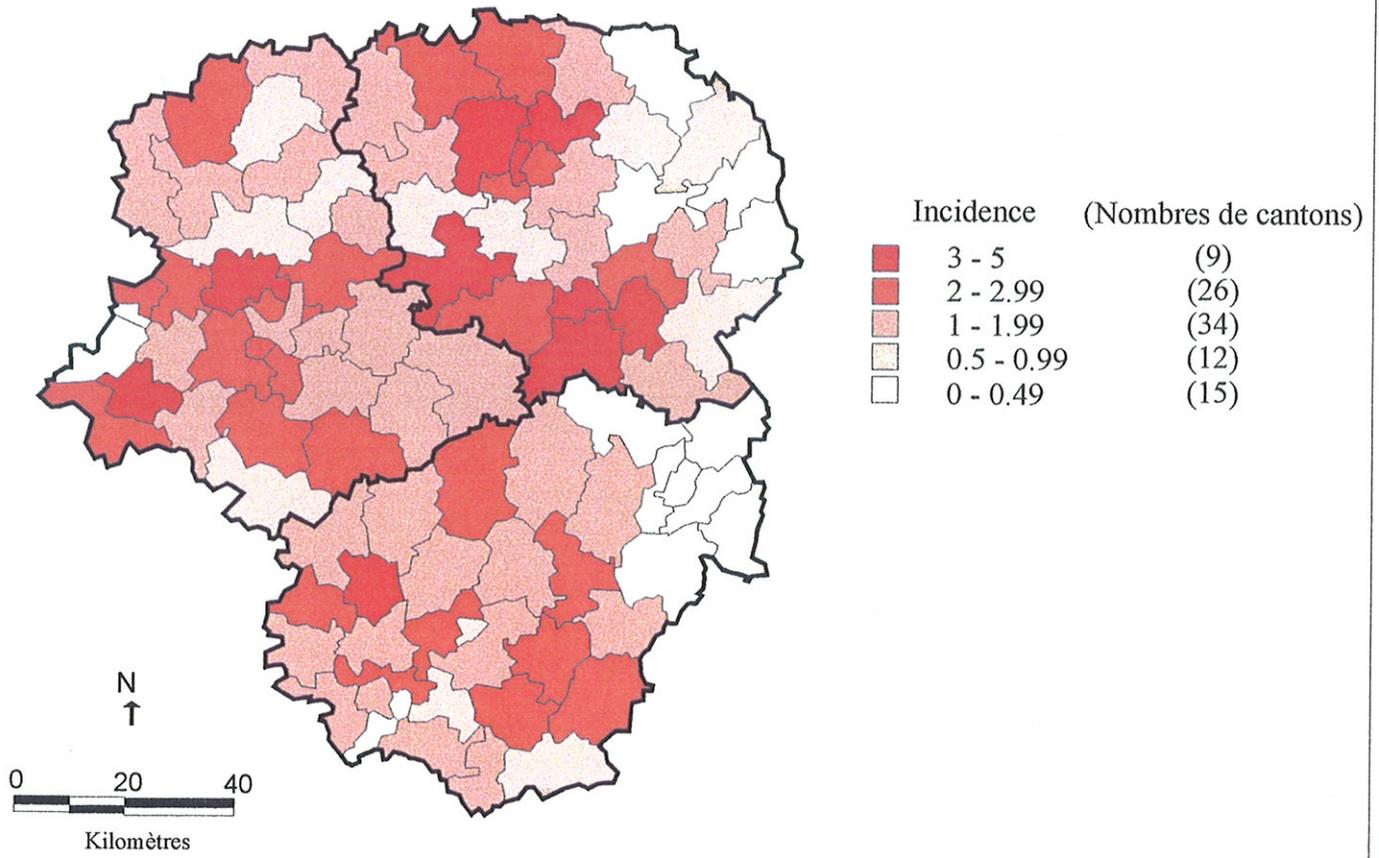


Figure 32 Incidence des les leucémies aiguës Limousin 1993-2000
SIR lissés méthode bayésienne (modèle CAR))

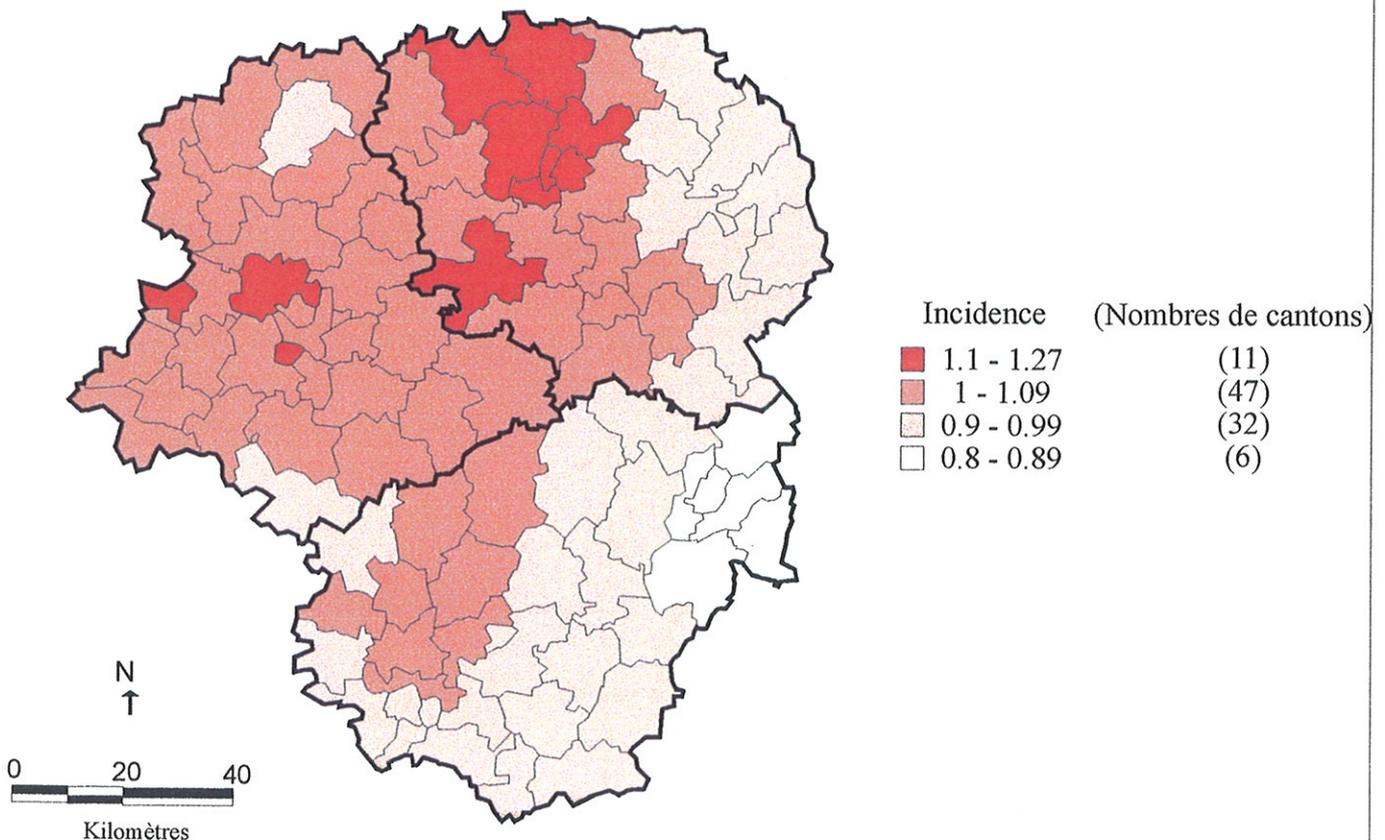


Figure 33 Incidence de la leucémie aiguë myéloïde-sexe masculin-Limousin 1993-2000
SIR observés (taux de référence externe)

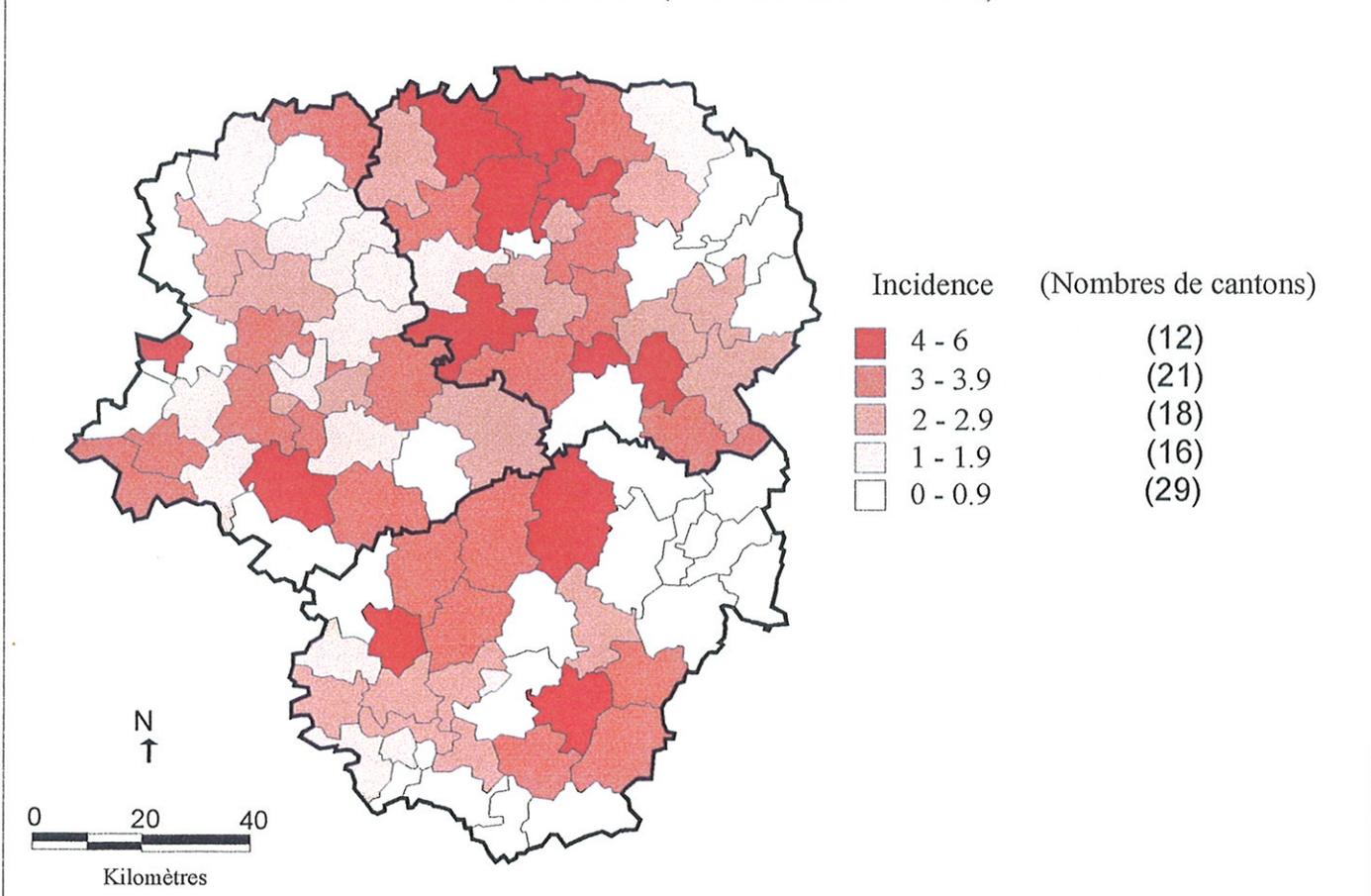


Figure 34 Incidence de la leucémie aiguë myéloïde-sexe féminin-Limousin 1993-2000
SIR observés (taux de référence externe)

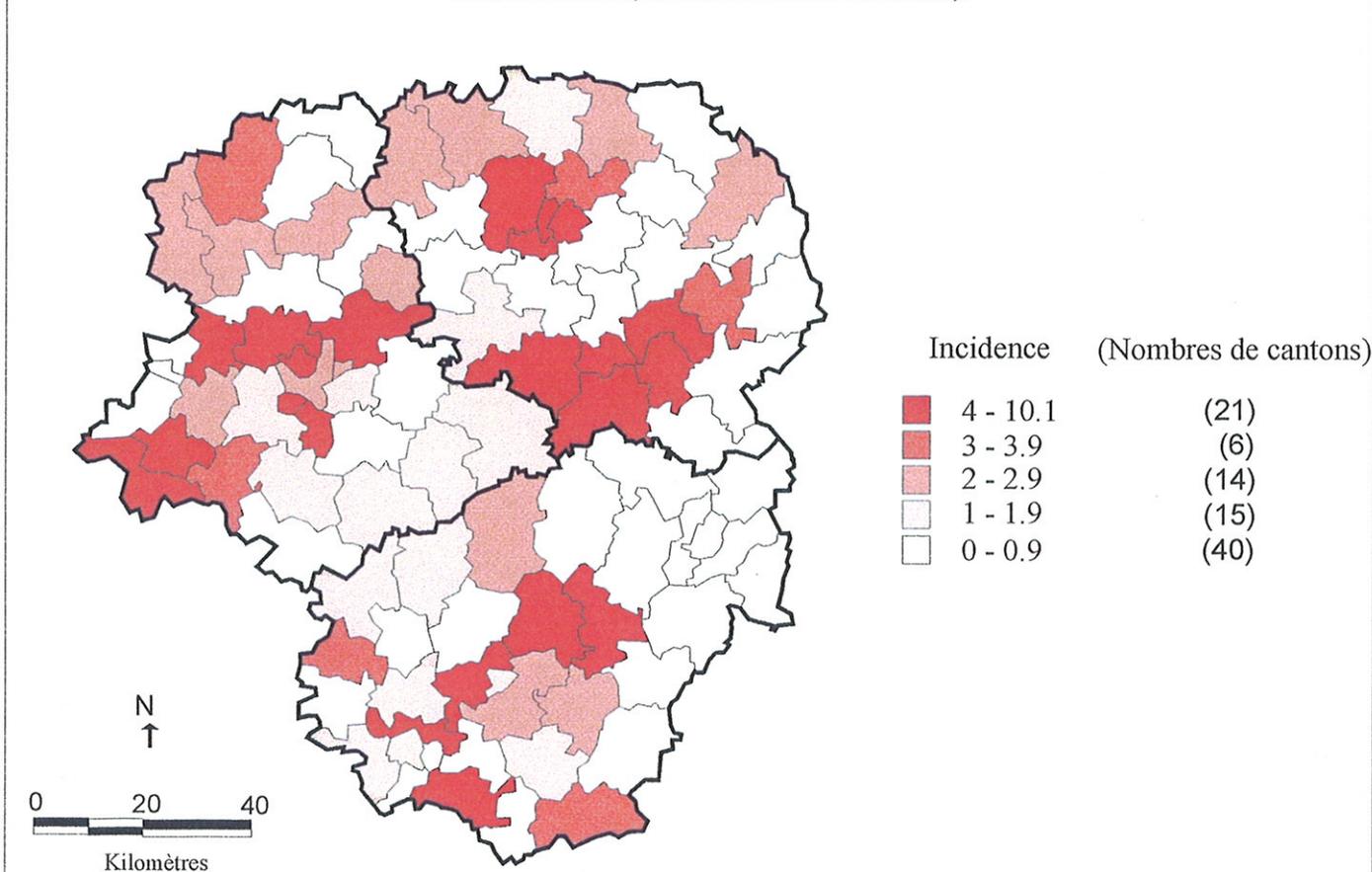


Figure 35 Incidence de la leucémie aiguë myéloïde-sexe masculin-Limousin 1993-2000
SIR lissés méthode bayésienne (modèle CAR)

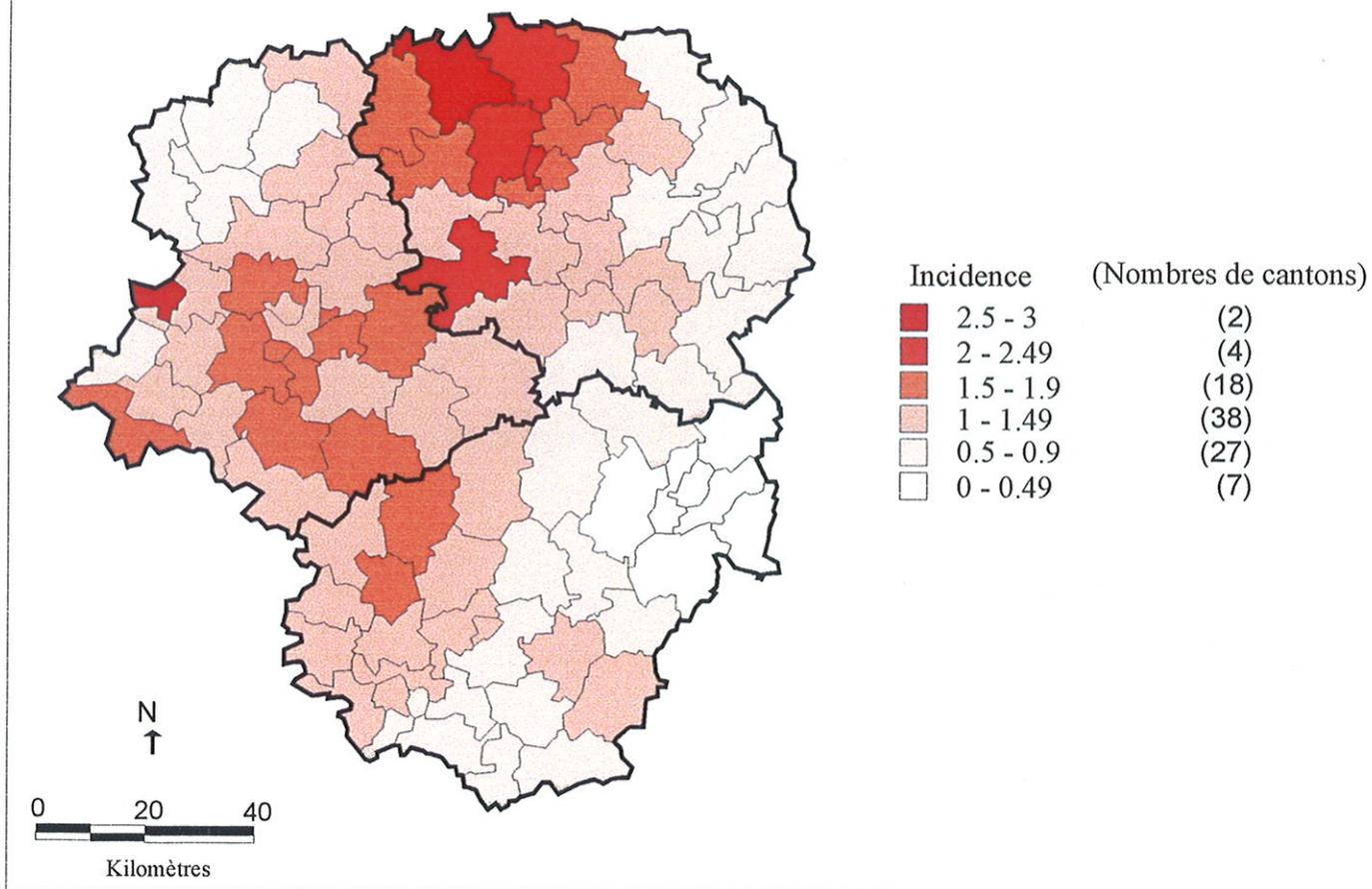


Figure 36 Incidence de la leucémie aiguë myéloïde-sexe féminin-Limousin 1993-2000
SIR lissés méthode bayésienne (modèle CAR)

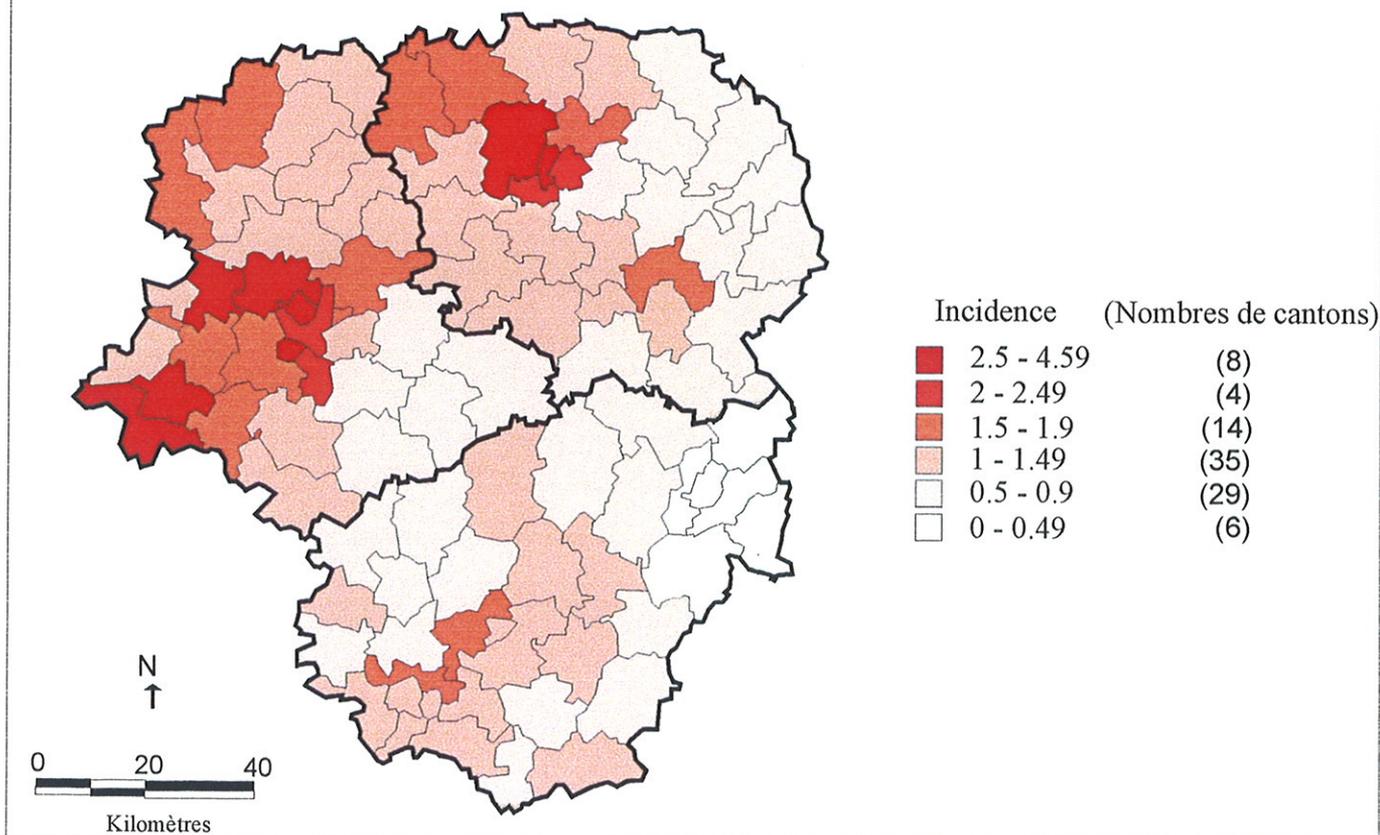


Figure 37 Incidence de la leucémie aiguë lymphoïde-sexe masculin-Limousin 1993-2000
SIR observés (taux de référence externe)

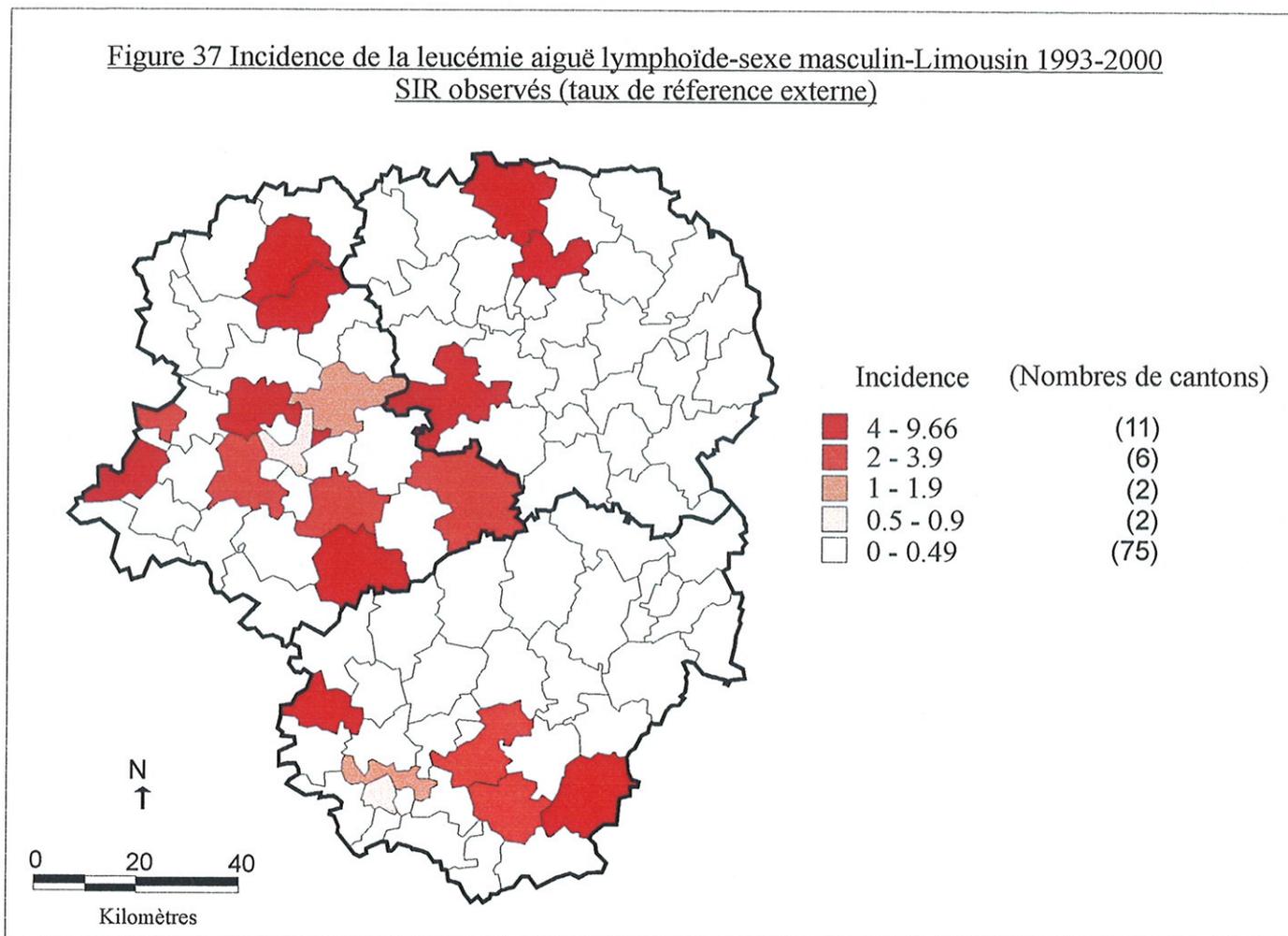


Figure 38 Incidence de la leucémie aiguë lymphoïde-sexe féminin-Limousin 1993-2000
SIR observés (taux de référence externe)

