



**HAL**  
open science

# Hémopathies malignes et exposition résidentielle au rayonnement ultraviolet en population générale adulte : étude HEMO-UV

Pierre Carcasset

► **To cite this version:**

Pierre Carcasset. Hémopathies malignes et exposition résidentielle au rayonnement ultraviolet en population générale adulte : étude HEMO-UV. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03475005

**HAL Id: dumas-03475005**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03475005>**

Submitted on 10 Dec 2021

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

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

UNIVERSITE DE BORDEAUX

U. F. R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021 – Thèse n° 3164

Thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en médecine

Présentée et soutenue publiquement le 11/10/2021

Par CARCASSET Pierre

Né le 01/03/1993 à Roubaix (59)

**Hémopathies malignes et exposition résidentielle au  
rayonnement ultraviolet en population générale adulte :  
étude HEMO-UV**

Directeurs de thèse : Docteur Alain MONNEREAU / Docteur Sébastien ORAZIO

Membres du jury

Professeur Simone MATHOULIN-PELISSIER (présidente du jury)

Docteur Marianne SAVES (rapporteur)

Docteur Yves-Marie SAINT-DRENAN (examineur)

Docteur Jean-François DORE (examineur)

Docteur Blandine VACQUIER (examineur)

## Remerciements

Je tiens à remercier le Professeur Simone Mathoulin-Pélissier de présider mon jury de thèse.

Je remercie le Docteur Alain Monnereau et le Docteur Sébastien Orazio de m'avoir reçu au registre des hémopathies malignes de Gironde et de m'avoir encadré dans ce travail de thèse.

Je remercie le Docteur Marianne Savès d'avoir accepté d'être le rapporteur de ma thèse.

Je remercie le Docteur Jean-François Doré, le Docteur Blandine Vacquier pour les conseils qu'ils m'ont apportés dans mon travail de thèse et d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Je remercie le Docteur Yves-Marie Saint-Drenan, ainsi que l'équipe des Mines ParisTech pour leur collaboration sur ce projet. Merci au Docteur Yves-Marie Saint-Drenan pour l'aide qu'il m'a apporté et d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

Je remercie Caleb Carloss Aguida pour l'aide indispensable qu'il m'a apporté en matière de programmation et de modélisation.

Je remercie le Dr Alice Herteau pour son travail de thèse et son aide.

Merci aux innombrables utilisateurs de la communauté Stackoverflow pour m'avoir assisté sur tant de petites questions de programmations.

Merci à l'ensemble des professionnels rencontrés durant mon internat qui ont contribué à ma formation en santé publique.

Je remercie ma famille de m'avoir soutenue durant toutes ces études.

# Table des matières

<b>Liste des tableaux</b> .....	5
<b>Liste des figures</b> .....	6
<b>1 Introduction</b> .....	7
<b>2 Objectifs de la thèse</b> .....	7
<b>3 Eléments de contexte</b> .....	8
3.1 Hémopathies malignes et UV .....	8
3.2 Sources de données disponibles : .....	21
3.2.1 Données sanitaires.....	21
3.2.2 Données géographiques .....	22
3.2.3 Données démographiques.....	23
3.2.4 Données d'exposition aux UV.....	23
3.2.5 Facteurs de confusion potentiels.....	24
3.3 Revue de la littérature : points clés de la méthode des études publiées .....	28
<b>4 Objectif de l'étude HEMO-UV</b> .....	31
<b>5 Méthodes</b> .....	31
5.1.1 Schéma d'étude .....	31
5.1.2 Population .....	31
5.1.3 Période d'étude et zone d'étude.....	31
5.1.4 Données de l'étude.....	31
5.1.4.1 Données sanitaires .....	31
5.1.4.2 Données géographiques .....	32
5.1.4.3. Données démographiques.....	33
5.1.4.4 Indicateur d'exposition aux UV .....	34
5.1.4.5 Facteurs de confusions potentiels.....	35
5.1.5 Stratégie d'analyse .....	37
5.2 Aspects éthiques et légaux .....	41
<b>6 Résultats</b> .....	42
6.1 Analyse descriptive.....	42
6.1.1 Description des cas.....	42
6.1.2 Description de l'exposition.....	43
6.1.3 Description des facteurs de confusion potentiels.....	47
6.2 Analyse du risque lié à l'exposition UV .....	56
6.2.1 Analyse principale.....	56
6.2.2 Analyses secondaires.....	59
<b>7 Discussion</b> .....	64

<b>8 Conclusion et perspective</b> .....	70
<b>Bibliographie</b> .....	71
<b>Annexe 1 : Description temporelle de l'exposition UV des communes de la zone d'étude</b> .....	79
<b>Annexe 2 : Analyse du risque d'incidence du lymphome non-hodgkinien</b> .....	82
<b>Annexe 3 : Pourcentage de communes étudiées sans cas d'hémopathies observées sur la période d'étude de 2006 à 2017 par sous-types d'hémopathies malignes</b> .....	83
<b>Annexe 4 : Résultats complets de la modélisation de l'analyse principale : risques relatifs standardisés sur l'âge et le sexe et ajustés sur les autres facteurs du modèle</b> .....	84

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs de risque classés par le CIRC comme cancérogènes certains ou probables pour l'Homme concernant les hémopathies malignes. ....	13
Tableau 2 : Bases de données disponibles pour l'estimation du rayonnement ultraviolet en France métropolitaine (données satellites, fournies par les Mines ParisTech). ....	24
Tableau 3 : Description des codes morphologiques des sous-types d'hémopathies incluses dans l'étude HEMO-UV (codes fournis par FRANCIM). ....	32
Tableau 4 : Nombre de communes et population à risque cumulée totale sur la période d'étude par départements. ....	34
Tableau 5 : Description des cas totaux analysés par sous-type d'hémopathies sur la période 2006 à 2017 et la zone de l'étude HEMO-UV. ....	42
Tableau 6 : Description des communes selon les modalités du découpage en trois de la dose UV reçue sur la période 2006 à 2017. ....	47
Tableau 7 : Description des communes selon les modalités des facteurs de confusion potentiels. ...	48

## Liste des figures

Figure 1 : Schéma de l'hématopoïèse. ....	8
Figure 2 : Résumé des résultats de la revue de la littérature du Dr Herteau. ....	15
Figure 3 : Carte des départements couverts par les registres des cancers. ....	22
Figure 4 : Doses UV journalière moyenne sur la période 2006 à 2017 reçues par les communes étudiées en fonction des départements. ....	44
Figure 5 : Carte des doses UV journalières moyennes sur la période de 2006 à 2017 reçues par les communes de la zone d'étude. ....	45
Figure 6 : Carte des communes étudiées en fonction de leur classement selon le découpage en 3 catégories de la dose UV reçue sur la période 2006 à 2017. ....	46
Figure 7 : Carte des communes étudiées selon leur classements par densité. ....	49
Figure 8 : Carte du classement des communes étudiées selon leur classements par zonage en aire urbaine. ....	50
Figure 9 : Carte des communes étudiées selon la présence d'industries polluantes. ....	51
Figure 10 : Carte des communes étudiées selon le pourcentage de surface agricole. ....	52
Figure 11 : Cartes juxtaposées des communes étudiées selon leur densité, zonage en aire urbaine, pourcentage de surface agricole et nombre d'industries polluantes. ....	53
Figure 12 : Carte des communes étudiées selon leur quintile d'EDI (du plus favorisé au plus défavorisé). ....	55
Figure 13 : Risques relatifs d'incidence des sous-types d'hémopathies malignes lymphoïdes selon l'exposition aux UV (référence exposition faible T1), standardisés sur l'âge et le sexe et ajustés sur des facteurs de confusion potentiels. ....	57
Figure 14 : Risques relatifs d'incidence des sous-types d'hémopathies malignes myéloïdes selon l'exposition aux UV (référence exposition faible T1), standardisés sur l'âge et le sexe et ajustés sur des facteurs de confusion potentiels. ....	58
Figure 15 : Risques relatifs d'incidence des sous-types d'hémopathies malignes selon l'exposition aux UV (référence exposition faible T1), stratifiées sur l'âge et sur le sexe et ajustés sur des facteurs de confusion potentiels. ....	60
Figure 16 : Risques relatifs d'incidence des sous-types d'hémopathies malignes lymphoïdes selon l'exposition aux UV découpée en quintile (référence exposition faible Q1), standardisés sur l'âge et le sexe, ajustés sur des facteurs de confusion potentiels. ....	61
Figure 17 : Graphiques des cas prédits en fonction des cas observés pour chaque commune de la zone d'étude.....	62
Figure 18 : Résumé des résultats des études ayant mises en évidence une association inverse significative entre l'exposition aux UV et l'incidence du lymphome diffus à grandes cellules B. ....	67

# 1 Introduction

Le plan Cancer 2014-2019 avait dans ses objectifs d'améliorer la compréhension des liens entre cancers et environnements afin de protéger les populations des expositions à risques. (1). Le projet HEMO-UV s'intègre dans cette thématique en s'intéressant au rôle de l'exposition résidentielle au rayonnement ultraviolet (UV) sur la survenue d'une hémopathie maligne dans la population générale adulte. Il s'intègre également au programme scientifique de l'équipe labellisée par la Ligue Contre le Cancer ELLA (Epidémiologie des Lymphomes et des Leucémies de l'Adulte), dirigée par le Dr Alain Monnereau. Cette équipe est intégrée au sein de l'unité EPICENE (épidémiologie des cancers et expositions environnementales) du centre Inserm U1219. Ce projet s'inscrit dans une suite de plusieurs études (projets HEMO-\*) proposant d'analyser différents facteurs de risques environnementaux sur la survenue d'hémopathies malignes. La Ligue Nationale contre le cancer finance ce programme dans le cadre d'une convention quinquennale. Son objectif principal est d'améliorer les connaissances de l'épidémiologie des hémopathies malignes et en particulier de l'impact des facteurs environnementaux et pronostiques en population générale. Ses recherches ont pour finalité d'approfondir les connaissances par sous-type d'hémopathie maligne afin de tenir compte de la complexité due à l'hétérogénéité étiologique et pronostique de ces maladies.

Les résultats publiés dans la littérature scientifique sur le lien entre la survenue des hémopathies malignes et l'exposition au rayonnement ultraviolet (UV) sont hétérogènes. Ils suggèrent une association positive ou inverse entre l'exposition aux UV et les hémopathies malignes selon les sous-types étudiés et en particulier pour les lymphomes non-hodgkiniens. Les connaissances restent donc aujourd'hui limitées sur cette relation. En France métropolitaine, il n'existe que peu d'études ayant analysé le lien entre hémopathies malignes et rayonnements UV (2) et aucune de nature écologique chez l'adulte.

HEMO-UV est une étude de type écologique (rétrospective) ayant pour objectif la recherche de lien entre l'incidence des hémopathies malignes et l'exposition résidentielle environnementale aux rayonnements UV. L'analyse a été réalisée à partir des données issues de 14 registres de cancer du réseau FRANCIM, couvrant 20 départements métropolitains et la métropole de Lille, recensant les cas d'hémopathies malignes chez les 15 ans et plus, sur la période 2006 à 2017. Cette étude constitue la première du genre réalisée sur l'ensemble de la « zone registre » de France métropolitaine.

Un premier travail préparatoire de revue de la littérature et d'écriture d'un protocole d'étude a été réalisé par le Dr Alice Herteau dans le cadre de sa thèse de médecine. (1)

## 2 Objectifs de la thèse

Le travail de thèse présenté ici, s'inscrit dans la continuité de la thèse du Dr Alice Herteau.

Son objectif est de réaliser l'analyse de l'étude HEMO-UV, d'apporter les résultats sur l'association entre la survenue des hémopathies malignes (principaux sous-types) et l'exposition résidentielle aux UV en France métropolitaine. Son objectif secondaire est d'apporter un retour sur la mise en œuvre opérationnelle du protocole d'étude initialement proposé.



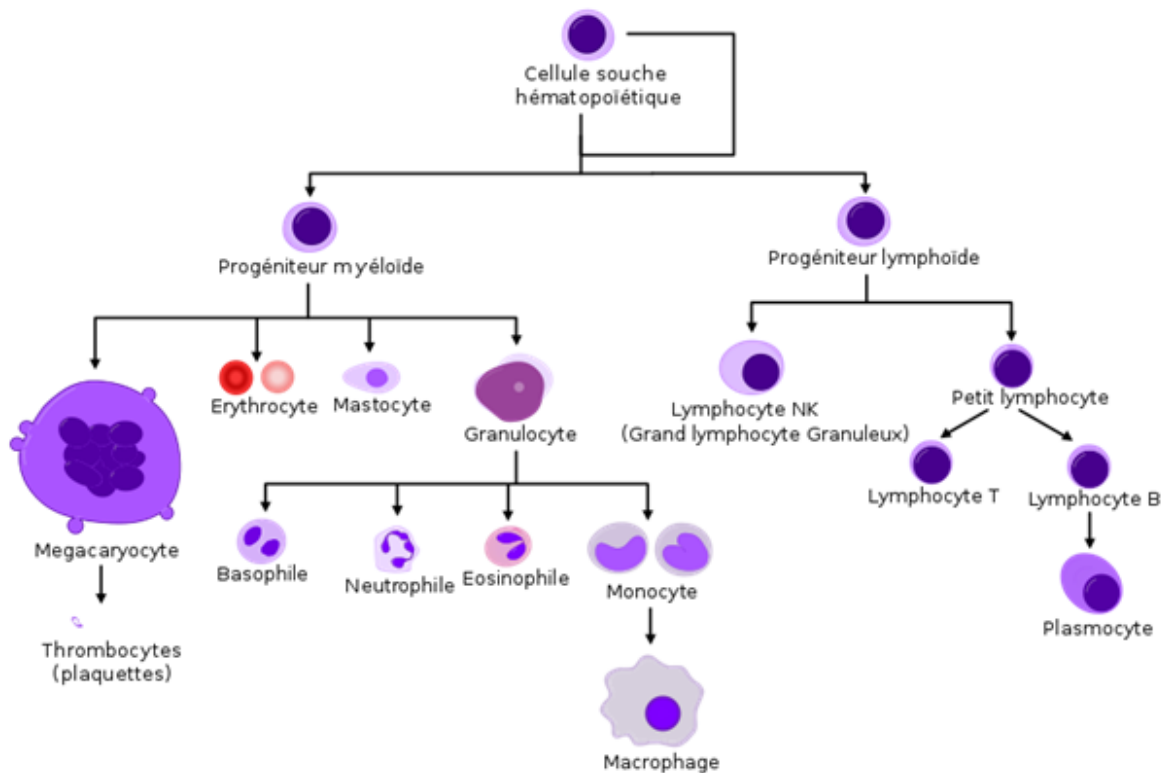
### 3 Eléments de contexte

#### 3.1 Hémopathies malignes et UV

Les hémopathies malignes sont des tumeurs du tissu hématopoïétique (3).

Leur origine peut provenir de la moelle osseuse ou des organes lymphoïdes (rate, ganglions...). L'intégralité des cellules hématopoïétiques peut être touchée, à tous les stades de leur différenciation ou de leur maturation. Leur évolution peut être aiguë ou chronique. On classe les hémopathies malignes en hémopathies myéloïdes, lymphoïdes, puis selon la lignée cellulaire atteinte. Les cellules de la lignée myéloïde comprennent les érythrocytes, les plaquettes et les granulocytes ou les monocytes ; la lignée lymphoïde ne se compose que des lymphocytes (B ou T) (1).

**Figure 1 : Schéma de l'hématopoïèse.** (source : [wikimedia.org](http://wikimedia.org) (4))



La pathogénicité des hémopathies malignes se traduit par l'envahissement médullaire avec des insuffisances médullaires et par des infiltrations d'autres organes extra-médullaires (1,5).

La classification de référence des hémopathies malignes est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Sa version la plus récente est la 4<sup>ème</sup> édition de 2008, révisée en 2016 selon les connaissances sur la morphologie, la génétique, l'immunophénotypage, la biologie moléculaire et la clinique. Un total de plus de 160 entités distinctes est identifié (1). On peut proposer les grandes lignes de ce classement suivantes :

### Hémopathies lymphoïdes :

Les hémopathies lymphoïdes peuvent être divisées en 2 groupes : les lymphomes de Hodgkin et les lymphomes non-hodgkiniens. Le groupe des lymphomes non-hodgkiniens représente 90% des cas et rassemble la plupart des sous-types. Les quatre catégories principales des hémopathies lymphoïdes sont les suivantes :

#### Lymphome de Hodgkin :

Les lymphomes de Hodgkin sont des proliférations de cellules B matures (notamment des cellules de Reed-Sternberg) dans les organes lymphoïdes secondaires en majorité.

Principaux sous-types :

- Lymphomes de Hodgkin classiques (scléronodulaire, à prédominance lymphocytaire, avec déplétion lymphocytaire ou à cellularité mixte)
- Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire (1)

#### Hémopathies malignes lymphoïdes à cellules précurseurs

Ce groupe fait principalement référence aux Leucémies aiguës lymphoïdes / lymphomes lymphoblastiques. Les leucémies aiguës lymphoïdes sont définies par la prolifération de précurseurs lymphoïdes B ou T au niveau médullaire et/ou thymique (selon la morphologie). Une accumulation de cellules immatures est observée dans la moelle, le sang et parfois les os.

Principaux sous-types :

- Leucémies aiguës lymphoïdes B
- Leucémies aiguës lymphoïdes T (1)

#### Hémopathies malignes lymphoïdes à cellules B matures :

Cette catégorie est caractérisée par une prolifération de cellules B matures au niveau médullaire ou au niveau des organes lymphoïdes secondaires, et parfois au niveau de territoires non lymphoïdes ou osseux pour certains sous-types. Ils forment un groupe hétérogène qui rassemble la plus grande partie des hémopathies lymphoïdes.

Principaux sous-types :

- Lymphome folliculaire
- Lymphome diffus à grandes cellules B
- Lymphome à cellules du manteau
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome de la zone marginale
- Leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire
- Myélome multiple / plasmocytome
- Lymphome lymphoplasmocytaire / macroglobulinémie de Waldenström
- Leucémie à tricholeucocytes (1)

### Hémopathies malignes à cellules T ou NK matures :

Ce groupe rassemble les proliférations de lymphocytes T ou NK matures, se multipliant en général dans les ganglions avec de possibles extensions à la moelle osseuse, la rate, la peau ou à d'autres organes tels les poumons ou le foie.

Principaux sous-types :

- Leucémie à grands lymphocytes granuleux
- Lymphome T/NK extra-ganglionnaire de type nasal
- Mycosis fongoïde/Syndrome de Sézary
- Lymphome T hépatosplénique
- Lymphome T associé à une entéropathie
- Lymphome anaplasique à grandes cellules
- Lymphome T angio-immunoblastique (1)

### Hémopathies malignes myéloïdes :

Elles se décomposent en 4 catégories.

#### Leucémies aiguës myéloïdes :

Elles sont définies par une prolifération, de précurseurs myéloïdes, bloqués à des stades plus ou moins précoces de leur différenciation. Cette prolifération intervient en général dans la moelle osseuse. On observe une accumulation de cellules au niveau médullaire et parfois sanguin.

Principaux sous-types :

- Leucémie aiguë myéloïde avec anomalies cytogénétiques récurrentes
- Leucémie aiguë myéloïde avec anomalies de type myélodysplasique
- Leucémie aiguë myéloïde secondaire à une chimiothérapie ou à une radiothérapie (1)

#### Syndromes myéloprolifératifs :

Il s'agit de prolifération médullaire de cellules myéloïdes matures morphologiquement normales. Ils sont classés selon le type de cellules préférentiellement atteint.

Principaux sous-types :

- Leucémie myéloïde chronique BCR-ABL1 positive (leucémie myéloïde chronique typique)
- Thrombocytémie essentielle
- Polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez
- Myélofibrose primitive ou splénomégalie myéloïde chronique (1)

#### Syndromes myélodysplasiques :

Ils sont caractérisés par une prolifération médullaire de cellules myéloïdes immatures. Celles-ci présentent une anomalie de la différenciation qui entraîne une mort cellulaire excessive et des anomalies morphologiques des cellules précurseurs. Les syndromes myélodysplasiques forment un groupe hétérogène d'entités.

Principaux sous-types :

- Syndrome myélodysplasique avec sidéroblastes en couronne
- Syndrome myélodysplasique avec excès de blastes
- Syndrome myélodysplasique avec délétions 5q isolées
- Syndrome myélodysplasique avec dysplasie unilignée
- Syndrome myélodysplasique avec dysplasie multilignée (1)

Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs :

Ces syndromes sont définis par la prolifération de cellules myéloïdes immatures, avec des anomalies variables de leur différenciation. Ils constituent un groupe hétérogène.

Principaux sous-types :

- Leucémie myélomonocytaire chronique
- Leucémie myéloïde chronique BCR-ABL1 négative (Leucémie myéloïde chronique atypique)
- Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (1)

En 2018, l'incidence des hémopathies malignes, toutes morphologies comprises, en France métropolitaine est estimée à environ 45 000 nouveaux cas par an, soit environ 12% de l'ensemble des cas incidents de cancer. Près de deux tiers des cas sont des hémopathies lymphoïdes. Cinq entités représentaient 53% des cas incidents en 2018 ; par ordre de fréquence décroissante : les myélomes multiples et plasmocytomes (5442 nouveaux cas), les lymphomes diffus à grandes cellules B (5071), les syndromes myélodysplasiques (4735), les leucémies lymphoïdes chroniques (4674) et les leucémies aiguës myéloïdes (3428) (1,6).

L'incidence des hémopathies malignes augmente avec l'âge pour la plupart des types d'hémopathies, l'âge médian est à 60 ans mais varie considérablement entre les sous-types (17 et 18 ans pour l'homme et la femme respectivement pour la leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs contre 78 et 80 ans pour les syndromes myélodysplasiques (6)). Les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes, 25 000 cas incidents et 20 000 cas incidents pour les hommes et les femmes respectivement durant l'année 2018. Les hémopathies malignes sont la troisième cause de mortalité par cancer en France, avec 16 500 décès en 2018. Le pronostic varie selon le sous-type. De 2010 à 2015, la survie nette standardisée variait de 27% à 95% selon les entités chez les plus de 15 ans (7).

Si de manière générale l'incidence des cancers est en augmentation en France sur la période 1990 à 2018 (+65% chez les hommes et +93% chez les femmes), l'évolution de l'incidence des types et des sous-types d'hémopathies est hétérogène. Depuis 1990 à 2018, cinq morphologies se distinguent par une augmentation annuelle de l'incidence supérieure à 1% chez les deux sexes : le lymphome de Hodgkin, la leucémie myéloïde aiguë (étudiés de 1990 à 2018), ainsi que le lymphome folliculaire, le lymphome diffus à grandes cellules B et le myélome multiple/plasmocytome (étudiés de 1995 à 2018). L'incidence reste globalement

quasiment stable pour le lymphome de Burkitt (1995-2018), ainsi que le lymphome T/NK à cellules matures cutanées et les syndromes myélodysplasiques (2003-2018). L'incidence est en diminution pour certaines morphologies : -1,7%/an chez les deux sexes pour le lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström (1995-2018), -0,7%/an chez l'homme pour la leucémie myéloïde chronique (1990-2018), -2,2%/an chez les deux sexes pour la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire (2010-2018) et -3,0% chez la femme pour le syndrome myélodysplasique (2010-2018). L'évolution de certains sous-types rares d'hémopathies malignes reste mal connue (6).

Parmi les cinq morphologies précédemment citées dont l'augmentation de l'incidence est la plus nette, il est estimé que 30-40% de cette augmentation est due au vieillissement et à l'accroissement de la population, et 60-70% à un accroissement du risque dont les causes sont à explorer (6).

Le centre international de recherche sur le cancer (CIRC), organisme rattaché à l'Organisation Mondiale de la Santé, a classé de multiples facteurs en agents cancérogènes certains (groupe 1) ou cancérogènes probables (groupe 2A) ou possibles (groupe 2B) selon les connaissances et le niveau de preuve évalué à partir de la littérature scientifique (1). Ces facteurs sont susceptibles de contribuer à l'augmentation de l'incidence des hémopathies malignes. Les agents classés cancérogènes certains et probables sont regroupés dans le tableau 1 (fourni par le Dr Herteau).

**Tableau 1 : Facteurs de risque classés par le CIRC comme cancérigènes certains ou probables pour l'Homme concernant les hémopathies malignes. (Fournis par le Dr Herteau) (1)**

Agents cancérigènes certains (groupe 1) <i>Données suffisantes dans la littérature</i>	Agents cancérigènes probables (groupe 2A) <i>Données limitées dans la littérature</i>
<b>Agents infectieux et antibiotiques</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Helicobacter pylori</li> <li>• Virus d'Epstein-Barr (EBV)</li> <li>• Virus de l'hépatite C (VHC)</li> <li>• Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)</li> <li>• Herpes virus associé au sarcome de Kaposi (HHV8)</li> <li>• Virus T-lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paludisme (infection à Plasmodium falciparum) dans les zones holoendémiques</li> <li>• Virus de l'hépatite B (VHB)</li> <li>• Chloramphénicol</li> </ul>
<b>Médicaments immunosuppresseurs</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azathioprine</li> <li>• Ciclosporine</li> </ul>	
<b>Chimiothérapies anticancéreuses (agents alkylants, inhibiteurs des topoisomérases II, autres)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Busulfan ; chlorambucil ; cyclophosphamide ; melphalan ; sémostine ; thiotépa ; tréosulfan</li> <li>• Chimiothérapie combinée : vincristine + prednisone + moutarde azotée + procarbazine</li> <li>• Association étoposide + cisplatine + bléomycine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carmustine ; moutarde azotée</li> <li>• Etoposide ; téniposide</li> <li>• Mitoxantrone</li> </ul>
<b>Tabagisme</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabagisme actif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabagisme passif (1)</li> </ul>
<b>Rayonnements ionisants</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phosphore-32</li> <li>• Produits de fission, dont le strontium-90</li> <li>• Rayons X et gamma</li> <li>• Thorium-232 et ses produits de désintégration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iode radioactif, dont l'iode-131</li> <li>• Radon-222 et ses produits de désintégration</li> </ul>
<b>Rayonnements non ionisants</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Champs électromagnétiques, principalement les extrêmement basses fréquences (CEM-EBF) (2)</li> </ul>
<b>Pesticides</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lindane</li> <li>• Pentachlorophénol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT)</li> <li>• Diazinon</li> <li>• Glyphosate</li> <li>• Malathion</li> </ul>
<b>Autres (solvants organiques, expositions professionnelles, sources d'exposition diverses)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzène (3)</li> <li>• Formaldéhyde</li> <li>• Industrie de fabrication du caoutchouc</li> <li>• 1,3-butadiène</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzène (3)</li> <li>• Dichlorométhane</li> <li>• Métier de peintre (4)</li> <li>• Oxyde d'éthylène</li> <li>• Polychlorobiphényles (PCB)</li> <li>• Polychlorophénols et leurs sels de sodium</li> <li>• Raffinage du pétrole</li> <li>• Styrène</li> <li>• Trichloro-éthylène</li> <li>• 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzopara-dioxine</li> </ul>

(1) Leucémies de l'enfant chez les enfants de fumeurs. (2) Leucémies de l'enfant. (3) Preuves suffisantes pour les LAM de l'adulte. Preuves limitées pour les LNH, la LLC, le MM, la LMC et les LAM de l'enfant. (4) Leucémies de l'enfant du fait d'une exposition maternelle.

### Le rayonnement UV comme facteur de risque des hémopathies malignes :

Les UV sont des rayonnements électromagnétiques non ionisants. Ils font partie du spectre des rayons émis par le soleil. Il existe trois types de rayons selon leur longueur d'onde : les UVA (315nm – 400nm), les UVB (280 – 315nm) et les UVC (100 – 280 nm). Seuls les UVA et les UVB (filtrés en grande partie) passent à travers la couche atmosphérique et atteignent la surface de la terre. La dose d'UV reçue à la surface dépend de multiples facteurs : altitude, latitude, position du soleil, météo et nature du sol. (1)

On peut considérer 3 types d'expositions principales aux UV : l'exposition résidentielle (liée au lieu de vie), l'exposition professionnelle et les expositions récréatives (cabines UV par exemple). (1)

Le rayonnement ultraviolet (UV) ne fait pas partie des agents classés comme carcinogène 1 ou 2A par le CIRC pour les hémopathies malignes (1). En revanche, les UV interviennent dans le métabolisme de la vitamine D et sont nécessaires à sa synthèse. La vitamine D pourrait jouer un rôle protecteur par rapport au risque d'hémopathie maligne (8).

Le rayonnement UV est reconnu comme cancérigène certain par le CIRC pour les cancers cutanés pour le rôle possible dans l'initiation de la tumorigenèse et la promotion de la croissance tumorale. Les mécanismes physiopathologiques de l'exposition aux UV évoqués sont : une immunosuppression, un effet pro-inflammatoire et une action mutagène par des dommages à l'ADN. Le rôle des UV dans les cancers autres que cutanés est complexe. Bien que le rayonnement solaire ait été classé cancérigène probable pour certaines tumeurs oculaires et de la lèvre, des études ont montré un effet protecteur pour d'autres formes dont les cancers du sein, du colon et de la prostate. (1)

Une revue de la littérature sur le rôle de l'exposition au rayonnement UV sur la survenue des HM chez les enfants et les adultes a été réalisée dans le cadre de la thèse du Dr Alice Herteau (1). Ces résultats sont résumés dans la figure 2.

