

CANCER

JUILLET 2019

DONNÉES DE SURVEILLANCE

OBSERVATOIRE DES CANCERS
DU REIN, DE LA VESSIE
ET DES LEUCÉMIES AIGUËS
CHEZ L'ADULTE DANS LE DÉPARTEMENT
DES BOUCHES-DU-RHÔNE (REVELA13)

Analyses spatiales, 2013-2016

RÉGION
PROVENCE ALPES CÔTE D'AZUR

En partenariat avec :



REVELA13
Observatoire

Observatoire des cancers du **RE**in, de la **VE**ssie et des **LE**ucémies **A**iguës
chez l'adulte dans le département des Bouches-du-Rhône.

Résumé

Observatoire des cancers du rein, de la vessie et des leucémies aiguës chez l'adulte dans le département des Bouches-du-Rhône (REVELA13)

Analyses spatiales, 2013-2016

L'Observatoire REVELA13 enregistre, depuis 2012, les cancers incidents du rein, de la vessie et les leucémies aiguës de l'adulte sur le département des Bouches-du-Rhône, à partir de trois sources de données : les fiches de réunions de concertations pluridisciplinaires, le programme de médicalisation de l'information des établissements hospitaliers et les comptes rendus d'anatomopathologie. Tous les cas sont géolocalisés à l'adresse de résidence au moment du diagnostic.

Ce rapport présente la répartition spatiale des cas incidents de ces trois cancers ciblés en prenant en compte l'influence de la défaveur sociale et de l'accès à un spécialiste (cancers urologiques uniquement). L'objectif principal est d'identifier, par différentes méthodes, l'existence ou non de clusters de ces cancers sur le département, sans hypothèses *a priori*. L'étude a été conduite sur les années 2013-2016.

Au niveau départemental, l'incidence estimée du cancer de la vessie chez les personnes de 20 ans et plus était significativement supérieure à l'incidence nationale pour les deux sexes. Chez les hommes, une surincidence des cancers de la vessie a été identifiée dans la partie sud-est du département avec deux clusters significatifs, le premier incluant six arrondissements de Marseille et le deuxième incluant deux arrondissements de Marseille et 20 communes au sud-est de la ville. Chez les femmes, il n'a pas été retrouvé de zone avec une surincidence localisée des cancers de la vessie, ce qui peut être lié au faible effectif. En revanche, un cluster significatif, incluant neuf arrondissements de Marseille et une commune située à l'est de la ville, a été identifié. Les différences de répartition géographique observées à l'échelle de la commune n'étaient pas expliquées par la défaveur sociale chez l'homme et la femme. En revanche, cette répartition était liée à l'accès à un urologue pour les femmes.

Les incidences départementales estimées du cancer du rein et des leucémies aiguës myéloïdes chez les personnes de 20 ans et plus n'étaient pas différentes des incidences nationales pour les deux sexes. Les niveaux d'incidence de cancer du rein étaient répartis de façon homogène sur le territoire et aucun cluster n'a été identifié. Les mêmes résultats étaient observés pour les leucémies aiguës myéloïdes. Ces résultats ont porté sur un faible nombre de cas et devront être confirmés avec un effectif plus élevé, nécessitant une période de recueil plus longue.

La convergence des résultats obtenus par différentes méthodes et la cohérence avec ceux issus de la littérature sont encourageants pour la poursuite de cette expérimentation. Ces résultats ont permis de répondre aux objectifs définis lors de la création de REVELA13 et apportent des premières réponses au niveau populationnel. Ils doivent cependant être confirmés par des analyses spatiales supplémentaires, notamment à l'échelle de l'Iris pour identifier d'éventuels clusters nichés au sein d'une commune. Ces résultats pourront être complétés par d'autres études pour formuler des hypothèses sur les facteurs d'exposition en lien avec les clusters identifiés.

MOTS CLÉS : CANCER DE LA VESSIE, CANCER DU REIN, LEUCÉMIES AIGUËS, ANALYSES SPATIALES, DÉTECTION DE CLUSTERS

Citation suggérée : Mantey K, Pascal L, Cortaredona S. Observatoire des cancers du rein, de la vessie et des leucémies aiguës chez l'adulte dans le département des Bouches-du-Rhône (REVELA13). Analyses spatiales, 2013-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 80 p.
Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISBN-NET : 979-10-289-0577-4 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE
- DÉPÔT LÉGAL : JUILLET 2019

Abstract

Since April 2012, new cases of kidney cancer, bladder cancer and acute leukaemia among adults in the Bouches-du-Rhône department are recorded, using three sources of data: multidisciplinary team meeting (MDT) sheets from the cancer coordination centers, hospitalizations data and histological data from pathology laboratories. All cases were geolocated to the residence address at the time of diagnosis.

The study aimed to describe the geographical variations of cancers incidence without point source specification using different clustering detection methods and controlling for the influence of social disadvantage and access to a specialist (urological cancers only). The study was carried out over the period 2013-2016.

The departmental incidence of bladder cancer among people aged 20 years and over was significantly higher than the national incidence for both sexes. An over-incidence was observed in the communes located in the South East of the department. Two significant clusters has been identified in the same area, the first including six districts of Marseille and the second including two districts of Marseille and 20 neighboring communes.

No over-incidence of bladder cancer in women was found in the study area, which may be related to a lack of power. However, a significant cluster, including 9 districts of Marseille and a commune located in the east part of the city, has been identified. The geographical variations observed at the commune level were not explained by social disadvantage for the both sexes. In contrast, the distribution of bladder cancer incidence was related to access to an urologist for women.

No excess of risk for kidney cancer and acute myeloid leukaemia in people aged 20 years and over was observed for both sexes. Kidney cancer incidence levels were evenly distributed across the study area and no cluster was identified. The same results were observed for acute myeloid leukaemia. These results concerned a small number of cases and will need to be confirmed with a larger sample, requiring a longer data collection period.

These initial results provide a first answer to the population concerning an excess of risk of bladder cancer at commune level. However, spatial analyses, at the smallest geographic scale (Iris) will be carried out to identify potential clusters nested within a commune. These results may be supplemented by other studies to formulate hypotheses on the exposure factors related to the identified clusters.

KEY WORDS: BLADDER CANCER, KIDNEY CANCER, ACUTE LEUKAEMIA,
SPATIAL ANALYSIS, CLUSTER DETECTION

Auteurs

Karine Mantey, Observatoire régional d'épidémiologie en région Provence-Alpes-Côte d'Azur (Orep)

Laurence Pascal, Cellule régionale de Santé publique France en Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca) et en Corse

Sébastien Cortaredona, Observatoire régional de santé (ORS) Provence-Alpes-Côte d'Azur

Relecture

Arnaud Mathieu, Santé publique France - Département santé environnement

Remerciements

Pour leur participation au recueil des données :

- les responsables des départements d'informations médicales, des services de chirurgie urologique et générale, d'hématologie et de médecine interne des établissements publics et privés et des centres de lutte contre le cancer ;
- les responsables des laboratoires d'anatomopathologie ;
- les réseaux régionaux en cancérologie OncoPaca-Corse et Onco Occitanie ;
- les centres de coordination en cancérologie des Bouches-du-Rhône, du Gard et du Vaucluse et plus particulièrement de l'AP-HM et de l'IPC.

Pour leur aide dans l'animation des réseaux :

- le professeur Gilles Karsenty, service d'urologie et de transplantation rénale de l'hôpital de la Conception à l'AP-HM
- le professeur Norbert Vey, responsable de l'unité de traitement des leucémies et de l'unité d'évaluation thérapeutique en onco-hématologie dédiée aux essais précoces à l'Institut Paoli-Calmettes
- le professeur François Eisinger, département d'anticipation et de suivi du cancer à l'Institut Paoli-Calmettes

Pour sa précieuse contribution aux analyses sous R :

- Guillaume Heuzé, ingénieur épidémiologiste, Cellule régionale de Santé publique France en Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca) et en Corse

Pour son aide méthodologique et sa relecture attentive :

- Sarah Gorla, statisticienne à Santé publique France - Direction appui, traitements et analyses de données

Financement

L'observatoire REVELA13 est financé par l'Agence régionale de santé, le plan régional Santé-environnement Paca et Santé publique France

Sommaire

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS	8
1.1 Contexte local.....	8
1.2 Objectifs.....	9
2 MISE EN ŒUVRE DE L'OBSERVATOIRE REVELA13	10
2.1. Lancement du projet (2011-2012)	10
2.2. La faisabilité du recueil des données (2012-2014)	10
2.3. Analyse de l'exhaustivité de l'observatoire REVELA13 (2015-2017)	11
3. ÉLÉMENTS DE RAPPEL SUR LES CANCERS ÉTUDIÉS	12
3.1. Tumeurs malignes urothéliales	12
3.1.1 Incidence.....	12
3.1.2 Diagnostic clinique et histologique	12
3.1.3 Facteurs de risque.....	13
3.2. Cancer du rein	14
3.2.1 Incidence.....	14
3.2.2 Diagnostic clinique et histologique.....	14
3.2.3 Facteurs de risque.....	15
3.3. Leucémies aiguës de l'adulte	15
3.3.1 Leucémie aiguë myéloïde	15
3.3.2 Leucémie aiguë lymphoïde	16
3.3.3 Facteurs de risque.....	16
4. MATÉRIEL ET MÉTHODES	17
4.1 Période et zone d'étude	17
4.2 Populations et définitions de cas	17
4.2.1 Recensement et description des cas	17
4.2.2 Estimations d'incidence et analyses spatiales	17
4.3 Facteurs d'ajustement	18
4.3.1 Indices de défaveur sociale	18
4.3.2 Soins de premier recours - Indice d'accès à un urologue.....	20
4.4 Analyse descriptive et estimation d'incidence	20
4.5 Cartographie des risques lissés	21
4.6 Recherche de clusters	23
4.6.1 Méthodes globales de clustering	23
4.6.2 Méthode de détection locale non ciblée.....	23
5. DESCRIPTION DE LA ZONE D'ÉTUDE	25
5.1 Population et territoire	25
5.2 Défaveur sociale	27
5.3 Accès aux spécialistes	29

6. RÉSULTATS CANCERS UROTHÉLIAUX	30
6.1 Description des cas	30
6.1.1 Caractéristiques sociodémographiques.....	30
6.1.2 Caractéristiques histologiques.....	31
6.2 Incidence départementale estimée du cancer de la vessie	31
6.3 Répartition spatiale des risques	32
6.3.1 Résultats chez les hommes.....	32
6.3.2 Résultats chez les femmes.....	35
7. RÉSULTATS CANCERS DU REIN	38
7.1 Description des cas	38
7.1.1 Caractéristiques sociodémographiques.....	38
7.1.2 Caractéristiques histologiques.....	39
7.2 Incidence départementale du cancer du rein	40
7.3 Répartition spatiale des risques	40
7.3.1 Résultats chez les hommes.....	40
7.3.2 Résultats chez les femmes.....	41
8. RÉSULTATS LEUCÉMIES AIGUËS	43
8.1 Description des cas	43
8.1.1 Caractéristiques sociodémographiques.....	43
8.1.2 Caractéristiques cliniques.....	44
8.2 Incidence départementale des leucémies aiguës myéloïdes	44
8.3 Répartition spatiale des risques	44
8.3.1 Résultats chez les hommes.....	44
8.3.2 Résultats chez les femmes.....	46
9. DISCUSSION	48
9.1 Synthèse des résultats	48
9.2 Caractéristiques des cancers de l'observatoire REVELA13	48
9.3 Répartition spatiale des cancers ciblés	49
9.4 Discussion des choix méthodologiques	53
9.4.1 Cartographie des risques.....	53
9.4.2 Détection de clusters.....	54
9.4.3 Choix des facteurs d'ajustement.....	55
9.5 Poursuite des analyses	56
10. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	58
Références Bibliographiques	60
Annexe 1 : Liste des établissements	66
Annexe 2 : Modèles de lissage	68
Annexe 3 : Répartition des cancers par catégories d'âge et par sexe	69
Annexe 4 : Résultats des modèles de lissage	70
Annexe 5 : Analyses de sensibilité des cancers de vessie	71
Annexe 6 : Résultats de la statistique de scan spatial des cancers de vessie	73
Annexe 7 : Résultats des modèles de lissage des cancers du rein	75
Annexe 8 : Analyses de sensibilité des cancers du rein	76
Annexe 9 : Description histologique des leucémies aiguës	78
Annexe 10 : Résultats des modèles de lissage des leucémies aiguës myéloïdes	79
Annexe 11 : Analyses de sensibilité des leucémies aiguës myéloïdes	80

Abréviations

3C	Centre de coordination en cancérologie
ACP	Anatomo-cytopathologie
ACS	Autocorrélation spatiale
AP-HM	Assistance publique - Hôpitaux de Marseille
ARS	Agence régionale de santé
BYM	Besag, York et Mollié
Carsat	Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail
CIM10	Classification internationale des maladies 10 ^e révision
CIMO3	Classification internationale pour l'oncologie
CIRC	Centre international pour la recherche sur le cancer
DIC	<i>Deviance information criterion</i>
EBV	Virus d'Epstein-Barr
EDI	<i>European deprivation index</i>
EGIL	<i>European Group for Immunology of Leukemia</i>
Fdep	<i>French deprivation index</i>
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HTLV	<i>Human T-cell Leukemia/Lymphoma Virus</i>
IDS	Indice de défaveur sociale
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
InVS	Institut de veille sanitaire
IPC	Institut Paoli-Calmettes
Iris	Îlots regroupés pour l'information statistique
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LAL	Leucémie aiguë lymphoïde
MPO	Myéloperoxydase
OMS	Organisation mondiale de la santé
Orep	Observatoire régional d'épidémiologie pour la région Paca
ORS	Observatoire régional de la santé
P2RT	Plan régional de réduction du tabagisme
Paca	Provence-Alpes-Côte d'Azur
PCB	PolyChloroBiphényle
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RCC	Carcinome à cellules rénales
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RR	Risque relatif
RTUV	Résection transurétrale de vessie
SIR	Ratio d'incidence standardisée
TNM	Tumeur, Nodes, Metastasis
TVES	Tumeur de la voie excrétrice supérieure
TVIM	Tumeur infiltrant le muscle
TVNIM	Tumeur n'infiltrant pas le muscle
UICC	Union Internationale contre le Cancer
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

1. CONTEXTE ET OBJECTIFS

1.1 Contexte local

En 2010, l'Agence régionale de la santé (ARS) de Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca) interrogeait la Cellule régionale de Santé publique France en Paca et en Corse sur la possibilité de mettre en place une surveillance des cancers autour de certains « points noirs environnementaux », notamment la zone industrialisée du pourtour de l'Étang-de-Berre. L'enjeu était d'apporter des réponses aux nombreux questionnements récurrents des riverains, des médecins et des élus locaux sur l'impact sanitaire des niveaux de pollution dans ces zones.

Les autorités, que ce soit en France ou dans d'autres pays européens, sont souvent confrontées aux interrogations des citoyens et des soignants concernant l'augmentation perçue de cancers dans leur zone de résidence et/ou d'activités. Répondre à ces inquiétudes au niveau populationnel est souvent difficile car les données de mortalité ou d'incidence de cancers requises ne sont pas toujours disponibles. Lorsqu'elles le sont, la mise en œuvre de méthodes d'analyses spatiales et de détection de clusters (agrégats de cas) permet d'apporter une réponse au niveau populationnel, en confirmant ou en infirmant l'existence d'une surincidence de cancers dans la zone incriminée comparée à l'incidence d'une zone géographique plus large [1]. Plusieurs études ont d'ailleurs été conduites dans des régions concentrant sur une partie de leur territoire des installations industrielles ou polluantes pour répondre aux interrogations des populations riveraines ou des autorités [2-3]. Ces études sont le plus souvent réalisées en prenant en compte les facteurs de risque associés à l'incidence des cancers étudiés dans la littérature, comme le tabagisme, la consommation d'alcool ou encore la défaveur sociale.

Sur la base de ces études, la cellule régionale a proposé de conduire une étude de faisabilité visant à disposer en continu de données sur des cas incidents de cancers, pour détecter d'éventuels clusters spatio-temporels et/ou des zones de concentration de cancers. Le choix des cancers à surveiller a été validé sur la base des résultats de différentes études réalisées aux niveaux local et national [4-6] et en tenant compte des moyens disponibles. Ainsi, l'étude de faisabilité portait sur la surveillance des tumeurs invasives du rein et de la vessie et sur les leucémies aiguës de l'adulte.

En avril 2011, l'observatoire des cancers du rein, de la vessie et des leucémies aiguës chez l'adulte dans le département des Bouches-du-Rhône (REVELA13) a été créé. Les modalités de mise en œuvre et de fonctionnement de l'observatoire sont détaillées dans le rapport sur l'étude de l'exhaustivité de l'observatoire [7] ; elles sont synthétisées dans le chapitre 2. La constitution de la base de données de l'observatoire était, dans sa conception initiale, basée sur un réseau de praticiens spécialisés et sur les données de la base des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP), organisées autour de la prise en charge des nouveaux cas de cancers. L'étude d'exhaustivité montrait la nécessité d'ajouter au dispositif initial, les données d'hospitalisations et les données anatomopathologiques pour obtenir une exhaustivité satisfaisante et homogène sur tout le département des Bouches-du-Rhône.

1.2 Objectifs

Les objectifs de la mise en place de l'observatoire étaient d'étudier la répartition spatiale des cas incidents des trois cancers ciblés en prenant en compte l'influence de la défaveur sociale et de l'accès à un spécialiste (cancers urologiques uniquement) et d'identifier, par différentes méthodes, l'existence sans hypothèses *a priori* de zones de concentration de ces cancers sur le territoire des Bouches-du-Rhône. Ce travail a été mené en partenariat avec l'Observatoire régional de la santé pour la région Paca (ORS-Paca).

2. MISE EN ŒUVRE DE L'OBSERVATOIRE REVELA13

2.1. Lancement du projet (2011-2012)

La première année a été consacrée à la rencontre des partenaires présents sur le territoire et au montage de l'observatoire. Une convention cadre tripartite entre l'ARS Paca, Santé publique France (InVS à cette date) et l'Observatoire régional d'épidémiologie de la région Paca (Orep) a été signée, ainsi que deux conventions de partenariat avec l'Assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM) et l'Institut Paoli-Calmettes (IPC), centre régional de référence de lutte contre le cancer (CLCC). Les autorisations légales ont été obtenues le 21 mars 2012 (autorisation Cnil DR-2012-138 du 21 mars 2012).

Le recensement des cas reposait sur des réseaux de médecins urologues et onco-hématologues, à l'origine du diagnostic des cancers ciblés. La création et la coordination de ces réseaux étaient assurées conjointement par l'équipe projet et par des médecins experts désignés coordonnateurs de réseaux de spécialistes. Chaque médecin participant au réseau devait signer une charte d'adhésion. Deux urologues ont refusé d'y participer, l'un exerçait à Marseille et l'autre à Martigues. À noter cependant que, sur la période d'étude, ces deux urologues n'ont pas traité de patient atteint de cancer du rein et ont pris en charge peu de patients avec un cancer de la vessie invasif.

Une base de données dédiée, localisée à Santé publique France, a été créée à partir de l'application Voozoo gérée par Epiconcept. Elle était accessible par internet et chaque adhérent qui le souhaitait pouvait saisir ses cas en ligne avec un mot de passe personnel transmis par l'équipe projet. En pratique, cette fonctionnalité a été peu utilisée et les fiches papiers ont été saisies par l'équipe projet.

2.2. La faisabilité du recueil des données (2012-2014)

Le recueil des données a démarré le 2 avril 2012. Il était basé sur une surveillance prospective, à partir du signalement par le médecin à l'origine du diagnostic, de tout nouveau cas de cancer des voies urinaires ou d'une leucémie aiguë chez un patient adulte résidant dans le département des Bouches-du-Rhône. La complétude de ces signalements directs était assurée par des extractions trimestrielles des fiches dites « RCP », qui correspondent aux fiches de renseignement remplies pour chaque patient au moment de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). En effet, depuis le 1^{er} plan Cancer 2003-2007, chaque nouveau patient atteint de cancer doit bénéficier d'une RCP autour de son dossier à l'issue de laquelle une « fiche RCP » est remplie puis saisie sur une base de données dédiée. Les fiches RCP sont ensuite adressées au centre de coordination en cancérologie (3C) de l'établissement de référence puis centralisées au niveau du réseau régional de cancérologie. Des extractions trimestrielles de la base de données RCP de ce réseau pour la région Paca, le réseau régional OncoPaca-Corse, permettaient à l'équipe projet d'identifier des patients qui n'auraient pas déjà été signalés à l'observatoire. D'autres extractions, issues des 3C des établissements, non connectés au réseau régional (AP-HM et IPC), ou des 3C des départements limitrophes (Gard, Vaucluse), étaient également régulièrement transmises.

Les données complémentaires du patient étaient ensuite collectées au travers d'une fiche de signalement adaptée à chaque cancer auprès des médecins en charge du patient. Lorsque les patients identifiés étaient pris en charge par l'un des deux urologues ayant refusé de participer à l'observatoire, leurs données n'étaient pas incluses dans la base dédiée, sauf si ces patients étaient ensuite pris en charge par d'autres urologues participant au réseau.

Chaque cas validé était ensuite enregistré sur la base de données REVELA13. Lors de la saisie des coordonnées du patient, les cas étaient géolocalisés automatiquement à l'adresse de résidence au moment du diagnostic.

La faisabilité d'enregistrement des cas a été démontrée dès 2014, avec un nombre de cas observé globalement supérieur au nombre de cas attendu, estimé à partir des incidences nationales pour chaque cancer (750 cas par an pour les 3 cancers). Le nombre de cas observé était notamment plus élevé pour les cancers urothéliaux, identique pour les leucémies aiguës et plus faible pour les cancers du rein. Ainsi, entre le 2 avril 2012 et le 31 décembre 2014, 1 392 cas de tumeurs urothéliales, 689 cancers du rein et 252 cas de leucémies aiguës ont été inclus dans l'observatoire.

2.3. Analyse de l'exhaustivité de l'observatoire REVELA13 (2015-2017)

Si la faisabilité de recueil de données était démontrée dès 2014, les premières cartes réalisées montraient une hétérogénéité dans la distribution spatiale des cas au sein du département des Bouches-du-Rhône, qui pouvait refléter une réelle hétérogénéité d'incidence ou une hétérogénéité de recueil de données. Cette seconde hypothèse était alors explorée d'une part, en travaillant avec les 3C des départements limitrophes et le réseau régional de cancérologie d'Occitanie pour retrouver des patients qui étaient pris en charge dans ces départements et, d'autre part, au travers d'une étude d'exhaustivité. Cette étude a été menée à partir d'une analyse capture-recapture à trois sources pour les cancers urinaires : la base de données REVELA13, les données du Programme de médicalisation des systèmes d'informations (PMSI) et les données issues des laboratoires d'anatomo-cytopathologies (ACP) et à deux sources pour les leucémies aiguës (REVELA13 et PMSI).

L'étude d'exhaustivité a permis de récupérer 15% de cas supplémentaires pour les cancers urinaires et 20% pour les leucémies aiguës sur la période 2013-2014. L'exhaustivité de l'observatoire a été estimée respectivement à 76% pour les leucémies aiguës et 84% pour les cancers urinaires. Pour les trois cancers, les personnes les plus âgées avaient significativement moins de chance d'être captées par l'observatoire REVELA13 que les plus jeunes. Pour les cancers urothéliaux, le stade tumoral et la zone de résidence étaient également à l'origine d'une hétérogénéité de capture. Enfin, l'exhaustivité était variable selon les RCP réparties sur le territoire. Cette étude a permis de donner quelques pistes pour améliorer l'exhaustivité des données de l'observatoire REVELA13, notamment l'ajout en routine des données du PMSI et la nécessité d'un meilleur repérage des cas les plus âgés. De plus, le recours aux données du PMSI et des ACP a permis d'estimer le nombre de cas pris en charge par les deux urologues qui ont refusé de participer à l'observatoire. La confirmation histologique des cas a été retrouvée pour l'ensemble des cas diagnostiqués par l'urologue de Martigues mais pas pour l'urologue de Marseille, pour lequel seuls les cas qui ont été pris en charge par d'autres spécialistes ont pu être retrouvés. Sans enregistrer ces cas dans la base de données de l'observatoire, la connaissance du profil des cas diagnostiqués par l'urologue de Martigues (sexe, âge et commune de résidence) a permis de simuler des analyses qui incluaient ces profils de cas.

Finalement, la prise en compte des sources complémentaires a permis d'atteindre une exhaustivité globale de l'observatoire REVELA13, qui variait de 99% pour les tumeurs urothéliales, à 98% pour les cancers du rein et à 96% pour les leucémies aiguës, mais elle a aussi permis de corriger les différences territoriales [7].

3. ÉLÉMENTS DE RAPPEL SUR LES CANCERS ÉTUDIÉS

3.1. Tumeurs malignes urothéliales

3.1.1 Incidence

En France, avec 11 965 nouveaux cas estimés en 2012 (9 549 chez les hommes et 2 416 chez les femmes), le cancer de la vessie se situait au 5^e rang en termes d'incidence des cancers [8]. L'incidence standardisée monde du cancer de la vessie pour 100 000 personnes-années était de 14,2 chez l'homme et de 2,5 chez la femme. En 2017, de nouvelles estimations, basées sur des projections, montraient une augmentation des cas incidents de cancers de la vessie chez les hommes avec 10 500 cas et chez les femmes avec 2 650 cas [9]. L'incidence nationale standardisée monde du cancer de la vessie pour 100 000 personnes-années était alors estimé à 14,6 chez l'homme et à 2,5 chez la femme.

Les travaux récents de Santé publique France portant sur les estimations régionales et départementales d'incidence des cancers sur la période 2007-2016 ont confirmé que la région Paca était la région de France métropolitaine qui présentait l'incidence la plus élevée pour le cancer de la vessie chez l'homme (SIR : 1,14 [1,08 ; 1,19]) comme chez la femme (SIR : 1,10 [1,04 ; 1,17]). La surincidence observée était significative sur les départements du Var, des Alpes-Maritimes et des Alpes-de-Haute-Provence [10].

3.1.2 Diagnostic clinique et histologique

Les tumeurs urothéliales sont très majoritairement des tumeurs de la vessie (environ 95%). Les tumeurs de la voie excrétrice supérieure (TVES) localisée au niveau du bassin et/ou à l'uretère représentent moins de 5% des tumeurs urothéliales. Les autres localisations sont rares.

Les circonstances de découverte d'un cancer de la vessie sont très variables et non spécifiques : hématurie, troubles mictionnels, douleurs, infections urinaires à répétition.

La résection transurétrale de vessie (RTUV) permet une cartographie des tumeurs ainsi que leur résection [11]. D'un point de vue histologique, les tumeurs urothéliales sont regroupées en deux familles :

- les tumeurs épithéliales, comptant pour 90% de l'ensemble des tumeurs. Elles comprennent les carcinomes à cellules transitionnelles (ou urothéliaux) (95%), les carcinomes à cellules squameuses (ou épidermoïdes) (3%) et les adénocarcinomes (2%) ;
- les tumeurs non épithéliales, représentées majoritairement par les sarcomes, les lymphomes et les tumeurs neuroendocrines.

Sur le plan macroscopique et évolutif, les urologues distinguent deux groupes de tumeurs vésicales différentes : les tumeurs n'infiltrant pas le muscle (80%) ou TVNIM et les tumeurs infiltrant le muscle (20%) ou TVIM. La classification *Tumeur, Nodes, Metastasis* (TNM) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) de 2009 permet au clinicien de définir avec précision le type de tumeur et d'appliquer le protocole thérapeutique adapté [12]. Les TVNIM sont classées pTis (carcinome in situ), pTa (tumeur vésicale sans franchissement de la membrane basale) et pT1 (tumeur ayant franchi la membrane basale mais limitée au chorion).

Les TVIM vont du stade pT2a (infiltrant le muscle superficiel) à pT4 (tumeur infiltrant les organes ou structures de voisinage).

Les biopsies réalisées lors de la RTUV permettent de classer les tumeurs en pTa, pTis, pT1 et pT2 au moins. Les stades pT3 et pT4 peuvent être identifiés uniquement sur une pièce de cystectomie [11].

Le grade tumoral défini par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2004 correspond au degré de différenciation de la tumeur et permet de prédire son agressivité. Il distingue les tumeurs à faible potentiel de malignité, les tumeurs de bas grade (bon pronostic) et les tumeurs de haut grade (mauvais pronostic) [13].

Les tumeurs urothéliales sont codées dans la Classification internationale des maladies 10^e révision (CIM10) [14] et dans la Classification internationale pour l'oncologie (CIMO3) [15] selon leurs localisations : bassinet (C65), uretère (C66), vessie (C67) et autres localisations (C68). Ce codage est utilisé à la fois dans le PMSI et par certains laboratoires ACP.

3.1.3 Facteurs de risque

Chez les hommes, la fréquence du cancer de la vessie est 3 à 4 fois plus élevée que chez les femmes reflétant ainsi l'exposition des hommes au tabac et aux expositions professionnelles qui représentent les deux facteurs de risque les plus importants. En France, le tabagisme serait à l'origine d'environ 53 % des cas chez l'homme et de 39% chez la femme [16]. D'autres facteurs de risques individuels sont décrits dans la littérature tels qu'un antécédent de bilharziose, la prise de médicaments particuliers (ceux contenant notamment de la phénacétine, de la cyclophosphamide ou encore de la pioglitazone) ou encore une exposition à l'arsenic hydrique [17].

Les expositions professionnelles seraient à l'origine d'environ 14% des cas de cancer de la vessie [18]. Ainsi, les lésions prolifératives de la vessie provoquées par les amines aromatiques et la N-nitroso-dibutylamine et ses sels sont inscrites au tableau 15ter des maladies professionnelles du régime général. De même, les affections cancéreuses des voies urinaires provoquées par les goudrons de houille, les huiles de houille, les brais de houille, et les suies de combustion du charbon sont inscrites au tableau 16bis du régime général et 35bis du régime agricole. Enfin, l'exposition chronique à l'arsenic et à ses composés minéraux à l'origine du développement d'un cancer des voies urinaires est reconnue comme maladie professionnelle dans le tableau 10 du régime agricole [19].

