

**Évaluation du risque de développer le cancer
dans la population de Shannon
en lien avec l'exposition au trichloroéthylène (TCE)**

Rapport d'expertise du Dr Claude Tremblay

Re : Marie-Paule Spieser & al. - Recours collectif

C.A.Q. : 200-09-007773-127

C.S.Q. : 200-06-000038-037

MANDAT

En novembre 2015, la Direction de santé publique (DSP) de la Capitale-Nationale soumettait à son Comité-conseil, formé de huit experts dûment mandatés par le directeur de santé publique, une étude épidémiologique de l'incidence des cancers chez les personnes ayant habité la municipalité de Shannon entre 1987 et 2001 : étude de cohorte rétrospective. Le travail a été amorcé en 2012 par une équipe conjointe de la DSP et de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). L'étude a été construite afin de répondre à deux objectifs, soit :

- d'évaluer si le nombre de cas de cancers observé dans la population de Shannon est supérieur à celui de la province de Québec;
- d'évaluer l'incidence (risque) en fonction du lieu d'habitation et la durée de résidence (exposition).

Le rapport final n'aborde aucunement le second objectif, malgré un avis formel du Comité-conseil (juin 2015) de procéder à une analyse de risque en lien avec l'exposition. En janvier 2016, le Regroupement des citoyens de Shannon (RCS) a mandaté le Dr Claude Tremblay, membre du Comité-conseil, afin de compléter l'analyse des nouvelles données issues de cette vaste étude et de répondre à la question de l'association entre le risque de développer le cancer et l'exposition au trichloroéthylène (TCE) et à ses sous-produits dans la municipalité de Shannon.

SOMMAIRE

En novembre 2015, la Direction de santé publique (DSP) de la Capitale-Nationale a soumis une étude d'incidence des cancers dans la population de Shannon. La DSP a constitué une cohorte d'individus résidant ou ayant résidé dans la municipalité de Shannon entre 1987 et 2001. Cette cohorte a été suivie dans le temps afin d'identifier les personnes atteintes d'un cancer, entre le 1^{er} janvier 1987 et le 31 décembre 2010. L'analyse a été réalisée par la DSP en calculant des ratios standardisés d'incidence (RSI). Les RSI sont obtenus en divisant le nombre de cas observés (Obs) par le nombre de cas attendus (Att) dans la cohorte, en appliquant les taux d'incidence de la province de Québec. Deux secteurs de la municipalité ont fait l'objet de l'analyse.

Quatre cancers ont été étudiés, soit le cancer du cerveau, le cancer du rein, le cancer du foie et le lymphome non hodgkinien (LNH). De l'ensemble des cancers étudiés, la DSP révèle que seul le cancer du foie est supérieur à ce qui est attendu (ratio standardisé d'incidence : 2,12). Suite à son analyse des dossiers médicaux des personnes atteintes d'un cancer du foie, la DSP rejette la possibilité d'un lien avec l'environnement. La DSP convient de poursuivre la surveillance quinquennale de l'incidence de tous les cancers dans cette population, sans autre intervention.

En juin 2015, le Comité expert mandaté par le directeur régional de la santé publique a proposé un schéma d'analyse différent de celui de la DSP, afin d'évaluer les risques en lien avec la contamination du milieu par le TCE et autres produits chimiques. La proposition n'a pas reçu l'aval du directeur de la santé publique, le Dr François Desbiens, suite à ses consultations avec les membres de l'équipe du projet à l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ).

La présente expertise a été réalisée en accord avec le schéma proposé par le Comité expert, en utilisant les données nouvellement disponibles dans le rapport de la DSP. Il s'agit d'une analyse de risque réalisée avec les données d'incidence (nombre de cas/population à risque) générées par cette vaste étude. On y évalue le risque en fonction des deux zones désignées par la DSP. La comparaison des risques de développer le cancer montre que le risque d'incidence est toujours plus élevé dans le

secteur Shannon (secteur connu pour la contamination au TCE) que dans le secteur Courcelette.

Les types de cancers récemment reconnus dans la littérature scientifique comme étant associés à l'exposition environnementale au trichloroéthylène (TCE) (cancer du rein, cancer du foie, lymphome non hodgkinien) sont augmentés dans le secteur Shannon.

L'analyse de risque réalisée, en considérant les trois cancers reconnus par le CIRC (rein, foie, LNH), montre un risque statistiquement significatif ($p < 0,001$) de l'ordre de 3,49, ce qui indique une augmentation du risque de l'ordre de 249 % lorsqu'on compare la population du secteur Shannon avec celle du secteur Courcelette.

Parmi les personnes ayant habité dans le secteur Shannon, la proportion de cas de cancers (rein, foie, LNH), en lien avec leur exposition dans ce milieu, est de l'ordre de 64 % (risque attribuable).

La force de l'association démontrée ici par l'ampleur du risque est un paramètre d'importance afin d'étayer la causalité en épidémiologie, paramètre qui s'ajoute aux autres prérequis, soit la relation dose-réponse (gradient) et la plausibilité biologique.

Les résultats de notre analyse des nouvelles données d'incidence et des risques qui en découlent, ceux-là juxtaposés aux conclusions soumises par le CIRC quant au lien avéré entre l'exposition au TCE et le risque de développer le cancer, démontrent l'importance de la relation entre l'exposition et la survenue du cancer dans cette population.

L'analyse ayant été limitée aux données publiées par la DSP, deux autres cancers également associés au TCE, soit le myélome multiple et les leucémies, n'ont pu être évalués.

Une étude d'incidence basée sur une cohorte historique est un travail d'envergure en épidémiologie. Ce type de recherche demande l'apport de nombreux experts et requiert un accès privilégié à des données médicales strictement confidentielles. Une

étude d'incidence génère des données d'une grande qualité. Les données d'incidence sont particulièrement requises afin d'estimer l'association entre l'exposition et le cancer dans cette population, ce qui est appelé une analyse de risque (analyse de probabilité statistique) permettant d'étayer le lien de causalité en épidémiologie.