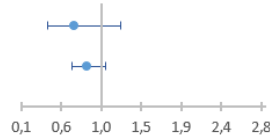
**Figure 2 : Résumé des résultats de la revue de la littérature du Dr Herteau : en encadré bleu les associations inverses significatives et en encadré rouge les associations positives significatives. (Figure fournie par le Dr Herteau)**

## Lymphome de Hodgkin

### Adultes (n = 5)

Wong (2012) OR = 0,69 Expo/non expo

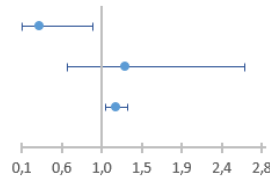
Monnereau (2013) OR = 0,84 Q4/Q1



Hakansson (2001) RR = 0,30 Expo forte/expo faible

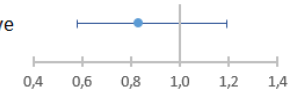
Chang (2011) RR = 1,26 Q4/Q1

Boscoe (2006) RR = 1,16 (ref. = forte exposition) Expo min/expo max



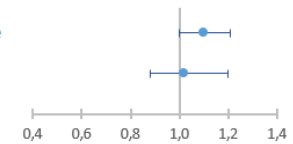
### Enfants (n = 3)

Petridou (2007) OR = 0,83 Par 15 jour d'expo récréative



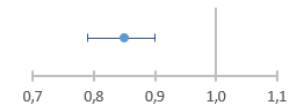
Musselman (2011) RR = 1,10 OR global - expo croissante

Coste (2015) RR = 1,02 Par 25J/cm²/jour UV A+B



### Enfants et adultes (n = 2)

Merrill (2019) RR = 0,85 Q4/Q1



## Lymphome non hodgkinien

### Adultes (n = 13)

Tavani (2006) OR = 1,01 Expo/non expo

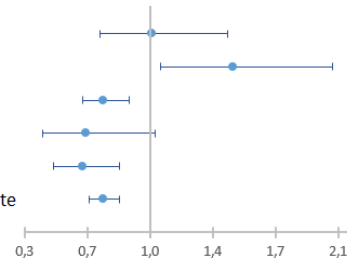
Karipidis (2007) OR = 1,46 Expo max/expo min

Kricker (2008) OR = 0,74 Q4/Q1

Freedman (2010) OR = 0,64 Expo max/expo min

Wong (2012) OR = 0,62 Expo/non expo

Morton (2014) OR = 0,74 OR global - expo croissante



Adami (1999) RR = 1,21 Expo max/expo min

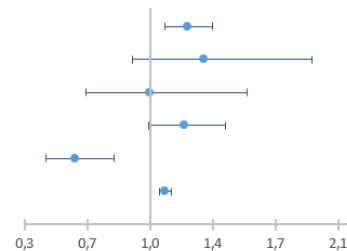
Hakansson (2001) RR = 1,30 Expo forte/expo faible

Veierod (2010) RR = 1,00 Expo/non expo

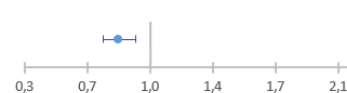
Bertrand (2011) RR = 1,19 Expo forte/expo faible

Chang (2011) RR = 0,58 Q4/Q1

Boscoe (2006) RR = 1,08 (ref. = forte exposition) Expo min/expo max

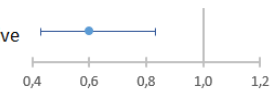


Lin (2012) HR = 0,82 Q4/Q1



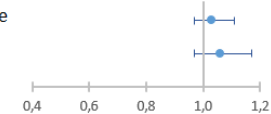
### Enfants (n = 3)

Petridou (2007) OR = 0,60 Par 15 jour d'expo récréative



Musselman (2011) RR = 1,03 OR global - expo croissante

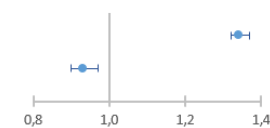
Coste (2015) RR = 1,06 Par 25J/cm²/jour UV A+B



### Enfants et adultes (n = 5)

Bentham (1996) RR = 1,34 Q4/Q1

Merrill (2019) RR = 0,93 Q4/Q1



McMichael (1996) r = 0,50 (p < 0,001) Corrélation avec incidence

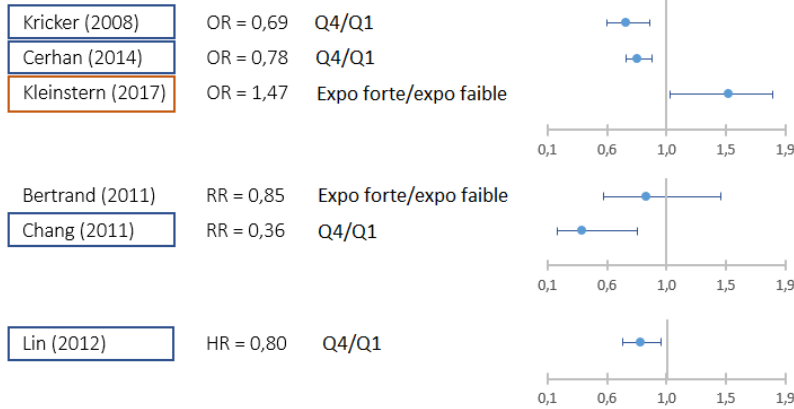
Hu (2004) r = - 0,42 (p = 0,48) Corrélation avec incidence

Waltz (2008) β = 0,30 (p < 0,001) Par log dose UV B

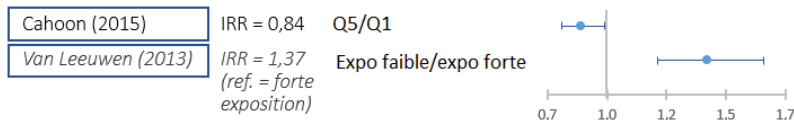


## Lymphome diffus à grandes cellules B

### Adultes (n = 6)

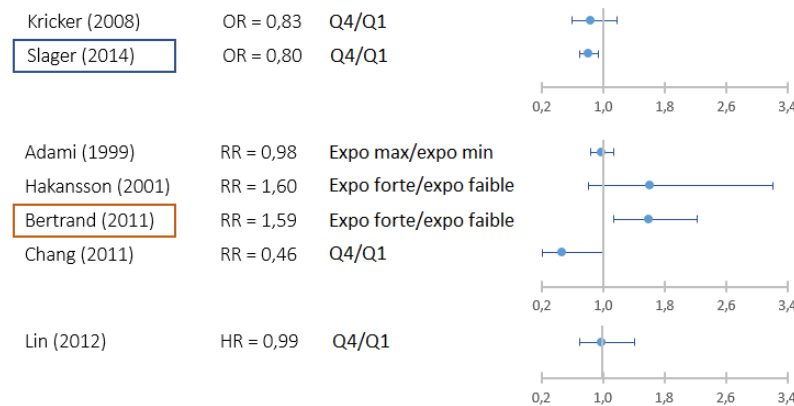


### Enfants et adultes (n = 2)

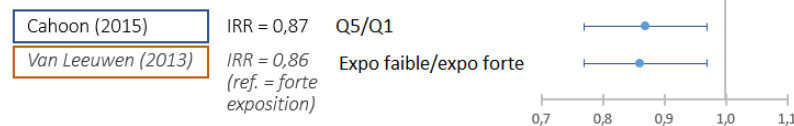


## Leucémie lymphoïde chronique

### Adultes (n = 7)

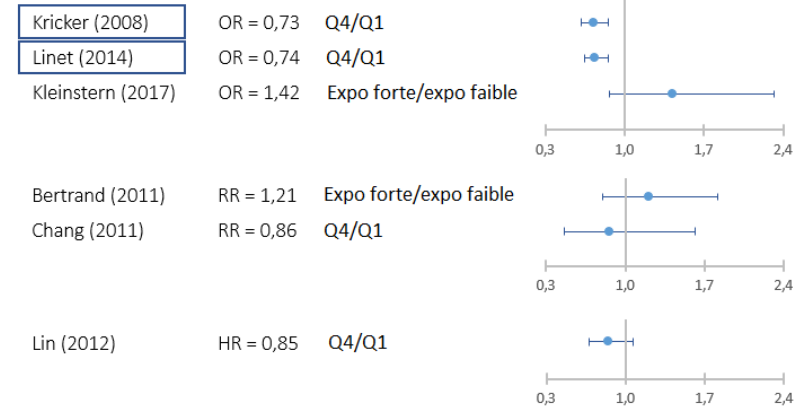


### Enfants et adultes (n = 2)

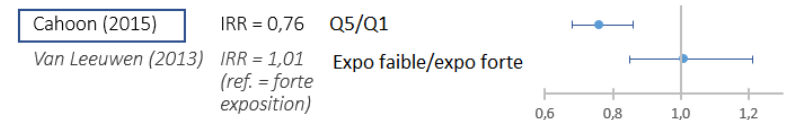


## Lymphome folliculaire

### Adultes (n = 6)

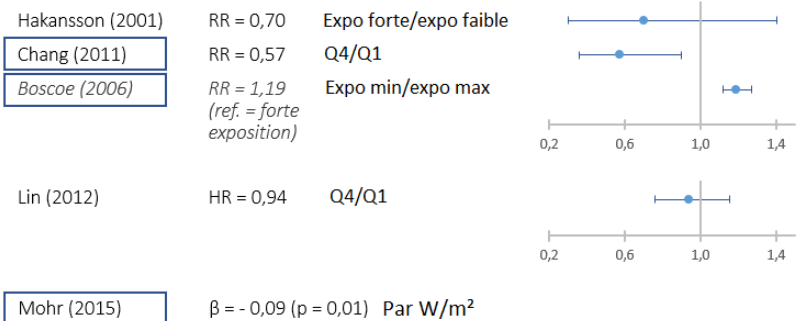


### Enfants et adultes (n = 2)

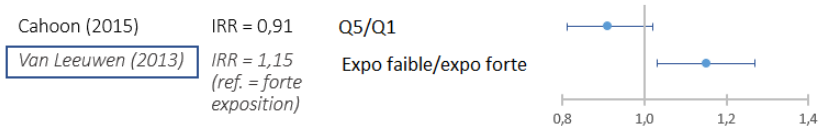


## Myélome multiple

### Adultes (n = 5)



### Enfants et adultes (n = 2)



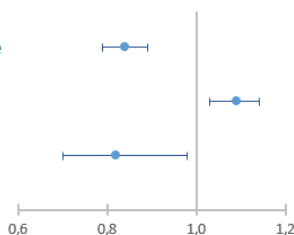
## Leucémie aiguë lymphoblastique

### Enfants (n = 3)

Musselman (2011) RR = 0,84 OR global - expo croissante

Coste (2015) RR = 1,09 Par 25J/cm<sup>2</sup>/jour UV A+B

Timonen (2007) RR = 0,84 Expo min/expo max  
(ref. = forte exposition)



### Adultes (n = 2)

Hakansson (2001) RR = 1,50 (0,20 ; 11,90) Expo forte/expo faible

Timonen (1999) SIR = 1,34 (1,11 ; 1,57) De la période avec expo min

### Enfants et adultes (n = 1)

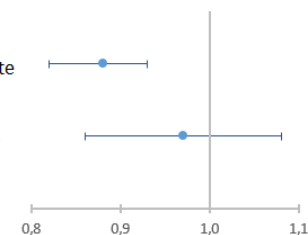
Timonen (2007) RR = 0,97 (0,89 ; 1,06) Expo min/expo max  
(ref. = forte exposition)

## Leucémie aiguë myéloïde

### Enfants (n = 2)

Musselman (2011) RR = 0,88 OR global - expo croissante

Coste (2015) RR = 0,97 Par 25J/cm<sup>2</sup>/jour UV A+B



### Adultes (n = 2)

Hakansson (2001) RR = 2,20 (1,00 ; 4,70) Expo forte/expo faible

Timonen (1999) SIR = 1,08 (0,96 ; 1,21) De la période avec expo min

### Enfants et adultes (n = 1)

Timonen (2007) RR = 1,05 (0,98 ; 1,12) Expo min/expo max  
(ref. = forte exposition)

### La littérature concernant les hémopathies lymphoïdes peut se résumer ainsi :

Pour le lymphome de Hodgkin, la littérature tend à suggérer un effet plutôt protecteur des UV. Sur les cinq articles revus s'intéressant à l'adulte, une méta-analyse d'études cas-témoin conclut à une association inverse avec un effet-dose sur le lymphome de Hodgkin EBV-positif (9), une étude de cohorte retrouve une association significative inverse (Risque Relatif  $RR_{\text{exposition élevée/faible}}=0,3$  [0,1 ; 0,9]) (10) et une étude écologique met en évidence une association significative inverse ( $RR_{\text{exposition faible/élevée}}=1,16$  [1,04 ; 1,29] et  $RR_{\text{exposition faible/élevée}}=1,19$  [1,05 ; 1,34] chez l'homme et la femme respectivement) (11). Une étude de cohorte (12) et une étude cas-témoin (13) n'ont pas retrouvé d'association significative. Chez l'enfant, une étude écologique a retrouvé une association significative positive ( $RR=1,10$  [1,00 ; 1,21] global par augmentation de catégorie d'exposition aux UV) (14). Une étude cas-témoin (15) et une étude écologique (16) ne retrouvent pas d'association significative. Chez l'adulte et l'enfant sans distinction, deux études écologiques mettent en évidence une association significative inverse ( $RR_{Q4/Q1}=0,85$  [0,79 ; 0,90] (17) et  $RR_{Q5/Q1}=0,88$  [0,81 ; 0,95] (18)).

Pour les lymphomes non-hodgkiniens étudiés sans distinction de leur sous-type, deux méta-analyses d'études cas-témoins retrouvent une association significative inverse (rapport de cote/Odds-Ratio  $OR_{Q4/Q1}=0,74$  [0,62 ; 0,88] (19) et  $OR_{\text{exposition forte/faible}}=0,74$  [0,66 ; 0,83] (20)). Ces deux méta-analyses se recoupent grandement quant aux sources de données utilisées. De plus, quatre autres études ont mis en évidence une association significative inverse : deux cohortes ( $RR_{Q4/Q1}=0,58$  [0,42 ; 0,80] (12) et Hazard Ratio  $HR_{Q4/Q1}=0,82$  [0,74 ; 0,92] (21)), une étude cas témoin ( $OR_{\text{exposition forte/faible}}=0,62$  [0,47 ; 0,85] (22)) et une étude écologique ( $RR_{\text{exposition faible/forte}}=1,08$  [1,05 ; 1,11] (21)). A l'opposé deux études retrouvent une association significative positive : une étude cas-témoins ( $OR_{\text{exposition max/min}}=1,46$  [1,06 ; 2,02]) (22) et une étude de cohorte ( $RR_{\text{exposition forte/faible}}=1,21$  [1,08 ; 1,35] et  $RR=1,26$  [1,08 ; 1,40] chez l'homme et la femme respectivement) (23). Quatre études de cohorte (24,10,25,26) et une étude cas-témoin (27) ne mettent pas en évidence d'association significative. Chez l'enfant, une étude cas-témoin retrouve une association significative inverse ( $OR=0,60$  [0,43 ; 0,83] par tranche de 15j de séjour en station balnéaire) (15), deux études écologiques n'ont pas montré d'association significative (14,16). Il existe une discordance entre les études précédentes et celles réalisées chez l'enfant et l'adulte confondus : sur cinq études écologiques identifiées, trois retrouvent des associations positives statistiquement significatives ( $RR_{Q4/Q1}=1,34$  [1,32 ; 1,37] (28)), une étude analysant l'incidence selon le niveau d'exposition aux UV montre un coefficient de corrélation  $r=0,50$  et  $R=0,51$   $p<0,001$  chez l'homme et la femme respectivement (29) et un coefficient  $\beta=0,298$  par log de dose d'UVB  $p<0,001$  (30). Les deux autres études montrent une association significative inverse pour l'une ( $RR_{Q4/Q1}=0,93$  [0,90 ; 0,97]) (17), et pour l'autre une association non significative (31). De possibles mécanismes physiopathologiques différents entre les hémopathies malignes développées chez l'adulte et l'enfant rendent difficile l'interprétation des résultats, notamment pour les études où enfants et adultes sont étudiés ensembles. (1)

Plus récemment la littérature apporte des résultats relatifs aux sous-types de lymphome non-hodgkinien :

Pour le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), deux méta-analyses d'études cas-témoins « poolées » de dix études en 2008 (19) et dix-neuf études en 2014 (32), chez l'adulte ont mis en évidence une association inverse statistiquement significative :  $OR_{Q4/Q1}=0,69$  [0,55 ; 0,97] (19) et  $OR_{Q4/Q1}=0,81$  [0,72 – 0,92] (32). Ces deux méta-analyses se recoupent grandement quant aux sources de données utilisées. L'étude de Cerhan et collaborateurs (2014) met en évidence une association inverse entre la survenue de LDGCB et l'exposition aux UV (loisirs) de façon indépendante d'autres facteurs de risque dont la plupart n'était pas pris en compte dans l'étude de Kricker et collaborateurs (2007). Toujours chez l'adulte, deux études de cohorte ont retrouvé une association inverse statistiquement significative ( $RR_{Q4/Q1}=0,36$  [0,17 ; 0,78] (12) et  $HR_{Q4/Q1}=0,80$  [0,67 ; 0,96] (21)), une étude cas-témoin une association positive statistiquement significative ( $OR_{\text{exposition max/min}} = 1,47$  [1,07 ; 1,80]) (33) et une étude de cohorte montrant aucune association significative (26). Chez l'adulte et l'enfant confondus, deux études écologiques ont mis en évidence une association statistiquement significative inverse : Rapport de taux d'incidence/Incidence Rate Ratio  $IRR_{Q5/Q1}=0,84$  [0,76 ; 0,94] (34) et  $IRR_{\text{exposition max/min}}=1,37$  [1,16 ; 1,61] (35).

Concernant le lymphome folliculaire, six études ont été identifiées chez l'adulte. Deux méta-analyses d'études cas-témoin « poolées » mettent en évidence une association statistiquement significative inverse :  $OR_{Q4/Q1}=0,73$  [0,62 ; 0,86] (19) et  $OR_{Q4/Q1}=0,74$  [0,65 ; 0,86] (36). Le reste des études (une étude cas-témoin (33) et trois cohortes (12,21,26)) chez l'adulte n'ont pas apporté d'association significative. Chez l'adulte et l'enfant confondus, une étude écologique a retrouvé une association significative inverse (34) ( $IRR_{\text{exposition max/min}}=0,76$  [0,68 ; 0,86]), tandis qu'une autre étude écologique n'a pas retrouvé d'association significative (35).

Pour les myélomes multiples, parmi les cinq études réalisées chez l'adulte, une étude de cohorte met évidence une association inverse statistiquement significative (12) ( $RR_{Q4/Q1}=0,57$  [0,36 ; 0,90]). Deux études écologiques retrouvent une association inverse statistiquement significative :  $RR_{\text{exposition faible/forte}}=1,19$  [1,12 ; 1,27] et  $RR=1,22$  [1,14 ; 1,31] chez l'homme et la femme respectivement (11) et une diminution du taux d'incidence pour 100 000 personne-année de 0,09 par  $W/m^2$  d'UV,  $p=0,01$  (37). Les deux dernières études de cohorte (10,21) n'observent aucune association statistiquement significative. Chez l'adulte et l'enfant confondus, parmi deux études écologiques, une retrouve une association inverse statistiquement significative ( $IRR_{\text{exposition max/min}}=1,15$  [1,03 ; 1,27]) (35), tandis que l'autre ne met pas en évidence d'association significative (34).

Concernant la leucémie lymphoïde chronique, huit études ont été identifiées chez l'adulte dont deux méta-analyses d'études cas-témoin. Une méta-analyse de treize études cas-témoin en 2014 a montré une association inverse statistiquement significative ( $OR_{Q4/Q1}=0,80$  [0,69 ; 0,94]) (38), tandis que l'autre méta-analyse de dix études cas-témoin en 2010 n'a pas retrouvé d'association significative (19). Une étude de cohorte a mis en évidence une association positive statistiquement significative ( $RR_{\text{exposition max/min}}=1,59$  [1,13 ; 2,22]) (26). Les quatre autres études de cohorte ont observé des associations non significatives statistiquement (10,12,21,23). Chez l'enfant et l'adulte sans distinction, une étude écologique a retrouvé une association significative inverse ( $IRR_{Q5/Q1}=0,87$  [0,77 ; 0,97]) (34) alors qu'une autre étude

écologique (35) a mis en évidence une association significative positive ( $IRR_{\text{exposition faible/forte}}=0,86 [0,77 ; 0,97]$ ).

Pour la leucémie aiguë lymphoïde, chez l'enfant parmi trois études écologiques identifiées, une étude retrouve une association inverse significative ( $RR=0,84 [0,79 ; 0,89]$  global par catégorie d'exposition croissante) (14) tandis que les deux autres retrouvent une association positive significative ( $RR=1,09 [1,03 ; 1,14]$  par augmentation de dose UV de  $25J/cm^2$  (16) et  $RR_{\text{exposition min/max}}=0,82 [0,70 ; 0,98]$  (39)). Chez l'adulte, bien qu'une étude écologique rapporte un Rapport d'Incidence Standardisé/Standardized Incidence Ratio SIR=1,34 [1,11 ; 1,57] pour la période de l'année la moins exposée (40), une étude de cohorte ne retrouve aucune association significative (10). Une étude écologique chez l'enfant et l'adulte sans distinction n'a pas retrouvé d'association significative (39).

Les autres sous-types de lymphome non-hodgkinien ont été très peu étudiés.

Au total, parmi les sous-types revus, on distingue : un premier groupe de sous-types d'hémopathies lymphoïdes qui rassemble le lymphome à grandes cellules B et le lymphome folliculaire, pour lesquels la littérature montre une forte présomption de lien inverse entre l'exposition aux UV et l'incidence (deux méta-analyses accompagnées d'autres études le plus souvent cas témoins). Un second groupe est constitué par le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique. Pour le myélome multiple plusieurs études ayant un niveau de preuve plus faible (cas-témoin, cohorte et écologique) montrent une association inverse significative, laissant supposer un possible effet protecteur des UV. Pour la leucémie lymphoïde chronique, une méta-analyse retrouve une association inverse significative tandis qu'une autre une association inverse non significative. Quelques autres études de niveau de preuve plus faible concluent à un effet positif significatif. Ces éléments laissent supposer un possible effet protecteur des UV sur la leucémie lymphoïde chronique. Enfin, dans le cas de la leucémie aiguë lymphoïde, les études sont discordantes, aboutissant à une absence de présomption de lien.

Compte tenu de l'hétérogénéité étiologique des différents sous-types de lymphomes non-hodgkiniens, l'étude du rôle de l'exposition aux UV sur les hémopathies malignes nous semble devoir être abordée par sous-type. Dans une analyse « poolée » de 20 études cas-témoin, Morton et collaborateur (20) ont mis en évidence des facteurs de risque communs et spécifiques aux sous-types de lymphomes non-hodgkiniens. Ceci est en faveur de l'existence de profils étiologiques différents selon les sous-types mettant en jeu des mécanismes physiopathologiques propres à chaque sous-type ou groupe de sous-types.

Les hémopathies myéloïdes ont été très peu étudiées.

On peut citer pour les leucémies aiguës myéloïdes où les études ne sont pas concordantes. Chez l'adulte une étude de cohorte retrouvant une association significative positive ( $RR_{\text{exposition max/min}}=2,20 [1,00 ; 4,70]$ ) (10). Chez l'enfant, une étude écologique montre une association significative inverse ( $RR=0,88 [0,82 ; 0,93]$  global par catégorie d'exposition croissante) (14), une autre étude écologique ne retrouve pas d'association significative (16). Chez l'adulte et l'enfant sans distinction, une étude écologique n'a pas obtenu d'association significative (39).

Parmi l'ensemble des études revues, très peu ont mis en évidence une différence significative d'effet en fonction de l'âge et du sexe (1).

### 3.2 Sources de données disponibles :

Dans cette section, nous ferons un bilan des sources de données à notre disposition pour le projet HEMO-UV afin de préciser au mieux la base à partir de laquelle nous avons réalisé notre choix de l'indicateur d'exposition aux UV résidentiels ainsi que les données sanitaires disponibles ou les facteurs de confusion potentiels.

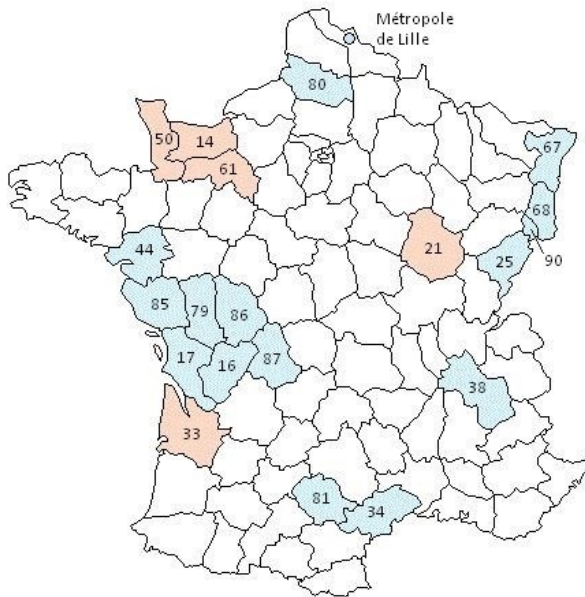
#### 3.2.1 Données sanitaires

Pour une étude portant sur des maladies relativement rares comme les hémopathies malignes, surtout lorsque l'on souhaite étudier le rôle d'une exposition sur la survenue d'un ou plusieurs de ses sous-types, des données sanitaires fiables et précises sont nécessaires. En France, seuls les registres des cancers sont à même de fournir des informations fiables, exhaustives et pérennes. Les registres des cancers sont des structures réalisant un recueil exhaustif des cancers et un contrôle qualité individuel des informations collectées pour chaque cas inclus, à une échelle populationnelle c'est-à-dire sur un territoire géographique délimité (un ou plusieurs départements) (1).

Depuis 1991, les registres des cancers se sont regroupés en association, au sein du réseau français des registres de cancer FRANCIM. Ce réseau a pour objectif d'harmoniser les pratiques d'enregistrement, de coordonner et d'assister les travaux par les registres du réseau, et d'apporter des indicateurs épidémiologiques (41). Il existe un système de certification des registres afin de s'assurer de la qualité, de la fiabilité et de l'exhaustivité des données collectées.

Concernant les hémopathies malignes, le réseau FRANCIM couvre aujourd'hui 20 départements auxquels vient s'ajouter la métropole de Lille. Il est composé de 10 registres généraux prenant en charge 15 départements et la métropole lilloise et de 3 registres spécialisés prenant en charge 5 départements. (1) Cette « zone registre » représente environ 20% de la population française (42).

**Figure 3 : Carte des départements couverts par les registres des cancers.** (Source : thèse Dr Herteau (1))



Légende :

- *Bleu : départements couverts par les registres généraux.*
- *Rose : départements couverts par les registres spécialisés.*

En pratique, les registres produisent des données exhaustives et de qualité sur les cas incidents d'hémopathies diagnostiquées chez les individus de 15 ans et plus, résidants sur les zones couvertes par les registres. Parmi les informations collectées, on peut citer notamment : le sexe, la date de naissance, la date de diagnostic, l'adresse du cas, le code morphologique de la tumeur selon la 3<sup>ème</sup> édition de la classification des maladies pour l'oncologie (CIM-O-3) et le code topographique de localisation de la tumeur primitive. Pour chaque patient inclus, la géolocalisation de l'adresse au diagnostic des cas est réalisée. (1)

Chaque année, des estimations de l'incidence par classe d'âge et par sexe sont disponibles par type et sous-type d'hémopathie maligne. (6,42) Cependant les méthodes statistiques employées pour lisser les estimations n'aboutissent pas toujours à la production de résultats robustes et fiables pour tous les sous-types et en particulier les plus rares. Ces estimations ne sont donc pas disponibles pour tous les sous-types d'hémopathies malignes. Les données de population nécessaires au calcul des taux d'incidence attendus peuvent être obtenues auprès de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE).

### 3.2.2 Données géographiques

L'Institut National de l'Information Géographique et Forestière (IGN) est un établissement public placé sous la tutelle des ministères chargés de l'écologie et de la forêt (43). Ses objectifs principaux sont l'acquisition, la production et la diffusion de données géographiques en France (44). A travers son portail « Géoservices » (45), l'IGN met à disposition publique de nombreuses cartes et matrices géographiques (shapefiles) à de multiples échelles (de la région à l'IRIS).

A notre connaissance, c'est la source la plus fiable et la plus facile d'accès pour obtenir des matrices géographiques françaises.

Initialement, le protocole du Dr Herteau prévoyait de travailler en priorité à l'échelle de l'IRIS, la plus petite unité géographique à disposition, pour limiter les « biais écologiques », c'est-à-dire restreindre la perte d'information due à l'agrégation des données en réalisant les regroupements les plus fins possibles. (46) Les IRIS ont par définition une limite maximale de population (10 000 habitants) (47), ceci limite les grandes concentrations de populations à risque sur une unité géographique (par opposition à l'échelle supérieure de la commune). Les grandes villes, ayant un nombre élevé d'habitants, vont de pair avec un nombre important de cas d'hémopathies sur la période d'étude. Elles forment des valeurs extrêmes (« outliers »), pouvant complexifier l'analyse statistique.

Toutefois, il s'est avéré que les données de géocodage IRIS des cas ne sont disponibles que pour la période de 2013 à 2016 dans la base commune FRANCIM. Le géocodage des cas à l'échelle de la commune étant un prérequis obligatoire à l'enregistrement dans la base FRANCIM, il était disponible sur l'intégralité de la période d'étude.

### 3.2.3 Données démographiques

L'INSEE est la source majeure de données démographique en France. L'INSEE est une agence publique existant depuis 1946. Implantée sur tout le territoire français, elle fait partie des directions générales du ministère de l'économie et des finances. Son indépendance professionnelle est garantie par la loi (48).

Chargé de produire les données démographiques françaises, les informations sur la population sont obtenues par 2 méthodes principales : des recensements et des estimations (49).

Le recensement est basé sur une collecte d'information annuelle. Les communes sont successivement enquêtées sur une période de 5 ans. Les communes de moins de 10 000 habitants sont étudiées intégralement sur des cycles de 5 ans. Les données sont estimées pour les années entre deux recensements. Les données des communes de plus de 10 000 habitants sont estimées à partir d'enquêtes auprès d'un échantillon de 8% de la population, réalisées chaque année (49,50).

Les données du recensement sont ainsi chaque année mis à disposition pour chaque commune, la population par classe d'âge (période de 5ans) et par sexe. La diffusion étant en libre-accès, ces données constituent une source de choix pour caractériser les populations.

### 3.2.4 Données d'exposition aux UV

Il existe des méthodes directes et indirectes pour mesurer l'exposition UV. Il est possible d'évaluer les rayonnements solaires sur des surfaces grâce à des (spectro-)radiomètres, ou à l'échelle individuelle grâce à des dosimètres électriques ou chimiques. Il est également possible d'évaluer le rayonnement sur de grandes surfaces par des méthodes passant par des satellites. On peut aussi s'intéresser à des approches plus bio-pathologiques avec les spectres d'actions efficaces des UV. On retient 3 principaux types : spectre d'action érythémateuse



efficace, spectre d'action d'efficace sur les lésions ADN et spectre d'action efficace sur la vitamine D. Enfin, on peut citer des méthodes basées sur des questionnaires individuels du mode de vie des patients et l'utilisation des matrices emploi/exposition lorsque l'on souhaite évaluer l'exposition aux UV d'origine professionnelle (1).

Des échanges avec les mines Paris-Tech, ont permis d'identifier 6 bases de données pouvant décrire les doses reçues sur différentes zones géographiques d'intérêts (voir tableau 2).