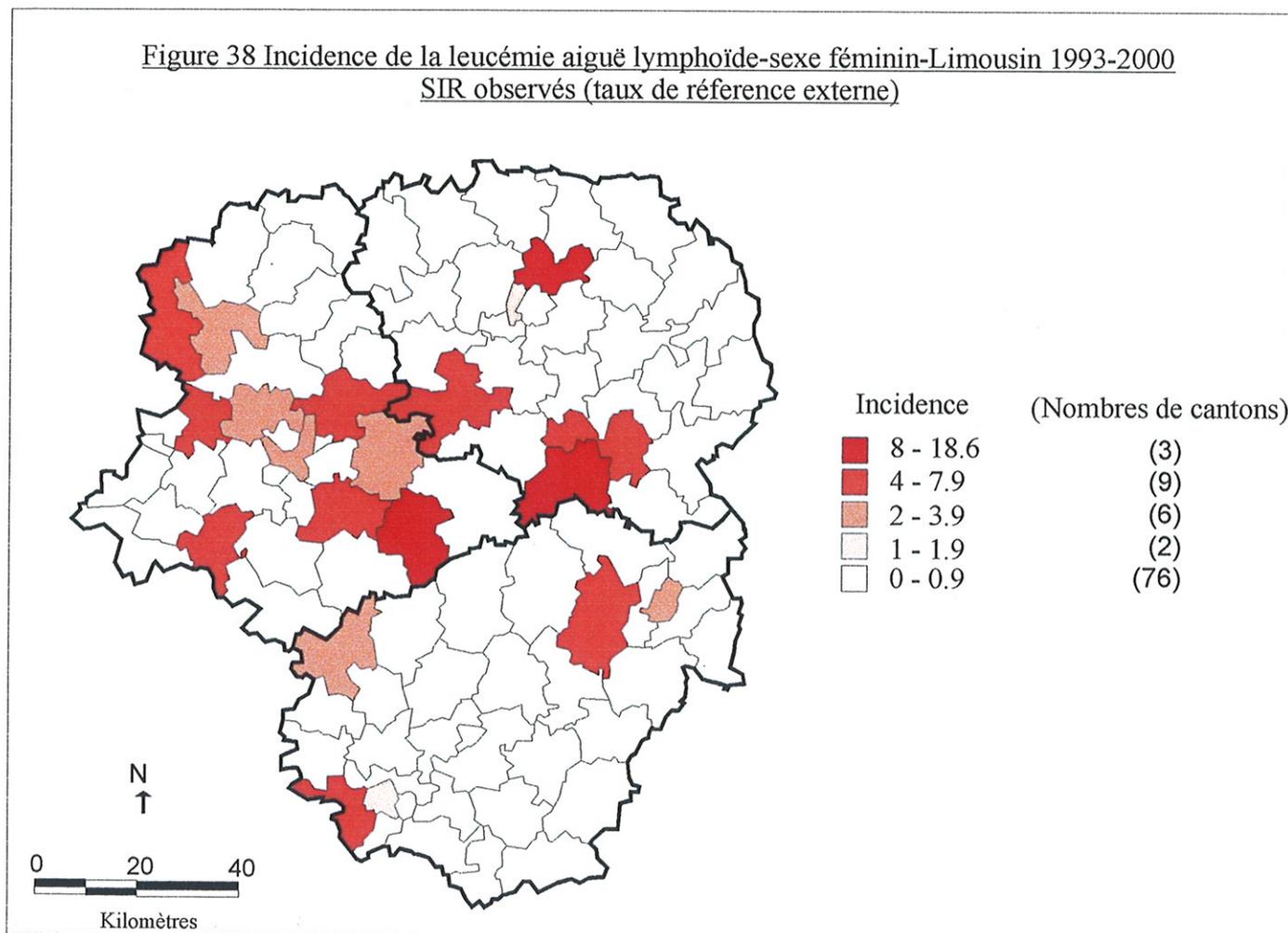


Figure 39 Incidence de la leucémie aiguë lymphoïde-sexe masculin-Limousin 1993-2000
 SIR lissés méthode bayésienne (modèle CAR)

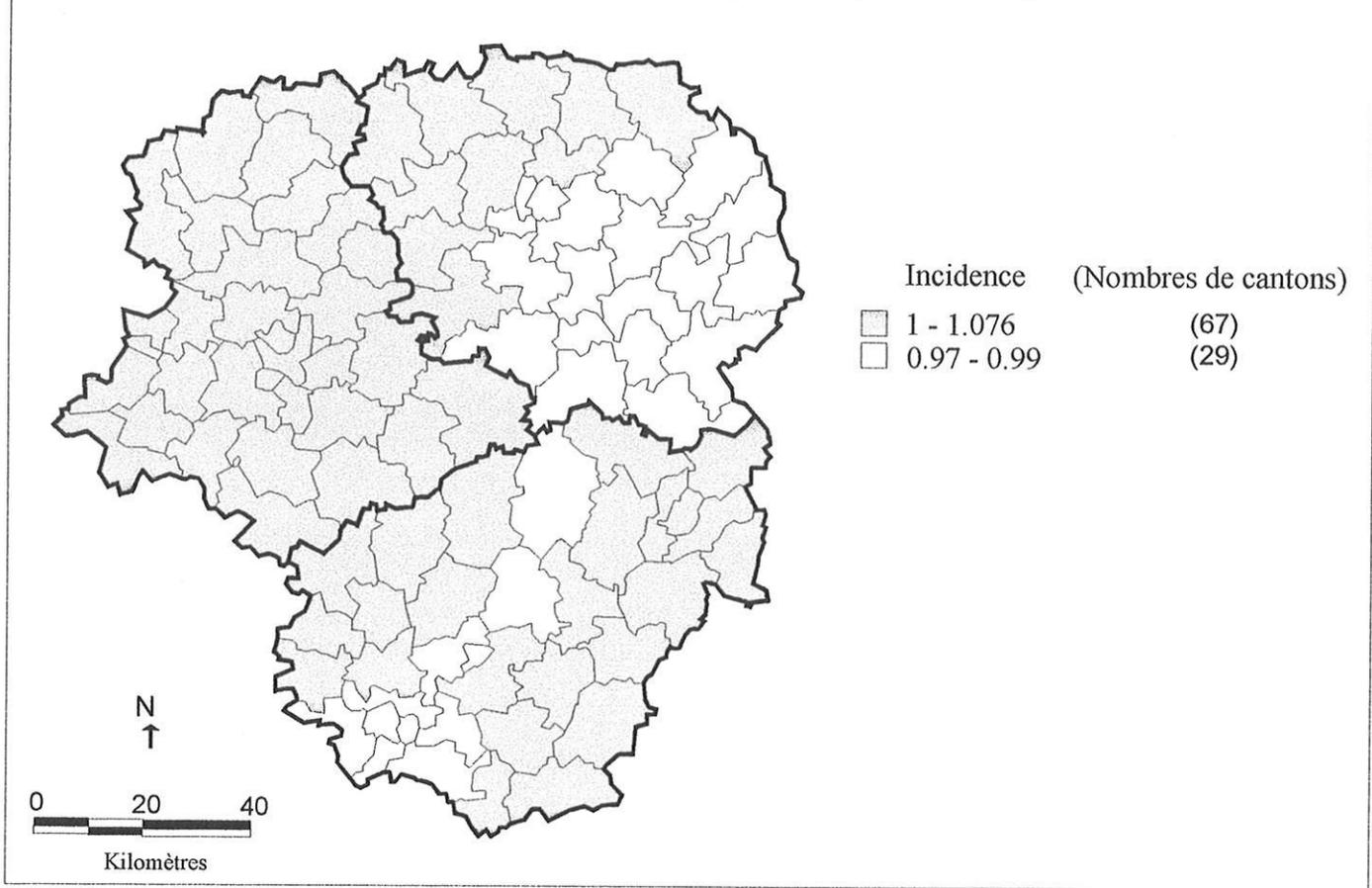


Figure 40 Incidence de la leucémie aiguë lymphoïde-sexe féminin-Limousin 1993-2000
 SIR lissés méthode bayésienne (modèle CAR)

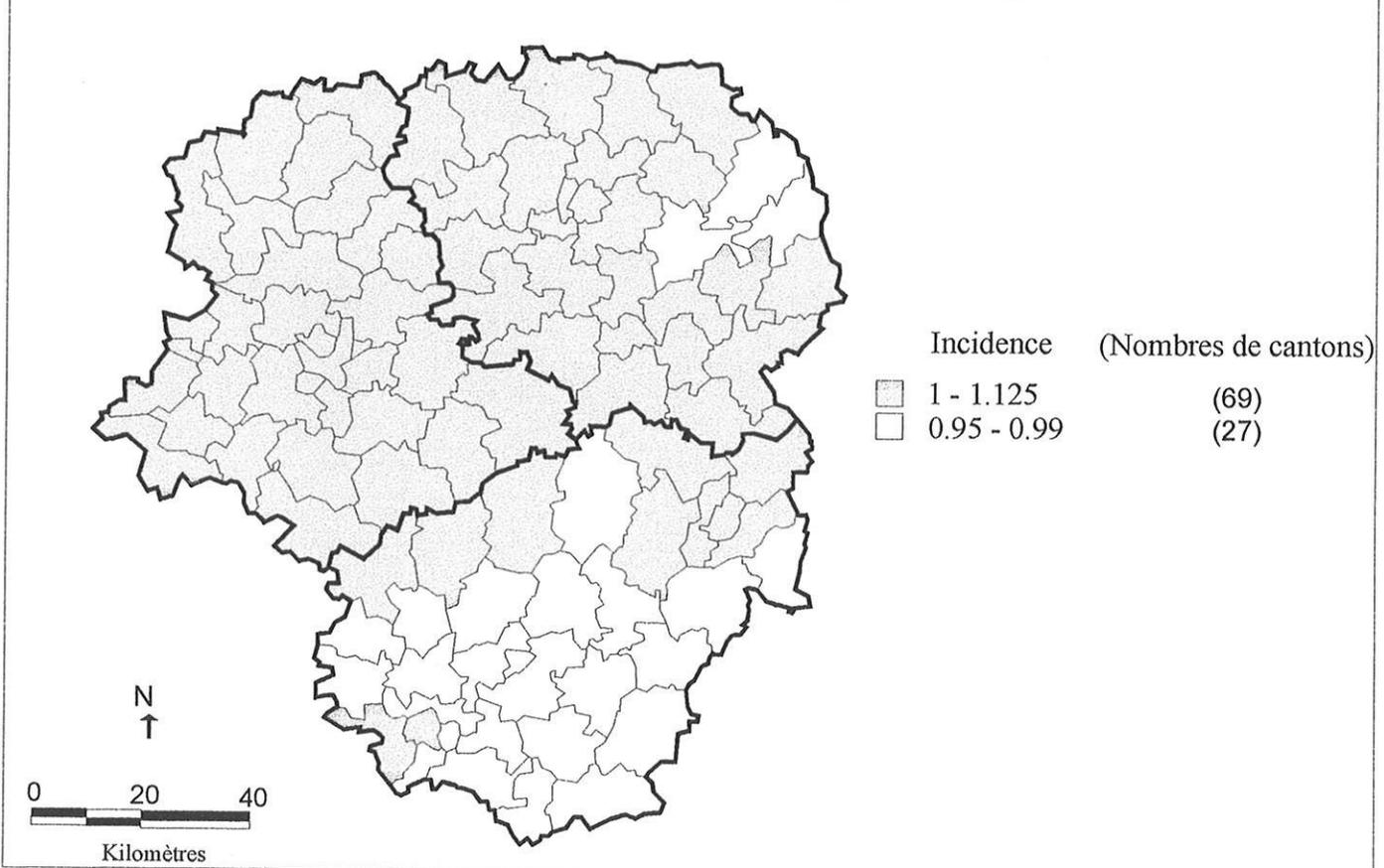


Figure 41 Incidence de la leucémie aiguë myéloïde de novo-sexe masculin-Limousin 1993-2000
SIR observés (taux de références internes)

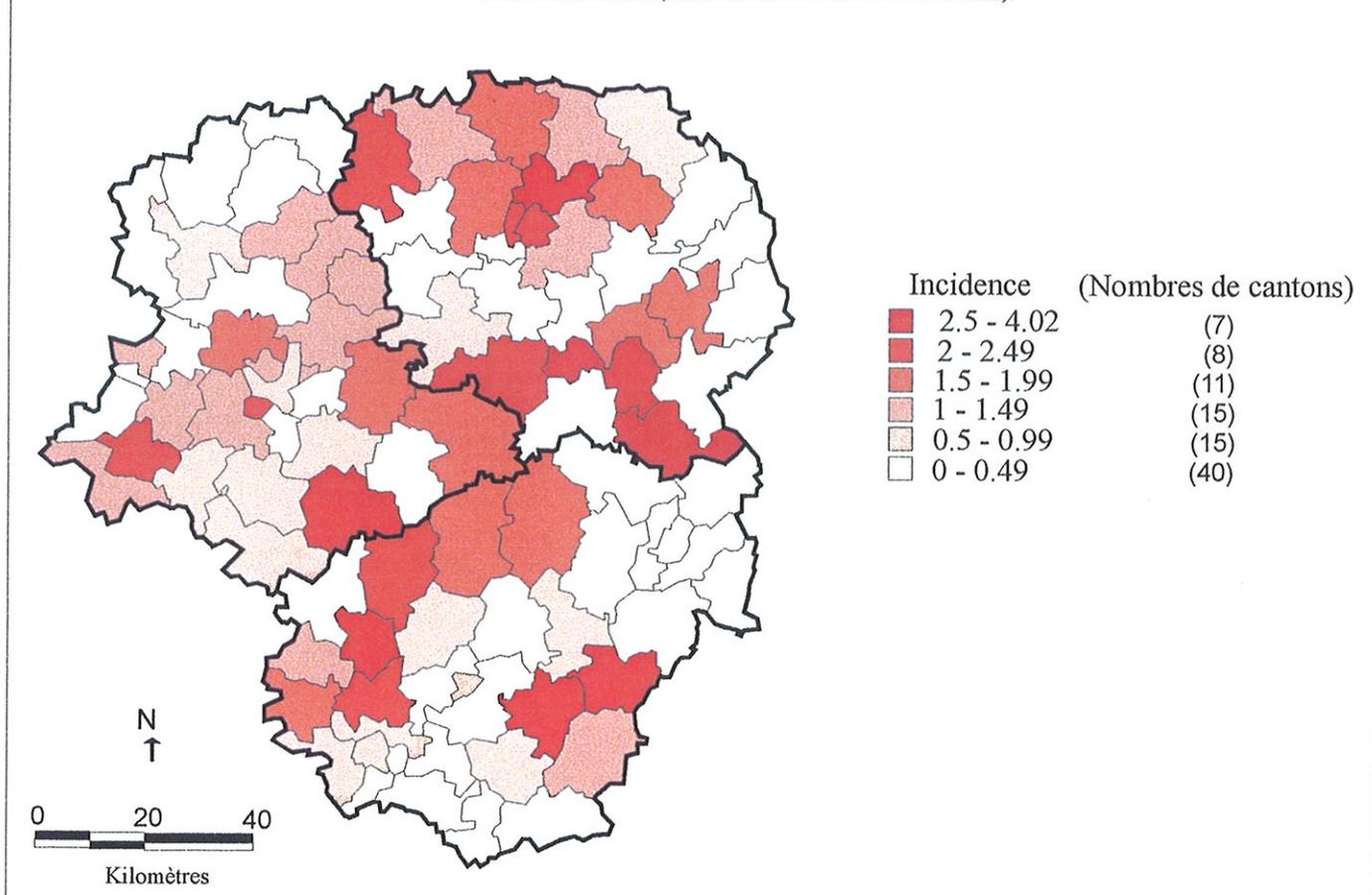


Figure 42 Incidence de la leucémie aiguë myéloïde de novo-sexe féminin-Limousin 1993-2000
SIR observés (taux de références internes)

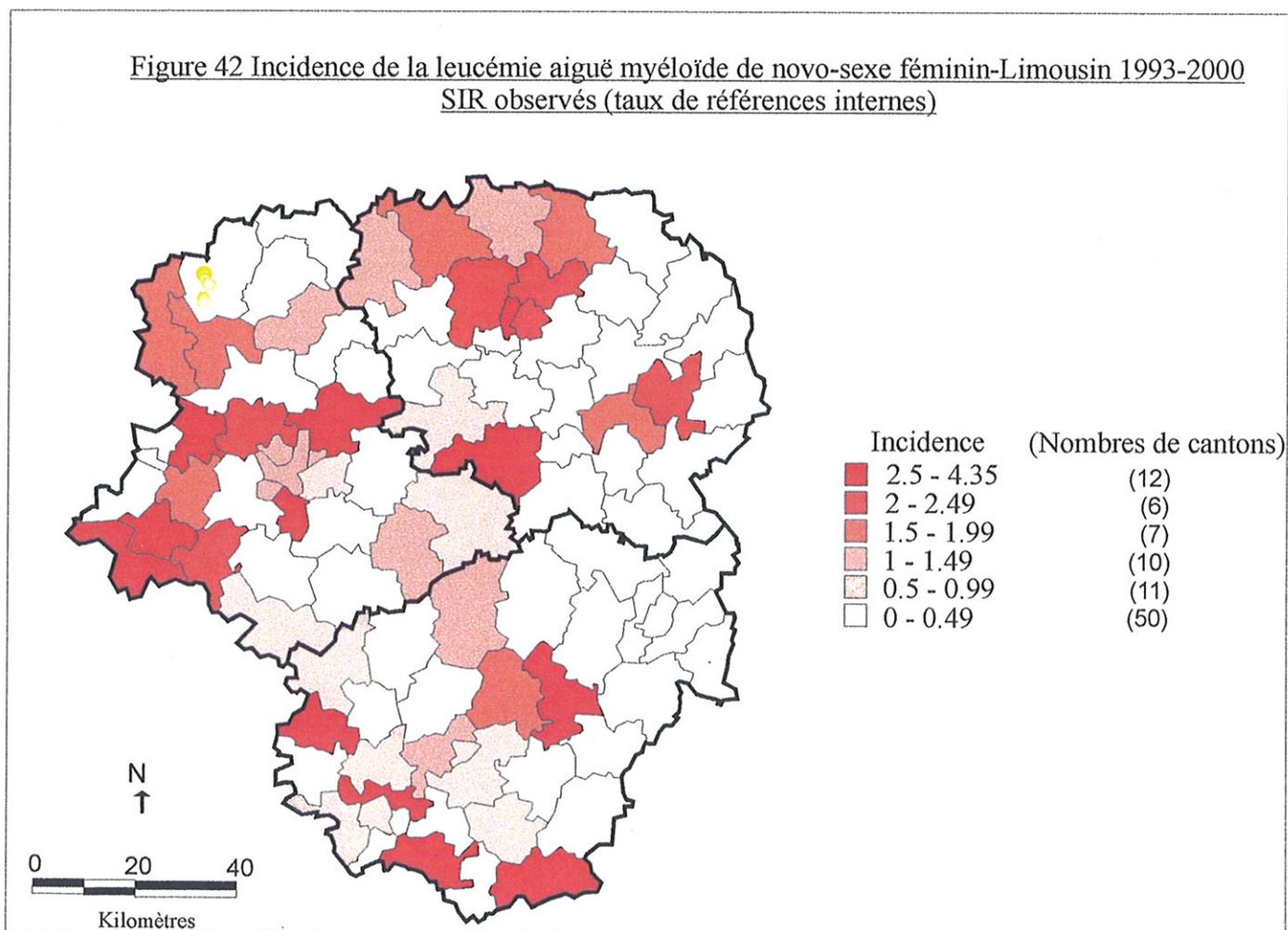


Figure 43 Incidence de la leucémie aiguë myéloïde de novo-sexe masculin-Limousin 1993-2000
SIR lissés méthode bayésienne (modèle CAR)

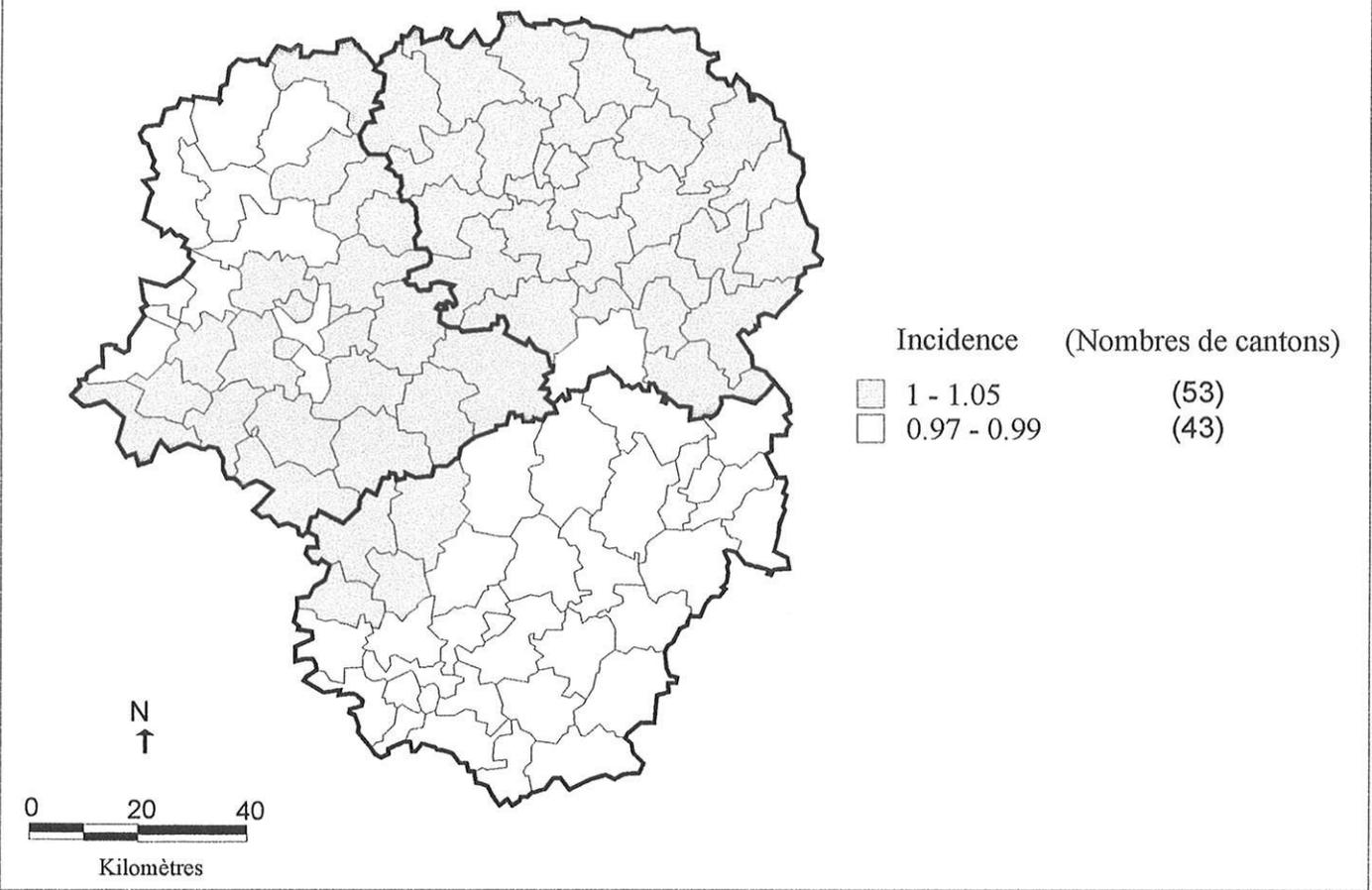


Figure 44 Incidence de la leucémie aiguë myéloïde de novo-sexe féminin-Limousin 1993-2000
SIR lissés méthode bayésienne (modèle CAR)

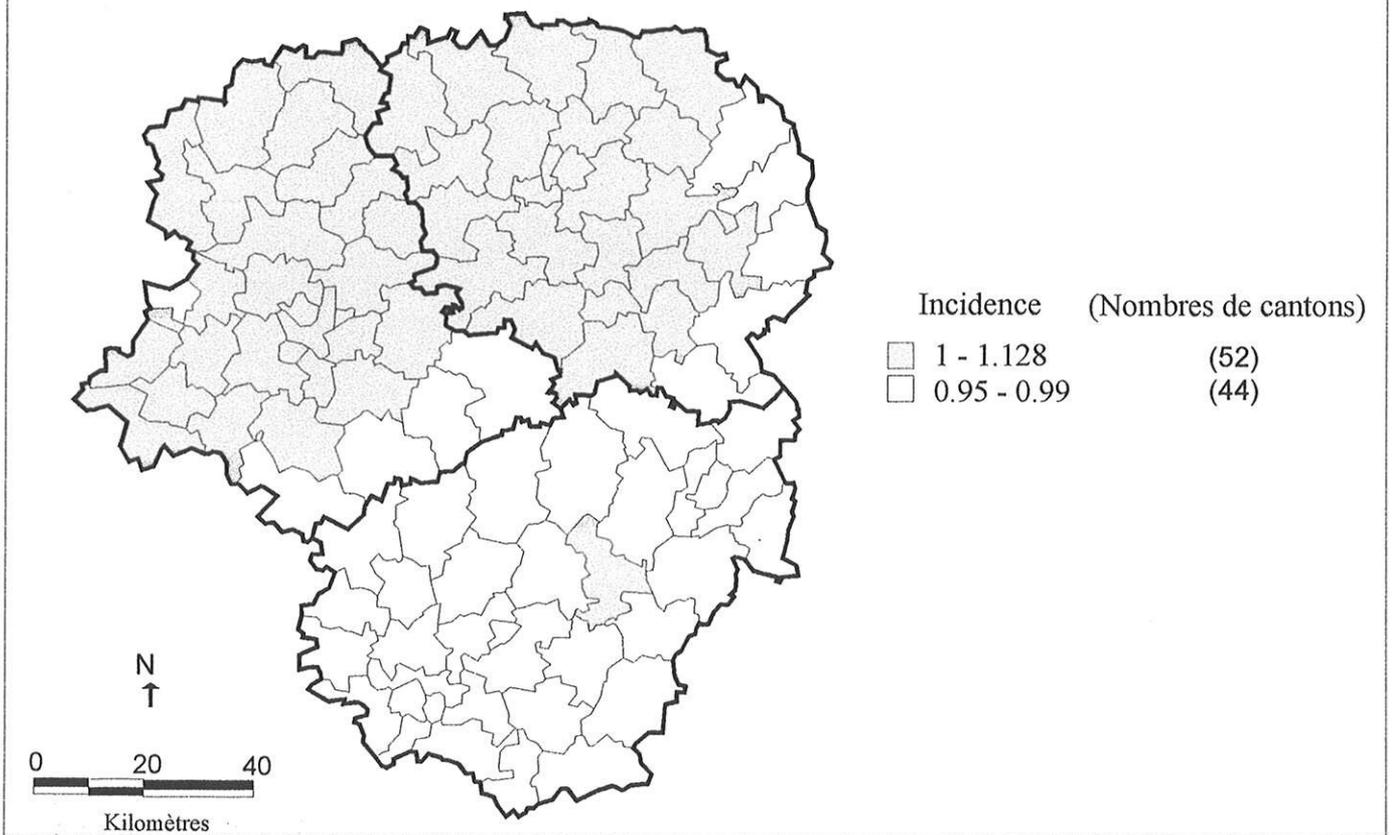


Figure 45 Incidence de la leucémie aiguë secondaire-sexe masculin-Limousin 1993-2000
SIR observés (taux de références internes)