I- MISE EN CONTEXTE

[1] En octobre 2010, le Dr François Desbiens avisait de son intention d'utiliser les données colligées auprès des citoyens actuels et passés de la municipalité de Shannon à l'égard de la survenue des cas de cancers. En février 2011, les représentants du Regroupement des citoyens de Shannon (RCS) ont remis les données relatives à 489 cas de cancers incluant : leurs dates de naissance, leurs adresses de résidences à Shannon, leur diagnostic de cancer, leur dossier médical confirmant le cancer.

[2] En mars 2014, suite à la première analyse des cas de cancer du cerveau, la DSP a développé un protocole (devis d'analyse) pour une étude visant à déterminer la présence d'un excès réel de cancer du cerveau et d'y inclure les sept autres pathologies malignes que la DSP surveille depuis 2001.

[3] L'étude proposée par la DSP est une étude d'incidence visant à rechercher s'il existe un excès de cancers chez les personnes ayant résidé à Shannon entre 1987 et 2010, en fonction des données disponibles pour ce type d'étude. À cet effet, la DSP a constitué une cohorte à partir des données administratives et sanitaires. Les citoyens actuels et passés, ayant vécu à Shannon entre le 1^{er} janvier 1987 et le 28 février 2001, sont identifiés (cohorte) et suivis dans le temps afin de repérer les personnes qui ont été atteintes d'un cancer entre le 1^{er} janvier 1987 (début du suivi) et le 31 décembre 2010 (fin du suivi).

[4] Afin d'évaluer la présence d'un excès, deux types d'analyse statistique sont préconisés par la DSP :

- évaluer si le nombre de cancers observés (Obs) chez les personnes ayant résidé à Shannon est supérieur au nombre attendu (Att) selon les taux québécois, ce qui équivaut au calcul des ratios des taux standardisés d'incidence ou RSI;

- évaluer s'il existe une différence de l'incidence du cancer selon le lieu d'habitation (Courcelette vs Shannon) et la durée de résidence à Shannon, ce qui équivaut à un calcul de risque (risques relatifs ou RR).

[5] En novembre 2015, la DSP a soumis son rapport final qui contient les résultats de son analyse en utilisant le calcul des RSI, en comparant le nombre de cancers observés (Obs) dans les secteurs à l'étude (secteur Courcelette et secteur Shannon), avec les nombres attendus (Att) lorsqu'on utilise les taux de la province du Québec. Quatre cancers ont été étudiés, soit le cancer du cerveau, le cancer du rein, le cancer du foie et le lymphome non hodgkinien (LNH). Le cancer du rein et le cancer du foie ont des ratios supérieurs à 1,0 pour les deux secteurs à l'étude, ce qui implique un surnombre par rapport à ce qui est attendu (Att). Lorsque tous les sièges de cancers sont considérés, le RSI est supérieur dans le secteur Shannon.

[6] Suite à son étude épidémiologique (étude de cohorte rétrospective) basée sur l'incidence des cancers dans la municipalité de Shannon, la DSP conclut :

- l'incidence du cancer du cerveau, du rein et du LNH ne semble pas plus élevée dans la municipalité de Shannon (secteur Courcelette et secteur Shannon), comparativement à la province de Québec;
- une incidence plus élevée du cancer du foie pour le secteur de Shannon.

[7] Suite à son analyse des résultats de l'étude. Le directeur de la santé publique recommande une surveillance quinquennale de l'incidence des cancers dans cette population.

[8] Le second objectif visant à évaluer s'il existe une différence d'incidence de cancer selon le lieu d'habitation et la durée de résidence n'est aucunement abordé. En épidémiologie, l'incidence réfère à l'occurrence d'une maladie, durant un certain temps, dans une population spécifique (population à risque). Ces éléments sont disponibles dans le rapport de la DSP, mais sont complètement ignorés dans l'analyse. La mesure de la fréquence d'une maladie doit prendre en compte, non

uniquement le nombre de personnes affectées, mais aussi la taille de la population de référence. Il s'agit d'un taux.

[9] À cet égard, le Comité-conseil, réunissant huit scientifiques externes dûment mandatés par le directeur de la santé publique, a recommandé de poursuivre l'analyse afin d'estimer le risque de cancer en fonction de l'exposition au TCE. Cette analyse supplémentaire correspond à ce qui est considéré comme une « analyse de risque » en utilisant les concepts reconnus en épidémiologie.

[10] Suite à ses consultations à l'interne (DSP - INSPQ), le Dr Desbiens a rejeté la proposition des experts du Comité-conseil.

[11] L'analyse qui est présentée dans l'expertise qui suit prend en compte les recommandations du Comité-conseil et est réalisée par un des membres (Dr Claude Tremblay) qui a élaboré la proposition d'analyse soumise à la DSP en juin 2015.

[12] L'expertise a été élaborée avec les nouvelles données rendues récemment disponibles dans le rapport final de la DSP (novembre 2015). Il s'agit d'une analyse de risque basée sur la comparaison des taux d'incidence documentés par la DSP dans son étude de cohorte rétrospective de la population de Shannon (1987-2001). Ce type d'étude est un travail d'envergure en épidémiologie et génère des données d'une grande qualité aux fins de l'analyse de risque et afin d'étayer la causalité en épidémiologie.

II- GÉNÉRALITÉS

[13] Le trichloroéthylène (TCE) est un solvant organique utilisé pour le nettoyage et le dégraissage des pièces métalliques. C'est un liquide incolore et volatil. Il se décompose très lentement dans le sol et dans l'eau. Il subsiste longtemps dans les nappes phréatiques.

[14] Deux éléments distincts supportent la présente expertise, soit :

- a) la publication d'une nouvelle étude épidémiologique réalisée par la Direction de santé publique (DSP) de la Capitale-Nationale, une étude de l'incidence des cancers chez les personnes ayant habité la municipalité de Shannon (novembre 2015);
- b) l'avancement des connaissances scientifiques en lien avec la publication récente de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2014 par l'intermédiaire du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et celle du Centers for Disease Control and Prevention (CDC-USA) en 2015 par l'intermédiaire du Department of Health Human Services Agency for Toxic Substances and Disease registry (ATSDR).

[15] En 2014, le CIRC publiait une nouvelle revue de la littérature scientifique sur la cancérogénicité du TCE (**IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. Vol. 106. Lyon, France, 2014, 525 p**).

Antérieurement classé dans le groupe 2 A (probablement cancérigène pour l'humain basé sur l'évidence limitée de la carcinogénicité chez l'humain et l'évidence suffisante de la cancérogénicité chez l'animal), le TCE est maintenant classé dans le groupe 1 (évidence suffisante de cancérogénicité chez l'humain : relation causale établie entre l'exposition au TCE et le cancer chez l'humain). L'évaluation du groupe d'experts reconnaît une association positive entre l'exposition au TCE et le cancer du rein, le cancer du foie et le lymphome non hodgkinien (LNH). Le groupe considère que le lien avec le cancer du rein est mieux établi que celui avec le cancer du foie et le LNH, en référence aux résultats des études épidémiologiques disponibles.

[16] En 2015, l'ATSDR, suite à ses nombreuses recherches en lien avec la contamination de l'eau au Camp Lejeune (Caroline du Nord) par le trichloroéthylène (TCE), le tétrachloroéthylène (PCE), le chlorure de vinyle (CV) et d'autres contaminants, déclarait son intention de compenser les personnes (travailleurs et familles) pour les cancers suivants : rein, foie, lymphome non hodgkinien, myélome multiple, leucémie et certaines conditions médicales (**U.S. Department of Veterans Affairs. Office of Public and Intergovernmental Affairs. VA plans to propose expanded disability benefit eligibility for veterans exposed to contaminated water at Camp Lejeune. December 17, 2015**).

[17] En novembre 2015, la DSP de la Capitale-Nationale déposait une étude intitulée *Étude de l'incidence des cancers du cerveau, du rein, du foie et du lymphome non hodgkinien chez les personnes ayant habité la municipalité de Shannon (Québec, Canada) entre 1987 et 2001 : étude de cohorte rétrospective, rapport produit par le directeur de santé publique - version novembre 2015*.

[18] De nombreux éléments ont mené à la réalisation de cette recherche :

- a) **le mandat légal du directeur de la santé publique** en lien avec le signalement du Regroupement des citoyens de Shannon (RCS) quant au cancer du cerveau et autres types de cancer (rein, foie, col de l'utérus, myélome multiple, lymphome non hodgkinien, leucémie, maladie de Hodgkin et autres, si requis) en référence à sa lettre du 26 octobre 2010 (**Évaluation sommaire du signalement de cas de cancer du cerveau dans la municipalité de Shannon à partir de données autorapportées auprès du Regroupement des citoyens de Shannon. Septembre 2014, p. 17, p. 32 : annexe 1**);
- b) **l'existence d'une contamination environnementale au TCE**, clairement démontrée sur le territoire de Shannon, mais pour laquelle l'exposition des personnes demeure difficile à quantifier. Les vocations militaire et industrielle de la base militaire de Valcartier ont engendré plusieurs formes de contamination (**Ibid, p. 31**);

- c) **l'intérêt de la DSP de la Capitale-Nationale** de réaliser une étude qui repose sur quatre volets :
- décrire les cas rapportés par le RCS;
 - valider l'exposition environnementale avec les expertises toxico-environnementale déjà produites;
 - établir une cohorte de la population de Shannon et y observer les taux de cancers réels (au cours des 30 dernières années);
 - se prononcer quant au suivi de l'état de santé de cette population (**Ibid, p. 32-33**);
- d) **l'objectif de la DSP de réaliser une étude descriptive approfondie** (étude d'agrégat) qui compte plusieurs volets :
- confirmer l'excès : recherche de cas, élaboration d'un dénominateur;
 - décrire les cas : recherche d'information auprès des cas;
 - évaluer l'impact sanitaire : évaluation de l'exposition environnementale de la population;
 - évaluer la plausibilité du lien (exposition/maladies) :
 - qualification de l'existence de l'excès;
 - démonstration de la surexposition de la population;
 - démonstration d'un excès de risque pour la population;
 - adéquation entre l'évaluation quantitative des risques et l'excès de cas mesurés (**Ibid, p. 32-33. Annexe 3 : Adaptation de l'annexe du Manuel d'organisation du projet. Principales étapes de l'enquête d'agrégat**);
- e) **la mise en place d'un comité-conseil en 2013** qui a pour mandat :
- de conseiller le directeur régional de la santé publique sur la qualité et la nature des travaux effectués;
 - d'agir à titre de conseiller scientifique dans le projet;
 - de valider les analyses;

- de se prononcer sur les hypothèses de travail, notamment sur la plausibilité d'un agrégat, sur les méthodes d'analyses, sur les périodes de références et sur les conclusions des travaux;
 - de valider et d'approuver les conclusions des différents travaux effectués dans les quatre volets du projet :
 - description des cas;
 - investigation de l'environnement;
 - déterminer la possibilité d'estimer la taille réelle de la population;
 - se prononcer sur la nature et le type de travaux que doit mener la DRSP dans son suivi de l'état de la population de Shannon;
 - de réfléchir aux hypothèses pouvant expliquer les différentes situations portées à leur attention;
 - de proposer des pistes de travail et d'analyse subséquentes (**Ibid, Annexe 4 : Mandat du Comité-conseil**);
- f) **la recommandation du président du Comité-conseil**, le Dr Pierre Band, de tenir compte des avis de l'U.S. EPA (2011) et du CIRC (2012) et de s'intéresser en premier lieu aux cancers du cerveau, du rein, des lymphomes non hodgkiniens, du foie et des voies biliaires (**Ibid, Annexe 4 : Mandat du Comité-conseil**);
- g) **les limites inhérentes aux études menées antérieurement** pour la surveillance des cancers dans la municipalité de Shannon depuis 2001, études réalisées à partir des cas recensés chez des personnes demeurant dans la municipalité de Shannon au moment du diagnostic (seule donnée disponible dans le fichier des tumeurs de la province de Québec (FITQ));
- h) **l'intérêt de recenser aussi les cas survenus chez des personnes résidant ailleurs au Québec** au moment du diagnostic, anciennement citoyens de la municipalité de Shannon dans la période d'intérêt (exposition au TCE et ses sous-produits).

III- ÉTUDE DE LA DSP DE LA CAPITALE-NATIONALE

[19] De façon sommaire, la DSP de la Capitale-Nationale décrit son étude comme suit :

« Une étude d'incidence a été réalisée avec l'objectif de déterminer s'il existe ou non dans la municipalité de Shannon un excès, de cancer du cerveau, du foie et des voies biliaires ainsi que du LNH. Les évaluations réalisées par le passé par le DSP et l'Institut national de santé publique (INSPQ) n'ont pas révélé d'excès probants de cancer à partir des cas recensés chez des personnes demeurant dans la municipalité de Shannon, la présente étude devait permettre de recenser aussi les cancers survenus chez des personnes résidant ailleurs au Québec au moment du diagnostic.

Le DSP a mené une étude de cohorte rétrospective pour déterminer si un excès de cancer du cerveau, du rein, du foie et de voies biliaires et du LNH est observé chez les personnes ayant résidé dans la municipalité de Shannon ainsi que dans les secteurs de Shannon et de Courcellette (logements familiaux des militaires). Les banques de données administratives de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et du registre québécois du cancer (RQC) ont été utilisées. En tenant compte de la disponibilité des informations dans ces banques de données, qui sont les plus exhaustives du Québec, la période couverte pour l'inclusion des personnes ayant résidé dans la municipalité de Shannon se situe entre le 1^{er} janvier 1987 et le 28 février 2001. La date du 28 février 2001 correspond à la fin de l'exposition des citoyens du secteur de Shannon à la présence de TCE dans l'eau potable. Les cancers sont recensés jusqu'au 31 décembre 2010, date jusqu'à laquelle les données sont disponibles dans le RQC. Les taux d'incidence de cancers dans la cohorte ont été comparés aux taux d'incidence pour l'ensemble de la population du Québec, ainsi qu'avec la population de la région de la Capitale-Nationale. Les ratios standardisés d'incidence (RSI) ont été calculés en divisant le nombre de nouveaux cas observés par le nombre de nouveaux cas attendus dans la cohorte » (Étude de l'incidence des cancers du cerveau, du rein, du foie et du lymphome non hodgkinien chez les personnes ayant habité la municipalité de Shannon (Québec, Canada) entre 1987 et 2001 : étude de cohorte rétrospective. Rapport produit par le directeur de santé publique de la Capitale-Nationale. Version novembre 2015).

[20] Pour son analyse, la DSP a découpé le territoire de la municipalité de Shannon en deux secteurs (p. 13), en fonction de quatre zones désignées selon les codes postaux : secteur de Courcellette (GOA 1R1 et GOA 1R2), secteur de Shannon

(GOA 4N0 et GOA 4N1). Les territoires selon les codes postaux sont présentés à la figure 1 du rapport (p. 14).

[21] Les cas de cancer retenus par la DSP sont présentés à la page 34 de leur rapport. La DSP a sélectionné les cas diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 1987 et le 31 décembre 2010 parmi les gens ayant habité la municipalité de Shannon entre le 1^{er} janvier 1987 et le 28 février 2001, selon de critères d'inclusion qui ont été définis par les analystes.

[22] Les résultats des analyses sont regroupés dans trois tableaux de leur rapport (tableaux 3, 4, 5). Aux tableaux 3 et 4 (p. 36-37), on retrouve la description de la population de la cohorte selon les secteurs d'habitation (nombre d'individus ayant fait l'objet du suivi, soit le dénominateur), les caractéristiques démographiques et le nombre total de personne-années de suivi (nombre d'individus ayant fait l'objet du suivi en fonction du nombre d'années, soit le dénominateur). Essentiellement, le dénominateur (personne ou personne-année) correspond aux personnes dites « à risque » et il est pertinent pour calculer l'incidence (nombre de personnes atteintes du cancer parmi la population de référence ou population à risque). Au tableau 5 (p. 39), on retrouve la distribution des cas de cancer selon les deux secteurs d'habitation (secteur Courcelette et secteur Shannon), ainsi que le « ratio standardisé d'incidence » ou RSI.

[23] En référence au tableau 5 (p. 39), on remarque que le RSI pour le cancer du foie et pour le cancer du foie et des voies biliaires, est supérieur à 1,0 dans le secteur de Shannon, si on considère toute la population ayant habité dans le secteur. La seconde partie du tableau présente l'analyse pour les personnes ayant séjourné au moins trois ans dans la municipalité. Le RSI est augmenté ($> 1,0$) pour le cancer du rein, le cancer du foie, le cancer du foie et des voies biliaires, et pour tous les cancers réunis dans le secteur de Shannon. Pour le secteur de Courcelette, on remarque des augmentations du RSI ($> 1,0$) pour le cancer du rein, le cancer du foie, le cancer du foie et des voies biliaires.

[24] Dans sa conclusion, la DSP soumet que les résultats de l'étude d'incidence, basés sur le calcul des RSI, ne montrent pas d'excès de cancer du cerveau, de cancer du rein et de LNH chez les personnes ayant habité le secteur de Shannon ou le secteur de Courcelette, entre 1987 et 2001. La DSP conclut qu'il y a un excès de cancer du foie. Cependant, suite à une révision des dossiers médicaux des personnes atteintes de ces cancers (obtenus auprès du Regroupement des citoyens de Shannon), la DSP déclare qu'elle rejette l'hypothèse d'une quelconque association avec la contamination environnementale au TCE des puits résidentiels. La DSP entend uniquement poursuivre la surveillance de l'incidence des cancers dans cette population à chaque période de cinq ans, à partir des fichiers administratifs comme elle le fait depuis 2001 (p. 52).

IV- NOTRE ANALYSE

[25] Notre analyse réfère aux données disponibles dans le rapport de la DSP, tel que rapporté aux tableaux 3, 4, 5 (novembre 2015). Rappelons que la DSP avait soumis deux objectifs distincts, soit :

- évaluer si le nombre de cancers observés chez les personnes ayant résidé à Shannon est supérieur au nombre attendu selon les taux québécois;
- évaluer s'il existe une différence d'incidence de cancer selon le lieu d'habitation et la durée de résidence à Shannon.

Tous les résultats présentés dans le rapport de novembre 2015 concernent le premier objectif, soit l'analyse descriptive. Le second objectif n'est aucunement abordé. Or, la mise en place d'une étude épidémiologique visant à documenter l'incidence dans une cohorte (population de référence), sert justement à répondre à la question de l'estimation du risque en relation avec une exposition potentielle.