**Tableau 2 : Bases de données disponibles pour l'estimation du rayonnement ultraviolet en France métropolitaine (données satellites, fournies par les Mines ParisTech).**

Source	SARAH-3 beta 05.1	TEMIS	AC-SAF
Période disponible	2005 - 2019	2002/2004 - 2020	2007 - 2020
Paramètres	- UVA - UVB	- UV ajustés sur le spectre de l'érythème - UV ajustés sur le spectre de la vitamine D - UV ajustés sur le spectre des lésions de l'ADN - Indice UV	- UVA - UVB - UV ajustés sur le spectre de l'érythème - UV ajustés sur le spectre des lésions de l'ADN - Indice UV
Résolution temporelle	24 heures	24 heures	24 heures
Résolution spatiale (pixel)	0,05° x 0,05° (4 km x 6 km environ)	0,25° x 0,25°	0,5° x 0,5°

AC-SAF : satellite application facility on atmospheric composition

Source	Méthode WALD	CAMS	ERA5
Période disponible	1987 - 2017	2012 - 2020	1979 - 2020
Paramètres	- UVA	- UVA - UVB - UV « biologiquement actifs »	- UV totaux
Résolution temporelle	24 heures	1 heure	1 heure
Résolution spatiale (pixel)	3 km x 5 km environ	0,4° x 0,4°	0,28° x 0,28°

CAMS : Copernicus atmosphere monitoring service

L'indice UV est un paramètre construit sur le spectre d'action érythémateux des UV. (1)

### 3.2.5 Facteurs de confusion potentiels

L'estimation de l'impact des UV sur les hémopathies nécessite une réflexion sur les facteurs de confusion potentiels et leur prise en compte dans l'analyse. Un facteur tiers associé au risque de développer une hémopathie maligne pourrait avoir un rôle de facteur de confusion, s'il est potentiellement associé aussi aux UV (avec une distribution géographique inégale selon la dose UV par exemple).

La nature écologique de l'étude et le travail sur des populations et non des individus limite les facteurs pouvant être inclus dans l'analyse. Ainsi la prise en compte du tabac et de l'alcool est très complexe, si ce n'est impossible. De même, il n'est pas possible d'inclure des facteurs de risque individuel liés à des antécédents comme les antécédents d'hémopathies ou de maladie auto-immune. Les facteurs inclus dans l'étude constituent un compromis avec les facteurs utilisables dans le domaine des études écologiques et la disponibilité des informations.

#### Zonage en Aire urbaine (ZAU) :

La vie en milieu urbain est associée à des expositions notamment à des polluants plus importants qu'en milieu rural. On retrouve dans la pollution des villes de nombreuses substances pouvant présenter un risque sur la santé. On pourra citer par exemple le benzène qui peut être rejeté par la combustion dans les moteurs à énergies fossiles. Le benzène est classé cancérigène certain pour la leucémie aiguë de l'adulte et probable pour d'autres sous-types (1). De plus, les particules fines issues des activités humaines dont la combustion, pourraient être associées à un surrisque de développer un lymphome non hodgkinien (51). Il y a ainsi un intérêt à prendre en compte la pollution urbaine à travers le caractère urbain ou rural des zones géographiques.

Le ZAU est construit à partir des données de population, de services, des flux domicile-travail et des aires de recrutement des travailleurs autour des communes qualifiées de pôles urbains. Il est produit par l'INSEE et est divisé en quatre grandes catégories (1,52) :

- Pôles urbains : unités urbaines offrant au moins 5 000 emplois et ne se situant pas dans la couronne périurbaine d'un autre pôle urbain.
- Communes péri-urbaines monopolarisées : communes de la couronne d'un pôle urbain et dont au moins 40% de la population résidente travaille dans le pôle ou dans les communes de sa couronne.
- Communes multipolarisées : communes situées hors d'un pôle urbain et de sa couronne mais dont au moins 40% de la population résidente travaille dans des pôles urbains ou leurs couronnes.
- Communes rurales : communes isolées hors de l'influence des pôles urbains

#### Densité des communes :

Une étude a mis en évidence des taux d'incidence significativement plus élevés de leucémies de l'enfant dans les zones de plus forte densité (53). Il a été proposé comme explication un risque plus important de transmission d'infections contagieuses dans les zones denses. Certains agents infectieux font l'objet d'un classement par le CIRC sur les hémopathies malignes (1). De manière générale, l'objectif d'inclure la densité dans l'analyse est de prendre en compte des dynamiques d'effets liés aux concentrations de populations pour mieux caractériser les zones géographiques.

L'INSEE distingue quatre catégories de densité communale :

- Les communes densément peuplées,
- Les communes de densité intermédiaire,
- Les communes peu denses,
- Les communes très peu denses. (54)

Cette classification est différente d'une simple division de la population totale d'une commune par sa superficie. Cet indicateur est produit en découpant la commune en carreaux de 1 km de côté et analysant les agrégats de population. Ceci suit la méthodologie européenne permettant de prendre en compte à la fois la taille de la population et sa concentration pour caractériser la densité (55).

#### Industries polluantes :

Certaines industries sont classées comme polluantes, notamment pour des risques de rejet de polluants classés dangereux, par exemple la dioxine ou le benzène. Une méta-analyse de 2020 par Jephcote et collaborateurs (56) sur seize études avaient retrouvé un surrisque significatif d'incidence des leucémies associé à la résidence à proximité d'une industrie pétrochimique, une exposition au benzène pouvant être en cause. Dans une étude cas-témoin autour d'un incinérateur de déchets en France de 2003, Floret et collaborateurs (57) mettent évidence une incidence significativement plus élevées de lymphome non hodgkinien dans la zone la plus exposée à la dioxine (à proximité de l'incinérateur) par rapport à la zone la moins exposée.

Le registre français des industries polluantes (IREP), rattaché au ministère de la transition écologique (58), recense les industries et certains élevages en activité qui sont potentiellement polluants. Celui-ci vise 150 éléments dits polluants pouvant être des substances, des familles de substances ou des indicateurs plus globaux. Il couvre le rejet dans l'environnement, le transfert/traitement hors sites de ces polluants. La soumission d'un dossier à l'IREP par les exploitants est une obligation si l'activité entre dans le cadre de prise en charge du registre. Néanmoins, les petites installations, faiblement émettrices et certaines installations dans certains secteurs d'activités ne sont pas tenues de déclarer. Enfin, l'IREP n'inclut pas les rejets estimés de sources dites « diffuses » telles que l'agriculture et les transports, ainsi que les rejets des particuliers (59).

Chaque année, il est mis à disposition du public la liste des exploitations en activité, déclarée au registre, ainsi que des informations sur l'adresse, le secteur d'activité et des coordonnées XY de géolocalisation. A noter que suite à un manque de contrôle qualité des coordonnées XY, celles-ci sont très difficilement exploitables à des fins de recherches.

#### Niveau socio-économique :

Les déterminants socio-économiques sont suspectés d'avoir un impact sur les hémopathies malignes. Par exemple une étude au Brésil a une association significative avec un indicateur de niveau socio-économique et l'incidence des cancers (60). Néanmoins en France, une étude par Santé Publique France (61) n'a pas mis en évidence d'association significative entre le niveau socio-économique et le risque de survenue de certaines hémopathies (leucémie lymphoïde, lymphome diffus et myélome). Dans le cadre de notre étude, il s'agit de prendre en compte les inégalités des déterminants socio-économiques pour ne pas biaiser potentiellement la comparaison entre les zones géographiques.

Le niveau socio-économique d'une zone géographique peut être évalué grâce aux Index de défavorisation sociale (IDS). Les IDS sont des indicateurs écologiques (agrégés) rendant compte de manière synthétique du niveau socio-économique d'un groupe. Ils sont construits à partir des informations disponibles dans différentes bases de données nationales (62).

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) identifie deux principaux IDS disponibles sur l'intégralité de la France : l'European Deprivation Index (EDI) et le French Deprivation Index (Fdep) (63).

L'EDI est fourni par Francim à l'échelle de la commune ou de l'IRIS (sous-découpage de commune par l'INSEE de 10 000 habitants maximum). Cet indicateur est une mesure du niveau de défavorisation sociale et économique. Il est basé sur les données du projet européen des Statistiques de l'Union Européenne sur le revenu et les conditions de vie (EU-SILC) (64) et les recensements de l'INSEE. Des besoins « fondamentaux » sont identifiés à partir de ces données, prenant en compte les dimensions objectives de la pauvreté (revenus du ménage inférieur à 60% du revenu médian) et les dimensions subjectives (« pauvreté perçue », « revenus jugés insuffisants »). Un score est construit à partir de nombreuses variables comprenant entre autres : l'éducation, le statut et le secteur professionnel, le logement, l'accès à une automobile. Les variables sont sélectionnées selon leur significativité et leur facteur de pondération choisis à partir d'analyse sur les données à l'échelle individuelle. Ces variables et facteurs de pondérations sont ensuite introduits dans un modèle écologique (données agrégées géographiquement) pour calculer le score d'EDI de l'unité géographique. Enfin, les unités géographiques sont catégorisées en cinq quintiles selon la dispersion de leur score, du plus favorisé au plus défavorisé. (65,66)

Le Fdep est construit à partir des données de recensement de l'INSEE et des données fiscales. Il n'est disponible qu'à l'échelle de la commune. Il est basé sur quatre variables : le pourcentage d'ouvrier dans la population active, le pourcentage de bachelier de 15 ans et plus, le pourcentage de chômeurs dans la population active et le revenu fiscal médian par foyer. (62,63)

#### *Présence de cultures agricoles :*

La vie à proximité de cultures agricoles est potentiellement exposantes à des pesticides. Certains pesticides font l'objet de classement par le CIRC en tant que cancérigène certains ou probables sur les hémopathies malignes (1). De plus, l'expertise collective de l'INSERM de juillet 2021 (67) affirme des liens de présomptions fortes entre les pesticides et le lymphome non hodgikien et le myélome multiple dans le cadre d'une exposition professionnelle. L'exposition des riverains est moins documentée et ne fait pas l'objet de lien de présomption pour les hémopathies par l'INSERM à ce jour. Pour prendre en compte ces possibles expositions des riverains, à l'échelle des zones géographiques, la méthode la plus courante est l'indicateur indirect de la proportion de surface agricole.

Il existe en France trois principales bases de données pour identifier les parcelles agricoles françaises :

- Le recensement agricole, géré par le ministère de l'agriculture. C'est un registre de déclaration des Surfaces Agricoles Utilisées (SAU) par les exploitants, depuis 1970. (68)
- La base CORINE land cover, inventaire de l'occupation des sols piloté au niveau européen, construit à partir d'images satellites. (69)
- Le registre parcellaire graphique, fourni par l'IGN grâce à des images satellites, contient les contours des parcelles et îlots culturels et leur type de cultures majoritaires. (70)

Le recensement agricole et la base CORINE land cover sont disponibles au format table de données. Le registre parcellaire graphique est diffusé au format de matrice géographique (shapefiles). D'autres bases existent, mais il s'agit des trois bases de données les plus simples d'accès.

Le recensement agricole présente plusieurs problématiques. Chaque édition du recensement agricole n'est pas exhaustive du point de vue des communes renseignées. Il est donc nécessaire de remonter à des éditions plus anciennes pour compléter les données manquantes. Ainsi, pour la zone couverte par les registres, il faut utiliser des informations datant des années 80 ou antérieures pour environ 7,3 % des communes étudiées et environ 0,6% des communes n'ont aucune donnée disponible dans les bases du recensement agricole. D'autre fois, le rattachement des surfaces agricoles est réalisé à l'adresse administrative de l'exploitation pour son intégralité, même si elle s'étend sur plusieurs communes. Cette imprécision peut amener à surestimer la SAU réelle d'une commune. De ce fait, environ 11,5% des communes de la zone d'étude ont une SAU supérieure à la superficie totale de la commune (calculée selon les sources IGN) et pour environ 2,2% la SAU représente plus de 150% de la surface communale totale.

Idéalement, la source du registre parcellaire graphique serait à privilégier, du fait de sa précision et de son exhaustivité. Toutefois, l'extraction des surfaces agricoles sous forme de table de données depuis les matrices géographiques requière des compétences en systèmes d'information géographiques

Les données de la base CORINE land cover bien qu'exhaustives souffrent d'une limite de sensibilité de détection des surfaces. La méthode d'analyse des images satellites n'est capable d'identifier que les parcelles de 25 ha au minimum.(69)

### 3.3 Revue de la littérature : points clés de la méthode des études publiées

Cette partie s'intéressera à décrire, à partir de la revue de la littérature de la thèse du Dr Herteau, les principaux éléments de méthode utilisés dans les études publiées dans les articles identifiés et l'analyse statistique en particulier.

#### Sur le plan des données sanitaires :

Parmi les 58 publications revues par le Dr Herteau (1), on constate une forte prépondérance des hémopathies lymphoïdes. La grande catégorie des lymphomes non Hodgkiniens était la plus étudiée (21 études), ainsi que certains de ses sous-types : leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire (9 études), le lymphome folliculaire ou le lymphome diffus à grandes cellules B (8 études chacun), et le myélome multiple/plasmocytome (7 études). On peut également citer le lymphome de Hodgkin (10 études). Le reste des hémopathies malignes était peu ou pas étudié. (1)

Une des sources majeures des données de santé était les registres nationaux des cancers, notamment en ce qui concerne les deux études françaises. (1)

### Exposition :

En ne retenant que les études s'intéressant à l'exposition UV résidentielle, on conserve 18 études écologiques, 5 études de cohorte et une méta-analyse d'études cas-témoin. (1)

Parmi ces études, l'évaluation de l'exposition aux UV était la suivante : les UVB pour 10 études, les UV totaux (UVA+UVB) pour sept études, les UV ajustés sur l'érythème dans quatre études et une étude a utilisé l'indice UV. L'indicateur principal était la moyenne journalière des UV.

Il n'y a pas de consensus dans la littérature sur la notion de délai d'exposition. (1)

### Analyse statistique :

Les études écologiques sont par définition des études sur des données agrégées. Schématiquement, les groupements peuvent être de nature temporel ou géographique. Ici, l'extrême majorité des études écologiques a réalisé des agrégats de nature géographique. On note deux études par Timonen et Al. sur l'évolution de l'incidence mensuelle des leucémies aiguës selon les variations saisonnières des UV (39,40).

Concernant les études comparant des zones géographiques, la taille des agrégats est très variable allant d'un pays entier (37,71) à une commune (16).

En terme de stratégie d'analyse, il est possible de distinguer deux grandes catégories : la très grande majorité des études revues s'intéresse à l'interprétation des coefficients d'effets de l'exposition aux UV sur l'incidence des hémopathies malignes (14,16–18,28,30,34,35,37,39,40,71–74), une minorité d'articles recherche une corrélation entre l'exposition aux UV et l'incidence des hémopathies (29,31).

Le niveau de détail fourni concernant les méthodes statistiques dans les articles fluctue fortement. Certaines descriptions sont très sommaires. Parmi les études s'intéressant à l'effet de l'exposition aux UV, la stratégie de modélisation la plus courante est de modéliser le nombre de cas dans les unités géographiques (14,16–18,35,39,72). Le nombre de cas à prédire étant une variable discrète avec survenue d'événement rare, il est choisi des modèles de régressions avec une fonction de lien de type poisson (14,16–18,35,39) ou une loi binomiale négative en cas de surdispersion (14,16,72). Certaines études (14,16,18,35,72) font part de l'utilisation de la population en offset, pour corriger des problèmes d'effet-taille des unités géographiques et prendre en considération des effets démographiques.

Certaines études ont utilisé des variables de nature qualitative/catégorielle comme indicateur d'exposition (11,14,17,18,28,35,39,40) avec des catégories d'exposition très hétérogènes. Le reste des études (environ la moitié) a employé une variable quantitative (16,28,30,37,71–74).

A notre connaissance, aucune étude identifiée ne prend en compte la structuration spatiale des données dans leur analyse principale (autocorrélation spatiale, la non-indépendance des données des proches voisins). Coste et collaborateurs (16) justifient ce choix en se basant sur les résultats des analyses précédentes sur les hémopathies malignes de l'enfant en France qui n'avaient pas mis en évidence d'autocorrélation spatiale significative. Cette approche est critiquée sous l'argument suivant : ne pas prendre en compte la nature spatiale des données dans des études écologiques pourrait revenir à ignorer la nature élémentaire même des

données. (75) Cela reviendrait à ne pas prendre en compte la dépendance entre les données dans le cas de séries temporelles.

Pour prendre un exemple hors de notre contexte, on peut s'intéresser aux analyses spatiales sur l'incidence des cancers du rein, de la vessie et des leucémies aiguës chez l'adulte en France, publiées en 2019 par Santé publique France (62). Des estimations d'incidence ont été produites, pour chaque unité géographique, corrigées grâce à des modèles de lissage non spatial et spatial selon la présence ou non d'autocorrélation spatiale dans les données. Le lissage spatial utilisé correspondait à des modèles de type BYM (du nom de ses auteurs Besag, York et Mollié, 1991) avec une fonction de lien de type poisson. L'estimation des paramètres du modèle a été réalisée dans le cadre bayésien.

Dans le cadre des études écologiques, l'objectif de ces modèles est de corriger l'estimation des risques sur les unités géographiques en prenant en compte la structuration spatiale des données. Ces modèles de lissage spatiaux sont de plus en plus utilisés aujourd'hui. D'autant que selon certains travaux, même en l'absence d'autocorrélation spatiale dans les données, la modélisation BYM n'introduisait pas de biais dans l'estimation des mesures d'associations avec les variables d'ajustements du modèle. (76,77)

Le principe des statistiques bayésiennes diffère des statistiques fréquentistes (« conventionnelles »). A la différence des statistiques fréquentistes, qui évaluent la probabilité de survenue des événements selon une loi de distribution prédéfinie ; les statistiques bayésiennes ont pour but de dégager une loi de distribution à partir des événements observés. Ce changement de cadre statistique est nécessaire car il n'est pas possible de définir *a priori* une loi de distribution pour l'autocorrélation spatiale, du fait de la complexité des données spatiales. Par essence, les statistiques bayésiennes vont passer par des simulations pour produire des résultats. Une des manières de guider ces simulations est la méthode de Monte-Carlo par Chaîne de Markov (MCMC). La méthode de Monte-Carlo est un ensemble d'algorithmes dont l'objectif est d'estimer une valeur numérique via des procédés aléatoires. Les simulations sont parcourues selon la chaîne de Markov, un processus mathématique constitué de suite de prédictions indépendantes les unes des autres. Ces prédictions vont servir à fournir une direction à l'estimation du paramètre. L'objectif final est la convergence de ces estimations vers une valeur s'approchant de la valeur réelle, où la chaîne est dite stationnaire. (76,78–82)

Toutefois, les lissages spatiaux et les modèles BYM possèdent des inconvénients. Ces modèles sont plus complexes et demandent une importante puissance de calcul, surtout en cas de nombre important d'unités géographiques. La convergence des modèles n'est pas garantie et les calculs peuvent s'avérer très longs. (76)

## 4 Objectif de l'étude HEMO-UV

L'étude HEMO-UV a pour objectif d'analyser l'incidence des hémopathies malignes de l'adulte en lien avec l'exposition résidentielle environnementale au rayonnement UV, parmi la population générale en France métropolitaine.

## 5 Méthodes

### 5.1.1 Schéma d'étude

L'étude HEMO-UV est une étude épidémiologique de type écologique. Elle repose sur des données agrégées. S'agissant d'une analyse spatiale, les données sanitaires et d'exposition sont regroupées dans des unités géographiques administratives (communes).

### 5.1.2 Population

La population d'étude est constituée des 20 départements et de la métropole de Lille, couverts par les registres de cancer du réseau Francim.

### 5.1.3 Période d'étude et zone d'étude

L'étude HEMO-UV concerne les sujets adultes âgés de 15 ans et plus ayant eu un diagnostic d'hémopathies malignes sur la période de 2006 à 2017. Cette période a été choisie en regard de la disponibilité des données sanitaires des registres des cancers dans la base FRANCIM.

La zone d'étude est constituée de l'ensemble des départements de France métropolitaine couverts par un registre des cancers participant au réseau FRANCIM. Elle comprend un total de 20 départements auquel s'ajoute la métropole de Lille, soit 8198 communes au 1<sup>er</sup> janvier 2019.

### 5.1.4 Données de l'étude

#### 5.1.4.1 Données sanitaires

Les cas d'hémopathies malignes ont été regroupés en sous-type selon leur code morphologique (CIM-O-3) et leurs codes topographiques pour différencier les lymphomes T cutanés et non cutanés. Ces définitions sont résumées dans le tableau 3.

On peut noter que les données de santé ne sont pas disponibles ou existantes pour chaque département sur l'intégralité de la période d'étude. Certains registres ne sont rentrés en fonction qu'à partir de 2008 par exemple et d'autres n'ont pas encore transmis les données les plus récentes. Les périodes de disponibilité des données par département sont présentées dans le tableau 4.

Les résultats seront présentés pour les principaux sous-types d'hémopathies malignes (tableau 3). Le groupe des lymphomes non-hodgkiniens est présenté en annexe de ce document.



**Tableau 3 : Description des codes morphologiques des sous-types d'hémopathies incluses dans l'étude HEMO-UV (codes fournis par FRANCIM).**

Sous-type d'hémopathie maligne	Morphologie (code CIM-O-3)
Lymphome de Hodgkin	9650-9655, 9659, 9661-9667
Lymphome non hodgkinien	9590-9591, 9670-9699, 9700-9719, 9727-9729, 9731-9734, 9760-9764, 9768, 9831-9837, 9820, 9823, 9826, 9827, 9940, 9948, 9688, 9712, 9597, 9724-9726, 9735, 9737, 9738, 9811-9819, 9766
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	9670, 9823
Lymphome folliculaire	9690-9698, 9597
Lymphome diffus à grandes cellules B	9678-9684, 9688, 9712, 9735, 9737, 9738, 9766
Lymphome à cellules du manteau	9673
Lymphome de la zone marginale	9689, 9699
Myélome multiple / Plasmocytome	9731-9734
Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström	9671, 9761
Lymphome T/NK à cellules matures	9700-9719, 9827, 9831, 9834, 9948, 9724-9726
Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)	9727-9729, 9835-9837, 9811-9818, 9819
<b>Hémopathies myéloïdes</b>	
Leucémies aiguës myéloïdes	9840, 9860, 9861, 9866, 9867, 9870-9874, 9891-9931, 9984, 9805, 9806-9809, 9865, 9869, 9911, 9898, 9877-9879, 9912
Leucémie myéloïde chronique	9863, 9875
Syndromes myéloprolifératifs autres que leucémie myéloïde chronique	9950, 9960-9964
Syndromes myélodysplasiques	9980-9983, 9985-9986, 9989, 9991-9992, 9993
Leucémie myélomonocytaire chronique et Autres	9876, 9945-9946, 9975

#### 5.1.4.2 Données géographiques

La disponibilité des informations de géocodage sur une période restreinte (de 2013 à 2016) a constitué un obstacle majeur au travail à l'échelle de l'IRIS. Les hémopathies malignes étant des maladies rares, un recul de quatre ans limitait le nombre de cas inclus et faisait courir un risque de manque de puissance (amputation d'environ 65% des cas). D'autre part, certains auteurs experts des analyses spatio-temporelles font la recommandation d'avoir un recul d'au moins 10 ans d'enregistrement pour permettre une analyse fiable (62). L'obtention des données de géocodage IRIS antérieures aurait nécessité de faire une démarche individuelle auprès de chaque registre, ce qui était trop complexe et long compte tenu des contraintes temporelles de ce projet de thèse.

Par défaut, l'échelle géographique utilisée a donc été la commune, la plus petite échelle géographique possible derrière l'IRIS. Cette information a l'avantage essentiel d'être

exhaustive. De plus, la dose UV reçue varie très peu à l'échelle locale (cf partie sur les données UV), l'exposition à l'échelle de l'IRIS est similaire à l'exposition à l'échelle de la commune.

Les données d'exposition aux UV de 2006 à 2017 issues du partenariat avec les Mines ParisTech suivant le découpage géographique de 2019, il a été utilisé les matrices géographiques de l'IGN des IRIS et des communes de l'année 2019.

#### 5.1.4.3. Données démographiques

Dans le cadre de l'étude HEMO-UV, la population à risque est constituée par l'ensemble des individus âgés de 15 ans ou plus, répartis sur 8190 communes (tableau 4).

Pour des raisons de conversion des données de géocodage des adresses résidentielles des cas au diagnostic vers un format « code commune INSEE 2019 », des fusions de communes ont dû être réalisées sur huit communes. Cela permet d'éviter des conversions ambiguës et demandant un gros travail de data management. Trois communes correspondant à des îles ont dû être retirées de l'analyse statistique compte tenu de la méthode utilisée (cf partie analyse). Au total, le nombre final de communes de la zone analysée a été réduit de de 8198 à 8190 communes (perte < 0,01%).

La population à risque totale sur la période est estimée à environ 132,5 millions de personnes-années. Les populations à risque ont été ajustées en fonction de la disponibilité des données pour chaque département.

**Tableau 4 : Nombre de communes et population à risque cumulée totale sur la période d'étude par départements.**

Département	Nombre de communes	Population à risque cumulée sur la période d'étude (personne-année)	Période de données disponibles
14 Calvados	525	6 735 794,5	2006 - 2017
16 Charente	366	2 952 249	2008 - 2017
17 Charente-Maritime	462	5 312 527	2008 - 2017
21 Côte d'or	697	5 251 125	2006 - 2017
25 Doubs	573	5 179 611,5	2006 - 2017
33 Gironde	535	14 785 043,5	2006 - 2017
34 Hérault	342	10 723 225	2006 - 2017
38 Isère	512	11 804 765	2006 - 2017
44 Loire-Atlantique	207	12 733 474	2006 - 2017
50 Manche	446	4 929 939,5	2006 - 2017
59 Lille-Métropole	99	6 477 920,5	2008 - 2017
61 Orne	385	2 858 117	2006 - 2017
67 Bas-Rhin	514	9 063 583	2006 - 2015
68 Haut-Rhin	366	7 392 174,5	2006 - 2017
79 Deux-Sèvres	256	3 046 227	2008 - 2017
80 Somme	772	5 585 970	2006 - 2017
81 Tarn	314	3 785 611	2006 - 2017
85 Vendée	257	6 274 946	2006 - 2017
86 Vienne	266	3 573 800	2008 - 2017
87 Haute-Vienne	195	2 843 226	2009 - 2017
90 Territoire de Belfort	101	1 167 618,5	2007 - 2016
<b>Total</b>	<b>8 190</b>	<b>132 476 947,5</b>	

#### 5.1.4.4 Indicateur d'exposition aux UV

L'exposition des communes aux UV a été caractérisée par la dose journalière moyenne des UV totaux (UV A et UV B) sur la période d'étude (unité : Joule/cm<sup>2</sup>/jour). Le rationnel du choix des UV totaux par rapport à des indicateurs basés sur des spectres d'action efficace (biologique) est raisonné par l'absence d'hypothèse *a priori* sur les mécanismes physiopathologiques des UV sur les hémopathies malignes. De plus, il a été mis en évidence dans la thèse du Dr Coste sur les UV et les hémopathies malignes de l'enfant en France, un coefficient de corrélation linéaire  $r=0,99997$  entre les doses UV A et UV B reçues par les communes (83). Ceci laisse supposer que le choix d'un indicateur en particulier UV A ou B ou A+B ou encore des UV ajustés sur un effet biologique (équivalent à faire une pondération sur une partie « active » du spectre des UV) n'aurait pas d'impact sur le classement des communes selon leur exposition aux UV.

Les données proviennent de la base SARAH-3, renseignée par l'analyse d'images satellites. Cette base a été sélectionnée car elle présente les caractéristiques les adaptées à notre étude :

mesure journalière des UV A et UV B, résolution spatiale fine (4 x 6 km environ) et données disponibles sur toute la période d'étude (2006-2017) (1). À la suite d'une collaboration avec les Mines ParisTech, il nous a été délivré les moyennes mensuelles des doses journalières par IRIS pour chaque mois de la période d'étude. Ces données ont dû être regroupées par calcul d'une moyenne à l'échelle de la commune (dans le cas des communes divisées en plusieurs IRIS). Ces nouvelles doses ainsi calculées ont servi à produire la moyenne de la dose journalière sur l'ensemble de la période d'étude pour chaque commune.

Il est à noter que l'agrégation par calcul d'une moyenne des doses UV des IRIS respectifs de chaque commune est probablement extrêmement proche de la vraie dose UV reçue par la commune. Il a été réalisé une analyse de corrélation dans la thèse du Dr Herteau des doses UV reçues en Gironde. Entre deux points distants de 1 à 20km la corrélation des doses UV est supérieure à 0,99990. Ce très haut niveau de corrélation laisse supposer une variation extrêmement minime des doses UV entre chaque IRIS d'une même commune (1).

L'exposition aux UV a été divisée en catégories. Elle a été divisée en 3 groupes :] dose UV minimale ; tercile 1], ]tercile 1 ; tercile 2[ et [tercile 2, dose UV maximale]. En l'absence d'hypothèse *a priori* sur la relation dose effet ou la présence de seuil d'effet, les bornes (les terciles) des catégories ont été pondérées sur la population à risque. De telle sorte que chaque catégorie recouvre une population à risque cumulé équivalente, permettant ainsi d'éviter des catégories déséquilibrées (Cf Coste et al. 2015 (16)). Néanmoins, pour pallier un possible manque de puissance, le nombre de catégorie a été restreint à 3. Des analyses de sensibilité ont été réalisées avec un découpage en 5 catégories pour certains sous-types d'hémopathies malignes.

#### 5.1.4.5 Facteurs de confusions potentiels

Plusieurs facteurs de confusions potentiels ont été pris en compte dans l'analyse.

##### Densité de population :

Pour qualifier la densité de population des communes, il a été choisi celle produite par l'INSEE. L'INSEE distingue quatre catégories. (54)

Les données de population sont issues du fichier démographique sur les logements et les individus Fidéli 2018 (54,84). Ce « millésime » était le seul mis à disposition au moment de la consultation du site de l'INSEE.

##### Statut Urbain/rural :

Le statut rural ou urbain a été caractérisé selon le Zonage en Aire Urbaine (ZAU) des communes de l'INSEE. Le ZAU est divisé en quatre grandes catégories (1,52).

L'indicateur mis à disposition par l'INSEE date de 2010 et est basé sur les données de recensement de 2008. (85) Il n'y avait pas d'indicateur plus récent à disposition au moment de l'obtention des données.

##### Niveau socio-économique :

Les niveaux socio-économiques ont été renseignés par l'European Deprivation Index (EDI).

Après entretien avec l'équipe de Francim chargée de la production des EDI, il s'avère que les EDI sont calculés par « millésime » tous les 4 ans : les années 2007, 2011 et 2015 étaient disponibles sur notre période d'étude. Néanmoins, les variables et leur pondération inclus dans le modèle sont susceptibles de varier d'une version à l'autre. Ainsi par exemple, sur les communes de la zone d'étude environ 46% ont un quintile d'EDI différent entre le millésime 2011 et le millésime 2015. Il s'avère néanmoins complexe de déterminer si ces changements reflètent une évolution du statut socio-économique, de la méthodologie de l'indicateur ou des deux simultanément.