De nombreux métiers à risque (peintres, ramoneurs...) et secteurs professionnels (production d'aluminium, industrie du caoutchouc, gazéification du charbon) ont déjà été identifiés comme étant à risque de développer un cancer de la vessie et classés dans le groupe 1 des substances ou activités cancérogènes pour l'homme par le Centre international pour la recherche sur le cancer (CIRC). En France, les résultats du programme Cosmop, sur la surveillance de la mortalité par cause selon l'activité professionnelle, publiés en avril 2018, ont montré que des excès de risque pour ce cancer, caractérisés par les risques relatifs (RR), étaient retrouvés chez les travailleurs des secteurs de l'industrie chimique (RR=1,33), de la métallurgie (RR=1,29), du travail des métaux (RR=1,27), de la fabrication des machines et d'équipements (RR=1,25) ainsi que dans les secteurs des services fournis principalement aux entreprises (RR=1,18) [20].

3.2. Cancer du rein

3.2.1 Incidence

En 2012, avec 11 573 nouveaux cas estimés (7 781 chez les hommes et 3 792 chez les femmes), le cancer du rein se situait au 7^e rang en termes d'incidence des cancers en France [8]. Les projections d'incidence pour l'année 2017, montraient une augmentation du nombre de cas chez les hommes (9 500 cas) et chez les femmes (4 650). L'incidence standardisée monde pour 100 000 personne-années était alors estimée à 16,2 chez l'homme et 6,7 chez la femme [9].

Sur la période 2007-2016, le nombre annuel de cas incidents de cancer du rein estimés pour la région Paca était de 684 chez les hommes et 328 chez les femmes. Aucune différence d'incidence n'était observée au niveau régional et au niveau départemental par rapport au niveau national. Une légère sous-incidence de 6% par rapport au niveau national était même observée chez la femme [10].

3.2.2 Diagnostic clinique et histologique

La découverte d'une tumeur rénale est fortuite dans plus de la moitié des cas, lors d'une échographie, d'un scanner ou d'une IRM abdominale pratiquée pour une symptomatologie sans rapport avec la tumeur. Dans environ 40% des cas, des signes urologiques sont à l'origine du diagnostic [21]. La biopsie percutanée sous guidage échographique ou scanographique est recommandée lorsque le diagnostic histologique est susceptible de modifier la prise en charge. Elle est souvent réalisée en préopératoire en raison d'une sensibilité et d'une spécificité élevées de cette méthode. Les examens anatomopathologiques réalisés sur les biopsies ne permettent pas de déterminer l'envahissement de la tumeur (stade de la tumeur).

Les tumeurs du rein sont classées sur le plan anatomopathologique selon la classification TNM 2009 de l'UICC [22] et la classification OMS 2016 [23] lors de l'examen de la pièce de néphrectomie.

La classification TNM en 4 stades est basée sur la taille de la tumeur : le stade pT1 caractérise une tumeur limitée au rein dont la taille n'excède pas 7 cm, le stade pT2 est réservé aux tumeurs limitées au rein dont la taille est supérieure à 7 cm, le stade pT3 correspond à un envahissement local (tumeur avec thrombus veineux ou infiltrant le tissu adipeux) et le stade pT4 témoigne d'une tumeur envahissant le fascia de Gérota et/ou la surrénale. Enfin, la présence ou non d'un envahissement ganglionnaire et la présence ou non de métastases peuvent également être précisées par cette classification.

La classification OMS 2016 est une classification histologique qui distingue les carcinomes à cellules rénales (RCC) qui représentent 85 à 90% des cancers du rein. Ils regroupent les carcinomes à cellules claires, les tumeurs tubulo-papillaires, les carcinomes à cellules chromophobes et les carcinomes sarcomatoïdes. Les tumeurs développées au dépend d'autres types de cellules sont plus rares et comprennent les tumeurs neuroendocrines, mésoenchymateuses, épithéliales, lymphoïdes et hématopoïétiques, les néphroblastomes et les métastases.

Le cancer du rein correspond au code C64 de la CIM10 ou de la CIMO3, utilisé dans le PMSI et par certains laboratoires ACP.

3.2.3 Facteurs de risque

Certains facteurs individuels comme le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle et le diabète sont considérés comme des facteurs de risque pour le RCC et pourraient expliquer selon certains auteurs plus de 50% des tumeurs [24-25]. Environ 2 à 3% des RCC sont liés à des pathologies héréditaires ou familiales.

Des facteurs d'expositions professionnelles ou environnementales ou encore des circonstances d'exposition (métier ou secteur professionnel) sont également suspectés d'être liés à la survenue d'un cancer du rein (solvants, trichloréthylène, arsenic). En ce qui concerne les expositions professionnelles, au stade actuel des connaissances, les résultats des différentes études épidémiologiques sont en faveur d'un lien entre l'exposition au cadmium ou au trichloroéthylène et le développement d'un carcinome à cellules rénales [26-29]. Pour les autres molécules étudiées ou secteurs professionnels, les résultats des différentes études épidémiologiques ne sont pas toujours cohérents et ne permettent donc pas de conclure sur une association certaine et causale avec le risque de développer un cancer du rein.

3.3. Leucémies aiguës de l'adulte

Les leucémies aiguës de l'adulte représentent un groupe d'hémopathies très hétérogènes issues de la transformation des cellules progénitrices hématopoïétiques. On distingue les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) dérivées des granulocytes et des monocytes et les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) dérivées des lymphocytes.

3.3.1 Leucémie aiguë myéloïde

La LAM de l'adulte est une maladie rare mais sévère. En France, le nombre de nouveaux cas était estimé à 2 791 en 2012 (1 381 chez les hommes et 1 410 chez les femmes) [30]. Pour la même année, l'incidence standardisée monde pour 100 000 personnes-années était de 2,6 chez l'homme et de 2,3 chez la femme. Dans les travaux récents sur la période 2007-2016, aucune prédiction d'incidence n'était disponible à l'échelle de la région Paca et de ses départements [10].

Les circonstances de découverte sont liées à l'insuffisance médullaire ou au syndrome tumoral [31]. Le myélogramme, la cytochimie, l'immunophénotypage des blastes et le caryotype sont indispensables pour établir un diagnostic précis de LAM [31-32].

Le myélogramme retrouve une moelle riche infiltrée par plus de 20% de blastes (critère OMS). La cytochimie recherche l'activité de la myéloperoxydase (MPO) présente dans des formes particulières de LAM. L'immunophénotypage permet de différencier les LAM immatures des LAL. Enfin, le caryotype est un élément majeur du pronostic des LAM.

L'OMS a publié en 2000 une classification, mise à jour en 2008 [33] et 2016 [34] permettant d'intégrer les informations apportées par l'immunophénotypage, la génétique mais aussi le pronostic. Elle comprend les entités suivantes : LAM avec anomalies génétiques récurrentes ; LAM associée à des anomalies de type myélodysplasique ; LAM secondaires à un traitement ; LAM sans anomalies spécifiques ; le sarcome myéloïde ; les proliférations myéloïdes liées au syndrome de Down et la leucémie à cellules dendritiques blastiques plasmocytoides.

Les LAM correspondent aux codes C920, C923, C924, C925, C926, C928, C930, C940, C942, C944 de la CIM10, utilisée pour coder les diagnostics dans le PMSI.

3.3.2 Leucémie aiguë lymphoïde

La LAL de l'adulte est une maladie rare qui représente environ 20% des 3 500 leucémies aiguës diagnostiquées chaque année en France. Les circonstances de découverte sont liées à l'insuffisance médullaire et à un syndrome tumoral plus fréquent et plus marqué que dans les LAM [35].

Le myélogramme retrouve une moelle riche infiltrée par un nombre élevé de blastes, souvent plus de 90%. L'activité de la MPO est négative dans les LAL [36].

L'immunophénotypage est indispensable pour confirmer le diagnostic. Il est défini en reprenant les stades normaux de maturation des cellules lymphoïdes dans la moelle osseuse et le thymus (classification EGIL) [37]. On distingue la LAL à cellules T et la LAL à cellules B. Environ 85% des LAL sont de la lignée B, et la LAL commune (pré-B) est la plus fréquente (60%).

Les anomalies cytogénétiques conditionnent le pronostic et permettent le classement OMS 2016 des LAL [34] : LAL B sans autres spécifications ; LAL B avec anomalies cytogénétiques récurrentes ; LAL T.

Les LAL correspondent aux codes C910 et C918 de la CIM10, pour coder le PMSI.

3.3.3 Facteurs de risque

Les leucémies aiguës constituent une entité hétérogène, et il est classique de considérer les expositions au benzène, aux radiations ionisantes et aux chimiothérapies anti-cancéreuses (agents alkylants et inhibiteurs de topo-isomérase) comme facteurs de risque des LAM de l'adulte. Les déficits immunitaires et certaines infections virales (EBV, HTLV-1, VIH) ou bactériennes favoriseraient plutôt l'apparition de LAL [4].

D'après l'Inca, 5 à 18% des leucémies aiguës diagnostiquées en France seraient d'origine professionnelle. Le benzène est classé cancérigène certain par le CIRC et son implication comme facteur de risque des LAM en milieu professionnel est bien établi et cela même pour des niveaux d'expositions relativement bas. L'exposition professionnelle au benzène est d'ailleurs prise en compte dans les tableaux 4 du régime général et 19 du régime agricole [19]. L'exposition aux radiations ionisantes d'origine thérapeutique, professionnelle ou accidentelle est aussi considérée comme un facteur de risque avéré de LAM [38]. D'autres facteurs de risque, dont le lien n'est pas démontré chez l'adulte, sont évoqués dans la littérature comme l'exposition aux champs électromagnétiques, aux pesticides, aux HAP, aux dioxines et PCB, aux produits pétroliers. Les secteurs d'activités à risque classiquement évoqués sont, entre autres, l'industrie de la chaussure, du caoutchouc, l'imprimerie, la pétrochimie, le raffinage, les activités de peinture et les travaux agricoles [38-40].

Concernant les facteurs de risques individuels, le tabagisme actif, surtout pour les grands fumeurs, est considéré comme facteur de risque pour les LAM dans un certain nombre d'études mais ce risque reste faible [41-43]. L'obésité a aussi été évoquée mais le lien n'a pas été pas démontré [42-43]. Certaines leucémies aiguës sont liées à des maladies héréditaires telles que l'ataxie-télangectasie, l'anémie de Fanconi, la neurofibromatose, le syndrome de Bloom ainsi que la trisomie 21. Ces facteurs familiaux sont cependant responsables d'un faible nombre de leucémies aiguës [4,31].

4. MATÉRIEL ET MÉTHODES

4.1 Période et zone d'étude

L'analyse a porté sur les données de l'observatoire REVELA13, complétées par les données du PMSI et des laboratoires d'anatomopathologie, pour la période 2013-2016.

La zone d'étude concernait le département des Bouches-du-Rhône et les cas de cancers ciblés étaient agrégés à l'échelle de la commune (et à l'arrondissement pour la commune de Marseille), selon les critères de définition de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

4.2 Populations et définitions de cas

Les définitions de cas utilisées pour le recensement et la description des cas, basées sur la pratique des médecins urologues, étaient différentes de celles utilisées pour les estimations d'incidence et les analyses spatiales, ces dernières étant celles utilisées par les épidémiologistes et les registres de cancer.

Pour les leucémies aiguës de l'adulte, l'incidence nationale de référence n'était disponible que pour les LAM. De ce fait, les estimations d'incidence et les analyses spatiales étaient restreintes aux LAM alors que le recensement et la description des cas concernaient toutes les leucémies aiguës.

4.2.1 Recensement et description des cas

La population cible était constituée de toute personne adulte (âgée de 18 ans et plus), résidant dans le département des Bouches-du-Rhône.

Cas incident de cancer urothélial

Un nouveau cas de cancer urothélial correspondait à un premier diagnostic de tumeur invasive de la vessie (CIM10 : C67), de l'uretère (C66), du bassinot (C65) ou de l'urètre ou autres localisations (C68), diagnostiqué entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016. Les tumeurs retenues dans l'étude étaient les tumeurs classées pT1 à pT4 de la classification TNM de l'UICC.

Cas incident de cancer du parenchyme rénal

Un nouveau cas de cancer du rein correspondait à un premier diagnostic de tumeur invasive du parenchyme rénal confirmé par histologie (CIM10 : C64) ou diagnostiqué par imagerie (CIM10 : D410) entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016.

Cas incident de leucémie aiguë

Un nouveau cas de leucémie aiguë correspondait à un premier diagnostic de leucémie établi entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016 et répondant aux codes issus de la classification CIM10 suivants : C910, C918, C920, C923, C924, C925, C926, C928, C930, C940, C942, C944, C947, C950, C835, C837. Les cas identifiés étaient ensuite recodés en CIMO3, classification retenue pour le calcul de l'incidence nationale.

4.2.2 Estimations d'incidence et analyses spatiales

Les définitions de cas utilisées pour les calculs d'incidence étaient basées sur celles utilisées par les registres de cancer. Les cas incidents pris en compte dans ces analyses étaient restreints aux cas âgés de 20 ans et plus. En effet, les données d'incidence de référence étant

disponibles uniquement par tranche d'âge de 5 ans, il n'était pas possible d'estimer l'incidence pour les cas âgés de 18 et 19 ans.

Cas incident de cancer de vessie

Un cas incident de cancer de vessie était un cas de cancer urothélial dont le code CIM10 était égal à C67.

Cas incident de cancer du rein

Les cas incidents de cancer du rein regroupaient les adénocarcinomes du parenchyme rénal (C64) et les tumeurs malignes des voies excrétrices, à l'exception de la vessie, (C65-C66 et C68).

Cas incident de LAM

Un cas incident de LAM correspondait à un diagnostic de leucémie aiguë dont le code CIM03 correspondait à l'un des codes suivants : 98403, 98613, 98663, 98673, 98703, 98713, 98723, 98733, 98743, 98913, 98953, 98963, 98973, 99203, 99303, 99313, 99403, 98053.

4.3 Facteurs d'ajustement

Le lien entre inégalités sociales et inégalités de santé est clairement établi. Plusieurs études ont en effet montré que les populations défavorisées économiquement présentaient plus de problèmes de santé. Ces populations ont en général un accès aux soins limité et une moins bonne hygiène de vie que les populations aisées. Elles sont aussi confrontées à des conditions de travail plus difficiles et sont donc davantage soumises aux expositions professionnelles [44-45]. Ce lien est particulièrement vrai et bien étudié pour la mortalité par cancer [46-47]. L'influence des inégalités sociales sur l'incidence des cancers est moins étudiée mais reste réelle. Ainsi, une étude récente menée en France sur plusieurs localisations cancéreuses a montré qu'il existait un gradient d'incidence croissant statistiquement significatif avec la défaveur sociale pour de nombreuses localisations et notamment pour le cancer de la vessie chez l'homme [48]. De même, une étude menée au Danemark sur l'incidence et la survie des cancers du rein et de la vessie concluait que la défaveur sociale était associée à des taux d'incidence plus élevés chez les hommes et les femmes pour les deux localisations [49]. La défaveur sociale a donc été prise en compte dans notre étude comme un facteur de confusion dans la recherche des facteurs d'exposition au travers des analyses spatiales.

Par ailleurs, l'offre de soins sur le département des Bouches-du-Rhône n'étant pas homogène du fait de la grande disparité des profils de territoire (voir chapitre 5), l'accès à l'offre de soins a également été pris en compte dans les analyses spatiales pour les patients atteints de cancers urinaires. Pour les leucémies aiguës, la prise en charge étant très centralisée sur quelques hôpitaux, un indicateur d'accès à l'hôpital ne semblait pas suffisamment discriminant. En effet, la suspicion de leucémie étant basée sur les résultats d'une prise de sang, ce diagnostic initial était surtout lié au recours au médecin généraliste, qui référerait ensuite rapidement son patient vers l'un des établissements hospitaliers de référence (IPC, AP-HM, CH du Pays d'Aix et CH d'Avignon) ou vers une structure de soins conventionnée avec ces établissements pour la prise en charge des leucémies aiguës.

4.3.1 Indices de défaveur sociale

Les variables sociales individuelles pour chaque cas n'étant pas disponibles dans la base de données REVELA13, une approximation de la position socio-économique des cas a été réalisée en affectant un indice de défaveur sociale (IDS) correspondant à sa commune de résidence au moment du diagnostic.

L'IDS appelé « *deprivation index* » dans la littérature anglophone, est un indice écologique qui caractérise de façon synthétique le niveau socioéconomique de la population à une échelle

donnée et à un moment donné [50]. Cet indice est construit par agrégation d'informations disponibles dans différentes bases de données nationales. Il caractérise les individus d'une population d'un territoire pris collectivement, et non la situation individuelle. Les unités spatiales disponibles sont la région, le département, la commune et les îlots regroupés pour l'information statistique (Iris) définis par l'Insee. Actuellement, l'Iris est la plus petite unité spatiale au niveau de laquelle sont disponibles les données du recensement [51].

Plusieurs indices de défaveur sociale ont été recensés dans le rapport du Haut conseil de la santé publique (HCSP) [50] et dans le rapport de Gorza *et al.* de Santé publique France [51]. Les recommandations quant à l'utilisation de ces IDS en fonction du contexte d'étude ont été suivies pour notre étude.

Indice de Townsend : cet indicateur a été développé dans les années 80 [52]. Il est construit à partir de quatre variables issues du recensement - la proportion de chômeurs dans la population active, - la proportion de résidences principales occupées par plus d'une personne par pièce, - la proportion de résidences principales dont le ménage occupant n'est pas propriétaire, - la proportion de ménages sans voiture.

L'indice de Townsend est ancien et, si le fait de ne pas posséder de voiture caractérisait un milieu défavorisé dans les années 80, ce n'est plus tout à fait le cas actuellement, notamment dans les zones urbanisées du fait du développement important des transports en commun.

French deprivation index (Fdep) : il est construit à partir des données du recensement et des revenus fiscaux : - le revenu fiscal médian par unité de consommation, - la part des diplômés de niveau baccalauréat (minimum) dans la population de 15 ans ou plus non scolarisée, - la part des ouvriers dans la population active de 15 à 64 ans, - la part des chômeurs dans la population active de 15 à 64 ans [51, 53].

Les variables constituant le Fdep renvoient uniquement à la dimension matérielle. Cet indice permet de résumer l'hétérogénéité du territoire et présente des variations moins marquées dans les zones rurales que dans les zones urbaines. Une description plus détaillée de la construction de cet indice est disponible dans l'article de Rey *et al* [53].

European deprivation index (EDI) : cet indice a pour objectif de se rapprocher le plus possible de l'individu. La construction de l'indice repose sur la sélection d'une combinaison de variables qui reflètent au mieux l'expérience individuelle de la défaveur sociale et qui sont disponibles à la fois au niveau individuel, dans une enquête européenne consacrée à la défaveur sociale, et au niveau géographique dans le recensement de la population. Les variables constituant l'EDI renvoient aux trois dimensions : matérielle, sociale et résidentielle. La construction détaillée de l'indice est présentée dans l'article de Pernet *et al* [54].

Finalement, compte tenu de son mode de construction, à partir de données agrégées à la commune, mais aussi de l'adéquation de sa distribution à l'échelle de la commune avec la connaissance empirique de la défaveur sociale sur le département, le Fdep a été considéré comme l'IDS le mieux adapté à notre étude. Cependant, les deux autres indices ont également été utilisés dans les analyses de sensibilité.

Les données brutes de la version mise à jour en 2013 du Fdep ont été utilisées pour cette étude. Pour les analyses de sensibilité, l'indice de Townsend a été calculé avec les données du recensement de 2013 et c'est la version mise à jour avec le recensement 2011 de l'EDI qui a été utilisée dans cette étude.

4.3.2 Soins de premier recours - Indice d'accès à un urologue

Barlet *et al* ont proposé un indicateur d'accessibilité spatiale aux soins de premier recours, l'accessibilité potentielle localisée [55], qui tient compte de l'offre et de la demande d'une commune mais aussi des communes voisines. Cet indicateur était disponible pour les médecins généralistes et certains spécialistes libéraux de premier recours mais ne l'était pas pour les urologues. Les données nécessaires à son calcul n'étant pas disponibles rapidement, il n'a pas été possible de disposer de cet indicateur pour notre étude. Un indicateur d'accès à l'offre de soins simplifié à partir des données disponibles au moment de l'étude a donc été construit.

Dans un premier temps, une matrice de distances entre les communes des Bouches-du-Rhône (plus la ville d'Arles) et les établissements de santé ou les centres médicaux du département et des départements limitrophes, ayant une consultation en urologie, a été élaborée (logiciel « Cartes & Données 6 » de la Société Artique [56]). Le temps de parcours, selon l'itinéraire le plus rapide, des distances séparant chaque centroïde de commune de chaque structure de soins a été ensuite calculé en minutes. Parallèlement à ce travail, le nombre d'urologues en exercice a été répertorié pour chaque structure de soins. Enfin, le nombre d'urologues accessibles en moins de 30 minutes a été calculé pour chaque commune. Finalement, l'indice d'accès à un urologue attribué à chaque individu correspondait à l'indice calculé pour sa commune de résidence.

4.4 Analyse descriptive et estimation d'incidence

La description des IDS et de l'accès aux urologues a été présentée sous forme cartographique en utilisant une discrétisation en quintile. Les données étaient centrée-réduites à l'échelle du département des Bouches-du-Rhône. Les cartes ont été réalisées avec le logiciel ArcGIS 10.1[®] [57].

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des cas incidents de cancers, selon les définitions de cas présentées précédemment, ont été décrites chez les hommes et les femmes. La description des cas par secteur géographique était liée à la RCP ou à l'établissement à l'origine du diagnostic. Les secteurs géographiques étudiés sont présentés en annexe 1.

Des comparaisons entre hommes et femmes ont été réalisées avec un test du Chi² pour les variables catégorielles et avec un test de Student pour les variables continues ou un test non paramétrique de Wilcoxon, si les données ne suivaient pas une loi normale [58].

L'observatoire n'enregistrant pas les cas des enfants et des adolescents de moins de 18 ans, des incidences tronquées pour les 20 ans et plus ont été calculées pour tous les indicateurs, de manière à classer les cas selon les classes d'âge quinquennal retenues pour les estimations nationales d'incidence.

Des taux d'incidence bruts pour 100 000 personnes-années ont été calculés pour les hommes et les femmes sur la période cumulée 2013-2016 à partir des nombres de cas incidents âgés de 20 ans et plus, rapportés aux nombres de personnes-années pour chaque tranche d'âge quinquennal. Les personnes-années pour le département des Bouches-du-Rhône ont été calculées à partir des populations Insee du département pour les années 2014 et 2015 (les données de population par tranche d'âge quinquennal n'étaient pas disponibles au niveau du département après 2015).

Les taux d'incidence standardisée monde pour 100 000 personnes-années ont ensuite été calculés en standardisant les taux d'incidence bruts sur l'âge quinquennal, en prenant comme référence la population mondiale publiée en 1976 par le CIRC.

L'incidence nationale de référence a également été recalculée pour les 20 ans et plus, à partir des nombres de cas de cancers incidents cumulé sur les années 2013 à 2016 de chaque classe d'âge quinquennal, rapportés aux nombres de personnes-années cumulées sur la même période et calculées à partir des données de population Insee des années 2013 à 2016 [59].

La gestion et l'analyse des données ont été réalisées avec le logiciel R-3.4.1 [59].

4.5 Cartographie des risques lissés

La représentation cartographique des indicateurs de cancers permet de décrire leur distribution spatiale. Les indicateurs utilisés pour réaliser ces cartographies sont les ratios d'incidence standardisés (SIR) sur l'âge. Pour chaque unité spatiale (commune ou arrondissement), le nombre observé de cas incidents pour les 20 ans et plus étaient comparés au nombre attendu, sous l'hypothèse de taux incidents standardisés par âge et par sexe égaux à ceux de la France métropolitaine (méthode de standardisation indirecte). Les taux par âge atteint dans l'année d'incidence cumulée chez les 20 ans et plus sur les années 2013-2016 pour la France [60] ont été utilisés pour la standardisation.

Les SIR correspondaient au rapport du nombre de cas observés sur le nombre de cas attendus. L'association des SIR et des facteurs d'ajustement, indépendamment de la structure spatiale des données, a été analysée par un modèle de Poisson, prenant en compte la surdispersion des données.

Pour les pathologies rares comme certains cancers ou pour des petites unités spatiales, les SIR sont instables et peuvent donner des excès de risque apparents, les SIR les plus élevés étant souvent retrouvés dans les unités spatiales les moins peuplées [61]. Cela vient du fait que l'on considère les risques indépendamment les uns des autres alors que les unités spatiales présentent souvent une autocorrélation spatiale (ACS) positive. En effet, des zones proches géographiquement ont tendance à avoir des risques similaires liés à des facteurs de risques communs (caractéristiques socio-économiques, facteurs environnementaux...).

Des méthodes de lissage des SIR ont donc été appliquées pour produire des estimations plus précises et plus robustes, prenant en compte l'instabilité et/ou la spatialisation des données.

Deux types de lissage ont été appliqués à chaque type de cancer :

- un lissage non spatial, permettant de corriger les estimations des indicateurs sur les unités spatiales avec un faible effectif vers la moyenne de l'indicateur, estimée sur l'ensemble du territoire.
- un lissage spatial, permettant de corriger les estimations des risques sur les unités spatiales en prenant en compte la structure spatiale des données.

La méthode de lissage non spatial retenue était basée sur une estimation complètement bayésienne (modèle de Poisson lognormal avec effet aléatoire) [62]. Le modèle était ajusté sur les cofacteurs, indice de défaveur sociale, densité de population et accès à un urologue pour les cancers urinaires et uniquement sur les deux premiers pour les leucémies (modèle en annexe 2).

La méthode de lissage spatial retenue était celle du lissage bayésien hiérarchique, le modèle « somme » proposé par Besag, York et Mollié, plus connu sous le nom de modèle BYM

[61,63]. Ce modèle partage le risque résiduel en un effet aléatoire non spatial et un effet spatialement structuré qui suit un modèle gaussien autorégressif conditionnel. Il permet d'obtenir un lissage dit « mixte » compromis entre lissage global et lissage local (détails en annexe 2).

La prise en compte de la spatialisation des données a nécessité de définir une structure de voisinage entre les unités spatiales choisies (ici les communes). Cette structure était basée sur un critère de contiguïté avec une matrice de voisinage de type « Queen », c'est-à-dire que deux unités étaient considérées comme voisines si elles avaient une frontière ou un sommet en commun.

Le modèle BYM a été ajusté sur les cofacteurs, indice de défaveur sociale, densité de population et accès à un urologue pour les cancers urinaires et uniquement sur les deux premiers pour les leucémies.

Les méthodes de lissage spatial et non spatial ont été appliquées aux trois cancers étudiés. Le choix de la méthode finalement retenue pour chacun des cancers ainsi que la qualité de l'ajustement étaient basés sur l'absence d'autocorrélation des résidus et sur la minimalisation du *Deviance information criterion* (DIC). Le DIC est un critère comportant une partie adéquate aux données, sous forme d'un terme de déviance, et une partie pénalisant la complexité du modèle [64].

Dans le contexte bayésien, l'intervalle de crédibilité à 95% est un intervalle tel que la probabilité qu'a le paramètre (ici le SIR lissé), d'être dans cet intervalle est de 95% ; l'intervalle de crédibilité est l'équivalent de l'intervalle de confiance calculé dans un contexte « fréquentiste ». À partir de cet intervalle de crédibilité, une variable de mesure du risque était construite en trois classes :

- « Incidence attendue » lorsque la valeur du SIR lissé était égale à 1 ;
- « Sur-incidence » lorsque la borne inférieure de l'intervalle de crédibilité du SIR lissé était supérieure à 1 ;
- « Sous-incidence » lorsque la borne supérieure de l'intervalle de crédibilité du SIR lissé était inférieure à 1.

Enfin, le calcul de l'indice de Moran appliqué aux résidus du modèle de lissage retenu a permis de vérifier l'absence d'autocorrélation de ces résidus [65].

Des analyses de sensibilité à l'IDS ont été réalisées avec l'EDI et l'indice de Townsend.

Les résultats ont été présentés sous forme de cartes de risques lissés. La méthode de discrétisation retenue pour représenter les SIR lissés était basée sur l'étendue observée des SIR lissés pour les trois cancers et en accord avec les seuils utilisés dans les profils régionaux des estimations d'incidence de cancers publiés récemment par Santé publique France [66]. La couleur verte était utilisée pour les communes avec un SIR lissé inférieur à 1. L'intensité de la couleur variait entre ces teintes de façon continue, les communes avec un SIR lissé égal à 1 étaient en jaune. La couleur rouge-orangé était utilisée pour les communes avec des SIR lissés supérieurs à 1. Les communes en rouge étant les communes qui présentaient les SIR lissés les plus élevés ($\geq 1,5$).

Les analyses ont été conduites séparément pour les hommes et les femmes et réalisées avec les logiciels R-3.4.1 et WinBUGS1.4® [67].

4.6 Recherche de clusters

Les méthodes décrites ont été développées pour tester une tendance à l'agrégation des cas d'une pathologie. Elles ont pour objectif de mieux comprendre la distribution géographique des maladies et d'en étudier l'hétérogénéité spatiale [61]. Dans cette étude, un cluster peut être défini comme une concentration de cas de cancers anormalement élevée, c'est-à-dire supérieure à celle attendue, dans une zone géographique du territoire des Bouches-du-Rhône.

Deux types de méthode de détection ont été appliqués dans cette étude : des méthodes globales et une méthode locale de détection de cluster.

4.6.1 Méthodes globales de clustering

Ces méthodes évaluent la tendance globale à l'agrégation des cas et à l'hétérogénéité spatiale de leur distribution sans localiser les clusters sur la zone d'étude. Les trois indices suivants, parmi les plus utilisés, ont été retenus et appliqués :

- Le test de Potthoff et Whittinghil (PW) qui permet de vérifier l'existence d'une hétérogénéité globale en termes d'instabilité spatiale des SIR [68].
- L'indice de Moran (I), qui résume le degré de ressemblance des unités spatiales voisines et s'interprète comme un coefficient de corrélation [69].
- La statistique de Tango (T) qui teste la tendance au regroupement des cas dans des clusters à l'intérieur de la zone d'étude [70].

