

Article original

Aspects méthodologiques de l'investigation des signalements d'agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses

PHILIPPE GERMONNEAU¹
HÉLÈNE TILLAUT¹
EUGÉNIA GOMES DO
ESPIRITO SANTO¹
OLIVIER BORRAZ²

¹ Institut de veille sanitaire,
Département santé-
environnement
14, rue du Val d'Osne,
94415 Saint-Maurice cedex
<p.germonneau@invs.
sante.fr>
<h.tillaut@invs.sante.fr>

² Centre national de la
recherche scientifique,
Centre de sociologie
des organisations
(Sciences Po/CNRS),
19, rue Amélie,
75007 Paris
<o.borraz@csocnrs.fr>

Tirés à part :
P. Germonneau

Résumé. En France, le signalement de regroupements spatio-temporels de maladies non infectieuses au sein de la population générale est en nette augmentation depuis 2000. La gravité des maladies rapportées (souvent des cancers) et la présence de facteurs de risques potentiels dans l'environnement général génèrent des inquiétudes au sein des populations concernées ainsi qu'une demande pressante de prise en charge. L'analyse de l'historique des investigations d'agrégats spatio-temporels enseigne le peu de réussite dans la recherche d'un facteur étiologique de ces événements, malgré l'engagement fréquent d'importantes ressources. Les raisons principales en sont la fréquence des regroupements aléatoires des maladies ainsi que les biais et difficultés méthodologiques rencontrés lors de l'investigation d'un petit nombre de cas de pathologies souvent différentes et multifactorielles. Afin d'apporter une réponse de santé publique adéquate qui permette, à la fois, de mener l'investigation avec la rigueur scientifique nécessaire et de préserver les ressources publiques, il est proposé d'adopter un protocole spécifique d'investigation. Ce dernier est fondé sur un recueil hiérarchisé d'informations sanitaires et environnementales et sur une analyse progressive de la plausibilité de présence d'un agrégat généré par une exposition commune des populations. Du fait du climat social entourant ces événements, une attention particulière est portée aux relations avec la population.

Mots clés : méthode épidémiologique ; analyse d'agrégats ; exposition environnement ; tumeurs ; surveillance population.

Abstract. Methodological aspects of investigating reports of non-infectious disease clusters

In France, disease cluster reports have increased dramatically since 2000. The seriousness of the diseases (often cancer) and the possibility of risk factors in the vicinity worry the population and generate urgent requests for investigations. A historical analysis of cluster investigations shows the rarity with which an etiologic factor is successfully identified for such events, despite the frequent commitment of substantial resources. The main reasons for this failure are the frequency of random clusters as well as the bias and methodological difficulties encountered during the investigation of a few cases of often various and multifactorial pathologies. We propose here a specific investigation protocol intended to provide an adequate public health response that will simultaneously permit a sufficiently rigorous scientific investigation and protect public resources. It is based on a hierarchical collection of health and environmental information and a progressive analysis of the plausibility of a cluster generated by a population's common exposure to some agent. The social climate surrounding these events requires that particular attention be paid to relations with the population.

Keywords: epidemiologic methods; cluster analysis; environmental exposure; neoplasms; population surveillance.

Avec l'intérêt croissant du public pour la qualité de l'environnement et son impact sur la santé, les autorités sanitaires sont de plus en plus souvent sollicitées pour mettre en place des études épidémiologiques visant à mettre en évidence l'existence d'une relation entre la perception d'un excès de maladies dans le temps ou l'espace (agrégat spatio-temporel) et une source de pollution. Ces demandes s'expriment le plus souvent à l'échelle locale, en population générale, et mettent en cause des pollutions d'installations industrielles, des sites pollués, des activités agricoles, etc.

La gravité des maladies évoquées (souvent des cancers), la présence de facteurs de risques potentiels dans l'environnement général de la population (site industriel) génèrent questions, inquiétudes et angoisse au sein des populations. Les demandes de prise en charge du problème par les pouvoirs publics sont alors pressantes.

La gestion de ces situations est souvent difficile pour les pouvoirs publics devant apporter des réponses aux questions et inquiétudes légitimes des populations. Parallèlement, les outils scientifiques mobilisables face à de telles questions de santé publique trouvent leurs limites en raison d'un champ d'investigation réduit en termes de temps, d'espace et de taille des populations concernées.