Il a donc été décidé de prendre une année médiane, le millésime 2011 des EDI des communes, en tant que référence pour la période d'étude. La variable a été intégrée dans le modèle sous sa version qualitative, les quintiles d'EDI.

#### Présence d'industries polluantes :

Les données du registre français des industries polluantes (IREP) (58) ont été sélectionnées pour renseigner la présence d'industries polluantes.

Les listes de l'IREP de 2006 à 2017 (86) ont été agrégées pour obtenir la liste des industries polluantes et leurs périodes d'activités pour les communes de la zone d'étude.

L'indicateur choisi classe les communes en trois catégories :

- Absence d'industrie polluante déclarée en activité sur la période d'étude.
- Présence simultanée au maximum d'une seule industrie polluante déclarée en activité sur la période d'étude.
- Présence simultanée de deux ou plus industries polluantes en activité sur la période d'étude.

#### Présence de cultures agricoles :

La présence de cultures agricoles dans les communes a été caractérisée par le pourcentage de la surface dédiée à l'agriculture selon la base CORINE Land cover (69).

Parmi les millésimes de CORINE land cover disponibles, les années 2006, 2012 et 2018 ont été sélectionnées. Il a été réalisé la moyenne de la surface agricole communale sur la période 2006 à 2018. Le pourcentage par rapport à celui de la commune totale a été calculé avec la surface communale des données de l'IGN. Concernant la cohérence des données obtenues, environ 2,6% des communes étudiées avaient un pourcentage de surface agricole supérieur à 100%, qui hormis quelques valeurs extrêmes ne dépassant pas le seuil de 106%.

L'indicateur final a été obtenu en catégorisant ces pourcentages :

- Pourcentage de surface agricole communale de [0 - 5%]
- Pourcentage de surface agricole communale de ]5 - 36%]
- Pourcentage de surface agricole communale de ]36 – 68%]
- Pourcentage de surface agricole communale supérieure à 68%

### 5.1.5 Stratégie d'analyse

L'analyse se compose de deux parties : 1) une analyse descriptive des cas d'hémopathies malignes, puis une analyse descriptive des données d'exposition aux UV et des facteurs de confusion potentiels 2) l'analyse de l'association entre l'exposition aux UV et le risque d'hémopathie maligne pour les principaux sous-types.

#### 5.1.5.1 *Analyse descriptive*

Les cas inclus dans l'analyse ont été décrits par sous-types d'hémopathies malignes.

Les communes ont été ensuite décrites selon l'exposition UV et les facteurs de confusion potentiels qui y sont rattachés. Les distributions spatiales de l'exposition UV et des cofacteurs ont été représentées sous forme de cartes. En complément de l'analyse spatiale de l'exposition aux UV, il est fourni en annexe une analyse de l'évolution temporelle de l'exposition sur la période d'étude (annexe 1).

#### 5.1.5.2 *Analyse des risques et modélisation*

De manière générale, l'objectif de la modélisation statistique en épidémiologie est d'expliquer ou de modéliser un risque individuel de pathologie en fonction d'un ou plusieurs facteurs de risque. Il s'agit de rechercher une expression mathématique permettant de modéliser pour l'ensemble des individus le risque en fonction de différents facteurs (87). S'agissant d'une étude écologique, les « individus » sont ici des communes et l'objectif final de la modélisation est de connaître l'effet de l'exposition aux UV sur l'incidence de la survenue d'hémopathies malignes.

Pour que l'estimation des effets des UV ne soit pas biaisée, il convient de prendre en compte des facteurs externes confondants soit par standardisation, soit par ajustement (87). Des facteurs de confusion potentiels décrits précédemment ont été introduits dans le modèle.

En outre, pour annuler l'effet d'âge et du sexe sur la survenue des hémopathies et rendre comparable des communes disparates démographiquement, il a été réalisé une standardisation des incidences des hémopathies. La standardisation permet d'obtenir des ratios d'incidence standardisée (SIR ou Standardized Incidence Ratio en anglais = nombre de cas observés/nombre de cas attendus). Ce nombre de cas attendus est calculé en prenant compte de la structure démographique des communes. Il a été ainsi réalisé une standardisation dite indirecte, des taux de référence d'incidence par âge et sexe ont été appliqués pour chaque unité géographique.

$$SIR = \frac{\sum \text{Cas observés}}{\sum_{i=1}^k \text{Cas attendus}_i}$$

Avec k groupe i de même classe d'âge et de même sexe

Pour un groupe i :

$$\text{Cas attendus}_i = \text{Population à risque} \times \text{Taux d'incidence pour groupe } i$$

Cette méthode est recommandée car les taux appliqués sont indépendants des unités géographiques (87). Pour chaque sous-type d'hémopathies étudiées, les taux de référence choisis ont été obtenus en priorité auprès des estimations d'incidence France entière par

FRANCIM. Dans le cas où ces estimations n'étaient pas disponibles pour certains sous-types, des taux d'incidence pour la « zone registre » ont été calculés avec les données de cas observés des registres. Des analyses complémentaires de corrélations ont été réalisées entre les cas attendus calculés avec les taux estimés France entière et les cas attendus obtenus grâce aux taux calculés avec les cas observés de la zone registre. Il s'agissait de tester si le choix de la source des taux d'incidence des hémopathies pouvait avoir une influence sur les résultats finaux.

Le SIR est l'indicateur épidémiologique utilisé comme variable à expliquer dans les modèles. Les variables explicatives seront la variable d'exposition aux UV et les facteurs de confusions pouvant servir à la production de SIR ajusté aux niveaux des communes.

Ici, l'obtention des SIR bruts ou ajustés n'est pas l'objectif pratique *in fine* de la modélisation. C'est l'analyse des coefficients d'effets de l'exposition aux UV sur les SIR qui permettra de conclure sur le risque de survenue de cancer lié à l'exposition.

Pour ce faire, il a été utilisé le modèle hiérarchique bayésien BYM. La présentation du modèle BYM a été basée sur le document « Proposition d'une démarche de production et d'analyse de cartes d'indicateurs sanitaires » (2013) de l'Observatoire de la Santé de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (76). Dans le cadre de l'étude, le modèle se décompose ainsi :

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

$$\log(\theta_i) = \log\left(\frac{Y_i}{E_i}\right) = \log(\text{SIR}_i) = \beta_0 + U_i + V_i$$

Avec :

- $\theta_i$  le SIR d'une unité géographique  $i$
- $Y_i$  le nombre de cas observés sur une unité géographique  $i$
- $E_i$  le nombre de cas attendus sur une unité géographique  $i$
- $\beta_0$  terme constant sur tout le territoire (moyenne)

$$U_i \sim \text{Normale}(0, \sigma_u^2)$$

Avec :

$U_i$  effet aléatoire qui contrôle la variabilité des SIR dans sa composante non spatiale (effet aléatoire simple). La valeur de  $\sigma_u^2$  quantifie l'hétérogénéité des risques entre unités géographiques.

$V_i$  effet aléatoire qui contrôle la variabilité des SIR dans sa composante spatiale. Cet effet suppose que les unités géographiques proches ont tendance à avoir un risque similaire. Un modèle gaussien autorégressif intrinsèque (ICAR) est utilisé 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 :

$w_{ij}$  définissant la notion de voisinage entre les unités géographiques ( $i$  et  $j$ ).

$\sigma_v^2$  permet le contrôle de la variabilité du risque dans sa composante spatiale  $V_i$ . C'est-à-dire que le modèle BYM suppose que la distribution conditionnelle de l'effet dans l'unité géographique  $i$  suit une loi normale centrée sur la moyenne des effets de ses unités voisines et de variances inversement proportionnelles au nombre de voisins. Ainsi, une valeur faible de  $\sigma_v^2$  traduit des risques similaires entre unités géographiques voisines (76).

La définition de voisinage a été basée sur la contiguïté de type « *queen* », c'est-à-dire que deux unités géographiques sont voisines si elles partagent une frontière ou un sommet commun (76). Pour être incluse dans la modélisation avec les outils à notre disposition, chaque unité doit avoir au moins un voisin. Par conséquent, les communes de types « *îles* » ont dû être retirées de l'analyse (3 communes sur la zone d'étude).

Par opération mathématique, le logarithme des cas observés a été transféré de l'autre côté de l'équation en tant qu'offset.

$$\log(Y_i) = \beta_0 + U_i + V_i + \text{offset}(\log(E_i))$$

Au sens strict, ce sont le nombre de cas observés qui ont été modélisés en se servant des cas attendus en tant qu'offset. La fonction de lien du modèle est une loi de poisson « zero-inflated » (ZIP). La loi de poisson est employée car la variable à prédire (nombre de cas d'hémopathies) est une variable de comptage d'événements rares. Le ZIP se justifie du fait du nombre élevé de communes avec aucun cas observé sur la période d'étude pour chaque sous-type, s'agissant de maladies rares (voir annexe 3 pour plus d'information). Le ZIP est un modèle de mélange avec des lois différentes pour les communes sans cas observé et celles avec un cas ou plus observés sur la période.

La surdispersion a été testée pour chaque modèle. Dans le cadre d'une fonction de lien de type poisson, la surdispersion se définit par une variance des valeurs prédites bien supérieure à la moyenne des valeurs prédites (88). Ceci enfreint une propriété de loi de distribution Poisson qui suppose l'égalité de la variance et de la moyenne (89). En cas de surdispersion des valeurs prédites, les estimations du modèle peuvent être faussées : les estimations peuvent être trop précises et le degré de signification des variables explicatives être surestimé (88).

La surdispersion a été évaluée par le ratio entre le  $\chi^2$  de Pearson et de son degré de liberté (90).

Dans le cadre de notre modélisation, le  $\chi^2$  de Pearson s'exprime par :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(O_i - P_i)^2}{P_i}$$

Avec n-p-1 degré de liberté



Le coefficient  $\tau$  par

$$\tau = \frac{\chi_2}{(n - p - 1)}$$

Avec,

$O_i$ : le nombre de cas observés sur une commune  $i$  et  $P_i$  le nombre de cas prédits par le modèle sur une commune  $i$

$n$ : le nombre d'unités géographiques

$p$ : le nombre de variables explicatives dans le modèle

Si le ratio  $\tau$  s'éloigne significativement de 1, il y a sur-dispersion des valeurs prédites. Ce qui peut nécessiter l'emploi d'autres fonctions de lien comme la binomiale négative ou la quasi-poisson pour corriger les estimations (91).

Au total, ce modèle permet de produire des SIR ajustés en prenant en compte la structure spatiale des données pour chaque commune. De plus, l'effet des variables s'interprète sous la forme d'un ratio de SIR ou d'un risque relatif, pour les variables qualitatives, entre la modalité de la variable et la modalité de référence. S'agissant de statistiques bayésiennes, on parlera d'intervalle de vraisemblance (de l'estimation) et non d'intervalle de confiance.

La convergence des modèles a été vérifiée par méthode graphique, grâce à des « trace plots » et des « autocorrelation plots » (92). En cas de convergence non satisfaisante, le modèle était considéré comme non adéquat et rejeté. Un seuil de 10 millions de simulations a été défini par analyse (soit environ 48h de temps de calcul) au-dessus duquel un modèle est déclaré comme étant non-convergent.

Des analyses de sensibilités ont été conduites par âge et par sexe pour certains sous-types d'hémopathies malignes (ceux avec les résultats les plus intéressants), il a été effectué des analyses stratifiées sur l'âge (2 groupes équilibrés autour de la classe médiane d'âge des cas) et sur le sexe.

De plus, il a été réalisé des graphiques de cas prédits par communes en fonction des cas observés pour évaluer la performance prédictive des modèles. Il ne sera présenté que les graphiques des modèles avec les résultats les plus intéressants.

Les analyses ont été conduites avec le logiciel R 4.1.0, le package *CARBayes* (93) pour la production de modèle BYM et le package *coda* (94) pour la vérification de la convergence. Elles ont été réalisées avec un PC équipé d'un processeur *Intel i5-8500T*, de 8 Go de mémoire RAM et d'un système d'exploitation *Windows 10 64bits*.

## 5.2 Aspects éthiques et légaux

Nous avons effectué une déclaration de recherche MR-004 à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

## 6 Résultats

### 6.1 Analyse descriptive

#### 6.1.1 Description des cas

Le tableau 5 décrit la distribution des cas inclus dans l'analyse selon le sous-type d'hémopathie maligne. Il s'agit des données transmises par le réseau FRANCIM à partir de la base commune des registres de cancer (extraction faite sur l'ensemble des codes de la CIM-O-3 se rapportant à une hémopathie maligne). Soixante cas d'hémopathies malignes avaient un code de leur commune de résidence au diagnostic qui ne correspondait à aucun code commune connu. Ils n'ont pas pu être rattachés à aucune commune de résidence et n'ont pas pu être analysés (soit environ 0,06% des cas transmis par FRANCIM).

**Tableau 5 : Description des cas totaux analysés par sous-type d'hémopathies sur la période 2006 à 2017 et la zone de l'étude HEMO-UV.**

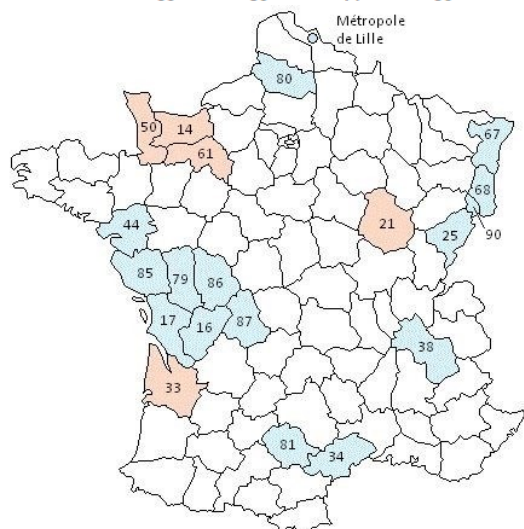
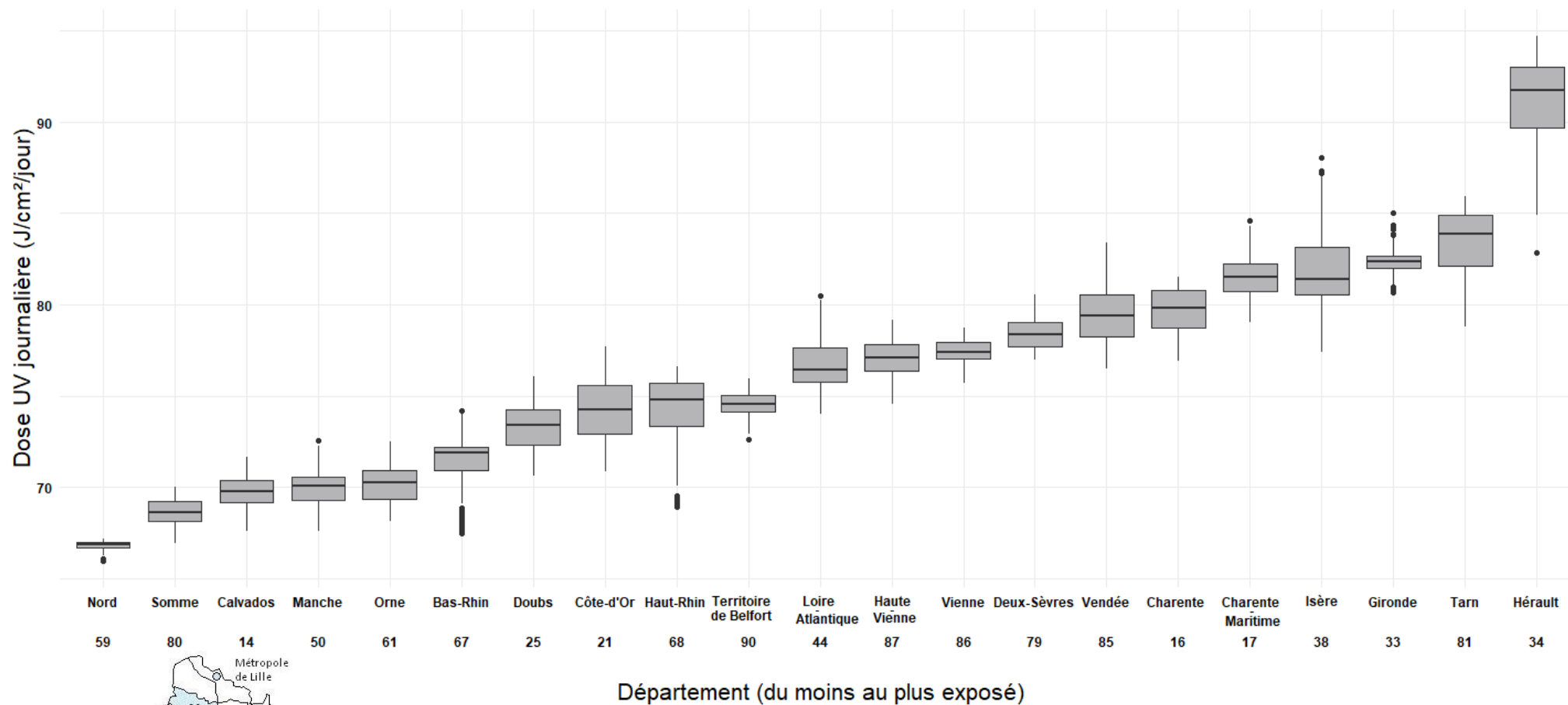
Hémopathies malignes	Nombre de cas	%	Homme	Femme	H/F	Classe d'âge médiane (ans)
<b>Hémopathies lymphoïdes</b>						
<b>Lymphome de Hodgkin</b>	4 825	4,8	2 708	2 117	1,28	[35 ; 39]
<b>Lymphome non hodgkinien</b>						
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	13 062	12,9	7 707	5 355	1,44	[70 ; 74]
Lymphome folliculaire	6 409	6,3	3 323	3 086	1,08	[65 ; 69]
Lymphome diffus à grandes cellules B	11 547	11,4	6 195	5 352	1,16	[70 ; 74]
Lymphome à cellules du manteau	1 918	1,9	1 381	537	2,57	[70 ; 74]
Lymphome de la zone marginale	5 167	5,1	2 633	2 534	1,04	[70 ; 74]
Myélome multiple / Plasmocytome	12 543	12,4	6 563	5 980	1,10	[70 ; 74]
Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström	3 559	3,5	2 288	1 271	1,80	[70 ; 74]
Lymphome T/NK à cellules matures	4 136	4,1	2 461	1 675	1,47	[65 ; 69]
Lymphome T cutané	1 963	1,9	1 240	723	1,72	[60 ; 64]
Lymphome T non cutané	2 173	2,1	1 221	952	1,28	[70 ; 74]
Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)	1 254	1,2	715	539	1,33	[50 ; 54]
<b>Hémopathies myéloïdes</b>						
Leucémies aiguës myéloïdes	7 469	7,4	3 934	3 535	1,11	[70 ; 74]
Leucémie myéloïde chronique	2 171	2,1	1 225	946	1,29	[60 ; 64]
Syndromes myéloprolifératifs autres que leucémie myéloïde chronique	9 098	9,0	4 556	4 542	1,00	[70 ; 74]
Syndromes myélodysplasiques	11 440	11,3	6 366	5 074	1,25	[75 ; 79]
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres	2 800	2,8	1 723	1 077	1,60	[75 ; 79]
<b>Total</b>	<b>101 534</b>	<b>100</b>	<b>56 239</b>	<b>45 295</b>		

### 6.1.2 Description de l'exposition

La **dose de rayonnements UV totaux journalière moyenne** reçue par les communes est représentée sous forme de boxplots dans la figure 4. Les expositions ont été regroupées par département et sont présentées du département le moins exposé au département le plus exposé. La figure 5 présente la dose journalière de rayonnements UV totaux moyenne de chaque commune de la zone d'étude sous la forme d'une carte géographique. Ces éléments nous permettent de constater l'existence d'un double gradient d'UV nord-sud et ouest-est. A un niveau plus local, on peut observer des variations d'expositions pouvant être liées à l'altitude (les UV étant moins filtré par l'atmosphère en altitude) comme c'est le cas par exemple en Isère où la moitié sud-est est plus montagneuse et plus exposée que la partie nord-ouest qui se trouve dans la vallée.

La figure 6 présente la dose de rayonnement UV totaux journalière moyenne des communes selon le découpage en 3 catégories, ajusté sur la population à risque. En équivalence en dose UV reçue, les bornes correspondent en  $J/cm^2/jour$  :  $[65,9 - 74,7]$ ,  $]74,7 - 80,8[$ ,  $[80,8 - 94,7]$ .

Figure 4 : Doses UV journalière moyenne sur la période 2006 à 2017 reçues par les communes étudiées en fonction des départements.



Rappel : Figure 3 : Carte des départements couverts par les registres des cancers.

Figure 5 : Carte des doses UV journalières moyennes sur la période de 2006 à 2017 reçues par les communes de la zone d'étude.

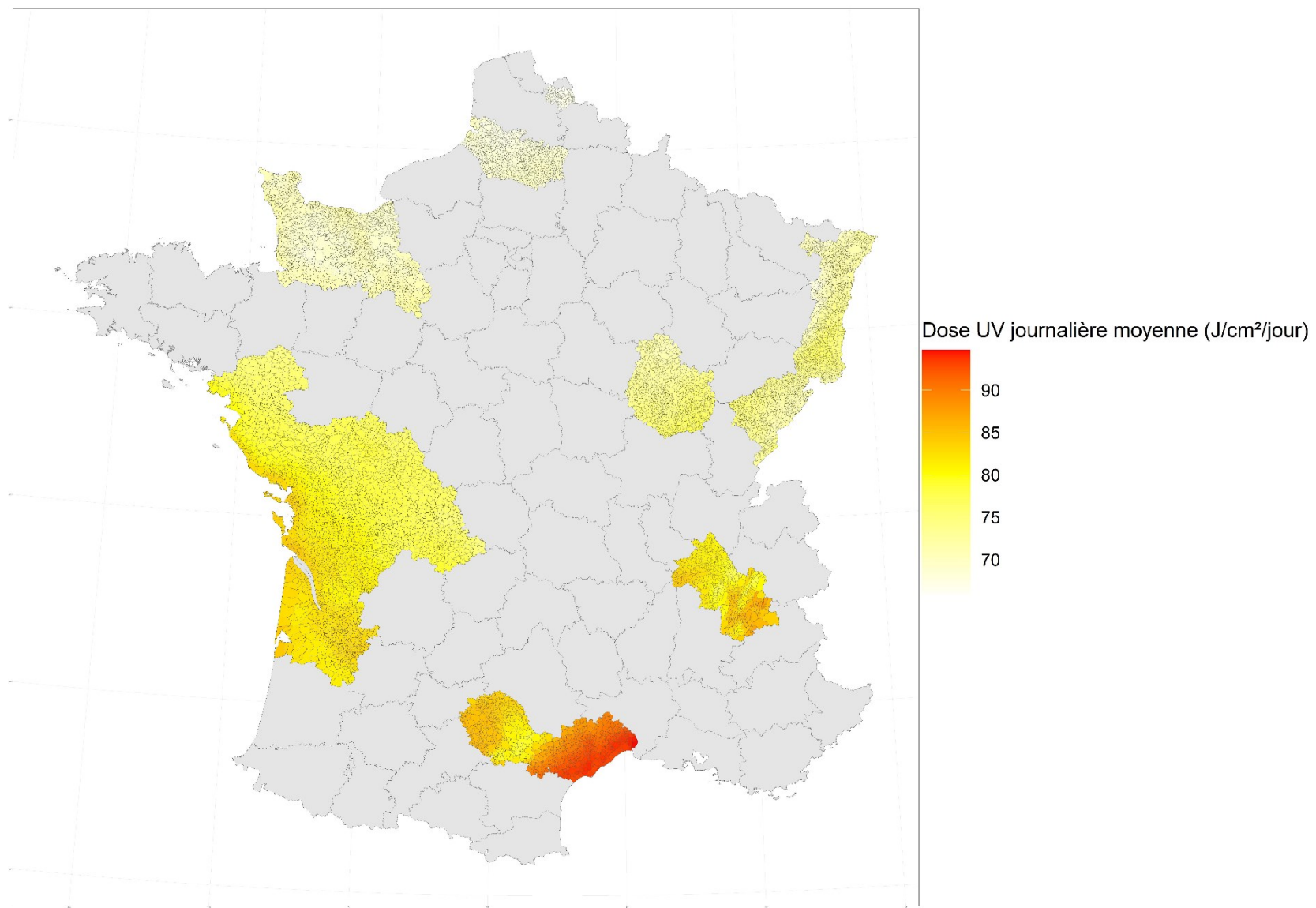
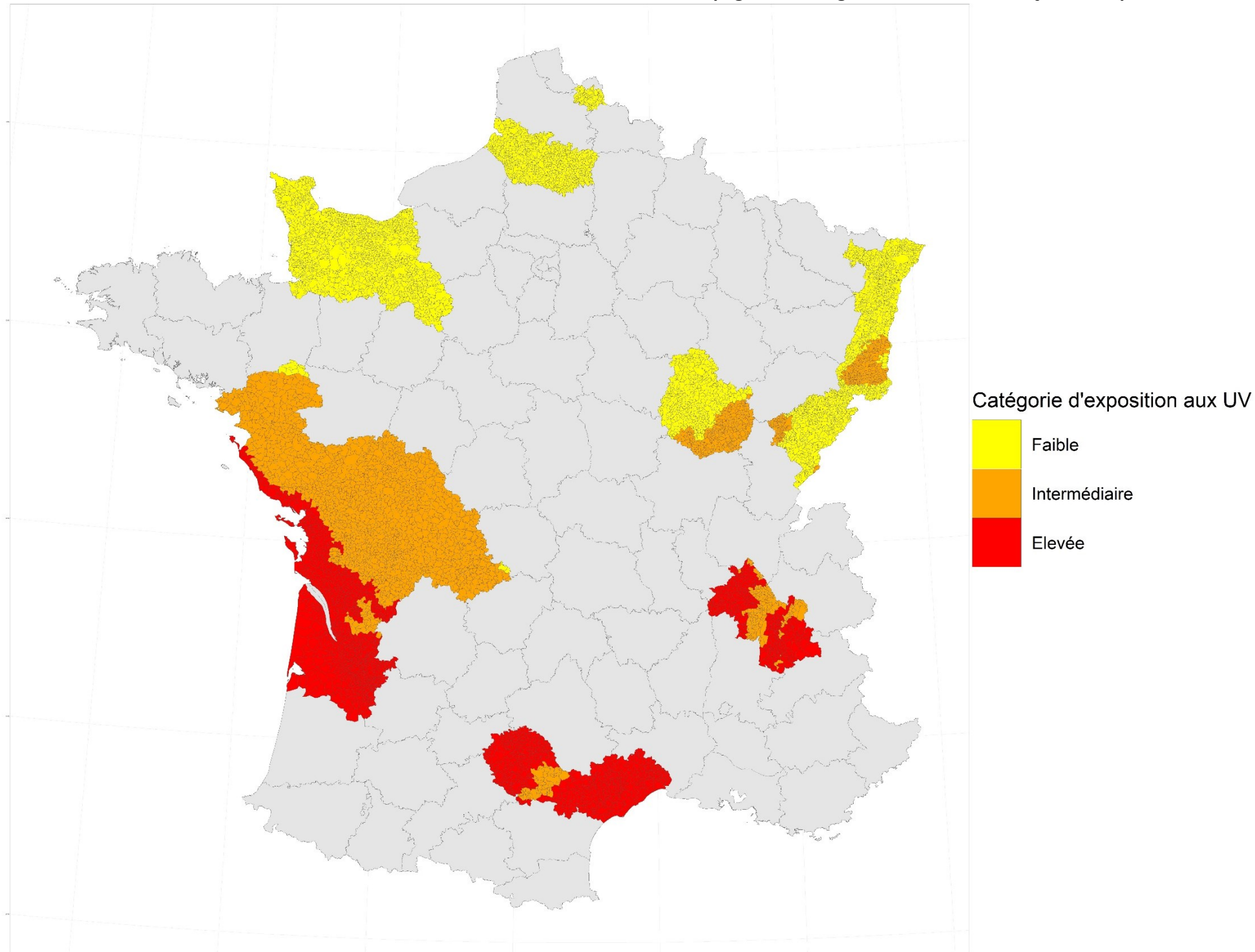


Figure 6 : Carte des communes étudiées en fonction de leur classement selon le découpage en 3 catégories de la dose UV reçue sur la période 2006 à 2017.



Le tableau 6 présente le dénombrement des communes selon les modalités des catégories d'expositions aux UV.

**Tableau 6 : Description des communes selon les modalités du découpage en trois de la dose UV reçue sur la période 2006 à 2017.**

Variable	Modalité	Nombre de communes	%
Catégorie exposition aux UV	T1 : faible	3898	47,6
	T2 : intermédiaire	2365	28,9
	T3 : élevée	1927	23,5
<b>Nombre total de communes</b>		<b>8190</b>	

### 6.1.3 Description des facteurs de confusion potentiels

Les figures 7 à 10 présentent respectivement les cartes des communes des départements inclus dans l'étude selon leur densité de population, leur zonage en aire urbaine et la présence ou l'absence d'industrie polluante, et la part de surface agricole. Le tableau 7 présente le dénombrement des communes selon les modalités des différents facteurs de confusions potentiels.

La notion la plus importante qui se dégage du tableau 7 est la dichotomie en termes de distribution entre les grands pôles urbains et les zones rurales : « la ville » et la « campagne ». Les « grandes villes » sont très minoritaires. Ainsi bien que les communes densément peuplées contiennent environ 31% de la population à risque totale de l'étude, elles ne représentent qu'environ 1,7% du nombre totale de communes étudiés. On retrouve un découpage similaire pour les pôles urbains du Zonage en Aire Urbaine, les communes avec plusieurs industries polluantes et les communes avec un très faible pourcentage de surface agricole.

La superposition des facteurs précédents cités peut s'apprécier dans les cartes dans la figure 11. Le Zonage en Aire Urbaine montre clairement les grandes villes et leurs couronnes « péri-urbaines », le reste du territoire est partagé entre des communes rurales ou des communes multipolarisées (petites agglomérations isolées). Sur la carte des densités de population, les fortes densités coïncident avec les villes et petites villes. De même, sur la carte montrant les proportions de surface agricole par commune, la faible proportion de culture correspond avec une plus forte urbanisation. On retrouve ce phénomène de « villes/campagnes » de manière moins franche avec les industries polluantes. Les grandes villes tendent à concentrer les industries, toutefois on observe de nombreuses communes rurales dans les catégories plus exposées.