La significativité d'un des trois tests indique une tendance globale à l'agrégation sur la zone d'étude mais l'absence de significativité n'implique toutefois pas une absence de clusters locaux. Ces tests sont disponibles dans les packages R Dcluster et Spdep.

4.6.2 Méthode de détection locale non ciblée

L'objectif des méthodes de balayage spatial est la surveillance géographique d'un territoire dans le but de détecter les zones pour lesquelles une incidence plus élevée de cas d'une maladie est observée, sans hypothèse *a priori* [61]. Parmi les différentes méthodes développées, la statistique de scan spatial développée par Kulldorff et Nagarwalla est la méthode la plus utilisée et reste incontournable en épidémiologie spatiale [71-72].

Cette méthode très puissante est basée sur un test du rapport de vraisemblance et s'applique aussi bien sur des données agrégées que ponctuelles. Il s'agit d'identifier les clusters qui sont les moins cohérents avec l'hypothèse nulle de risque constant. Une fenêtre, de forme circulaire ou elliptique et centrée sur une unité spatiale, balaye la zone d'étude. Pour chaque taille de la fenêtre, un test est réalisé, il évalue s'il existe un risque plus élevé à l'intérieur de la fenêtre qu'à l'extérieur. Une fois toutes les tailles testées, la fenêtre se déplace sur une autre unité spatiale. Finalement, la fenêtre qui correspond au maximum de vraisemblance est le cluster le plus probable (*i.e.* cluster principal) et une statistique de test (p-value), calculée à partir de simulations de Monte Carlo, est assignée à ce cluster. D'autres clusters dits clusters secondaires peuvent aussi être identifiés par le modèle.

La statistique de scan permet de cartographier les clusters identifiés par le modèle à partir des informations suivantes :

- Nombre total de clusters identifiés : un cluster principal (celui avec la p-value la plus faible) et des clusters secondaires.
- Composition des clusters : liste des unités spatiales rattachées à chaque cluster.
- Mesure de la significativité de chaque cluster (p-value).
- Mesure du « risque » sur chaque cluster (risque relatif (RR) qui correspond au risque dans le cluster par rapport au risque dans le reste de la zone d'étude)

D'après la littérature, la fenêtre elliptique semblait plus performante que la circulaire pour détecter les clusters de cancers du rein, les performances étant similaires entre les deux formes pour les cancers de la vessie et les leucémies aiguës [73-74]. La détection de clusters était donc basée sur une fenêtre elliptique dont la taille maximale de la fenêtre de détection était fixée à 30%. Les analyses ont été réalisées et cartographiées pour des tailles de clusters variant de 5% à 30% [75]. La taille optimale du cluster correspondait au coefficient de Gini le plus élevé [76].

Une analyse de sensibilité a été conduite en excluant la commune de Marseille, qui représente 43% de la population du département, ce qui pouvait masquer la présence de clusters dans d'autres zones.

Pour l'ensemble des tests statistiques, le seuil de significativité statistique était fixé à 5%.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SaTScan V9.4.4. [77] et les représentations cartographiques des clusters identifiés avec le logiciel ArcGIS 10.1 [57].

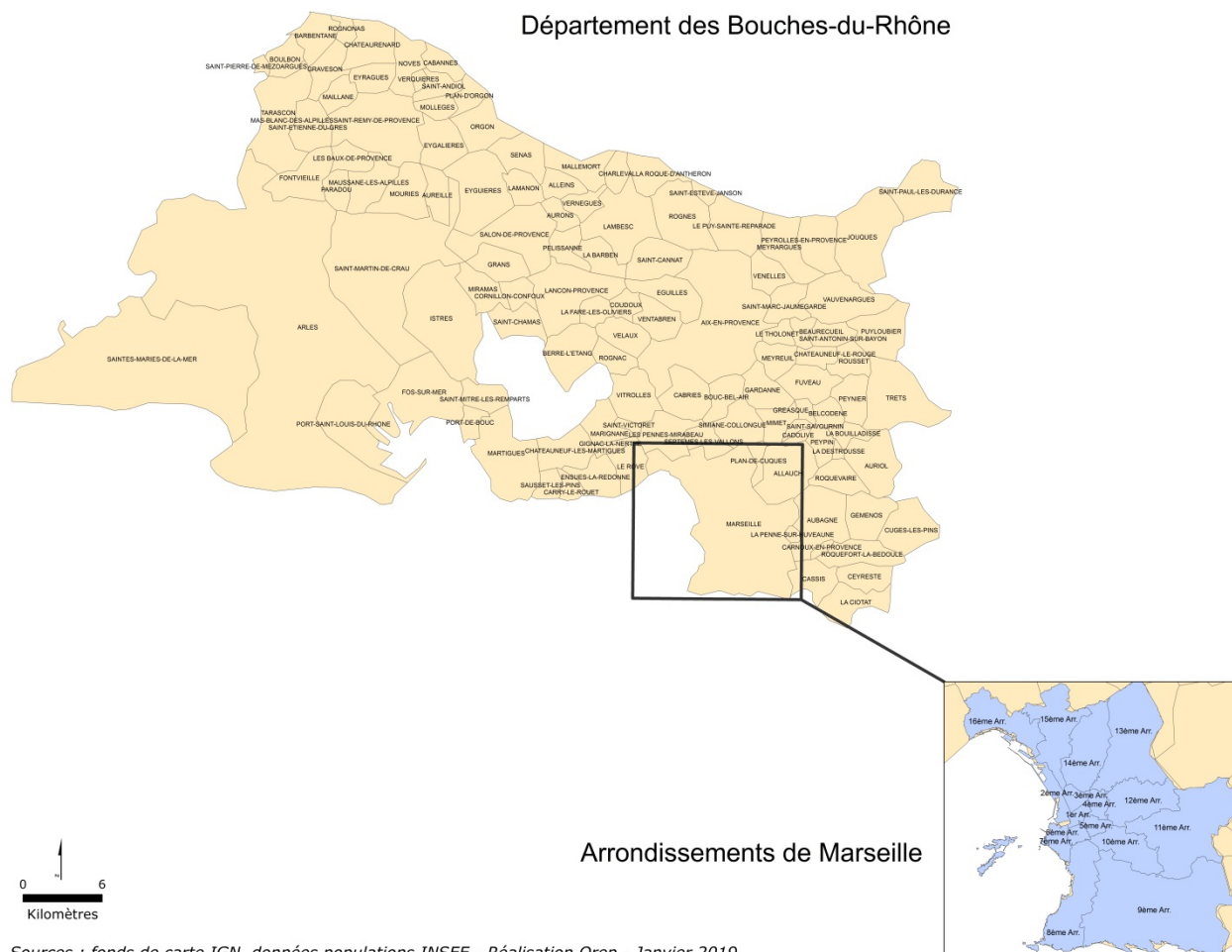
5. DESCRIPTION DE LA ZONE D'ÉTUDE

5.1 Population et territoire.

Le département des Bouches-du-Rhône, situé dans la région Paca, est limitrophe du département du Gard, du Vaucluse et du Var. Il est délimité par le Rhône à l'ouest, la Durance au nord et la mer Méditerranée au sud. Ce territoire, d'une surface de 5 087 km², est largement occupé par des espaces naturels mais est aussi fortement urbanisé et accueille la plus grande métropole française. Ce département comprend 119 communes dont la commune de Marseille, elle-même scindée en 16 arrondissements, soit 134 unités spatiales distinctes pour notre étude (figure 1).

| FIGURE 1 |

Communes du département des Bouches-du-Rhône, 2013-2016

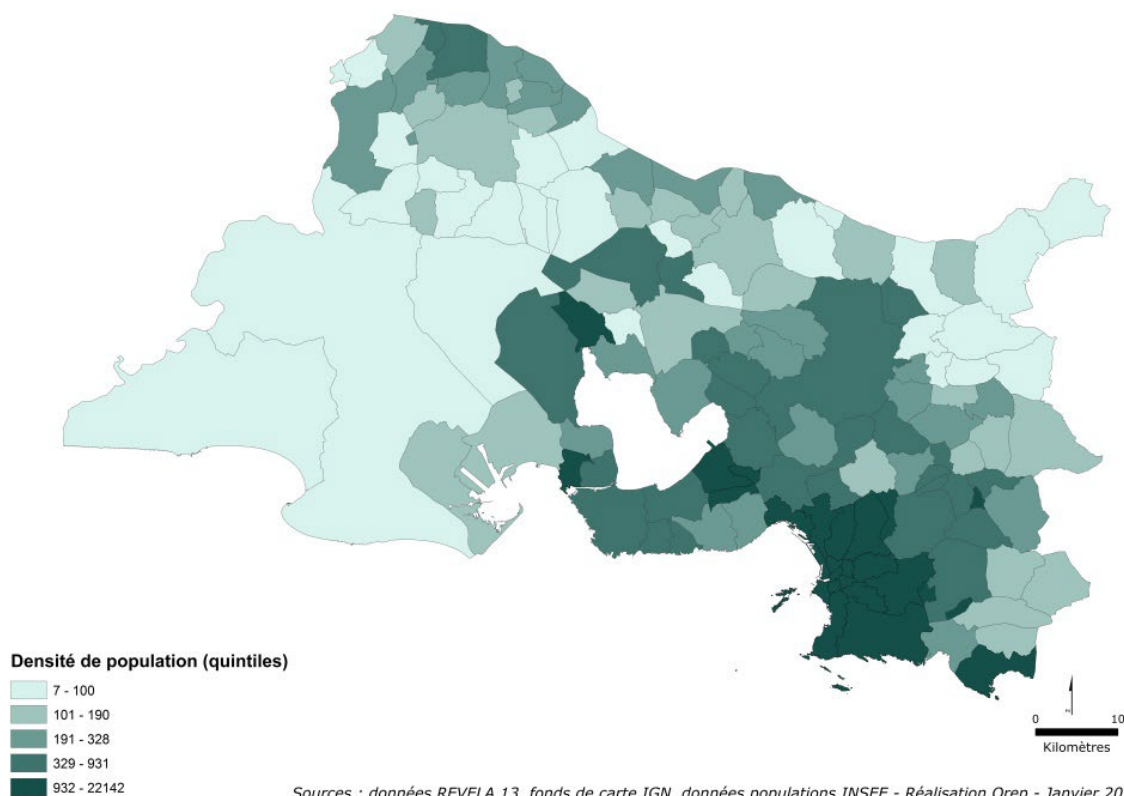


Le département des Bouches-du-Rhône est le plus densément peuplé de la région avec une population de 2 019 717 habitants au recensement de 2016, soit une densité moyenne de 397 habitants / km². La population est inégalement répartie, les communes de Marseille et Aix-en-Provence regroupant plus de la moitié des habitants du département. C'est à Marseille qu'on observe la densité de population la plus élevée, notamment dans les 1^{er}, 5^e et 6^e arrondissements avec plus de 20 000 habitants / km² alors que la commune des Saintes-Maries-de-la-Mer, à la pointe ouest du département, compte 7 habitants / km² (figure 2).

La population du département des Bouches-du-Rhône est un peu plus jeune que la population régionale. En 2015, un peu plus d'un tiers de la population (36%) avait moins de 30 ans (33% pour la région) et moins de 9,5% avait 75 ans et plus (10,8% pour la région). Les familles avec enfants de moins de 25 ans représentaient un tiers des ménages (31% pour la région) [78].

| FIGURE 2 |

Répartition (quintiles) de la densité de population selon la commune ou l'arrondissement de résidence, Bouches-du-Rhône, 2015



5.2 Défavor social

En 2015, le taux de chômage des habitants des Bouches-du-Rhône âgés de 15 à 64 ans était de 10,9%, égal à celui de la région Paca. Ce taux atteignait 32% chez les 15 à 24 ans comme celui de la région [78].

Le département des Bouches-du-Rhône est cependant marqué par les inégalités sociales et la pauvreté [78]. En 2015, si le revenu fiscal annuel médian du département était proche de celui de la région (20 287 *versus* 20 265 euros), les situations de pauvreté étaient plus fréquentes dans ce département avec 19,7% de ménages disposant de bas revenus contre 17,6% en région. De même, le taux de pauvreté était de 18,6% en 2015 sur le département contre 17,4% pour la région. Cet écart était encore plus important chez les moins de 30 ans, 27,1% contre 25,2%. D'autres indicateurs reflétaient la situation de précarité d'un grand nombre d'habitants du département. Ainsi, le rapport des revenus entre les 10% des ménages des plus pauvres et des 10% les plus aisés étaient de 8,2 contre 6,8 pour la région Paca. Le taux de familles monoparentales (19,2%) était aussi plus élevé que dans la région (17,4%). Un habitant sur six résidait dans un quartier prioritaire, la moitié de ces quartiers étant localisés à Marseille, principalement au nord de la ville.

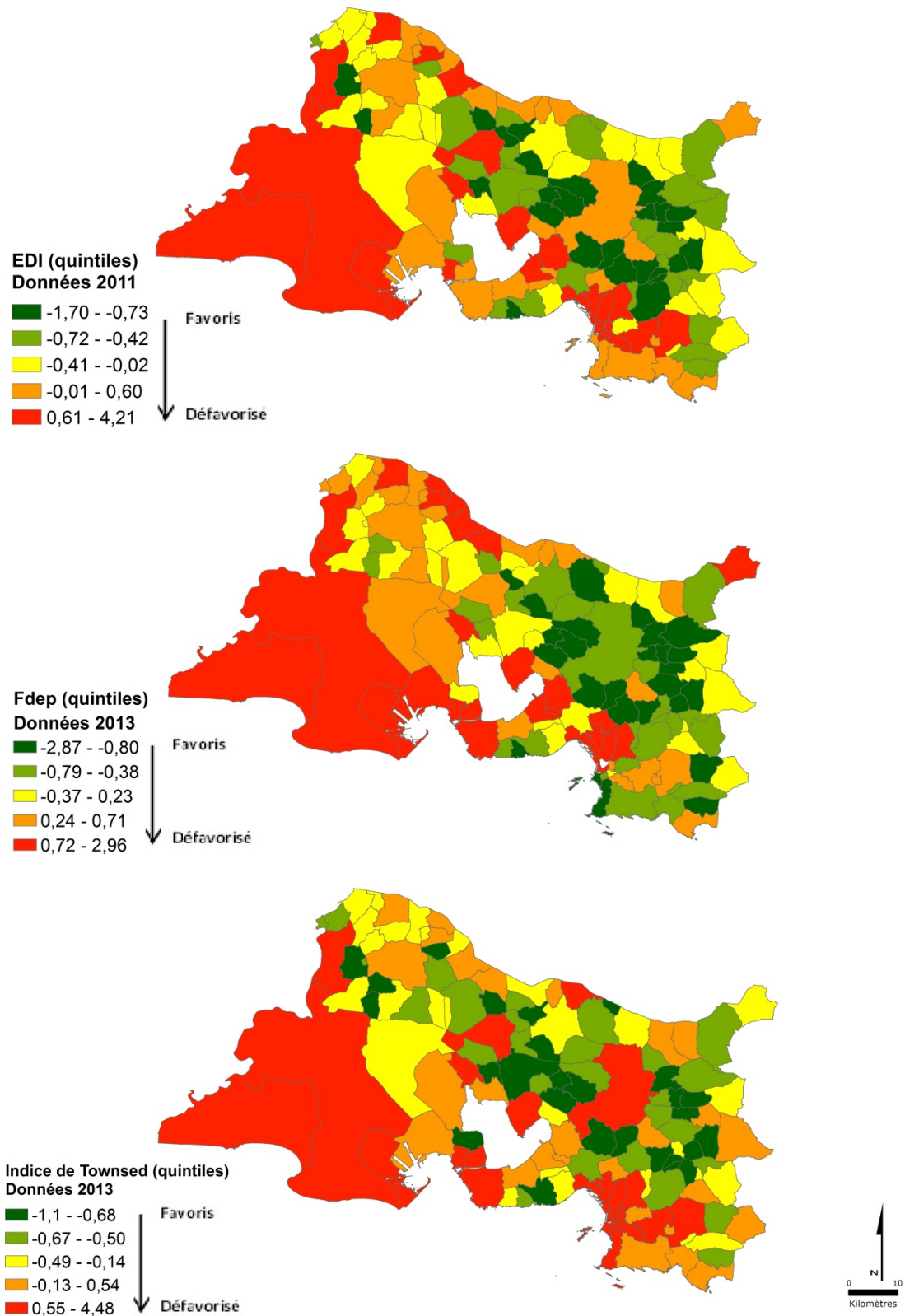
En 2015, le département des Bouches-du-Rhône comptait plus de 400 000 allocataires de prestations sociales, soit un taux de couverture de 50,6% de la population (47,3% en région Paca). Parmi les allocataires, 29% avaient des revenus qui dépendaient au moins pour moitié des allocations, chiffre le plus élevé de la région. Le département comptait également un fort pourcentage de bénéficiaires de la CMUC, 21% contre 10% en moyenne en région Paca.

Les inégalités socio-économiques ont été appréhendées au travers d'indices de défaveur sociale. La répartition des IDS testés était hétérogène au niveau du département des Bouches-du-Rhône. Les communes en vert avec un indice faible étaient favorisées et celles en rouge avec un indice élevé étaient défavorisées (figure 3).

La répartition géographique des trois IDS retenus était globalement similaire à l'échelle du département. Des tests de corrélation réalisés entre les indices de défaveur sociale montraient que l'EDI était fortement corrélé à l'indice de Townsend (0,89) et au Fdep (0,86) et que le Fdep et l'indice de Townsend étaient moins fortement corrélés (0,70). Cette moindre corrélation était notamment illustrée par une différence de classement du territoire d'Aix-en-Provence, classé dans le second quintile le plus aisé avec le Fdep alors qu'il était classé dans le dernier quintile avec l'indice de Townsend.

| FIGURE 3 |

Répartition (quintiles) de la défaveur sociale selon la commune de résidence, pour chaque IDS étudié, Bouches-du-Rhône



5.3 Accès aux spécialistes

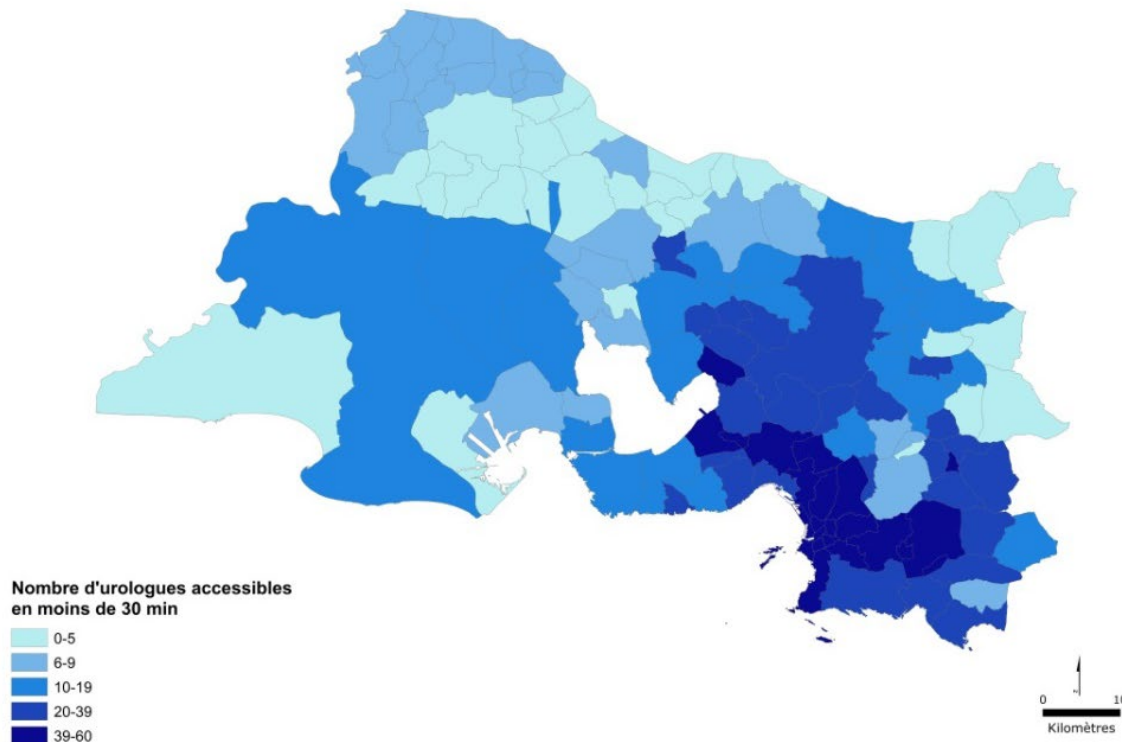
En 2015, le département des Bouches-du-Rhône était bien doté en médecins spécialistes libéraux avec une densité de 139,2 médecins pour 100 000 habitants et un temps moyen d'accès aux principaux spécialistes (ophtalmologues, gynécologue, psychiatre ou pédiatre) de l'ordre d'une dizaine de minutes [78]. Cependant, cette densité n'était pas homogène sur l'ensemble du département, variant de zéro pour le territoire des Saintes-Maries-de-la-Mer à 245 sur le territoire d'Aix-en-Provence. La commune des Saintes-Maries-de-la-Mer était ainsi éloignée de près de 40 minutes de n'importe quelle spécialité de médecine libérale.

En l'absence de données disponibles sur le recours à un urologue, l'accès à ce spécialiste était évalué au travers de la construction d'un indicateur correspondant pour chaque commune au nombre d'urologues accessibles en moins de 30 minutes. La distribution de cet indicateur sur le département montrait que le nombre moyen d'urologues accessibles en moins de 30 min était de 19 urologues avec une large étendue de 0 à 60 (figure 4).

Comme pour beaucoup de spécialistes, les urologues étaient concentrés dans l'agglomération d'Aix-Marseille avec plus de 40 urologues accessibles en moins de 30 minutes sur Marseille. Ce nombre était beaucoup plus restreint pour certaines communes périphériques proches du département des Alpes-de-Haute-Provence et était nul pour la commune des Saintes-Maries-de-la-Mer ou certaines communes des Alpilles, au nord du département.

| FIGURE 4 |

Répartition (quintiles) du nombre d'urologues accessibles en moins de 30 minutes selon la commune de résidence, Bouches-du-Rhône, 2013-2016



Sources : données REVELA 13, fonds de carte IGN, données populations INSEE - Réalisation Orep - Janvier 2019

6. RÉSULTATS CANCERS UROTHÉLIAUX

6.1 Description des cas

Pour la période 2013-2016, 2 406 nouveaux cas de tumeurs malignes urothéliales, chez des adultes résidant dans le département des Bouches-du-Rhône au moment du diagnostic, ont été inclus dans la base de données de l'observatoire REVELA13. Le nombre moyen annuel de nouveaux cas de cancers urothéliaux était d'environ 600 cas dont 480 chez les hommes et 120 chez les femmes. Parmi ces cas, 2 130 (89%) étaient des cancers de la vessie, 122 (5 %) des cancers du bassin, 124 (5%) des cancers de l'uretère et 30 (1%) des tumeurs malignes localisées sur un autre organe ou non précisé. La plupart des cas (75%) étaient diagnostiqués dans une structure privée, 20% dans une structure publique et 5% dans le CLCC de la région Paca.

6.1.1 Caractéristiques sociodémographiques

Le sexe ratio (H/F) était de 4,4 pour les cancers de vessie, de 2,6 pour les tumeurs de l'uretère, 1,8 pour les tumeurs du bassin et de 1,5 pour les autres localisations. L'âge médian des patients était significativement différent chez les hommes et chez les femmes uniquement pour les cancers de vessie (tableau 1).

| TABLEAU 1 |

Caractéristiques sociodémographiques des cas de cancers urothéliaux selon la localisation tumorale et le sexe, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Localisation tumorale		Hommes	Femmes	Seuil de significativité*
Cancer de la vessie	Effectifs	1 735	395	p < 0,01
	Moyenne (ans)	73,7	75,1	
	Médiane (ans)	75	79	
	Étendue (ans)	20 - 99	40 - 101	
Cancer du bassin	Effectifs	78	44	p=0,07
	Moyenne (ans)	71,1	74,5	
	Médiane (ans)	72	78	
	Étendue (ans)	45 - 89	47 - 91	
Cancer de l'uretère	Effectifs	90	34	p=0,41
	Moyenne (ans)	71,3	73,0	
	Médiane (ans)	73	74	
	Étendue (ans)	42 - 88	47 - 86	
Cancer des organes urinaires, autres et non précisés	Effectifs	18	12	p=0,44
	Moyenne (ans)	68,0	72,1	
	Médiane (ans)	67	75	
	Étendue (ans)	40 - 91	51 - 84	

La répartition par âge était significativement différente en fonction du sexe ($p < 0,001$). La classe d'âge des 65 à 84 ans représentait 65% des hommes et 56% des femmes (annexe 3).

La moitié des cas incidents recensés résidait à Marseille, 15% résidaient dans le secteur d'Aix-en-Provence, 12% dans le secteur d'Aubagne-La Ciotat, 8% dans le secteur de Martigues, 7% dans le secteur d'Arles et 6% dans le secteur de Salon de Provence.

6.1.2 Caractéristiques histologiques

La répartition des cancers urothéliaux par stade anatomopathologique était significativement différente chez les hommes et chez les femmes ($p < 0,001$) avec une proportion plus élevée de tumeurs envahissant le muscle ($> pT1$) chez les femmes (49%) que chez les hommes (40%). Cette différence s'observait quelle que soit la classe d'âge considérée (tableau 2). On notait également une proportion plus importante de diagnostic suite à la découverte d'une métastase prévalente chez les femmes (2,5%) que chez les hommes (1,2%) ($p < 0,05$). En revanche, la sévérité de la maladie, évaluée par le grade de la tumeur, était similaire dans les deux sexes.

| TABLEAU 2 |

Distribution du stade et du grade tumoral et des métastases prévalentes des tumeurs urothéliales, par sexe, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

		Homme	Femme	Seuil de significativité
Stade tumoral	TVNIM (pT1)	1 116 (59%)	233 (50%)	$p < 0,001$
	TVIM ($> pT1$)	776 (41%)	237 (50%)	
	Métastase prévalente	24 (1%)	12 (3%)	$p < 0,05$
Grade tumoral	Faible grade	44 (3%)	18 (4%)	$p=0,17$
	Bas grade	342 (18%)	81 (17%)	
	Haut grade	1 449 (75%)	352 (72%)	
	Non gradé	85 (4%)	34 (7%)	

NB : 8 cas sans stade et 120 cas non gradés

6.2 Incidence départementale estimée du cancer de la vessie

L'incidence départementale du cancer de la vessie standardisée monde était estimée à 19,3 cas pour 100 000 personnes-années chez les hommes et à 3,3 cas pour 100 000 personnes-années chez les femmes soit des taux d'incidence significativement supérieurs à ceux estimés au niveau national sur la même période (tableau 3).

| TABLEAU 3 |

Taux d'incidence bruts et standardisés monde (TSM) pour cancer de la vessie pour 100 000 personnes-années, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

	Bouches-du-Rhône 2013-2016			France 2013-2016	
	Nombre de cas	Taux brut	TSM [IC 95%]	Taux brut	TSM [IC 95%]
Hommes	1 735	45,1	19,3 [18,3 – 20,3]	32,1	14,4 [14,2 – 14,6]
Femmes	395	9,4	3,3 [2,9 – 3,7]	7,0	2,3 [2,2 – 2,4]

6.3 Répartition spatiale des risques

6.3.1 Résultats chez les hommes

Quatorze communes rurales ne comptaient aucun cas de cancer de la vessie sur la période 2013-2016, ces communes représentaient 1,9% de la population totale masculine du département. Les SIR non lissés variaient de 0 à 4,17 avec une médiane de 1,13. Quinze communes présentaient des SIR supérieurs à 2. Il s'agissait soit de petites communes rurales dont le nombre de cas attendus était inférieur à 1, comme les communes de Cornillon-Confoux ou Saint-Estève-Janson, soit de communes plus importantes comme les communes de La Penne-sur-Huveaune, Roquefort-la-Bédoule, Cassis, La Ciotat, ou encore Plan-de-Cuques, dont les SIR non lissés variaient de 2,00 à 2,70. Trois arrondissements de Marseille, les 2^e, 3^e et 16^e arrondissements, avaient également des SIR supérieurs à 2.

Sans tenir compte de la structure spatiale des données, les SIR non lissés étaient associés positivement à l'accès à un urologue (RR=1,16 ; IC95% [1,13 – 1,21]), l'incidence du cancer de la vessie chez les hommes augmentait quand le nombre d'urologue accessible en moins de 30 minutes augmentait. En revanche, les SIR n'étaient pas associés à la défaveur sociale (Fdep) ni à la densité de population.

Les SIR de cancers de la vessie présentaient une hétérogénéité spatiale liée à une surdispersion détectée par le test de Potthoff-Whittinghill ($p < 10^{-4}$). Si le test de Moran ne détectait pas de corrélation spatiale globale ($p=0,09$), le test de Tango détectait l'existence de clusters à l'intérieur de la zone d'étude ($p < 0,01$).

Cartographie des risques lissés

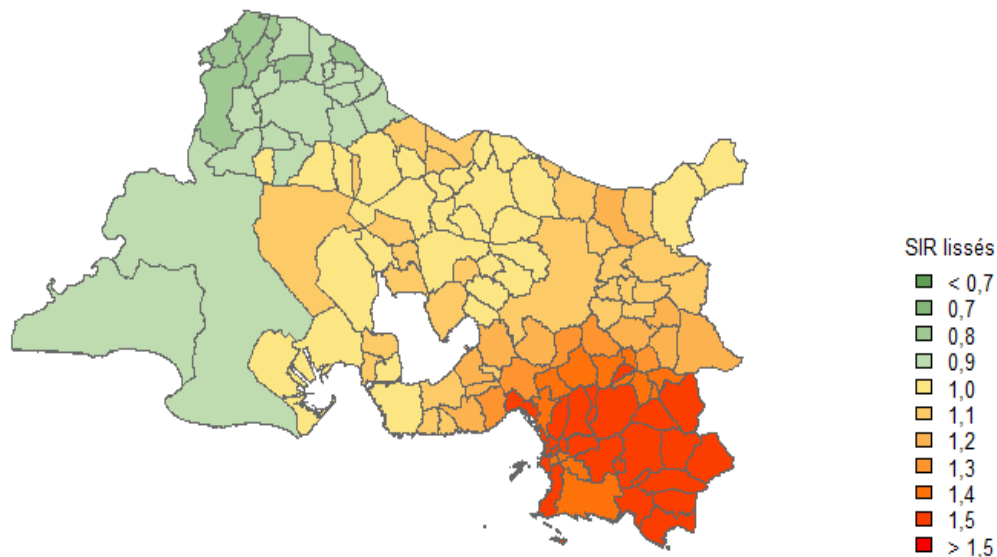
Le modèle de lissage spatial BYM non ajusté était celui qui permettait de mieux prendre en compte la structure spatiale des SIR (résultats des modèles présentés en annexe 4). Les variations spatiales d'accès à un urologue étaient contrôlées par la prise en compte de l'hétérogénéité et de l'autocorrélation spatiale. Un indice de Moran non significatif ($p=0,32$) validait l'absence d'autocorrélation dans les résidus du modèle.