À partir de l'analyse de la littérature et de l'expérience acquise dans le domaine, l'objectif de ce travail est de proposer une démarche scientifique et pragmatique de prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses.

Bilan des investigations

Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) débütèrent les investigations d'agrégats spatio-temporels aux États-

Unis au début des années 1960. De 1961 à 1982, 108 signalements d'agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses ont été investigués, dont 79 % concernaient des leucémies. Aucune de ces investigations n'aboutit à la mise en évidence d'une relation étiologique consistante [1]. En milieu professionnel, aucune des 61 investigations menées par le *National Institute for Occupational Safety and Health* (Niosh) de 1978 à 1984 ne conclut à une plausibilité étiologique malgré la présence d'excès significatifs de pathologies et l'identification de substances cancérigènes dans les milieux de travail [2].

S'intéressant spécifiquement à 11 investigations approfondies d'agrégats spatio-temporels de leucémies de l'enfant, dont celles survenues à La Hague, Sellafield, Woburn, Dounreay, F. Alexander concluait qu'aucune de ces études n'avait apporté d'indication étiologique convaincante [3].

En France, une enquête menée en 2003 auprès des services déconcentrés du ministère de la Santé et des Observatoires régionaux de la santé [4] a permis de recenser 38 déclarations d'agrégats de pathologies non infectieuses entre 1997 et 2002. Elles ont concerné 29 départements et ont été déclarées de façon progressive jusqu'en 2002 (*figure 1*).

Les pathologies les plus fréquemment signalées étaient des cancers (28/38). Une source environnementale était suspectée dès le signalement pour 25/38 signalements. Aucune hypothèse environnementale explicative n'a pu être émise suite aux investigations environnementales (caractérisation du milieu et, le cas échéant, mise en œuvre d'une campagne de mesure de polluants dans l'environnement).

Globalement, les investigations de signalements d'agrégats ayant débouché sur des conclusions claires et non contestables, mettant en évidence le rôle possible d'un agent extérieur sont extrêmement rares, malgré la consommation très importante de

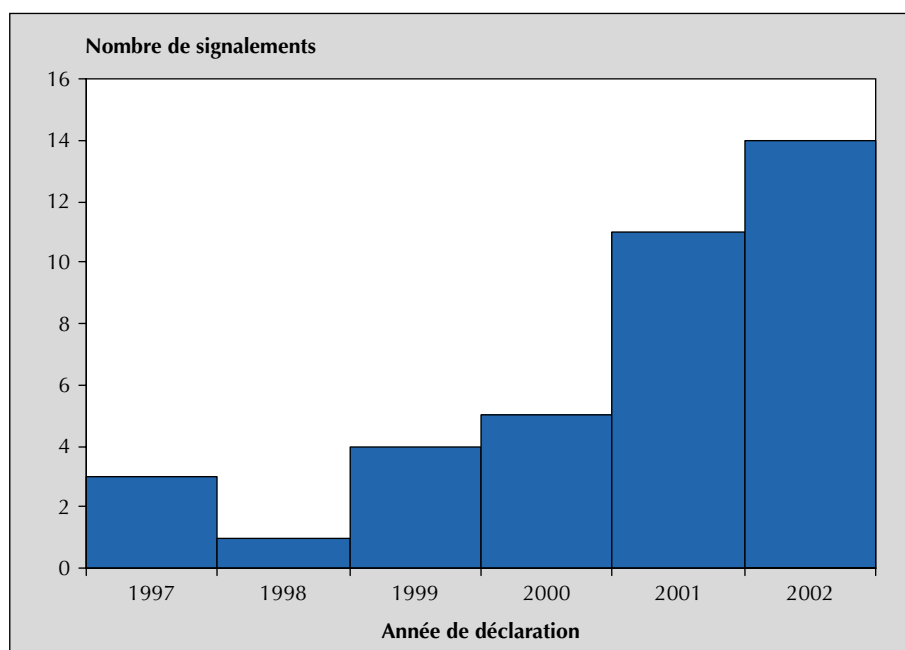


Figure 1. Distribution temporelle des signalements de regroupements de cas de pathologies non infectieuses, France, 1997-2002.

ressources humaines et financières. Pourtant, les questions soulevées par la population et ses relais lors de l'observation d'un nombre de cas de maladies perçus comme anormal dans la collectivité sont légitimes et s'adressent régulièrement aux professionnels de santé publique.