**Tableau 7 : Description des communes selon les modalités des facteurs de confusion potentiels.**

<b>Variable</b>	<b>Modalité</b>	<b>Nombre de communes</b>	<b>%</b>
Présence d'industrie polluante	0 industrie	6886	84,1
	1 industrie	826	10,1
	2+ industries	478	5,8
Quintile d'EDI	1 : privilégié	1747	21,3
	2 : assez privilégié	1688	20,6
	3: défavorisé	1736	21,2
	4 : assez défavorisé	1687	20,6
	5 : très défavorisé	1332	16,3
Pourcentage de surface agricole	[0-5%]	113	1,4
	]5-36%]	937	11,4
	]36-68%]	2074	25,3
	]68%,++]	5066	61,9
Densité de population	Communes très peu denses	2299	28,1
	Communes peu denses	4852	59,2
	Communes de densité intermédiaire	901	11,0
	Communes densément peuplées	138	1,7
Zonage en aire urbaine	Communes multipolarisées	2466	30,1
	Communes péri-urbaines monopolarisées	3112	38,0
	Communes Rurales	1872	22,9
	Pôle urbain	740	9,0
<b>Nombre total de communes</b>		<b>8190</b>	

Figure 7 : Carte des communes étudiées selon leur classements par densité.

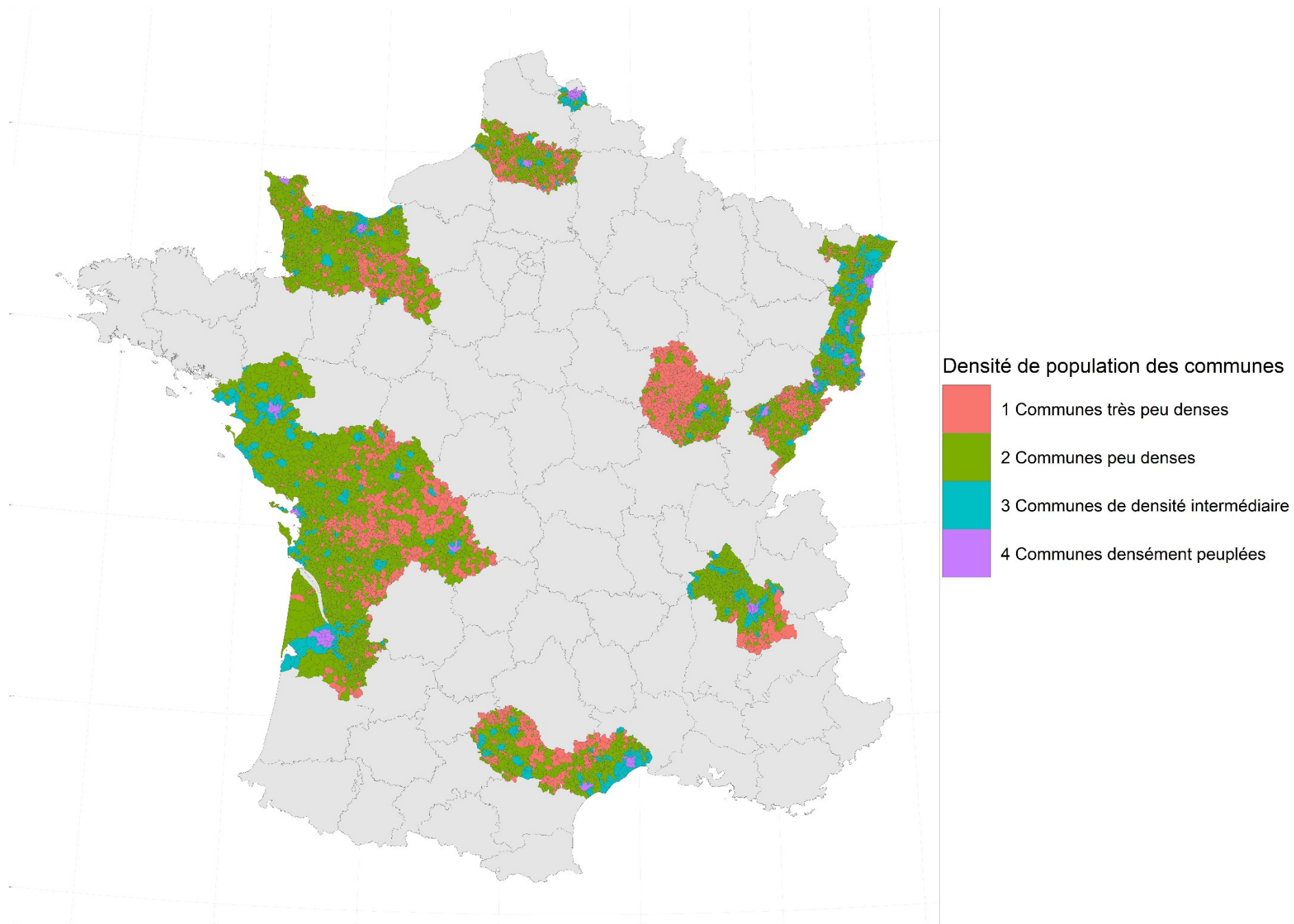


Figure 8 : Carte du classement des communes étudiées selon leur classements par zonage en aire urbaine.

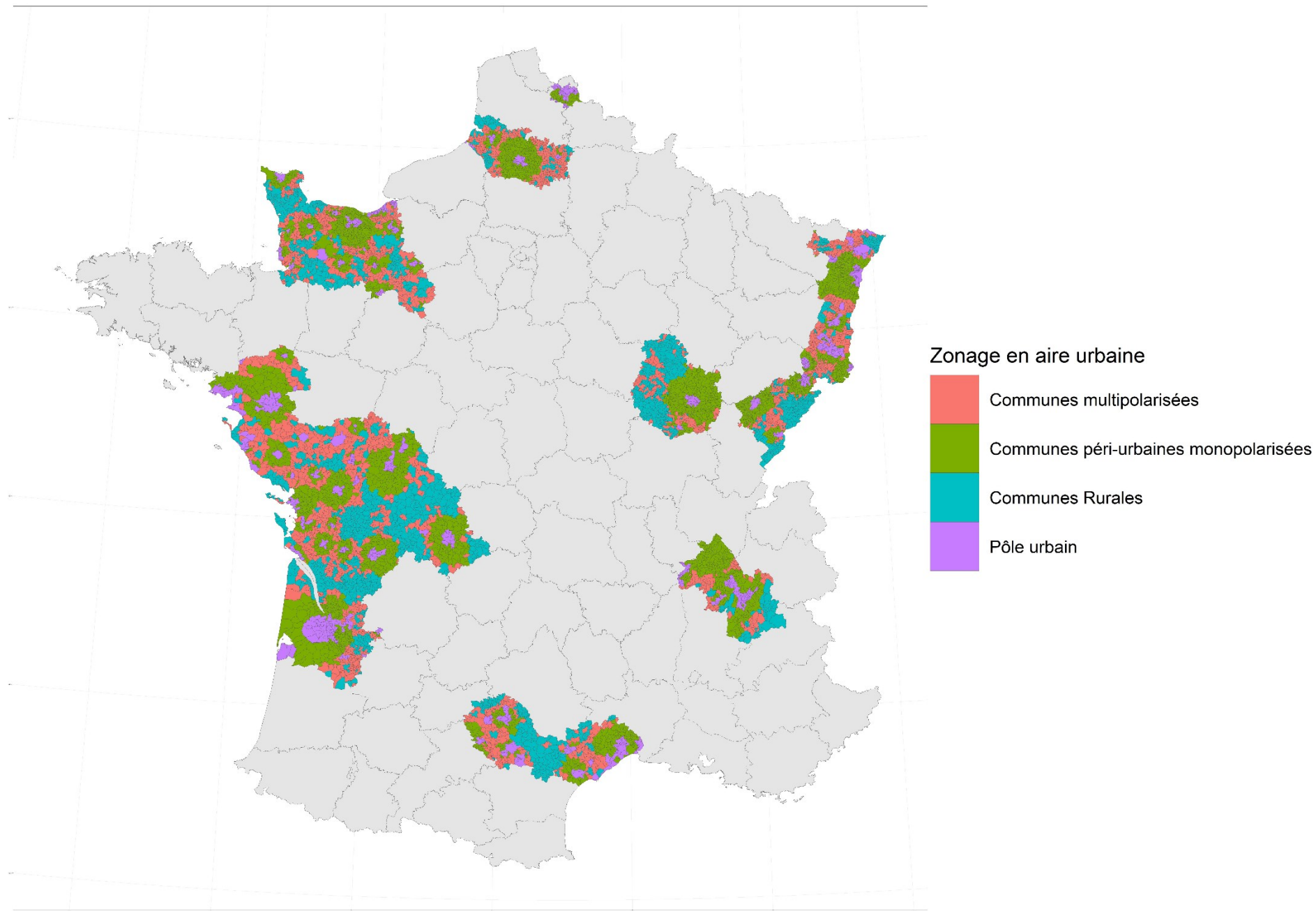


Figure 9 : Carte des communes étudiées selon la présence d'industries polluantes.

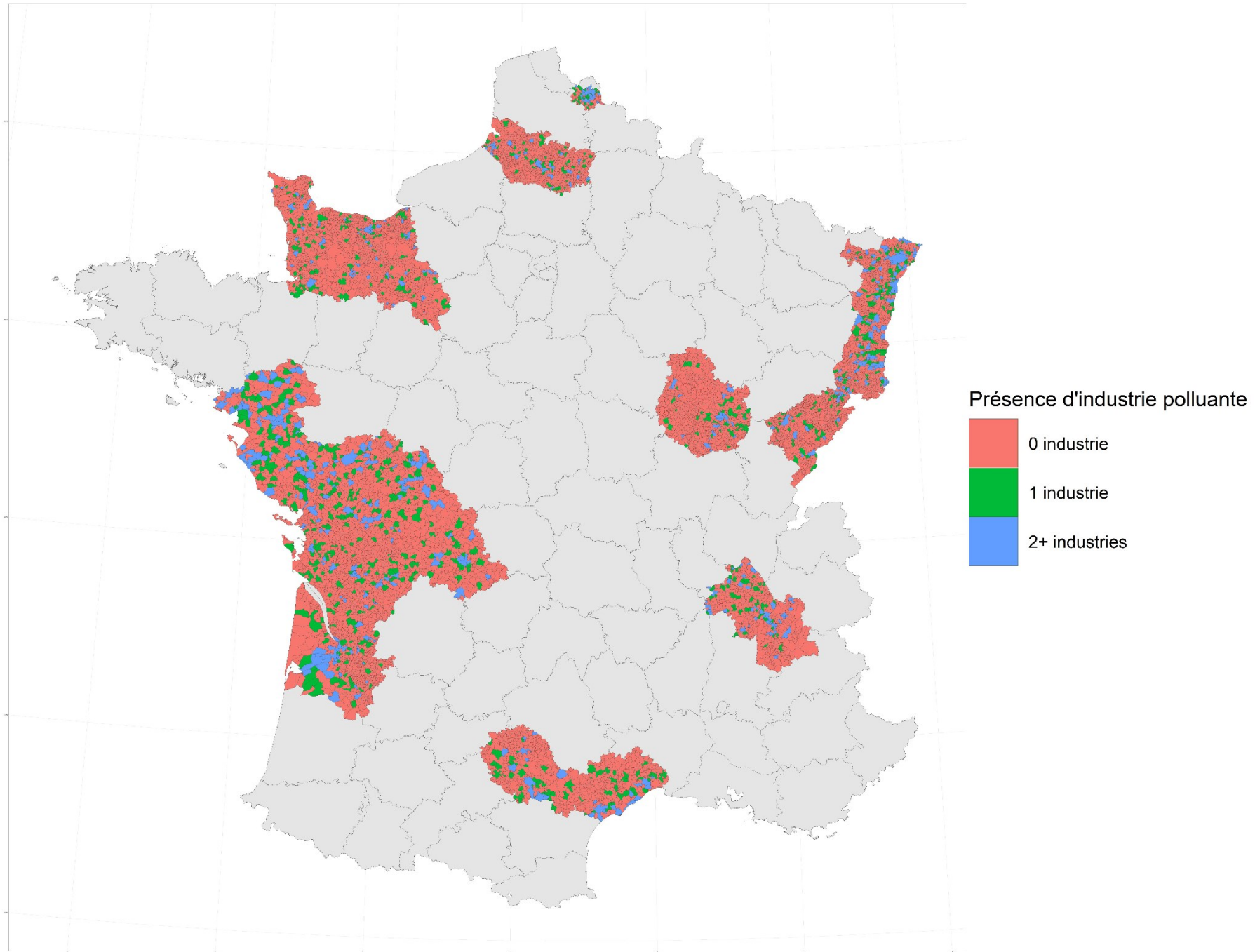
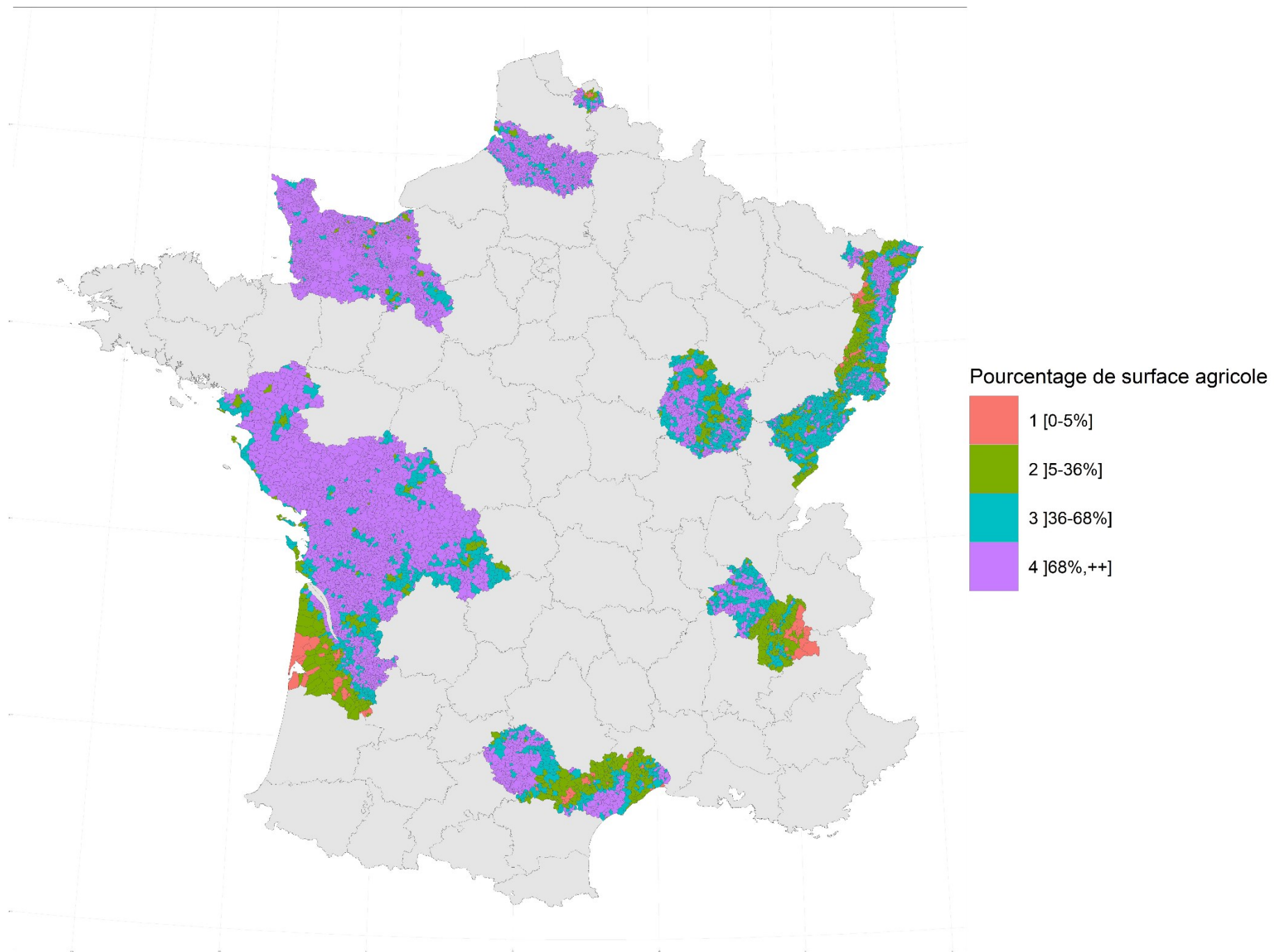
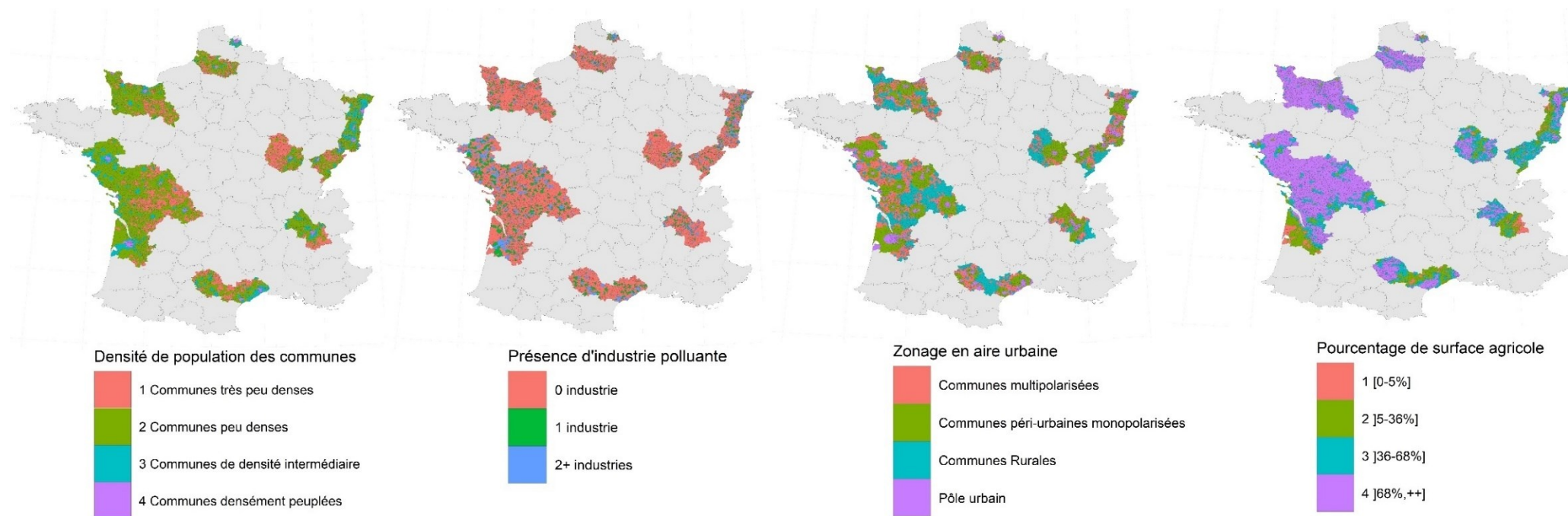




Figure 10 : Carte des communes étudiées selon le pourcentage de surface agricole.

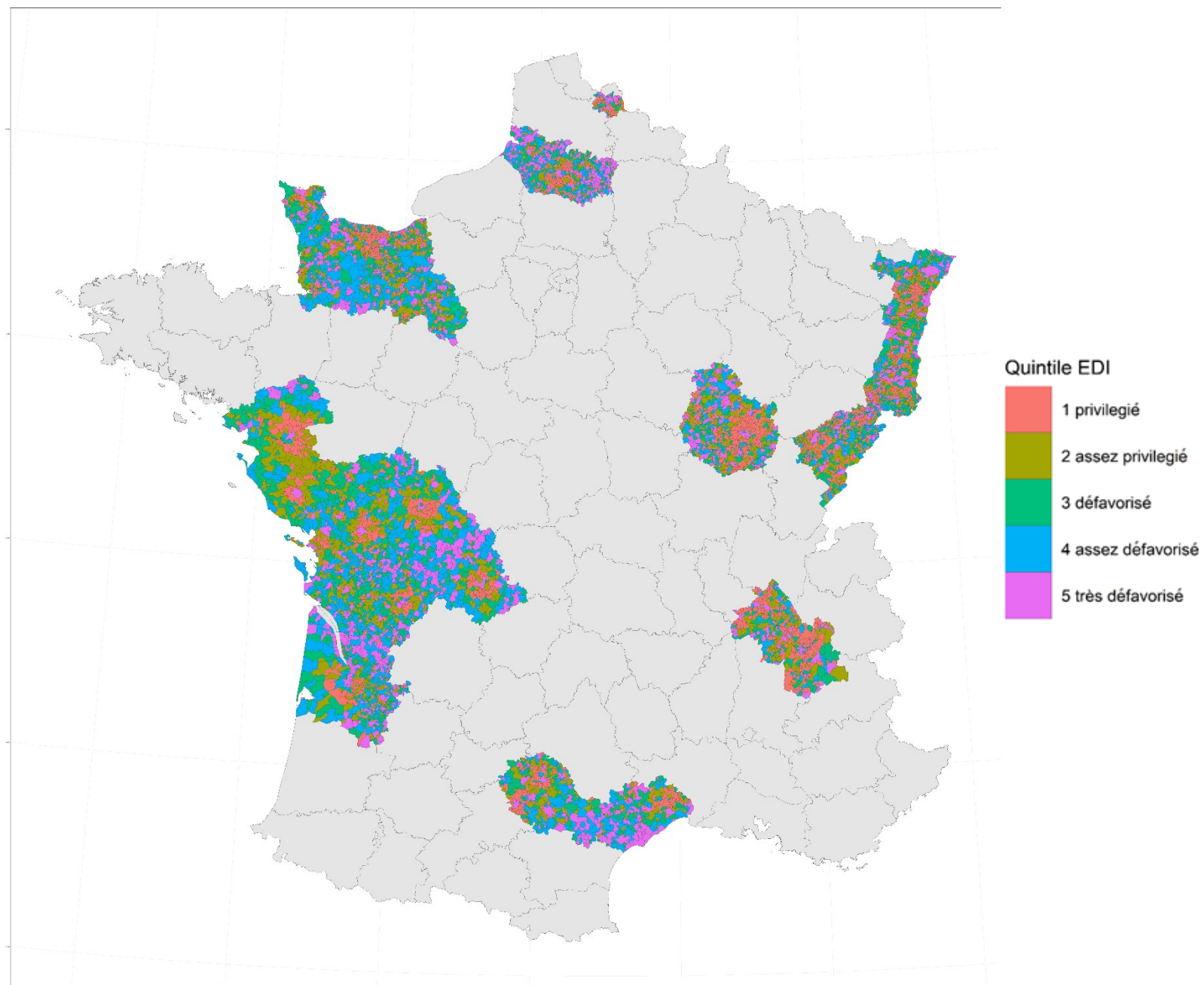


**Figure 11 : Cartes juxtaposées des communes étudiées selon leur densité, zonage en aire urbaine, pourcentage de surface agricole et nombre d'industrie polluantes.**



Concernant les niveaux socio-économiques, la figure 12 présente la distribution géographique des quintiles d'EDI. Il est complexe de réaliser une description géographique macroscopique de la distribution des EDI. La validation se base sur une connaissance approfondie des situations de chaque commune et agglomération. On constate une légère sous-représentation des communes dont le quintile d'EDI est le plus défavorisé (environ 16,3% des communes totales), contre environ 20 à 21% pour le reste des quintiles. Ceci suggère que les communes de la zone couverte par les registres sont dans l'ensemble plus légèrement plus favorisées que la France entière.

Figure 12 : Carte des communes étudiées selon leur quintile d'EDI (du plus favorisé au plus défavorisé).





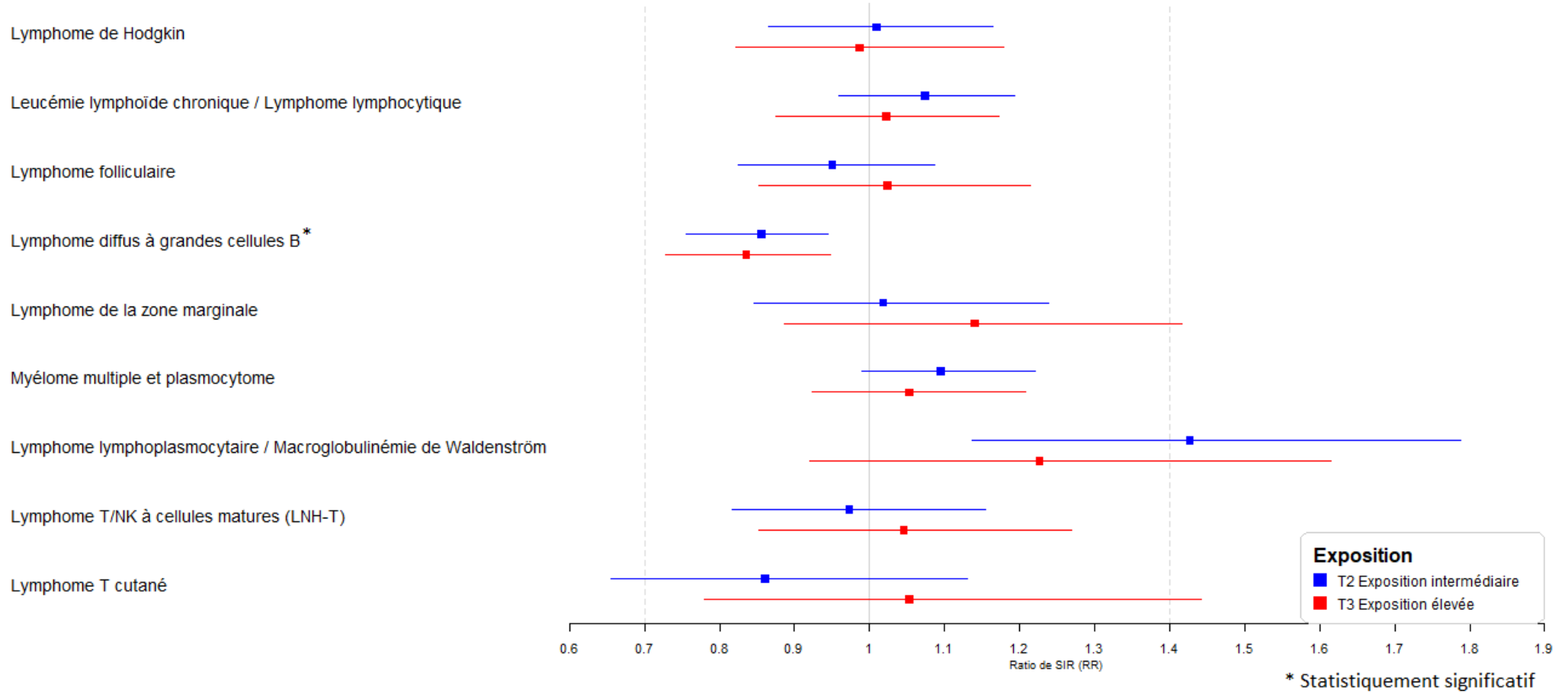
## 6.2 Analyse du risque lié à l'exposition UV

### 6.2.1 Analyse principale

La figure 13 décrit les ratios de SIR (s'interprétant comme des risques relatifs) et leur intervalle de vraisemblance pour chaque sous-type d'hémopathie lymphoïde.

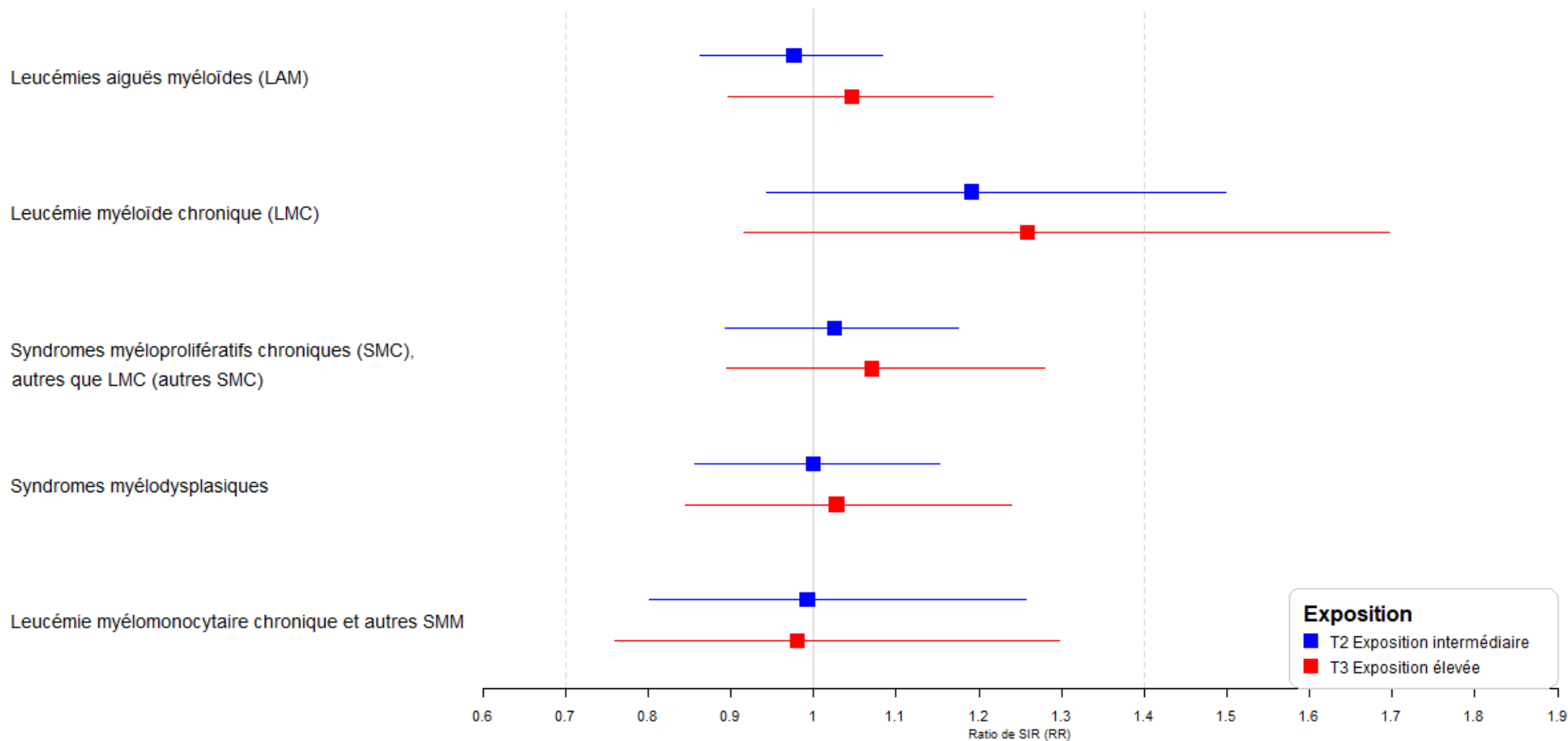
On constate une association inverse statistiquement significative entre l'incidence des lymphomes à grandes cellules B et l'exposition aux UV :  $RR_{T2/T1}=0,86$  (Intervalle de Vraisemblance :  $IV_{95\%} = [0,76 ; 0,94]$ ) et  $RR_{T3/T1}=0,84$  ( $IV_{95\%} = [0,74 ; 0,95]$ ) respectivement pour le groupe moyennement exposé et le groupe fortement exposé comparé au groupe le moins exposé en référence). On n'observe pas de gradient notable du risque selon le niveau d'exposition. Concernant la famille du lymphome lymphoplasmocytaire / macroglobulinémie de Waldenström, on observe une association positive, significative uniquement pour le groupe moyennement exposé :  $RR_{T2/T1}=1,43$  ( $IV_{95\%} = [1,14 ; 1,79]$ ) et  $RR_{T3/T1}=1,22$  ( $IV_{95\%} = [0,92 ; 1,61]$ ). Aucune autre association significative n'est observée pour les autres sous-types d'hémopathies lymphoïdes. Les modèles n'ont pas convergé pour le lymphome à cellules du manteau, le lymphome à cellules précurseurs et le lymphome T non cutané, du fait probablement des très faibles nombres de cas sur la période étudiée.