Les SIR lissés variaient de 0,9 à 2,1. Ils étaient supérieurs à 1 sur une grande partie sud-est du département (figure 5). Une surincidence significative par rapport au niveau national était observée pour les communes situées dans cette partie. Elle incluait l'ensemble des arrondissements de Marseille et 24 communes situées à l'est de Marseille, jusqu'à la frontière avec le département du Var, avec au sud les communes de Cassis et La Ciotat, et au nord les communes de Les Pennes-Mirabeau, Bouc-Bel-Air, Gardanne, Gréasque, Peypin et Auriol. Aucune commune ne présentait de sous-incidence sur le département.

| FIGURE 5 |

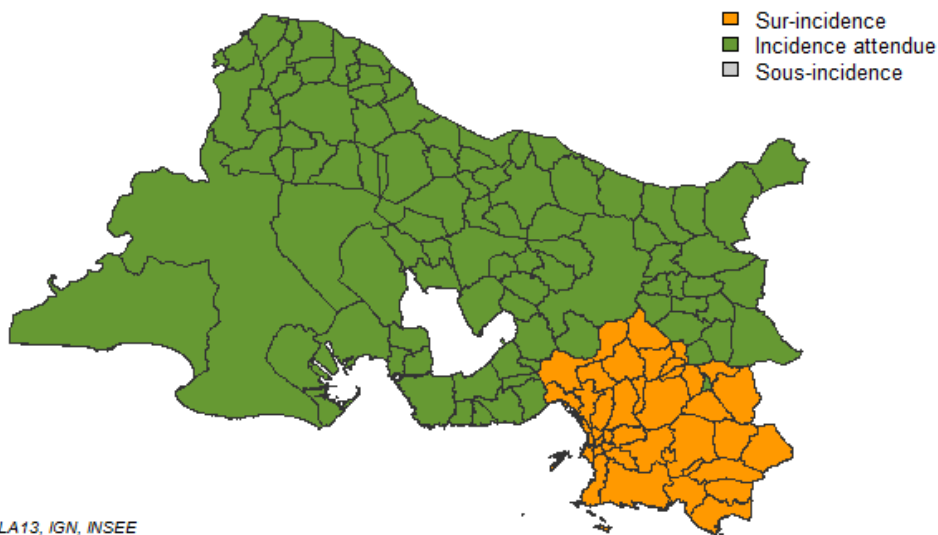
Cartographie des SIR lissés de cancer de la vessie chez les hommes selon la commune de résidence (A) et représentation des communes en surincidence (B), Bouches-du-Rhône, 2013-2016

A



Données REVELA13, IGN, INSEE
Observatoire REVELA13

B



Données REVELA13, IGN, INSEE
Observatoire REVELA13

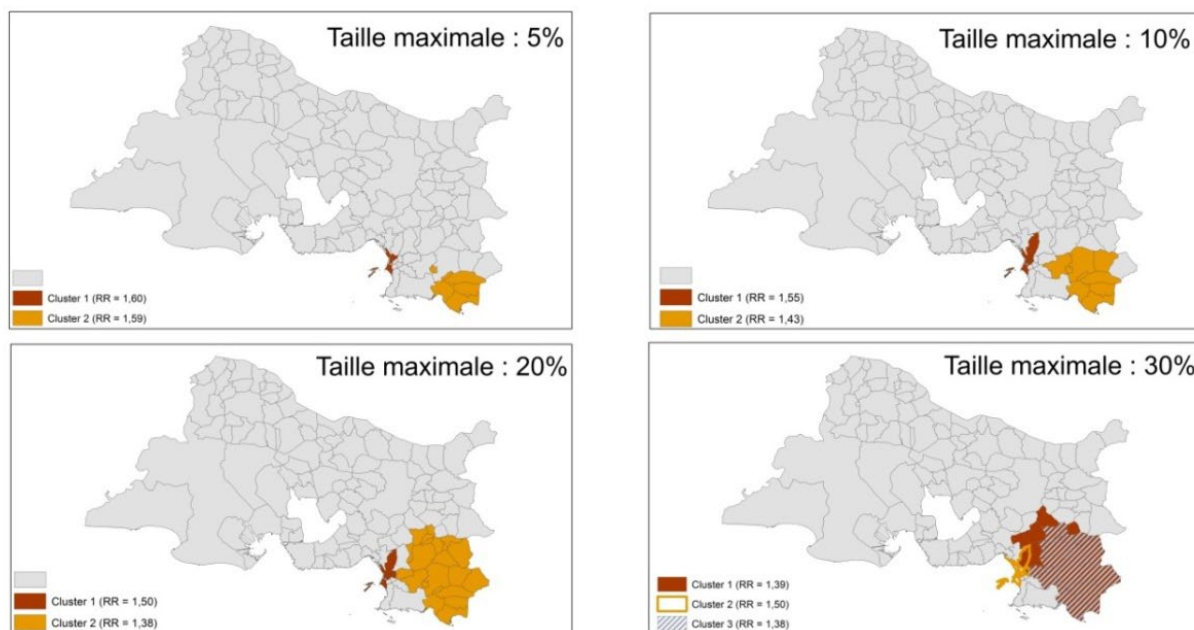
Des analyses de sensibilité aux autres IDS ont également été menées. Le remplacement du Fdep par l'EDI ou par l'indice de Townsend n'avait pas d'influence sur le choix du modèle et la répartition géographique des SIR lissés était identique à celle observée avec le Fdep (annexe 5).

Identification de clusters

La figure 6 présente les résultats des clusters significatifs identifiés par SaTScan pour une taille maximale de cluster variant de 5 à 30%.

| FIGURE 6 |

Représentation des clusters significatifs de cancers de vessie chez les hommes selon la taille maximale des clusters (de 5 à 30%), Bouches-du-Rhône, 2013-2016



Avec une taille de fenêtre de 5%, deux clusters étaient déjà identifiés, le premier concernait les 2^e, 3^e et 7^e arrondissements de Marseille avec un RR moyen de 1,6 et l'autre regroupait les communes de La Ciotat, Cassis, Roquefort-la-Bédoule, Carnoux-en-Provence, Ceyreste et la Penne-sur-Huveaune avec un RR de 1,53. Plus la taille maximale du cluster augmentait et plus ces deux clusters initiaux avaient tendance à fusionner.

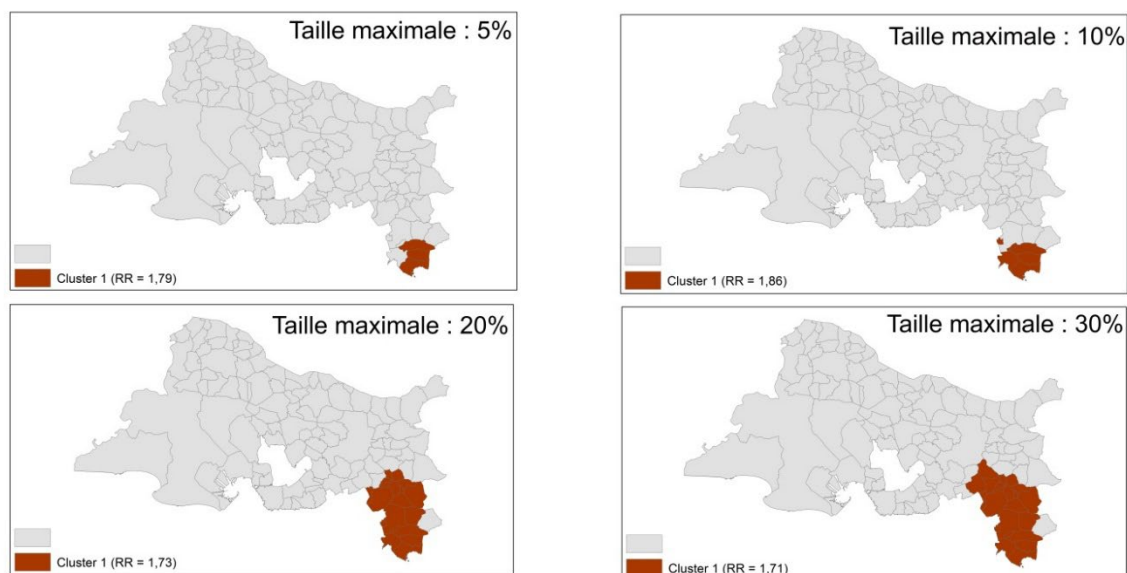
Le coefficient de Gini le plus élevé était retrouvé pour une taille maximale de cluster de 20% (annexe 6). Deux clusters significatifs étaient alors retrouvés. Le cluster principal regroupait 6 arrondissements de Marseille avec un RR de 1,50 et le second regroupait les communes situées au sud-est de Marseille, les communes frontalières avec le département du Var, limitées au nord par les communes d'Auriol, La Bouilladisse, Gréasque, Mimet et Plan-de-Cuques avec un RR moyen de 1,38.

La commune de Marseille représentant 43% de la population totale du département et 47% des cas incidents de cancer de vessie recensés sur le département entre 2013 et 2016, une recherche de clusters a été réalisée sur le territoire après exclusion de la commune de Marseille pour contrôler le poids de la ville par rapport au reste du département (figure 7).

L'exclusion de la ville de Marseille ne faisait pas apparaître de clusters dans une autre partie du territoire et le cluster avec le coefficient de Gini le plus élevé était toujours situé sur la partie sud-est du département des Bouches-du-Rhône (annexe 6).

| FIGURE 7 |

Représentation des clusters significatifs de cancers de vessie chez les hommes selon la taille maximale des clusters (de 5 à 30%) sur les communes hors Marseille, Bouches-du-Rhône, 2013-2016



Des analyses simulées avec les profils des 4 cas de cancers de vessie diagnostiqués chez des hommes par l'urologue non-participant de Martigues montraient que l'ajout de ces cas engendrait une légère augmentation des valeurs des SIR lissés des trois communes concernées mais aucune de ces communes ne présentait une surincidence pour ce cancer. De même, les résultats de la statistique de scan spatial n'étaient pas modifiés. En l'absence de données sur ses patients, ces simulations n'ont pas pu être conduites en ajoutant les profils des cas de l'urologue non-participant de Marseille.

6.3.2 Résultats chez les femmes

Cinquante-neuf communes, représentant 24,4% de la population féminine du département, ne comptaient aucun cas de cancer de vessie pour la période 2013-2016. Les SIR non lissés chez les femmes présentaient des valeurs extrêmes très fortes, ils variaient de 0 à 11,42 avec une médiane égale à 0,91. Les dix-neuf communes qui présentaient des SIR supérieurs à 2 étaient soit des petites communes rurales comme Vernègues, Verquières, Velaux ou Coudoux, dont le nombre de cas attendus était inférieur à 1, témoignant d'un phénomène de surdispersion, soit des communes plus peuplées ayant peut-être un réel excès de cas comme Velaux et La Penne-sur-Huveaune, qui présentaient des SIR respectivement égaux à 4,20 et 3,26. Enfin, trois arrondissements de Marseille, différents de ceux observés chez les hommes, les 1^{er}, 7^e et 10^e arrondissements présentaient également des SIR supérieurs à 2.

Sans tenir compte de la structure spatiale des données, les SIR étaient associés positivement à l'accès à un urologue (RR=1,21 ; IC95% [1,13 – 1,30]). L'incidence du cancer de la vessie augmentait quand le nombre d'urologue accessible en moins de 30 minutes augmentait.

Les SIR de cancers de la vessie chez les femmes présentaient une hétérogénéité spatiale liée à une surdispersion détectée par le test de Potthoff-Whittinghill ($p < 10^{-4}$). Si le test de Moran ne détectait pas de corrélation spatiale globale ($p=0,77$), le test de Tango détectait l'existence de clusters à l'intérieur de la zone d'étude ($p < 0,05$).

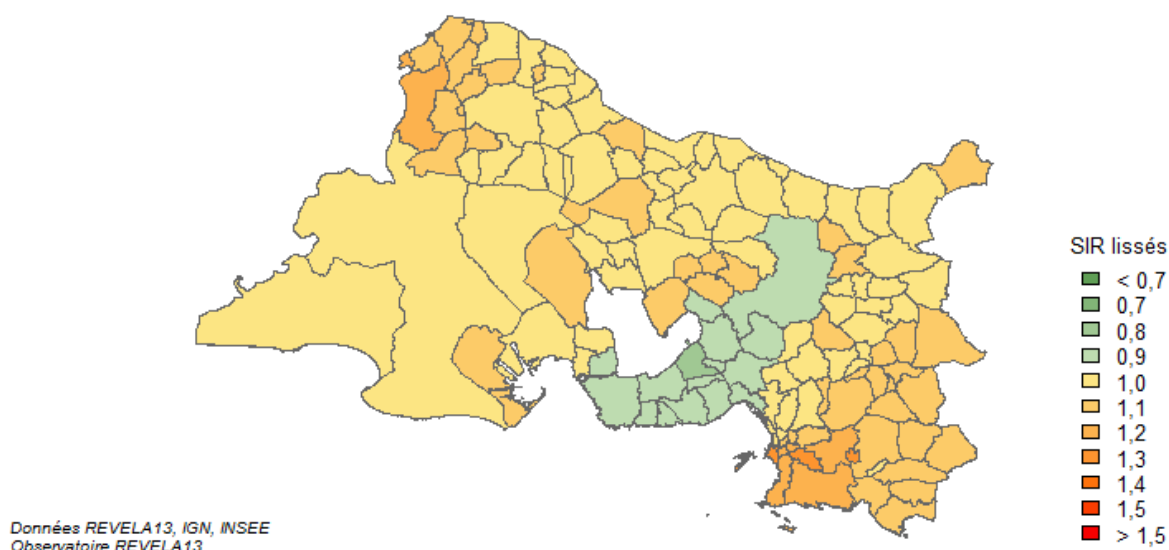
Cartographie des risques lissés

Le modèle spatial BYM ajusté sur l'accès aux urologues était retenu pour calculer les SIR lissés (les résultats des modèles sont présentés en annexe 4). L'accès aux urologues était positivement associé à la distribution des SIR lissés (RR=1,23 ; IC95% [1,07 – 1,42]) et les variations spatiales de la densité et de l'IDS, associées à la distribution des SIR non lissés, étaient contrôlées par ce modèle.

Un indice de Moran non significatif ($p=0,67$) validait l'absence d'autocorrélation dans les résidus du modèle. Les SIR lissés variaient de 0,89 à 1,35. Les SIR les plus élevés étaient observés dans les 7^e et 10^e arrondissements de Marseille et sur la commune de La Penne-sur-Huveaune (figure 8). Aucune commune ne présentait de surincidence significative par rapport à l'incidence nationale.

| FIGURE 8 |

Cartographie des SIR lissés de cancer de la vessie chez les femmes ajustés sur l'accès aux urologues, selon la commune de résidence, Bouches-du-Rhône, 2013-2016



Des analyses de sensibilité aux autres IDS ont également été menées. Le remplacement du Fdep par l'EDI ou l'indice de Townsend n'avait pas d'influence sur le choix du modèle ni sur la répartition géographique des SIR lissés (annexe 5).

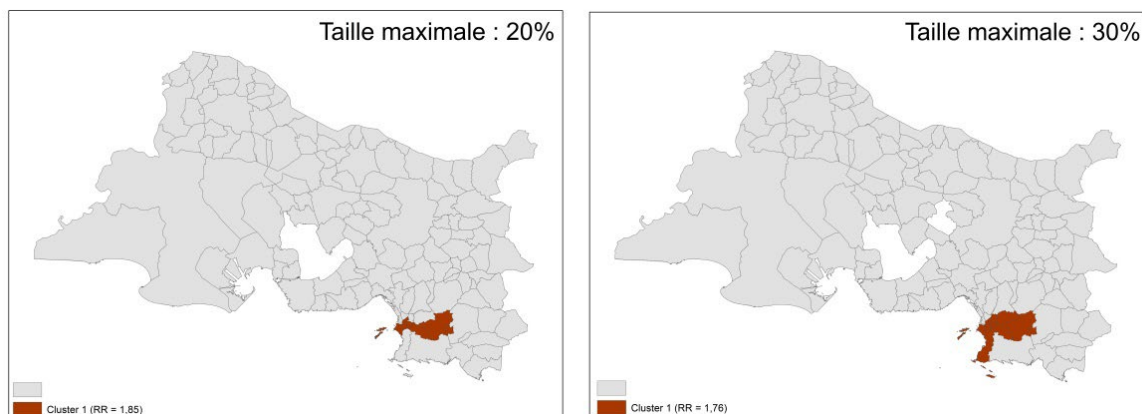
Identification de clusters

La figure 9 présente les résultats des clusters significatifs identifiés par SaTScan pour une taille maximale de cluster variant de 5 à 30%.

Un seul cluster significatif était identifié par la méthode de scan spatial lorsque la taille maximale du cluster variait de 5 à 30%. Le cluster avec le coefficient de Gini le plus élevé était retrouvé pour une taille maximale de cluster de 30% et incluait 9 arrondissements de Marseille et la commune de La Penne-sur-Huveaune (annexe 6).

| FIGURE 9 |

Représentation des clusters significatifs de cancers de vessie chez les femmes selon la taille maximale des clusters (de 20 à 30%), Bouches-du-Rhône, 2013-2016

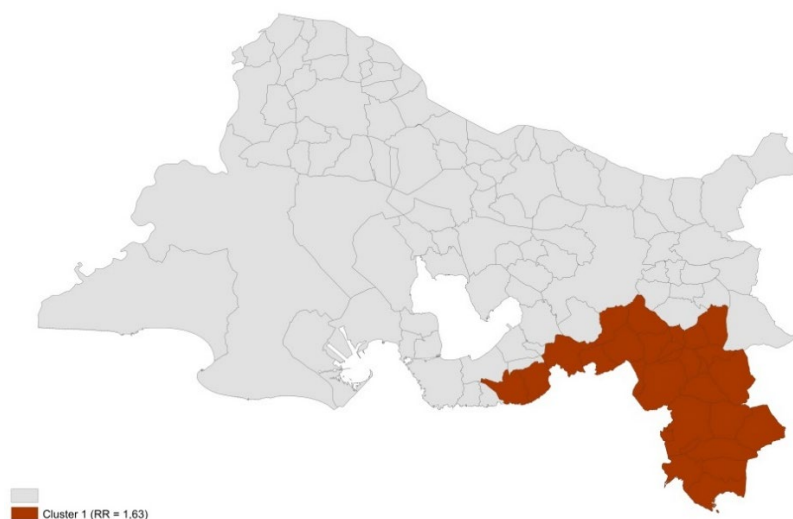


La recherche de clusters a été réalisée sur le territoire après exclusion de la commune de Marseille pour contrôler le poids de la ville par rapport au reste du département (figure 10). Avec cette exclusion, le cluster avec le coefficient de Gini le plus élevé était retrouvé pour une taille maximale de cluster de 30% et incluait 29 communes dont toutes les communes limitrophes de Marseille, ceinturé à l'ouest par les communes d'Ensuès-la-Redonne et Le Rove, à l'est par les communes limitrophes avec le Var et au nord par les communes de Bouc-Bel-Air, Gardanne et Peynier.

Comme chez les hommes, les analyses réalisées avec les profils des 3 cas diagnostiqués par l'urologue non-participant de Martigues entraînaient une légère augmentation des valeurs des SIR lissés des communes concernées sans que ces dernières ne présentent de surincidence. Les résultats de la statistique de scan spatial n'étaient pas modifiés.

| FIGURE 10 |

Représentation des clusters significatifs de cancers de vessie chez les femmes sur les communes hors Marseille avec une taille maximale de 30%, Bouches-du-Rhône, 2013-2016



7. RÉSULTATS CANCERS DU REIN

7.1 Description des cas

Pour la période 2013-2016, l'observatoire REVELA13 a comptabilisé 1 269 cas incidents de cancers du parenchyme rénal chez des adultes résidant dans le département des Bouches-du-Rhône au moment du diagnostic, soit un nombre annuel moyen de 318 cas dont 219 chez les hommes et 99 chez les femmes. Parmi les tumeurs notifiées, 97,7% étaient des tumeurs malignes du parenchyme rénal avec un diagnostic histologique et 2,3% n'avaient pas été confirmées par histologie (diagnostic par imagerie).

Un peu plus de la moitié des cas (55%) a été diagnostiquée dans une structure privée, 35% dans une structure publique et 10% au CLCC. Les cas étaient principalement diagnostiqués à Marseille (60%) et à Aix-en-Provence (16%).

7.1.1 Caractéristiques sociodémographiques

Le sexe ratio (H/F) des cancers du parenchyme rénal était de 2,3. L'âge moyen et médian au diagnostic des tumeurs confirmées par histologie était identique chez les hommes et chez les femmes (tableau 4). Les patients dont la tumeur n'avait pas été confirmée par histologie étaient en général plus âgés avec des pathologies associées ne permettant pas de réaliser une biopsie ou une intervention.

La répartition des cas confirmés de cancer du parenchyme rénal par catégorie d'âge était significativement différente en fonction du sexe ($p < 0,05$). La classe d'âge des 55 à 74 ans représentait 56% des hommes et 48% des femmes (annexe 3).

Un peu moins de la moitié des cas résidait à Marseille au moment de leur diagnostic (43%), 17% résidaient dans les secteurs d'Aix-en-Provence, 10% dans le secteur d'Aubagne-La Ciotat, 11% dans le secteur de Martigues, 7% dans le secteur d'Arles et 9% dans le secteur de Salon de Provence.

| TABLEAU 4 |

Caractéristiques sociodémographiques des cas de cancers du parenchyme rénal selon l'origine du diagnostic et le sexe, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Localisation tumorale		Hommes	Femmes	Seuil de significativité
Tumeurs confirmées par histologie	Effectifs	863	377	p=0,27
	Moyenne (ans)	64,6 ans	65,2 ans	
	Médiane (ans)	65 ans	67 ans	
	Étendue (ans)	26 – 94 ans	21 – 91 ans	
Tumeurs diagnostiquées par imagerie	Effectifs	12	17	p=0,56
	Moyenne (ans)	73,2 ans	76,7 ans	
	Médiane (ans)	76 ans	81 ans	
	Étendue (ans)	42 – 91 ans	48 – 90 ans	

7.1.2 Caractéristiques histologiques

Parmi les 1 086 cas confirmés par histologie et pour lesquels un stade anatomopathologique était renseigné, 64% étaient de stade pT1. La répartition par stade des cancers du parenchyme rénal était similaire chez les hommes et chez les femmes (tableau 5).

Parmi les 1 095 cas pour lesquels un grade tumoral était renseigné, la plupart était de bas grade (grade 1 ou 2 de Führman). La répartition par grades tumoraux était similaire chez les hommes et les femmes (tableau 5).

| TABLEAU 5 |

Répartition des stades et grades tumoral et des métastases prévalentes des cancers du parenchyme rénal, par sexe, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

		Homme	Femme	Seuil de significativité
Stade tumoral	pT1	481 (66%)	209 (66%)	p=0,79
	pT2	71 (10%)	34 (11%)	
	pT3-pT4	175 (24%)	71 (23%)	
	Métastase prévalente	30 (3%)	15 (4%)	p=0,65
Grade tumoral	Bas	501 (65%)	219 (67%)	p=0,46
	Haut	269 (35%)	106 (33%)	

NB : 154 cas sans stade et 25 cas non gradés

Les trois-quarts des cancers du parenchyme rénal étaient des tumeurs à cellules claires. La répartition des cas par type histologique des tumeurs était différente chez les hommes et chez les femmes (tableau 6). Les tumeurs de type tubulo-papillaires étaient un peu plus fréquentes chez les hommes alors que les tumeurs chromophobes étaient plus fréquentes chez les femmes.

| TABLEAU 6 |

Répartitions des cas de cancers du parenchyme rénal selon le type histologique et le sexe, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Histologie de la tumeur	Hommes	Femmes	Seuil de significativité
Cellules claires	629 (74%)	278 (75%)	p < 0,05
Tubulo-papillaires	155 (18%)	50 (13%)	
Chromophobes	46 (5,5%)	36 (10%)	
Sarcomatoïdes	4 (0,5%)	1 (< 0,5%)	
Autre histologie	18 (2%)	7 (2%)	

NB : 16 cas sans histologie notifiée

7.2 Incidence départementale du cancer du rein

L'incidence départementale du cancer du rein (regroupant les cancers du parenchyme rénal et les tumeurs urothéliales du bassinet, de l'uretère et autres) standardisée monde était estimée à 15,2 cas pour 100 000 personnes-années chez les hommes et à 5,7 cas pour 100 000 personnes-années chez les femmes, soit pour les hommes, un taux d'incidence du même ordre de grandeur que celui observé en métropole, et pour les femmes, un taux légèrement inférieur à celui de la France, à la limite de la sous-incidence (tableau 7).

| TABLEAU 7 |

Taux d'incidence bruts et standardisés monde (TSM) pour cancer du rein pour 100 000 personnes-années, adultes de 20 ans et plus, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

	Bouches-du-Rhône 2013-2016			France 2013-2016	
	Nombre de cas	Taux brut	TSM [IC 95%]	Taux brut	TSM [IC 95%]
Hommes	1 049	27,2	15,2 [14,2 – 16,2]	29,3	15,8 [15,6 – 16,0]
Femmes	467	11,1	5,7 [5,1 - 6,3]	13,7	6,4 [6,3 – 6,5]

7.3 Répartition spatiale des risques

7.3.1 Résultats chez les hommes

Dix-huit communes, représentant 5% de la population masculine du département, ne comptaient aucun cas de cancer du rein recensé entre 2013 et 2016. Les SIR non lissés variaient de 0 à 5,09 avec une médiane de 0,85. Les sept communes qui présentaient des SIR supérieurs à 2 étaient, pour cinq d'entre elles, des petites communes rurales, comme Aureille, Saint-Marc-Jaumegarde, Cornillon-Confoux, Saint-Paul-lez-Durance et La Barben. Les deux autres communes étaient Le Tholonet, commune périurbaine avec un SIR égal à 2,04, et La Destrousse, commune plus peuplée avec un SIR égal à 2,59.

Sans tenir compte de la structure spatiale des données, les SIR non lissés n'étaient pas associés à la défaveur sociale, ni à la densité de population, ni à l'accès un à urologue.

La répartition spatiale des cancers du rein était homogène sur le département tant en termes de surdispersion comme l'atteste le test de Potthoff-Whittinghill ($p=0,99$) qu'en termes de structure spatiale avec un indice de Moran ($p=0,48$) et un test de Tango ($p=0,23$) non significatifs.

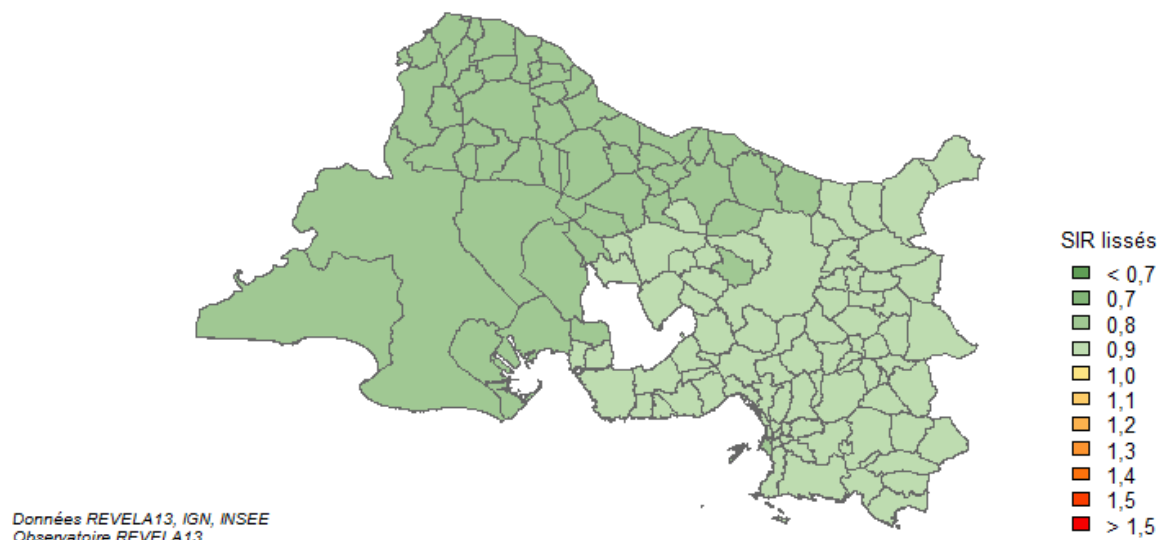
Cartographie des risques lissés

Le modèle de lissage retenu était le modèle spatial BYM ajusté sur la densité de population, même si l'influence de ce facteur n'était pas significative ($RR=1,00$; $IC95\%$ [0,95 – 1,05]) (annexe 7). Les SIR lissés variaient de 0,82 à 0,99 (figure 11). Huit communes présentaient une sous-incidence, notamment les communes à l'ouest du département, comme Arles et Saint-Martin-de-Crau.

Des analyses de sensibilité aux autres IDS ont également été menées. Le remplacement du Fdep par l'EDI ou l'indice de Townsend n'avait pas d'influence sur le choix du modèle ni sur la répartition géographique des SIR lissés (annexe 8).

| FIGURE 11 |

Cartographie des SIR lissés de cancer du rein chez les hommes ajustés sur la densité de population, selon la commune de résidence, Bouches-du-Rhône, 2013-2016



Identification de clusters

La recherche de clusters par la méthode de SaTScan n'a pas permis de détecter de cluster en faisant varier la taille maximale des clusters autorisée de 5 à 30%.

7.3.2 Résultats chez les femmes

Trente-six communes, représentant 9% de la population féminine du département, ne comptaient aucun cas de cancer du rein diagnostiqué chez les femmes entre 2013 et 2016. Comme pour les cancers de vessie, du fait d'un effectif plus faible chez les femmes, les SIR non lissés présentaient des valeurs extrêmes très fortes et variaient de 0 à 10,10 avec une médiane égale à 0,72. Les SIR les plus élevés étaient observés dans les mêmes petites communes rurales que celles identifiées chez les hommes, avec quelques communes supplémentaires comme Vernègues, Verquières, Velaux, Coudoux, Noves, Pelissanne, Saint-Victoret ou encore Ventabren.

Sans tenir compte de la structure spatiale des données, les SIR non lissés n'étaient pas associés à la défaveur sociale, ni à la densité de population, ni à l'accès à l'offre de soins en urologie.

La répartition spatiale des cancers du rein était homogène sur le département tant en termes de surdispersion comme l'atteste le test de Potthoff-Whittinghill ($p=1$) qu'en termes de structure spatiale avec un indice de Moran ($p=0,98$) et un test de Tango ($p=0,26$) non significatifs.

Cartographie des risques lissés

Le modèle de lissage retenu était le modèle non spatial et non ajusté (annexe 8). Les SIR lissés variaient de 0,69 à 0,84 (figure 12). Douze communes présentaient une sous-incidence, les communes d'Aix-en-Provence, de Saint-Martin-de-Crau, de La Ciotat mais aussi les arrondissements ouest de Marseille

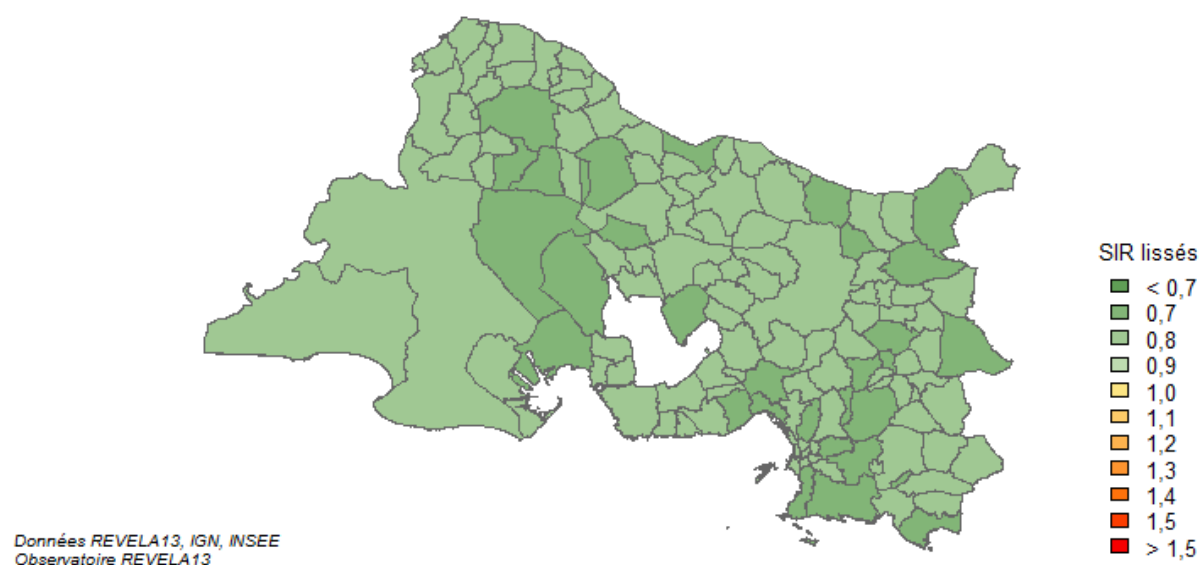
Des analyses de sensibilité aux autres IDS ont également été menées. Le remplacement du Fdep par l'EDI ou l'indice de Townsend n'avait pas d'influence sur le choix du modèle ni sur la répartition géographique des SIR lissés (annexe 8).

Identification de clusters

La recherche de clusters par la méthode de SaTScan n'a pas permis de détecter de cluster en faisant varier la taille maximale des clusters autorisée de 5 à 30%.

| FIGURE 12 |

Cartographie des SIR lissés de cancer du rein chez les femmes, selon la commune de résidence, Bouches-du-Rhône, 2013-2016



8. RÉSULTATS LEUCÉMIES AIGUËS

8.1 Description des cas.

Pour la période 2013-2016, 481 cas de leucémies aiguës, chez des adultes résidant dans le département des Bouches-du-Rhône au moment du diagnostic, ont été inclus dans la base de données de l'observatoire REVELA13. En moyenne, 120 cas de leucémies aiguës ont été diagnostiqués chaque année sur le département dont 61 chez les hommes et 59 chez les femmes (tableau 8).

Parmi ces 481 cas, 84% étaient des LAM et 16% des LAL. À noter 1 forme de leucémie aiguë indifférenciée.

Plus de la moitié des cas (58%) a été diagnostiquée par l'IPC, les autres cas étant principalement diagnostiqués par l'AP-HM (16%) et le centre hospitalier d'Aix-en-Provence (10%). Les cliniques et hôpitaux privés ont été à l'origine de 6% de l'ensemble des diagnostics. L'hôpital d'Avignon a pris en charge 5% des diagnostics de leucémies aiguës de patients résidant sur le département des Bouches-du-Rhône.

8.1.1 Caractéristiques sociodémographiques

Le sexe ratio H/F était de 0,98 pour les LAM et de 1,4 pour les LAL. L'âge moyen était de 68 ans pour les LAM et de 51 ans pour les LAL, tous sexes confondus. L'âge moyen n'était pas significativement différent en fonction du sexe que ce soit pour les LAM ou pour les LAL, même si pour ces dernières, les femmes avaient une moyenne d'âge plus élevée (tableau 8).

| TABLEAU 8 |

Caractéristiques sociodémographiques selon le type de leucémies aiguës (hors forme indifférenciée), Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Type de leucémie aiguë		Hommes	Femmes	Seuil de significativité
LAM	Effectifs	199	204	
	Moyenne (ans)	68,1	68,5	
	Médiane (ans)	72	71	p=0,53
	Étendue (ans)	19 - 94	19 - 96	
LAL	Effectifs	45	32	
	Moyenne (ans)	48,7	55,2	
	Médiane (ans)	47	59	p=0,14
	Étendue (ans)	19 - 94	18 - 82	

La distribution des cas par classe d'âge était significativement différente entre les patients atteints d'une LAM et les patients atteints d'une LAL ($p < 10^{-9}$). En effet, les trois-quarts des cas de LAM étaient âgés 60 ans et plus alors que la plupart des cas de LAL (60%) étaient âgés de moins de 60 ans. Par ailleurs, que ce soit pour les LAM et les LAL, la répartition des cas par classe d'âge était significativement différente chez les hommes et les femmes ($p < 0,05$). Pour les cas atteints de LAM, la proportion de cas âgés de plus de 80 ans était plus élevée chez les femmes que chez les hommes ($p < 0,05$) et pour les LAL, la proportion d'hommes jeunes était plus élevée que pour les femmes ($p < 0,05$) (annexe 3).

Un peu moins de la moitié des cas incidents recensés résidaient à Marseille (48%), 17% résidaient dans les secteurs d'Aix-en-Provence, 8% dans le secteur Aubagne-La Ciotat, 9% dans le secteur de Martigues, d'Arles et de Salon-de-Provence.

8.1.2 Caractéristiques cliniques

Parmi les 403 cas de LAM, 51 cas correspondaient à une leucémie avec anomalie chromosomique récurrente (OMS 2008) identifiées par un code CIMO3 spécifique soit 13%, 270 cas (68%) correspondaient à une LAM de la classification FAB, hors anomalies chromosomiques, la plus représentée étant la leucémie aiguë monocytaire (60 cas soit 22%), 50 cas étaient des LAM avec myélodysplasie, 3 cas étaient des LAM à cellules dendritiques, 3 des leucémies biphénotypiques, un cas de myélofibrose, un cas de LAM à cellules basophiles et 24 cas n'étaient pas classés (annexe 9).

Parmi les 77 cas de LAL, les LAL B étaient majoritaires (57%), dont 72% étaient des LAL communes (LALB2). Les LAL de lignée T représentaient 13% des cas, les leucémies à cellules de Burkitt et lymphomes de Burkitt, 22% des cas et les lymphomes lymphoblastiques moins de 4% des cas.

Un antécédent de traitement d'un cancer par chimiothérapie et/ou radiothérapie était signalé pour 61 cas de leucémies aiguës, 7 LAL et 54 LAM, alors que seules 18 d'entre-elles étaient étiquetées LAM secondaire dans le dossier médical. Ces LAM étaient retrouvées chez 19 hommes et 35 femmes.

8.2 Incidence départementale des leucémies aiguës myéloïdes

L'incidence départementale des LAM standardisée monde de l'adulte de 20 ans et plus dans le département des Bouches-du-Rhône était estimée à 2,6 cas pour 100 000 personnes-années chez les hommes et à 2,2 cas pour 100 000 personnes-années chez les femmes, soit des taux d'incidence similaires à ceux observés au niveau de la France (tableau 9).

| TABLEAU 9 |

Taux d'incidence bruts et standardisés monde (TSM) des LAM pour 100 000 personnes-années, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

	Bouches-du-Rhône 2013-2016			France 2013-2016	
	Nombre de cas	Taux brut	TSM [IC 95%]	Taux brut	TSM [IC 95%]
Hommes	198	5,1	2,6 [2,2 - 3,0]	5,1	2,7 [2,6 – 2,9]
Femmes	202	4,8	2,2 [1,8 - 2,6]	4,4	2,0 [1,9 – 2,1]

8.3 Répartition spatiale des risques

8.3.1 Résultats chez les hommes

Soixante-neuf communes, représentant 34% de la population totale masculine du département, ne comptaient aucun cas de LAM sur la période 2013-2016. Les SIR non lissés variaient de 0 à 9,22 avec une médiane égale à 0 et une moyenne de 0,91. Parmi les vingt

communes avec un SIR supérieur à 2, dix-neuf étaient des communes pour lesquelles le nombre de cas attendu était compris entre 0 et 1,5, reflétant ainsi le phénomène de surdispersion, comme par exemple les communes de Saint-Andiol, Saint-Chamas, Plan-de-Cuques, Trets ou Berre-l'Étang. Une commune plus importante présentait un SIR supérieur à 2, il s'agissait de la commune de Vitrolles (SIR=2,77).

Sans tenir compte de la structure spatiale des données, les SIR non lissés n'étaient pas associés à la défaveur sociale ni à la densité de population.

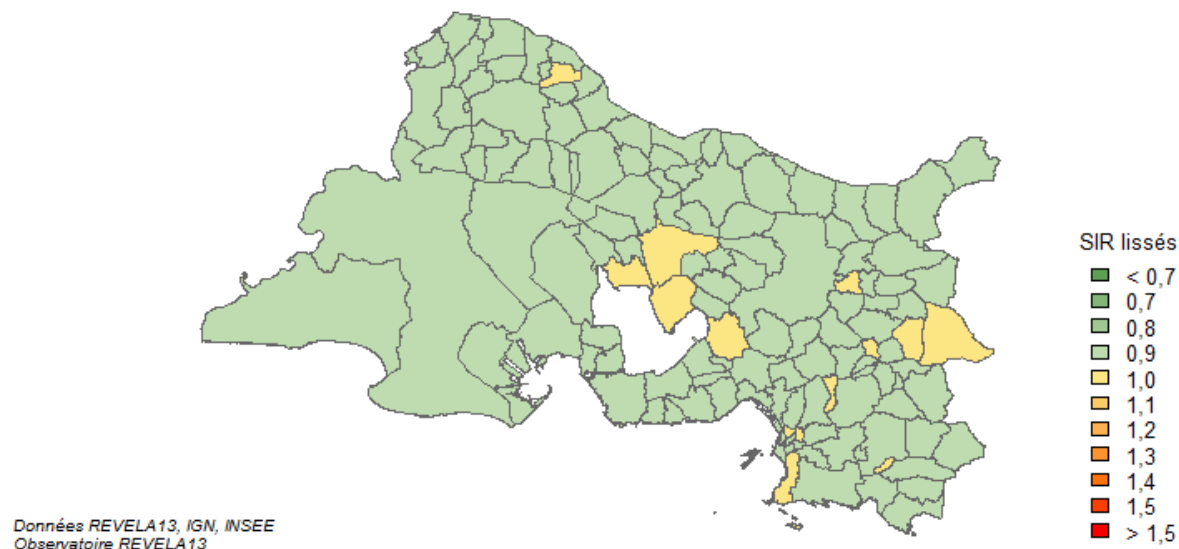
La répartition spatiale des LAM était homogène sur le département tant en termes de surdispersion comme l'atteste le test de Potthoff-Whittinghill ($p=0,45$) qu'en termes de structure spatiale avec un indice de Moran ($p=0,30$) et un test de Tango ($p=0,74$) non significatifs.

Cartographie des risques lissés

Le modèle de lissage retenu était un modèle non spatial ajusté sur le Fdep (annexe 10). Cependant, l'association était positive mais non significative (RR=1,13 ; IC95% [0,99 - 1,29]). Les SIR lissés variaient de 0,93 à 1,09 mais aucun SIR lissé n'était significativement supérieur à 1 (figure 13).

| FIGURE 13 |

Cartographie des SIR lissés de LAM chez les hommes âgés de 20 ans et plus ajustés sur le Fdep, selon la commune de résidence, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

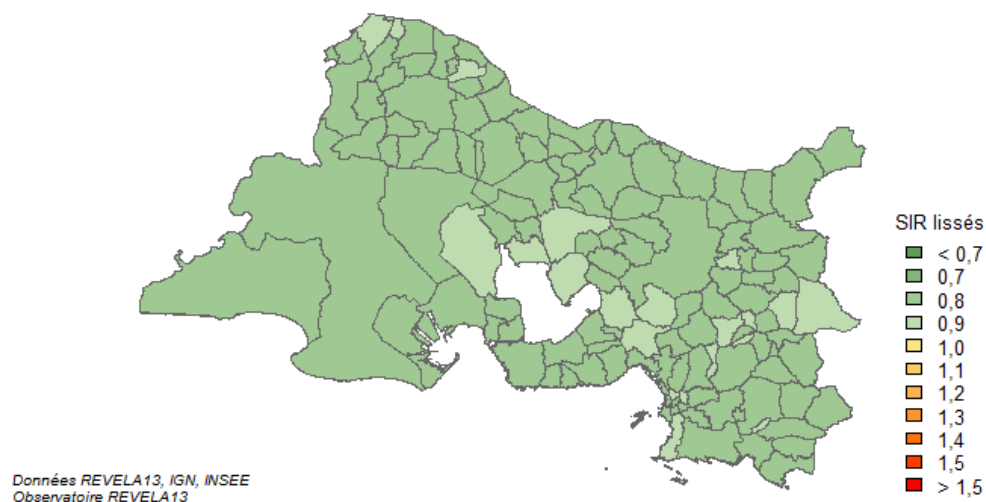


Des analyses de sensibilité aux autres IDS ont été menées (annexe 11). Le remplacement du Fdep par l'EDI n'avait pas d'influence sur le choix du modèle mais les valeurs des SIR lissés étaient globalement plus faibles (figure 14A). De même avec l'indice de Townsend, les valeurs des SIR par commune étaient un peu différentes de celles observées avec le Fdep ou l'EDI mais le changement n'influait pas sur le choix du modèle.

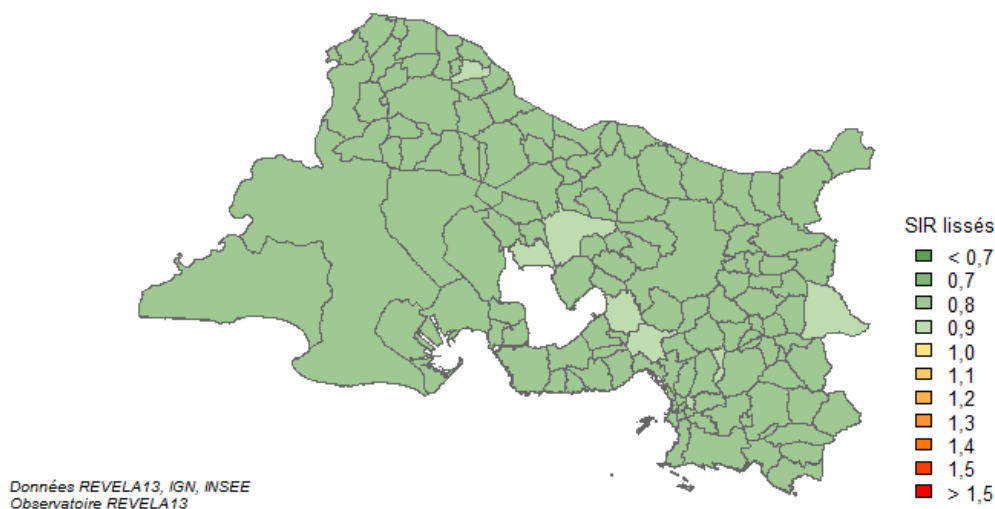
I FIGURE 14 I

Cartographie des SIR lissés de LAM chez les hommes âgés de 20 ans et plus ajustés sur l'EDI (A) ou sur l'indice de Townsend (B), selon la commune de résidence, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

A



B



Identification de clusters

La méthode de SaTScan n'a pas permis de mettre en évidence de cluster de LAM en faisant varier la taille maximale des clusters autorisée de 5 à 30%.

8.3.2 Résultats chez les femmes

Pour les femmes, 72 communes (57%) ne comptaient aucun cas de LAM recensé entre 2013 et 2016, ce qui représentait 33% de la population féminine du département. Les SIR non lissés variaient de 0 à 16,33 avec une médiane égale à 0 et une moyenne égale à 1,0. Parmi les vingt-quatre communes avec un SIR brut supérieur à 2, vingt présentaient un nombre de cas attendu inférieur ou égal à 1. Les quatre communes avec des SIR élevés et des nombres de

cas attendus supérieurs à 2 étaient les communes de Bouc-Bel-Air (SIR = 3,01), Châteaurenard (2,88), Port-de-Bouc (2,45) et Istres (2,13).

Sans tenir compte de la structure spatiale des données, les SIR non lissés n'étaient pas associés à la défaveur sociale ni à la densité de population.

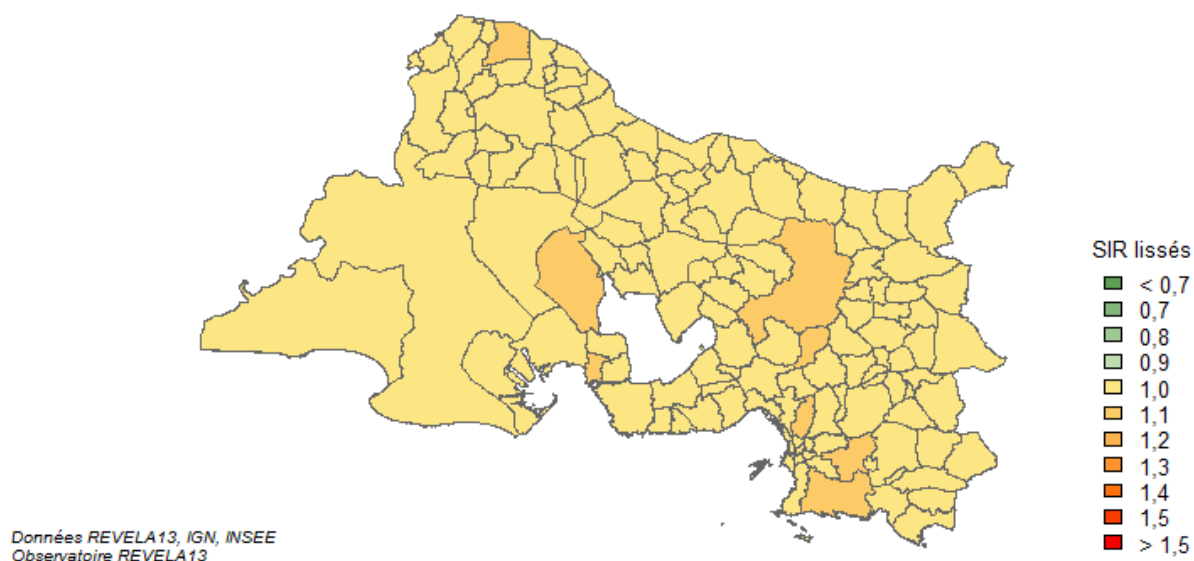
La répartition spatiale des LAM était homogène sur le département tant en termes de surdispersion, avec le test de Potthoff-Whittinghill ($p=0,21$), qu'en termes de structure spatiale avec un indice de Moran ($p=0,83$) et un test de Tango ($p=0,24$) non significatifs.

Cartographie des risques lissés

Le meilleur modèle pour les LAM chez les femmes était un modèle non spatial et non ajusté (annexe 10). Les SIR lissés variaient de 1,05 à 1,11 mais aucun SIR lissé n'était significativement supérieur à 1 (figure 15).

| FIGURE 15 |

Cartographie des SIR lissés de LAM chez les femmes âgées de 20 ans et plus, selon la commune de résidence, Bouches-du-Rhône, 2013-2016



Des analyses de sensibilité aux autres IDS ont été également menées. Le remplacement du Fdep par l'EDI ou l'indice de Townsend n'avait pas d'influence sur le choix du modèle ni sur la répartition géographique des SIR lissés (annexe 11).

Identification de clusters

La recherche de clusters de LAM par la méthode de SaTScan n'a pas permis de mettre en évidence de cluster en faisant varier la taille maximale des clusters autorisée de 5 à 30%.

9. DISCUSSION

9.1 Synthèse des résultats

Au niveau départemental, l'incidence estimée du cancer de la vessie chez les personnes de 20 ans et plus est significativement supérieure à l'incidence nationale pour les deux sexes, sur la période 2013-2016. Chez les hommes, il existe une surincidence des cancers de la vessie localisée dans la partie sud-est du département avec deux clusters significatifs, le premier incluant 6 arrondissements de Marseille et le deuxième incluant 2 arrondissements de Marseille et 20 communes au sud-est de la ville. Chez les femmes, il n'est pas retrouvé de zone avec une surincidence localisée des cancers de la vessie mais cela peut être lié au faible effectif. En revanche, un cluster significatif de cancer de la vessie chez la femme, incluant 9 arrondissements de Marseille et une commune, situé à l'est de la ville est identifié.

L'incidence départementale estimée du cancer du rein et des LAM chez les personnes de 20 ans et plus n'est pas différente de l'incidence nationale pour les deux sexes, sur la période 2013-2016. Les niveaux d'incidence de cancer du rein sont répartis de façon homogène sur le territoire et aucun cluster n'a été identifié. C'est le cas également pour les LAM. Ces résultats portent sur un faible nombre de cas et devront être confirmés en travaillant sur un effectif plus important, nécessitant une période de recueil plus longue.

9.2 Caractéristiques des cancers de l'observatoire REVELA13

Cancer de la vessie

Les caractéristiques sociodémographiques des cas de cancers de la vessie inclus dans l'observatoire REVELA13, avec un sexe ratio (H/F) à 4,4 et un âge médian au diagnostic de 75 ans pour les hommes et de 79 ans pour les femmes, sont similaires à celles observées au niveau national [8,79].

Dans cette étude, les femmes sont diagnostiquées à un âge plus tardif que les hommes et présentent au diagnostic des tumeurs à un stade plus avancé (fréquence plus élevée de TVIM). Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature qui montrent une disparité homme-femme en termes de mortalité et d'incidence du cancer de la vessie. Les raisons de cette disparité ne sont pas clairement établies, mais certains auteurs suggèrent que les différences de taux en œstrogènes et androgènes entre les hommes et les femmes pourraient avoir une influence tant sur la prévalence du cancer de vessie que sur son évolution. Le retard au diagnostic chez les cas et les comportements sociaux pourraient également jouer un rôle dans cette disparité [80-81]. En effet, lors de la prise en charge d'une hématurie, le délai pour diagnostiquer un cancer de la vessie est un peu plus élevé chez les femmes, particulièrement pour une hématurie microscopique [82]. La recherche d'une infection urinaire est privilégiée en première intention chez les femmes (multiplication des examens cytbactériologiques des urines, traitement itératif par antibiothérapie, moindre recours aux explorations). Une autre étude a montré que, parmi les patients consultant un généraliste pour une hématurie, 47% des hommes étaient orientés vers un urologue contre 28% des femmes [83]. Considérant que peu d'études sont publiées en France sur le cancer de la vessie de la femme, ces inégalités mériteraient d'être explorées.

Cancer du rein

Les caractéristiques d'âge et de sexe pour les cancers du rein inclus dans l'observatoire sont similaires à celles de la littérature avec un sexe ratio H/F à 2,5 et un âge moyen au diagnostic de 65 ans [8,84].

La répartition selon le type histologique pour les carcinomes à cellules rénales est similaire à ce qui est retrouvé dans la littérature, sauf pour les carcinomes chromophobes qui représentent 10% des cas de l'observatoire chez les femmes alors que ce pourcentage varie de 5 à 7% selon les études. Une attention particulière sera portée sur le recueil prospectif des cas incidents de tumeurs chromophobes de manière à confirmer cette particularité et vérifier qu'il n'y a pas eu de confusion, au moment de l'enregistrement des cas, entre les carcinomes à cellules chromophobes et les oncocytomes comme cela a été décrit [84-85].

Leucémies aiguës myéloïdes

Les caractéristiques d'âge et de sexe observées pour les LAM sont un peu différentes de celles retrouvées dans la littérature, notamment pour le sexe ratio H/F qui est inférieur à celui estimé au niveau national, respectivement 0,98 et 1,1. Cependant, le sexe ratio des cas enregistrés dans l'observatoire était de 1,07 sur le bilan intermédiaire de 2015, il faudra être attentif à son évolution sur les données 2017-2018, en cours de consolidation, avant d'émettre des hypothèses sur l'existence d'une plus forte proportion de femmes atteintes de leucémies à l'échelle du département. De même, selon les études, l'âge médian des cas de LAM varie de 65 à 71 ans, pour les hommes et les femmes, il était de 72 ans chez les hommes et 71 ans chez les femmes dans notre observatoire, soit dans la fourchette supérieure de ce qui est observé dans les autres études, prenant en compte tous les cas, y compris les enfants, alors que les cas inclus dans l'analyse des données de REVELA13 étaient restreints aux 20 ans et plus.

D'après la littérature, la répartition des différents types de LAM est variable d'une étude à l'autre selon la classification utilisée, ce qui fait que la comparaison avec la répartition des cas de cette étude n'était pas aisée. Ainsi, en comparant avec les données du registre de Côte d'Or (1980 à 2005), les LAM avec anomalies chromosomiques récurrentes représentaient 12% des cas *versus* 13% pour notre étude. En revanche, les LAM avec dysplasie multilignées étaient moins élevées dans notre étude (7%) *versus* 25% [86]. Les LAM peu différenciées et sans maturation sont surreprésentées dans notre étude, possiblement en lien avec un mauvais codage. Par ailleurs, la classification des leucémies aiguës a évolué depuis la création de l'observatoire. Ainsi, jusqu'en 2015, les cas incidents de leucémies étaient classés selon la classification OMS 2008, puis à partir de 2016, selon la classification mise à jour dite de 2016. L'utilisation de ces deux classifications ne permet pas *a posteriori* d'établir un classement homogène de l'ensemble des cas. Il est donc nécessaire de faire réaliser un recodage par un hématologue et un biologiste de l'ensemble des cas selon la classification OMS 2008 pour permettre des analyses selon le type histologique.

9.3 Répartition spatiale des cancers ciblés

Cancer de la vessie

Une hétérogénéité de la répartition spatiale des cas et une tendance à l'agrégation caractérisaient les variations d'incidences du cancer de la vessie dans notre étude. Cette tendance était confirmée par la mise en évidence d'une zone de surincidence chez les hommes et la détection de clusters pour les deux sexes. Les analyses simulées en ajoutant les profils des cas diagnostiqués par l'urologue de Martigues, qui a refusé de participer à l'observatoire, ne modifiaient pas ces résultats. Il n'a pas été possible de réaliser ces

simulations avec les cas diagnostiqués par l'urologue de Marseille, qui a également refusé de participer à l'observatoire. Cependant, ses cas résidant principalement à Marseille, leur ajout aurait été dans le sens de l'augmentation de l'incidence, déjà élevée dans l'agglomération.

L'hétérogénéité spatiale et la tendance à l'agrégation des cas de cancers de vessie sont des constantes souvent retrouvées dans la littérature [1,48,87]. En France, peu d'études ont été conduites sur la répartition spatiale des cancers mais toutes ont utilisé, dans un premier temps, les tests de détection globale pour évaluer l'hétérogénéité et la tendance à l'agrégation des cas, contrairement aux études européennes et internationales qui appliquent directement les méthodes de lissage bayésiens. Ainsi, l'étude de Goungounga *et al* [87] menée dans le département de l'Isère présentait, comme notre étude, une hétérogénéité des SIR et une tendance à l'agrégation localisée pour le cancer de la vessie mais aucune surincidence localisée de cancer de la vessie n'était identifiée chez les hommes. En revanche, l'étude réalisée en Belgique dans la province du Limbourg sur la période 1996-1998, identifiait, chez les hommes une surincidence de cancers de la vessie, localisée dans la ville principale et les communes avoisinantes avec des SIR variant de 1,5 à 2,1 [1]. Ce résultat était confirmé par une seconde étude réalisée sur une période plus large, de 1997 à 2005, qui identifiait, autour de la ville principale, à la fois un cluster de vessie chez les hommes, avec un RR de 1,8 et chez les femmes avec un RR de 1,7 [88]. Peu d'études ont mis en évidence une zone de surincidence de cancer de la vessie chez les femmes mais cela peut être lié à un manque de puissance car ce cancer est quatre fois moins fréquent chez la femme que chez l'homme. Ainsi, si la deuxième étude réalisée dans la province du Limbourg sur une période plus longue (1996-2005) identifiait un cluster chez les femmes, aucun cluster n'avait été identifié lors de la 1^{ère} étude sur une période plus courte (1996-1998), avec un nombre restreint de cas [88]. Par extrapolation, avec une incidence globale de cancers de la vessie significativement plus élevée chez la femme sur le département des Bouches-du-Rhône, il est possible de faire l'hypothèse que des zones de surincidence soient identifiées chez la femme dans ce département en prolongeant la période d'étude.

Que ce soit en complément des modèles bayésiens, ou directement, par des méthodes de recherche de cluster par balayage spatial de la zone étudiée, les clusters de cancers de la vessie mis en évidence dans les études sont le plus souvent situés dans des zones urbaines comme Syracuse ou Naples en Italie ou Barcelone, Valence, Séville, Huelva en Espagne [2,3,89-91], à l'image de ce qui a été observé dans notre étude avec le cluster principal identifié sur la ville de Marseille. Plusieurs études ayant montré que l'incidence du cancer de la vessie était associée au tabagisme, son principal facteur de risque, aux facteurs socio-économiques et parfois à l'habitat en zone urbaine, les analyses spatiales mises en œuvre dans la littérature pour détecter des clusters de cancers de vessie étaient le plus souvent ajustées sur ces facteurs.

Ainsi, dans l'étude de Gougounja *et al*, le risque de cancer de la vessie sur le département de l'Isère augmentait quand la défaveur sociale, mesurée par l'indice de Townsend, augmentait ($\beta=0,022$; [0,003 ; 0,041]), même si les variations spatiales du cancer de la vessie n'étaient que légèrement modifiées par la prise en compte de la défaveur sociale [87]. L'auteur concluait que, pour le cancer de la vessie, c'était l'autocorrélation spatiale qui influençait le plus les analyses, contrairement à ce qui était observé pour le cancer du poumon, dont la répartition spatiale était très liée à la défaveur sociale. Dans l'étude de Bryère *et al*, visant à quantifier l'influence de l'environnement socio-économique sur l'incidence des cancers en France, une association positive à l'échelle de l'Iris était également retrouvée entre cancer de la vessie et défaveur sociale mesurée par l'EDI ($\beta=0,016$; [0,008 ; 0,023]) [48]. Dans notre étude, les variations spatiales de l'incidence du cancer de la vessie chez l'homme n'étaient pas associées, à l'échelle de la commune, à l'indice de défaveur sociale et ce, quel que soit l'IDS étudié, comme le montrent les analyses de sensibilité réalisées. Ce résultat n'est pas classique car il est couramment admis que l'incidence du cancer de la vessie chez l'homme est plus élevée dans les milieux défavorisés. Cette association avec la défaveur sociale est moins

évidente et moins étudiée pour le cancer de la vessie chez la femme et n'était pas retrouvée dans l'étude de Bryère *et al* [48]. Dans notre étude, les cancers de la vessie chez les femmes étaient associés négativement à l'échelle de la commune avec la défaveur sociale, quel que soit l'IDS utilisé ; l'incidence du cancer de la vessie était plus élevée chez les femmes dans les communes favorisées. Pour autant, ce lien n'existait plus après la prise en compte de l'hétérogénéité et de l'autocorrélation spatiale.

Bien que les zones de surincidence ou les clusters de cancers de la vessie identifiés incluent régulièrement la ville principale du territoire concerné, peu d'études ajustaient leurs analyses sur la densité de population ou le caractère urbain ou rural des communes. Dans notre étude, la densité de population n'était pas associée globalement à la surincidence du cancer de la vessie dans les deux sexes. Buntix *et al* ont ajusté leurs modèles sur le statut urbain/rural des communes et ne retrouvaient pas d'association avec l'incidence du cancer de la vessie [1]. Dans une étude de simulation, Ramis *et al* constataient que les villes de plus de 10 000 habitants étaient surreprésentées dans les clusters identifiés alors que celles de moins de 500 habitants étaient sous-représentées [89]. Ces résultats peuvent en partie être liés aux méthodes d'analyses spatiales qui ont tendance à mieux identifier les clusters dans les zones urbaines [92].

Enfin, dans notre étude, les modèles étaient également ajustés sur un indicateur d'accès à un urologue, du fait d'une répartition très hétérogène de ces spécialistes sur le département. Si cet indicateur n'influe pas la répartition spatiale des cas de cancer de la vessie chez l'homme, l'incidence du cancer de la vessie chez la femme était positivement associée au nombre d'urologues accessibles en moins de 30 minutes ($\beta = 0,21$; [0,07 ; 0,35]). Ainsi, un meilleur accès à un spécialiste en urologie pourrait conduire à une meilleure prise en charge des patientes. Ce résultat pourrait être expliqué en partie par les inégalités d'accès discutées précédemment et en raison d'une meilleure sensibilisation des médecins généralistes situés dans les zones mieux dotées en urologues, à adresser leurs patientes, consultant pour une hématurie, à ces spécialistes. Cette hypothèse devrait être examinée, en France, au travers d'études dédiées.

Dans notre étude, les analyses spatiales n'ont pas été ajustées sur le tabagisme, principal facteur de risque du cancer de la vessie chez l'homme et la femme, du fait de l'indisponibilité de données sur le statut tabagique de la population à l'échelle de la commune alors que la région Paca présente la proportion de fumeurs (32,1%) la plus élevée de France métropolitaine [93]. Ce facteur devra donc être pris en compte dans les prochaines analyses.

Cancer du rein

Les tests de détection globale dans cette étude ont mis en évidence l'absence d'hétérogénéité de la répartition spatiale des cancers du rein chez les hommes comme chez les femmes. L'étude de Bryère *et al* montrait une tendance globale à l'agrégation des cancers du rein à l'échelle de la France mais l'étude menée n'avait pas pour objectif de détecter des clusters, il s'agissait surtout de mettre en évidence l'influence de la défaveur sociale dans la répartition spatiale des cancers. L'incidence du cancer du rein n'était d'ailleurs pas associée à la défaveur sociale [48]. Cette absence d'association était par ailleurs retrouvée dans les études publiées sur la recherche de clusters de différentes localisations cancéreuses [1,88,94].

Par ailleurs, la distribution des SIR lissés du cancer du rein chez la femme n'était pas liée à l'accès à l'offre de soins contrairement à ce qui était observé pour le cancer de la vessie. Cette différence était sans doute due à une histoire clinique différente pour ces cancers. En effet, à l'inverse du cancer de la vessie, dont le tableau clinique est symptomatique, le cancer du rein est souvent découvert fortuitement, lors d'une imagerie médicale réalisée pour une autre pathologie ; ces patientes sont alors systématiquement référées à un urologue pour leur prise en charge.

Leucémies aiguës myéloïdes

Les études publiées sur la répartition spatiale des leucémies aiguës concernent principalement les leucémies des enfants de moins de 15 ans. En France, les études menées à partir du registre national des cancers de l'enfant montrent des variations d'incidence homogènes sur le territoire métropolitain et une autocorrélation spatiale des SIR [95-97]. La première étude réalisée à l'échelon de la commune, sur la période 1990-2000, n'a détecté aucun cluster de leucémie aiguë sur le territoire [96]. Une seconde étude réalisée à l'échelle des bassins de vie sur la période 1990-2006 a retrouvé des résultats similaires [97]. Toutefois, une analyse spatio-temporelle par période de 5 ans, a identifié quelques clusters, notamment pour la période 1995-2000, au nord, au centre et au sud-est du territoire métropolitain. Une absence de cluster à l'échelle de la commune a été également observée en Allemagne dans l'étude de Schmiedel *et al* pour la période 1987-2007 [98]. L'analyse spatio-temporelle n'avait pas détecté de cluster par période de 10 ans. Enfin, aucun cluster n'a été détecté dans l'Ohio sur des données de 1996-2003 [99].

Avec un très faible nombre de cas attendus à l'échelle du département des Bouches-du-Rhône, les résultats de notre étude sont à considérer avec précaution. D'après les résultats publiés chez les enfants, la mise en œuvre de statistiques de scan spatio-temporelle semble intéressante mais une période de 10 à 20 ans est nécessaire pour mettre en œuvre ces analyses.

Étude de la répartition spatiale des cancers dans des régions avec une problématique industrielle

Cette étude avait pour objectif de comparer les niveaux d'incidences du cancer de la vessie, du rein et des leucémies aiguës de l'adulte, sur des données agrégées, à l'échelle de la commune. Déterminer, sans hypothèses *a priori*, l'existence de zones où l'incidence est plus élevée ou plus faible qu'attendue permet d'apporter une réponse au niveau populationnel. Cela permet également de formuler des hypothèses étiologiques et d'orienter la recherche de facteurs de risques environnementaux. Dans la littérature, de nombreuses études de clustering ont été menées sans point source défini *a priori* pour apporter des réponses sur l'existence d'une augmentation d'incidence des cancers sur des territoires exposés à des pollutions environnementales anthropiques. Si toutes ces études ont mis en évidence un ou plusieurs clusters sur les régions étudiées, les clusters identifiés n'étaient pas systématiquement situés sur les territoires considérés comme exposés.

En Europe, Verhoeven *et al* ont mené une recherche de clusters dans une zone, incluant le sud-est des Pays-Bas et le nord-est de la Belgique, caractérisée par la présence de fonderies de zinc à l'origine d'une émission atmosphérique de cadmium sur le long-terme [88]. Cette étude n'a pas mis en évidence de clusters de cancers dans les zones soumises aux émissions de cadmium, en dehors d'un seul cluster de cancer de la prostate étendu à pratiquement toute la partie belge incluant des communes exposées et non exposées. En Italie, dans la région de Campanie, qui regroupe plusieurs décharges autorisées et illégales, une étude sur la mortalité pour différents types de cancers, sur la période 1994-2001, prenant en compte les facteurs socio-économiques, retrouvait deux clusters de cancer de la vessie : un cluster au nord-ouest de la ville de Naples chez les hommes et les femmes et un cluster au sud-est de la province de Caserte, uniquement chez les hommes. Un cluster de cancer du rein tous sexes confondus était également identifié au nord-ouest de la ville de Naples. Ces clusters recoupaient les zones d'implantation des décharges illégales [2]. Le même type d'étude conduite sur des données d'incidence, sur la période 1997-2005, uniquement dans la province de Naples, n'a pas retrouvé de cluster de cancer de la vessie ni de cancer du rein, mais a identifié un cluster de leucémies aiguës tous sexes confondus assez étendu à l'est de la zone d'étude, incluant une commune pour laquelle une exposition élevée aux décharges était rapportée [100]. Di Lorenzo *et al* ont produit une synthèse de toutes les études menées sur le cancer de la

vessie dans cette zone polluée de la province de Campanie qui a conclu que la mortalité par cancer de la vessie ne semblait pas liée à la présence des décharges illégales mais plutôt au tabagisme et aux facteurs socioéconomiques [91].

En Sicile, le territoire situé autour de la zone industrielle de Priolo était considéré comme une zone prioritaire pour l'assainissement à cause de la contamination environnementale diffuse. Une étude menée sur la zone industrielle de Priolo, incluant quatre communes impactées par des émissions polluantes, réalisée à un niveau géographique fin (similaire à l'Iris), retrouvait différents clusters de cancers, notamment pour les cancers de la vessie et du rein au niveau de la ville de Syracuse, en zone non impactée. L'analyse menée en excluant Syracuse n'identifiait plus qu'un seul cluster de cancers du poumon chez les femmes dans la commune d'Augusta peu impactée, ainsi qu'un cluster de leucémies lymphoïdes chroniques chez les hommes dans la commune polluée de Priolo [90].

Enfin aux États-Unis, dans la région de Cape Cod (Massachusetts) un cluster de cancer de la vessie était identifié dans une zone proche d'une base militaire en aval de l'écoulement des eaux souterraines. Ce cluster était significatif uniquement sur les données modélisées avec un temps de latence de 15 ans [94].

Dans notre étude, quelle que soit la méthode utilisée, les clusters identifiés n'étaient pas situés dans les communes du pourtour de l'Étang-de-Berre, principal site industriel du département, mais dans l'agglomération de Marseille et la partie sud-est du département.

9.4 Discussion des choix méthodologiques

9.4.1 Cartographie des risques

L'objectif des modèles utilisés est de lisser les différences de précision des SIR, en partageant l'information apportée par les différentes unités spatiales. Des modèles non spatiaux (Poisson-Gamma ; Poisson-lognormal) et spatiaux peuvent être utilisés. Les modèles spatiaux les plus fréquemment appliqués sont les modèles CAR et BYM [61]. Lemke *et al* considèrent que les performances des modèles non spatiaux sont moins bonnes pour identifier des zones de surincidence localisée que les modèles spatiaux [92]. Dans cette étude nous avons appliqué aux données un modèle Poisson-lognormal et un modèle BYM. Le choix du meilleur modèle était fait sur les résultats des tests de détection globale et sur le DIC le plus faible.

Pour les modèles spatiaux, une des limites réside dans le choix de l'unité spatiale appropriée. L'unité spatiale doit être assez grande pour fournir des indicateurs de santé stables et assez petite pour être homogène au niveau des caractéristiques socio-économiques ou d'exposition. En pratique, le plus souvent ce sont des données agrégées à différentes échelles administratives qui sont utilisées, l'échelle étant imposée par la disponibilité des données [61].

La nature administrative du découpage peut amener à une très forte hétérogénéité dans la répartition démographique, avec des zones peu peuplées et des zones densément peuplées. Par ailleurs, ce découpage administratif peut ne pas être toujours pertinent d'un point de vue épidémiologique et ne pas toujours refléter la répartition réelle des pathologies étudiées. De même, le découpage administratif limite les résultats au territoire considéré. Dans le cas présent, il existe une surincidence de cancers de la vessie dans la partie sud-est des Bouches-du-Rhône, frontalière avec le Var. Il n'est pas impossible que ce cluster puisse concerner également des communes voisines du département limitrophe. Cependant, l'absence de données disponibles pour ce département ne permet pas de vérifier cette hypothèse. Cette limite est décrite dans la plupart des études publiées qui utilisent des données issues de dispositif territorial ou administratif.

De plus, les indicateurs sanitaires estimés sur de petits effectifs ont une variance importante ce qui entraîne une surestimation de l'hétérogénéité spatiale. L'agrégation des données permet de limiter cette hétérogénéité en diminuant la variance mais entraîne une dilution du risque pouvant masquer l'existence de petites zones à risque élevé au sein d'une zone plus large avec un risque moyen plus faible. Les cancers étudiés étant des maladies rares, les clusters tendent à être limités dans le temps et l'espace et, une analyse à l'échelle de l'Iris peut favoriser la détection de petits clusters avec un risque modéré ou élevé [92].

Un autre point important à considérer est le choix de la matrice de voisinage. Différents types de structures existent et sont basés soit sur la notion de contiguïté (matrices de type *Rook* ou *Queen*, matrices de zones d'influence prenant en compte un deuxième niveau de voisinage), soit sur la distance (matrice de distance entre les centroïdes, matrice de distance inverse ou encore matrice ajustée sur la densité de population). Selon l'étude de Duncan *et al*, qui a comparé l'influence de différents types de matrices sur les modèles bayésiens, un nombre restreint de voisins, pris en compte dans la définition de la matrice de pondération spatiale, permet un meilleur ajustement du modèle et peut fournir une représentation plus précise du champ aléatoire spatial sous-jacent. Les matrices de contiguïté de premier ordre, comme celle utilisée dans notre étude, apparaissent comme un bon choix pour la mise en œuvre du lissage spatial [101].

D'autres limites existent, comme le fait que les cartographies de risque ne prennent pas en compte le temps de latence des maladies étudiées et sont réalisées à partir de la localisation des cas au moment du diagnostic, sans tenir compte des zones de résidence antérieure. De même, du fait du caractère multifactoriel des cancers des voies urinaires, les facteurs de risques individuels, fortement corrélés à ces maladies, influencent sans doute davantage les résultats que les facteurs environnementaux, qui peuvent expliquer une part plus faible des cancers. Il est plus difficile de poser ce constat pour les leucémies aiguës en l'état actuel des connaissances sur les facteurs d'exposition de ces pathologies, encore trop mal connus.

9.4.2 Détection de clusters

Les méthodes globales de clustering permettent de donner une information sur la tendance globale à l'agrégation sur le territoire mais un test significatif ne signifie pas obligatoirement qu'un cluster localisé existe et inversement. Plusieurs tests sont disponibles dans la littérature. Nous avons choisi les trois tests les plus fréquemment utilisés mais il existe des variantes de ces tests qui prennent en compte l'hétérogénéité de la population (Indice de Moran normalisé, Tango MEET). L'indice de Moran normalisé semble mieux adapté en cas de forte hétérogénéité que l'Indice de Moran habituel mais les indices les plus performants seraient les indices de Tango [73]. Toutefois, la performance de ces méthodes semble médiocre pour détecter un cluster localisé [102]. En pratique, il est donc nécessaire de les compléter par la détection de clusters avec une méthode locale.

Plusieurs méthodes de détection locales sont disponibles et parfois plusieurs d'entre elles ont été utilisées sur les mêmes données. On peut citer les indicateurs locaux d'autocorrélation spatiale [103], des méthodes utilisant des fenêtres de balayage circulaire ou elliptique [71] ou des formes plus flexibles (*Flexscan*, *Dynamic Scan Minimum Spanning Tree*) [104-105]. Des analyses comparatives sur des données simulées étudiant différents paramètres (puissance de détection, sensibilité et valeur prédictive positive) permettent de montrer que la méthode retenue dans notre étude est le meilleur compromis. En termes de puissance statistique, toutes les méthodes sont équivalentes et permettent de détecter des clusters de grande taille ou de taille intermédiaire avec des risques supérieurs à 1,5 [73-74], mais le modèle elliptique de SaTScan est celui qui permet d'inclure le plus d'unités spatiales, ayant réellement une incidence élevée. C'est aussi la méthode la plus performante pour détecter des clusters de forme irrégulière ou compacte. En revanche, *Flexscan* serait plus adapté pour détecter des clusters en forme de U [74].

Le principal intérêt des méthodes de scan spatial est leur souplesse d'utilisation. Ces méthodes peuvent être utilisées avec des données agrégées ou ponctuelles ce qui dans ce cas précis permet de s'affranchir des limites administratives. De plus, avec le logiciel SaTScan, ces analyses peuvent être ajustées sur des covariables catégorielles.

La principale limite réside dans l'absence de consensus sur le choix de la taille maximale de la fenêtre de scan. Certaines études ont été réalisées avec le paramétrage par défaut dans SaTScan permettant d'inclure jusqu'à 50% de la population à risque de la zone géographique alors que d'autres, jugeant cette fenêtre trop importante par rapport à la taille de leur territoire, ont fixé un rayon maximal ou un pourcentage maximal entre 20 et 30% de la population à risque [106-107]. Une taille maximale de fenêtre de scan à 50% augmente la puissance de détection et permet d'exclure les clusters à risque faible, en revanche, le risque d'inclure des faux positifs est plus élevé. Une taille maximale plus petite, entre 5 et 30% serait plus adaptée pour détecter des clusters de forme irrégulière [74]. Ce paramètre influence les résultats et, dans notre étude, une analyse de sensibilité avec une fenêtre maximale fixée à 50% montre que les deux clusters de cancers de la vessie identifiés chez les hommes ont tendance à fusionner en incluant les unités spatiales situées entre les deux et à produire un cluster unique incluant la quasi-totalité de la ville de Marseille et les communes situées à l'est et au sud (annexe 4, figure 4a). Chez les femmes, le cluster identifié dans le centre de Marseille et les quartiers est s'étend à toute la ville et à quelques communes au nord de la ville (annexe 4, figure 4b). Cette analyse montre une augmentation de la taille du cluster mais ne fait pas paraître de changement de localisation ou de nouveaux clusters.

La taille de la fenêtre maximale doit être fixée en fonction des objectifs de l'étude. Ce n'est pas toujours le cluster le plus grand qui présente le plus d'intérêt. En effet, la détection de petits clusters disjoints, avec un risque relatif élevé, peut aussi apporter des informations utiles en termes de gestion et permettre de mieux cibler les populations dans le cadre d'actions de prévention et/ou de prise en charge de ces clusters. C'est ce que nous avons choisi de privilégier dans cette étude.

Une autre limite est le problème de l'effet de bord. Les éléments spécifiques aux limites de la zone d'étude, tels que la censure spatiale (pas de données en dehors du département) peuvent avoir un impact sur les résultats. Notre zone géographique présente un effet de bord non seulement aux limites avec les autres départements mais aussi avec la mer et l'Étang-de-Berre. Pour corriger en partie cet effet de bord, il est possible d'étendre l'analyse à des communes des départements voisins quand on dispose des données ou de les considérer comme des valeurs manquantes que l'on remplace par des données imputées [87]. Ces méthodes auraient un effet limité sur notre département au niveau de la zone côtière. Toutefois les travaux de Guthman *et al* ont permis de montrer que les clusters identifiés au niveau des limites géographiques, comme dans notre étude, sont plus souvent des vrais clusters par rapport à ceux identifiés au centre d'un territoire [108].

En conclusion, l'important dans ce type d'approche est donc d'utiliser plusieurs modèles à plusieurs niveaux géographiques et de réaliser des analyses de sensibilité. La convergence des résultats entre les différentes analyses permet de renforcer leur validité.

9.4.3 Choix des facteurs d'ajustement

Indicateurs de défaveur sociale

La défaveur sociale dans cette étude a été représentée par un indice synthétique développé spécifiquement pour le territoire français, le Fdep. Fazzo *et al* ont également utilisé un indice développé en Italie, l'indice de Cadum [100]. Plusieurs auteurs ont ajusté leurs analyses sur l'indice de Townsend [1,87,109]. D'autres études ont utilisé des variables socio-économiques

sans les résumer dans un score de défaveur [91,110]. Ainsi, le niveau d'éducation, le taux de chômage et les revenus sont souvent inclus dans les modèles. D'autres facteurs sont également identifiés comme le fait d'être en mauvaise santé, d'être locataire, la surface habitable, la composition des familles, la situation sociale et un faible revenu. Globalement, ces études indiquent qu'un faible niveau socio-économique est lié à une incidence élevée de cancers quelle que soit la façon dont les inégalités sociales de santé sont introduites dans les modèles. Des résultats similaires ont été retrouvés à un niveau individuel dans des études de cohortes [49] ou des études cas-témoins [111].

Dans notre étude, le lien entre défaveur sociale, illustrée par le Fdep, et risque de cancer n'a pas été mis en évidence. La construction de l'indice pourrait être en cause [112] mais les analyses de sensibilité réalisées avec l'indice de Townsend et l'EDI, qui n'incluent pas les mêmes variables, donnent des résultats similaires. Le niveau d'agrégation des données peut aussi être différent dans les études et cette relation entre défaveur sociale et incidence du cancer peut apparaître à un niveau géographique plus fin. Les analyses réalisées au niveau de la commune seront complétées par des analyses à l'échelle de l'Iris pour vérifier cette hypothèse.

Offre de soins

Il n'a pas été retrouvé d'étude dans la littérature sur l'ajustement des risques de cancers sur un indicateur d'offre de soins. Cependant, compte tenu de la disparité de l'offre de soins sur le département, il a été jugé pertinent de développer un indicateur reflétant ces différences. Aucune donnée concernant la densité en médecins urologues n'était disponible dans les statistiques d'offres de soins mises à disposition par la Drees, comme c'est le cas pour les pédiatres, psychiatres ou cardiologues. Un indicateur a été construit à partir de la connaissance de l'équipe projet concernant l'offre en urologie dans les établissements de santé du département et des départements limitrophes. Cet indicateur n'a pas été validé et il pourrait être amélioré en évaluant par exemple le nombre d'ETP de consultations libérales et hospitalières pour chaque établissement.

Densité de population

Dans notre étude, la densité de population a été utilisée dans les modèles comme une variable continue. Cette variable pourrait à l'avenir être catégorisée pour refléter le statut urbain/ rural des communes, comme il est retrouvé dans la littérature, en s'appuyant sur la typologie des aires urbaines et du rural de l'Insee.

9.5 Poursuite des analyses

Si les études menées dans des régions avec une problématique industrielle, décrites dans le chapitre 9.3, ont permis d'identifier des clusters dans des zones polluées et d'émettre des hypothèses sur les liens entre ces résultats et le contexte environnemental, elles ne sont pas suffisantes pour conclure à une association entre exposition à des zones polluées et impacts sur la santé et encore moins sur un lien causal entre exposition et risque de cancer. Ces études permettent d'émettre des hypothèses qui doivent ensuite être confirmées par d'autres études complémentaires de type écologique et analytique. Ainsi, Fazzo *et al* ont réalisé une étude écologique pour confirmer l'hypothèse d'une association entre risque de cancers et résidence à proximité de décharges autorisées et illégales de Naples, à partir d'un index d'exposition croissant créé spécifiquement [100]. Une association avec l'index d'exposition a pu être mise en évidence uniquement pour le cancer du testicule. Buntix *et al* ont cherché des facteurs explicatifs à la présence du cluster de cancers de la vessie chez l'homme, identifié dans la province de Limburg, avec une étude de type cas-témoins. Les auteurs ont ainsi testé différentes hypothèses concernant les expositions professionnelles et environnementales, les

habitudes tabagiques et le statut socio-économique des individus mais aucun facteur commun n'a pu être identifié [113].

Ces exemples soulignent la nécessité de disposer d'une base de données du type de celle produite et gérée par REVELA13 pour permettre la conduite d'études complémentaires. Différents projets d'études pourraient ainsi être développés :

- En rétrospectif, les données de la base REVELA13 pourraient être croisées avec l'historique professionnel des cas enregistré par la Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail (CARSAT) pour identifier les expositions professionnelles.
- De même, la base de données pourrait être utilisée pour réaliser des études écologiques en lien avec des expositions environnementales, et notamment sur la zone de Fos-Étang-de-Berre, à partir de l'atlas des polluants présents sur ces communes identifiés récemment dans l'étude Scenarii [114].
- Une étude spécifique sur les modalités de prise en charge et les facteurs de risque du cancer de la vessie chez les femmes a été envisagée par l'équipe du service d'urologie et de transplantation rénale de l'Hôpital de la Conception de l'AP-HM. Un protocole et un questionnaire ont déjà été élaborés en ce sens, les autorisations et les modalités de mise en œuvre de l'étude restent cependant à définir.
- Des études nichées pourraient être menées en prospectif pour connaître les facteurs d'exposition individuelle et professionnelle des cas et notamment leur statut tabagique. Les données relatives au tabagisme ne sont en effet pas disponibles à une échelle géographique fine. Pour pallier ce manque, le tabagisme pourrait aussi être étudié à partir d'un *proxi*. Ainsi, des auteurs ont utilisé le taux communal normalisé de mortalité par cancer du poumon pour ajuster leurs analyses [88-89]. D'autres auteurs ont utilisé une cartographie conjointe des risques de plusieurs cancers, ayant comme facteur de risque principal le tabagisme, pour prendre en compte ce facteur partagé et ajuster les risques lissés. Downing *et al* ont utilisé cette méthode pour modéliser le poids du tabagisme à partir du cancer du poumon, de la vessie, du rein, de l'estomac, du pancréas et de l'œsophage [109].

Toutes ces études nécessitent cependant de déterminer au préalable le devenir de l'observatoire REVELA13. En effet, que ce soit en rétrospectif ou en prospectif, en population générale ou dans les populations de travailleurs, les études nécessaires pour répondre aux préoccupations et inquiétudes actuelles ou futures des populations impliquent le maintien et le développement d'un observatoire comme REVELA13.

10. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le projet REVELA13 a permis de tester et d'améliorer les méthodes locales de recensement des cas de cancers ciblés [7]. Après six ans de fonctionnement, l'observatoire disposait de quatre années de données d'incidence consolidées avec une exhaustivité variant de 96 à 99% selon les cancers ciblés et homogène sur le territoire. L'exhaustivité et la qualité des données recueillies ont également été confortées par les résultats de cette étude, d'une part par les taux d'incidence calculés, supérieures ou identiques à ceux estimés au niveau national et, d'autre part, par la description des caractéristiques démographiques et histologiques des cas des trois cancers ciblés, semblables à celles décrites par les registres de cancers.

Les méthodes testées pour la réalisation des analyses spatiales ont permis de mettre en évidence des disparités d'incidence de cancers sur le territoire avec des ratios d'incidence du cancer de la vessie plus élevés au sud-est du département et l'identification de deux clusters de cancers de la vessie chez les hommes et un cluster chez les femmes dans cette même zone. Ces disparités n'ont pas été retrouvées pour les cancers du rein ni pour les leucémies aiguës mais le faible nombre de cas enregistrés peut être un facteur limitant. La convergence des résultats obtenus par différentes méthodes et la cohérence avec ceux issus de la littérature soulignent la qualité de la méthode appliquée et encouragent à poursuivre cette expérimentation pour vérifier les hypothèses établies et identifier les stratégies de réponse aux enjeux de santé publique inhérents.

Ces résultats ont également permis de répondre aux objectifs définis lors de la création de l'observatoire REVELA13 quant à la surveillance spatialisée des cancers ciblés pour mieux connaître leur répartition à l'échelle du département et identifier d'éventuelles zones de regroupements de cas. Si ces résultats apportent des premières réponses au niveau populationnelle, ils doivent cependant être confirmés par des analyses spatiales supplémentaires et complétés par d'autres études pour caractériser les facteurs d'exposition en lien avec les clusters identifiés.

Les premières analyses spatiales ont été menées à l'échelle de la commune qui n'est peut-être pas l'unité spatiale la mieux à même d'identifier de petits clusters ni de représenter les organisations de vie des territoires pour l'étude des maladies ciblées. La conduite d'analyses spatiales à d'autres échelles géographiques devra donc être étudiée. Deux échelles ont d'ores et déjà été identifiées : une échelle géographique plus fine, comme les Iris, ou plus représentative des habitudes de vie des individus, comme les bassins de vie, qui regroupent des offres de services et/ou de soins et des équipements courants communs aux habitants. La convergence des résultats de ces analyses spatiales permettra ensuite de valider et de discuter de la localisation des éventuels clusters identifiés.

Ces analyses complémentaires devront intégrer les facteurs de risque des cancers ciblés qui n'auraient pas été pris en compte dans cette première étude et notamment celui relatif au statut tabagique. Une revue de la littérature sera conduite pour déterminer le *proxi* le mieux adapté à cette étude. Plus globalement, les facteurs d'ajustement identifiés, indices de défaveur sociale, d'offre de soins, densité de population seront également pris en compte dans les prochaines analyses de clustering ; les modalités d'intégration de ces facteurs dans SaTScan restent cependant à définir.

La réalisation des analyses spatiales complémentaires comme la conduite d'études spécifiques nécessitent cependant de poursuivre le recensement en continu des cas incidents de cancers ciblés de manière à disposer de données plus conséquentes.

Pour autant, et sans attendre la mise en œuvre de ces études, les résultats présentés dans ce rapport permettent de préconiser, dès à présent, un renforcement de la prévention du

tabagisme dans le département, particulièrement chez les femmes. Sachant que le tabagisme a augmenté fortement ces dernières décennies chez les femmes [115], le cancer de la vessie devrait, à l'instar du cancer du poumon, devenir une préoccupation de santé publique chez ces dernières dans les années à venir.

Ces résultats seront présentés à la direction de la santé publique et environnement de l'ARS Paca en charge du pilotage du plan régional de réduction du tabagisme (P2RT), de manière à les alerter sur le niveau préoccupant des cancers de vessie chez la femme dans le département des Bouches-du-Rhône, probablement lié au pourcentage élevé de fumeuses dans ce département. Des messages de prévention particuliers à leur intention pourraient ainsi être intégrés dans le prochain plan. Plus généralement, il serait souhaitable de diffuser largement auprès du grand public, et plus particulièrement auprès des fumeurs, une information sur le lien entre tabagisme et risque de développer un cancer de la vessie. Enfin, une action pourrait être menée auprès des professionnels de santé pour les sensibiliser à la problématique du cancer de vessie de la femme de manière à ce qu'elles puissent bénéficier d'une prise en charge à un stade moins avancé de la maladie. Le réseau des urologues partenaires de l'observatoire pourrait être mobilisé pour contribuer à ces actions.

Enfin, compte tenu des spécificités du territoire concernant les facteurs de risque individuels et environnementaux (activités pétrochimique et sidérurgique particulièrement importantes sur le territoire, pollution liée aux transports), le cahier des charges de l'observatoire devrait être réévalué pour notamment être élargi à la surveillance d'autres cancers comme ceux du poumon et/ou des lymphomes, qui peuvent témoigner à la fois de l'exposition au tabagisme et aux sources polluantes d'origine industrielle. Dans ce but, l'ARS Paca a sollicité Santé publique France pour définir les perspectives d'évolution de l'observatoire.

Références bibliographiques

1. Buntinx F, Geys H, Lousbergh D, Broeders G, Cloes E, Dhollander D, Op De Beeck L, Vanden Brande J, Van Waes A, Molenberghs G. Geographical differences in cancer incidence in the Belgian province of Limburg. *European Journal of Cancers*. 2003; 39(14):2058-72.
2. Fazzo L, Belli S, Minichilli F, Mitis F, Santoro M *et al*. Cluster analysis of mortality and malformations in the Provinces of Naples and Caserta (Campania Region). *Ann Ist Super Sanita*. 2008; Vol.44: 99- 111.
3. Lopez-Abente G, Aragonés N, Ramis R, Hernandez-Barrera V, Perez-Gomez B *et al*. Municipal distribution of bladder cancer mortality in Spain: Possible role of mining and industry. *BMC Public Health*. 2006; 6-17.
4. Inserm. Cancer et environnement. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, 2008, XVII-889 p.
5. Pascal L, Stempfelet M, Gorla S, Lasalle JL, Pascal M, Declercq C. Pollution atmosphérique et hospitalisations pour pathologies cardiovasculaires et respiratoires, et pour cancers dans le secteur de l'Étang de Berre, 2004-2007. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 4 p.
6. Pascal L, Iwatsubo Y, Lasalle JL, Charlet F. Investigation d'une suspicion d'agrégat de cancers du rein au niveau de la plateforme pétrochimique de Lavéra, Bouches-du-Rhône, 1994-2007. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010. 23 p.
7. Pascal L, Mantey K. Observatoire des cancers du rein, de la vessie et des leucémies aiguës (REVELA13) chez les adultes des Bouches-du-Rhône. Analyse de l'exhaustivité, 2013-2014. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
8. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
9. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
10. Salel C, Catelinois O, Cariou M, Billot-Grasset A, Chatignoux É. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. PACA. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 167 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
11. Rouprêt M, Neuzillet Y, Masson-Lecomte A, Colin P, Compérat E, Dubosq F *et al*. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : tumeurs de la vessie. *Progrès en urologie* 2016;27(suppl 1):S67-S92.
12. Eble J. World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2004.
13. Irani J, Bernardini S, Davin JL, Guy L, Mazerolles C, Pfister C, *et al*. Les tumeurs superficielles de vessie n'existent plus. *Prog Urol* 2008;18:204-5
14. World Health Organization. CIM-10/ICD-10 : Classification internationale des maladies. Dixième révision. Genève : Organisation mondiale de la santé, 1994. <http://www.who.int/iris/handle/10665/40538>
15. World Health Organization. CIM-O-3 : Classification internationale des maladies pour l'oncologie. Troisième révision. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2009. <http://www.who.int/iris/handle/10665/40538>
16. IARC. Attributable Causes of cancer in France in the Year 2000, IARC Working Group Reports Volume 3, IARC. 2007:p 29
17. Cancers de la Vessie et risques professionnels. Avis d'experts INRS. Novembre 2009. Éditions EDP Sciences.

18. Imbernon H, Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France, Saint-Maurice, *Institut de veille sanitaire*, Juin 2004, 217p.
19. Tableaux des maladies professionnelles. Disponible à partir de l'URL : www.inrs.fr
20. Programme Cosmop : surveillance de la mortalité par cause selon l'activité professionnelle. Analyse de la mortalité et des causes de décès par secteur d'activité de 1976 à 2005. Saint-Maurice : Santé Publique France, 2018. 49p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
21. Bensalah K, Albiges L, Bernhard JC, Bigot P, Bodin T, Boissier R *et al.* Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : cancer du rein. *Progrès en urologie* 2016 ;27(suppl 1):S27-S52.
22. Sobin L, Gospodarowicz M & Wittenkind C. TNM Classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009:255-7
23. Moch H, Cubilla A L, Humphrey PA, Reuter VE & Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur. Urol* 2016;70:93-105.
24. Chow W-H, Gridley G, Fraumeni JF, Järnholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Eng J Med* 2000;348(18):1305-1311. (5 biblio rein)
25. Moore LE, Wilson RT, Campelman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest* 2005;23:240-55. (7 biblio rein)
26. Il'yasova D, Schwartz GG. Cadmium and cancer renal. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207:179-86.
27. Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, Tomatis L, Infante PF. Cadmium-induced cancers in animals and in humans. *Int J Occup Environ Health* 2007;13:202-212.
28. Wartenberg D, Reyner D, Scott SC. Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect* 2000;108(suppl 2):161-176.
29. Scott CS & Chiu WA. Trichloroethylene cancer epidemiology: a consideration of select issues. *Environ Health Perspect* 2006;114(9):1471-1478.
30. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 88 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
31. Boissel N, Dombret H. Leucémies aiguës 1^{ère} partie — Leucémies aiguës myéloblastiques : diagnostic, évolution. *Rev Prat* 2006;56:71-8.
32. Leucémies aiguës myéloïdes. Disponible à partir de l'URL : <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/hematologie-et-pathologie-generale/28-leucemies-aigues-myeloides>. Consulté le 24/11/2017.
33. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-51.
34. Arber DA *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20):2391-405.
35. Maillard N, Buzyn A. Leucémies aiguës 2^e partie — Leucémies aiguës lymphoblastiques : diagnostic, évolution. *Rev Prat* 2006;56:71-8.
36. Leucémies aiguës lymphoblastiques : Disponible à partir de l'URL : <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/108-leucemies-aigues-lymphoblastiques>. Consulté le 24/11/2017.
37. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Verr MB. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995, 9(10):1783-86.

38. Inca. Fiche repère : Cancers professionnels. Paris : Inca ; 2008. 4 p.
39. Pukkala E, Martinensen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sparèn P, Tryggvadottir L *et al.* Occupation and cancer: follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncologica*, 2009; 48: 646-790.
40. Terry PD, Shore DL, Rauscher GH, Sandler DP. Occupation, hobbies, and acute leukemia in adults. *Leukemia Research*. 2005; 29 1117-30.
41. Kane EV, Roman E, Cartwright R, Parker J, Morgan G. Tobacco and the risk of acute leukaemia in adults. *British Journal of Cancer*. 1999; 81(7),1228-33.
42. Fernberg P, Odenbro A, Bellocco R, Boffetta P, Pawitan Y, Zendejdel K, *et al.* Tobacco Use, Body Mass Index, and the Risk of Leukemia and Multiple Myeloma: A Nationwide Cohort Study in Sweden. *Cancer Research*. 2007; 67: 5983-86.
43. Kasim K, Levallois P, Abdous B, Auger P, Johnson KC. Lifestyle factors and the risk of adult leukemia in Canada. *Cancer Causes and Control*. 2005; 16:489–500.
44. Moulin JJ., Dauphinot V., Dupre C., Sass C., Labbe E., Gerbaud L., Guegen R. Inégalité de santé et comportements : comparaison d'une population de 704 128 personnes en situation de précarité à une population de 516 607 personnes non précaires, France, 1995-2002. *BEH* 2005; 43: 213-215.
45. Pampalon R, Raymond G. A deprivation index for Health and Welfare Planning in Québec. *Chronic Diseases in Canada*. 2000; 21: 104-13.
46. Dalton SO, Schüz J, Engholm G, Johansen C, Kjaer SK, Steding-Jessen M, *et al.* Social inequality in incidence of and survival from cancer in a population-based study in Denmark, 1994-2003: Summary of findings. *European Journal of Cancers*. 2008; 44: 2074-85.
47. Eberle A, Luttmann S, Foraita R, Pohlabeln H. Socioeconomic inequalities in cancer incidence and mortality – a spatial analysis in Bremen, Germany. *J Public Health*. 2010; 18: 227-35.
48. Bryere J, Dejardin O, Launay L, Colonna M, Grosclaude P, Launoy G; Réseau français des registres des cancers (Francim). Environnement socioéconomique et incidence des cancers en France. *Bull Epidemiol Hebd*. 2017;(4):68-77. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/4/2017_4_1.html
49. Eriksen K, Petersen A, Poulsen AH, Deltour I, Raaschou-Nielsen O. Social inequality and incidence of and survival from cancers of the kidney and urinary bladder in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *European Journal of Cancers*. 2008; 44: 2030-2043.
50. Haut Conseil de la santé publique. Indicateurs de suivi de de l'évolution des inégalités sociales de santé dans les systèmes d'information en santé. Paris : HCSP; Coll Documents 2013. 54 p.
51. Gorza M, Eilstein D. Outils élaborés dans le cadre du programme « Inégalités sociales en santé », 2013-2015. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 108 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
52. Townsend P. Deprivation. *J of Soc Policy*. 1987; 16: 125-46.
53. Rey G, Rican S, Jouglu E. Mesures des inégalités par causes de décès. Approche écologique à l'aide d'un indice de désavantage social. *BEH* 2011 ;8-9 :87-90.
54. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, Lang T, Launoy G. Construction of an adaptable European Transnational ecological deprivation index : the french version. *J epidemiol Community Health*. 2012; 66: 982-9.
55. Barlet M, Coldefy M, Collin C, Lucas-Gabrielli V. L'accessibilité potentielle localisée : une nouvelle mesure de l'accessibilité aux médecins généralistes libéraux. Paris : IRDES ; Coll études et résultats 2013; 795.
56. Logiciel Carte et données : Disponible à partir de l'URL : <https://www.articque.com/solutions/cartes-et-donnees/>.
57. ESRI 2011. ArcGIS Desktop: Release 10. Redlands, CA: Environmental Systems Research Institute.
58. Ancelle T. Statistique épidémiologie. Paris Éditions Maloine ; 2002.

59. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL: <http://www.R-project.org>.
60. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 20 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
61. Gorla S, Stempfelet M, de Crouy P. Introduction aux statistiques spatiales et aux systèmes d'information géographique en santé environnement. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2011. 65 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
62. Bayesian random effects model for disease mapping of relative. Disponible sur https://www.researchgate.net/publication/295907843_Bayesian_random_effects_model_for_disease_mapping_of_relative_risks
63. Lunn, D.J., et al., WinBUGS - A Bayesian modelling framework: Concepts, structure and extensibility. *Statistics and Computing*, 2000. 10(4): p. 325-337.
64. Ando, Tomohiro. Bayesian predictive information criterion for the evaluation of hierarchical Bayesian and empirical Bayes models. *Biometrika*, 2007. 94 (2): 443-458.
65. Moran PAP. Notes on Continuous Stochastic Phenomena. *Biometrika*. 1950;37(1/2):17-23.
66. Chatignoux É, Remontet L, Colonna M, Grosclaude P, Cariou M, Billot-Grasset A, Uhry Z. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Matériel et méthodes. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 18 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
67. WINBUGS : Spiegelhalter DJ, Thomas A, Best N, Imdad M. WinBUGS version 1.4 software and user manual. 2004 Cambridge: Medical Research Council
68. Potthoff RF, Whittinghill M. Testing for Homogeneity: II. The Poisson Distribution. *Biometrika*. 1966;53(1/2):183-90.
69. Moran PAP. Notes on Continuous Stochastic Phenomena. *Biometrika*. 1950;37(1/2):17-23.
70. Tango T. A class of tests for detecting 'general' and 'focused' clustering of rare diseases. *Stat Med*. 1995 Nov 15;14(21-22):2323-34.
71. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med*. 1995; 14: 799-810.
72. Kulldorff M. A Spatial Scan Statistic. *Commun Stat - Theory Methods*. 1997 Jun 27; 26:1481-96.
73. Huang L, Pickle LW, Das B. Evaluating spatial methods for investigating global clustering and cluster detection of cancer cases. *Stat Med*. 2008; 27: 5111-42.
74. Goujon-Bellec S, Demoury C, Guyot-Goubin A, Hemon D, Clavel J. Detection of clusters of a rare disease over a large territory: performance of cluster detection methods. *International Journal of Health Geographics*. 2011; 10:53.
75. Ribeiro SHR, Costa MA. Optimal selection of the spatial scan parameters for cluster detection: a simulation study. *Spatial and spatio-temporal Epidemiology*. 2012; 3: 107-20.
76. Kim J, Jung I. Evaluation of the Gini coefficient in spatial scan statistics for detecting irregularly shaped clusters. *PLoS One* 2017; 12(1):e0170736.
77. Kulldorff M. and Information Management Services: Software for the spatial and space-time scan statistics - Inc. SaTScan™ v9.6. 2018. Disponible à partir de l'URL : www.satscan.org
78. Portrait socio-sanitaire et environnemental du département des Bouches-du-Rhône. Marseille : Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d'Azur ; 2018. 17 p.
79. Guy L, Legrand G. Épidémiologie et facteurs de risque des cancers de la vessie et des tumeurs urothéliales. *La Revue du Praticien*, 2014, vol.64, n°10, p.1372-1380.
80. Julita L, Jichlinski P, Lucca I. Carcinome urothélial de la vessie et des voies urinaires hautes. *Forum Médical Suisse*. 2017; 17: 744-749.

81. Jacobs B, Montgomery J, Zhang Y, Skolarus T, Weizer A, Hollenbeck B. Disparities in bladder cancer. *Urologic Oncology : Seminars and Original Investigations*.2012 ;81-88.
82. Cohn J, Vekhter B, Lyttle C, Steinberf G, Large M. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria : a nationwide claims-based investigation. *Cancer*. 2014; 120: 555-561.
83. Johnson EK, Daignault S, Zhang Y, Lee CT. Patterns of hematuria referral to urologists : does a gender disparity exist ? *Urology*. 2008; 72: 498-502.
84. Flamand V, Lamandé N. Tumeurs du rein. *La Revue du Praticien*, 2017, vol.67, n°3, p.143-152.
85. Compérat E, Camparo P. Histological classification of malignant renal tumours at a time of major diagnostic and therapeutic change. *Diagnostic and interventional Imaging*. 2012; 93: 221-231.
86. Maynadié M, Troussard X. Épidémiologie des leucémies aiguës. *Revue francophone des laboratoires*. 2015 ; n°471: 29-33.
87. Goungounga J-A, Gaudart J, Colonna M, Giorgi R. Impact of socioeconomic inequalities on geographic disparities of methods for spatial disease mapping. *BMC Medical Research Methodology*. 2016; 16-136.
88. Verhoeven, Louwman M, Buntinx F, Botterweck A, Lousbergh D, Faes C, Coebergh JW. Variation in cancer incidence in northeastern Belgium and southeastern Netherlands seems unrelated to cadmium emission of zinc smelters. *European Journal of Cancer Prevention*. 2011 ; Vol20 (6) : 549-555.
89. Fazzo L, Carere M, Tisano F, Bruno C *et al*. Cancer incidence in Priolo, Sicily : a spatial approach for estimation of industrial air pollution impact. *Geospatial Health* 2016 ; 11-320.
90. Di Lorenzo G, Federico P, De Placido S, Buonerba C. Increased risk of bladder cancer in critical areas at high pressure of pollution of the Campania region in Italy : a systematic review. *Critical reviews in Oncology/Hematology*. 2015; 96 : 534-541.
91. Ramis R, Gomez-Barroso D, Lopez-Abente G. Cluster detection of diseases in heterogenous population: an alternative to scan methods. *Geospatial Health*. 2014; Vol.8: 517-526.
92. Lemke D, Mattauch V, Heidinger O, Pebsema E, Hense H-W. Detectiong clusters in a regional population with local cluster tests and Bayesian smoothing methods: a simulation study. *International Journal of Health Geographics*. 2013; 12:54.
93. Pasquereau A, Andler A, Guignard G, Richard JB, Arwidson P, Nguyen-Thanh V ; le groupe Baromètre santé 2017. La consommation de tabac en France : premiers résultats du Baromètre santé 2017. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018; (14-15): 265-73. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
94. Vieira V, Webster T, Weinberg J, Aschengrau A. Spatial analysis of bladder, kidney, and pancreatic cancer on upper Cape Cod : an application of generalized additive modeils to case-control data. *Environnemental Health*. 2009; 8: 3.
95. Goujon S, Kyrimi E, Faure L, Guissou S, Hémon D, Lacour B, Clave J. Spatial and temporal variations of childhood cancers: Literature review and contribution of the French national registry. *Cancer Medicine*. 2018; 7: 5299-5314.
96. Bellec S, Hémon D, Rudant J, Goubin A, Clavel J. Spatial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: a nationwide study. *British Journal of Cancer*. 2006; 94: 763-770.
97. Demoury C, Goujon-Bellec S, Guyot-Goubin A, Hémon D, Clavel J. Spatial variations of childhood acute leukaemia in France, 1990-2006 : global spatila heterogeneity and cluster detection at 'living-zone' level. *European Journal of Cancer Prevention*. 2012; 21: 367-374.
98. Schmiedel S, Blettner M, Kaatsch P, Schüz J. Spatial clustering and space-time clusters of leukemia among children in Germany, 1987-2007. *European Journal of Epidemiology*. 2010; 25: 627-633.

99. Wheeler D. A comparison of spatial clustering and cluster detection techniques for childhood leukemia incidence in Ohio, 1966-2003. *International Journal of Health Geographics*. 2007; 6: 13.
100. Fazzo L, De Santis M, Mitis F, Benedetti M, Martuzzi M, Comba P, Fusco M. Ecological studies of cancer incidence in an area interested by dumping waste sites in Campania (Italy). *Ann Ist Super Sanita*. 2011; vol. 47,2 :181-191.
101. Duncan, E.W., White, N.M. & Mengersen, K. Spatial smoothing in Bayesian models : a comparison of weights matrix specifications and their impact on inference. *International Journal of Health Geographics*. 2017; 16:47.
102. Jackson M, Huang L, Luo J, Hachey M and Feuer E. Comparison of tests for spatial heterogeneity on data with global clustering patterns and outliers. *International Journal of Health Geographics*. 2009; 8: 55.
103. Anselin L. Local Indicators of Spatial Association—LISA. *Geogr Anal*. 1995; 27(2):93–115.
104. Tango T, Takahashi K. A flexible spatial scan statistic with a restricted likelihood ratio for detecting disease clusters. *Statistics in Medicine*. 2012; 31: 4207-4218.
105. Costa MA, Assunção RM. A fair comparison between the spatial scan and the Besag-Newell disease clustering tests. *Environmental and ecological statistics*. 2005; 12: 301-319.
106. Han J, Zhu L, Kulldorf, Hostovitch S, Stinchcomb DG, Tatatlovich Z and al. Using Gini coefficient to determining optimal cluster reporting sizes for spatial scan statistics. *International Journal of Health Geographics*. 2016; 15: 27-36.
107. Kim S, Jung I. Optimizing the maximum reported cluster size in the spatial scan statistic for ordinal data. *PLoS ONE* 12(7): e0182234.
108. Guttman A, Li X, Guadart J, Gérard Y, Demongeot J, Boire J-Y *et al*. Spatial heterogeneity of type I error for local cluster detection test. *International Journal of Health Geographics*. 2014; 13-15.
109. Downing A, Forman D, Gilthorpe M, Edwards K, Manda S. Joint disease mapping using six cancers in the Yorkshire region of England. *International Journal of Health Geographics*. 2008; 7: 41.
110. Smith N, Prasad S, Patel A, Weiner A, Pariser J, Razmaria A, Maene C *et al*. Bladder Cancer Mortality in the United States : a geographic and temporal analysis of socioeconomic and environmental factors. *The journal of Urology*. 2016 ; vol.195/ 290-296.
111. Goy J, Rosenberg M, King W. Health risk behaviors: examining social inequalities in bladder and colorectal cancers. *Ann Epidemiol*. 2008; 18:156-62.
112. Zhang-Salomons J, Qian H, Holowaty E, Mackillop WJ. Associations between socioeconomic status and cancer survival: choice of SES indicator may affect results. *Ann Epidemiol*. 2006; 16: 521-528.
113. Kellen E, Zeegers MP, Bruckers L, Buntinx F. The investigation of a geographical cluster of bladder cancer. *Acta Clinica Belgica*. 2008; 63: 313-320.
114. Le Berre. L, Mesbah B. Synthèse du projet SCENARII : simulation de scénarii de pollution atmosphérique pour une Evaluation des Risques Sanitaires - Zone Etang de Berre. 2018. Disponible à partir de l'URL : www.atmosud.org
115. Le profil des fumeurs en France. Inpes : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/tabac/consommation/profils-fumeurs.asp>

Annexe 1 : Liste des établissements organisés par RCP et par secteur géographique

Liste des établissements et RCP d'urologie/oncologie par secteurs géographiques

Établissement	RCP	Secteurs
<i>Département des Bouches-du-Rhône</i>		
Assistance publique-Hôpitaux de Marseille :		Marseille
- Hôpital Nord	RCP Urologie Nord	
- Hôpital de la Conception	RCP Urologie Conception	
Institut Paoli Calmettes	RCP Urologie IPC	
Hôpital Saint-Joseph	RCP Urologie Prado-Louvain	
Clinique Chanteclerc	RCP Urologie Prado-Louvain	
Hôpital Européen	RCP Urologie Hop. Européen	
Clinique Bouchard	RCP Urologie Hop. Européen / RCP Urologie Beauregard-Vert Coteau	
Clinique Bonneveine	RCP Urologie Prado-Louvain / RCP Urologie Beauregard-Vert Coteau	
Hôpital privé de la Résidence du Parc	RCP Urologie IPC	
Clinique Vert Coteau	RCP Urologie Beauregard-Vert Coteau	
Hôpital privé Beauregard		
Hôpital privé Clairval	RCP Oncologie Clairval	
Centre hospitalier du Pays d'Aix	RCP Urologie du Pays d'Aix	
Clinique Axium	RCP Urologie Axium	
Polyclinique du Parc Rambot (PPR)	RCP de Pneumologie-Urologie PPR	
Centre hospitalier de Salon de Provence	RCP Oncologie / RCP Polyvalente CH Salon de Provence	Salon de Provence
Clinique Vignoli	RCP Urologie Vignoli	Martigues
Centre hospitalier de Martigues	RCP Hôpital Nord	
Clinique générale de Marignane	RCP Oncologie Roleb	
Clinique de l'Étang de l'Olivier	Oncologie polyvalente - HP Istres / Clinique Martigues	
Clinique chirurgicale de Martigues	RCP Oncologie Roleb	
Centre hospitalier Joseph Imbert	RCP Urologie Public Nîmes	Arles
Clinique Jeanne d'Arc	RCP Urologie Vaucluse	
Centre hospitalier Edmond Garcin	RCP Urologie Conception	
Clinique de La Ciotat	RCP Urologie Hop. Européen et RCP Urologie Beauregard-Vert Coteau	Aubagne – La Ciotat
Clinique de Casamance	RCP Urologie Prado-Louvain	
<i>Hors département des Bouches-du-Rhône</i>		
Clinique de Rhône-Durance	RCP Urologie Vaucluse	Nîmes
Centre hospitalier régional de Nîmes	RCP Urologie Public Nîmes	
Polyclinique Kennedy	RCP Urologie Privé Nîmes	Avignon

Liste des établissements et RCP d'hématologie/oncologie par secteurs géographiques

Établissement	RCP	Secteurs
<i>Département des Bouches-du-Rhône</i>		
Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille :		
- Hôpital de la Conception	RCP Hématologie Conception	Marseille
Institut Paoli-Calmettes	RCP Hématologie IPC	
Clinique Vert Coteau	RCP Hématologie Conception	
Hôpital privé Clairval	RCP Oncologie Clairval	
Centre hospitalier du Pays d'Aix	RCP Hématologie du Pays d'Aix d'Aix	Aix en Provence
Polyclinique du Parc Rambot (PPR)	RCP Oncologie PPR	
Centre hospitalier de Salon de Provence	RCP Oncologie / RCP Polyvalente CH Salon de Provence	Salon de Provence
Centre hospitalier de Martigues	RCP Oncologie Martigues	Martigues
Centre hospitalier Joseph Imbert	RCP Hématologie IPC	Arles
Centre hospitalier Edmond Garcin	RCP Hématologie Conception	Aubagne – La Ciotat
<i>Hors département des Bouches-du-Rhône</i>		
Centre hospitalier Avignon	RCP Hématologie Vaucluse	Avignon

Annexe 2 : Modèles de lissage

1. Modèle de lissage non spatial Poisson-lognormal avec effet aléatoire

Le modèle Poisson-lognormal avec effet aléatoire est une extension du modèle de Poisson-lognormal et se décompose en deux niveaux

- un premier niveau (variabilité locale d'événements rares) : la vraisemblance qui modélise la structure des observations. Le nombre observé de cas de cancer suit une distribution de Poisson

$$Y_i | \theta_i \sim \text{Poisson}(E_i \theta_i)$$

- un second niveau (structure interzones) : la distribution des risques relatifs. Ce niveau permet d'introduire la variabilité extra-Poisson :

$$\log(\theta_i) = \beta_0 + U_i$$

où β_0 est un terme constant qui représente l'effet moyen commun à toutes les unités spatiales et U_i sont des effets aléatoires gaussiens indépendants et identiquement distribués.

2. Le modèle de lissage spatial BYM

Le modèle de convolution proposé par Besag, York et Mollié en 1991 combine des termes d'hétérogénéité non structurée et structurée indépendants dans un modèle hiérarchique ce qui permet de laisser les données décider de la proportion de risque résiduel due à une variation structurée et de la proportion due à une variation non structurée. Il permet donc d'obtenir un lissage dit « mixte » : un compromis entre lissage global (obtenu par un modèle poisson lognormal par exemple) et lissage local. Le modèle se décompose ainsi :

$$Y_i | \theta_i \sim \text{Poisson}(E_i \theta_i)$$
$$\log(\theta_i) = \log\left(\frac{Y_i}{E_i}\right) = \log(SMR_i) = \beta_0 + U_i + V_i$$
$$U_i \sim \text{Normale}(\mathbf{0}, \sigma_u^2)$$

Avec :

β_0 Terme constant sur tout le territoire (moyenne)

U_i Effet aléatoire qui contrôle la variabilité des SIR dans sa composante non spatiale. Une valeur faible de σ_u^2 indique des risques similaires entre unités spatiales (faible hétérogénéité spatiale).

V_i Effet aléatoire qui contrôle la variabilité des SIR dans sa composante spatiale. Cet effet suppose que les unités spatiales proches ont tendance à avoir un risque similaire. On utilise le modèle gaussien autorégressif intrinsèque (ICAR) pour prendre en compte la structure spatiale des données :

$$(V_i | V_j = v_j, j \neq i) \sim \text{Normale}\left(\frac{\sum_{j \neq i} w_{ij} v_j}{\sum_{j \neq i} w_{ij}}, \frac{\sigma_v^2}{\sum_{j \neq i} w_{ij}}\right)$$

Avec :

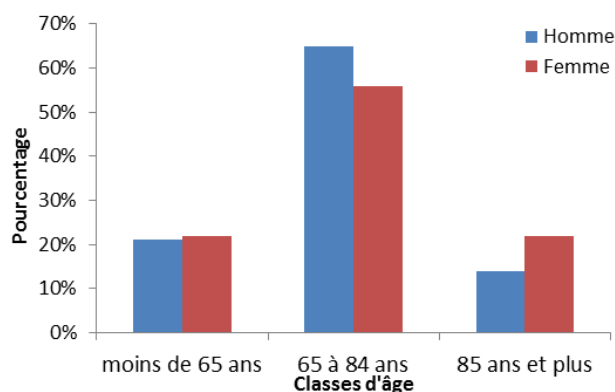
w_{ij} qui définit la notion de voisinage entre les unités spatiales

σ_v^2 qui permet de contrôler la variabilité du risque dans sa composante spatiale

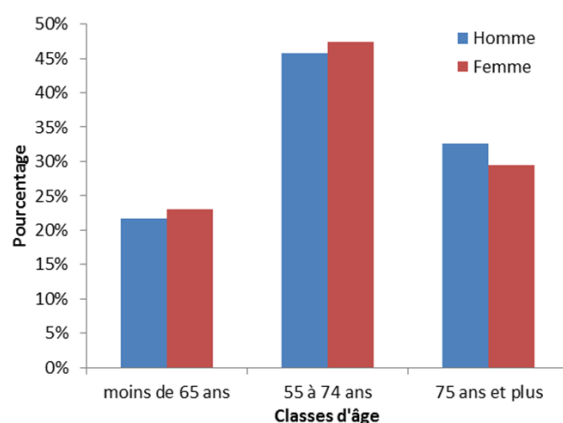
En d'autres termes, le modèle BYM suppose que la distribution conditionnelle de l'effet V_i dans l'unité spatiale i suit une loi normale centrée sur la moyenne des effets de ses unités voisines et de variance inversement proportionnelle au nombre de voisins. Une valeur faible de σ_v^2 indique des risques similaires entre unités spatiales voisines.