Plusieurs auteurs recommandent de ne pas investiguer les suspicions d'agrégats spatio-temporels et de consacrer prioritairement les ressources à l'évaluation et à la gestion de l'environnement des populations [5, 6]. À l'inverse, d'autres auteurs affirment la nécessité de mener des investigations lors de ces signalements, afin d'apporter une réponse même incomplète (description des cas, des expositions, des incidences et de la mortalité) mais témoignant d'une prise en compte de la demande des populations [7].

En outre, quelques investigations d'agrégats ont été fructueuses et d'un intérêt indiscutable en santé publique : épidémie de phocomélie en Allemagne liée à la consommation de Contergan (thalidomide) [8, 9], adénocarcinome du vagin associé à une thérapie à l'œstrogène stilbestrol chez la mère [10, 11], cancers respiratoires et trémolite en Nouvelle-Calédonie [12], angiosarcome du foie chez les ouvriers des usines de production du chlorure de vinyle [13, 14], tumeurs des cellules germinales des testicules chez les ouvriers réparateurs d'avions [15], cancer du poumon chez les ouvriers du chlorométhyle méthyle éther [16].

En définitive, il appartient au professionnel de santé publique confronté à un problème d'agrégat d'être à l'écoute des signalements et d'identifier les situations susceptibles d'être informatives dans leur investigation pour en déduire une décision en santé publique, sans engager d'actions inutiles au détriment d'autres activités. Cela implique d'analyser les difficultés rencontrées, d'en tirer les enseignements et de formaliser une démarche scientifique d'investigation pragmatique et transparente.

Aspects épidémiologiques

Le principe scientifique directeur de l'investigation d'un signalement d'agrégat réside dans la notion que, s'il y a un regroupement de cas de maladies, c'est que les personnes atteintes

partagent une ou plusieurs expositions à une cause commune [5]. Dès lors, les objectifs épidémiologiques de la réponse à une suspicion d'agrégat spatio-temporel sont de déterminer :

- s'il existe effectivement un excès de pathologies dans la population observée ;
- et, si cet excès existe, de déterminer s'il existe une ou plusieurs causes à ce regroupement de cas, autres que le hasard.

Évaluation de l'excès de cas perçus

Du fait de la conviction commune que la fréquence des maladies observées à grande échelle est applicable à l'échelle d'une petite collectivité [17], les événements extrêmes de la distribution géographique et temporelle des maladies remarquables de la population (population concernée, associations, médecins locaux, élus) paraîtront anormaux et sujets à questionnement sur leur cause [18]. Pourtant, la survenue d'un agrégat spatio-temporel peut être le simple fait du « hasard », c'est-à-dire de la distribution aléatoire d'événements dont on ne connaît pas les déterminants : taille de la population source, durée et nombre d'observations [19]. Si l'on considère sur le territoire français l'ensemble des collectivités (communes, quartiers, écoles, entreprises...) et l'ensemble des maladies pouvant survenir (par exemple, tous les types de cancers), il y a une forte probabilité d'observer, sur une période donnée, dans une de ces collectivités, un nombre de cas supérieur à celui attendu par une fréquence moyenne. Ainsi, en France, en considérant tous les regroupements fictifs de 500 enfants, sur une durée d'observation de 5 ans et du simple fait de la distribution aléatoire, on peut observer 120 agrégats statistiquement significatifs de 3 cas de cancers alors que moins d'un cas est attendu. Ce nombre d'observations serait augmenté si l'on considérait l'ensemble des possibilités de regroupements d'enfants (milieux scolaires, quartiers, etc.) (tableau 1).

À l'échelle temporelle ou spatiale réduite, la fréquence des maladies non infectieuses rares est soumise à des fluctuations ponctuelles qui relèvent le plus souvent d'un « accident » spatio-temporel que de l'expression localisée d'un facteur de risque.

L'évaluation de l'excès se fait généralement par la réalisation de l'étude d'incidence ou de mortalité qui doit permettre de juger

Tableau 1. Probabilité d'observer un nombre N de cancers dans un regroupement de 500 enfants pendant une période de 5 ans du seul fait de la distribution aléatoire des maladies (distribution de Poisson).