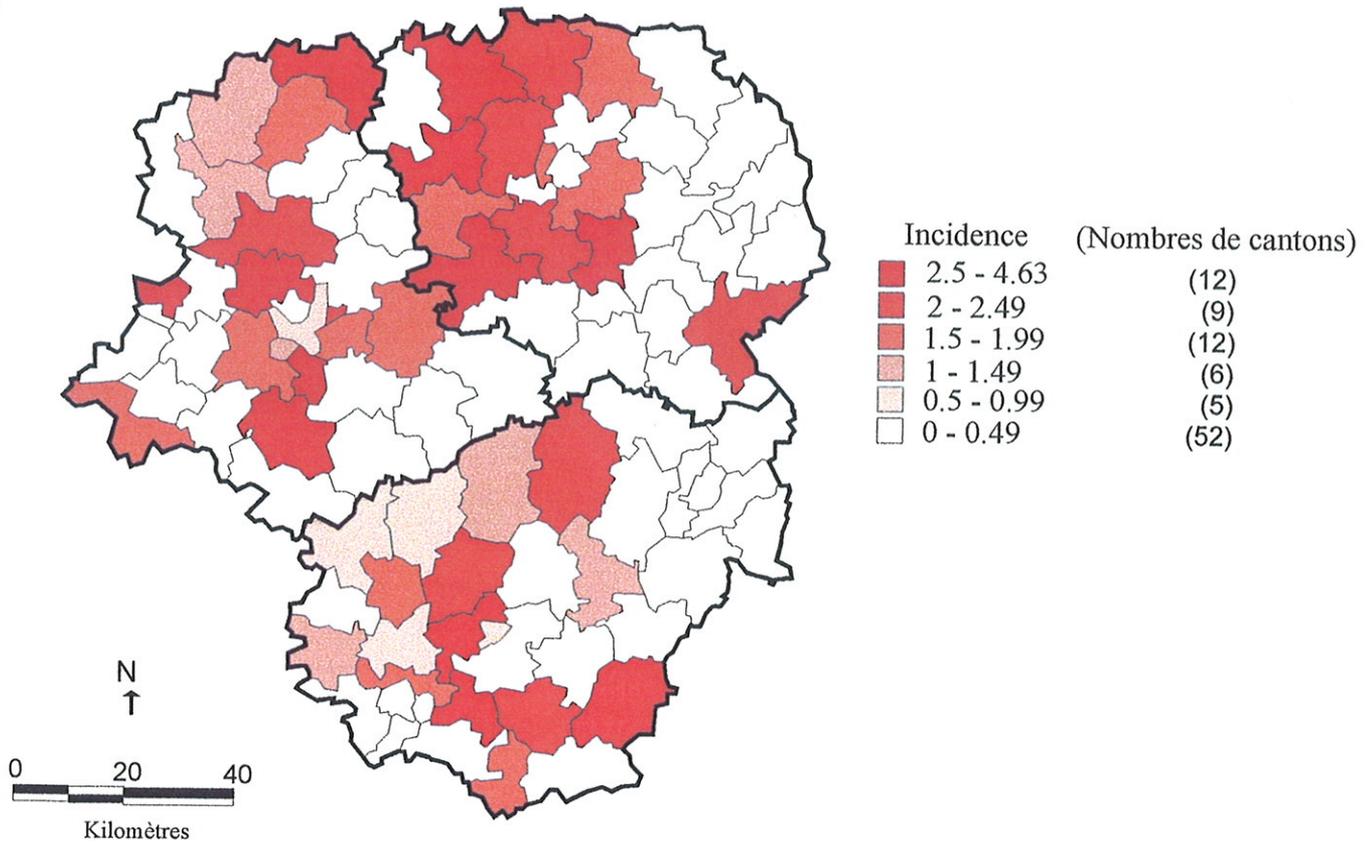


Figure 46 Incidence de la leucémie aiguë secondaire-sexe féminin-Limousin 1993-2000
SIR observés (taux de références internes)

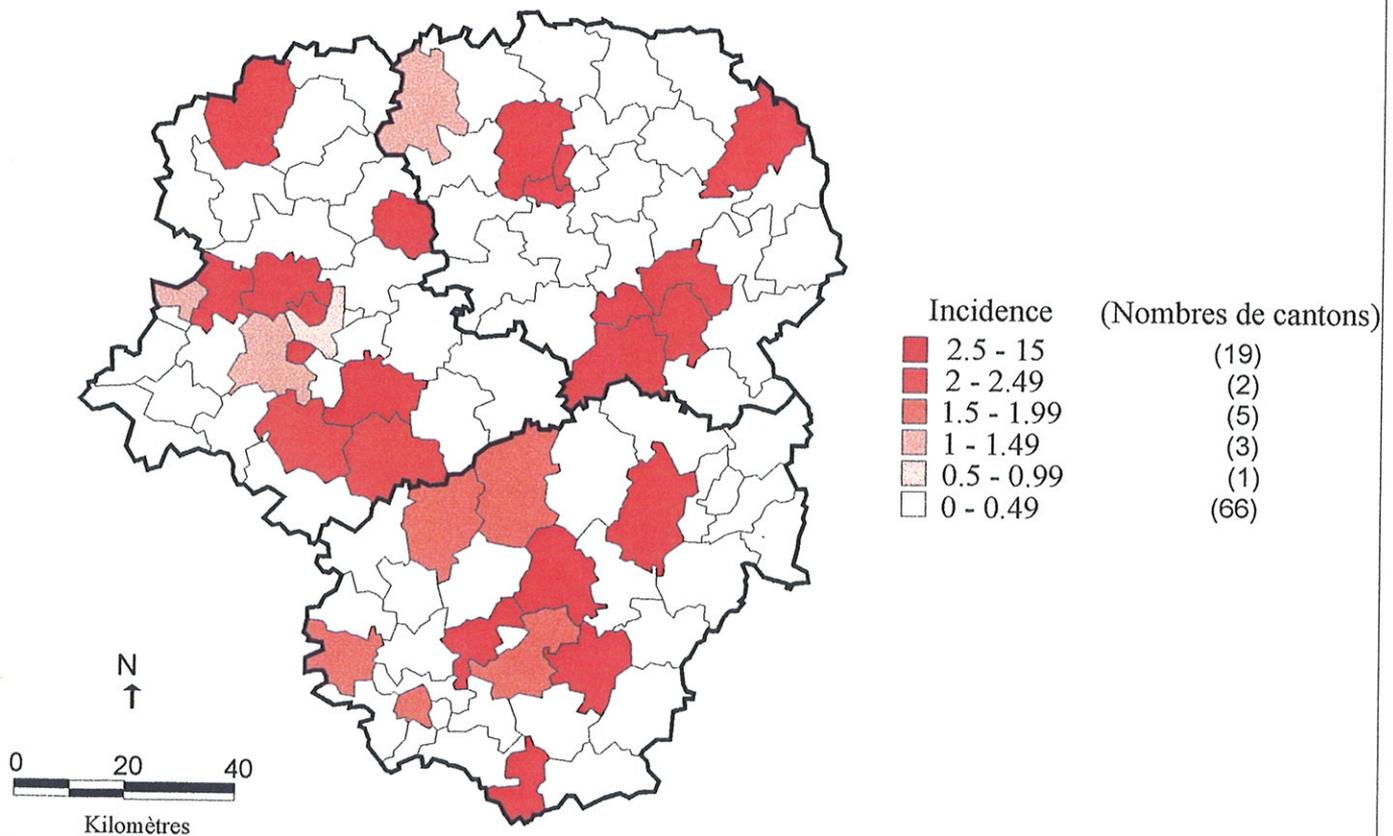


Figure 47 Incidence de la leucémie aiguë secondaire-sexe masculin-Limousin 1993-2000
SIR lissés méthode bayésienne (modèle CAR)

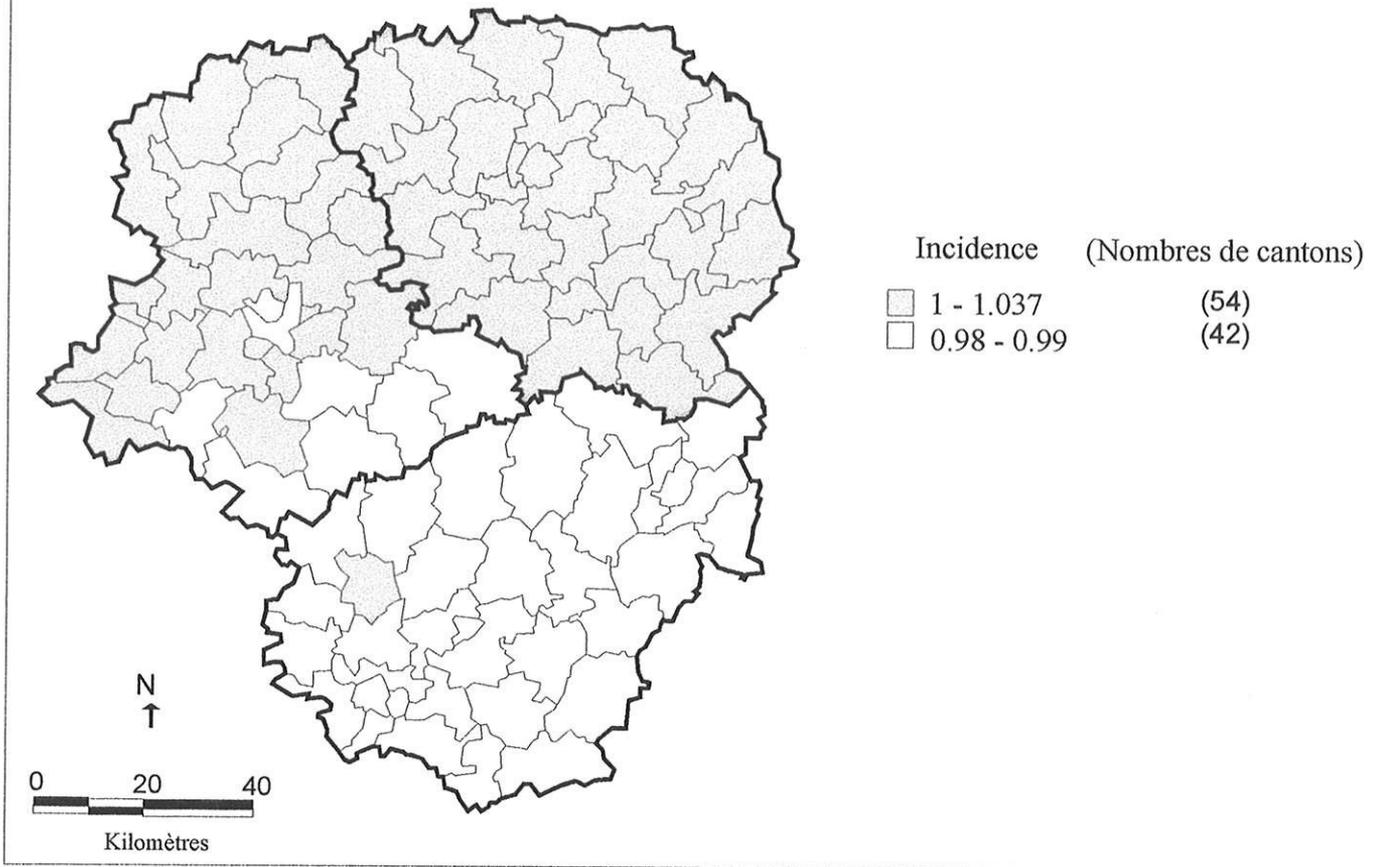


Figure 48 Incidence de la leucémie aiguë secondaire-sexe féminin-Limousin 1993-2000
SIR lissés méthode bayésienne (modèle CAR)

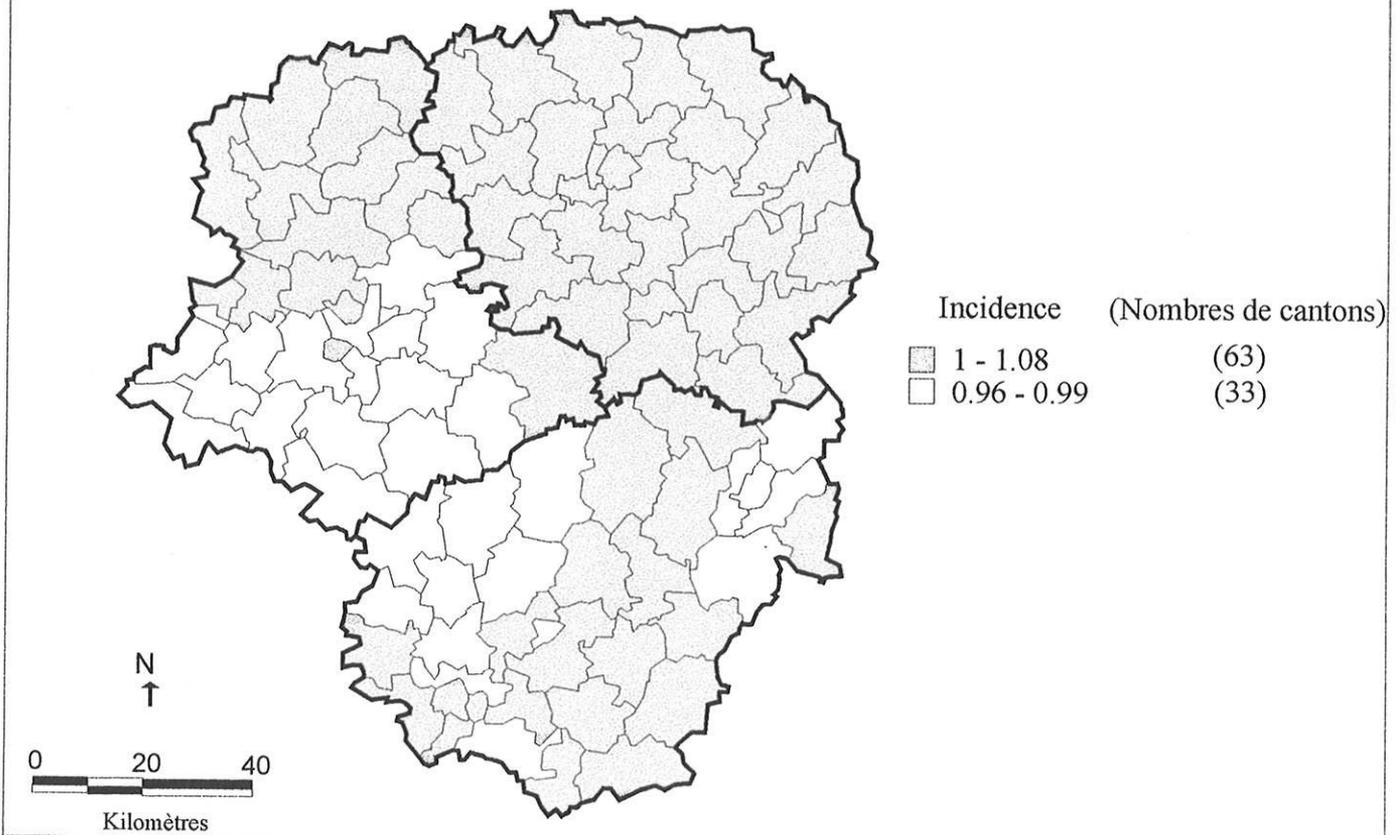


Figure 49 Incidence de la leucémie aiguë -sexe masculin-chez les personnes de moins de 20 ans
Limousin 1993-2000
SIR observés

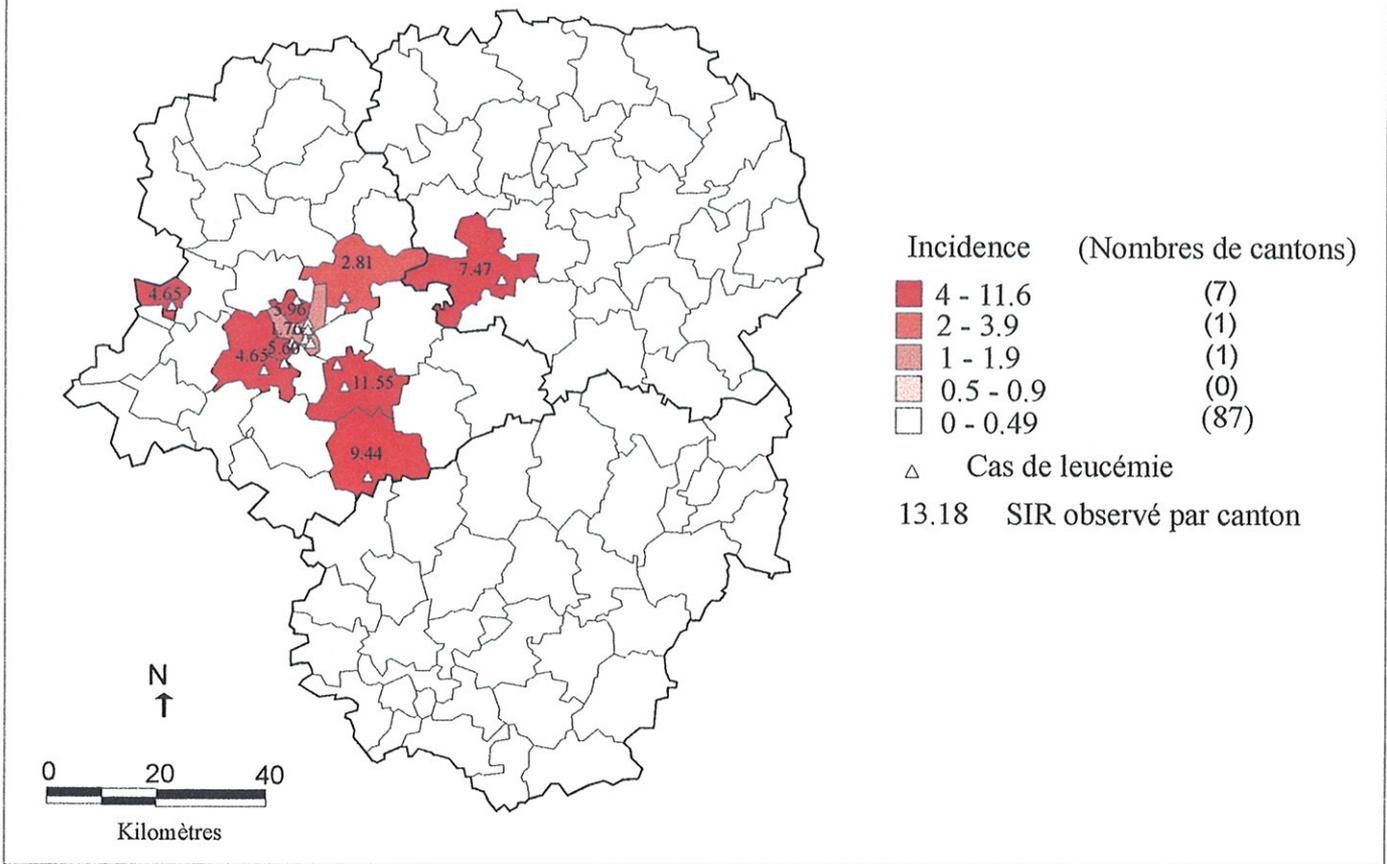


Figure 50 Incidence de la leucémie aiguë -sexe féminin- chez les personnes de moins de 20 ans
Limousin 1993-2000
SIR observés

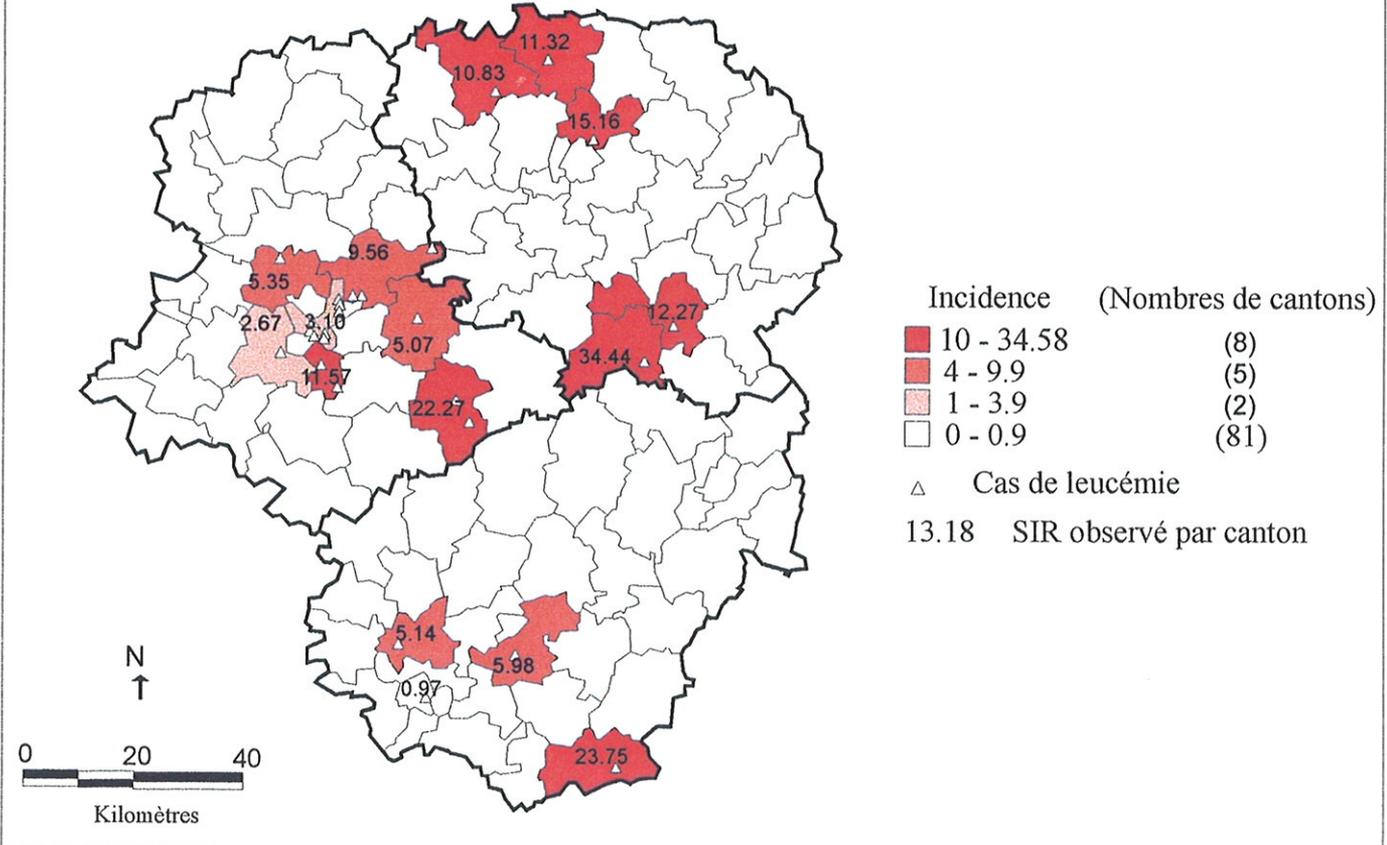


Figure 51 Incidence de la leucémie aiguë -sexe masculin-chez les personnes de moins de 20 ans
 Limousin 1993-2000
 SIR lissés (modèle CAR)

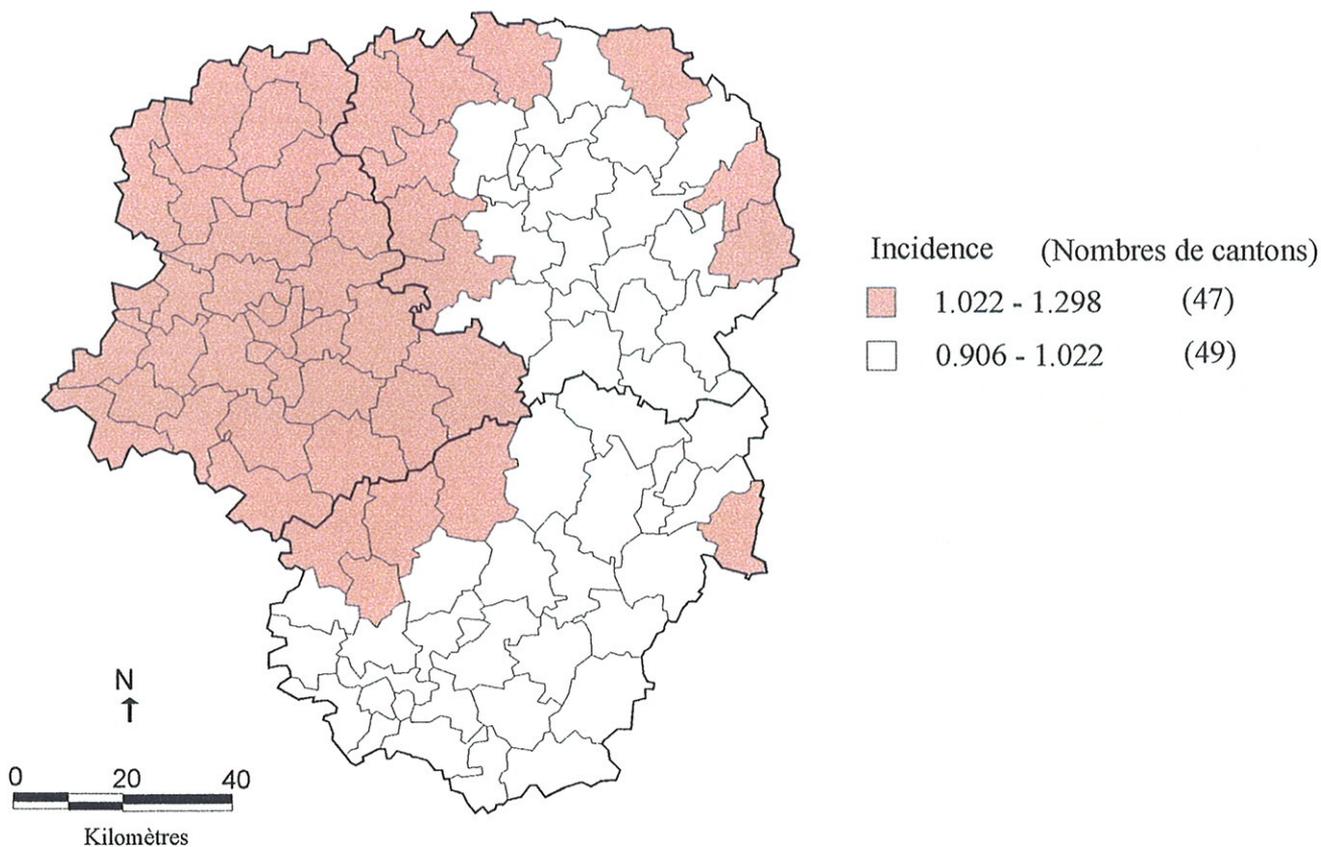


Figure 52 Incidence de la leucémie aiguë-sexe féminin-chez les personnes de moins de 20 ans
 Limousin 1993-2000
 SIR lissés (modèle CAR)