Annexe 3 : Répartition des cancers par catégories d'âge et par sexe

Distribution des cas de cancers urothéliaux par catégorie d'âge et par sexe, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

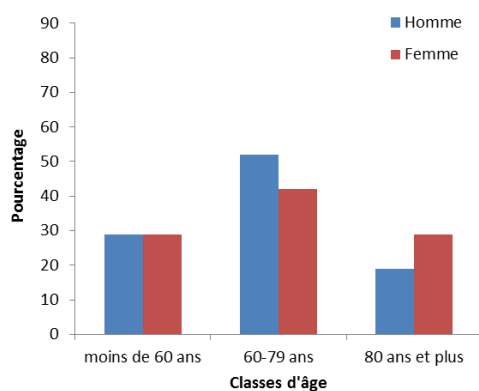


Distribution des cas de cancers du rein par catégorie d'âge et par sexe, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

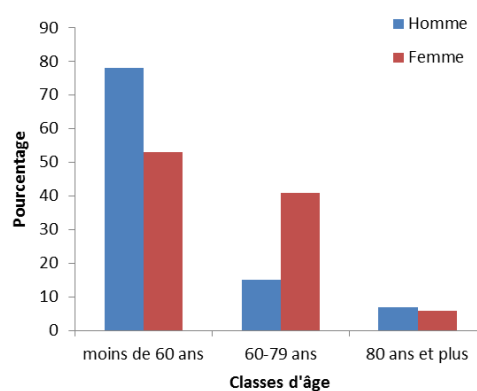


Distribution des cas de leucémies aiguës par catégorie d'âge, par sexe et par type de leucémies, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Chez les patients atteints de LAM



Chez les patients atteints de LAL



Annexe 4 : Résultats des modèles de lissage

Valeurs des DIC et des coefficients de régression des modèles BYM spatiaux et des modèles non spatiaux des cancers de vessie chez l'homme, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Modèle de lissage BYM	Lissage spatial		Lissage non spatial	
	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]
Aucune variable explicative	596,1		632,5	
FDEP	597,2	0,04 [-0,03 ; 0,12]	632,2	0,03 [-0,04 ; 0,10]
Densité	598,4	0,00 [-0,05 ; 0,06]	628,2	0,06 [0,02 ; 0,11]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	599,3	0,08 [-0,02 ; 0,16]	616,7	0,15 [0,09 ; 0,22]
FDEP	597,8	0,04 [-0,04 ; 0,11]	628,7	0,02 [-0,05 ; 0,08]
Densité de population		-0,01 [-0,06 ; 0,04]		0,06 [0,01 ; 0,11]
FDEP	599,5	0,02 [-0,06 ; 0,10]	617,3	-0,01 [-0,07 ; 0,05]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min		0,04 [-0,07 ; 0,14]		0,16 [0,10 ; 0,21]
Densité de population	599,6	-0,01 [-0,07 ; 0,04]	616,8	-0,01 [-0,05 ; 0,04]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min		0,06 [-0,04 ; 0,15]		0,16 [0,09 ; 0,23]
FDEP		0,03 [-0,05 ; 0,12]		-0,01 [-0,07 ; 0,06]
Densité de population	599,4	-0,01 [-0,06 ; 0,04]	618,4	-0,01 [-0,05 ; 0,04]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min		0,06 [-0,04 ; 0,18]		0,17 [0,10 ; 0,23]

Valeurs des DIC et des coefficients de régression des modèles BYM spatiaux et des modèles non spatiaux des cancers de vessie chez la femme, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Modèle de lissage BYM	Lissage spatial		Lissage non spatial	
	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]
Aucune variable explicative	379,4		395,9	
FDEP	382,3	0,04 [-0,09 ; 0,17]	395,5	-0,01 [-0,12 ; 0,11]
Densité	381,7	0,08 [0,00 ; 0,15]	387,1	0,10 [0,04 ; 0,17]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	378,7	0,21 [0,07 - 0,35]	381,2	0,22 [0,11 ; 0,32]
FDEP	383,9	-0,00 [-0,12 ; 0,13]	388,9	-0,04 [-0,15 ; 0,07]
Densité de population		0,07 [-0,02 ; 0,14]		0,11 [0,04 ; 0,17]
FDEP	380,9	-0,03 [-0,16 ; 0,11]	381,6	-0,07 [-0,17 ; 0,04]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min		0,20 [0,04 ; 0,34]		0,24 [0,13 ; 0,34]
Densité de population	381,9	0,04 [-0,06 ; 0,13]	381,5	0,05 [-0,03 ; 0,12]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min		0,16 [0,01 ; 0,32]		0,18 [0,05 ; 0,30]
FDEP		-0,04 [-0,17 ; 0,09]		-0,07 [-0,17 ; 0,04]
Densité de population	380,3	0,04 [-0,04 ; 0,12]	383,0	0,05 [-0,03 ; 0,12]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min		0,18 [0,03 ; 0,36]		0,20 [0,05 ; 0,32]

Annexe 5 : Analyses de sensibilité des cancers de vessie

Analyse de sensibilité des modèles spatiaux des cancers de la vessie chez l'homme selon le type d'indice de défaveur sociale (IDS) considéré, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Modèle de lissage BYM	Indice de Townsend				EDI			
	Lissage spatial		Lissage non spatial		Lissage spatial		Lissage non spatial	
	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]
Aucune variable explicative	596,1		632,5		596,1		632,5	
IDS	596,6	0,01 [-0,00 ; 0,02]	624,8	0,02 [0,01 ; 0,04]	596,5	0,01 [-0,00 ; 0,02]	627,7	0,01 [0,00 ; 0,02]
Densité	598,4	0,00 [-0,05 ; 0,06]	628,2	0,06 [0,02 ; 0,11]	598,4	0,00 [-0,05 ; 0,06]	628,2	0,06 [0,02 ; 0,11]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	599,3	0,08 [-0,02 ; 0,16]	616,7	0,16 [0,10 ; 0,22]	599,3	0,08 [-0,02 ; 0,16]	616,7	0,16 [0,10 ; 0,22]
IDS		0,01 [-0,01 ; 0,15]		0,02 [0,00 ; 0,04]		0,01 [-0,00 ; 0,02]		0,01 [0,00 ; 0,02]
Densité de population	598,7	-0,03 [-0,09 ; 0,03]	625,2	0,01 [-0,06 ; 0,08]	598,2	-0,02 [-0,08 ; 0,04]	627,2	0,03 [-0,03 ; 0,09]
IDS		0,01 [-0,01 ; 0,02]		0,00 [-0,01 ; 0,02]		0,01 [-0,01 ; 0,02]		0,00 [-0,01 ; 0,01]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	598,6	0,02 [-0,09 ; 0,13]	618,3	0,14 [0,06 ; 0,21]	598,1	0,02 [-0,08 ; 0,11]	617,1	0,14 [0,08 ; 0,21]
Densité de population		-0,01 [-0,07 ; 0,04]		-0,01 [-0,05 ; 0,04]		-0,01 [-0,07 ; 0,04]		-0,01 [-0,05 ; 0,04]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	599,6	0,06 [-0,04 ; 0,15]	616,8	0,16 [0,09 ; 0,23]	599,6	0,06 [-0,04 ; 0,15]	616,8	0,16 [0,09 ; 0,23]
IDS		0,02 [-0,00 ; 0,05]		0,01 [-0,01 ; 0,03]		0,01 [-0,00 ; 0,02]		0,00 [-0,01 ; 0,02]
Densité de population	598,7	-0,04 [-0,01 ; 0,03]	617,4	-0,02 [-0,08 ; 0,03]	598,1	-0,02 [-0,08 ; 0,04]	617,9	-0,02 [-0,08 ; 0,04]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min		0,04 [-0,06 ; 0,14]		0,15 [0,07 ; 0,23]		0,04 [-0,05 ; 0,14]		0,15 [0,09 ; 0,23]

Analyse de sensibilité des modèles spatiaux des cancers de la vessie chez la femme, selon le type d'indice de défaveur sociale (IDS) considéré, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

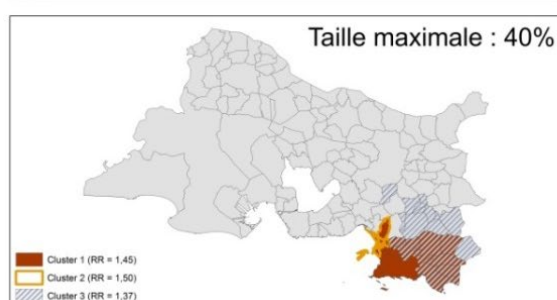
Modèle de lissage BYM	Indice de Townsend				EDI			
	Lissage spatial		Lissage non spatial		Lissage spatial		Lissage non spatial	
	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]
Aucune variable explicative	379,4		395,9		379,4		395,9	
IDS	380,4	0,02 [-0,02 ; 0,06]	393,7	0,03 [-0,01 ; 0,06]	380,7	0,01 [-0,01 ; 0,03]	394,1	0,01 [-0,00 ; 0,03]
Densité	381,7	0,08 [0,00 ; 0,15]	387,1	0,11 [0,04 ; 0,17]	381,7	0,08 [0,00 ; 0,15]	387,1	0,10 [0,04 ; 0,17]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	378,7	0,21 [0,07 - 0,35]	381,2	0,22 [0,11 ; 0,32]	378,7	0,21 [0,07 - 0,35]	381,2	0,22 [0,11 ; 0,32]
IDS		-0,00 [-0,05 ; 0,05]		-0,01 [-0,05 ; 0,03]		-0,00 [-0,02 ; 0,02]		0,00 [-0,02 ; 0,02]
Densité de population	384,2	0,07 [-0,05 ; 0,18]	388,5	0,12 [0,04 ; 0,19]	382,0	0,06 [-0,04 ; 0,14]	389,1	0,10 [0,03 ; 0,17]
IDS		-0,01 [-0,05 ; 0,03]		-0,01 [-0,05 ; 0,02]		-0,00 [-0,02 ; 0,02]		-0,01 [-0,02 ; 0,01]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	381,3	0,22 [0,08 ; 0,35]	383,2	0,24 [0,10 ; 0,36]	380,9	0,20 [0,03 ; 0,35]	382,9	0,24 [0,11 ; 0,38]
Densité de population		0,04 [-0,06 ; 0,13]		0,05 [-0,03 ; 0,12]		0,04 [-0,06 ; 0,13]		0,05 [-0,03 ; 0,12]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	381,9	0,16 [0,01 ; 0,32]	381,5	0,18 [0,05 ; 0,30]	381,9	0,16 [0,01 ; 0,32]	381,5	0,18 [0,05 ; 0,30]
IDS		-0,02 [-0,06 ; 0,02]		-0,03 [-0,07 ; 0,02]		-0,01 [-0,03 ; 0,01]		-0,01 [-0,03 ; 0,01]
Densité de population	379,8	0,05 [-0,04 ; 0,14]	382,5	0,05 [-0,01 ; 0,15]	381,1	0,05 [-0,04 ; 0,13]	383,0	0,06 [-0,02 ; 0,15]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min		0,20 [0,06 ; 0,35]		0,20 [0,06 ; 0,33]		0,20 [0,04 ; 0,36]		0,20 [0,05 ; 0,34]

Annexe 6 : Résultats de la statistique de scan spatial des cancers de vessie

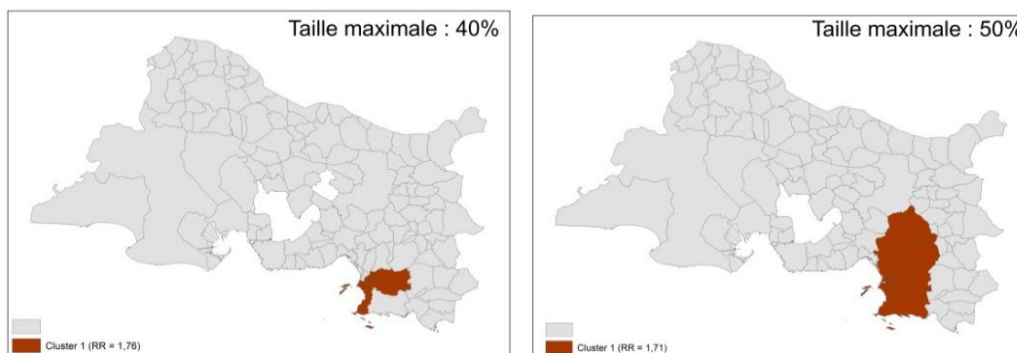
Résultats de la statistique de scan spatial pour les cancers de la vessie, selon le sexe, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Taille de la fenêtre (en %)	Valeur du GINI	N°clusters ($p < 0,05$)	Nombre d'unités spatiales	p value	Cas observés	Cas attendus	RR
Chez les hommes							
5%	0,051	1	3	0,0025	134	86,1	1,60
		2	6	0,0075	114	73,4	1,59
10%	0,080	1	5	0,00002	233	158,2	1,55
		2	9	0,00180	231	168,2	1,43
20%	0,103	1	6	0,00001	282	198,3	1,50
		2	22	0,00025	399	309,3	1,38
30%	0,072	1	29	$2 \cdot 10^{-6}$	616	491,2	1,39
		2	6	0,00001	282	198,3	1,50
		3	22	0,00025	399	309,3	1,38
40%	0,092	1	21	$3 \cdot 10^{-10}$	846	686,4	1,45
		2	6	0,000011	282	198,3	1,50
		3	22	0,00025	399	309,3	1,38
50%	0,106	1	35	$6 \cdot 10^{-14}$	1020	836,2	1,53
Dans les communes en dehors de Marseille							
5%	0,035	1	3	0,0053	77	44,6	1,79
10%	0,053	1	6	0,00024	114	65,1	1,86
20%	0,099	1	19	$3 \cdot 10^{-9}$	265	174,5	1,73
30%	0,105	1	22	$3 \cdot 10^{-9}$	293	197,2	1,71
Chez les femmes							
20%	0,090	1	7	0,008	91	55,1	1,85
30%	0,118	1	10	0,0005	153	104,2	1,76
40%	0,1235	1	10	0,0005	153	104,2	1,76
50%	0,1322	1	25	0,0004	240	187,8	1,71

Représentation des clusters significatifs de cancers de vessie chez les hommes selon la taille maximale des clusters (de 40 à 50%), Bouches-du-Rhône, 2013-2016



Représentation des clusters significatifs de cancers de vessie chez les femmes selon la taille maximale des clusters (de 40 à 50%), Bouches-du-Rhône, 2013-2016



Annexe 7 : Résultats des modèles de lissage des cancers du rein

Valeurs des DIC et des coefficients de régression des modèles BYM spatiaux et des modèles non spatiaux des cancers du rein chez l'homme, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Modèles de lissage spatial BYM	Modèle de lissage spatial		Modèle de lissage non spatial	
	DIC	beta 95%IC	DIC	beta 95%IC
Aucune variable explicative	548,9		548,2	
FDEP	548,3	-0,01 [-0,08 ; 0,07]	550,2	-0,02 [-0,08 ; 0,05]
Densité	547,7	0,00 [-0,05 ; 0,05]	550,5	0,00 [-0,04 ; 0,05]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	549,6	0,03 [-0,06 ; 0,11]	548,1	0,04 [-0,02 ; 0,10]
FDEP		-0,01 [-0,06 ; 0,11]		-0,02 [-0,08 ; 0,05]
Densité de population	551,3	0,00 [-0,05 ; 0,05]	551,3	0,01 [-0,04 ; 0,05]
FDEP		-0,02 [-0,09 ; 0,05]		-0,03 [-0,09 ; 0,04]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	550,8	0,05 [-0,05 ; 0,11]	549,4	0,04 [-0,01 ; 0,10]
Densité de population		-0,01 [-0,07 ; 0,05]		-0,02 [-0,07 ; 0,04]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	551,7	0,03 [-0,07 ; 0,13]	549,5	0,05 [-0,02 ; 0,12]
FDEP		-0,02 [-0,10 ; 0,05]		-0,03 [-0,10 ; 0,04]
Densité de population	552,4	-0,01 [-0,07 ; 0,05]	551,2	-0,02 [-0,07 ; 0,04]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min		0,05 [-0,04 ; 0,15]		0,06 [-0,02 ; 0,13]

Valeurs des DIC et des coefficients de régression des modèles BYM spatiaux et des modèles non spatiaux des cancers du rein chez la femme, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Modèles de lissage spatial BYM	Modèle de lissage spatial		Modèle de lissage non spatial	
	DIC	beta 95%IC	DIC	beta 95%IC
Aucune variable explicative	429,9		429,1	
FDEP	431,2	0,02 [-0,09 ; 0,11]	430,6	0,01 [-0,07 ; 0,10]
Densité	430,5	0,03 [-0,04 ; 0,10]	429,9	0,03 [-0,03 ; 0,09]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	429,8	0,08 [-0,02 ; 0,24]	430,1	0,06 [-0,03 ; 0,15]
FDEP		0,01 [-0,10 ; 0,12]		0,01 [-0,09 ; 0,11]
Densité de population	433,5	0,03 [-0,04 ; 0,10]	432,2	0,03 [-0,04 ; 0,09]
FDEP		-0,01 [-0,12 ; 0,10]		0,00 [-0,10 ; 0,10]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	431,1	0,10 [-0,01 ; 0,23]	431,7	0,06 [-0,04 ; 0,15]
Densité de population		0,02 [-0,06 ; 0,11]		0,01 [-0,07 ; 0,09]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	431,8	0,09 [-0,05 ; 0,24]	431,4	0,05 [-0,06 ; 0,16]
FDEP		-0,01 [-0,14 ; 0,10]		-0,00 [-0,11 ; 0,10]
Densité de population	432,4	0,02 [-0,05 ; 0,10]	433,4	0,01 [-0,06 ; 0,08]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min		0,09 [-0,04 ; 0,28]		0,06 [-0,05 ; 0,16]

Annexe 8 : Analyses de sensibilité des cancers du rein

Analyse de sensibilité des modèles spatiaux des cancers du rein chez l'homme selon le type d'indice de défaveur sociale (IDS) considéré, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Modèle de lissage BYM	Indice de Townsend				EDI			
	Lissage spatial		Lissage non spatial		Lissage spatial		Lissage non spatial	
	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]
Aucune variable explicative	548,9		548,2		548,9		548,2	
IDS	548,5	-0,00 [-0,01 ; 0,01]	550,2	0,00 [-0,01 ; 0,01]	549,8	-0,00 [-0,01 ; 0,01]	549,9	-0,02 [-0,08 ; 0,05]
Densité	547,7	0,00 [-0,05 ; 0,05]	550,5	0,00 [-0,04 ; 0,05]	547,7	0,00 [-0,05 ; 0,05]	550,5	0,00 [-0,04 ; 0,05]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 mins	549,6	0,03 [-0,06 ; 0,11]	548,1	0,04 [-0,02 ; 0,10]	549,6	0,03 [-0,06 ; 0,11]	548,1	0,04 [-0,02 ; 0,10]
IDS		0,00 [-0,02 ; 0,02]		0,00 [-0,02 ; 0,02]		-0,00 [-0,02 ; 0,01]		-0,02 [-0,08 ; 0,05]
Densité de population	551,3	-0,00 [-0,08 ; 0,06]	551,8	0,00 [-0,06 ; 0,06]	551,7	0,00 [-0,06 ; 0,06]	551,3	0,01 [-0,04 ; 0,05]
IDS		-0,00 [-0,02 ; 0,02]		-0,01 [-0,02 ; 0,01]		-0,00 [-0,02 ; 0,01]		-0,03 [-0,09 ; 0,04]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 mins	551,0	0,02 [-0,08 ; 0,11]	549,8	0,06 [-0,02 ; 0,11]	551,5	0,04 [-0,10 ; 0,14]	549,5	0,04 [-0,01 ; 0,10]
Densité de population		-0,01 [-0,07 ; 0,05]		-0,02 [-0,07 ; 0,04]		-0,01 [-0,07 ; 0,05]		-0,02 [-0,07 ; 0,04]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 mins	551,7	0,03 [-0,07 ; 0,13]	549,5	-0,05 [-0,02 ; 0,12]	551,7	0,03 [-0,07 ; 0,13]	549,5	0,05 [-0,02 ; 0,12]
IDS		-0,00 [-0,02 ; 0,02]		-0,00 [-0,02 ; 0,02]		-0,00 [-0,02 ; 0,01]		-0,03 [-0,10 ; 0,04]
Densité de population	551,5	-0,00 [-0,07 ; 0,06]	552,3	-0,01 [-0,08 ; 0,05]	551,3	-0,00 [-0,07 ; 0,05]	550,9	-0,02 [-0,07 ; 0,04]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 mins		0,04 [-0,04 ; 0,14]		0,06 [-0,02 ; 0,15]		0,05 [-0,04 ; 0,15]		0,06 [-0,02 ; 0,13]

Analyse de sensibilité des modèles spatiaux des cancers du rein chez la femme selon le type d'indice de défaveur sociale (IDS) considéré, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Modèle de lissage BYM	Indice de Townsend				EDI			
	Lissage spatial		Lissage non spatial		Lissage spatial		Lissage non spatial	
	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]
Aucune variable explicative	429,9		429,1		429,9		429,1	
IDS	431,0	0,01 [-0,01 ; 0,03]	429,4	0,01 [-0,01 ; 0,03]	431,0	0,00 [-0,01 ; 0,02]	430,3	0,00 [-0,01 ; 0,02]
Densité	430,5	0,03 [-0,04 ; 0,10]	429,9	0,03 [-0,03 ; 0,09]	430,5	0,03 [-0,04 ; 0,10]	429,9	0,03 [-0,03 ; 0,09]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	429,8	0,08 [-0,02 ; 0,24]	430,1	0,06 [-0,03 ; 0,15]	429,8	0,08 [-0,02;0,24]	430,1	0,06 [-0,03 ; 0,15]
IDS		0,00 [-0,02 ; 0,03]		0,00 [-0,02 ; 0,03]	432,8	0,00 [-0,02 ; 0,02]	432,1	-0,00 [-0,01 ; 0,02]
Densité de population	433,8	0,03 [-0,07 ; 0,12]	431,8	0,02 [-0,06 ; 0,10]	432,8	0,03 [-0,04 ; 0,11]	432,1	0,03 [-0,05 ; 0,10]
IDS		-0,00 [-0,03 ; 0,03]		0,00 [-0,02 ; 0,02]	431,7	-0,00 [-0,02 ; 0,02]	431,4	0,00 [-0,02 ; 0,01]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	432,6	0,10 [-0,04 ; 0,27]	431,5	0,06 [-0,06 ; 0,17]	431,7	0,11 [-0,03 ; 0,29]	431,4	0,07 [-0,05 ; 0,17]
Densité de population		0,02 [-0,06 ; 0,11]		0,01 [-0,07 ; 0,09]	431,8	0,02 [-0,06 ; 0,11]	431,4	0,01 [-0,07 ; 0,09]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min	431,8	0,09 [-0,05 ; 0,24]	431,4	0,05 [-0,06 ; 0,16]	431,8	0,09 [-0,05 ; 0,24]	431,4	0,05 [-0,06;0,16]
IDS		-0,00 [-0,04 ; 0,03]		-0,00 [-0,03 ; 0,03]		-0,00 [-0,02 ; 0,01]		-0,00 [-0,02 ; 0,01]
Densité de population	431,5	0,03 [-0,06 ; 0,12]	432,7	0,01 [-0,07 ; 0,09]	433,2	0,02 [-0,06 ; 0,10]	433,4	0,01 [-0,07 ; 0,09]
Nombre urologues accessibles en moins de 30 min		0,11 [-0,05 ; 0,27]		0,06 [-0,07 ; 0,18]		0,09 [-0,04 ; 0,25]		0,06 [-0,06 ; 0,18]

Annexe 9 : Description histologique des leucémies aiguës

Répartition des cas de leucémies aiguës par code CIMO3, Bouches-du-Rhône, données 2013-2016

Classification des leucémies aiguës		Effectif
	LAM avec myélodysplasie	50
	LAM M0 peu différenciée	43
	LAM M1 sans maturation	43
LAM FAB (hors anomalies chromosomiques)	LAM M2 avec maturation	54
	LAM M4 myélomonocytaire	46
	LAM M5 monocytaire	60
	LAM M6 érythrocytaire	21
	LAM M7 a mégacaryocytes	3
	LAM M3 avec t(15,17)	25
	LAM CBF	12
LAM avec anomalies chromosomiques récurrentes	LAM avec t(8,21)	12
	LAM avec anomalie du gène MLL	2
	LAM avec myélofibrose	1
	LAM avec différenciation basophile	1
	LAM sans précision	24
	Leucémies a cellules dendritiques	3
	Leucémie biphénotypique	3
	<i>Sous-total</i>	403
LAL	LAL B	47
	LALT	10
	LAL a cellules de Burkitt	7
	Lymphome de Burkitt	10
	Lymphome lymphoblastique	3
	<i>Sous-total</i>	77
	Leucémie aiguë non différenciée	1
Total		481

Annexe 10 : Résultats des modèles de lissage des leucémies aiguës myéloïdes

Valeurs des DIC et des coefficients de régression des modèles BYM spatiaux et des modèles non spatiaux des LAM chez l'homme, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Modèles de lissage spatial BYM	Modèle de lissage spatial		Modèle de lissage non spatial	
	DIC	beta 95%IC	DIC	beta 95%IC
Aucune variable explicative	309,0		308,3	
FDEP	307,1	0,12 [-0,03 ; 0,27]	305,5	0,12 [-0,00 ; 0,25]
Densité	308,1	0,07 [-0,02 ; 0,17]	307,7	0,07 [-0,02 ; 0,16]
FDEP		0,11 [-0,03 ; 0,25]		0,11 [-0,03 ; 0,25]
Densité de population	380,0	0,05 [-0,06 ; 0,15]	306,4	0,05 [-0,04 ; 0,14]

Valeurs des DIC et des coefficients de régression des modèles BYM spatiaux et des modèles non spatiaux des LAM chez la femme, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Modèles de lissage spatial BYM	Modèle de lissage spatial		Modèle de lissage non spatial	
	DIC	beta 95%IC	DIC	beta 95%IC
Aucune variable explicative	293,0		292,8	
FDEP	295,2	0,00 [-0,15 ; 0,15]	295,3	0,01 [-0,15 ; 0,15]
Densité	295,5	0,00 [-0,10 ; 0,10]	294,7	0,00 [-0,10 ; 0,09]
FDEP		0,01 [-0,16 ; 0,17]		0,00 [-0,14 ; 0,15]
Densité de population	300,8	0,00 [-0,12 ; 0,12]	297,1	-0,01 [-0,11 ; 0,09]

Annexe 11 : Analyses de sensibilité des leucémies aiguës myéloïdes

Analyse de sensibilité des modèles spatiaux LAM chez l'homme selon le type d'indice de défaveur sociale (IDS) considéré, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Modèle de lissage BYM	Indice de Townsend				EDI			
	Lissage spatial		Lissage non spatial		Lissage spatial		Lissage non spatial	
	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]
Aucune variable explicative	309,0		308,3		309,0		308,3	
IDS	307,6	0,03 [-0,00 ; 0,05]	305,6	0,02 [-0,00 ; 0,05]	307,4	0,02 [-0,00 ; 0,04]	306,2	0,02 [-0,00 ; 0,04]
Densité	308,1	0,07 [-0,02 ; 0,17]	307,7	0,07 [-0,02 ; 0,16]	308,1	0,07 [-0,02 ; 0,16]	307,7	0,07 [-0,02 ; 0,16]
IDS		0,02 [-0,02 ; 0,06]		0,02 [-0,01 ; 0,05]		0,01 [-0,01 ; 0,04]		0,01 [-0,01 ; 0,04]
Densité de population	309,9	0,03 [-0,10 ; 0,16]	307,2	0,02 [-0,10 ; 0,14]	309,8	0,03 [-0,08 ; 0,13]	307,9	0,03 [-0,08 ; 0,13]

Analyse de sensibilité des modèles spatiaux LAM chez la femme selon le type d'indice de défaveur sociale (IDS) considéré, Bouches-du-Rhône, 2013-2016

Modèle de lissage BYM	Indice de Townsend				EDI			
	Lissage spatial		Lissage non spatial		Lissage spatial		Lissage non spatial	
	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]	DIC	β [IC95%]
Aucune variable explicative	293,0		292,8		293,0		292,8	
IDS	296,4	0,01 [-0,02 ; 0,04]	294,2	0,00 [-0,02 ; 0,03]	296,1	0,00 [-0,02 ; 0,03]	294,7	0,00 [-0,02 ; 0,02]
Densité	295,5	0,00 [-0,10 ; 0,10]	294,7	-0,01 [-0,10 ; 0,09]	295,5	0,00 [-0,10 ; 0,10]	294,7	-0,01 [-0,10 ; 0,09]
IDS		0,01 [-0,04 ; 0,05]		0,01 [-0,03 ; 0,05]		0,00 [-0,02 ; 0,03]		0,00 [-0,02 ; 0,03]
Densité de population	300,3	-0,01 [-0,16 ; 0,13]	296,9	-0,02 [-0,16 ; 0,10]	297,4	-0,01 [-0,12 ; 0,09]	296,8	-0,01 [-0,13 ; 0,10]