**Figure 13 : Risques relatifs d'incidence des sous-types d'hémopathies malignes lymphoïdes selon l'exposition aux UV (référence exposition faible T1), standardisés sur l'âge et le sexe et ajustés sur des facteurs de confusion potentiels.**



La figure 14 présente les risques pour les sous-types d'hémopathies myéloïdes. Aucune association significative n'a été observée pour les hémopathies myéloïdes. On observe une association positive non significative entre l'incidence de la leucémie myéloïde chronique et l'exposition aux UV :  $RR_{T2/T1}=1,19$  (IV<sub>95%</sub> [0,94 ; 1,50]) et  $RR_{T3/T1}=1,26$  (IV<sub>95%</sub> [0,92 ; 1,69]).

**Figure 14 : Risques relatifs d'incidence des sous-types d'hémopathies malignes myéloïdes selon l'exposition aux UV (référence exposition faible T1), standardisés sur l'âge et le sexe et ajustés sur des facteurs de confusion potentiels.**



Les résultats complets de la modélisations (risques relatifs pour toutes les modalités des variables incluses) sont disponibles dans l'annexe 4.

### 6.2.2 Analyses secondaires

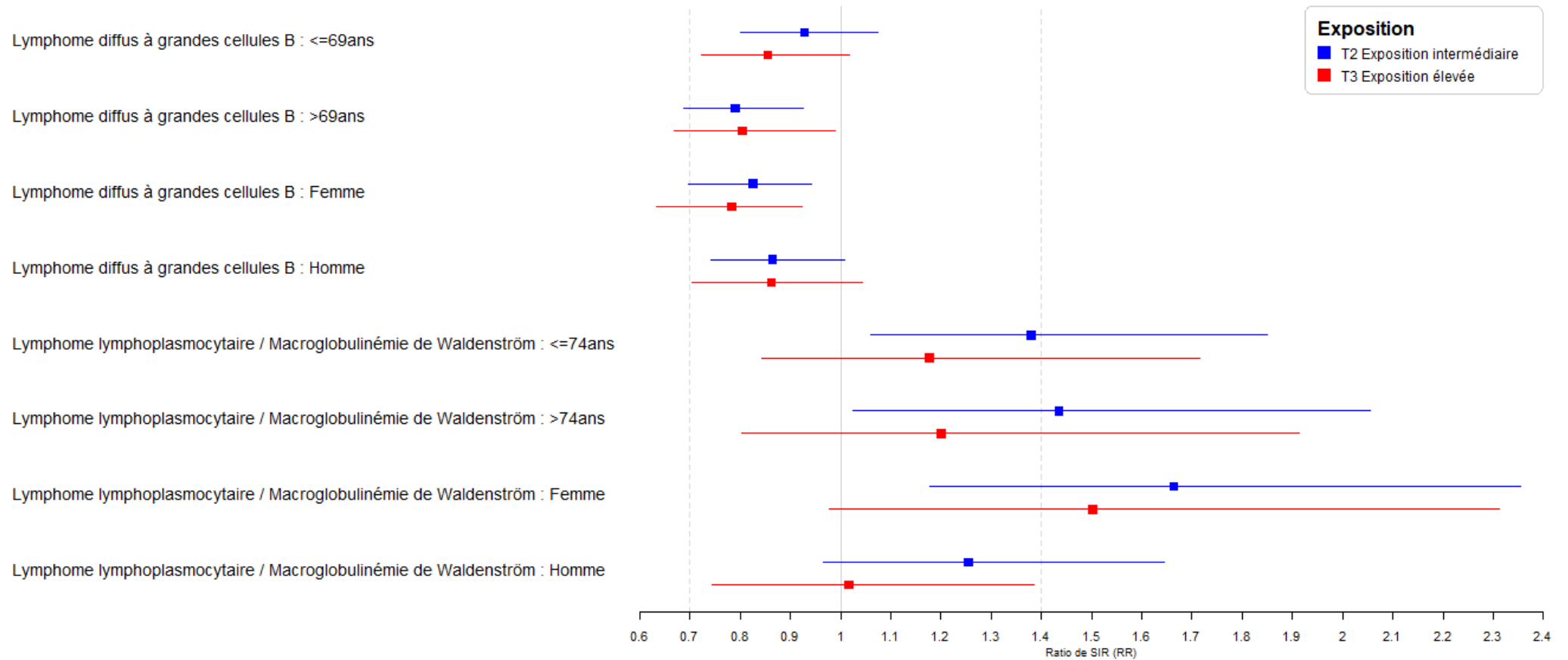
Des analyses complémentaires sont présentées dans les figures 15 pour le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström.

Concernant le lymphome diffus à grandes cellules B, on observe des associations inverses dans les deux sexes quelque que soit le niveau d'exposition mais l'association est plus forte chez la femme que chez l'homme chez qui elle n'atteint plus la significativité statistique. On observe des associations inverses entre l'exposition aux UV et le lymphome diffus à grandes cellules B quel que soit l'âge (avant ou après 69 ans) mais les associations sont plus fortes chez les patients les plus âgés alors que les risques n'atteignent pas la significativité statistique chez les plus jeunes ( $\leq 69$  ans).

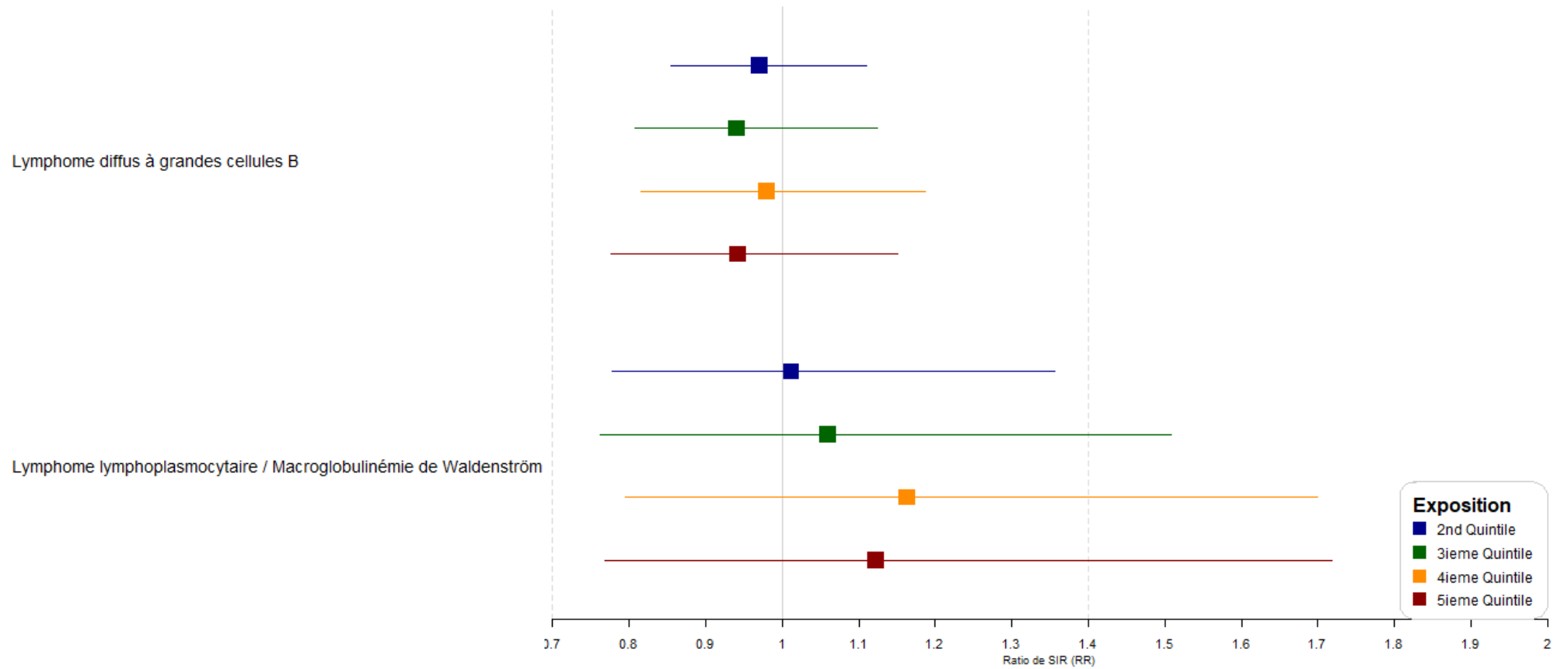
On observe une association positive significative entre la survenue d'un lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström restreinte au groupe moyennement exposé aux UV. Cette association est significative uniquement chez les femmes et le groupe le plus âgé, bien que les intervalles de confiance soient très larges.

La figure 16 regroupe les analyses réalisées avec un découpage en cinq catégories de l'exposition, ajustées sur la population à risque. On n'observe pas d'association significative, néanmoins le sens de l'estimation ponctuelle est identique par rapport aux analyses avec un découpage en tercile pour les deux morphologies. Il n'y a pas de gradient d'effet évident pour les lymphomes à grandes cellules B. Pour les lymphomes lymphoplasmocytaires/macroglobulinémies de Waldenström, on constate une estimation ponctuelle du RR, plus élevée pour les deux catégories les plus élevées de l'exposition.

**Figure 15 : Risques relatifs d'incidence des sous-types d'hémopathies malignes selon l'exposition aux UV (référence exposition faible T1), stratifiées sur l'âge et sur le sexe, ajustés sur des facteurs de confusion potentiels.**

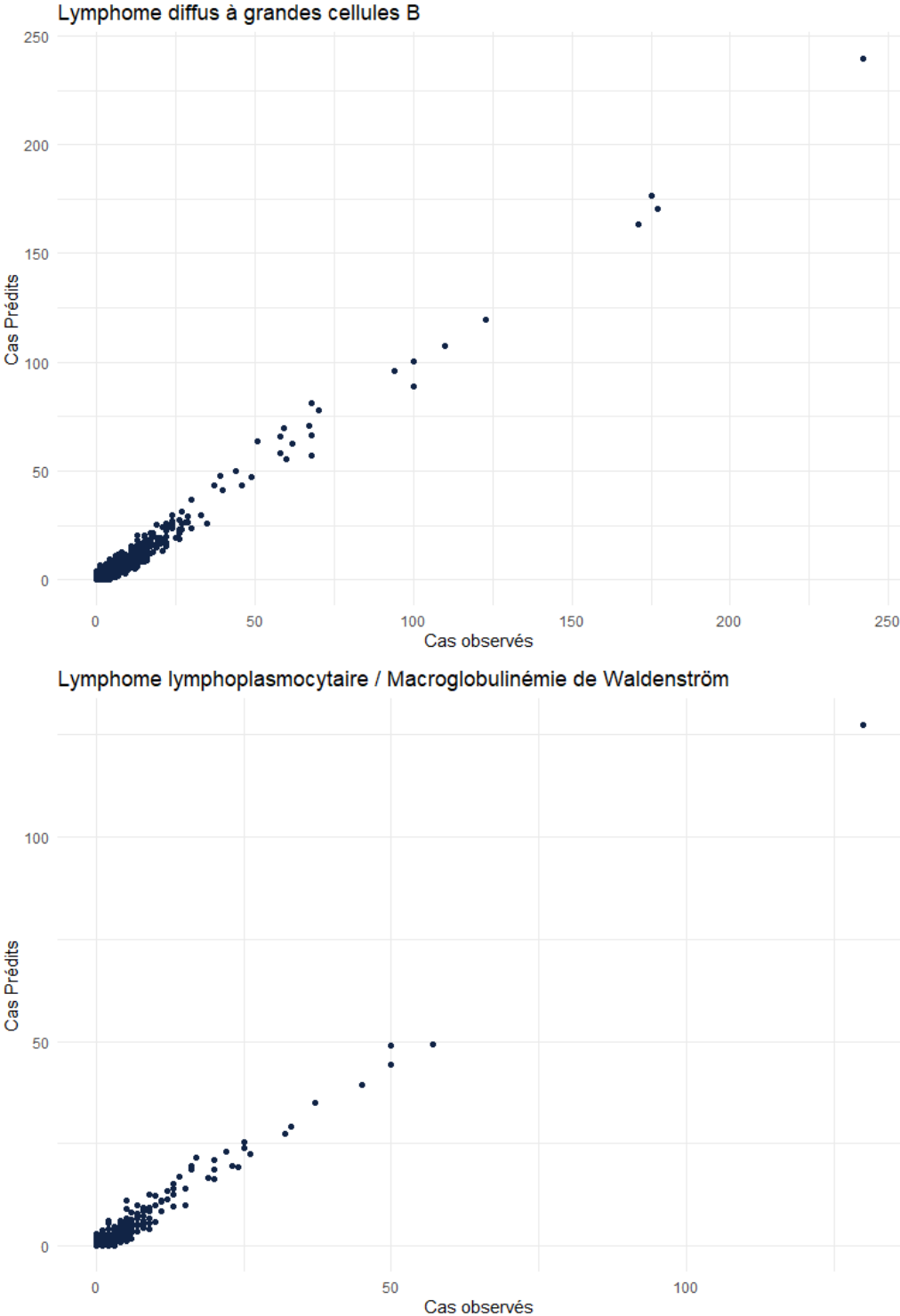


**Figure 16 : Risques relatifs d'incidence des sous-types d'hémopathies malignes lymphoïdes selon l'exposition aux UV découpée en quintile (référence exposition faible Q1), standardisés sur l'âge et le sexe et ajustés sur des facteurs de confusion potentiels.**



La figure 17 présente les plots des cas prédits en fonction des cas observés par la modélisation pour chaque commune, pour le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome lymphoplasmocytaire/Macroglobulinémie de Waldenström. On constate une bonne adéquation des prédictions de ces deux modèles avec les cas observés, les points étant alignés sur une droite 1:1.

**Figure 17 : Graphiques des cas prédits en fonction des cas observés pour chaque commune de la zone d'étude.**



L'analyse de la corrélation entre les cas attendus par commune calculés avec les taux d'incidence estimés France entière et les cas attendus calculés avec les taux d'incidence obtenus à partir des cas observés sur la zone d'étude a mis en évidence des coefficients de corrélation  $>0,9999$ . Il s'agit d'une corrélation quasi-parfaite. On peut donc estimer que le choix de la source des taux de références n'aura aucun impact sur les ratios de SIR car les variations des cas attendus se comporteront de manière symétrique dans les numérateurs et le dénominateur des ratios.

Après recherche de surdispersion des cas prédits par les modèles, le coefficient  $\tau$  variait entre 0,89 à 1,01 selon les morphologies. Etant proche de 1, la surdispersion a été écartée pour tous les modèles ayant convergés.



## 7 Discussion

Après standardisation sur l'âge et le sexe, ajustement sur les facteurs de confusion potentiels et prise en compte de l'autocorrélation spatiale, nous observons une association inverse statistiquement significative entre l'exposition résidentielle aux UV totaux et l'incidence des lymphomes à grandes cellules B. Les rapports standardisés d'incidence (SIR) sont significativement plus faibles dans les communes moyennement et fortement exposées en comparaison aux communes les moins exposées  $RR_{T2/T1} = 0,86$  ( $IV_{95\%} = [0,76 ; 0,94]$ ) et  $RR_{T3/T1} = 0,84$  ( $IV_{95\%} = [0,74 ; 0,95]$ ). Le risque de lymphome diffus à grandes cellules B reste stable lorsque l'exposition aux UV augmente. D'autre part, nous observons une association positive significative entre l'exposition aux UV (uniquement le tercile 2) et le risque d'incidence de lymphome lymphoplasmocytaire /macroglobulinémie de Waldenström :  $RR_{T2/T1} = 1,43$  ( $IV_{95\%} = [1,14 ; 1,79]$ ) et  $RR_{T3/T1} = 1,22$  ( $IV_{95\%} = [0,92 ; 1,61]$ ). Dans la mesure où aucune association n'a été mise en évidence dans les communes ayant une exposition plus élevée (T3), ce résultat doit être interprété avec prudence. Une association positive non significative est observée pour les leucémies myéloïdes chroniques ( $RR_{T2/T1} = 1,19$  ( $IV_{95\%} [0,94 ; 1,50]$ ) et  $RR_{T3/T1} = 1,26$  ( $IV_{95\%} [0,92 ; 1,69]$ ). Il n'a pas été mis en évidence d'association pour les autres morphologies étudiées.

Cette étude constitue la première de ce genre réalisée en France à l'échelle de l'intégralité de la zone couverte par les registres des cancers. Les résultats exposés plus haut reposent sur une étude de type écologique géographique. Il n'y a pas de meilleure source sur les cas incidents de cancer à ce jour en France et qui permettrait d'étudier la relation entre l'exposition aux UV et la survenue d'une hémopathie maligne. L'intérêt principal de ce type d'étude est sa capacité à analyser un grand nombre d'individus avec des moyens restreints. Ainsi, dans le cadre de l'étude HEMO-UV, il a été possible d'étudier l'intégralité de la population couverte par la zone registre, environ 20% de la population française (près de 20 millions d'habitants), ce qui correspond à environ 132,5 millions de personnes-années. La qualité et l'exhaustivité des données recueillies par le réseau FRANCIM a permis d'inclure des cas avec un recul maximal allant jusqu'à 12 ans, pour certains départements, avec un nombre négligeable d'informations manquantes (seulement soixante cas n'ont pas pu être inclus dans l'analyse principale à la suite de problèmes de codage de la commune ce qui correspond à 0,06% des cas transmis par FRANCIM). Ce nombre de cas apporte un gage de puissance statistique au moins pour les sous-types d'hémopathies malignes les plus fréquents comme le lymphome diffus à grandes cellules B. En revanche, la puissance reste limitée pour les sous-types de lymphome plus rares (leucémie myéloïde chronique par exemple).

Le partenariat avec les mines ParisTech a permis d'utiliser les données de la base SARAH-3. Cette source fournit des données actualisées quotidiennement avec une bonne précision (résolution de 4\*6 km) de l'exposition aux UV. Les UV ont également l'avantage de se prêter au design écologique géographique par leur (très) faible variation à l'échelle locale. Il est ainsi vérifié une des hypothèses des études écologiques qui repose sur l'uniformité de l'exposition à l'échelle de l'agrégation. Ce qui conforte le choix de la commune comme unité statistique.

Néanmoins, le design écologique présente des limites : la principale étant le biais écologique, la perte d'information due à l'agrégation des données. L'exposition est mesurée à l'échelle de

l'unité statistique la plus fine (ici la commune) et non plus à l'échelle individuelle. L'exposition aux UV ne peut être considérée que de manière globale, c'est-à-dire comme une exposition « ambiante », résidentielle. Il n'est pas possible de prendre en compte une « surexposition » individuelle liée à des activités de loisir ou professionnelles. De plus, ce type d'étude rend plus complexe la prise en compte fine des facteurs de confusions potentiels. Les facteurs de confusions doivent être rapportés à l'échelle de la commune. La prise en compte de facteurs individuels, tels que les antécédents médicaux, est impossible ; ou bien se fait de manière indirecte (utilisation des chiffres de la vente de tabac et d'alcool pour approximer la consommation alcoolo-tabagique ou l'utilisation de l'incidence des maladies spécifiques à ces consommations à risque). Concernant les facteurs de risque plus « collectifs », on peut remarquer que l'analyse n'a pas inclus l'exposition résidentielle au radon naturellement présent dans les sols, et dont l'isotope radioactif radon-222 est classé cancérigène probable pour les hémopathies malignes, par le CIRC (1). Néanmoins en France, à notre connaissance, l'association avec les hémopathies malignes n'est documentée que dans le cas de la radioactivité due au radon dans les intérieurs et la survenue des leucémies de l'enfant : SIR pour une augmentation de  $100 \text{ Bq/m}^3 = 1,29 [1,09-1,53]$  (Evrard 2006 (95)) et IRR=0,97 [0,91-1,03] par  $100 \text{ Bq/m}^3$  (Berlivet 2021 (96)). En population générale, une étude en Corée du Sud (Ha 2017 (97)) a mis en évidence un excès de risque significatif lié au radon en intérieur chez les sujets féminins de moins de 20 ans, pour le lymphome non Hodgkinien. Les résultats sur le lymphome non Hodgkinien chez les hommes et les femmes tous âges confondus n'étaient pas significatifs. De même, il n'avait pas été mis en évidence d'association significative avec les leucémies. Ceci laisserait supposer que le radon ne constitue pas un biais potentiel majeur dans notre étude. Toutefois, cette hypothèse pourrait être vérifiée en incluant par exemple le classement des communes selon le potentiel radon (par l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire IRSN (98)) en tant que cofacteur dans une analyse complémentaire.

Sur le plan de la puissance statistique, s'il est raisonnable de considérer que les données de FRANCIM fournissent la meilleure puissance possible sur les données françaises, les résultats nous ont confronté au caractère relativement rare de certains sous types d'hémopathies malignes. Les modèles n'ont pas convergé pour trois sous-types de lymphomes non-hodgkiniens et pour certaines analyses de sensibilité : stratification par catégorie d'âge et de sexe ou avec un découpage plus fin de l'exposition. Cette limite de puissance constitue un frein à la réalisation d'analyses plus fines comme une analyse prenant en compte plusieurs périodes. La fréquence relativement rare de certains sous-types d'hémopathies malignes ne pose pas qu'un problème de puissance, il engendre un nombre élevé de communes ayant zéro cas. Combiné au caractère très hétérogène des populations communales et donc du nombre de cas par communes, il existe des obstacles à la modélisation liés aux données qui nécessitent l'emploi d'outils adaptés telles les fonctions de lien « zero-inflated » ou la vérification de la surdispersion des données.

La complexité des données (en termes de nombres de variables et de structures géographiques) et des méthodes employées (estimations bayésiennes) a eu un impact important sur les temps de calculs nécessaires. A raison d'analyses prenant au minimum une journée pour une morphologie, plusieurs semaines de calcul ont été nécessaires pour produire l'intégralité des résultats. Cette contrainte technique a eu un impact limitant majeur sur ce travail de thèse. Il n'a pas été possible de multiplier les analyses avec des indicateurs

d'exposition différents ou de multiplier les analyses de sensibilité. Néanmoins, parmi les objectifs du projet HEMO-UV, il y avait l'obtention d'estimations plus justes grâce à des méthodes plus poussées et le développement des compétences de l'équipe en termes d'analyses spatiales. Nous sommes donc restés sur le plan initial d'utilisation de modèles spatiaux avec estimation des paramètres dans le cadre bayésien. Cette problématique de temps de calcul pourra être réglée avec l'acquisition de matériel plus performant (supercalculateur).

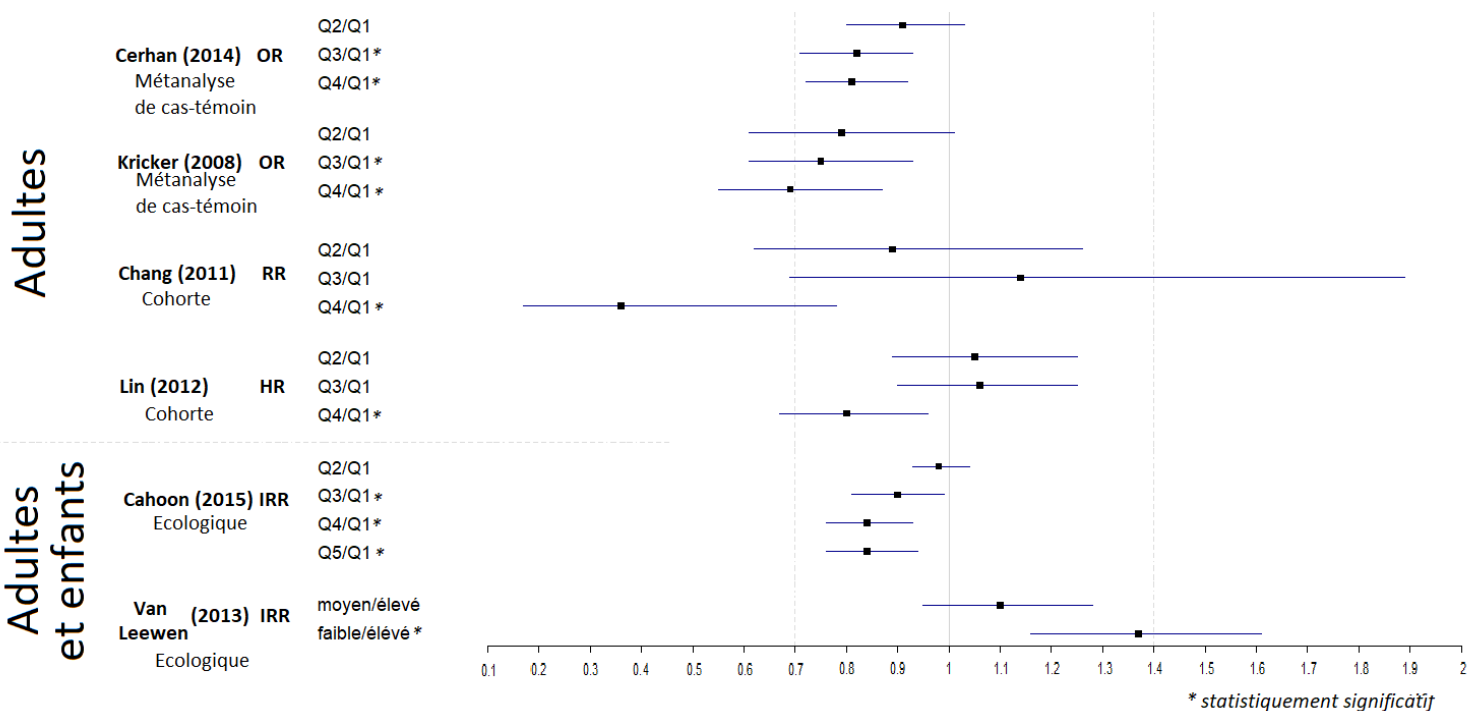
Les résultats de la revue de la littérature de la thèse du Dr Herteau (1) allaient dans le sens d'un potentiel effet protecteur des UV sur les lymphomes à grandes cellules B avec une majorité des études ayant retrouvé une association significative inverse (12,19,21,32,34,35) chez les adultes ou enfants et adultes confondus. Les résultats de ces études en fonction des différentes catégories d'exposition sont présentés dans la figure 18. Parmi, ces six études, on retrouve deux méta-analyses d'études cas-témoin avec un niveau de preuve plus important que le reste des études. Kricker et collaborateurs (2008) (19) ont analysé l'exposition récréative aux UV sur dix études chez les adultes de plus de 16 ans d'Europe, d'Australie et d'Amérique du Nord :  $OR_{Q3/Q1}=0,75$  [0,61 ; 0,93] et  $OR_{Q4/Q1}=0,69$  [0,55 ; 0,97]. Cerhan et collaborateurs (2014) (32) ont analysé de même l'exposition récréative aux UV sur dix-neuf études chez l'adulte de plus de 15 ans en Europe, Australie et en Amérique du nord :  $OR_{Q3/Q1}=0,82$  [0,721 ; 0,93] et  $OR_{Q4/Q1}=0,81$  [0,72 ; 0,92]. La plupart des études incluses dans ces deux méta-analyses se recoupaient. Les comparaisons numériques des méta-analyses sont limitées du fait de la différence de nature de l'exposition récréative comparée à exposition résidentielle dans notre étude. Les quatre études restantes utilisent l'exposition aux UV résidentielle en tant qu'indicateur. Lin et collaborateurs (2012) (21) étudient chez les adultes l'exposition aux UV, dans le cadre d'une étude cohorte aux Etats-Unis, en se servant la dose UV estivale ajustée sur l'érythème ( $HR_{Q4/Q1}=0,80$  [0,67 ; 0,96]). Van Leeuwen et collaborateurs (2013) (35) ont réalisé une étude écologique chez l'adulte et l'enfant confondus en Australie où l'exposition aux UV est classée selon trois niveaux de latitude ( $IRR_{\text{latitude la plus exposée/latitude la moins exposée}}=1,37$  [1,26 ; 1,61]). Chang et collaborateurs (2011) (12) ont étudié l'incidence du lymphome diffus à grandes cellules B chez l'adulte en Californie dans le cadre d'une étude cohorte. L'exposition a été classée selon les notions de maximum et de médiane ( $RR_{Q4/Q1}=0,36$  [0,17 ; 0,78], quartiles des minimum UV totaux). Cahoon et collaborateurs (2015) (34) ont réalisé une étude écologique chez l'adulte et l'enfant confondus aux Etats-Unis avec une exposition classée selon les doses d'UV B à midi ( $IRR_{Q3/Q1}=0,90$  [0,81 ; 0,99],  $Q4$   $IRR=0,84$  [0,76 ; 0,93] et  $Q5$   $IRR=0,83$  [0,76 ; 0,84]). Aucune des études s'intéressant aux UV résidentiels a réalisé des analyses avec des gradients d'UV, c'est-à-dire des gradients de latitude, similaires aux nôtres (le gradient nord-sud est plus important aux Etats-Unis par exemple). De même, aucune des quatre dernières études n'a employé un indicateur d'UV strictement identique au nôtre (moyenne totale des UV A+B reçue sur la journée). Les comparaisons sont complexes sans connaissance physique et mathématique plus approfondies des méthodes de construction de la base SARAH-03 ni comment les conversions entre indicateurs pourraient être réalisées.