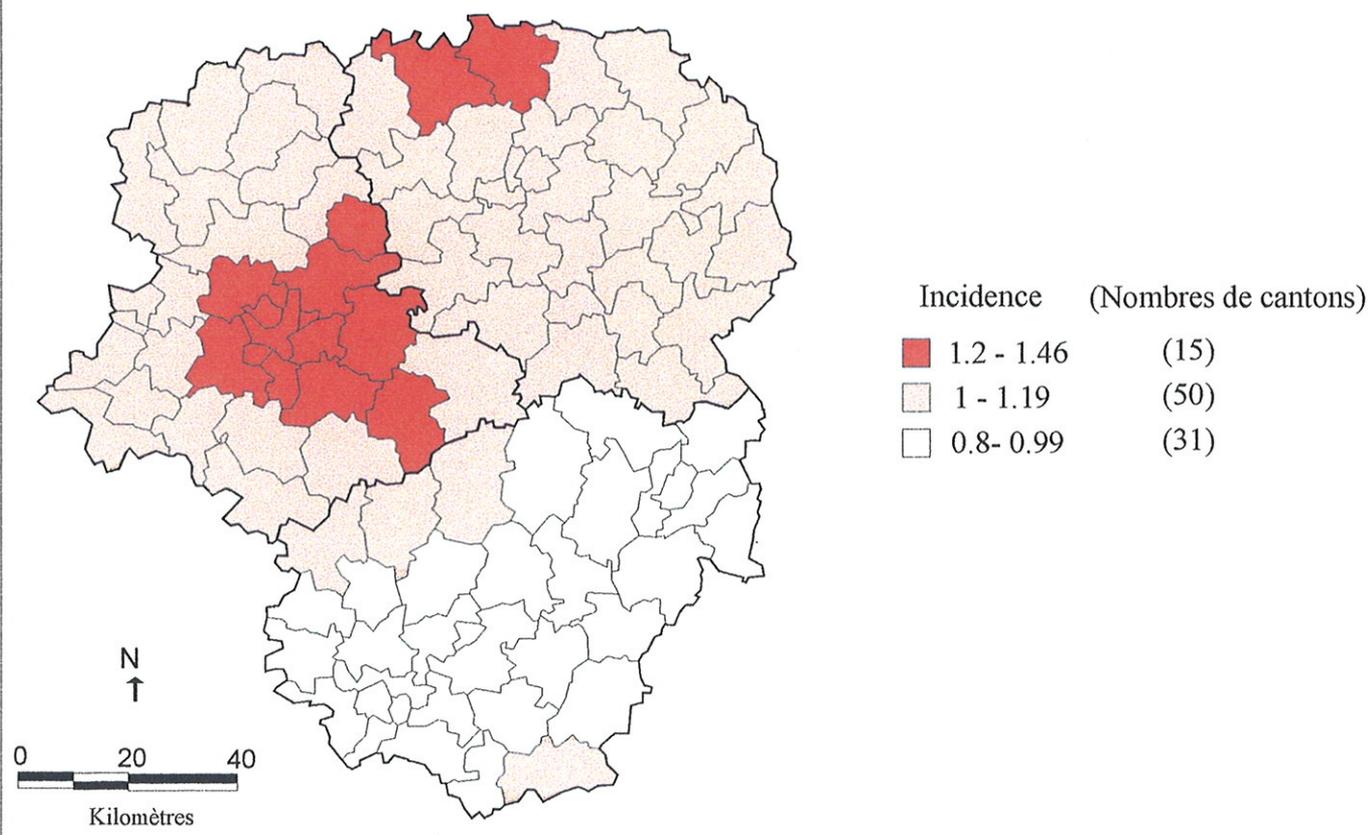


Figure 53 Incidence de la leucémie aiguë myéloïde-sexe masculin-chez les personnes de moins de 20 ans
 Limousin 1993-2000
 SIR observés

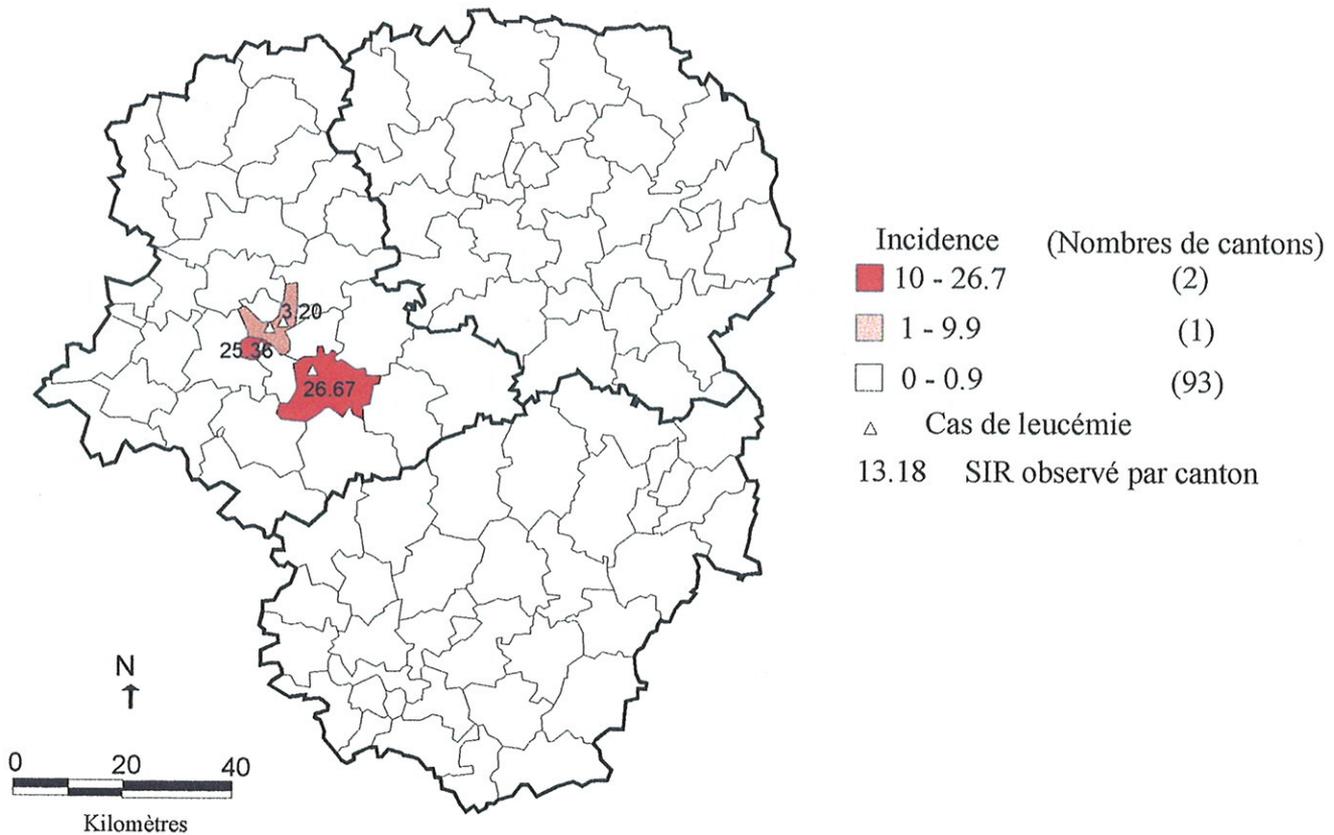


Figure 54 Incidence de la leucémie aiguë myéloïde-sexe féminin-chez les personnes de moins de 20 ans
 Limousin 1993-2000
 SIR observés

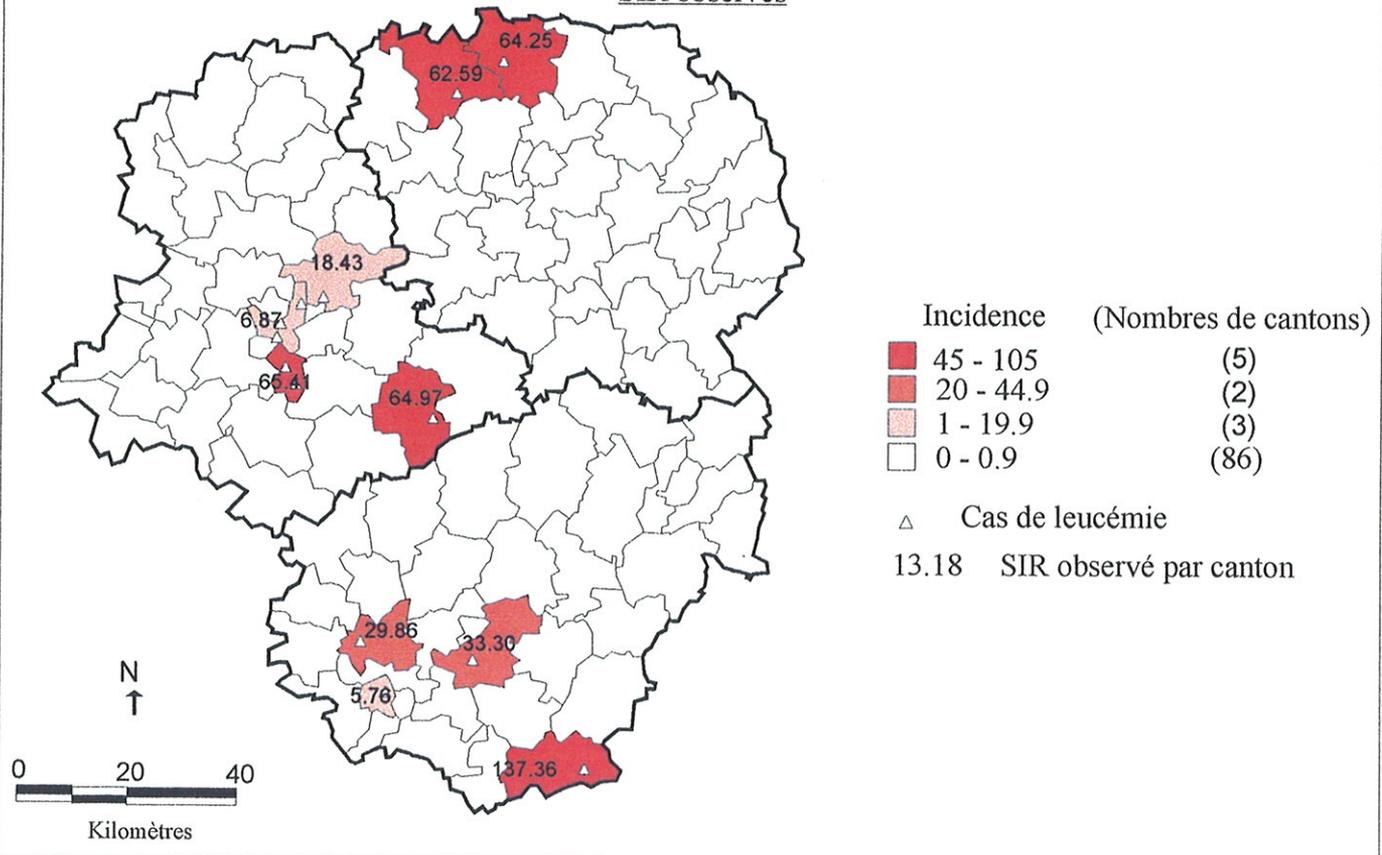


Figure 55 Incidence de la leucémie aiguë myéloïde-sexe masculin-chez les personnes de moins de 20 ans
 Limousin 1993-2000
 SIR lissés (modèle CAR)

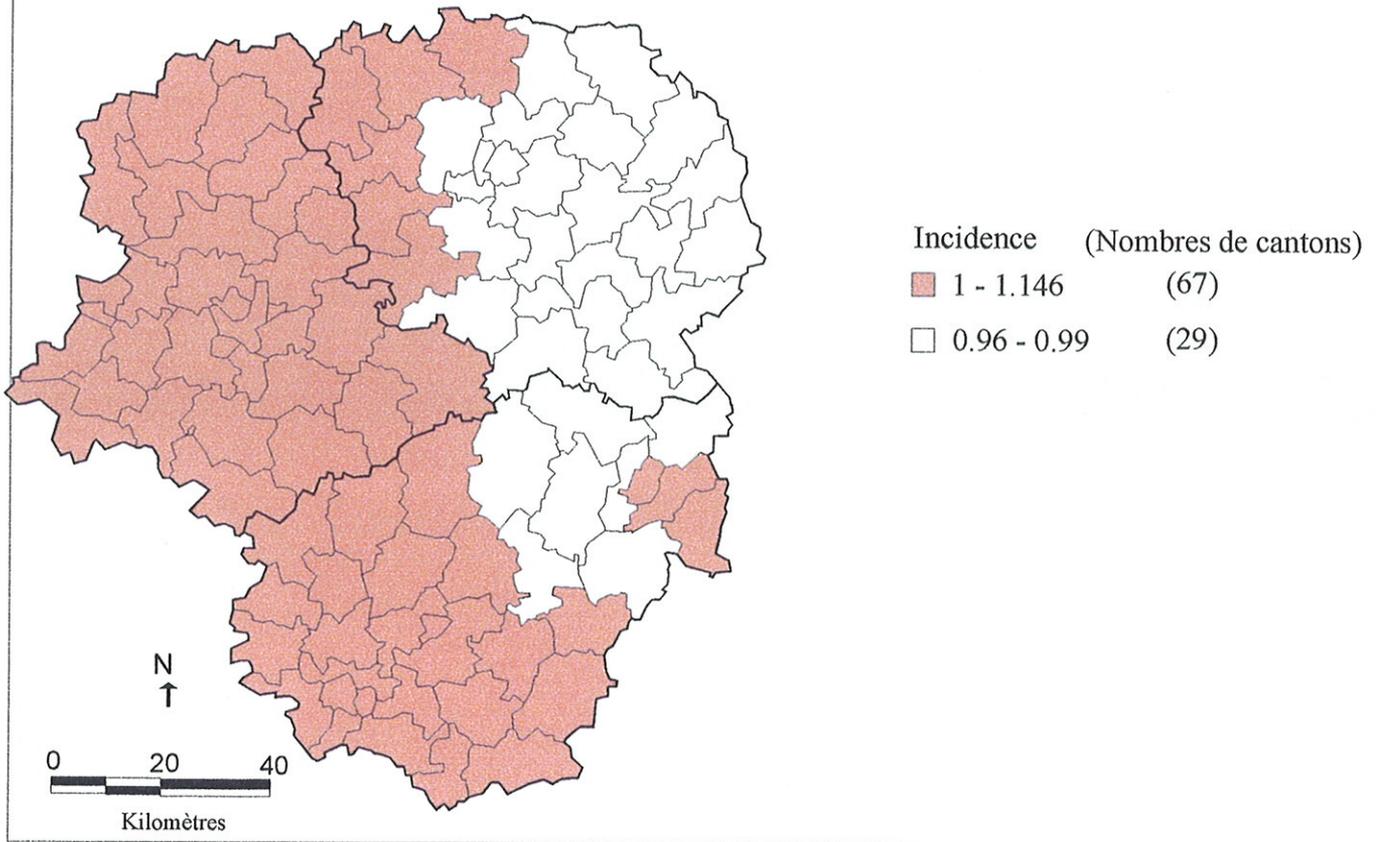


Figure 56 Incidence de la leucémie aiguë myéloïde-sexe féminin-chez les personnes de moins de 20 ans
 Limousin 1993-2000
 SIR lissés (modèle CAR)

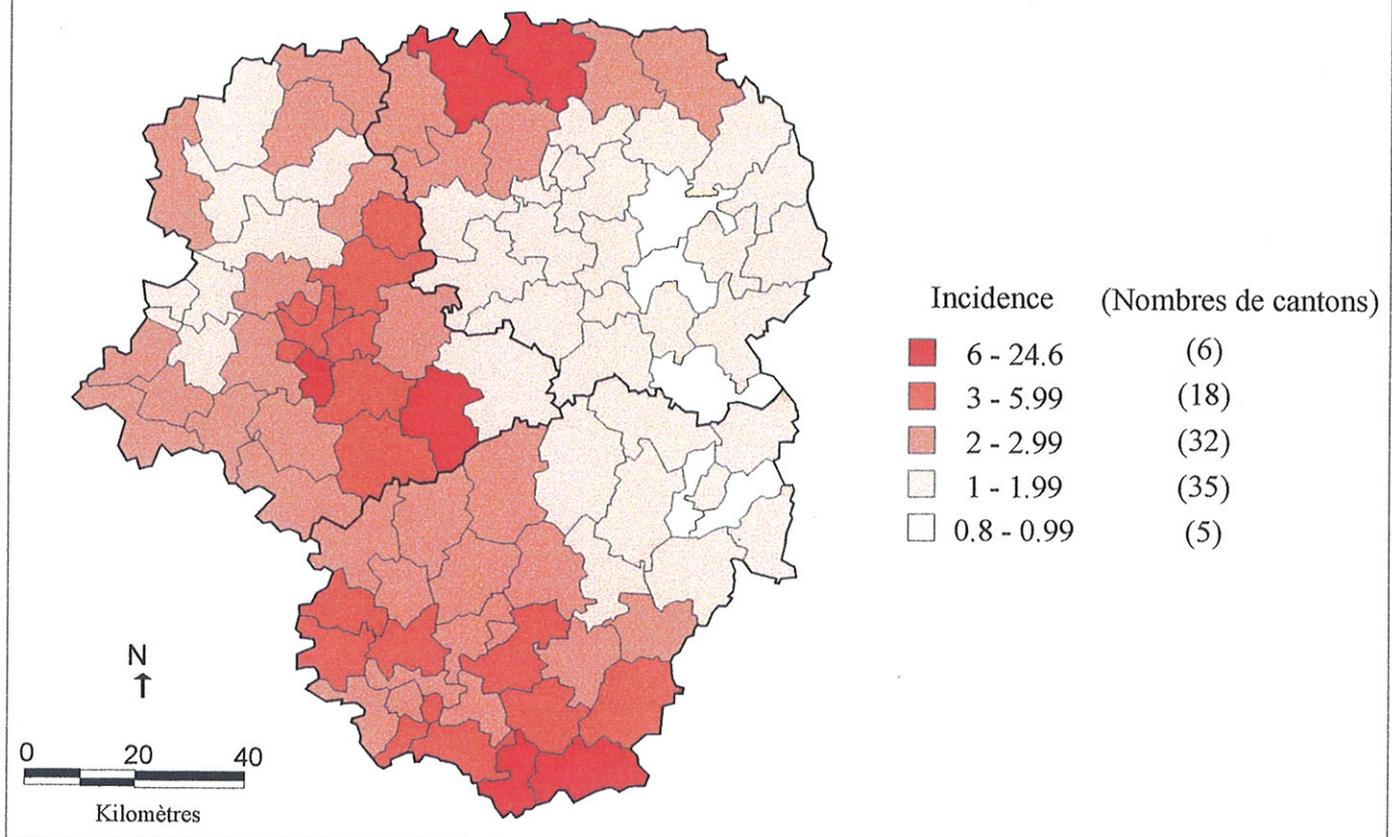
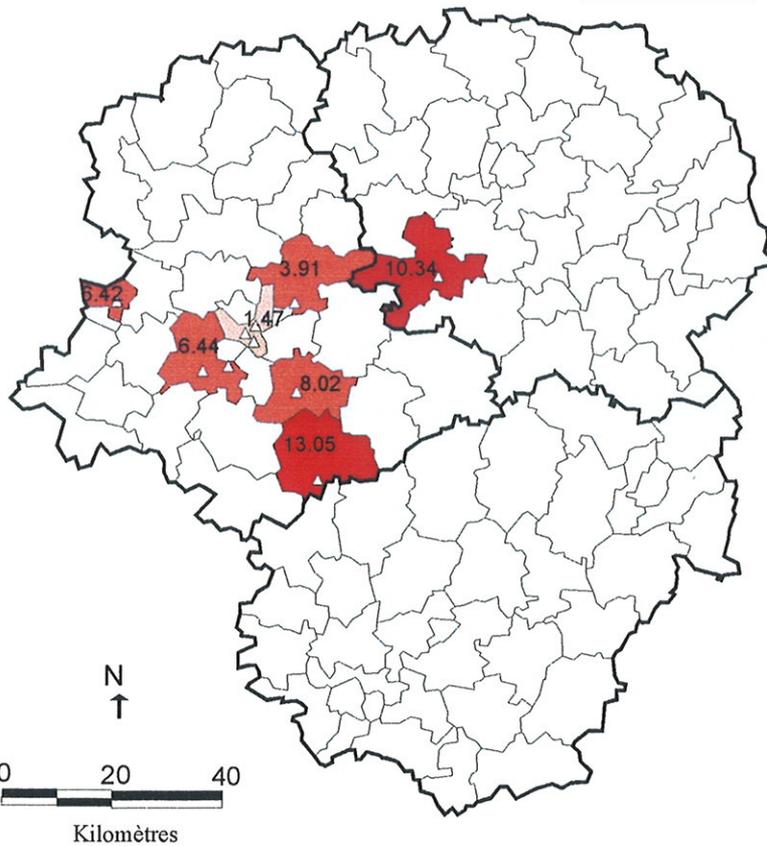


Figure 57 Incidence de la leucémie aiguë lymphoïde-sexe masculin-chez les personnes de moins de 20 ans

Limousin 1993-2000

SIR observés



Incidence (Nombres de cantons)

9 - 13.1	(2)
3 - 8.9	(4)
1 - 2.9	(1)
0 - 0.9	(89)

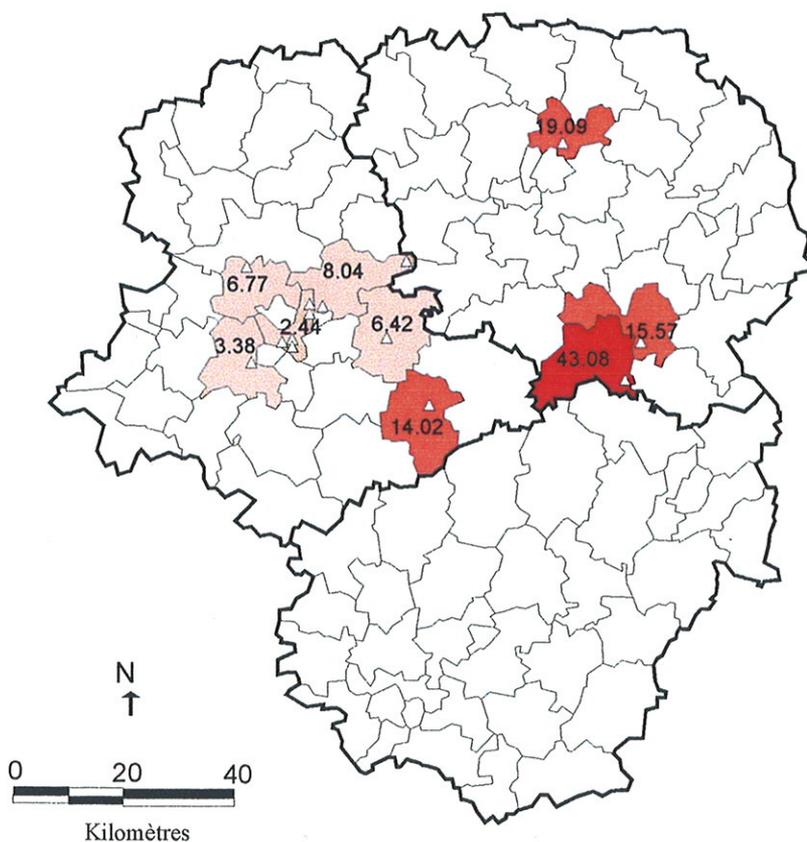
△ Cas de leucémie

13.18 SIR observé par canton

Figure 58 Incidence de la leucémie aiguë lymphoïde -sexe féminin- chez les personnes de moins de 20 ans

Limousin 1993-2000

SIR observés



Incidence (Nombres de cantons)

20 - 43.1	(1)
10 - 19.9	(3)
1 - 9.9	(5)
0 - 0.9	(87)

△ Cas de leucémie

13.18 SIR observé par canton

Figure 59 Incidence de la leucémie aiguë lymphoïde-sexe masculin-chez les personnes de moins de 20 ans
 Limousin 1993-2000
 SIR lissés (modèle CAR)