Nombre de cas observés (N)	Probabilité d'observer le nombre N de cas dans un regroupement de 500 enfants	Nombre de regroupements d'enfants présentant un nombre N de cas	Ratio standardisé d'incidence
0	0,68729	13 746	0
1	0,25773	5 155	2,7
2	0,04483	967	5,3
3	0,00604	120	8
4	0,00057	11	10,7
5	0,00004	0,84	13

* Calcul sur la base de 10 millions d'enfants (0-14 ans), soit 20 000 regroupements de 500 enfants et d'une fréquence moyenne de 15 cas de cancers pour 100 000 personnes-années. Le nombre de cas de cancers attendus en moyenne dans un des regroupements pendant une durée de 5 ans est de $15 \cdot 10^{-5} \cdot 500 \cdot 5 = 0,38$.

de la réalité de l'excès. Cette étude requiert de définir une fenêtre spatio-temporelle à l'agrégat, et donc de sélectionner les critères qui vont permettre le choix de cette fenêtre.

Lorsqu'il existe une source présumée à l'origine des maladies rapportées, la fenêtre spatio-temporelle d'étude peut être définie en rapport à la dimension temporelle et spatiale des expositions à risque. Cependant, lors de l'exploration de l'environnement de l'agrégat, il est rare d'observer une exposition précise et documentée. L'échelle d'étude est alors déterminée *a posteriori* de l'observation des événements et généralement choisie selon la perception, c'est-à-dire en regroupant le maximum de cas dans la période la plus courte et sur la plus petite échelle géographique, générant un biais de sélection appelé « biais du tireur d'élite texan » [5, 20-22].

Dans ce contexte, les tests statistiques de significativité des ratios d'incidence ou de mortalité ne sont pas valides, le résultat dépendant principalement du choix de l'étendue de la période et de la zone d'étude. S'ils sont employés, ces tests n'auront pas vocation à tester une hypothèse mais à décrire l'ampleur de l'agrégat rapporté [23]. L'utilisation des tests d'hypothèse n'a de valeur que dans un protocole d'étude dans lequel la période et la zone d'étude seraient définies *a priori* de la connaissance de la survenue des événements [22]. De telles études dites de *clustering* utilisent des tests statistiques « généralisés » sur une large région, voire un pays [24]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a réalisé un ouvrage de synthèse concernant les diverses approches méthodologiques qui peuvent être utilisées lors d'études épidémiologiques menées à l'échelon local [25].

Enfin, le calcul du risque en population se heurte au défaut de données de surveillance épidémiologique nécessaires au recensement exhaustif des cas incidents et au calcul du nombre attendu dans la zone et période d'étude. On dispose en France de données de mortalité par cause pour l'ensemble du territoire, validées pour les années N-2 et antérieures, au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale. Les sources de données de morbidités sont, quant à elles, plus limitées. Les registres du cancer couvrent approximativement en métropole 13 % de la population pour une vingtaine de localisations cancéreuses [26]. En 2000, un registre national des cancers de l'enfant a été créé. Les données de surveillance d'autres pathologies sont peu nombreuses. Ainsi, certaines investigations ont conduit à la création de dispositifs spécifiques de surveillance [27].

Au final, l'évaluation *a posteriori* de l'excès de cas est difficile, peu informative, et reste de l'ordre de la perception.

Recherche d'un facteur étiologique

Du fait des connaissances limitées concernant les étiologies des cancers et du caractère insidieux de leur survenue, l'environnement est souvent mis en avant comme étant à l'origine d'un agrégat spatio-temporel de cancers [28]. Identifier un facteur de risque environnemental comme cause possible d'un agrégat requiert la possibilité de qualifier et de quantifier l'exposition des populations concernées afin de distinguer le facteur des autres causes possibles de l'excès (fluctuations aléatoires ou biais).

En présence d'un excès de maladies, la description des événements de santé et la connaissance de leurs facteurs de

risque confrontée à la connaissance des expositions des populations concernées permettent de générer des hypothèses qui doivent être testées dans des études étiologiques de type « cohorte » ou « cas-témoins ». Pour être valides, ces études doivent être menées dans des contextes similaires hors de l'étude qui a permis de générer les hypothèses [19, 20], et dès lors qu'une information précise de l'exposition peut être obtenue [29].