On observe toutefois qu'aucune étude ne met en évidence de gradient significatif d'exposition. En effet, les intervalles de confiance se chevauchent (19,32,34) ou seule la

catégorie la plus exposée présente un excès de risque significatif (1,21,35). L'étude par Cahoon et collaborateurs (34) est la plus proche méthodologiquement. Il s'agit d'une étude écologique géographique avec obtention de ratios de taux d'incidence grâce à des modèles de régressions de poisson. L'indicateur est la dose d'UV B moyenne à midi (équivalent au pic journalier) divisée en quintiles. Il n'a pas été observé de modification significative de l'intensité de l'effet en allant vers les catégories d'exposition croissante. Les estimations du risque pour le quatrième et le dernier quintile le plus exposé sont presque identiques. Ces éléments peuvent nous conduire à s'interroger sur l'existence d'un seuil d'effet des UV sur l'incidence du lymphome diffus à grandes cellules B.

Dans nos analyses de sensibilités sur l'âge, il a été observé un effet significatif des UV sur le risque d'incidence des lymphomes diffus à grandes cellules B chez le groupe des sujets plus âgés (> 69ans) alors que les effets sont plus significatifs chez le groupe plus jeune que la médiane d'âge. Une possible susceptibilité différentielle aux UV selon l'âge ou à un effet cumulé des UV pourraient être des hypothèses à explorer lors de nouvelles études.

**Figure 18 : Résumé des résultats des études ayant mises en évidence une association inverse significative entre l'exposition aux UV et l'incidence du lymphome diffus à grandes cellules B.**



Concernant de possibles mécanismes explicatifs d'un effet protecteur des UV sur les lymphomes diffus à grandes cellules B, l'hypothèse d'un rôle de la vitamine D est citée dans toutes les études rapportant une association inverse entre LDGCB et exposition aux UV (12,19,21,32,34,35). *In vitro*, elle aurait un effet inhibiteur sur la différenciation (99,100) et sur la prolifération (99,101) lymphocytaire B. Néanmoins, une analyse « poolée » publiée en 2010 par Purdue et collaborateurs portant sur les données de dix cohortes prospectives n'a pas retrouvé d'association significative entre le dosage de la vitamine D circulante et le risque de survenue de lymphome non Hodgkinien et de ses sous-types dont le lymphome diffus à grandes cellules B (102). Il a aussi été évoqué la possible implication des UV dans l'immuno-modulation et l'induction de cellules T régulatrices (32,34). L'induction de cellules T régulatrices pourrait se faire dans le cadre de la présentation de cellules de Langherans endommagées par les UV aux cellules T régulatrices dans les ganglions lymphatiques (9,103). De plus, la réponse aux dommages causés à l'ADN potentiellement engendrés par les UV pourrait constituer une barrière à l'effet tumorigène de certains virus dont l'Epstein Bar Virus (EBV) (9,104). L'EBV est impliqué dans la survenue d'une partie des lymphomes diffus à grandes cellules B (105). Enfin, les UV pourraient avoir un rôle dans la régulation des mastocytes cutanés, eux-mêmes ayant un rôle potentiellement anti-tumorigène pour les lymphomes B (106).

Concernant, le lymphome lymphoplasmocytaire et la macroglobulinémie de Waldenström, une analyse « poolée » de 11 études cas-témoins avait retrouvé une association inverse non significative avec l'exposition solaire totale et récréative. Le lymphome lymphoplasmocytaire et la macroglobulinémie de Waldenström étant des maladies rares dont le codage a évolué au cours du temps, un possible effet lié aux modifications de codage morphologique au cours du temps pourrait expliquer cette divergence entre les différentes études.

La littérature disponible décrit préférentiellement des associations inverses que nous n'avons pas retrouvés pour le lymphome folliculaire principalement et à moindre mesure le myélome multiple/plasmocytome ou la leucémie lymphoïde chronique. Pour le lymphome folliculaire, les arguments liés à l'exposition peuvent être avancés pour expliquer cette discordance des résultats : la dose UV étant liée à la latitude, notre travail en France métropolitaine est limité au niveau du gradient de dose UV (rapport d'environ 1,5 entre les doses maximum et minimum). Les méta-analyses retrouvant des effets inverses des UV dans ces sous-types (19,32,36,38) ont utilisé un indicateur lié à l'activité individuelle (exposition récréative) et de plus avec des gradients d'exposition pouvant être supérieurs (rapport supérieur à 2-3 dans les études cas témoins analysées par Krickler et collaborateurs par exemple (19)). Enfin, on peut émettre l'hypothèse d'un manque de puissance due au nombre de cas pour le LNH folliculaire (environ moitié moins nombreux que ceux du lymphome diffus à grandes cellules B), alors que cela reste moins clair pour les deux autres sous-types.

Aucune étude sur l'exposition résidentielle aux UV n'utilisait des données françaises métropolitaines. Par exemple, parmi deux études ayant mis en évidence une association inverse significative sur l'incidence du myélome multiple, Chang et collaborateurs (12) ont étudié la Californie (latitudes et niveau d'exposition différents des nôtres) et Boscoe et collaborateurs (11) comparent le nord et le sud des Etats-Unis (gradient d'exposition supérieur au nôtre).

Dans notre étude, un gradient insuffisant d'exposition pourrait expliquer l'absence d'association observée pour ces trois morphologies. De même, la faible amplitude des niveaux d'exposition aux UV en France métropolitaine pourrait masquer un effet qui se trouverait en dehors de nos niveaux d'exposition.

En perspective, nous proposons les pistes suivantes : l'effet des UV pourrait être mieux évalué dans sa globalité en réalisant une étude multinationale ou incluant des départements ou territoires d'outre-mer pour avoir un gradient de latitudes et donc d'UV plus important. Il serait possible de mieux tester la robustesse des résultats en changeant la définition des voisins pour l'autocorrélation spatiale, par exemple en fonction des distances entre les barycentres des communes car la définition du voisinage peut avoir un impact sur les résultats (76). L'exposition a été catégorisée en trois modalités. Il s'agit d'un compromis entre la nécessité d'avoir un gradient d'exposition et des groupes aux populations à risque suffisantes afin d'obtenir une bonne puissance statistique. Une granularité plus fine aurait été intéressante pour étudier plus en détail l'effet des UV. Néanmoins l'analyse de sensibilité avec un découpage en quintile est confrontée à un défaut de puissance statistique induite par la faiblesse du nombre de cas. Une alternative serait aussi de changer de méthode d'analyse et d'utiliser les doses UV en variable quantitative continue. Cette proposition a l'intérêt de correspondre à la réalité numérique de l'exposition UV et de ne pas faire d'hypothèse sur la relation dose-effet en ne catégorisant pas la variable. Des tests préliminaires ont été réalisés avec les modèles STAR (Structured Additive Regression Model) avec le package R2BayesX et le logiciel associé BayesX (107,108), cependant il n'a pas été possible de poursuivre l'analyse, du fait des contraintes temporelles pour la réalisation de cette thèse. Une étude cas-témoin pourrait être une autre piste d'approfondissement pour compléter ces résultats. Ce schéma d'étude permet une bien meilleure prise en compte de facteurs individuelles, et notamment l'exposition aux UV due aux activités professionnelles et de loisir. Il serait également possible de réaliser un suivi biologique pour vérifier des hypothèses physiopathologiques. Enfin, des analyses de sensibilité pourraient être réalisées pour tester la robustesse des résultats obtenus sur le lymphome diffus à grandes cellules B en retirant successivement chaque département de l'analyse ou en ajoutant une variable d'effet département au modèle. Il serait possible de se guider grâce à des recherches de cluster ou avec les cartes des SIR lissés et ajustés. Pour des raisons de contraintes temporelles dues à la longueur des calculs, ces analyses de sensibilité seront réalisées en vue de la soutenance de thèse.

## 8 Conclusion et perspective

Les résultats de cette étude vont dans le sens d'un possible effet protecteur des UVA et UVB sur la survenue de lymphome diffus à grandes cellules B chez l'adulte âgé de plus de 15 ans. Cette association a été retrouvée après standardisation sur le sexe et l'âge et ajustements sur des facteurs de confusion potentiels et une autocorrélation spatiale. L'analyse par sous-type de lymphome non hodgkinien s'est révélée intéressante, du fait de la divergence entre le résultat par sous-type, montrant une association inverse significative entre les UV et le lymphome diffus à grande cellules B et une association positive (non significative) pour le lymphome non hodgkinien (voir annexe 2).

Pour compléter ces résultats, une analyse de l'incidence des hémopathies malignes avec les UV en tant que variable quantitative s'avère une piste de choix pour mieux comprendre la relation dose-effet. De plus, une étude pourrait aussi être enrichie d'une zone d'étude plus vaste (dans le sens nord-sud) pour avoir un gradient de dose UV plus grand et mieux appréhender l'exposition aux UV dans sa globalité. Enfin, un schéma d'étude travaillant à l'échelle individuelle permettrait de prendre en compte plus de facteurs d'expositions aux UV et de facteurs de confusions potentiels

Ces nouvelles analyses pourront requérir l'utilisation d'autres outils de modélisation ou le développement de nouveaux modèles mieux adaptés. En France, un usage des données géocodées à l'échelle de l'IRIS pourrait être préférentiel, voir nécessaire à de nouvelles analyses géographiques, afin de ne pas rencontrer d'obstacles statistiques liés à l'hétérogénéité populationnelle très forte des communes.

En conclusion, cette étude écologique apporte des éléments complémentaires sur la connaissance des facteurs de risque du lymphome diffus à grandes cellules B. Elle constitue un argument supplémentaire à la prise en compte de l'exposition aux rayons UV dans l'étude de la physiopathologie et de l'épidémiologie du lymphome diffus à grandes cellules B.

## Bibliographie

1. Herteau A. Hémopathies malignes et exposition résidentielle au rayonnement ultraviolet en population générale adulte : proposition d'un protocole pour l'étude HEMO-UV. 2020.
2. Grandin L, Orsi L, Troussard X, Monnereau A, Berthou C, Fenaux P, et al. UV radiation exposure, skin type and lymphoid malignancies: results of a French case-control study. *Cancer Causes Control*. avr 2008;19(3):305-15.
3. Cours anatomo-pathologie [Internet]. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_11/site/html/1.html#1](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_11/site/html/1.html#1)
4. Image:Hematopoiesis T by D from MH from original by A Rad-. Français : Modèle simplifié de l'hématopoïèse. [Internet]. 2009 [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis\\_simple.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis_simple.svg)
5. Société Française d'hématologie. Hématologie 3ième édition [Internet]. Elsevier Masson; 2018 [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.docelec.u-bordeaux.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294751080000011>
6. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>
7. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Synthèse des résultats : tumeurs solides et hémopathies malignes [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-synthese-des-resultats-tumeurs-solides-et-hemopathies-malignes>
8. Carlberg C, Muñoz A. An update on vitamin D signaling and cancer. *Semin Cancer Biol*. 30 mai 2020;S1044-579X(20)30114-0.
9. Monnereau A, Glaser SL, Schupp CW, Ekström Smedby K, de Sanjosé S, Kane E, et al. Exposure to UV radiation and risk of Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *Blood*. 14 nov 2013;122(20):3492-9.
10. Håkansson N, Floderus B, Gustavsson P, Feychting M, Hallin N. Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers. *Epidemiology*. sept 2001;12(5):552-7.
11. Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. *BMC Cancer*. 10 nov 2006;6:264.
12. Chang ET, Canchola AJ, Cockburn M, Lu Y, Wang SS, Bernstein L, et al. Adulthood residential ultraviolet radiation, sun sensitivity, dietary vitamin D, and risk of lymphoid malignancies in the California Teachers Study. *Blood*. 11 août 2011;118(6):1591-9.



13. Wong K-Y, Tai B-C, Chia S-E, Kuperan P, Lee K-M, Lim S-T, et al. Sun exposure and risk of lymphoid neoplasms in Singapore. *Cancer Causes Control*. juill 2012;23(7):1055-64.
14. Musselman JRB, Spector LG. Childhood cancer incidence in relation to sunlight exposure. *Br J Cancer*. 4 janv 2011;104(1):214-20.
15. Petridou ET, Dikalioti SK, Skalkidou A, Andrie E, Dessypris N, Trichopoulos D, et al. Sun exposure, birth weight, and childhood lymphomas: a case control study in Greece. *Cancer Causes Control*. nov 2007;18(9):1031-7.
16. Coste A, Goujon S, Boniol M, Marquant F, Faure L, Doré J-F, et al. Residential exposure to solar ultraviolet radiation and incidence of childhood hematological malignancies in France. *Cancer Causes Control*. sept 2015;26(9):1339-49.
17. Merrill RM, Frutos AM. Ecological Evidence for Lower Risk of Lymphoma with Greater Exposure to Sunlight and Higher Altitude. *High Alt Med Biol*. mars 2020;21(1):37-44.
18. Bowen EM, Pfeiffer RM, Linet MS, Liu WT, Weisenburger DD, Freedman DM, et al. Relationship between ambient ultraviolet radiation and Hodgkin lymphoma subtypes in the United States. *Br J Cancer*. 29 mars 2016;114(7):826-31.
19. Kricker A, Armstrong BK, Hughes AM, Goumas C, Smedby KE, Zheng T, et al. Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium. *Int J Cancer*. 1 janv 2008;122(1):144-54.
20. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. août 2014;2014(48):130-44.
21. Lin S-W, Wheeler DC, Park Y, Cahoon EK, Hollenbeck AR, Freedman DM, et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*. 15 sept 2012;131(6):E1015-1023.
22. Karipidis KK, Benke G, Sim MR, Kauppinen T, Kricker A, Hughes AM, et al. Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int Arch Occup Environ Health*. août 2007;80(8):663-70.
23. Adami J, Gridley G, Nyrén O, Dosemeci M, Linet M, Glimelius B, et al. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer*. 1 mars 1999;80(5):641-5.
24. Freedman DM, Kimlin MG, Hoffbeck RW, Alexander BH, Linet MS. Multiple indicators of ambient and personal ultraviolet radiation exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma (United States). *J Photochem Photobiol B*. 2 déc 2010;101(3):321-5.
25. Veierød MB, Smedby KE, Lund E, Adami H-O, Weiderpass E. Pigmentary characteristics, UV radiation exposure, and risk of non-Hodgkin lymphoma: a prospective study among Scandinavian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. juin 2010;19(6):1569-76.
26. Bertrand KA, Chang ET, Abel GA, Zhang SM, Spiegelman D, Qureshi AA, et al. Sunlight exposure, vitamin D, and risk of non-Hodgkin lymphoma in the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control*. déc 2011;22(12):1731-41.

27. Tavani A, Bosetti C, Franceschi S, Talamini R, Negri E, La Vecchia C. Occupational exposure to ultraviolet radiation and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Cancer Prev.* oct 2006;15(5):453-7.
28. Bentham G. Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *BMJ.* 4 mai 1996;312(7039):1128-31.
29. McMichael AJ, Giles GG. Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise in incidence of non-Hodgkin's lymphoma? *Br J Cancer.* avr 1996;73(7):945-50.
30. Waltz P, Chodick G. Assessment of ecological regression in the study of colon, breast, ovary, non-Hodgkin's lymphoma, or prostate cancer and residential UV. *Eur J Cancer Prev.* juin 2008;17(3):279-86.
31. Hu S, Ma F, Collado-Mesa F, Kirsner RS. Ultraviolet radiation and incidence of non-Hodgkin's lymphoma among Hispanics in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* janv 2004;13(1):59-64.
32. Cerhan JR, Krickler A, Paltiel O, Flowers CR, Wang SS, Monnereau A, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* août 2014;2014(48):15-25.
33. Kleinstern G, Abu Seir R, Perlman R, Khatib A, Abdeen Z, Elyan H, et al. Ethnic variation in medical and lifestyle risk factors for B cell non-Hodgkin lymphoma: A case-control study among Israelis and Palestinians. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171709.
34. Cahoon EK, Pfeiffer RM, Wheeler DC, Arhancet J, Lin S-W, Alexander BH, et al. Relationship between ambient ultraviolet radiation and non-Hodgkin lymphoma subtypes: a U.S. population-based study of racial and ethnic groups. *Int J Cancer.* 1 mars 2015;136(5):E432-441.
35. van Leeuwen MT, Turner JJ, Falster MO, Meagher NS, Joske DJ, Grulich AE, et al. Latitude gradients for lymphoid neoplasm subtypes in Australia support an association with ultraviolet radiation exposure. *Int J Cancer.* 15 août 2013;133(4):944-51.
36. Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, de Roos AJ, Skibola CF, Boffetta P, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* août 2014;2014(48):26-40.
37. Mohr SB, Gorham ED, Garland CF, Grant WB, Garland FC, Cuomo RE. Are low ultraviolet B and vitamin D associated with higher incidence of multiple myeloma? *J Steroid Biochem Mol Biol.* avr 2015;148:245-52.
38. Slager SL, Benavente Y, Blair A, Vermeulen R, Cerhan JR, Costantini AS, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* août 2014;2014(48):41-51.
39. Timonen T, Näyhä S, Koskela T, Pukkala E. Are sunlight deprivation and influenza epidemics associated with the onset of acute leukemia? *Haematologica.* nov 2007;92(11):1553-6.

40. Timonen TT. A hypothesis concerning deficiency of sunlight, cold temperature, and influenza epidemics associated with the onset of acute lymphoblastic leukemia in northern Finland. *Ann Hematol.* sept 1999;78(9):408-14.
41. Source : Réseau FRANCIM [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Informations/Sources/SOURCE-Reseau-FRANCIM>
42. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
43. Les missions de l'IGN au service des politiques publiques - Institut - IGN [Internet]. 2020 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ign.fr/institut/carte-didentite>
44. Les activités de l'IGN en appui des décideurs publics - Institut - IGN [Internet]. 2020 [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ign.fr/institut/nos-activites>
45. CATALOGUE | Géoservices [Internet]. [cité 29 août 2021]. Disponible sur: <https://geoservices.ign.fr/catalogue>
46. Wakefield J. Ecologic Studies Revisited. *Annu Rev Public Health.* 1 avr 2008;29(1):75-90.
47. Définition - IRIS | Insee [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1523>
48. Connaître l'Insee | Insee [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/1300620>
49. Documentation sur la méthodologie – Estimations de population | Insee [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/source/serie/s1169/documentation-methodologique>
50. Présentation du recensement de la population | Insee [Internet]. [cité 26 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2383265>
51. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2020;70(6):460-79.
52. Chapitre 2 - Le zonage en aires urbaines \_ Zonage étude de l'INSEE [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/2571258/imet129-c-chapitre2.pdf>
53. Alexander FE, Boyle P, Carli PM, Coebergh JW, Ekblom A, Levi F, et al. Population density and childhood leukaemia: results of the EUROCLUS Study. *Eur J Cancer.* mars 1999;35(3):439-44.
54. La grille communale de densité | Insee [Internet]. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2114627>
55. Méthode de construction de la grille communale de densité [Internet]. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/2114627/methode-constitution.pdf>

56. Jephcote C, Brown D, Verbeek T, Mah A. A systematic review and meta-analysis of haematological malignancies in residents living near petrochemical facilities. *Environmental Health*. 9 juill 2020;19(1):53.
57. Floret N, Mauny F, Challier B, Arveux P, Cahn J-Y, Viel J-F. Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Epidemiology*. juill 2003;14(4):392-8.
58. Registre des émissions polluantes | Géorisques [Internet]. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.georisques.gouv.fr/risques/registre-des-emissions-polluantes>
59. Le registre français des rejets et des transferts de polluants (IREP) | Géorisques [Internet]. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.georisques.gouv.fr/articles-risques/le-registre-francais-des-rejets-et-des-transferts-de-polluants>
60. Ribeiro AG, Baquero OS, Freitas CU de, Chiaravalloti Neto F, Cardoso MRA, Latorre M do RD de O, et al. Bayesian modeling of hematologic cancer and vehicular air pollution among young people in the city of São Paulo, Brazil. *International Journal of Environmental Health Research*. 2 sept 2020;30(5):504-14.
61. Bulletin épidémiologique hebdomadaire - Environnement socioéconomique et incidence des cancers en France [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/4/2017\\_4\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/4/2017_4_1.html)
62. OBSERVATOIRE DES CANCERS DU REIN, DE LA VESSIE ET DES LEUCÉMIES AIGUËS CHEZ L'ADULTE DANS LE DÉPARTEMENT DES BOUCHES-DU-RHÔNE (REVELA13) [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/provence-alpes-cote-d-azur-et-corse/documents/rapport-synthese/2019/observatoire-des-cancers-du-rein-de-la-vessie-et-des-leucemies-aigues-chez-l-adulte-dans-le-departement-des-bouches-du-rhone-revela13-analyses>
63. HCSP. Indicateurs de suivi des inégalités sociales de santé [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 juin [cité 27 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=360>
64. Statistiques sur le revenu et les conditions de vie - Accès aux microdonnées - Eurostat [Internet]. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/eurostat/fr/web/microdata/european-union-statistics-on-income-and-living-conditions>
65. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health*. nov 2012;66(11):982-9.
66. Ghosn W. Indicateurs écologiques synthétiques du niveau socio-économique pour la recherche en Santé. :13.
67. Pesticides et santé – Nouvelles données (2021) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/expertise-collective/pesticides-et-sante-nouvelles-donnees-2021/>
68. Chiffres et analyses | Agreste, la statistique agricole [Internet]. [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.agreste.agriculture.gouv.fr/agreste-web/disaron/?searchurl/09facbca-808a-4f4a-b5c0-bec9618b88da!cda8b080-3e9e-4368-b41d-7a29c1da0be6/search/>

69. CORINE Land Cover | Données et études statistiques [Internet]. [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/corine-land-cover-0>
70. Registre parcellaire graphique (RPG) : contours des parcelles et îlots culturels et leur groupe de cultures majoritaire - data.gouv.fr [Internet]. [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/registre-parcellaire-graphique-rpg-contours-des-parcelles-et-ilots-culturels-et-leur-groupe-de-cultures-majoritaire/>
71. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. Ultraviolet B and incidence rates of leukemia worldwide. *Am J Prev Med.* juill 2011;41(1):68-74.
72. Chen W, Clements M, Rahman B, Zhang S, Qiao Y, Armstrong BK. Relationship between cancer mortality/incidence and ambient ultraviolet B irradiance in China. *Cancer Causes Control.* oct 2010;21(10):1701-9.
73. Newton R. Solar ultraviolet radiation is not a major cause of primary cutaneous non-Hodgkin's lymphoma. *BMJ.* 1997;314.
74. Cuomo RE, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB. Low Cloud Cover-Adjusted Ultraviolet B Irradiance Is Associated with High Incidence Rates of Leukemia: Study of 172 Countries. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144308.
75. Aitken DED Dr Susanna Cramb, Prof Peter Baade, Dist Prof Kerrie Mengersen, Thom Saunders, and Prof Joanne. Chapter 4 Introduction to Spatial Models and CARBayes | Developing a Cancer Atlas using Bayesian Methods: A Practical Guide for Application and Interpretation [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: [https://atlas.cancer.org.au/developing-a-cancer-atlas/Chapter\\_4.html](https://atlas.cancer.org.au/developing-a-cancer-atlas/Chapter_4.html)
76. ORS PACA. Proposition d'une démarche de production et d'analyse de cartes d'indicateurs sanitaires [Internet]. Disponible sur: [http://www.sirsepac.org/content/newsletter/nl2/pdf/rapport\\_demarche\\_analyse\\_carto.pdf](http://www.sirsepac.org/content/newsletter/nl2/pdf/rapport_demarche_analyse_carto.pdf)
77. Latouche A, Guihenneuc-Jouyaux C, Girard C, Hémon D. Robustness of the BYM model in absence of spatial variation in the residuals. *International Journal of Health Geographics.* 20 sept 2007;6(1):39.
78. Aitken DED Dr Susanna Cramb, Prof Peter Baade, Dist Prof Kerrie Mengersen, Thom Saunders, and Prof Joanne. Chapter 3 Overview of Bayesian Statistical Modelling and Computation | Developing a Cancer Atlas using Bayesian Methods: A Practical Guide for Application and Interpretation [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: [https://atlas.cancer.org.au/developing-a-cancer-atlas/Chapter\\_3.html](https://atlas.cancer.org.au/developing-a-cancer-atlas/Chapter_3.html)
79. Méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 21 août 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9thode\\_de\\_Monte-Carlo\\_par\\_cha%C3%AEne\\_de\\_Markov&oldid=181784439](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9thode_de_Monte-Carlo_par_cha%C3%AEne_de_Markov&oldid=181784439)
80. Chaîne de Markov. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 21 août 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cha%C3%AEne\\_de\\_Markov&oldid=182516178](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cha%C3%AEne_de_Markov&oldid=182516178)
81. Méthode de Monte-Carlo. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 21 août 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9thode\\_de\\_Monte-Carlo&oldid=184753000](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9thode_de_Monte-Carlo&oldid=184753000)

82. Statistique bayésienne. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 21 août 2021]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Statistique\\_bay%C3%A9sienne&oldid=184938339](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Statistique_bay%C3%A9sienne&oldid=184938339)
83. Coste A. Rôle des expositions environnementales aux rayons ultraviolets naturels et aux pesticides liés aux activités agricoles dans l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant [Internet] [phdthesis]. Université Paris Saclay (COMUE); 2017 [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01967607>
84. Fichiers démographiques sur les logements et les individus | Insee [Internet]. [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/source/serie/s1019>
85. Base des aires urbaines 2010 | Insee [Internet]. [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2115011>
86. Registre des émissions polluantes | Géorisques - Données [Internet]. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.georisques.gouv.fr/risques/registre-des-emissions-polluantes/synthese/donnees#/>
87. Souris M. Epidémiologie et géographie : principes, méthodes et outils de l'analyse spatiale. ISTE éditions. 2019.
88. Dean CB, Lundy ER. Overdispersion. In: Wiley StatsRef: Statistics Reference Online [Internet]. American Cancer Society; 2016 [cité 20 août 2021]. p. 1-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118445112.stat06788.pub2>
89. Cameron AC, Trivedi PK. Regression-based tests for overdispersion in the Poisson model. *Journal of Econometrics*. 1 déc 1990;46(3):347-64.
90. Masson E. Intérêt de la détection et de la prise en compte d'une surdispersion dans un modèle de Poisson : illustration à partir d'un exemple [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/223244/interet-de-la-detection-et-de-la-prise-en-compte-d>
91. [regression\\_poisson.pdf](http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/slides/regression_poisson.pdf) [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: [http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/slides/regression\\_poisson.pdf](http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/slides/regression_poisson.pdf)
92. Aitken DED Dr Susanna Cramb, Prof Peter Baade, Dist Prof Kerrie Mengersen, Thom Saunders, and Prof Joanne. Chapter 6 Model Checking | Developing a Cancer Atlas using Bayesian Methods: A Practical Guide for Application and Interpretation [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: [https://atlas.cancer.org.au/developing-a-cancer-atlas/Chapter\\_6.html#convergence](https://atlas.cancer.org.au/developing-a-cancer-atlas/Chapter_6.html#convergence)
93. Lee D. CARBayes: Spatial Generalised Linear Mixed Models for Areal Unit Data [Internet]. 2021 [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://CRAN.R-project.org/package=CARBayes>
94. Plummer M, Best N, Cowles K, Vines K, Sarkar D, Bates D, et al. coda: Output Analysis and Diagnostics for MCMC [Internet]. 2020 [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://CRAN.R-project.org/package=coda>
95. Evrard A-S, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jouglé E, Tirmarche M, et al. Childhood leukemia incidence and exposure to indoor radon, terrestrial and cosmic gamma radiation. *Health Phys*. juin 2006;90(6):569-79.

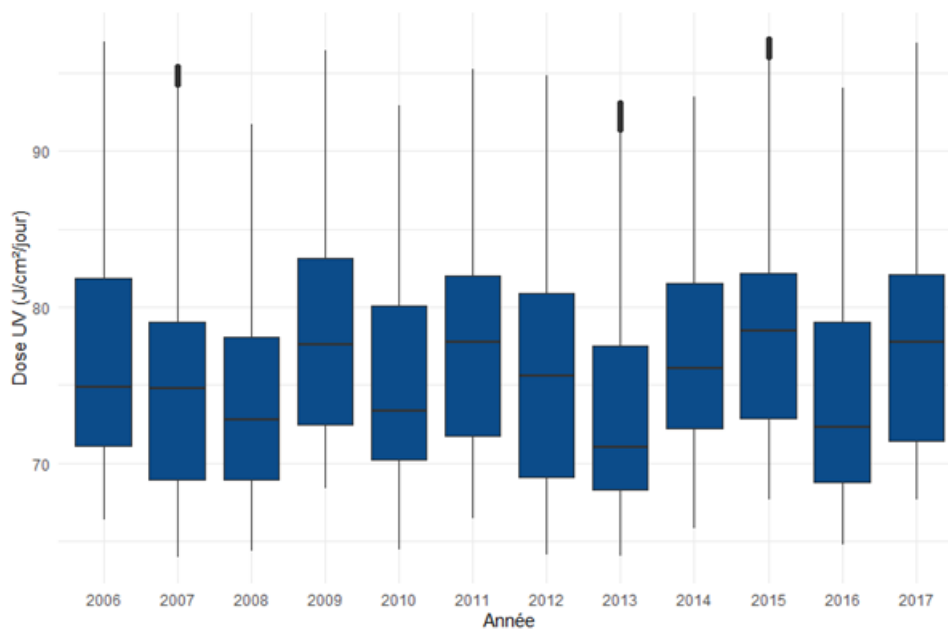
96. Berlivet J, Hémon D, Cléro É, Ielsch G, Laurier D, Faure L, et al. Residential exposure to natural background radiation at birth and risk of childhood acute leukemia in France, 1990-2009. *J Environ Radioact.* juill 2021;233:106613.
97. Ha M, Hwang S-S, Kang S, Park N-W, Chang B-U, Kim Y. Geographical Correlations between Indoor Radon Concentration and Risks of Lung Cancer, Non-Hodgkin's Lymphoma, and Leukemia during 1999-2008 in Korea. *Int J Environ Res Public Health.* 24 mars 2017;14(4):E344.
98. Connaître le potentiel radon de ma commune [Internet]. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Environnement/expertises-radioactivite-naturelle/radon/Pages/5-cartographie-potentiel-radon-commune.aspx#carto>
99. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med.* août 2011;59(6):881-6.
100. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 1 août 2007;179(3):1634-47.
101. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest.* août 1984;74(2):657-61.
102. Purdue MP, Freedman DM, Gapstur SM, Helzlsouer KJ, Laden F, Lim U, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of non-hodgkin lymphoma: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 1 juill 2010;172(1):58-69.
103. Schwarz T. 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T cells-from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. *Photochem Photobiol.* févr 2008;84(1):10-8.
104. Nikitin PA, Luftig MA. At a crossroads: human DNA tumor viruses and the host DNA damage response. *Future Virol.* juill 2011;6(7):813-30.
105. Mundo L, Del Porro L, Granai M, Siciliano MC, Mancini V, Santi R, et al. Frequent traces of EBV infection in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas classified as EBV-negative by routine methods: expanding the landscape of EBV-related lymphomas. *Mod Pathol.* déc 2020;33(12):2407-21.
106. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Granata F, Borriello F, Marone G. Controversial role of mast cells in skin cancers. *Experimental Dermatology.* 2017;26(1):11-7.
107. Öffentlichkeitsarbeit G-A-UG-. BayesX - Georg-August-Universität Göttingen [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://www.uni-goettingen.de/en/bayesx/550513.html>
108. Umlauf N, Kneib T, Lang S, Zeileis A. R2BayesX: Estimate Structured Additive Regression Models with « BayesX » [Internet]. 2017 [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://CRAN.R-project.org/package=R2BayesX>

## Annexe 1 : Description temporelle de l'exposition UV des communes de la zone d'étude

L'évolution temporelle de l'exposition UV est décrite par deux types de variabilité : la variabilité interannuelle et la variabilité mensuelle (saisonnière).