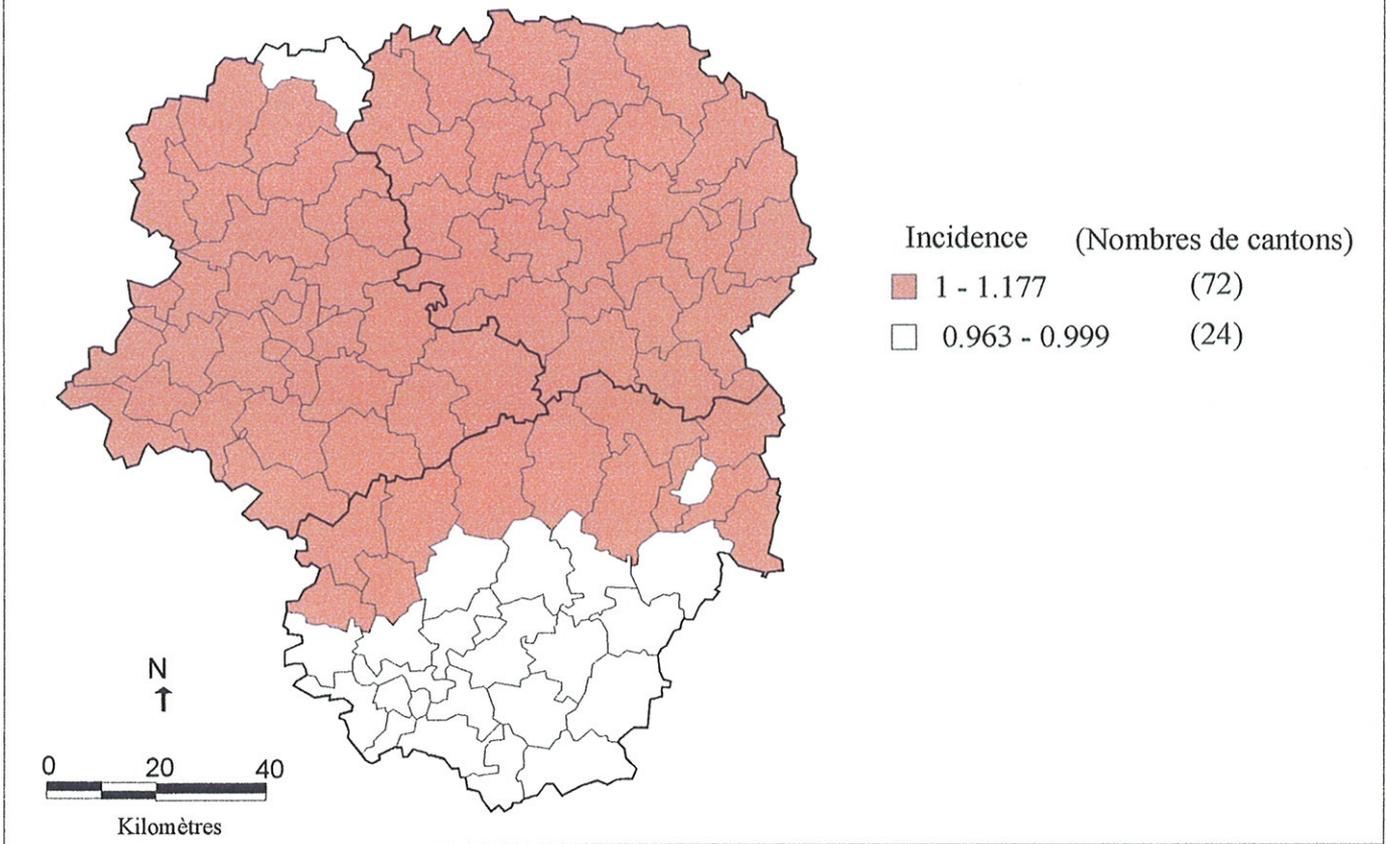
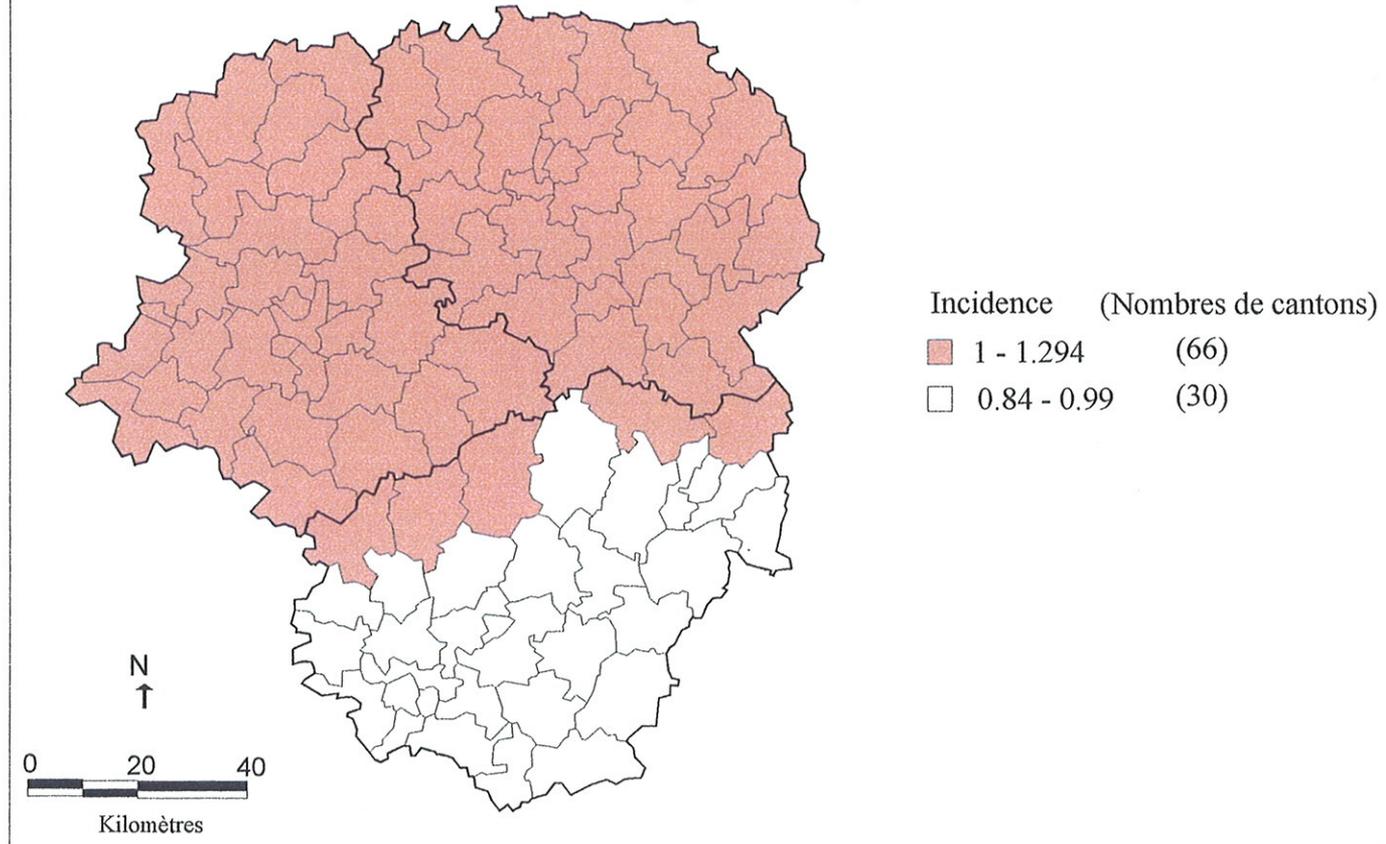


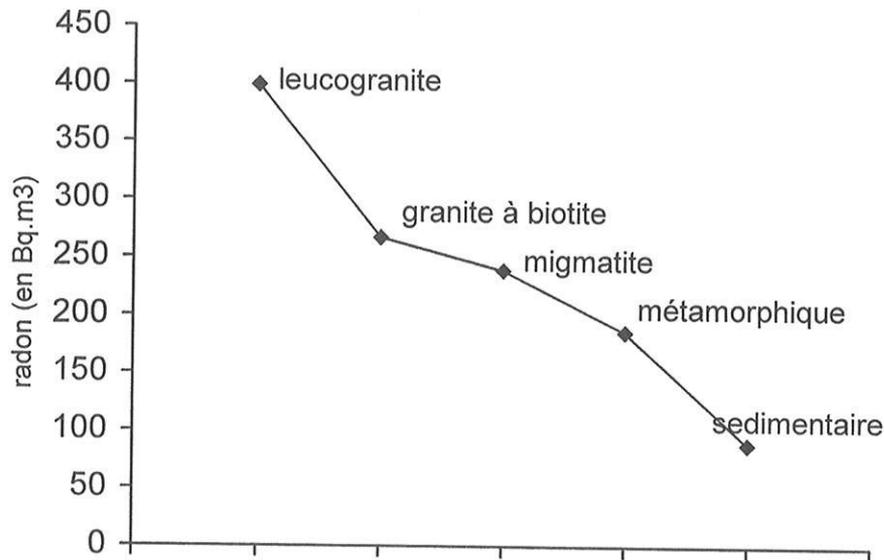
Figure 60 Incidence de la leucémie aiguë lymphoïde-sexe féminin-chez les personnes de moins de 20 ans
 Limousin 1993-2000
 SIR lissés (modèle CAR)



9. RESULTAT DE L'ETUDE ECOLOGIQUE.

Le graphe suivant présente les valeurs moyennes de radon calculées pour chaque structure géologique.

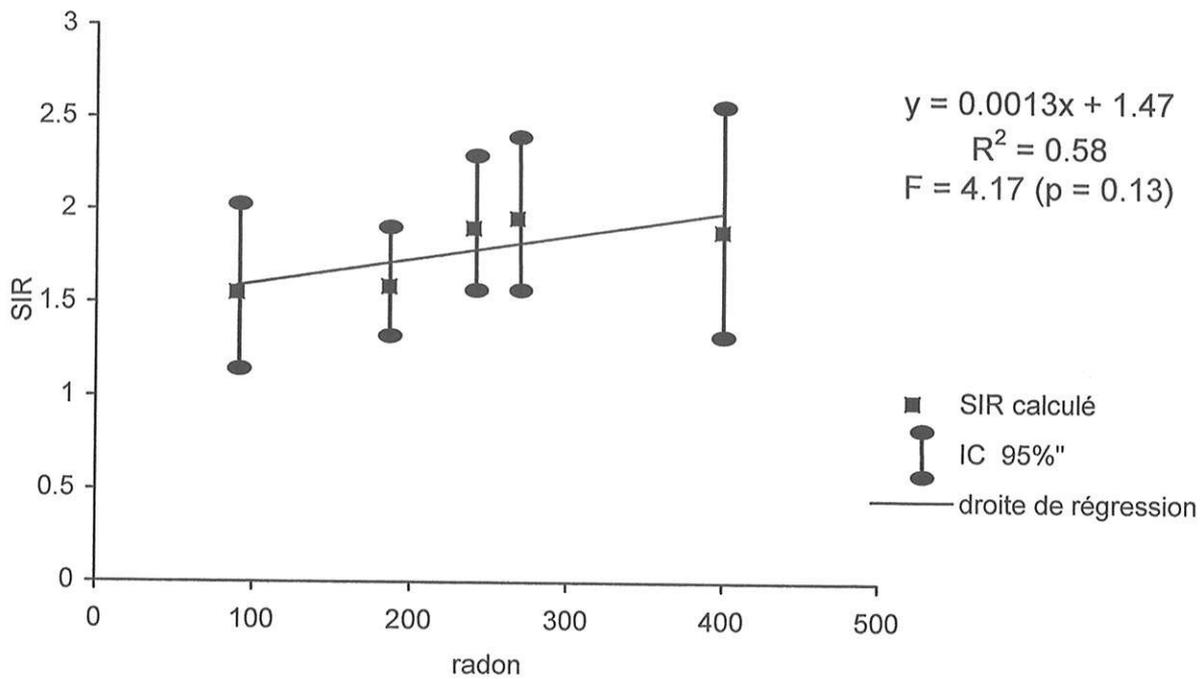
Figure 62 Moyenne arithmétique de l'activité volumique du radon par structures géologiques



Ce graphe montre l'existence d'une nette corrélation entre les structures géologiques et les mesures moyennes de radon calculées pour ces mêmes structures.

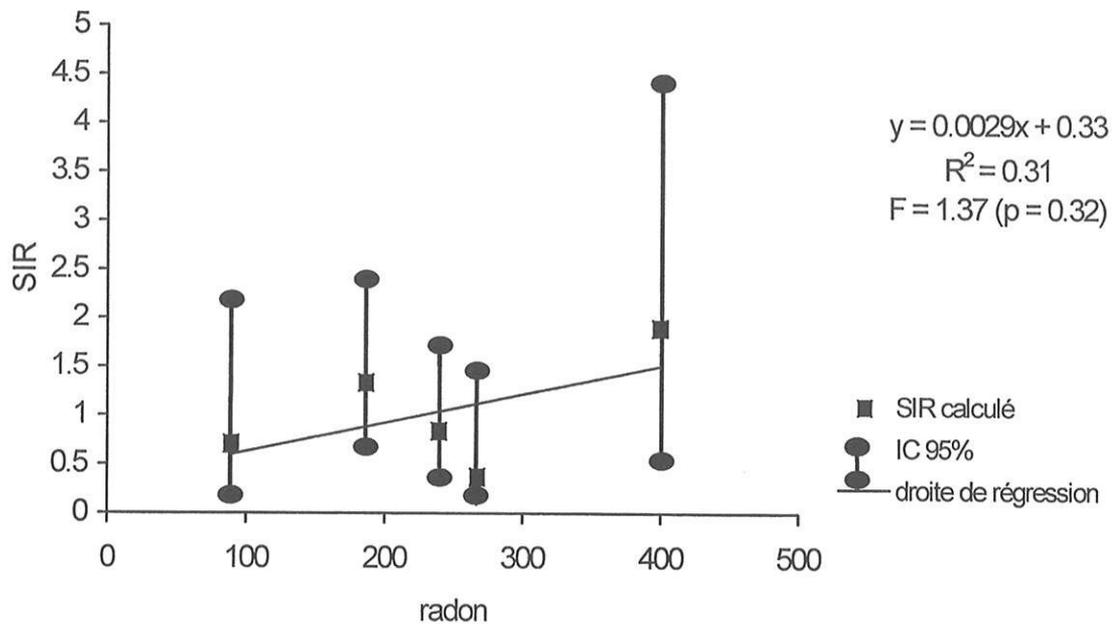
Les graphes suivants représentent les taux d'incidence des leucémies aiguës en fonction des mesures moyennes de radon par structures géologiques. Les taux d'incidence (SIR) des cinq graphiques suivants (figure 31 à 35) ont été calculés à partir des taux de références externe (taux français).

Figure 63 Taux d'incidence des leucémies aiguës selon l'exposition au radon ($Bq.m^{-3}$).

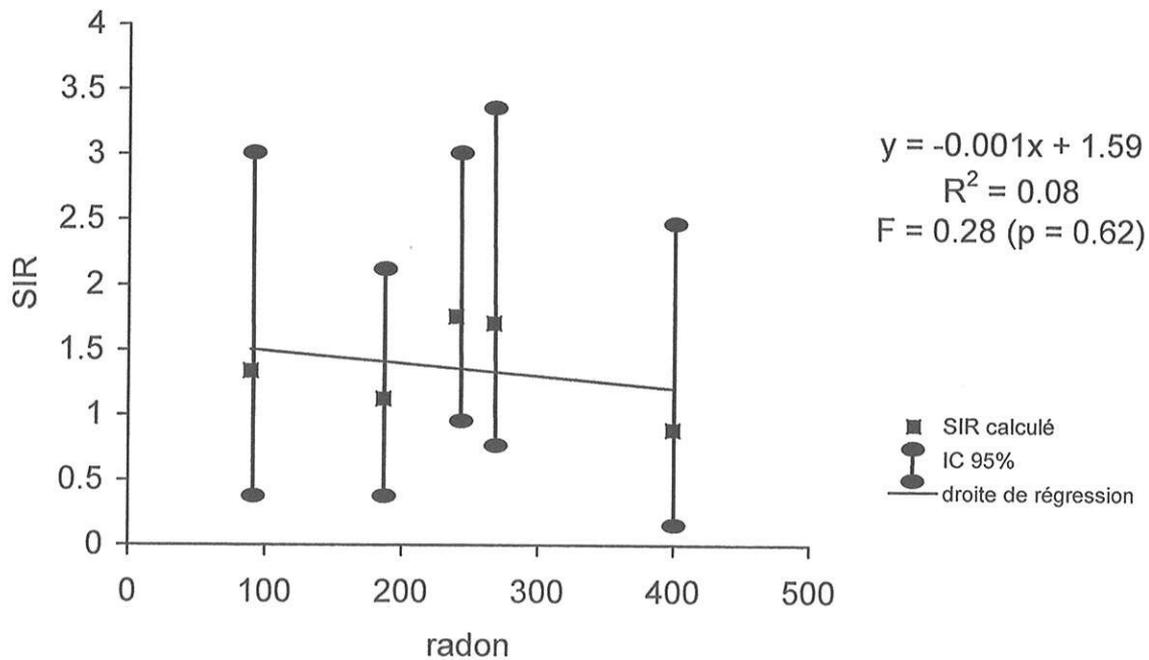


Les taux d'incidence des leucémies aiguës sont calculés à partir de 416 cas (sexe et type confondus), la pente de la droite de régression est positive mais sa valeur ne diffère pas significativement de 0 ($p = 0,13$).

*Figure 64 Taux d'incidence des leucémies aiguës lymphoïdes (Homme)
selon l'exposition au radon.*



*Figure 65 Taux d'incidence des leucémies aiguës lymphoïdes (Femme)
selon l'exposition au radon.*



Pour les leucémies aiguës lymphoïdes chez les hommes, les SIR sont calculés à partir de 28 cas. Chez les femmes les SIR sont calculés à partir de 36 cas. Aucune relation significative n'est mise en évidence tant pour les hommes que pour les femmes.

Figure 66 Taux d'incidence des leucémies aiguës myéloïdes (Homme)
selon l'exposition au radon.

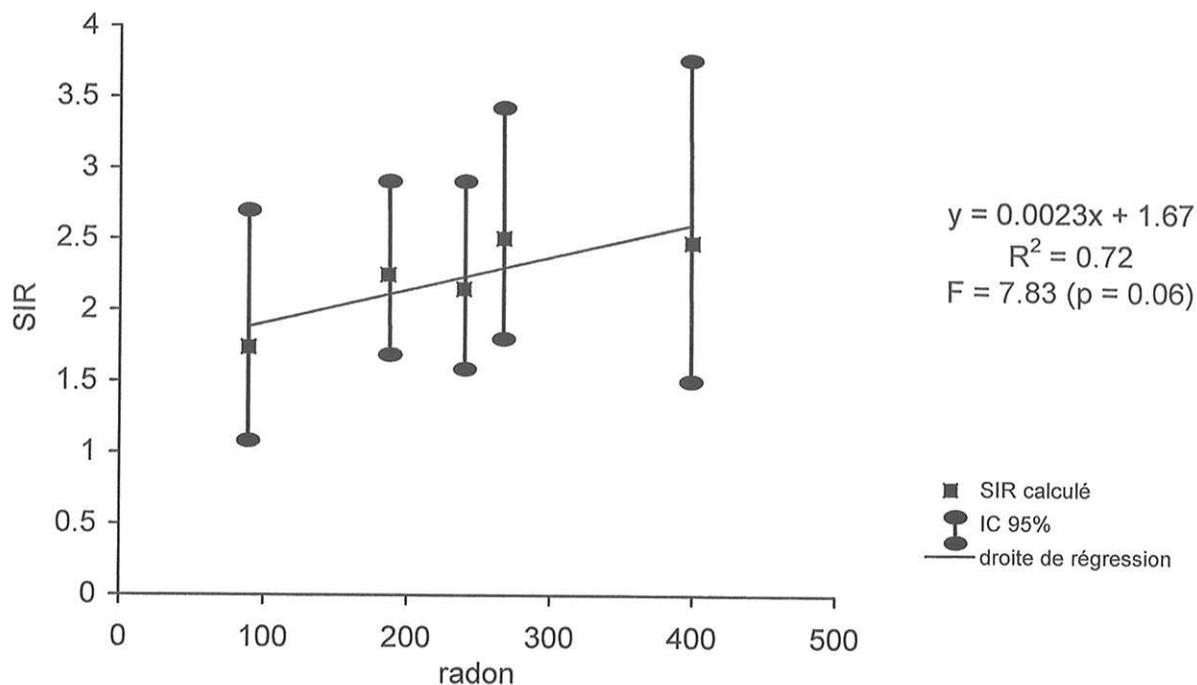
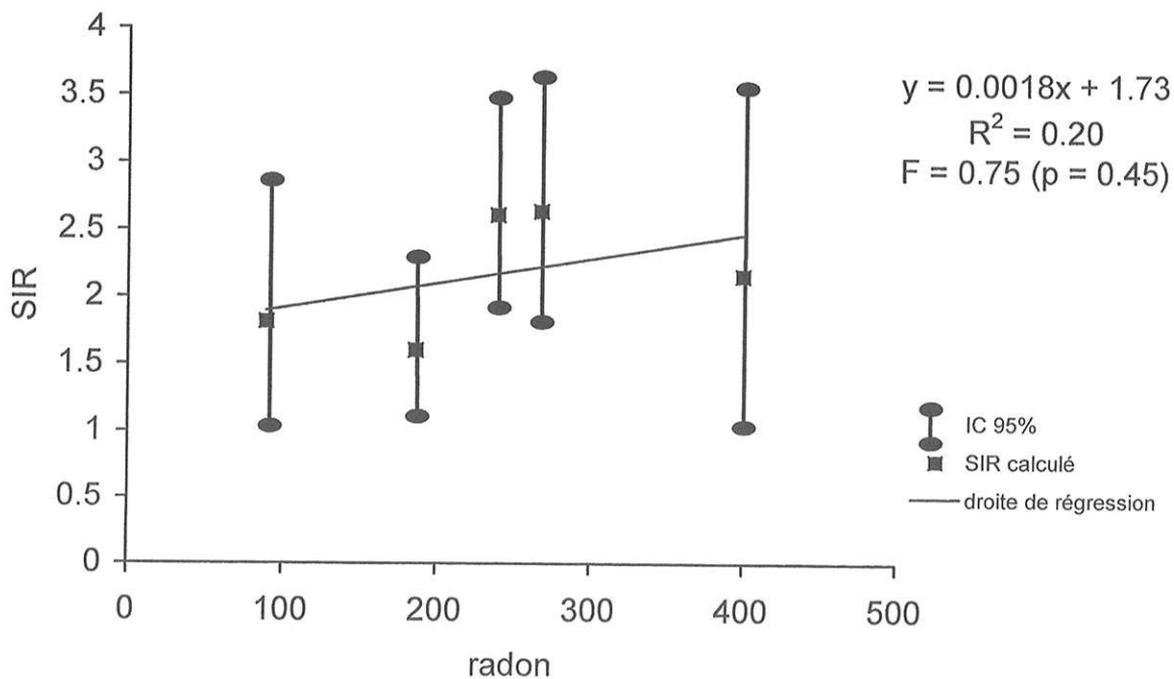


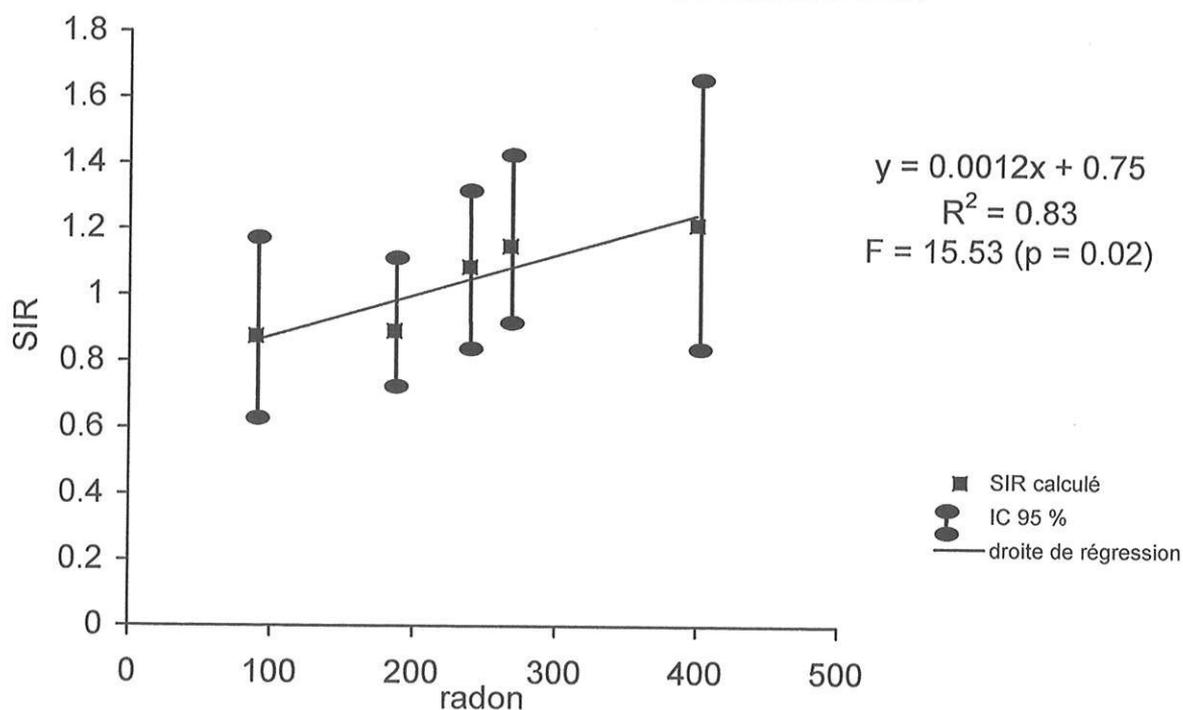
Figure 67 Taux d'incidence des leucémies aiguës myéloïdes (Femme)
selon l'exposition au radon.



Pour les leucémies aiguës myéloïdes, chez les hommes, les SIR sont calculés à partir de 187 cas. La relation entre LAM et exposition au radon est proche de la significativité ($p=0,06$). Pour les femmes les SIR sont calculés à partir de 145 cas, aucune relation n'est mise en évidence.

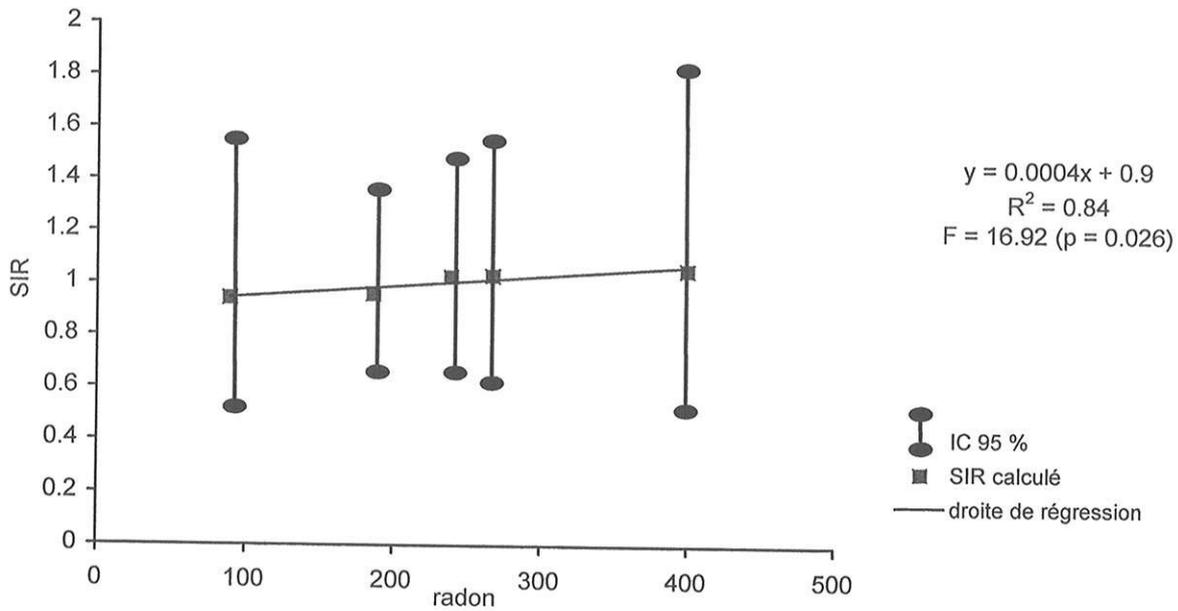
Les taux d'incidence (SIR) des cinq graphiques suivants (Figure 37 à 41) ont été calculés à partir des taux de référence internes (taux du Limousin).

Figure 68 Taux d'incidence des leucémies aiguës secondaires et myéloïdes de novo (Homme et Femme) selon l'exposition au radon.

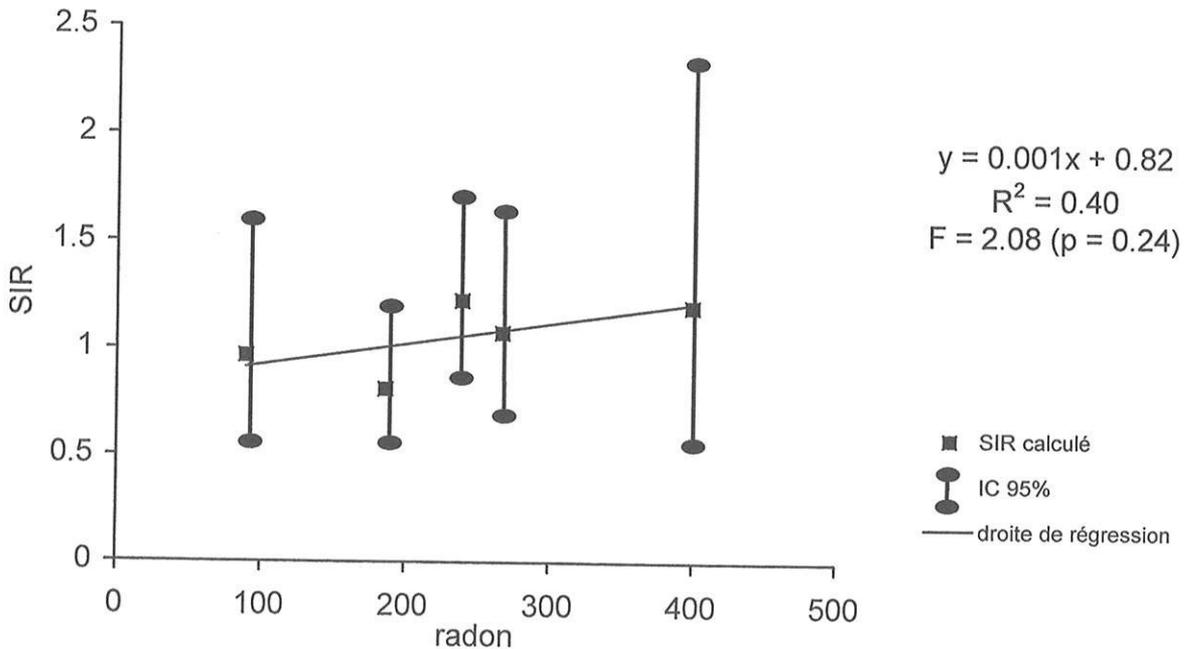


Pour les leucémies aiguës secondaires et myéloïdes de novo hommes et femmes, les SIR sont calculés à partir de 345 cas, il existe une liaison significativement positive entre les SIR et l'exposition au radon ($p=0.02$), l'adéquation au modèle linéaire est très bonne ($R^2 = 0,83$) On peut estimer qu'il y a une augmentation de 12 % des taux d'incidence pour une augmentation de 100 Bq.m⁻³.

*Figure 69 Taux d'incidence des leucémies aiguës myéloïdes de novo (Homme)
selon l'exposition au radon.*



*Figure 70 Taux d'incidence des leucémies aiguës myéloïdes de novo (Femme)
selon l'exposition au radon.*



Pour les leucémies aiguës myéloïdes de novo chez les hommes, les SIR sont calculés à partir de 109 cas. Il existe une relation significativement positive entre LAM de novo et radon ($p = 0,026$). Les taux d'incidence augmentent de 4% pour une augmentation de 100 $Bq.m^{-3}$. Pour les femmes les SIR sont calculés à partir de 103 cas, on ne met en évidence aucune liaison significative ($p = 0,24$).

Figure 71 Taux d'incidence des leucémies aiguës secondaires (Homme)
selon l'exposition au radon.

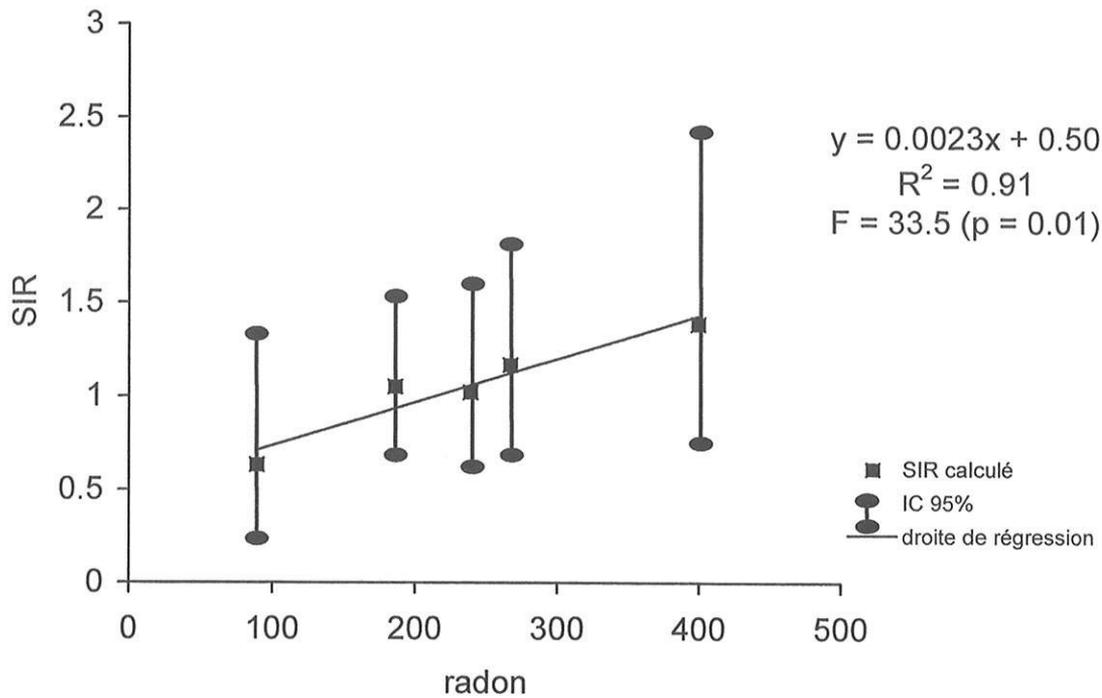
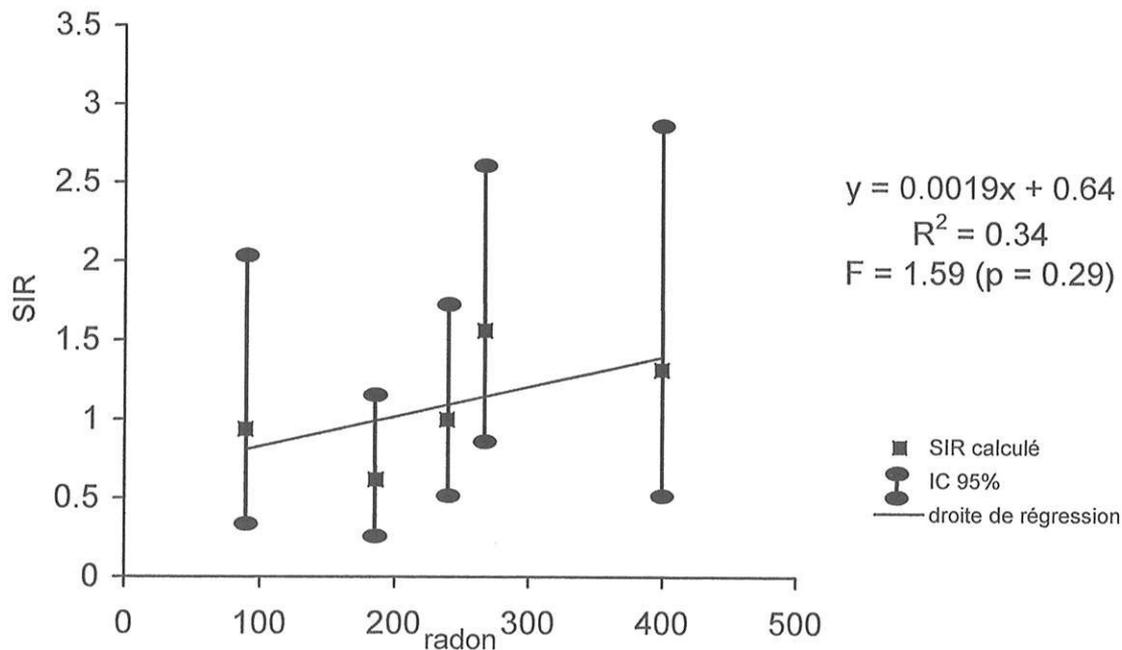


Figure 72 Taux d'incidence des leucémies aiguës secondaires (Femme)
selon l'exposition au radon.



Pour les leucémies aiguës secondaires, chez les hommes, les SIR sont calculés à partir de 86 cas, l'adéquation au modèle linéaire est excellente ($R^2=0,91$) et la relation entre les deux variables est statistiquement significative ($p= 0,01$). Les taux d'incidence augmentent de 23 % pour une augmentation de 100 Bq.m⁻³.

Chez les femmes, les SIR sont calculés à partir de 47 cas, aucune relation significative n'est mise en évidence ($p = 0,29$).

Pour l'ensemble des leucémies aiguës, quels que soient le type et le sexe, aucune liaison statistiquement significative n'est mise en évidence entre les taux d'incidence des leucémies et l'exposition moyenne au radon

Pour l'ensemble des leucémies aiguës myéloïdes de novo et secondaires (homme et femme confondus) une relation significativement positive entre les taux d'incidence et l'exposition au radon a été mise en évidence. Cette relation reste significative pour les hommes (leucémies aiguës secondaires et les LAM de novo) et non significative chez les femmes.

IV : Discussion.

Ce chapitre souhaite répondre à plusieurs questions soulevées par les résultats trouvés dans le chapitre précédent.

1. LE RECUEIL DES DONNEES A T'IL ETE EXHAUSTIF ?

En épidémiologie, la stabilité temporelle du recrutement du nombre de nouveaux cas de malades pour une maladie donnée est important pour déterminer l'exhaustivité des enregistrements. Ainsi, une augmentation ou une diminution du nombre de cas enregistrés en fonction du temps doit conduire à rechercher un problème d'exhaustivité (nouveau critère de définition d'une maladie, variation du nombre de sources...) avant de conclure à une réelle augmentation ou diminution de la fréquence de la maladie. De même, la répartition spatiale du recrutement doit nous amener à nous poser la question de l'exhaustivité. La combinaison des deux variables précédentes, spatiale et temporelle, permet de déterminer où et quand ont pu se produire d'éventuels problèmes dans l'enregistrement des cas, que ce soit à l'occasion d'une étude ou de manière plus systématique dans la gestion d'un registre des cancers et ainsi d'y remédier.

Les courbes de la répartition du nombre de cas de LA suivant l'année du diagnostic (figure 13 p.71) montrent une progression du nombre de leucémies aiguës collectées entre 1993 et 2000. En effet, les années 1993 et 1994 ont un nombre de cas inférieur à celui des autres années. A partir de 1995, la courbe se stabilise, ce qui peut être dû à une meilleure fiabilité du recensement. Il semble donc qu'il y ait un manque d'exhaustivité des deux premières années qui peut s'expliquer par la date de mise en place du PMSI qui s'est effectuée en 1990 et dont le bon fonctionnement a pu demander quelques années. Il faut rappeler que le PMSI n'a, par ailleurs, pas vocation à être un outil statistique mais qu'il est un moyen d'évaluation économique des coûts hospitaliers.

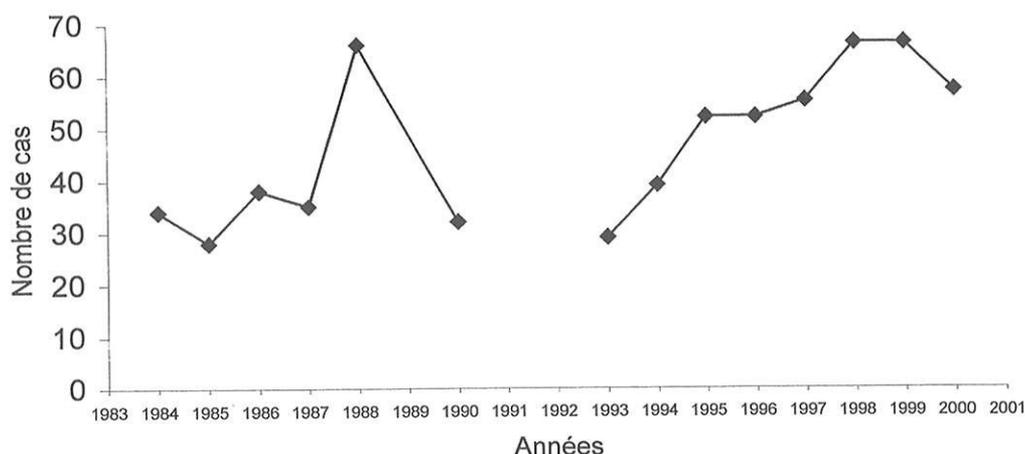
Les graphiques âge – période - cohorte (figure 20-21 p.82) permettent de préciser que ce sont les personnes de plus de 60 ans qui sont sous-représentées en 1993 – 1994 alors que, pour la même période, les jeunes sont très bien représentés. Ce phénomène peut s'expliquer par une prise en charge médicale différente selon l'âge du malade. Ainsi, une leucémie aiguë survenue chez un sujet jeune nécessite un nombre important d'hospitalisations tandis que, dans certains cas, les sujets âgés bénéficient un traitement moins lourd ou palliatif et éventuellement d'une hospitalisation unique. De ce fait, une leucémie aiguë chez un sujet âgé risque de ne pas être enregistrée contrairement à celle d'un enfant. Actuellement ce phénomène est moindre du fait d'une augmentation du recours au soin chez les patients gériatriques.

Il semble donc que les données ne soient pas exhaustives pour les deux premières années de l'étude, 1993 et 1994, principalement pour les personnes de plus de 60 ans.

Nous pouvons examiner la fiabilité de nos données en les comparant aux études déjà réalisées en Limousin. La première, réalisée par G. Malinvaud (41) de 1984 à 1990, a recensé en moyenne 40 nouveaux cas de leucémies aiguës par an et la seconde, réalisée par D. Devesa (17) de 1991 à 1993 en a dénombré 48 par an. Notre étude a permis de recenser entre 1993 et 2000 52 nouveaux cas de leucémies aiguës par an. Ainsi, le nombre de cas de leucémies aiguës en Limousin a augmenté depuis l'année 1984, comme le montre la figure 1 p.117. Sur ce graphique, la première courbe correspond à l'étude de G. Malinvaud et la seconde à notre étude. Les données de l'étude de D. Devesa ne sont pas détaillées par année, il n'est donc pas possible de les reproduire sur ce graphique. Dans l'étude de Malinvaud l'année 1988 contraste très fortement avec les autres années. Au contraire, dans notre étude, il n'y a pas de forte variation d'une année à l'autre mais une augmentation progressive du nombre de nouveaux cas par an. Est-ce le résultat d'une réelle augmentation du nombre de cas de leucémies aiguës en Limousin ou la conséquence d'une meilleure exhaustivité des données ?

L'analyse des données de la mortalité par leucémie aiguë en Limousin (figure 14 p.72) provenant de l'INSERM semble confirmer l'hypothèse d'une augmentation du nombre de cas de leucémies aiguës car, pendant la période 1990 à 1998, la mortalité a augmenté. Or les progrès thérapeutiques réalisés dans la prise en charge de ces pathologies auraient dû avoir tendance à faire chuter la mortalité si l'incidence des leucémies aiguës était restée constante durant cette même période.

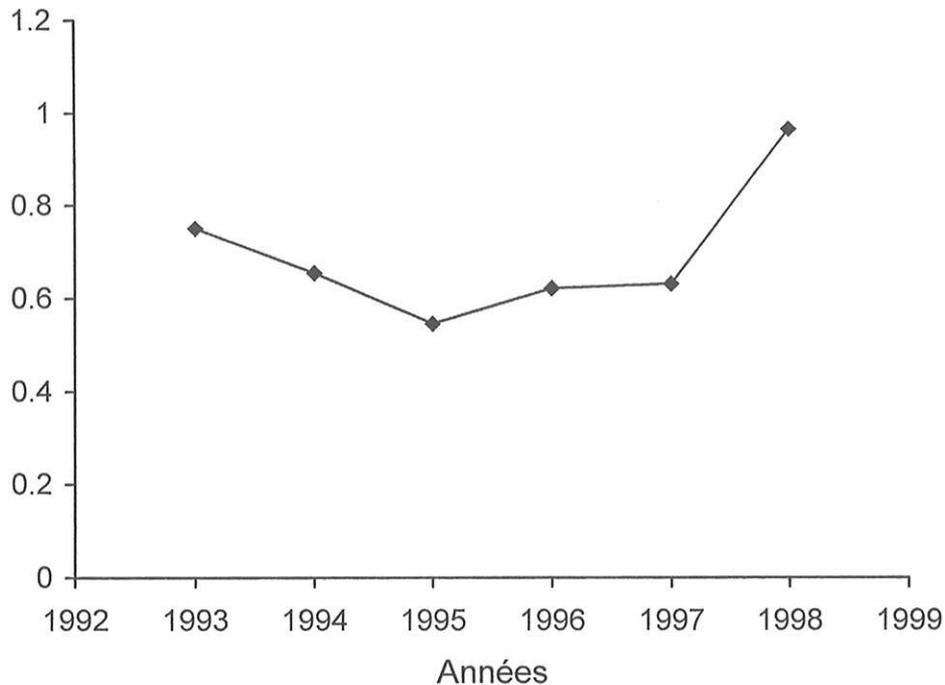
Figure 1 Nombre de nouveau cas de leucémies aiguës par an.



Une comparaison avec le registre des cancers du Limousin aurait pu être utile mais elle n'est possible que pour l'année 1998, les années antérieures n'ayant pas fait l'objet de publications et les autres années étant en cours de traitement. Il existe cependant une différence notable puisque le registre a comptabilisé 48 cas en 1998 alors que la même année notre étude en a comptabilisé 66, soit 27% en plus. Cette différence provient certainement du travail de recherche spécifique à une pathologie par rapport au travail plus global, fait sur l'ensemble des pathologies cancéreuses que doivent effectuer les registres.

Un autre moyen de mesurer l'exhaustivité est de déterminer le rapport du nombre de décès sur le nombre de nouveaux cas de leucémie aiguë. Il est souhaitable qu'il soit inférieur à 1, c'est à dire que les cas incidents soient plus nombreux que les décès. Dans le cas contraire, l'étude manque d'exhaustivité. Cependant ce rapport présente au moins deux biais. D'une part la cause du décès n'est pas toujours fiable sur les certificats de décès et d'autre part, la durée de survie des patients atteints de leucémie aiguë étant très variable, il est nécessaire d'établir ce ratio sur plusieurs années pour pouvoir mener une interprétation fiable. Ainsi, la figure 2 p.118 représente ce ratio mortalité/incidence pour les années 1993 à 1998.

Figure 2 Rapport de la mortalité et de l'incidence des leucémies aiguës en Limousin.



Le rapport mortalité sur incidence est toujours inférieur à 1 avec une moyenne de 0,69. Ce chiffre de 69% de mortalité est parfaitement acceptable compte tenu des taux de mortalité prévisible. Chez les enfants la mortalité se situe entre 35 et 40%, chez l'adulte entre 45 et 55%, et chez les sujets de plus de 60 ans elle est supérieure à 90%. Ces résultats sont ceux de patients traités protocolairement, ce qui est la quasi-totalité des leucémies aiguës de l'enfant et de l'adulte, par contre pour les sujets âgés bon nombre ne sont traités que de façon palliative avec une mortalité à 100%.

On utilise le nombre de cas de leucémies aiguës et non pas les taux d'incidence ou de mortalité, alors qu'en toute rigueur se sont ces taux qu'il aurait fallu utiliser pour tenir compte des variations de la population. Cependant l'approximation est tout à fait acceptable car pour l'ensemble du Limousin les variations de la population ont été peu importantes (moins 13 000 hab. entre 1990 et 1999) et l'incidence des leucémies aiguës est faible.

Enfin, il faut également noter qu'à partir de l'année 1997 un changement a eu lieu dans la classification FAB des leucémies aiguës myéloïdes. Avant 1997, les AREB ayant un pourcentage de blastes au myélogramme supérieur à 20% étaient classées comme des AREB-T et n'étaient pas prises en compte par tous comme étant des leucémies aiguës. A partir de 1997, la notion d'AREB-T a été abandonnée et les AREB ayant un pourcentage supérieur à

20% sont désormais classées comme des leucémies aiguës. Ce changement a pu augmenter artificiellement le nombre de nouveaux cas de leucémies aiguës.

Les variations spatiales des taux d'incidence peuvent également indiquer un problème d'exhaustivité. L'analyse des cartes des taux d'incidence brute est difficile car les taux sont soumis à une variabilité aléatoire importante. L'analyse des cartes des taux lissés est plus aisée. Pour les leucémies aiguës myéloïdes (homme et femme), qui représentent 80 % des leucémies aiguës, les cartes mettent en évidence que les cantons situés au nord-est de la Corrèze ont des taux d'incidence très faibles par rapport au reste du Limousin. Ce phénomène pourrait s'expliquer par un manque d'exhaustivité local. En effet, nous n'avons pas eu les données du CHRU de Clermont Ferrand sur d'éventuels cas de leucémies aiguës survenus en Limousin et pris en charge dans les services de cet hôpital. Néanmoins cette zone géographique correspond au plateau de Mille Vaches qui est très peu peuplé donc, même s'il y a un manque d'exhaustivité, cela ne concerne que très peu de cas. (5,94 cas attendus par rapport au taux de référence français pour les sept cantons situés au nord-est de la Corrèze voir figure 35-36 p.94.

Au total, il semble que l'exhaustivité de l'ensemble de l'étude soit acceptable, bien que l'on ait pu identifier, pour les années 1993 et 1994 et pour les cantons situés au nord-est de la Corrèze, une certaine lacune dans le recrutement des cas de leucémie aiguë.

La comparaison avec d'autres registres des cancers (voir paragraphe suivant) permet une mesure indirecte de l'exhaustivité.

2. EXISTE T'IL UNE SUR-INCIDENCE DES LEUCEMIES AIGUËS EN LIMOUSIN ?

La comparaison des taux d'incidence du Limousin avec les taux français montre une sur-incidence des leucémies aiguës dans cette région. En effet, le SIR calculé sur l'ensemble du Limousin est égal à 1,75 (IC 95 % : 1,60 – 1,94) ce qui signifie que le nombre de leucémies aiguës est 1,75 fois plus important en Limousin qu'en France. Les graphes des taux d'incidence spécifiques permettent de préciser les classes d'âge et les types de leucémies aiguës concernés par cette augmentation.

Pour les LAM (figure 26 p.85) ce sont les hommes et les femmes de plus de 50 ans et, dans une moindre mesure les filles de moins de 15 ans, qui ont des taux d'incidence supérieurs aux taux français. Les SIR calculés (tableau 19 p.86) montrent que ces différences sont significatives pour les LAM du Limousin par rapport aux LAM françaises.

Pour les LAL, il n'existe pas de différence significative entre les taux du Limousin et ceux français.

Enfin pour les personnes de moins de 20 ans, seules les LAM survenues chez les filles présentent une incidence significativement élevée par rapport aux taux français.

Les différences observées avec les taux français doivent être interprétées avec précaution car, en réalité, les taux français ne sont pas connus avec précision. En effet ceux-ci sont établis par extrapolation à partir des taux des 7 registres des cancers départementaux français et des données de la mortalité française. Or la France métropolitaine compte 96 départements ce qui fait que pour 89 départements les taux d'incidence des leucémies ne sont pas réellement connus.

La comparaison effectuée entre les taux d'incidence spécifiques de la région du Limousin et ceux du département de la Côte d'Or montre des taux à peu près semblables. De même, le test de Mantel Haenszel (tableau 22 p.90) effectué avec les taux d'incidence spécifiques ne trouve pas de différence significative, excepté pour les leucémies aiguës secondaires chez les hommes qui sont plus fréquentes en Côte d'Or qu'en Limousin.

Le registre de la Côte d'Or présente la particularité par rapport aux autres registres des cancers de posséder un registre des hémopathies malignes à part entière et dirigé par un hématologue, ce qui est garant d'une bonne exhaustivité. C'est également un bon élément de comparaison qui corrobore la bonne exhaustivité de notre étude.

Le Limousin possède des taux d'incidence élevés par rapport au taux moyen français mais ceux ci sont du même ordre de grandeur que ceux de la Côte d'Or. On peut donc se demander s'il ne s'agit pas en fait d'un défaut d'exhaustivité des autres registres français, à moins qu'il n'existe de fortes variations naturelles des taux d'incidence entre les régions.

3. LA REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES LEUCEMIES AIGUËS A L'INTERIEUR DU LIMOUSIN.

L'analyse de la répartition spatiale des leucémies en Limousin montre l'existence d'une autocorrélation positive qui est variable selon le type de leucémie aiguë. Elle est maximale et significative pour les LAM (tableau 23 p.91). C'est à dire qu'il existe des regroupements de cantons pour lesquels les taux d'incidence sont semblables.. Elle pourrait donc être le reflet de facteurs intrinsèques à la population ou le résultat d'une exposition de la population à un facteur de risque.

Les cartes réalisées (page 93) permettent de visualiser une partie de cette autocorrélation. Les zones de plus forte incidence semblent être regroupées entre elles. La lecture des cartes des SIR observés doit s'interpréter avec prudence car les cantons faiblement peuplés ont des SIR avec une variabilité aléatoire importante et qui ne reflètent pas le niveau de risque réel. De plus, les cantons situés dans l'est du Limousin ont des taux d'incidence très faibles qui peuvent être dus au manque d'exhaustivité locale.

Les cartes obtenues après lissages des taux d'incidence sont plus directement interprétables. En effet, le lissage diminue la variabilité aléatoire des taux, donc les cartes lissées permettent de mieux identifier les cantons qui ont des risques élevés ou faibles.

L'effet de lissage est particulièrement éloquent pour les LAM. La carte des SIR observés (figure 33-34 p.93) semble présenter une autocorrélation mais ne permet pas d'individualiser de grandes structures. Au contraire la même carte mais avec les SIR lissés (figure 35-36 p.94) permet de mettre en évidence une répartition spatiale régionale. Celle ci forme grossièrement un axe Limoges-Guéret pour lequel les cantons ont un taux d'incidence élevé.

Pour les LAL aucune répartition spécifique n'est mise en évidence sur la carte des SIR observés (page 95) pour laquelle l'auto corrélation calculée est considérée comme non significative. La carte lissée (page 96) présente deux grandes zones mais cette distinction est artificielle car l'intervalle des classes est très faible et il faut donc considérer que les taux d'incidence sont constants sur l'ensemble de la carte.

Pour les leucémies aiguës myéloïdes de novo (page 98) et les leucémies aiguës secondaires (page 100), les cartes avec les taux lissés n'apportent pas d'éléments nouveaux puisque les taux d'incidence sont pratiquement constants sur l'ensemble de la région et que la distinction de deux classes supérieures ou inférieures à 1 est artificielle.

La méthode de lissage utilisé (modèle conditionnel auto régressif) repose sur l'hypothèse d'une forte auto corrélation des taux d'incidence or pour les leucémies aiguës lymphoïdes et myéloïdes de novo l'auto corrélation est non significative et pour les leucémies aiguës secondaires elle est significative mais faible. D'autres modèles de lissage existent (43), par exemple le « modèle somme » qui fait l'hypothèse d'une auto corrélation moins forte des taux, et donc il aurait été préférable de l'utiliser. Cependant pour la clarté et l'unicité des résultats un seul modèle de lissage a été présenté.

Bien que certaines cartes mettent en évidence des zones avec une incidence élevée, même pour les cartes lissées, leur interprétation doit être prudente compte tenu des biais méthodologiques exposés.

4. LES LEUCEMIES AIGUËS CHEZ LES ENFANTS.

La répartition des leucémies aiguës chez les enfants en Limousin présente quelques particularités.

1) La répartition entre LAM et LAL chez les personnes de moins de 20 ans de sexe féminin est inhabituelle puisque les LAM représentent 49 % des leucémies aiguës et les LAL 51 %. Or, les LAM représentent habituellement 15 % des leucémies aiguës de l'enfant.

De plus, pour les LAM chez les moins de 20 ans le sex ratio est de 0,33, alors que généralement, pour cette pathologie, il n'existe pas de différence entre les sexes.

On constate une augmentation isolée du taux d'incidence des LAM chez les filles de moins de 20 ans en Limousin. En effet, le nombre de cas attendus devrait être de 2,38 (selon les taux de référence français) alors que l'étude recense 13 cas ce qui donne un SIR de 5,46 ($p < 0,01$).

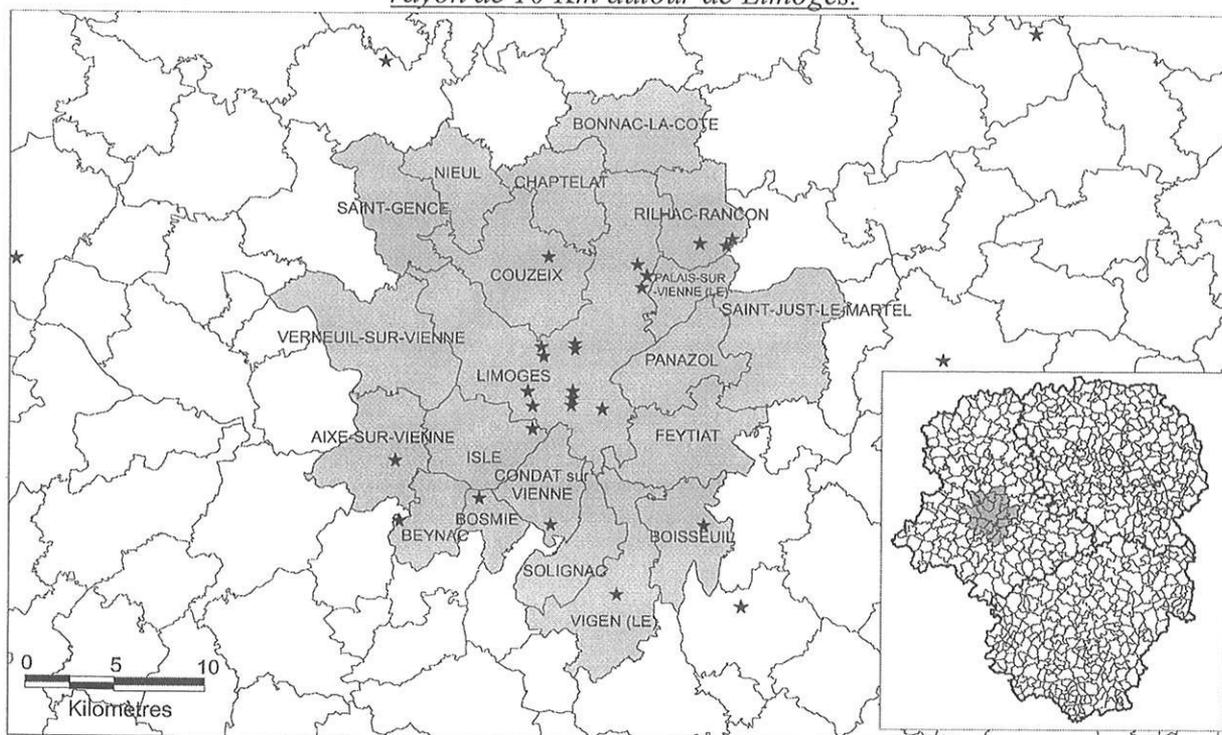
2) Il semble exister pour les enfants une cohorte d'âge ayant entre 0 et 10 ans en 1993-1994 pour laquelle les taux d'incidence sont élevés. Cette sur-incidence semble se prolonger les années suivantes jusqu'en 1998 uniquement au sein de cette cohorte d'âge (figure 20-21 p.82). Cette répartition est nettement visible chez les filles (figure 24-25 p.84) et pratiquement absente pour les garçons (figure 22-23 p.83). Cependant les graphiques âge-période-cohorte sont à interprété avec précaution car les taux d'incidences sont calculés par âge et par année,

ce qui fait que chaque taux est calculé à partir d'un nombre peu élevé de cas et donc sujet à une variabilité aléatoire importante.

3) La répartition géographique des cas de leucémies aiguës ne semble pas homogène sur l'ensemble du Limousin, puisque sur les 42 cas de leucémies aiguës recensés chez les moins de 20 ans, plus de la moitié (24 cas) se situent à Limoges ou dans sa périphérie proche. Cette distribution est particulièrement nette pour les garçons (figure 49 p.101) pour lesquels les 2/3 des cas se sont produits à Limoges ou dans les cantons limitrophes tandis que pour les filles (figure 50 p.101), 50% des cas sont survenus dans cette zone. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la région de Limoges possède une plus forte proportion de sujets jeunes et serait associée à un nombre élevé de cas de leucémies aiguës.

Il a été important de pousser plus loin les investigations. Les résultats suivants n'ont pas été présentés dans le chapitre « résultats » car ceux-ci ont été réalisés avec un important biais méthodologique. Nous avons déterminé une zone géographique englobant les communes autour de Limoges dans un rayon de 10 Km. En plus du calcul du pourcentage des personnes de moins de 20 ans, il a fallu déterminer le nombre de cas attendus et observés de leucémies aiguës chez les moins de 20 ans. Mais un biais méthodologique apparaît ici car la zone géographique a été définie à posteriori, c'est à dire après avoir identifié tous les cas de leucémies aiguës.

Figure 3 Cas de leucémies aiguës chez les personnes de moins de 20 ans dans un rayon de 10 Km autour de Limoges.



Les communes en grisés sont celles qui ont été prises en compte dans le calcul des cas observés et attendus et chaque étoile représente un cas de leucémie aiguë pour les moins de 20 ans.

Le pourcentage de personnes de moins de 20 ans habitant dans cette zone géographique représente 30 % de l'ensemble du Limousin

Tableau 1 Taux d'incidence des personnes de moins de 20 ans dans un rayon de 10 Km autour de Limoges.

	O	E	SIR	IC 95%
Garçon	11	4,54	2,42	1,21 – 4,33
Fille	13	4,09	3,17	1,69 – 5,43

Le tableau 1 montre une sur-incidence des leucémies aiguës parmi les personnes de moins de 20 ans résidant autour de Limoges. Elle est statistiquement significative pour les garçons et pour les filles. Mais ces résultats doivent être interprétés avec précautions compte tenu du biais méthodologique cité.

Donc, l'étude a mis en évidence pour les personnes de sexe féminin de moins de 20 ans :

- Une incidence élevée des leucémies aiguës myéloïdes en Limousin.
- Une sur-incidence des leucémies aiguës qui ne semble toucher qu'une cohorte d'âge.
- Et une sur-incidence localisée géographiquement autour l'agglomération de Limoges pour les leucémies aiguës touchant les garçons et les filles.

Finalement, un ensemble d'arguments tend à montrer que la survenue de leucémies aiguës se fait sous forme agrégative spatiale et temporelle.

5. L'ETUDE ECOLOGIQUE.

Pour l'ensemble des leucémies aiguës, il n'a pas été mis en évidence de relation significative entre les taux d'incidence et les valeurs moyennes de radon de chaque structure géologique.

Par contre pour l'ensemble des leucémies aiguës secondaires, myéloïdes de novo, homme et femme confondus, ce qui représente 345 cas, une relation statistiquement significative a été montrée et plus particulièrement pour les leucémies aiguës secondaires et les LAM de novo chez les hommes. Bien qu'il existe un lien statistiquement significatif entre LAM de novo chez les hommes et l'exposition au radon celui ci est faible compte tenu que l'on observe une augmentation de 4% du nombre de leucémies pour une augmentation de 100 Bq.m⁻³ alors que cette augmentation est de 23% pour les leucémies aiguës secondaires chez les hommes.

Pour les leucémies aiguës secondaires, la relation est significative pour les hommes et non significative pour les femmes. Cependant les droites de régression obtenues pour les deux sexes ont pratiquement la même pente et la même origine. A priori, les données hommes et femmes sont indépendantes et pourtant elles aboutissent au même modèle théorique.

Une objection pourrait être soulevée au sujet des leucémies aiguës secondaires. En effet, une partie de ces leucémies sont secondaires à des cancers ou à leurs traitements (radiothérapie, chimiothérapie) et donc l'exposition au radon n'a, à priori, aucune raison d'intervenir. Ces cas sont cependant peu nombreux, 9 cas pour les hommes et 9 cas pour les femmes. Pour les autres cas, les antécédents sont majoritairement des syndromes myélodysplasiques (60%) suivis des syndromes myéloprolifératifs (20%) or les leucémies aiguës survenant après l'exposition à des agents leucémogènes tels que les radiations

ionisantes ou le benzène sont souvent précédées d'un syndrome myélodysplasique. Donc s'il existe un lien entre l'exposition au radon et les leucémies aiguës, il est tout à fait logique qu'il soit plus marqué pour les leucémies aiguës secondaires.

Pour plus de précision nous reproduisons les graphes leucémies aiguës secondaires et l'exposition au radon en excluant cette fois ci les antécédents de cancers.

Figure 4 Taux d'incidence des leucémies aiguës secondaires (antécédents de cancers exclus) selon l'exposition au radon.

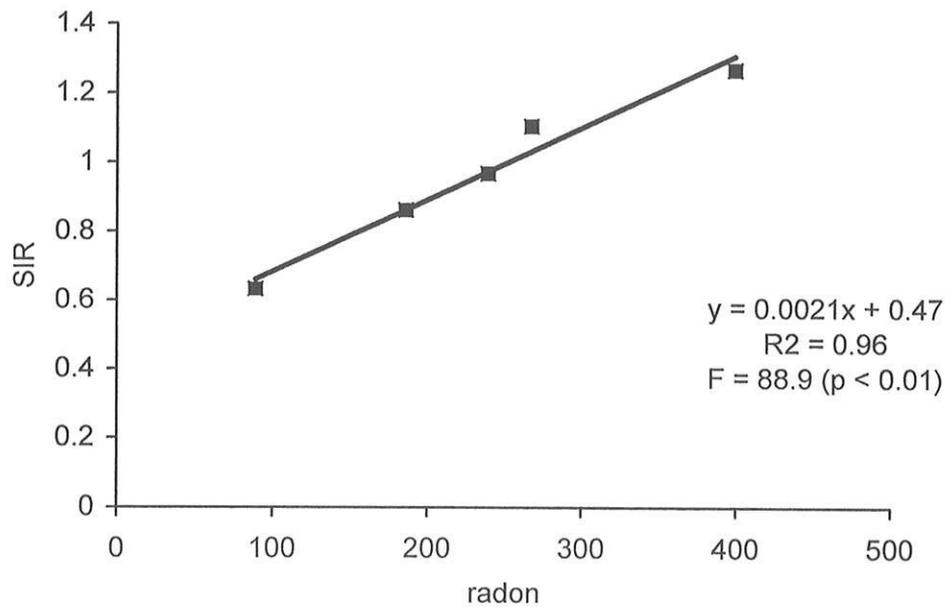
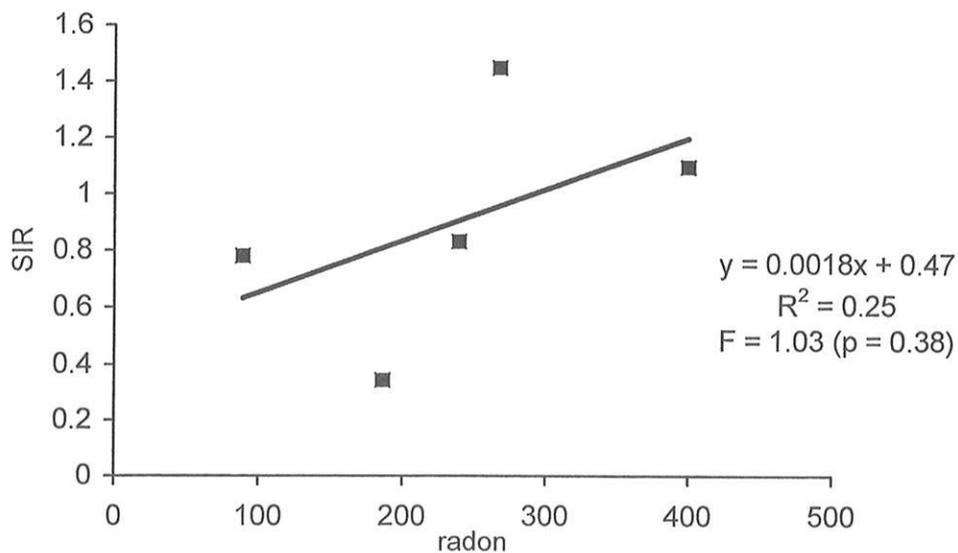


Figure 5 Taux d'incidence des leucémies aiguës secondaires (antécédents de cancers exclus) selon l'exposition au radon.



En excluant les cas ayant des antécédents de cancers la liaison entre exposition au radon et leucémies aiguës secondaires est encore plus significative chez les hommes, alors que pour les femmes aucun changement significatif n'apparaît.

Un certain nombre d'études ont tenté de montrer un lien entre l'incidence des leucémies aiguës et la concentration de radon au sein des habitations. Deux études cas témoin, l'une réalisée en Grande Bretagne (31) et l'autre en Italie (28) n'ont pas montré de lien entre les leucémies aiguës et l'exposition au radon. Cependant l'étude italienne est peu puissante car elle ne comporte que 44 cas de leucémies aiguës et l'étude anglaise présente des concentrations en radon particulièrement bas.

Paradoxalement les études écologiques ont pour la plupart montré un lien entre les leucémies aiguës et l'exposition au radon. Celle réalisée en France par JF.Viel (62) a montré un lien significatif entre la concentration de radon au sein des habitations et les taux de mortalité des leucémies aiguës myéloïdes, ce lien n'est pas retrouvé pour les leucémies aiguës lymphoïdes. Ces résultats concordent avec ceux de notre étude. Cependant l'échelle et la précision de l'étude de JF. Viel ne sont en rien comparables à la notre puisqu'il s'agit des taux de mortalité et des mesures moyennes de radon réalisées sur 41 départements français.

La relation entre certains types de leucémies aiguës et l'exposition au radon a été mise en évidence probablement grâce à l'utilisation d'un système d'information géographique et à l'absence de facteurs de confusion importants.

1) L'utilisation d'un SIG (système d'information géographique) a permis de s'affranchir des limites administratives (canton et commune) pour la localisation des cas de leucémies aiguës, pour le calcul des cas attendus et pour la modélisation du facteur de risque. Celui-ci permet une très grande précision et une grande souplesse dans la manipulation des données.

2) Le Limousin est une région rurale où les structures industrielles polluantes sont peu présentes. Ainsi, l'absence de centrale nucléaire, de zones d'industries pétrochimiques, etc... permet peut-être de ne pas masquer un éventuel effet de la radioactivité naturelle. Dans l'exemple le choix des centrales nucléaires et des industries pétrochimiques est tout à fait arbitraire et non exhaustif car il n'existe, aujourd'hui, aucune preuve que ces activités entraînent une augmentation de la fréquence des leucémies parmi la population. Cependant l'étude n'a pris en compte aucun facteur de confusion tel que le statut socio-économique ou le type d'emplois occupé, ceux-ci pouvant influencer la survenue de leucémie aiguë.

Ainsi, un facteur de confusion important concerne les personnes travaillant dans le secteur agricole. Certaines études (60) ont effectivement montré qu'il existe une sur-mortalité par leucémie aiguë dans cette profession, or le Limousin est une région où le pourcentage d'agriculteur est élevé.

Un autre facteur important à prendre en compte est le type d'habitat car celui-ci peut fortement influencer sur la concentration de radon. Ainsi l'habitat collectif à plusieurs étages semble assez peu exposé au radon par rapport à l'habitat individuel n'ayant qu'un seul niveau d'habitation. Cela peut produire une erreur écologique importante en ce qui concerne les villes où l'on risque de considérer une grande partie de la population comme étant exposée alors qu'elle ne l'est pas ou très peu. Cependant dans notre étude Limoges se situe au niveau du risque moyen d'exposition et donc induit une erreur écologique moindre, néanmoins il aurait été intéressant de prendre en compte un modèle incluant uniquement l'habitat rural.

Enfin, la mise en évidence d'une corrélation entre deux facteurs même statistiquement significatifs n'équivaut pas à un lien de causalité entre ces deux facteurs. Donc cette corrélation n'est pas la preuve que le radon a une influence sur la fréquence de survenue des leucémies aiguës. Cependant, c'est un argument de poids en faveur de cette hypothèse.

6. PERSPECTIVES.

Il paraît nécessaire de poursuivre cette étude pour confirmer ou infirmer un certain nombre de faits.

Ainsi il serait souhaitable de continuer l'enregistrement des cas de leucémies aiguës pour permettre la poursuite de l'étude écologique et ainsi d'en augmenter la puissance. Ceci pourrait être fait en parallèle et en collaboration avec l'IPSN, alors que de nouvelles campagnes de mesure du radon au sein des habitations sont prévues.

Chez les enfants, face au faible nombre de cas de leucémies aiguës enregistrés (42 cas) leurs dossiers cliniques pourraient être revus et analysés plus précisément en recherchant d'éventuels antécédents ou des facteurs étiologiques non pris en compte par cette étude. De même, il faudrait vérifier les lieux et la durée de résidence pour chaque enfant avant la survenue de la maladie de manière à ne pas inclure d'enfants récemment arrivés en Limousin.

De plus, il serait nécessaire d'instaurer une surveillance épidémiologique et géographique des leucémies aiguës chez les enfants. La surveillance épidémiologique permet de vérifier la persistance ou non de l'excès de LAM chez les filles et la surveillance géographique de détecter les nouveaux cas de leucémies aiguës survenant à Limoges et dans sa périphérie.

Si les anomalies constatées chez les enfants se confirment et persistent dans le temps, une étude cas témoin pourrait être envisagée à la recherche de facteurs de risques. De même, une étude géographique plus fine de l'agglomération de Limoges pourrait être réalisée en tenant compte alors de certains points de pollution potentielle.

Deux hypothèses étiologiques ont été envisagées dans le cadre de cette étude mais celles-ci n'ont pu être étudiées pour diverses raisons :

L'étude de l'influence des champs électromagnétiques sur la fréquence des leucémies aiguës a été abandonnée face au problème de l'estimation du nombre de personnes exposées. Une cartographie des lignes électriques à haute tension a été réalisée au cours de l'étude et un certain nombre de cas de leucémies aiguës ont été identifiés à proximité de ces lignes. Néanmoins, le champ électromagnétique d'une ligne à haute tension a un rayon de 50 à 200 m selon la puissance de la ligne, il faut donc déterminer le nombre de personnes résidant dans un rayon de 200 m autour de chaque ligne. Cela peut être réalisable en modélisant la densité de population à partir d'une carte du bâti foncier et des données des recensements de la population. Cela nécessiterait une étude à part entière.

Une étude réalisée aux Etats Unis a fait état d'une relation entre les leucémies aiguës lymphoïdes chez les femmes de moins de 20 ans et la présence dans l'eau potable de produits volatiles organiques (12). Il aurait été intéressant d'explorer cette voie, d'autant plus que nous avons mis en évidence une augmentation des cas de leucémies aiguës myéloïdes pour les femmes de moins de 20 ans en Limousin. Cependant pour l'étude du réseau d'adduction d'eau potable, les données semblent très difficiles à acquérir alors que leur cartographie est facilement réalisable.

CONCLUSION.

Nous avons recensé 416 cas de leucémies aiguës entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2000 en Limousin. L'analyse épidémiologique des données collectées et l'utilisation d'un système d'information géographique ont permis de dégager un certain nombre de caractéristiques.

Chez l'adulte, les taux d'incidence des LAM sont 2 fois plus élevés en Limousin par rapport à la moyenne nationale (SIR = 2,18), cependant les éléments de comparaison sont sujets à caution car les données françaises sont trop parcellaires et les données de la Côte d'Or sont comparables aux nôtres.

Chez les personnes âgées de moins de 20 ans, le nombre de cas observés à Limoges et dans les communes avoisinantes semble 2 à 3 fois plus important que le nombre de cas attendus (SIR = 2,78).

Pour les personnes âgées de moins de 20 ans et de sexe féminin il semble exister une sur-incidence des LAM puisque le nombre de cas observés est plus de 5 fois supérieur au nombre de cas attendus pour le Limousin (SIR = 5,46) ce qui est également supérieur à l'incidence observée pour l'ensemble de la littérature.

Ces résultats mériteraient confirmation par la mise en place d'une surveillance épidémiologique et géographique des cas de leucémies aiguës en Limousin afin de préciser la persistance ou non de ces données. Si elle se confirme ce travail devra être poursuivi par des études plus ciblées quant aux causes possibles.

L'étude écologique a mis en évidence une relation linéaire statistiquement significative entre l'exposition au radon et la fréquence de survenue des leucémies aiguës secondaires et myéloïdes de novo. Cependant les résultats de cette étude ne sont pas suffisants pour tirer des conclusions définitives. Il paraît donc nécessaire de poursuivre cette étude de manière prospective, étant données les conséquences que pourrait avoir sur la santé publique si une telle relation s'avérait exacte.