Pour qu'un agent environnemental puisse être considéré comme étant à l'origine d'un agrégat de pathologies « remarquable », c'est-à-dire observable à l'œil nu, plusieurs des critères épidémiologiques suivants doivent être réunis [5, 30] :

- l'introduction de l'agent dans le milieu doit être rapide, de sorte que la variation de la fréquence des pathologies dans le temps soit marquée ;
- le nombre de personnes exposées doit être élevé pour que le nombre de cas attribuables à l'agent soit suffisant ;
- l'intensité de l'exposition doit être suffisante pour que le niveau d'exposition soit au-dessus d'un éventuel seuil d'effet ;
- l'effet de l'exposition doit être puissant, le risque relatif doit être élevé ;
- l'effet doit être spécifique à l'exposition, idéalement une seule maladie rare (en effet, dans ce cas, la maladie en cause relève le plus fréquemment d'un seul et même processus pathologique et donc plus probablement d'un même facteur de risque) ;
- l'effet doit être grave pour attirer l'attention ;
- le délai entre l'exposition et la survenue de la maladie doit être court afin que le phénomène de migration des populations ne dilue pas l'effet.

Or, la plupart des situations de suspicions d'agrégats spatio-temporels rapportées rencontrent très rarement ces critères épidémiologiques [31]. Du fait de la dangerosité des produits utilisés, de l'intensité des expositions, de la capacité de surveillance des populations, le milieu professionnel est davantage propice à la mise en évidence de facteurs de risque liés à la survenue d'agrégats de maladies.

Conditions épidémiologiques de mise en oeuvre d'une investigation

Ces limites méthodologiques sont importantes et rendent peu probable l'apport d'éléments de réponse quant à l'excès et l'étiologie des maladies lors d'un signalement d'agrégat en population générale [28, 32, 33]. Cela n'implique pas l'absence de cause à la survenue de chaque cas de maladie signalé, mais probablement l'absence d'une exposition commune pouvant expliquer l'excès.

Cependant, dans certaines situations, comme évoqué précédemment, l'investigation est susceptible d'aboutir à la connaissance d'un facteur étiologique. L'analyse des circonstances de survenue des agrégats dont la recherche d'un tel facteur a été fructueuse et la prise en compte des contraintes méthodologiques ont permis de dresser une liste des critères dont la réponse au plus grand nombre augmente la probabilité de réussite dans la recherche causale [34]. Ces critères sont les suivants :

- survenue d'au moins 5 cas de maladies et risque relatif très élevé (20 ou plus) ;

- présence d'un même type de pathologie ;
- persistance de l'agent causal dans l'environnement et possibilité de le quantifier ;
- hétérogénéité de l'exposition au sein de la population ;
- possibilité de reconstituer l'exposition au niveau individuel ;
- possibilité de mener une étude multicentrique avec des populations exposées et non exposées.

Au bilan, deux facteurs majeurs limitent les capacités des investigateurs à apporter des réponses aux interrogations sur l'origine des suspicions d'agrégats de pathologies :

- la rareté des situations où un facteur environnemental est la cause d'un agrégat de pathologies (nombreux artefacts de distribution) ;
- l'incapacité des outils épidémiologiques à identifier le facteur de risque responsable ou contributeur (maladies hétérogènes et multifactorielles, expositions multiples ou non mesurables, faible nombre de cas).

Ces éléments doivent être considérés très en amont de l'investigation car le fait de mettre en évidence un excès de maladies sans amener d'élément explicatif a pour conséquence d'alarmer inutilement la population [29].

Aspects sociologiques

La communication entre la population et les services chargés d'une investigation est déterminante pour la réussite de l'évaluation et de la prise en charge d'un signalement d'agrégat. En effet, on observe souvent une forte implication de la population ou de ses relais (élus, médecins, associations, médias) lors de la suspicion d'un agrégat. Cette implication est liée au caractère grave et fréquemment insidieux des maladies observées, aux étiologies encore incertaines (souvent des cancers), survenant parfois dans une population sensible (des enfants) et mettant souvent en cause des pollutions environnementales subies.

Une suspicion d'agrégat constitue à la fois une question sanitaire et une question politique : elle soulève un problème de santé et simultanément met en cause une activité (sa présence, sa justification, ses responsables, les services de contrôle) [35]. La traiter essentiellement sous l'angle sanitaire, avec une approche scientifique, sans prendre en compte sa dimension sociale, peut non seulement s'avérer insuffisant mais en outre décrédibiliser l'ensemble de la démarche et la légitimité des responsables de l'investigation. Il convient au contraire, dès le début, de considérer qu'il s'agit d'une demande qui appelle à la fois des réponses scientifiques et une prise en charge politique et sociale. Cela suppose de se donner les moyens de comprendre les demandes qui accompagnent la suspicion d'agrégat et rapidement, si l'inquiétude ne retombe pas, d'associer les populations, leurs associations et les élus à la démarche d'investigation.

Recommandations

Confrontés depuis des décennies à ces difficultés, certains pays comme le Canada [30], les États-Unis [23, 36], les Pays-Bas [37] ou la Nouvelle-Zélande [38] ont élaboré des guides d'investigation pour l'évaluation et la gestion des suspicions d'agrégats de maladies non infectieuses. Leur application permet de trouver un juste équilibre entre la nature et l'importance des études à mener et le « risque sanitaire potentiel ».

C'est dans ce contexte que l'Institut de veille sanitaire, en associant des épidémiologistes, des cancérologues, des spécialistes en biostatistiques et en sociologie, a édité un guide méthodologique afin d'élaborer des recommandations pour l'évaluation et la prise en charge des signalements d'agrégats spatio-temporels [39] (*figure 1*). Ce document a été adapté au contexte institutionnel et social français afin d'apporter une aide à l'ensemble des services de santé au niveau national, régional et départemental ayant à prendre en charge ce type d'événement. L'objectif de ce guide méthodologique est de :

- systématiser la prise en charge des agrégats et standardiser les investigations dès le signalement ;
- proposer une réponse de santé publique adéquate par :
 - l'écoute et la compréhension de la demande du public ;
 - la précocité et la transparence des actions mises en œuvre ;
 - la participation de la population ou de ses représentants à la démarche ;
 - la formulation de conclusions argumentées et la justification étayée d'entreprendre ou non des actions complémentaires (évaluation, gestion) ;
 - le soin apporté à la communication ;
- solliciter les ressources de santé publique de manière adaptée en évitant la mise en œuvre d'études ou d'investigations non justifiées au plan scientifique.

Le principe est fondé sur un recueil progressif et hiérarchisé d'informations sanitaires et environnementales qui permet de fixer des points d'étapes au cours desquelles est décidée la pertinence d'engager ou non de nouvelles actions. En aval des décisions, il peut s'agir de mener des actions de gestion de risque (réduction des expositions), de poursuivre les investigations dans le but de compléter les connaissances de la problématique afin de décider ultérieurement des actions à entreprendre ou encore d'arrêter les investigations (absence d'agrégat, absence d'hypothèse étiologique, absence de plausibilité). Chaque étape de l'investigation doit être accompagnée de mesures visant à garantir une écoute et une information permanente des populations concernées (population générale, associations, élus...).

Une telle option offre en effet l'avantage de n'engager des compétences et des moyens que progressivement en fonction des conclusions obtenues aux étapes intermédiaires, tout en garantissant aux décideurs et à la population une rigueur méthodologique, une transparence dans la démarche et des arguments objectifs et opposables. ■