La variabilité annuelle est faible. La figure 1 présente la dose journalière moyenne reçue par chaque commune pour chaque année de la période d'étude. On observe une variation de la médiane d'exposition de l'ordre de quelques joules.

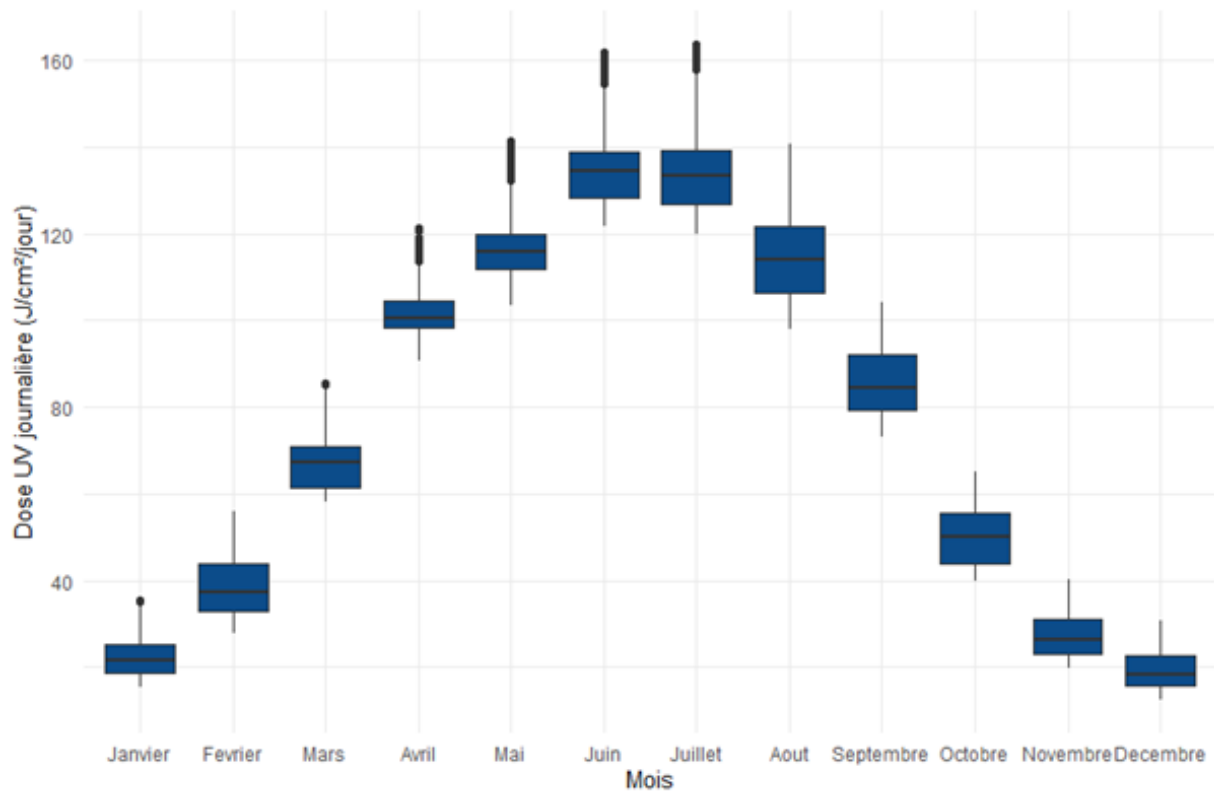
**Figure 1 : Doses UV journalières moyennes des communes étudiées par année sur la période 2006 à 2017.**



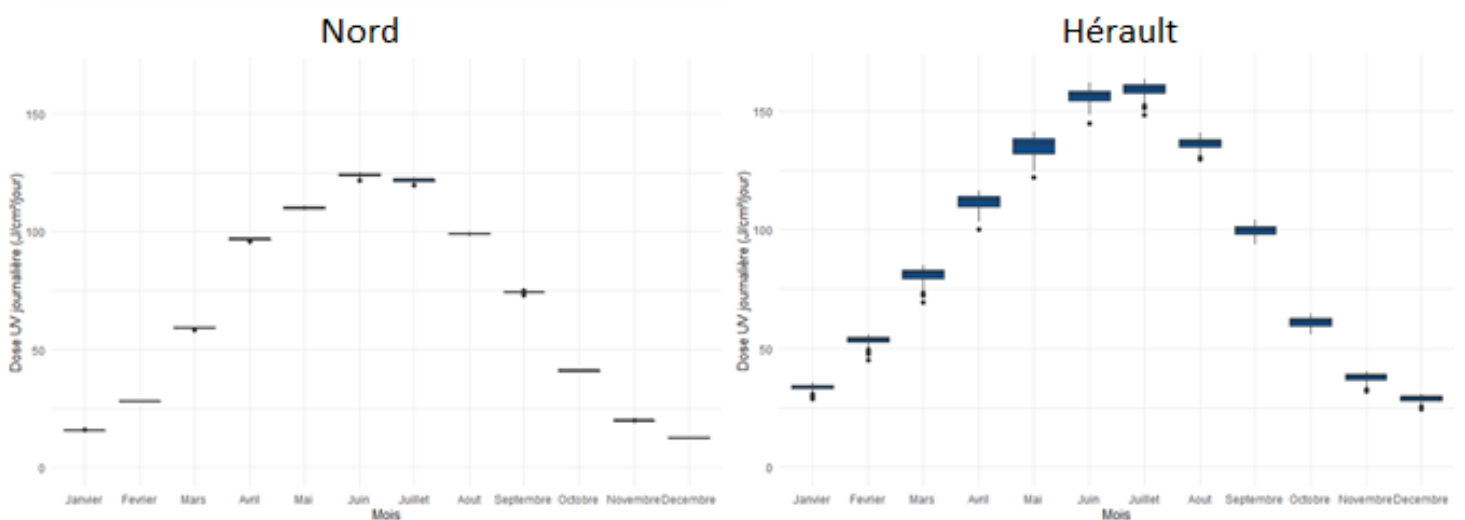
*A contrario*, la variabilité saisonnière est beaucoup plus importante. La figure 2 présente l'évolution de la dose UV journalière reçue par les communes pour chaque mois ; les valeurs d'un mois Y représentées ici étant la moyenne de tous les mois Y de la période d'étude. Les médianes des doses UV varient de plusieurs dizaines de joules dans l'année. La figure 3 fait la comparaison de l'évolution des doses UV pour le département du Nord, le moins exposé avec le département de l'Hérault, le plus exposé.



**Figure 2 : Doses UV journalières reçues par les communes étudiées pour chaque mois en moyenne pendant la période (2006 à 2017).**

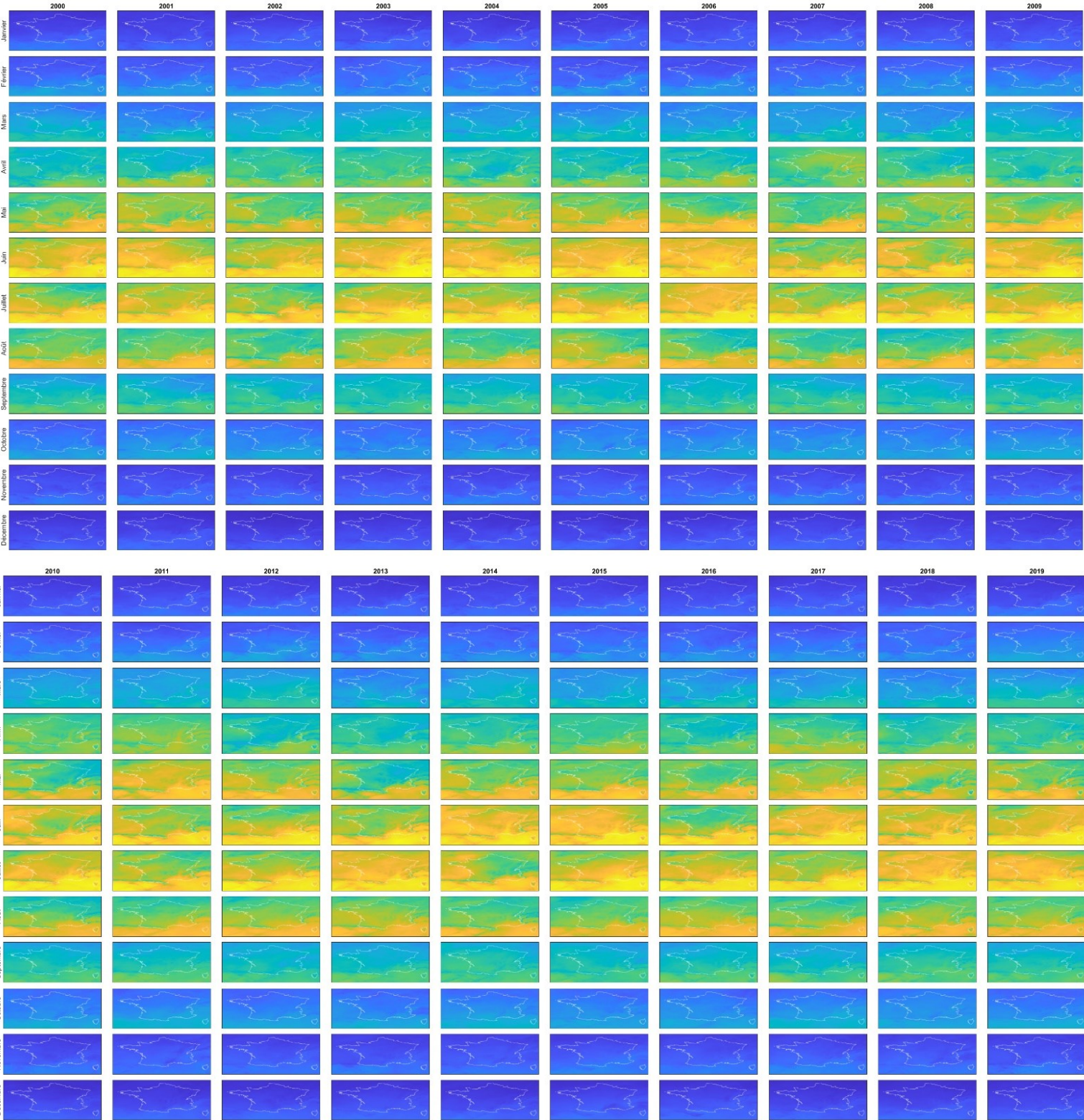


**Figure 3 : Doses UV journalières reçues par les communes étudiées pour chaque mois en moyenne pendant la période d'étude : pour les départements du Nord et de l'Hérault sur la période 2006 à 2017.**



La figure 4 présente sur la carte de France l'évolution de la dose UV journalière moyenne mois après mois sur la période de 2000 à 2019.

**Figure 4 : Cartes de l'évolution de la moyenne mensuelle des doses UV totaux en France sur la période de 2000 à 2019.**

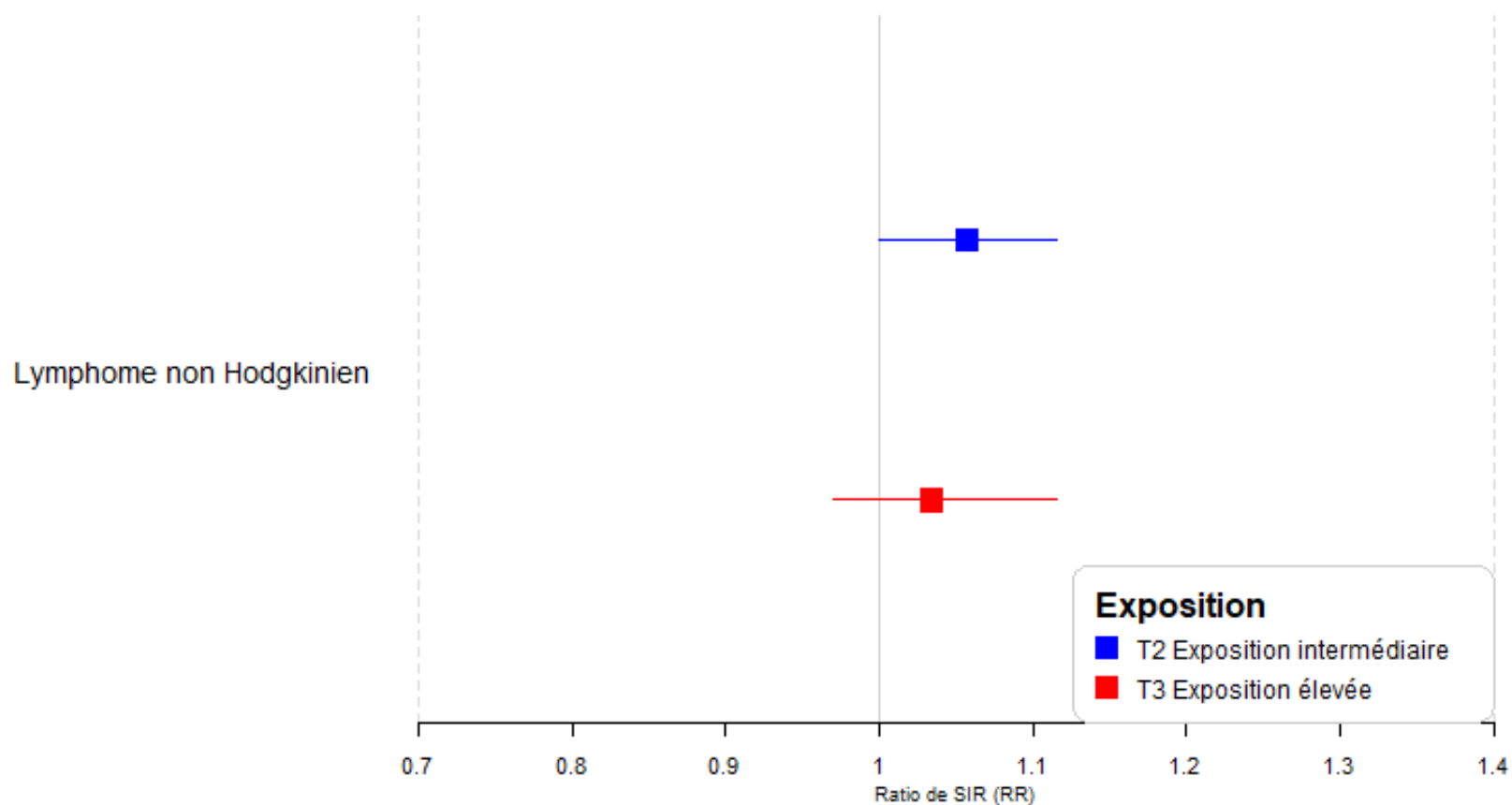


## Annexe 2 : Analyse du risque d'incidence du lymphome non-hodgkinien

Il a été inclus au total 64229 cas unique de lymphomes non-hodgkiniens.

Les résultats de la modélisation ne mettent pas en évidence d'association significative entre l'incidence communale des lymphomes non-hodgkiniens et l'exposition résidentielle aux UV totaux. Il existe une association positive à la limite de la significativité pour le groupe d'exposition intermédiaire :  $RR_{T2/T1} = 1,06$  [0,9997 ; 1,1153].

**Figure 1 : Risques relatifs d'incidence du lymphome non-hodgkinien selon l'exposition aux UV (référence exposition faible T1), standardisés sur l'âge et le sexe et ajustés sur des facteurs de confusion potentiels.**



## Annexe 3 : Pourcentage de communes étudiées sans cas d'hémopathies observées sur la période d'étude de 2006 à 2017 par sous-types d'hémopathies malignes

Morphologie	% commune sans cas observé sur la période d'étude
<b>Lymphome de Hodgkin</b>	75,3
<b>Lymphome non Hodgkinien</b>	20,8
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	54,7
Lymphome folliculaire	70,3
Lymphome diffus à grandes cellules B	58,1
Lymphome à cellules du manteau	86
Lymphome de la zone marginale	74,6
Myélome multiple et plasmocytome	56,4
Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström	80
Lymphome T/NK à cellules matures (LNH-T)	77,3
Lymphome T cutané	86,8
Lymphome T non cutané	85,3
<b>Hémopathie Myéloïde</b>	
Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)	90,4
Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	67,2
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	85,1
Syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMC), autres que LMC (autres SMC)	63,8
Syndromes myélodysplasiques	59,7
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	83,1

Annexe 4 : Résultats complets de la modélisation de l'analyse principale : risques relatifs standardisés sur l'âge et le sexe et ajustés sur les autres facteurs du modèle.

		Lymphome de Hodgkin		Lymphome non Hodgkinien		Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire		Lymphome folliculaire		Lymphome diffus à grandes cellules B	
		RR	IV 95%	RR	IV 95%	RR	IV 95%	RR	IV 95%	RR	IV 95%
Exposition UV	T1	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	T2	1,01	[0,86 - 1,16]	1,06	[1 - 1,12]	1,07	[0,96 - 1,19]	0,95	[0,82 - 1,09]	0,86	[0,75 - 0,94]
	T3	0,99	[0,82 - 1,18]	1,03	[0,97 - 1,11]	1,02	[0,87 - 1,17]	1,02	[0,85 - 1,21]	0,84	[0,73 - 0,95]
Zonage en aire urbaine	Communes multipolarisées	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	Communes péri-urbaines monopolarisées	1	[0,9 - 1,13]	0,98	[0,95 - 1,02]	0,97	[0,91 - 1,04]	1	[0,92 - 1,09]	0,95	[0,89 - 1,01]
	Communes Rurales	0,99	[0,87 - 1,13]	0,94	[0,91 - 0,97]	0,9	[0,84 - 0,97]	0,9	[0,82 - 1]	0,96	[0,89 - 1,04]
	Pôle urbain	0,97	[0,86 - 1,12]	0,96	[0,92 - 1]	0,91	[0,84 - 0,99]	1,01	[0,9 - 1,12]	0,96	[0,89 - 1,05]
Niveaux socio-économiques (quintiles EDI)	Q1 privilégié	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	Q2 assez privilégié	0,92	[0,83 - 1,04]	1,01	[0,98 - 1,05]	0,98	[0,92 - 1,06]	1,02	[0,92 - 1,13]	0,97	[0,9 - 1,04]
	Q3 défavorisé	0,94	[0,82 - 1,05]	0,99	[0,96 - 1,02]	0,98	[0,91 - 1,05]	0,99	[0,9 - 1,1]	0,96	[0,89 - 1,04]
	Q4 assez défavorisé	1,02	[0,9 - 1,15]	1	[0,97 - 1,04]	0,93	[0,87 - 1]	1,07	[0,96 - 1,18]	1	[0,93 - 1,09]
	Q5 très défavorisé	1,01	[0,88 - 1,13]	1	[0,96 - 1,04]	0,97	[0,9 - 1,05]	0,99	[0,9 - 1,09]	0,99	[0,92 - 1,07]
Présence industries polluantes	Aucune industrie	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	1 industrie	0,91	[0,83 - 0,99]	1	[0,97 - 1,02]	1	[0,95 - 1,06]	1,03	[0,96 - 1,12]	0,95	[0,88 - 1]
	2 ou + industries	0,95	[0,87 - 1,04]	0,99	[0,96 - 1,01]	1	[0,95 - 1,06]	1,01	[0,95 - 1,08]	0,97	[0,91 - 1,02]
Densité communes	Commune très peu denses	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	Communes peu denses	0,93	[0,8 - 1,12]	1,06	[1,01 - 1,11]	1,04	[0,94 - 1,15]	1,16	[1 - 1,35]	1,08	[0,98 - 1,21]
	Communes de densité intermédiaire	0,95	[0,8 - 1,16]	1,08	[1,02 - 1,13]	1,06	[0,95 - 1,18]	1,24	[1,05 - 1,45]	1,09	[0,96 - 1,23]
	Communes densément peuplées	0,93	[0,77 - 1,14]	1,13	[1,06 - 1,2]	1,09	[0,95 - 1,25]	1,27	[1,05 - 1,51]	1,11	[0,96 - 1,28]

		Lymphome de la zone marginale		Myélome multiple et plasmocytome		Lymphome Lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström		Lymphome T/NK à cellules matures		Lymphome T cutané	
		RR	IV 95%	RR	IV 95%	RR	IV 95%	RR	IV 95%	RR	IV 95%
Exposition UV	T1	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	T2	1,02	[0,85 - 1,24]	1,09	[0,99 - 1,22]	1,43	[1,14 - 1,79]	0,97	[0,82 - 1,15]	0,86	[0,65 - 1,13]
	T3	1,14	[0,89 - 1,42]	1,05	[0,92 - 1,21]	1,23	[0,92 - 1,62]	1,05	[0,85 - 1,27]	1,05	[0,78 - 1,44]
Zonage en aire urbaine	Communes multipolarisées	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	Communes péri-urbaines monopolarisées	0,96	[0,87 - 1,07]	1,03	[0,96 - 1,1]	0,95	[0,84 - 1,08]	0,98	[0,87 - 1,09]	1,02	[0,87 - 1,23]
	Communes Rurales	1	[0,9 - 1,12]	0,94	[0,87 - 1,02]	0,91	[0,8 - 1,05]	0,98	[0,87 - 1,11]	1,01	[0,84 - 1,25]
	Pôle urbain	0,94	[0,83 - 1,06]	0,95	[0,88 - 1,03]	1,03	[0,87 - 1,17]	1,03	[0,9 - 1,18]	1,12	[0,91 - 1,36]
Niveaux socio-économiques (quintiles EDI)	Q1 privilégié	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	Q2 assez privilégié	0,96	[0,85 - 1,1]	1,07	[0,99 - 1,15]	1,04	[0,9 - 1,19]	1,03	[0,91 - 1,18]	1,11	[0,95 - 1,33]
	Q3 défavorisé	1,01	[0,91 - 1,14]	1,02	[0,95 - 1,1]	0,92	[0,81 - 1,07]	0,96	[0,85 - 1,08]	0,97	[0,8 - 1,15]
	Q4 assez défavorisé	0,98	[0,88 - 1,11]	1,04	[0,97 - 1,12]	1,01	[0,87 - 1,16]	0,96	[0,85 - 1,08]	0,85	[0,71 - 1,01]
	Q5 très défavorisé	1,01	[0,9 - 1,13]	1,05	[0,97 - 1,13]	1,02	[0,9 - 1,18]	0,97	[0,87 - 1,11]	0,91	[0,76 - 1,09]
Présence industries polluantes	Aucune industrie	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	1 industrie	1	[0,91 - 1,1]	1,03	[0,97 - 1,08]	0,94	[0,84 - 1,05]	1,04	[0,94 - 1,13]	1,03	[0,89 - 1,18]
	2 ou + industries	1,03	[0,94 - 1,12]	0,97	[0,92 - 1,03]	0,94	[0,85 - 1,05]	1,02	[0,93 - 1,1]	1,09	[0,96 - 1,24]
Densité communes	Commune très peu denses	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	Communes peu denses	1,03	[0,87 - 1,19]	1,05	[0,95 - 1,16]	1,01	[0,83 - 1,23]	1,04	[0,9 - 1,21]	1,06	[0,83 - 1,41]
	Communes de densité intermédiaire	1,09	[0,89 - 1,3]	1,08	[0,96 - 1,21]	0,96	[0,77 - 1,19]	1,07	[0,91 - 1,31]	1,14	[0,87 - 1,54]
	Communes densément peuplées	1,28	[1,04 - 1,57]	1,16	[1,02 - 1,32]	0,98	[0,76 - 1,27]	1,23	[1 - 1,49]	1,33	[0,96 - 1,84]

		Leucémies aiguës myéloïdes		Leucémie myéloïde chronique		Syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMC), autres que LMC (autres SMC)		Syndromes myélodysplasiques		Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	
		RR	IV 95%	RR	IV 95%	RR	IV 95%	RR	IV 95%	RR	IV 95%
Exposition UV	T1	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	T2	0,98	[0,86 - 1,08]	1,19	[0,94 - 1,5]	1,03	[0,89 - 1,18]	1	[0,86 - 1,15]	0,99	[0,8 - 1,26]
	T3	1,05	[0,9 - 1,22]	1,26	[0,92 - 1,7]	1,07	[0,9 - 1,28]	1,03	[0,85 - 1,24]	0,98	[0,76 - 1,3]
Zonage en aire urbaine	Communes multipolarisées	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	Communes péri-urbaines monopolarisées	1,06	[0,98 - 1,14]	1,05	[0,89 - 1,24]	0,98	[0,9 - 1,06]	1,03	[0,95 - 1,1]	0,97	[0,85 - 1,12]
	Communes Rurales	0,95	[0,87 - 1,05]	0,97	[0,81 - 1,16]	0,93	[0,85 - 1,02]	1,02	[0,94 - 1,1]	0,89	[0,76 - 1,04]
	Pôle urbain	1,04	[0,94 - 1,15]	1,01	[0,85 - 1,2]	1,01	[0,92 - 1,11]	1,01	[0,92 - 1,1]	1,14	[0,97 - 1,35]
Niveaux socio-économiques (quintiles EDI)	Q1 privilégié	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	Q2 assez privilégié	1,08	[0,99 - 1,2]	0,88	[0,73 - 1,06]	1,02	[0,93 - 1,12]	1,03	[0,95 - 1,12]	0,89	[0,76 - 1,03]
	Q3 défavorisé	1,12	[1,02 - 1,23]	1,03	[0,88 - 1,2]	0,98	[0,9 - 1,08]	1,02	[0,93 - 1,11]	0,9	[0,78 - 1,05]
	Q4 assez défavorisé	1,07	[0,97 - 1,19]	1,06	[0,89 - 1,26]	0,95	[0,86 - 1,04]	1,05	[0,96 - 1,14]	0,83	[0,73 - 0,97]
	Q5 très défavorisé	1,09	[0,99 - 1,2]	1,02	[0,86 - 1,19]	0,98	[0,9 - 1,06]	1,06	[0,97 - 1,15]	0,87	[0,74 - 1,02]
Présence industries polluantes	Aucune industrie	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	1 industrie	1,06	[0,99 - 1,14]	1,04	[0,9 - 1,17]	1,05	[0,98 - 1,13]	0,97	[0,91 - 1,02]	0,95	[0,84 - 1,07]
	2 ou + industries	1,03	[0,97 - 1,1]	0,92	[0,83 - 1,06]	1,06	[0,99 - 1,13]	0,98	[0,92 - 1,04]	0,94	[0,85 - 1,06]
Densité communes	Commune très peu denses	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-	Ref	-
	Communes peu denses	1,04	[0,91 - 1,17]	0,93	[0,75 - 1,19]	1,02	[0,9 - 1,15]	1,1	[1 - 1,23]	1,2	[0,94 - 1,47]
	Communes de densité intermédiaire	1,02	[0,88 - 1,18]	0,98	[0,77 - 1,27]	1,03	[0,9 - 1,2]	1,1	[0,97 - 1,25]	1,21	[0,92 - 1,52]
	Communes densément peuplées	1,03	[0,87 - 1,2]	0,97	[0,73 - 1,28]	1,06	[0,9 - 1,24]	1,11	[0,95 - 1,3]	1,18	[0,87 - 1,54]

# Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.



## RESUME

Les résultats de la littérature scientifique sur le lien entre les hémopathies malignes et les rayonnements ultraviolets (UV) sont hétérogènes, pouvant suggérer une association positive ou inverse selon les types d'hémopathies malignes. Les connaissances restent aujourd'hui limitées sur cette relation. En France métropolitaine, il n'existe que peu d'études ayant analysé le lien entre hémopathies malignes et rayonnements UV et aucune de nature écologique chez l'adulte.

HEMO-UV est une étude de type écologique ayant pour objectif la recherche de lien entre l'incidence des hémopathies malignes et l'exposition résidentielle environnementale aux rayonnements UV. L'analyse a été réalisée à partir des données issues de 14 registres de cancer du réseau FRANCIM, couvrant 20 départements métropolitains et la métropole de Lille, recensant les cas d'hémopathies malignes chez les 15 ans et plus, sur la période 2006 à 2017. Cette étude constitue la première étude du genre réalisée sur l'ensemble de la « zone registre » de France métropolitaine.

Après analyse par des modèles spatiaux de type BYM et prise en compte de facteurs de confusion potentiels, il a été mis en évidence une association inverse significative suggérant un effet protecteur des UV sur la survenue des lymphomes diffus à grandes cellules B.

Ces résultats pourraient être complétés par une analyse prenant en compte l'exposition sous forme de variable quantitative pour mieux explorer une possible relation dose-effet, une zone d'étude plus vaste dans le sens Nord-Sud pour avoir plus de gradient d'exposition et par une étude cas-témoin pour une meilleure prise en compte des facteurs individuels (d'exposition et confusions potentiels).

**Mots-clés :** Hémopathies malignes, lymphomes diffus à grandes cellules B, rayonnement UV, étude écologique, étude HEMO-UV

---

## ABSTRACT

Results of studies concerning the relationship between hematological malignancies (HM) and ultraviolet radiations (UVR) are heterogenous, fluctuating from positive association to negative depending on the HM subtype. Today knowledge on this relationship is still limited. In metropolitan France, there are few studies analyzing the association between HM and UVR and none which have an ecological design.

HEMO-UV is an ecologic study. Its objective is investigating the link between HM incidence and UVR residential exposure. Data from 14 cancer registries of FRANCIM network, encompassing 20 metropolitan departments (a French administrative division) and Lille urban areas and HM cases of 15 years old adults from 2006 to 2017, were analyzed. This study is the first of its kind to study the whole "cancer registry area" of metropolitan France.

After analysis with BYM spatial models and taking into account potential confounding factors, we found a significant reverse association suggesting a protecting effect of UVR from incidence of diffuse large B cell lymphoma.

Those results may be consolidated with analyses including exposure in a quantitative way to explore a possible dose-effect relationship, a larger north to south study area to have a bigger exposure gradient and a case-control study to better grasp individual factors (UVR exposure and confounding ones).

**Keywords:** Hematological malignancies, diffuse large B cell lymphoma, UV radiation, ecological study, HEMO-UV study

---

**DISCIPLINE :** Médecine, Spécialité Santé publique et médecine sociale

---

Equipe EPICINE – Inserm U1219 – ISPED  
146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex.