

Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 25 juin 2020

Par Alexandre MEYNARD

Né le 26 janvier 1991 à Périgueux

Géo-épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives en Haute-Vienne de 2009 à 2014

Thèse dirigée par le Pr François CAIRE

Examineurs :

M. François LABROUSSE, Professeur des universités - praticien hospitalier, CHU de Limoges

M. François CAIRE, Professeur des universités - praticien hospitalier, CHU de Limoges

M. Laurent MAGY, Professeur des universités - praticien hospitalier, CHU de Limoges

M. Charbel MOUNAYER, Professeur des universités - praticien hospitalier, CHU de Limoges

Mme Mathilde DUCHESNE, Maître de conférence des universités – praticien hospitalier, CHU de Limoges

Mme Élise DELUCHE, praticien hospitalier, CHU de Limoges



Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 25 juin 2020

Par Alexandre MEYNARD

Né le 26 janvier 1991 à Périgueux

Géo-épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives en Haute-Vienne de 2009 à 2014

Thèse dirigée par le Pr François CAIRE

Examineurs :

M. François LABROUSSE, Professeur des universités - praticien hospitalier, CHU de Limoges

M. François CAIRE, Professeur des universités - praticien hospitalier, CHU de Limoges

M. Laurent MAGY, Professeur des universités - praticien hospitalier, CHU de Limoges

M. Charbel MOUNAYER, Professeur des universités - praticien hospitalier, CHU de Limoges

Mme Mathilde DUCHESNE, Maître de conférence des universités – praticien hospitalier, CHU de Limoges

Mme Élise DELUCHE, praticien hospitalier, CHU de Limoges



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 01 octobre 2019

| | |
|-------------------------------|---|
| ABOYANS Victor | CARDIOLOGIE |
| ACHARD Jean-Michel | PHYSIOLOGIE |
| ALAIN Sophie | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| ARCHAMBEAUD Françoise | MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020) |
| AUBARD Yves | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| AUBRY Karine | O.R.L. |
| BEDANE Christophe | DERMATO-VERNEREOLOGIE |
| BERTIN Philippe | THERAPEUTIQUE |
| BORDESSOULE Dominique | HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020) |
| CAIRE François | NEUROCHIRURGIE |
| CHARISSOUX Jean-Louis | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE |
| CLAVERE Pierre | RADIOTHERAPIE |
| CLEMENT Jean-Pierre | PSYCHIATRIE d'ADULTES |
| COGNE Michel | IMMUNOLOGIE |
| CORNU Elisabeth | CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE |
| COURATIER Philippe | NEUROLOGIE |
| DANTOINE Thierry | GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT |
| DARDE Marie-Laure | PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE |
| DAVIET Jean-Christophe | MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION |
| DESCAZEAUD Aurélien | UROLOGIE |
| DES GUETZ Gaëtan | CANCEROLOGIE |
| DESSPORT Jean-Claude | NUTRITION |



| | |
|------------------------------------|---|
| DRUET-CABANAC Michel | MEDECINE et SANTE au TRAVAIL |
| DURAND-FONTANIER Sylvaine | ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE) |
| ESSIG Marie | NEPHROLOGIE |
| FAUCHAIS Anne-Laure | MEDECINE INTERNE |
| FAUCHER Jean-François | MALADIES INFECTIEUSES |
| FAVREAU Frédéric | BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| FEUILLARD Jean | HEMATOLOGIE |
| FOURCADE Laurent | CHIRURGIE INFANTILE |
| GAUTHIER Tristan | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| GUIGONIS Vincent | PEDIATRIE |
| JACCARD Arnaud | HEMATOLOGIE |
| JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile | IMMUNOLOGIE |
| LABROUSSE François | ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES |
| LACROIX Philippe | MEDECINE VASCULAIRE |
| LAROCHE Marie-Laure | PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| LIENHARDT-ROUSSIE Anne | PEDIATRIE |
| LOUSTAUD-RATTI Véronique | HEPATOLOGIE |
| LY Kim | MEDECINE INTERNE |
| MABIT Christian | ANATOMIE |
| MAGY Laurent | NEUROLOGIE |
| MARIN Benoît | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| MARQUET Pierre | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE |
| MATHONNET Muriel | CHIRURGIE DIGESTIVE |
| MELLONI Boris | PNEUMOLOGIE |
| MOHTY Dania | CARDIOLOGIE |
| MONTEIL Jacques | BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE |

| | |
|--------------------------------------|---|
| MOUNAYER Charbel | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE |
| NATHAN-DENIZOT Nathalie | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION |
| NUBUKPO Philippe | ADDICTOLOGIE |
| OLLIAC Bertrand | PEDOPSYCHIATRIE |
| PARAF François | MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE |
| PLOY Marie-Cécile | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| PREUX Pierre-Marie | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| ROBERT Pierre-Yves | OPHTALMOLOGIE |
| ROUCHAUD Aymeric | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE |
| SALLE Jean-Yves | MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION |
| SAUTEREAU Denis | GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE |
| STURTZ Franck | BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| TCHALLA Achille | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT |
| TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre | ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES |
| TOURE Fatouma | NEPHROLOGIE |
| VALLEIX Denis | ANATOMIE |
| VERGNENEGRE Alain | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| VERGNE-SALLE Pascale | THERAPEUTIQUE |
| VIGNON Philippe | REANIMATION |
| VINCENT François | PHYSIOLOGIE |
| YARDIN Catherine | CYTOLOGIE et HISTOLOGIE |

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

| | |
|-------------------------|---|
| BRIE Joël | CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE |
| KARAM Henri-Hani | MEDECINE D'URGENCE |

MOREAU Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BALLOUHEY Quentin

CHIRURGIE INFANTILE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BEN AHMED Sabrina

CHIRURGIE VASCULAIRE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DUCHESNE Mathilde

ANATOMIE PATHOLOGIE

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LERAT Justine

O.R.L.

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie

(Responsable du département de Médecine
Générale)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

| | |
|--------------------------------------|---|
| HOUDARD Gaëtan | (du 1 ^{er} septembre 2019 au 31 août 2022) |
| LAUCHET Nadège | (du 1 ^{er} septembre 2017 au 31 août 2020) |
| PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule | (du 1 ^{er} septembre 2018 au 31 août 2021) |

PROFESSEURS EMERITES

| | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| ALDIGIER Jean-Claude | du 01.09.2018 au 31.08.2020 |
| BESSEDE Jean-Pierre | du 01-09-2018 au 31-08-2020 |
| BUCHON Daniel | du 01-09-2019 au 31-08-2021 |
| MERLE Louis | du 01.09.2017 au 31.08.2019 |
| MOREAU Jean-Jacques | du 01-09-2019 au 31-08-2020 |
| TREVES Richard | du 01-09-2019 au 31-08-2021 |
| TUBIANA-MATHIEU Nicole | du 01-09-2018 au 31-08-2020 |
| VALLAT Jean-Michel | du 01.09.2019 au 31.08.2020 |
| VIROT Patrice | du 01.09.2019 au 31.08.2020 |

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2019

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

| | |
|-----------------------------|---|
| AUDITEAU Emilie | EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER) |
| DAURIAT Benjamin | HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE |
| DERBAL Sophiane | CHIRURGIE ANATOMIE |
| DOUCHEZ Marie | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION |
| DUPONT Marine | HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE |
| DUCHESNE Mathilde | ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES |
| DURIEUX Marie-Fleur | PARASITOLOGIE |
| GUYOT Anne | LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE |
| HERMINEAUD Bertrand | LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE |
| HUMMEL Marie | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION |
| LEFEBVRE Cyrielle | ANESTHESIE REANIMATION |
| PIHAN Franck | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION |
| RIAH Edouard | MEDECINE NUCLEAIRE |
| RIVAILLE Thibaud | CHIRURGIE-ANATOMIE |
| SANSON Amandine | ANESTHESIE REANIMATION |
| TCHU HOINGNO Princia | BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE |

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

| | |
|---------------------------------|--|
| ALBOUYS Jérémie | HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE |
| ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| AUBLANC Mathilde | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| BAÏSSE Arthur | REANIMATION POLYVALENTE |
| BEEHARRY Adil | CARDIOLOGIE |