Références

1. Caldwell GG. Twenty-two years of cancer cluster investigations at the Centers for Disease Control. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132(1 Suppl) : S43-S47.
2. Schulte PA, Ehrenberg RL, Singal M. Investigation of occupational cancer clusters : theory and practice. *Am J Public Health* 1987 ; 77 : 52-6.
3. Alexander FE. Clusters and clustering of childhood cancer : a review. *Eur J Epidemiol* 1999 ; 15 : 847-52.
4. Institut de veille sanitaire (InVS). Recensement des agrégats de pathologies non infectieuses, France, 1997-2003. Saint-Maurice (France), 2004 (document non publié).
5. Rothman KJ. A sobering start for the cluster busters' conference. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132(1 Suppl) : S6-S13.
6. Smith D, Neutra R. Approaches to disease cluster investigations in a state health department. *Stat Med* 1993 ; 12 : 1757-62.
7. Graber DR, Aldrich TE. Working with community organizations to evaluate potential disease clusters. *Soc Sci Med* 1993 ; 37 : 1079-85.
8. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961 ; 2 : 1358.
9. Taussig HB. A study of the german outbreak of phocomelia. *JAMA* 1962 ; 180 : 1106-14.
10. Herbst AL, Green Jr TH, Ulfelder H. Primary carcinoma of the vagina. An analysis of 68 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1970 ; 106 : 210-8.
11. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971 ; 284 : 878-81.
12. Luce D, Brochard P, Quenel P, et al. Malignant pleural mesothelioma associated with exposure to tremolite. *Lancet* 1994 ; 344 : 1777.
13. Creech Jr. JL, Johnson MN. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J Occup Med* 1974 ; 16 : 150-1.
14. Heath Jr. CW, Falk H, Creech Jr. JL. Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers in the United States. *Ann NY Acad Sci* 1975 ; 246 : 231-6.
15. Ducatman AM, Conwill DE, Crawl J. Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. *J Urol* 1986 ; 136 : 834-6.
16. Figueroa WG, Raszkowski R, Weiss W. Lung cancer in chloromethyl methyl ether workers. *N Engl J Med* 1973 ; 288 : 1096-7.
17. Gawande A. The cancer-cluster myth. *The New Yorker* 1999 ; 34-7.
18. Siegrist M, Cvetkovich GT, Gutscher H. Shared values, social trust, and the perception of geographic cancer clusters. *Risk Anal* 2001 ; 21 : 1047-53.
19. Enterline PE. Evaluating cancer clusters. *Am Ind Hyg Assoc J* 1985 ; 46 : B10-3.
20. Besag J, Newell J. The detection of clusters in rare diseases. *J R Stat Soc [Ser A]* 1991 ; 154 : 143-55.
21. Ducatman A, Crawl JR, Conwill DE. Cancer clusters : correlation, causation, and common sense. *Chemtech* 1988 : 204-10.
22. Olsen SF, Martuzzi M, Elliott P. Cluster analysis and disease mapping--why, when, and how? A step by step guide. *Br Med J* 1996 ; 313 : 863-6.
23. King WD, Darlington GA, Kreiger N, Fehrer G. Response of a cancer registry to reports of disease clusters. *Eur J Cancer* 1993 ; 29A : 1414-8.
24. Alexander FE, Boyle P. Methods for investigating localized clustering of disease. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 1996.
25. Elliott P, Cuzick J, English D, Stern R. *Geographical and environmental epidemiology : methods for small-area studies*. Oxford : Oxford University Press, 1992.
26. Remontet L, Buemi A, Velten E, Jouglu E, Estève J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 .
27. Trumbo CW. Public requests for cancer cluster investigations : a survey of state health departments. *Am J Public Health* 2000 ; 90 : 1300-2.
28. Bender AP, Williams AN, Johnson RA, Jagger HG. Appropriate public health responses to clusters : the art of being responsibly responsive. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132(1 Suppl) : S48-S52.
29. Grufferman S. Methodologic approaches to studying environmental factors in childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998 ; 106(Suppl 3) : 881-6.
30. Centre Hospitalier de l'université Laval - Département de Santé Communautaire. Protocole d'investigation des agrégats de nature non infectieuse. Centre hospitalier de l'université Laval, 1996 (document non publié).
31. Heath Jr. CW. Investigating causation in cancer clusters. *Radiat Environ Biophys* 1996 ; 35 : 133-6.
32. Quataert PK, Armstrong B, Berghold A, et al. Methodological problems and the role of statistics in cluster response studies : a framework. *Eur J Epidemiol* 1999 ; 15 : 821-31.
33. Wartenberg D, Greenberg M. Solving the cluster puzzle : clues to follow and pitfalls to avoid. *Stat Med* 1993 ; 12 : 1763-70.
34. Neutra RR. Counterpoint from a cluster buster. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132 : 1-8.
35. Setbon M. *Risques, sécurité sanitaire et processus de décision*. Coll. Médecine des risques. Paris : Elsevier, 2004.
36. Centers for Disease Control-US Department of Health and Human Services. Guidelines for investigating clusters of health events. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990 ; 39[RR-11] : 1-16.
37. Drijver M, Woudenberg F. Cluster management and the role of concerned communities and the media. *Eur J Epidemiol* 1999 ; 15 : 863-9.
38. Ministry of health. Investigating Clusters of non-communicable Disease - Guidelines for public health services. *Ministry of Health New Zeland*. Wellington : Manatu Havora, 1997 ; <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/> 1997.
39. Institut de veille sanitaire (InVS). Saint-Maurice (France). *Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses*, 2004.