Dans les lignes qui suivent, nous comptons développer deux aspects :

- l'analyse de la DSP quant à l'utilisation du ratio standardisé d'incidence (RSI) et la portée pratique des résultats qui en découlent;
- l'analyse de risque en lien avec le second objectif permettant d'estimer la relation entre l'exposition et le risque de développer le cancer en fonction du secteur d'habitation (en lien avec l'exposition au TCE).

[26] Notons d'abord que le calcul du ratio standardisé d'incidence (RSI) est fréquemment utilisé, particulièrement pour la surveillance de la morbidité dans les différentes organisations de santé publique. Cet indicateur est d'usage courant, car il est calculé à partir des données qui sont déjà accessibles dans les différents fichiers ou registres gouvernementaux. Le RSI est généré par le ratio entre le nombre de cas observé dans une population cible et le nombre de cas prévu (en théorie) dans cette même population. Le nombre de cas prévu (attendu) est fondé sur les taux observés dans une grande population de référence, comme celle de la province de Québec. Au numérateur, on a des cas observés (Obs) et au dénominateur, on a des cas attendus (Att). Il s'agit donc d'un ratio de cas utilisé comme un pourcentage. Par exemple,

lorsque le RSI est de 1,0, ceci indique qu'il n'y a pas de différence dans les deux populations (population à l'étude vs population du Québec). Si le RSI est de 1,10, il indique une augmentation de 10 % dans la population cible. Le RSI permet donc d'évaluer s'il y a un surnombre dans la population cible, si le nombre de cancers observé (Obs) est inférieur ou supérieur à celui de la province de Québec. Le RSI est un indicateur qui est utile pour le dépistage et sert d'alerte pour une situation possiblement problématique.

[27] Historiquement, tous les rapports publiés par la DSP dans le contexte de la surveillance du cancer dans la population de Shannon (depuis 2001) ont été basés sur le calcul du RSI, en utilisant les informations déjà disponibles dans les banques de données du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Le contexte actuel est différent. En effet, la réalisation d'une étude épidémiologique d'incidence basée sur une cohorte historique demande un travail d'envergure qui dépasse largement les activités habituelles de surveillance en santé publique et génère des données inédites, de qualité. Ce type de recherche épidémiologique est requis pour procéder à l'analyse de risque afin d'établir le lien entre l'exposition et la maladie.

[28] En épidémiologie, l'incidence est un outil servant à la recherche des causes d'une maladie. Si on s'intéresse à l'étiologie d'une maladie, on réfère nécessairement à l'incidence. L'incidence est un indicateur de risque. Elle correspond à la probabilité pour une personne dans une population donnée, de contracter une maladie (cancer) pendant une période de temps. L'incidence est donc composée de deux éléments d'intérêt, soit le nombre de cas de cancer (numérateur) dans une population de référence (dénominateur). Le terme incidence réfère obligatoirement à ce rapport, soit le taux d'incidence ou le risque. En comparant les taux d'incidence dans différents groupes, on calcule le risque (soit par la différence ou par le ratio). Donc, en terme pratique, une étude d'incidence permet une analyse de risque, soit d'évaluer l'association entre certains facteurs d'exposition et le risque de développer une maladie comme le cancer (exposition - maladie). La causalité en épidémiologie (cause - effet) est nécessairement abordée à la lumière des résultats de l'analyse de risque.

[29] Faisant suite aux échanges avec le groupe de travail DSP-INSPQ, le Comité expert désigné par le directeur de la santé publique s'est justement intéressé à cet aspect. En respect de son mandat d'avis scientifique, le Comité a soumis une proposition d'analyse en juin 2015 visant cette question particulière. De façon succincte, le Comité a proposé un recadrage de l'analyse, en tenant compte de l'exposition (exposé vs non exposé), en réévaluant les ratios standardisés d'incidence (RSI) selon l'exposition ciblée, et en utilisant les données d'incidence afin d'estimer le risque associé à l'exposition au TCE (**Proposition d'analyse. Comité-conseil. Juin 2015, 4 p.**). Le directeur de la santé publique, suite à un avis sollicité auprès de l'INSPQ, a considéré cette proposition comme non recevable.

[30] Les données du rapport de la DSP (novembre 2015) sont disponibles pour l'analyse de risque basée sur l'incidence des cas de cancers du cerveau, du rein, du foie, du lymphome non hodgkinien et de tous les cancers réunis. Cependant, les taux d'incidence observés pour certains cancers spécifiques, en particulier le myélome multiple et la leucémie (autres cancers associés au TCE et ses sous-produits) ne sont pas disponibles. La comparaison sera faite entre les taux d'incidence calculés dans les deux zones désignées par la DSP, soit le secteur Courcelette (à l'est de la rivière) et le secteur Shannon (au sud-est et à l'ouest de la rivière). En référence aux données antérieures sur le TCE dans l'aqueduc, le secteur Courcelette est un secteur moyennement exposé. Le triangle rouge (la zone désignée comme la plus exposée) se situe au sud-est dans le secteur Shannon. Il appert que la zone ouest constitue une zone non exposée au TCE (puits non contaminés).

[31] Le taux d'incidence correspond au nombre de nouveaux cas de cancer qui sont diagnostiqués dans le groupe de personnes à risque. Dans le contexte de l'étude de la DSP, les personnes à risque sont celles ayant habité l'un ou l'autre des secteurs de la municipalité (à un moment donné) entre le 1^{er} janvier 1987 et le 28 février 2001. Cette population (la cohorte) est en quelque sorte captive et sera suivie jusqu'en 2010 pour y identifier les cas de cancer.

[32] Il y a deux façons de mesurer le taux d'incidence. La première est appelée « incidence cumulative » et se calcule par :

$$IC = \frac{\text{Nombre de nouveaux cas observés dans la période}}{\text{Nombre de personnes à risque durant cette période}}$$

La seconde façon est appelée « densité d'incidence » et se calcule par :

$$DI = \frac{\text{Nombre de nouveaux cas observés dans la période}}{\text{Nombre de personne-années durant cette période}}$$

Le nombre de personne-années représente le nombre d'années de contribution de chaque personne durant la période de suivi (exemple : une personne suivie de 1987 à 1996 contribue pour 10 personne-années).

Lorsque les périodes d'observation sont relativement courtes, comme c'est le cas ici (< 25 ans), les deux taux d'incidence (IC et DI) devraient être comparables. L'un et l'autre seront de bons estimateurs du risque.

[33] Les risques ou les taux d'incidence représentent la même réalité et ils sont interchangeables. Le ratio des taux d'incidence constitue le risque relatif ou RR. Le RR est la mesure de la force de l'association entre l'exposition et la maladie, un paramètre d'intérêt pour étayer la causalité en épidémiologie (association exposition - maladie). La différence des risques observés par les taux d'incidence est également d'un grand intérêt en santé publique, car elle montre l'impact de l'exposition sur la santé (conséquence). La différence des risques constitue le risque attribuable (RA).

[34] Le risque relatif (RR) se calcule par la formule suivante :

$$RR = \frac{\text{Taux d'incidence chez les exposés}}{\text{Taux d'incidence chez les non exposés}}$$

Le risque attribuable se calcule par la formule suivante :

$$RA = \text{Taux d'incidence (exposé)} - \text{Taux d'incidence (non exposé)}$$

Le RA peut être aussi exprimé en % en utilisant la formule suivante :

$$\text{RA \%} = \frac{\text{RA}}{\text{Inc. exposé}} \times 100$$

[35] Les résultats des analyses de risque basés sur les taux d'incidence sont présentés aux tableaux 1 et 2 (annexe). Au tableau 1, on utilise la densité d'incidence et au tableau 2, on utilise l'incidence cumulative. Le ratio des taux (RR) est calculé en référence à ce qui est disponible dans le rapport de la DSP, ce qui permet la comparaison entre deux secteurs : Courcelette (groupe de référence) et celui du secteur de Shannon (groupe exposé). Les trois cancers désignés par le CIRC (rein, foie, LNH), en lien avec l'exposition au TCE, font l'objet de notre analyse.

[36] Au tableau 1, on retrouve les taux d'incidence de densité pour les deux secteurs et le risque relatif estimé par le ratio des risques en fonction des deux secteurs d'habitation (secteur Shannon vs secteur Courcelette). Les taux d'incidence de densité sont calculés selon la formule désignée, en considérant 70 310 personne-années dans le secteur Shannon et 200 022 personne-années dans le secteur Courcelette (données issues des tableaux 3, 4, 5 du rapport de la DSP).

[37] Au tableau 2, on retrouve les taux d'incidence cumulative pour les deux secteurs. Les taux d'incidence cumulative sont estimés selon la formule désignée, en considérant 13 928 personnes en suivi dans le secteur Courcelette et 4 254 personnes en suivi dans le secteur Shannon (données issues des tableaux 3, 4, 5 du rapport de la DSP).

[38] Les risques relatifs (RR) estimés, avec la densité d'incidence ou avec l'incidence cumulative, sont du même ordre. Au tableau 2, on y présente également les intervalles de confiance à 95 % (I.C. 95 %) et la valeur p (hasard en statistique). En comparant les deux secteurs, on remarque que tous les risques dans le secteur de Shannon sont supérieurs à ceux du secteur Courcelette. Les risques relatifs (RR) calculés pour les trois cancers réunis et pour l'ensemble des cancers sont particulièrement manifestes d'une situation particulière dans le secteur Shannon, avec des risques trois fois supérieurs. Le risque attribuable (RA %) montre qu'il y a

deux chances sur trois que le cancer observé soit causé par le fait d'avoir habité dans le secteur Shannon (RA = 64 %).

[39] Les analyses de risque menées à partir de la population ayant séjourné au moins trois ans dans la municipalité sont présentées au tableau 3. Les résultats de cette dernière analyse sont comparables avec ceux présentés au tableau 2, soit ceux impliquant toute la population « à risque ». Les taux sont calculés avec 6 623 personnes à risque dans le secteur Courcelette et 2 661 personnes à risque dans le secteur Shannon.

V- DISCUSSION

[40] L'analyse soumise par la DSP dans son rapport de novembre 2015 est partielle. Malgré tout, elle révèle des disparités dans la distribution des cancers dans les secteurs d'habitation. De fait, les résultats de l'analyse de la DSP montrent des RSI augmentés pour les cancers du rein, du foie et pour tous les sièges réunis, ce qui aurait dû amener les auteurs à poursuivre l'analyse en fonction de l'exposition (lieu, durée) afin d'évaluer la relation dose-réponse.

[41] La sélection, et particulièrement l'exclusion de certains cas de cancer pose également problème. L'exclusion (ou la non-exclusion) de trois cancers du rein dans la population n'est pas justifiée (voir p. 23). Il s'agit d'un cas diagnostiqué hors Québec, ce qui va à l'encontre de la note des auteurs (p. 26, 3^e para.). On exclut également deux cas ayant été codés dans une autre localisation (site anatomique), en particulier au niveau du bassinnet. Or, le bassinnet est une unité anatomique du rein et a le même code dans la Classification Internationale des Maladies (CIM) que le rein. Toutes les études épidémiologiques internationales sont réalisées à partir du code CIM. Le choix des auteurs de l'exclure est arbitraire et non scientifiquement justifiable. De plus, si on corrige le numérateur (nombre de cas dans la population de Shannon), on doit également réviser le dénominateur (population de la province de Québec), avec le même égard.

[42] Une étude d'incidence réfère obligatoirement à la présence des « nouveaux cas ». Les données soumises dans le tableau 5 du rapport de la DSP (p. 39) contiennent des cas qui sont comptés deux fois, selon le secteur d'habitation. Puisque l'information sur le lieu et la durée de résidence est disponible pour toute la cohorte, les auteurs doivent considérer qu'un cas a majoritairement vécu dans l'un ou l'autre des secteurs. Ce faisant, cette personne contribue une seule fois au numérateur (nouveau cas).

[43] Malgré la source d'information disponible quant à l'exposition, la DSP n'a fait aucun effort pour évaluer l'incidence en fonction de ce paramètre (lieu d'habitation, durée, dose...). Pourtant à la page 18 du rapport 2015, on réfère aux différentes caractérisations et modélisations permettant de circonscrire le panache, alors que

les résidences ont été géolocalisées pour une estimation d'environ 100 puits contaminés (**Évaluation sommaire du signalement de cas de cancer du cerveau dans la municipalité de Shannon à partir de données autorapportées auprès du Regroupement des citoyens de Shannon. Septembre 2014. Annexe 2. Panache de contamination**) (**Étude de l'incidence des cancers du cerveau, du rein, du foie et du lymphome non hodgkinien chez les personnes ayant habité la municipalité de Shannon (Québec, Canada) entre 1987 et 2001 : étude de cohorte rétrospective. Rapport produit par le directeur de santé publique de la Capitale-Nationale. Version novembre 2015. Annexe 1. Panache de contamination, p. 58**).

[44] L'analyse des données disponibles dans la présente expertise a été réalisée en tenant compte de la proposition d'analyse du Comité expert, Comité dûment mandaté par le directeur de santé publique pour la production de tel avis. Contrairement aux analyses de la DSP basées sur le calcul des ratios standardisés d'incidence (RSI), la présente analyse constitue une véritable analyse de risque.

[45] L'analyse de risque a été effectuée à partir des données de la cohorte assemblée par la DSP. L'analyse de risque montre, en comparant les taux d'incidence (densité d'incidence, incidence cumulative), que la population du secteur Shannon a un risque supérieur (3 fois) de développer le cancer que le secteur Courcelette. La comparaison des deux secteurs d'habitation est la seule possible en fonction des données publiées par la DSP. Malgré la localisation documentée du panache par la DSP, il n'existe pas de données d'incidence dans ce secteur particulier, sinon qu'on le retrouve particulièrement dans la zone sud-est, zone dont le code postal est G0H 4N1, dans le secteur Shannon.

[46] La comparaison d'un groupe « exposé » avec un groupe « moyennement exposé » mène à une sous-estimation du risque réel chez les exposés. De cette façon, on peut entrevoir que le risque serait supérieur à 3,0 ($RR > 3,0$). Afin d'estimer le risque particulier de la population du secteur Courcelette, il faudrait obligatoirement comparer l'incidence de cette population avec l'incidence d'une population « non exposée », information qui n'est pas disponible. En fonction de l'exposition documentée du secteur Courcelette (moyennement exposé au TCE), on peut

envisager que le risque serait inférieur à celui des gens ayant habité le secteur du triangle rouge (fortement exposé au TCE), sans qu'on puisse actuellement évaluer quantitativement l'ampleur de ce risque.

VI- CONCLUSION

[47] Les données issues de l'étude d'incidence de la DSP de la Capitale-Nationale constituent la source d'information la plus complète à ce jour. Tel que nous l'avons démontré, ces données peuvent être utilisées pour répondre à la question de l'occurrence du cancer dans la population de Shannon. Notre analyse montre que les risques estimés à partir des taux d'incidence (densité d'incidence, incidence cumulative) ne se distribuent pas uniformément dans les secteurs à l'étude. Il appert que le secteur Shannon montre des risques supérieurs en comparaison avec ceux du secteur Courcelette. Il est bien documenté que le panache principal de contamination se situe dans le secteur Shannon au sud-est de la rivière Jacques-Cartier. La contamination du réseau d'aqueduc du secteur Courcelette est également bien connue.

[48] L'avancement des connaissances, suite à la publication du CIRC en 2014, montre une association positive entre l'exposition au TCE avec trois cancers, soit le rein, le foie et le lymphome non hodgkinien. Dans la présente étude, nous constatons des augmentations importantes des risques dans le secteur Shannon, secteur qui en partie a été identifié comme fortement contaminé par le TCE. La question particulière du myélome multiple et de la leucémie demeure tout aussi pertinente, comme le soumet l'ATSDR. Le taux élevé de myélomes multiples est aussi un élément connu de la DSP depuis de nombreuses années, comme en font foi ses publications antérieures sur la surveillance des cancers dans la municipalité de Shannon. Cette question n'est aucunement abordée par la DSP.

[49] De notre analyse, nous retenons que :

- la contamination du milieu par le TCE et ses sous-produits est largement documentée;
- le TCE est un cancérogène génotoxique capable d'induire le cancer à différents sites. Les données récentes de la littérature épidémiologiques permettent de conclure qu'il induit des tumeurs chez l'humain dont le cancer du rein, le cancer du foie et des voies biliaires, le lymphome non hodgkinien, le myélome multiple et les leucémies;

- on observe des risques mesurables dans la population de Shannon, particulièrement dans le secteur reconnu historiquement le plus exposé;
- les risques estimés pour le cancer du rein, le cancer du foie, le lymphome non hodgkinien, les trois cancers réunis (rein, foie, LNH) et tous les cancers réunis (tous les types de cancer) sont largement supérieurs dans le secteur Shannon, secteur incluant le triangle rouge, soit celui fortement exposé au TCE et à ses sous-produits;
- l'analyse de risque réalisée, en considérant les trois cancers reconnus par le CIRC (rein, foie, LNH), montre un risque statistiquement significatif ($p < 0,001$) de l'ordre de 3,49, ce qui indique une augmentation du risque de l'ordre de 249 % lorsqu'on compare la population du secteur Shannon avec celle du secteur Courcelette;
- parmi les personnes ayant habité dans le secteur Shannon, la proportion de cas de cancers (rein, foie, LNH), en lien avec leur exposition dans ce milieu, est de l'ordre de 64 % (risque attribuable);
- l'analyse de risque réalisée, en considérant tous les cancers (peu importe le site), montre un risque statistiquement significatif ($p < 0,0001$) de l'ordre de 4,22, ce qui indique une augmentation du risque de l'ordre de 322 % lorsqu'on compare la population du secteur Shannon avec celle du secteur Courcelette;
- parmi les personnes ayant habité dans le secteur Shannon, la proportion de cas de cancers (tous les cancers), en lien avec leur exposition dans ce milieu, est de l'ordre de 70 % (risque attribuable);
- la force de l'association déterminée ici par l'ampleur du risque est un paramètre d'importance afin d'étayer la causalité en épidémiologie, paramètre qui s'ajoute aux autres prérequis, soit la relation dose-réponse (gradient) et la plausibilité biologique;
- les résultats de notre analyse des nouvelles données d'incidence et des risques qui en découlent, ceux-là juxtaposés aux conclusions soumises

par le CIRC quant au lien avéré entre l'exposition au TCE et le risque de développer le cancer, démontrent l'importance de la relation entre l'exposition et la survenue du cancer dans cette population.

[50] L'analyse ayant été limitée aux données récemment publiées par la DSP, deux autres cancers également associés au TCE, soit le myélome multiple et la leucémie, n'ont pu être évalués.

[51] Une étude d'incidence basée sur une cohorte historique est un travail d'envergure en épidémiologie. Ce type de recherche demande l'apport de nombreux experts et requiert un accès privilégié à des données médicales strictement confidentielles. Une étude d'incidence génère des données d'une grande qualité. Les données d'incidence sont particulièrement requises afin d'estimer l'association entre l'exposition et le cancer dans cette population, ce qui est appelé une analyse de risque (analyse de probabilité statistique) permettant d'étayer le lien de causalité en épidémiologie.



Claude Tremblay, M.Sc., Ph.D.
Épidémiologiste, toxicologue

2016-01-21

Date

RÉFÉRENCES

IARC (2014). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. Vol. 106. Lyon, France, 525 p.

U.S. Department of Veterans Affairs (2015). Office of Public and Intergovernmental Affairs. VA plans to propose expanded disability benefit eligibility for veterans exposed to contaminated water at Camp Lejeune. 3 p.

DSP de la Capitale-Nationale (Septembre 2014). Évaluation sommaire du signalement de cas de cancer du cerveau dans la municipalité de Shannon à partir de données autorapportées auprès du Regroupement des citoyens de Shannon. 50 p.

DSP de la Capitale-Nationale (2012). Mandat du Comité-conseil. 3 p.

DSP de la Capitale-Nationale (novembre 2015). Étude de l'incidence des cancers du cerveau, du rein, du foie et du lymphome non hodgkinien chez les personnes ayant habité la municipalité de Shannon (Québec, Canada) entre 1987 et 2001 : étude de cohorte rétrospective. Rapport produit par le directeur de santé publique de la Capitale-Nationale. 65 p.

INSPQ (2011). Analyse spatio-temporelle des cas de cancer à Shannon répertoriés dans le Fichier des tumeurs du Québec en relation avec la contamination de la nappe d'eau souterraine dans le secteur Valcartier. Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, 35 p.

DSP de la Capitale-Nationale : Comité-conseil. (Juin 2015). Proposition d'analyse. 3 p.

Tableau 1 : Distribution des nouveaux cas de cancer, de la densité d'incidence, du risque relatif (RR), pour les deux secteurs désignés par la DSP de la Capitale-Nationale (toute la population)

CANCER	NOMBRE DE CAS	INCIDENCE* /100 000	RR
Rein	Courcelette : 8	4,0	2,13
	Shannon : 6	8,53	
Foie et voies biliaires	Courcelette : 2	1,0	11,37
	Shannon : 8	11,37	
LNH	Courcelette : 10	5,0	1,71
	Shannon : 6	8,53	
Tous	Courcelette : 236	118,0	2,74
	Shannon : 227	322,9	
3 cancers (R + F + LNH)	Courcelette : 20	10,0	2,85
	Shannon : 20	28,45	

* Densité d'incidence = cas/personne-années d'observation

Tableau 2 : Distribution des nouveaux cas de cancer, de l'incidence cumulative, du risque relatif (RR), pour les deux secteurs désignés par la DSP de la Capitale-Nationale (toute la population)

CANCER	NB DE CAS	INCIDENCE* /100 000	RR (I.C. à 95 %)	VALEUR P
Rein	Courcelette : 8	57,40	2,46 (0,85 - 7,08)	0,08
	Shannon : 6	141,04		
Foie et voies biliaires	Courcelette : 2	14,35	13,11 (2,78 - 61,72)	< 0,0001
	Shannon : 8	188,06		
LNH	Courcelette : 10	71,75	1,97 (0,71 - 5,40)	0,09
	Shannon : 6	141,04		
Tous	Courcelette : 236	1 693,21	3,15 (2,64 - 3,77)	< 0,0001
	Shannon : 227	5 336,15		
3 cancers (R + F + LNH)	Courcelette : 20	143,49	3,28 (1,76 - 6,09)	< 0,0001
	Shannon : 20	470,15		

* Incidence cumulative = cas/personnes à risque

Tableau 3 : Distribution des nouveaux cas de cancer, de l'incidence cumulative, du risque relatif (RR), pour les deux secteurs désignés par la DSP de la Capitale-Nationale (population, plus de 3 ans)

CANCER	NB DE CAS	INCIDENCE* /100 000	RR (I.C. à 95 %)	VALEUR P
Rein	Courcelette : 4	60,30	3,12 (0,83 - 11,60)	0,08
	Shannon : 5	187,90		
Foie et voies biliaires	Courcelette : 2	30,15	4,99 (0,91 - 27,20)	0,05
	Shannon : 4	150,32		
LNH	Courcelette : 4	60,30	3,12 (0,83 - 11,60)	0,08
	Shannon : 5	187,90		
Tous	Courcelette : 97	1 462,17	4,22 (3,29 - 5,40)	< 0,0001
	Shannon : 164	6 163,10		
3 cancers (R + F + LNH)	Courcelette : 10	150,74	3,49 (1,55 - 7,85)	< 0,001
	Shannon : 14	526,12		

* Incidence cumulative = cas/personnes à risque

ACRONYMES

Att	Attendu
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease registry. Department of Health Human Services
CDC-USA :	Centers for Disease Control and Prevention
CIM :	Classification Internationale des Maladies
CIRC :	Centre International de Recherche sur le Cancer
CV :	chlorure de vinyle
DRSP :	Direction régionale de santé publique
DSP :	Direction de santé publique
FiTQ :	fichier des tumeurs de la province de Québec
I.C. :	intervalle de confiance
Inc. :	incidence
INSPQ :	Institut national de santé publique du Québec
LNH :	lymphome non hodgkinien
Obs :	observé
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PCE :	perchloroéthylène (ou tétrachloroéthylène)
RA :	risque attribuable
RAMQ :	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCS :	Regroupement des citoyens de Shannon
RQC :	Registre québécois du cancer
RR :	risque relatif
RSI :	ratio standardisé d'incidence
TCE :	trichloroéthylène
U.S. EPA :	United States - Environmental Protection Agency