| | |
|----------------------------------|--|
| BLOSSIER Jean-David | CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE |
| BOSETTI Anaïs | GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT |
| BRISSET Josselin | MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES |
| CHAUVET Romain | CHIRURGIE VASCULAIRE |
| CISSE Fatou | PSYCHIATRIE |
| COMPAGNAT Maxence | MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION |
| DE POUILLY-LACHATRE Anaïs | RHUMATOLOGIE |
| DESCHAMPS Nathalie | NEUROLOGIE |
| DESVAUX Edouard | MEDECINE GERIATRIQUE |
| DUVAL Marion | NEPHROLOGIE |
| EL OUAFI Zhour | NEPHROLOGIE |
| FAURE Bertrand | PSYCHIATRIE d'ADULTES |
| FAYEMENDY Charlotte | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE |
| FROGET Rachel | CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie) |
| GEYL Sophie | GASTROENTEROLOGIE |
| GHANEM Khaled | ORL |
| GILBERT Guillaume | REANIMATION POLYVALENTE |
| GUTTIEREZ Blandine | MALADIES INFECTIEUSES |
| HANGARD Pauline | PEDIATRIE |
| HARDY Jérémy | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| HESSAS-EBELY Miassa | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE |
| KRETZSCHMAR Tristan | PSYCHIATRE d'ADULTES |
| LACOSTE Marie | MALADIES INFECTIEUSES |
| LAFON Thomas | MEDECINE d'URGENCE |
| LAHMADI Sanae | NEUROLOGIE |

| | |
|--------------------------------|--|
| LALOZE Jérôme | CHIRURGIE PLASTIQUE |
| LEGROS Maxime | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| LEHMANN Lauriane | GASTROENTEROLOGIE |
| MAURIANGE TURPIN Gladys | RADIOTHERAPIE |
| MEUNIER Amélie | ORL |
| MICLE Liviu-Ionut | CHIRURGIE INFANTILE |
| MOWENDABEKA Audrey | PEDIATRIE |
| ORLIAC Hélène | RADIOTHERAPIE |
| PARREAU Simon | MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE |
| PELETTE Romain | CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE |
| PEYRAMAURE Clémentine | ONCOLOGIE MEDICALE |
| PLAS Camille | MEDECINE INTERNE B |
| QUILBE Sébastien | OPHTALMOLOGIE |
| SIMONNEAU Yannick | PNEUMOLOGIE |
| SURGE Jules | NEUROLOGIE |
| TRICARD Jérémy | CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE |
| VAIDIE Julien | HEMATOLOGIE CLINIQUE |
| VERLEY Jean-Baptiste | PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT |
| VIDAL Thomas | OPHTALMOLOGIE |

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MATHIEU Pierre-Alain CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE

*A Elie MEYNARD, grand-père d'exception,
A Marie MEYNARD, pour que nous ne l'oublions pas, elle qui nous a tous oubliés.*

*J'aimerais mieux, à l'aventure, être le deuxième ou le troisième à Périgueux, que le premier
à Paris.*

Michel EYQUEM, Seigneur de MONTAIGNE, Essais, III, 9.

Remerciements

A titre professionnel, sincères remerciements :

Avant toute chose à monsieur le Professeur François CAIRE, directeur de ce travail et mentor dans l'apprentissage de la Neurochirurgie. Vos enseignements m'ont extrêmement enrichi. Je suis honoré d'avoir pu apprendre mon métier sous votre égide.

A monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU, messieurs les Docteurs Mustapha ALI BENALI, Marcel GUEYE, Patrick-Alain FAURE, Clément GANTOIS, et Henri SALLE, Neurochirurgiens du CHU de Limoges, pour leur encadrement de qualité, leur bienveillance et leur soutien dans les périodes difficiles.

Soyez tous certains de ma plus haute estime.

Au Registre Général des Cancers du Limousin et tout particulièrement à monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX, qui ont permis à ce travail de voir le jour en autorisant l'exploitation des données du Registre.

Au même titre, merci à l'équipe du PMSI du CHU de Limoges, en la personne de Mme D. MALIGNE, pour sa disponibilité, sa réactivité et la qualité des données fournies.

Sincères remerciements à monsieur Farid BOUMEDIENE, sans lequel les statistiques de ce travail n'auraient pas pu être menées à bien. La simplicité et la qualité des fichiers communiqués ont permis une avancée extrêmement aisée.

Aux membres du jury : messieurs les Professeurs François LABROUSSE, Laurent MAGY, Charbel MOUNAYER, ainsi que mesdames les Docteurs Mathilde DUCHESNE et Élise DELUCHE, pour votre bienveillance et vos encouragements.

Aux maîtres de stages hors filière que j'ai côtoyés : Pr Charbel MOUNAYER, Pr Philippe COURATIER, Pr Philippe LACROIX, pour vos accueils chaleureux.

A monsieur le Professeur Cédric BARREY pour son accueil remarquable à LYON, lors de mon interCHU. Vous m'avez conforté dans l'idée d'une surspécialisation en chirurgie rachidienne, par votre expertise, la confiance que vous m'avez accordée, et votre bienveillance. J'ai acquis grâce à vous, une certaine assurance dans ce domaine d'excellence.

Je remercie au même titre les Docteurs Benjamin POMMIER, Sylvain PORTET et Rostom MESSERER, que j'ai eu le plaisir de côtoyer lors de cet interCHU, et qui m'ont incontestablement fait progresser. Vous resterez les piliers de cette fin d'internat.

Aux médecins et chirurgiens auprès desquels il fut particulièrement honorable de travailler :

Dr Laëtizia GIMENEZ (Neurologie, CHU Limoges)

Dr Francis PESTEIL (Chirurgie Vasculaire, CHU Limoges)

Dr Sabrina BEN AHMED (Chirurgie Vasculaire, CHU Limoges)

Dr Gaetano VITALE (Chirurgie Vasculaire, CHU Limoges)

Dr Suzana SALEME (Neuroradiologie Interventionnelle, CHU Limoges)

Dr Olivier ROUSSELET (Neurologie, CHU Limoges)

Dr Francisco MACIAN-MONTORO (Neurologie, CHU Limoges)

Dr Élise DELUCHE (Oncologie Médicale, CHU Limoges)

Dr Mélody KONG (Anesthésie-Réanimation, CHU Limoges)

Dr Marie-Paule BONCOEUR (Radiologie, CHU Limoges)

A vos côtés, j'ai souvent eu le sentiment de devenir un excellent médecin. Vos exemples, tous singuliers, guideront durablement ma progression.

A tous mes autres collègues, à Limoges comme à Lyon, chirurgiens, infirmières et infirmiers (dans les services et au bloc opératoire), aide-soignant(e)s, secrétaires, kinésithérapeutes, cadres de santé...

Cet internat a été marqué par des ennuis de santé sévères, qui auraient pu compromettre son achèvement. Beaucoup de soutiens, parfois inattendus, ont émergé à ces périodes.

Ainsi, à titre personnel, chaleureux remerciements :

A nouveau ici, au Professeur François CAIRE, pour sa présence, son aide, sa bienveillance remarquable dans ces périodes troublées.

A mes parents, ma sœur, qui participent activement à ma réussite depuis deux décennies. Ce cercle familial solide est un moyen de ressourcement et une force pour avancer à chaque nouvelle étape, dans la santé comme dans la maladie. Nous sommes une fierté les uns pour les autres.

Aux membres de ma famille (en Dordogne, dans les Landes, dans le Tarn, à Limoges, Lyon, Bordeaux et en région Parisienne) pour leur inconditionnel soutien affectif et matériel.

A Sébastien, un autre soutien inconditionnel, peut-être le plus loyal, ces 8 dernières années. Si d'autres m'ont fait grandir professionnellement, tu m'as fait mûrir humainement.

A Agnès, confidente et bien plus. Merci d'être là pour moi, comme je suis là pour toi.

A Marvin, Louise, Sophie, Virgile, Sandra, Margaux, Anne-Solange, et encore tant d'autres externes remarquables...

A mes co-internes de Neurochirurgie et d'ailleurs, auprès desquels la vie se veut tellement plus douce :

- Leslie et Gia-Van, compagnons de galère, que je souhaite sincèrement garder proches. Nous apprenons ensemble, nous travaillerons en communion.
- Aux juniors avec qui j'ai vécu mon baptême du feu : Mailys, Laëtitia, Maxime.
- Mes « girls » (comme les appelait le patron) : Anne-Claire, Adeline, Lucie.
- Les drôles de dames de la Neurologie : Solène, Anna, Claire, Aurélie
- La bande infernale de C.T.C.V. : Ysé, Maxime, Saad, Anaëlle, Eline, Ezedin, Hazem, Hanna, Loubna, Lucie. Puissent nos punchlines rester gravées dans ce bureau à jamais, car vous êtes la preuve vivante que l'on peut rire de tout, avec n'importe qui !
- Adson et Rui, avec qui nous formions « les Misérables » de la NRI.
- Robin, que je sais attaché comme moi à la mémoire de nos Anciens.

Enfin, à tous mes amis non cités ici, pour leur importance même parfois très ponctuelle, dans mon accomplissement. Tous se reconnaîtront. Je mesure la chance de vous avoir.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

| | |
|---|----|
| Introduction | 21 |
| I. Matériel et Méthode : | 23 |
| I.1. Type d'étude : | 23 |
| I.2. Bases de données et considérations éthiques: | 23 |
| I.2.1. La base de données du Registre Général des Cancers en Limousin (RGCL) : | 23 |
| I.2.2. La base de données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) du CHU de Limoges : | 24 |
| I.3. Critères d'inclusion et d'exclusion : | 24 |
| I.4. Extraction des données : | 25 |
| I.5. Analyse statistique : | 27 |
| II. Résultats : | 29 |
| II.1. Caractéristiques de la population d'étude : | 29 |
| II.1.1. Répartition selon l'année au diagnostic : | 29 |
| II.1.2. Répartition selon l'histologie : | 29 |
| II.1.3. Répartition selon le sexe et l'âge : | 30 |
| II.2. Caractéristiques du territoire d'étude : | 32 |
| II.3. Données d'incidences : | 33 |
| II.3.1. Incidences brutes : | 33 |
| II.3.2. Comparaison des incidences brutes par sexe (méningiomes et gliomes) : | 34 |
| II.3.3. Incidences brutes par classe d'âge : | 34 |
| II.3.4. Incidences standardisées : | 36 |
| II.4. Géo-Incidence par types histologiques remarquables : | 36 |
| II.4.1. Géo-Incidence des tumeurs cérébrales primitives (Figures 8 et 9) : | 37 |
| II.4.2. Géo-Incidence des tumeurs cérébrales primitives d'intérêt : méningiomes et gliomes (Figures 10 et 11) : | 38 |
| II.4.3. Géo-Incidence des méningiomes (Figures 12 et 13) : | 40 |
| II.4.4. Géo-Incidence des gliomes (Figures 14 et 15) : | 42 |
| II.4.5. Géo-Incidence des glioblastomes (Figures 16 et 17) : | 44 |
| III. Discussion : | 47 |
| III.1. Validité interne : | 47 |
| III.2. Validité externe : | 48 |
| III.2.1. Données globales : | 48 |
| III.2.2. Méningiomes : | 53 |
| III.2.3. Gliomes : | 54 |
| III.2.4. Lymphomes : | 57 |
| III.2.5. Schwannomes : | 57 |
| III.2.6. A propos des autres histologies minoritaires : | 58 |
| III.2.7. Études chez la personne âgée : | 58 |
| III.3. Clustering et géo-statistique à l'échelle internationale : | 59 |
| III.4. Points forts de l'étude : | 61 |
| III.4.1. Exhaustivité du recueil : | 61 |
| III.4.2. Données présentées : | 62 |
| III.5. Points faibles de l'étude : | 62 |
| III.5.1. Collecte des données : | 62 |
| III.5.2. Taille de l'échantillon : | 63 |

| | |
|----------------------------------|----|
| Conclusion..... | 64 |
| Perspectives..... | 65 |
| Références bibliographiques..... | 66 |
| Serment d'Hippocrate..... | 71 |

Table des illustrations

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Sources d'informations sollicitées par le RGCL..... | 24 |
| Figure 2 : Méthodologie de l'extraction des données..... | 26 |
| Figure 3 : Répartition de la population de la Haute-Vienne selon sexe et âge..... | 31 |
| Figure 4 : Répartition du nombre de cas par type histologique et par âge au diagnostic..... | 31 |
| Figure 5 : Populations moyennes par commune en Haute-Vienne, lissées sur 2009-2014..... | 32 |
| Figure 6 : Répartition géographique des tumeurs cérébrales primitives diagnostiquées entre 2009 et 2014..... | 33 |
| Figure 7 : Courbes d'incidence brute des méningiomes (en haut), des gliomes (au milieu) par tranche d'âge. Courbes d'incidence brute des méningiomes, gliomes de grade II, III, glioblastomes et gliomes du tronc cérébral (en bas) par tranche d'âge..... | 35 |
| Figure 8 : Géo-incidence des tumeurs cérébrales primitives (n = 397) – répartition géographique des SIR..... | 37 |
| Figure 9 : Géo-incidence des tumeurs cérébrales primitives (n = 397) – Statistiques de Kulldorff..... | 38 |
| Figure 10 : Géo-incidence des tumeurs cérébrales primitives d'intérêt (n = 347) – répartition géographique des SIR..... | 39 |
| Figure 11 : Géo-incidence des tumeurs cérébrales primitives d'intérêt (n = 347) – Statistiques de Kulldorff..... | 40 |
| Figure 12 : Géo-incidence des méningiomes (n = 171) – répartition géographique des SIR..... | 41 |
| Figure 13 : Géo-incidence des méningiomes (n = 171) – Statistiques de Kulldorff..... | 42 |
| Figure 14 : Géo-incidence des gliomes (n = 175) – répartition géographique des SIR..... | 43 |
| Figure 15 : Géo-incidence des gliomes (n = 175) – Statistiques de Kulldorff..... | 44 |
| Figure 16 : Géo-incidence des glioblastomes (n = 131) – répartition géographique des SIR..... | 45 |
| Figure 17 : Géo-incidence des glioblastomes (n = 131) – Statistiques de Kulldorff..... | 46 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Distribution des cas incidents par année..... | 29 |
| Tableau 2 : Répartition des grands types histologiques selon la Classification OMS 2007 | 30 |
| Tableau 3 : Données d'incidence brute par type histologique..... | 34 |
| Tableau 4 : Incidences standardisées sur âge et sexe : population française, européenne et mondiale..... | 36 |
| Tableau 5 : Comparaison des incidences brutes par histologie (Études françaises)..... | 49 |
| Tableau 6 : Comparaison des incidences standardisées par histologie (études européennes) | 50 |
| Tableau 7 : Comparaison des incidences standardisées par histologie (Études mondiales)..... | 52 |

Introduction

Les tumeurs du système nerveux central sont un problème de santé publique dans la mesure où elles constituent une importante source de morbidité et de mortalité (1)(2)(3)(4)(79), notamment chez l'adulte.

Depuis le début des années 2000, d'importantes publications tant sur le plan national qu'international (5)(6)(7)(8)(9)(10), tentent de décrire l'épidémiologie de ces tumeurs, qui demeurent des entités relativement rares. En effet, l'incidence globale des tumeurs du système nerveux central varie de 15 à 22 / 100 000 hab/an (1)(5)(6)(7)(8)(9)(10)(11)(12), toutes histologies confondues. Certains auteurs (13)(14) ont montré une augmentation lente mais certaine du nombre de cas incidents à travers les deux dernières décennies dans les pays développés, ce qui motive un suivi particulièrement rapproché des courbes d'incidences dans le temps, ainsi que la recherche de potentiels facteurs étiologiques de ces tumeurs. D'après la classification de l'OMS 2007 (15), et plus récemment sa version de 2016 (16) qui propose une classification histo-moléculaire, il existe à ce jour 143 types histologiques de tumeurs cérébrales primitives, accentuant le caractère rare de chacun et expliquant de ce fait leurs faibles incidences respectives.

Il existe en France une fiche de renseignement standardisée (8) remplie par le neurochirurgien au bloc opératoire d'une part, et par le neuro pathologiste au laboratoire d'autre part, qui permet à l'heure actuelle une collecte fiable de données sur les tumeurs prises en charge chirurgicalement et disposant de ce fait d'un diagnostic histologique. Dans certains pays comme l'Autriche, le signalement des tumeurs cérébrales malignes est une obligation légale (11).

Si l'enregistrement des tumeurs cérébrales malignes tend à rentrer dans les mœurs (6)(17), le principal écueil est l'absence d'exhaustivité dans le recueil des tumeurs cérébrales bénignes (principalement les méningiomes (18)), mais également l'absence de données anatomopathologiques dans les cas de tumeurs non traitées, ou traitées sans histologie.

Certains auteurs (6) rapportent en effet des difficultés dans le recueil des tumeurs sans diagnostic histologique. Par exemple, tous les patients porteurs d'une tumeur cérébrale ne sont pas éligibles à un geste chirurgical à visée diagnostique : c'est le cas des glioblastomes du sujet âgé, dont les comorbidités font souvent renoncer à la chirurgie ; mais aussi des gliomes du tronc cérébral, dont la localisation est à haut risque de dégradation neurologique voire de décès en cas d'intervention. Par ailleurs, les germinomes peuvent être diagnostiqués sur la seule présence de marqueurs spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire. Beaucoup de schwannomes, dont l'imagerie reste un critère diagnostique fiable, bénéficient d'une radio chirurgie sans jamais être confirmés au plan histologique.

La France dispose de registres généraux des cancers (faisant partie du réseau Francim (72)), principalement départementaux, dont l'exhaustivité est cependant variable. Il n'existe qu'un seul registre spécialisé des cancers du système nerveux central qui est celui de la Gironde (73), faisant l'objet de nombreuses publications ces dix dernières années (5)(7)(10)(12)(14)(19).

Le Limousin possède un registre général des Cancers : le Registre Général des Cancers en région Limousin (RGCL) (74), dont le recueil des tumeurs du système nerveux central est exploitable sur le département de la Haute-Vienne à partir de l'année 2009. Comme tout registre des cancers, le RGCL utilise un système multi-source (croisement de 3 à 4 sources comme les ALD, les compte-rendu issus des laboratoires d'anatomopathologie, les PMSI des établissements de santé...). Une tumeur cérébrale primitive est enregistrée par le RGCL lorsqu'elle est recensée par au moins 2 sources distinctes.

Pourquoi étudier l'épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives en Haute-Vienne ? Parce que ce département constitue en réalité un « laboratoire » intéressant. Il offre un Recueil d'expertise solide (Registre des Cancers validé) sur un échantillon de population raisonnable (près de 400 000 habitants) dont la pyramide d'âge est singulière puisqu'il s'agit du département le plus peuplé de la seconde région la plus âgée d'Europe (ancienne région administrative du Limousin). Enfin, le département est le siège de facteurs d'exposition déjà suspectés dans l'oncogenèse (uranium au nord, arsenic au sud, diversité des exploitations agricoles, foyer urbain central).

L'objectif premier de ce travail est de décrire l'incidence des tumeurs cérébrales primitives en Haute-Vienne sur la période 2009 - 2014.

Plus spécifiquement, nous décrirons les taux d'incidence départementale pour chaque type de tumeurs, ainsi que leur répartition par âge et par sexe. Il s'agira de tenter d'identifier des zones de sur-incidence significative au sein de la zone d'étude.

Cette thèse constitue le travail préliminaire d'une étude analytique ultérieure qui consistera à identifier d'éventuels facteurs étiologiques sur les zones sur incidentes mises en évidence.

I. Matériel et Méthode :

I.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude d'épidémiologie descriptive, rétrospective, et *a priori* exhaustive de 397 cas incidents de tumeurs cérébrales primitives, toutes diagnostiquées entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2014 chez des sujets résidents sur le territoire de la Haute-Vienne.

I.2. Bases de données et considérations éthiques:

I.2.1. La base de données du Registre Général des Cancers en Limousin (RGCL) :

Le Registre Général des Cancers en Limousin (RGCL) est un recueil systématique des cas incidents de tumeurs chez les patients résidant en Haute-Vienne. Nous avons sollicité le service chargé du recueil des tumeurs du système nerveux central. Tous les cancers (et par extension les tumeurs cérébrales primitives) recensés par le RGCL sont au préalable objectivés soit par une preuve anatomopathologique, soit par un faisceau d'arguments (comptes rendus d'hospitalisation, de consultation, ou de réunions de concertation pluridisciplinaire...) conformément aux recommandations du réseau France Cancer Incidence et Mortalité FRANCIM (72). La *Figure 1* montre les sources d'informations sollicitées par le RGCL. Une fois collectées, les informations relatives aux tumeurs sont codées selon la Classification Internationale des Maladies Oncologiques dans sa version de 2008 – CIMO (75). Une convention de partenariat a donc été établie avec le Registre.

Le RGCL dispose d'une autorisation de la CNIL pour l'exploitation de données d'incidence issues des cas recensés.

Une liste de 493 tumeurs nous a été communiquée via un tableur Excel sécurisé. Elle couvre la période d'intérêt 2009-2014, sur laquelle les données du registre sont disponibles (le recueil antérieur à 2009 n'est pas complet, le recueil postérieur à 2014 est en cours).

Les codes CIMO correspondants étaient : C69, C70, C71, C72.3, C72.4, C72.5, D33, et D43.