ANNEXE 1

Taux d'incidence spécifiques français des leucémies aiguës (FRANCIM)

âge	LAL		LAM		LA autres	
	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
<5	2.959	4.254	0.74	0.516	0.37	0.129
5-9	1.914	2.26	0.718	0.251	0.12	0.126
10-14	1.692	1.267	0.121	0.76	0.242	0
15-19	1.376	0.872	0.741	0.218	0	0.109
20-24	0.913	0.411	1.623	0.617	0.101	0.205
25-29	0.662	0.222	0.772	0.554	0	0
30-34	0.336	0.222	0.897	1.109	0.112	0.333
35-39	0.332	0.445	0.996	0.889	0.221	0.222
40-44	0.926	0.713	1.042	0.475	0	0
45-49	1.1	0.321	1.729	0.802	0.157	0.16
50-54	0.511	0.336	2.214	0.841	0.341	0
55-59	0.668	0.472	3.34	1.417	0.835	0.315
60-64	1.597	1.259	4.437	2.675	0.532	0.315
65-69	0.625	0.841	5.831	6.223	1.874	1.009
70-74	1.092	0.535	9.099	6.69	2.184	0.803
75-79	2.398	1.254	15.189	6.523	1.999	1.756
80-84	0	0.625	10.433	7.184	3.682	0.312
>84	0	0.793	7.736	5.155	3.316	1.19

ANNEXE 2

Taux d'incidence spécifiques des leucémies aiguës secondaires (Côte d'Or 1980–1997)

Leucémie aiguë secondaire						
âge	homme		femme		total	
	N	taux brut	N	taux brut	N	taux brut
<5	1	0.33	0	0.00	1	0.17
5-9	0	0.00	0	0.00	0	0.00
10-14	0	0.00	2	0.63	2	0.31
15-19	2	0.58	0	0.00	2	0.29
20-24	0	0.00	0	0.00	0	0.00
25-29	2	0.58	0	0.00	2	0.28
30-34	3	0.89	0	0.00	3	0.45
35-39	0	0.00	1	0.33	1	0.16
40-44	5	1.76	1	0.36	6	1.08
45-49	5	2.00	3	1.24	8	1.62
50-54	10	4.46	3	1.34	13	2.90
55-59	8	3.72	4	1.77	12	2.72
60-64	21	11.31	8	3.89	29	7.41
65-69	18	11.41	13	6.95	31	8.99
70-74	23	17.59	10	5.96	33	11.05
75-79	15	15.13	7	4.84	22	9.03
80-84	4	5.87	8	6.63	12	6.35
>84	6	13.59	10	8.66	16	10.02
total	123	2.86	70	1.55	193	2.18

Taux d'incidence spécifiques des leucémies aiguës lymphoïdes (Côte d'Or 1980–1997)

LAL 1980-1997						
âge	homme		femme		total	
	nb	taux brut	nb	taux brut	nb	taux brut
<5	17	5.66	13	4.48	30	5.08
5-9	9	2.87	8	2.66	17	2.77
10-14	9	2.75	6	1.90	15	2.33
15-19	7	2.02	2	0.58	9	1.30
20-24	4	1.11	2	0.53	6	0.82
25-29	1	0.29	2	0.56	3	0.43
30-34	4	1.18	1	0.30	5	0.75
35-39	1	0.32	4	1.31	5	0.81
40-44	2	0.71	0	0.00	2	0.36
45-49	1	0.40	0	0.00	1	0.20
50-54	2	0.89	2	0.89	4	0.89
55-59	0	0.00	2	0.88	2	0.45
60-64	0	0.00	2	0.97	2	0.51
65-69	1	0.63	0	0.00	1	0.29
70-74	1	0.76	1	0.60	2	0.67
75-79	1	1.01	1	0.69	2	0.82
80-84	1	1.47	0	0.00	1	0.53
>84	0	0.00	1	0.87	1	0.63
total	61	1.42	47	1.04	108	1.22

Taux d'incidence spécifiques des leucémies aiguës myéloïdes de novo (Côte d'Or 1980-1997)

LAM (de novo)						
âge	homme		femme		total	
	N	taux brut	N	taux brut	N	taux brut
<5	5	1.66	2	0.69	7	1.18
5-9	1	0.32	3	1.00	4	0.65
10-14	1	0.31	2	0.63	3	0.47
15-19	4	1.16	9	2.61	13	1.88
20-24	1	0.28	2	0.53	3	0.41
25-29	1	0.29	4	1.13	5	0.71
30-34	3	0.89	3	0.91	6	0.90
35-39	3	0.95	12	3.93	15	2.42
40-44	3	1.06	4	1.46	7	1.26
45-49	5	2.00	8	3.29	13	2.64
50-54	8	3.57	4	1.78	12	2.68
55-59	11	5.12	8	3.53	19	4.31
60-64	7	3.77	7	3.40	14	3.58
65-69	12	7.61	14	7.49	26	7.54
70-74	17	13.00	9	5.36	26	8.71
75-79	16	16.14	10	6.92	26	10.67
80-84	16	23.48	19	15.74	35	18.53
>84	12	27.17	14	12.12	26	16.28
total	126	2.93	134	2.96	260	2.94

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Ali R., Mollie A., Doyon F., Sancho-Garnier H., *Atlas de la mortalité par cancer en France, période 1986-1993*, INSERM.
- 2 - Austin H., Delzell E., Cole P., "Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment" *American Journal of Epidemiology*, Vol 127, Issue n°3, pp.419-439, 1988.
- 3 - Auvinen A., Hakama M., Arvela H., Hakulinen T., Rahola T., Suomela M., Soderman B., Rytomaa T., "Fallout from Chernobyl and incidence of childhood leukaemia in Finland, 1976-92", *British Medical Journal* ; n°309, pp.151-154, 1994.
- 4 - Bastit G., *Eaux d'alimentation et cancer en Limousin.*, Thèse de médecine, Université de Limoges, 1987.
- 5 - Behrman, Kliejman, *Nelson text book of paediatrics/ 16° edition*
- 6 - Bhatia S., Neglia JP., "Epidemiology of childhood acute myelogenous leukaemia", *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, n°17(2), pp.94-100, mai 1995.
- 7 - Bouges S., Daures J.P., Hébrard M., « Incidences des leucémies aiguës, lymphomes et cancers thyroïdiens chez les enfants de moins de 15 ans vivant autour du site nucléaire de Marcoule de 1985 à 1995 », *Rev. Epidémiologique et Santé Public*, n°47, pp.205-217, 1999.
- 8 - Bouyer J., Hemon D., Cordier S., Deriennic F., Stuckër I., Stengel B., Clavel J., *Epidémiologie Principes et méthodes quantitatives.*, Ed. INSERM, 1994.
- 8bis - Bresson F., *La pathologie des mineurs d'uranium.*, Thèse de médecine, Université de Nancy, 1983.
- 9 - IPSN, *Campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon, bilan et représentation cartographique des mesures au 01 janvier 2000.*, Direction Générale de la santé., note technique, SEGR/LEADS-2000/14., 2000.

- 10 - Chamussy H., Charre J., Dumolard P., Durand M.G., Le Berre M., *Initiation aux pratiques statistiques en géographie. Groupe Chadule*, Col.U, Ed. Armand Colin, 203 p, 1997.
- 11 - Chessel D., Thioulouse J., *Logiciel ADE4, fiches thématiques : auto corrélation et composantes cartographiables.*, 1997, (<http://pbil.univ-lyon1.fr/ADE-4/ADE-4F.htm>).
- 12 - Cohn P., Klotz J., Bove F., Berkowitz M., Fagliano F., "Drinking Water Contamination and the Incidence of Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma", *Environmental Health Perspectives*, vol. 102, n°6-7, juin-juillet 1994.
- 13 - Committee on Environmental Health, 1996 to 1997, "Risk of Ionizing Radiation Exposure to Children : A Subject Review", *American Academy of Pediatrics*, vol. 101(4), pp.717-719, avril 1998.
- 14 - Crump KS., "Risk of benzene-induced leukaemia : a sensitivity analysis of the pliofilm cohort with additional follow-up and new exposure estimates", *Journal of Toxicology & Environmental Health.*, n°42(2), pp.219-42, juillet 1994.
- 15 - Daher A., Varin M., Lamontagne Y., Oth D., "Effect of pre-conceptional external or internal irradiation of N5 male mice and the risk of leukaemia in their offspring", *Carcinogenesis.*, n°19(9), pp.1553-8, sept.1998.
- 16 - David A., Savitz, Neil P., and Charles P., "Update on methodological issues in the epidemiology of electromagnetic fields and cancer", *Epidemiologic Reviews*, vol. 15, n°2, 1993.
- 17 - Devesa D., *Approche épidémiologique de l'hématologie clinique adulte au CHRU de Limoges de 1991 à 1993.*, Thèse de médecine, Université de Limoges, 1994.
- 18 - DDASS Haute-Vienne, « Campagne 1999-2000 de mesure du radon dans les bâtiments recevant du public en Haute Vienne », document interne, sept. 2000.

- 19 - Dockerty JD., Cox B., Cockburn MG., "Childhood leukaemias in New Zealand : time trends and ethnic differences", *British Journal of Cancer.*, n°73(9), pp.1141-7, mai 1996.
- 20 - Dolk H., Shaddick G., Walls P., Grundy C., Thakrar B., Kleinschmidt I., Elliot P., "Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain", *American Journal of Epidemiology*, vol. 145; n°1, 1997.
- 21 - Donham K.J. , Berg J.W., Sawin R.S., "Epidemiologic relationships of the bovine population and human leukemia in Iowa", *American Journal of Epidemiology*, vol. 112, Issue n°1, pp. 80-92.
- 22 - Dreyffus B., Vernant JP., *L'hématologie de Bernard Dreyffus*, Chap. 63, Ed Flammarion.
- 23 - Esteve J., Benhamou E., Raymond L., *Méthodes statistiques en épidémiologie descriptive.*, Ed. INSERM, 307 p., 1993.
- 24 - Fagliano J., Berry M., Bove F., Burke T., "Drinking water contamination and the incidence of leukaemia : an ecologic study.", *American Public Health*, n°80, pp.1209-12, 1990.
- 25 - Fews A.P., Henshaw D.L., Keitch P.A., Close J.J., Wilding R.J., "Increased exposure to pollutant aerosols under high voltage powerlines.", *International Journal of Radiation Biology*, vol. 75, n°12, pp.1505-21, 1999.
- 26 - Fews A.P., Henshaw D.L., Wilding R.J., Keitch P.A., "Corona ions from powerlines and increased exposure to pollutant aerosols.", *International Journal of Radiation Biology*, vol. 75, n°12, pp.1523-31, 1999.
- 27 - Flandrin G., « La nouvelle classification OMS des hémopathies malignes, hémopathies myéloïdes », *Hématologie*, vol. 7, n°2, pp.136-41, mars-avril 2001.
- 28 - Forastiere F., Sperati A., Cherubini G., Miceli M., Biggeri A., Axelson O., *Adult myeloid leukaemia, geology, and domestic exposure to radon and gamma radiation: a case control*

study in central Italy., Occupational and Environmental Medicine, n°55(2), pp.106-10, fev. 1998.

29 - FRANCIM, taux français des leucémies aiguës. (Voir annexe 1, p.131)

30 - Gluzman DF., Abramenko IV., Sklyarenko LM., Nadgornaya VA., Zavelevich MP., Bilous NI., Poludnenko LY., "Acute leukemias in children from the city of Kiev and Kiev region after the Chernobyl NPP catastrophe", Pediatric Hematology & Oncology, n°16(4), pp.355-60, juillet-août 1999.

31 - Graham R., Kane E., Roman E., Cartwright R., Smith A., *Residential radon exposure and adult acute leukaemia.*, The Lancet, vol. 355(9218), mai 2000.

32 - Gundestrup, Maryanne; Storm, Hans H, "Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study", The Lancet, vol. 354(9195), pp.2029-31, déc. 1999.

33 - Hill C., Laplanche A., *Mortalité par cancer autour d'installations nucléaires françaises entre 0 et 24 ans.*, Paris, INSERM, 1992.

34 - Hjalmar U., Kulldorff M., Gustafsson G., "Risk of acute childhood leukaemia in Sweden after the Chernobyl reactor accident", British Medical Journal n°309, pp.154-157, 1994.

35 - INSEE. *Recensement général de la population de 1990 et 1999. Exploitations Principales.*, Paris, 2000.

36 - Ross J., Davies S., Potter J., Robinson L., "Epidemiology of Childhood Leukaemia, with a focus on infants", Epidemiologic Reviews, vol. 16, n°2, 1994.

37 - Kries R., Gobel U., Hachmeister A., Kaletsch U., Michaelis J., "Vitamin K and childhood cancer: a population based case-control study in Lower Saxony, Germany", British Medical Journal, n°313, pp.199-203, 1996.

- 38 - Kogevinas M., Sala M., Boffetta P., Kazerouni N., Kromhout H., Hoar-Zahm S., "Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence", *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 55, pp.1-12, 1998.
- 39 - Laurier D., Bard D., "Epidemiologic studies of leukemia among persons under 25 years of age living near nuclear sites", *Epidemiologic reviews*, vol. 21, n°2.
- 40 - Little MP., Weiss HA., Boice JD., Darby SC., Day NE., Muirhead CR., "Risks of leukaemia in Japanese atomic bomb survivors, in women treated for cervical cancer, and patient treated for ankylosing spondylitis.", *Radiation Research*, n°152(3), pp.280-92, sept. 1999.
- 41 - Malinvaud G., Larricq D., Enjorlas E., *Epidémiologie des leucémies aiguës en Limousin. Une enquête du registre des cancers*, XI^{ème} congrès de la Société Française d'Hématologie, Paris, 1991.
- 42 - Mangano J., "Childhood leukaemia in US may have risen due to fallout from Chernobyl", *Letters, British Medical Journal*, n°314, pp.1200, avril 1997.
- 43 - Mollie A., *Représentation géographique des taux de mortalité, modélisation spatiale et méthodes bayésiennes.*, Thèse de statistique, Paris VI, 1990.
- 44 - Najman A., Gorin NC., *Hématologie*, Tome II, Chap. XV, Ed. Ellipses.
- 45 - New Jersey Cancer Registry, Cancer Epidemiology Services's Public Data "Cancer incidence rates for 1979-1996"
- 46 - OMS, *Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problème de Santé Connexes*, 10^{ème} Révision, Genève, 1335 p., 1993.
- 47 - Passmore J., Draper G., Brownbill P., Kroll M., "Case-control studies of relation between childhood cancer and neonatal vitamin K administration", *British Medical Journal*, n°316, pp.178-184, 1998.

- 48 - Pornon H., *SIG : des concepts aux réalisations*, Paris, Hermes, 108 p., 1990.
- 49 - Pumain D., Saint Julien T., *Analyse spatiale, localisation dans l'espace*, Ed Armand Colin, 161 p., 1997.
- 50 - Institut de Veille Sanitaire « Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies dans la région de Gaillon (Eure) », rapport d'étude, avril 2001.
- 51 - Richard L.G., Forester J., Lukens J., Paraskevovs F., Greer JP., Rodgers G., *Vintrobe's Clinical Hematology*, vol. 2, 10th Ed, Ed. Williams and Wilkins, 1998.
- 52 - Richardson S., « Modélisation statistique des variations géographiques en épidémiologie », *Rev. Epidémiologique et Santé Public*, n°40, pp.33-45, 1992.
- 53 - Sathiakumar N., Delzell E., Hovinga M., Macaluso M., Julian J.A., Larson R., Cole P., Muir DC., "Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers" *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 55, pp.230-235, 1998.
- 54 - Sathiakumar N., Delzell E., Cole P., Brill I., Frisch J., Spivey G., "A case-control study of leukemia among petroleum workers.", *Journal of Occupational & Environmental Medicine*, n°37(11), pp.1269-77, nov.1995.
- 55 - Shu XO., Gao YT., Linet MS., Brinton LA., Gao RN., Jin F., Fraumeni JF., "Chloramphenicol use and childhood leukaemia in Shanghai", *Lancet*, n°2(8565), pp.934-7, oct. 1987.
- 56 - Spiegelhalter D., Thomas A., Best N., *WinBUGS 1.3*, MRC Biostatistic Unit of Public Health Cambridge, (<http://www.mrc.bsu.cam.ac.uk/bugs>).

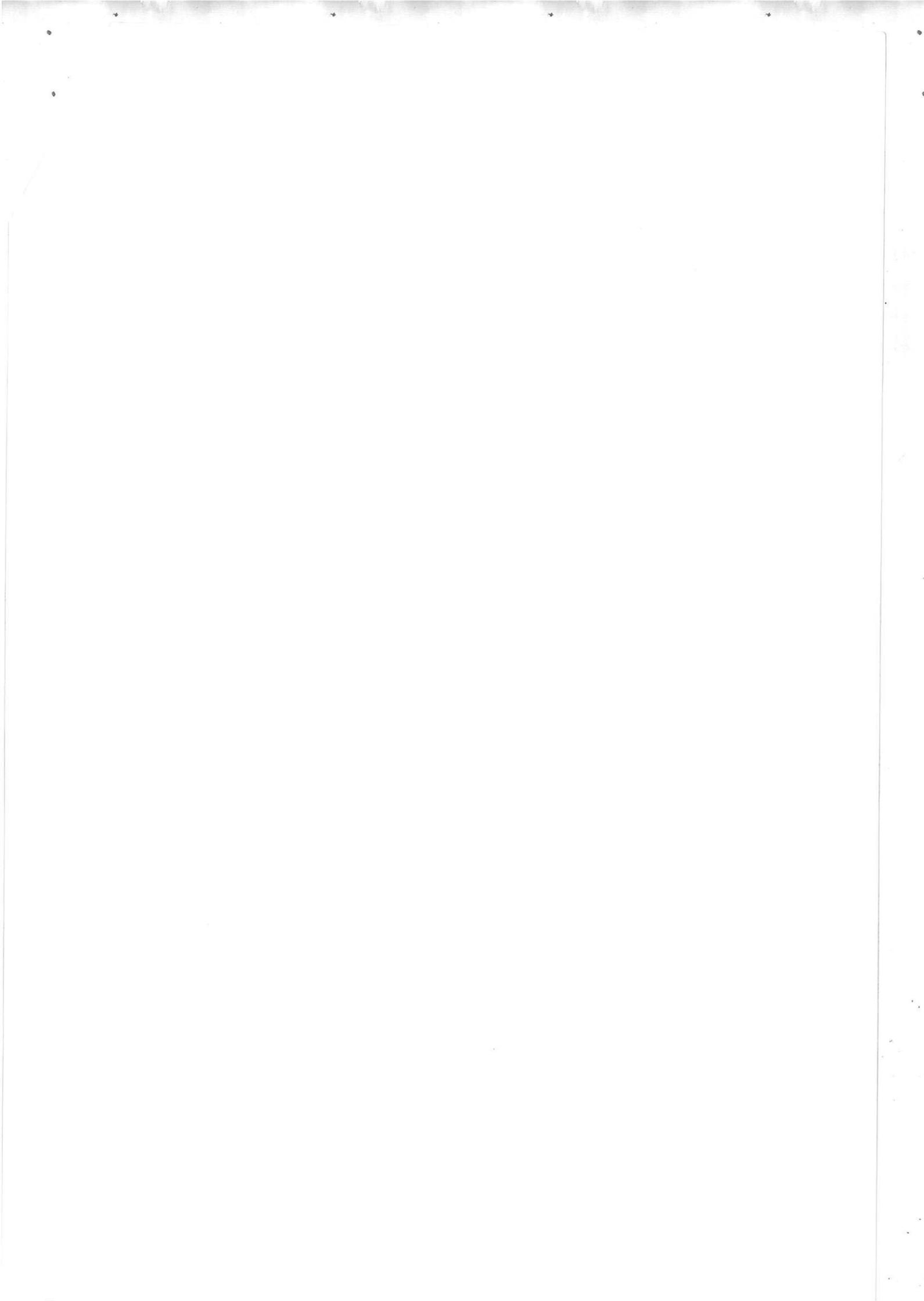
- 57 - Spira A., Guizard A., Boutou O., Pottier D., "The incidence of childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant (France) : a survey for the years 1978-1998 ", *Journal of Epidemiology and Community Health*, n°55, pp.469-474, juillet 2001.
- 58 - Tomonaga M., Matsuo T., Carter L., "A-bomb Irradiation and Leukemia Types: An Update.Department of Hematology", *Atomic Disease Institute, Nagasaki University School of Medicine, RERF Department of Statistics*, n°3(4), pp.5-6, 1991.
- 59 - Tronche D., *Origine géographique des cancers pulmonaires et trachéo-bronchiques primitifs en Haute Vienne de 1985 à 1989.*, Thèse de médecine, Université de Limoges, 1992.
- 60 - Viel JF., *Etude des associations géographiques entre mortalité par cancers en milieu agricole et exposition aux pesticides*, Thèse de médecine, Faculté de Médecine Paris Sud, 1992.
- 61 - Viel J.F., Pobel D., Carre A., "Incidence of leukaemia in young people around La Hague waste reprocessing plant : a sensitivity analysis", *Statistics in Medicine*, n°14(21-22), pp.2459-72, nov. 1995.
- 62 - Viel JF.. "Radon exposure and leukaemia in adulthood", *International Journal of Epidemiology*, n°22, pp.627-631, 1993.
- 63 - Wang PP., Haines CS, "Childhood and adolescent leukaemia in a North American population", *International Journal of Epidemiology*, n°24(6), pp.1100-9, déc.1995. c
- 64 - Wong O., "Risk of acute myeloid leukaemia and multiple myeloma in workers exposed to benzene", *Occupational and Environmental Medicine*, vol 52, pp.380-384, 1995.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.	4
<u>I. CHAPITRE INTRODUCTIF</u>	5
1. RAPPELS GEOGRAPHIQUES ET DEMOGRAPHIQUES.	5
1.1. Particularités démographiques du Limousin.	5
1.2. Le contexte géologique du Limousin	6
2. LES LEUCEMIES AIGUES	10
2.1. Définition.	10
2.2. Classifications.	11
2.2.1. Les leucémies aiguës lymphoïdes.	11
2.2.2. Les leucémies aiguës myéloïdes.	12
2.2.3. Les leucémies aiguës myéloïdes de novo et les leucémies aiguës secondaires.	13
2.2.4. Classification OMS 1999 des leucémies aiguës myéloïdes.	13
2.3. Epidémiologie.	15
2.3.1. Les leucémies aiguës chez l'adulte.	15
2.3.1.1. Les leucémies aiguës lymphoïdes.	15
2.3.1.2. Les leucémies aiguës myéloïdes.	16
2.3.2. Les leucémies aiguës chez l'enfant.	17
2.3.2.1. Les leucémies aiguës lymphoïdes.	17
2.3.2.2. Les leucémies aiguës myéloïdes.	18
2.3.2.3. Les leucémies aiguës chez les enfants de moins d'un an.	19
2.4. Facteurs étiologiques.	20
2.4.1. Facteurs héréditaires.	21
2.4.1.1. Déficits congénitaux.	21
2.4.1.2. Instabilité chromosomique.	21
2.4.1.3. Déficit immunitaire.	22
2.4.1.4. Pathologie du micro environnement.	22
2.4.2. Facteurs acquis.	23
2.4.2.1. Les syndromes myéloprolifératifs.	23
2.4.2.2. Syndromes myélodysplasiques.	23
2.4.2.3. Hémoglobinurie paroxystique nocturne.	24
2.4.2.4. Autres néoplasies et virus.	24
2.4.3. Agents leucémogènes.	24
2.4.3.1. Toxiques.	24
2.4.3.2. Alkylants et inhibiteurs de la topo isomérase II.	25
2.4.3.3. Novantrone.	25
2.4.3.4. Chloramphénicol.	25
2.4.3.5. Agents physiques.	25
2.4.4. Facteurs de risques professionnels.	26
2.4.5. Facteurs domestiques et environnementaux.	27
2.4.6. Les facteurs de risques particuliers à l'enfant.	29
2.5. Données de la littérature.	30
2.5.1. Etudes internationales.	31
2.5.2. Etudes françaises sur la répartition géographique des leucémies aiguës.	33

2.5.3. Etudes en Limousin.	35
2.5.3.1. Etudes géographiques et cancers en Limousin.	35
2.5.3.2. Etudes sur les leucémies aiguës.	35
<u>II. METHODOLOGIE.</u>	38
1.METHODOLOGIE GENERALE.	38
1.1. Estimation de la population.	38
1.2. Le recensement des cas.	39
1.2.1. Critères d'inclusions.	39
1.2.2. Les sources de données.	39
1.3. Validité des cas.	40
1.4. Type d'information recueillie.	41
1.5. Calcul des taux d'incidence.	42
1.6. Diagramme âge période cohorte.	43
1.7. Comparaisons et test statistique .	45
2. METHODOLOGIE DE L'ETUDE GEOGRAPHIQUE.	46
2.1. Base de données et système d'information géographique.	46
2.2. Calcul des taux standardisés indirects.	48
2.2.1. Calcul des SIR.	49
2.2.2. La variance des SIR.	49
2.2.3. L'établissement des taux de référence.	49
2.3. Mesure de l'auto corrélation spatiale.	50
2.3.1. Définition.	50
2.3.2. Notion de voisinage.	51
2.3.3. Mesure de l'auto corrélation.	51
2.4. Représentation cartographique.	52
2.4.1. Réalisation des cartes.	52
2.4.2. Lissage par méthode Bayésienne.	53
3. ETUDE ECOLOGIQUE.	55
<u>III : RESULTATS.</u>	59
1. RESULTATS GLOBAUX.	59
1.1. Résultats globaux.	59
1.2. Répartition des données en fonction des différentes sources.	60
1.2.1. PMSI et Registre des cancers du Limousin.	60
1.2.2. Les laboratoires d'hématologies.	60
1.3. Répartition par sexe.	60
2. REPARTITION SELON LE TYPE DE LEUCEMIES AIGUES.	61
2.1. Les leucémies aiguës lymphoïdes.	61
2.1.1. Répartition en fonction de la classification FAB.	62
2.1.2. Répartition en fonction du phénotype.	63
2.1.3. Répartition par types et par classes d'âges.	64
2.2. Les leucémies aiguës myéloïdes.	64
2.3. Les leucémies aiguës chez les enfants.	66

3. REPARTITION SELON LE MODE DE SURVENUE.	67
3.1. Les leucémies aiguës secondaires.	67
3.1.1. Répartition des leucémies aiguës secondaires selon les antécédents.	67
3.1.2. Répartition des leucémies aiguës secondaires selon la classification FAB.	69
3.2. Les leucémies aiguës myéloïdes de novo.	70
4. REPARTITION DES CAS SUIVANT L'ANNEE DU DIAGNOSTIC.	71
5. ETUDE DES TAUX D'INCIDENCE.	73
5.1. Taux d'incidence des leucémies aiguës tous types confondus.	73
5.2. Résultats selon la classification FAB.	75
5.2.1. Leucémies aiguës myéloïdes.	75
5.2.2. Leucémies aiguës lymphoïdes.	76
5.3. Résultats selon le mode de survenue.	78
5.3.1. Leucémies aiguës secondaires.	78
5.3.2. Leucémies aiguës myéloïdes de novo.	80
6. ETUDE AGE PERIODE COHORTE.	82
6.1. Résultats globaux.	82
6.2. Résultats masculins.	83
6.3. Résultats féminins.	84
7. ETUDE COMPARATIVE AVEC LES AUTRES REGISTRES.	85
7.1. Comparaison avec les taux français.	85
7.2. Comparaison avec le registre de la Côte d'Or.	87
8. MESURE DE L'AUTO CORRELATION ET ATLAS.	91
9. RESULTAT DE L'ETUDE ECOLOGIQUE.	92
<u>IV : DISCUSSION.</u>	100
1. Le recueil des données a t'il été exhaustif ?	100
2. Existe t'il une sur-incidence des leucémies aiguës en Limousin ?	104
3. La répartition géographique des leucémies aiguës à l'interieur du Limousin.	106
4. Les leucémies aiguës chez les enfants.	107
5. L'étude écologique.	110
6. Perspectives.	113
CONCLUSION.	130



LELEU Jean Philippe – Epidémiologie des leucémies aiguës en Limousin de 1993 à 2000, utilité d'un système d'information géographique.- 143 p.(Thèse : Méd. Limoges ; 2002)

RESUME :

Au cours de cette étude 416 cas consécutifs de leucémies aiguës ont été recensés entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 2000 en Limousin. Grâce à l'utilisation d'un système d'information géographique, certaines caractéristiques épidémiologiques de ces leucémies ont pu être mises en évidence.

Chez l'adulte, les taux d'incidence des LAM sont 2 fois plus élevés en Limousin par rapport à la moyenne nationale (SIR = 2,18) cependant les résultats sont semblables à ceux observés en Côte d'Or.

Chez les personnes âgées de moins de 20 ans, le nombre de cas observés à Limoges et dans les communes avoisinantes semble 2 à 3 fois plus important que le nombre de cas attendus (SIR = 2,78).

Pour les personnes âgées de moins de 20 ans et de sexe féminin il semble exister une sur-incidence des LAM puisque le nombre de cas observés est plus de 5 fois supérieur au nombre de cas attendus pour le Limousin (SIR = 5,46).

Enfin, une relation linéaire statistiquement significative entre l'exposition au radon et la fréquence de survenue des leucémies aiguës secondaires et myéloïdes de novo a été mise en évidence.

L'ensemble de ces résultats doit être interprété avec précaution car les taux de références nationaux manquent de précision, et le nombre de cas de leucémies aiguës inclus dans cette étude est trop faible pour en tirer des conclusions définitives.

MOTS-CLES :

Leucémies aiguës

Epidémiologie

Système d'information géographique

Radon