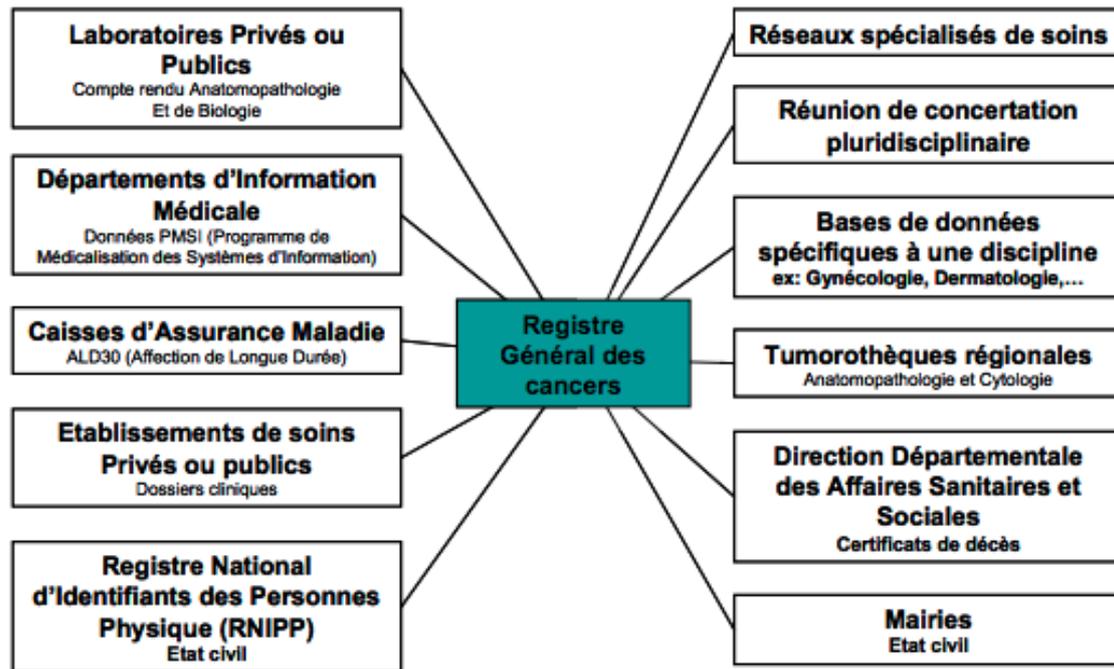


Figure 1 : Sources d'informations sollicitées par le RGCL

(Image empruntée à monsieur Farid Boumédiène (76))

I.2.2. La base de données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) du CHU de Limoges :

Selon Darlix et al. (6), il existe encore à l'heure actuelle de grandes difficultés à recenser la totalité des tumeurs cérébrales primitives non opérées. Afin de renforcer l'exhaustivité de notre recueil, notamment sur ces entités, nous avons sollicité l'équipe du PMSI du CHU de Limoges afin d'obtenir la liste des cas répondant à la recherche « tumeurs bénignes intracrâniennes non opérées - Période de 2008 à 2014 ».

Une liste de 147 tumeurs a été fournie par ce service, sur fichier Excel sécurisé. Malheureusement, en l'absence de codage exhaustif des consultations de neurologie et de neurochirurgie concernant les patients adressés pour tumeur cérébrale, cette liste ne comprenait que les cas *hospitalisés* pour tumeur cérébrale primitive non opérée, à l'exclusion des cas ambulatoires.

I.3. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Après ultime vérification auprès du RGCL avant l'inclusion, nous avons eu confirmation que le recueil sur l'année 2008 était incomplet. Les tumeurs diagnostiquées en 2008 ont donc été exclues.

Ainsi, tous les patients sans limite d'âge, présentant une tumeur cérébrale primitive diagnostiquée avec ou sans histologie entre janvier 2009 et décembre 2014, et domiciliés dans le département de la Haute-Vienne ont été inclus. Les tumeurs prouvées histologiquement avaient un diagnostic anatomopathologique établi sur la classification de l'OMS 2007.

A noter que les tumeurs hypophysaires, ne faisant pas partie de la classification OMS de 2007, et n'étant pas répertoriées par le Registre, n'ont pas été incluses dans l'étude.

Étaient également exclus les cas suivants : métastases cérébrales, tumeurs rachidiennes et médullaires, cavernomes, kystes simples, tumeurs orbito-palpébrales et tumeurs du système nerveux périphérique. Nous avons également exclu les cas de récurrence chez un même patient.

I.4. Extraction des données :

La méthodologie générale de l'extraction des données est représentée sur la *Figure 2*.

Sur les deux fichiers obtenus, d'une part via le RGCL (n = 493) et d'autre part via le PMSI (n = 147), nous disposons pour chaque patient des informations suivantes : code d'identification propre au Registre (ou au PMSI), sexe, date de naissance, code postal et code INSEE de la commune de résidence, année du diagnostic de la tumeur, son code CIMO, et sa localisation au sein du système nerveux central.

Une première phase consiste à traduire chaque code CIMO en histologie d'après la classification de l'OMS 2007 (15)(75).

Parmi les 493 tumeurs du RGCL nous incluons dans l'étude 389 tumeurs, et nous en excluons 104 dont :

- 42 tumeurs diagnostiquées hors période d'étude
- 38 tumeurs médullaires ou rachidiennes
- 22 tumeurs orbito-palpébrales (tumeurs de l'orbite, de la choroïde, de la conjonctive, de la glande lacrymale, de la rétine, du corps ciliaire, de l'œil, et de la cornée),
- 1 cavernome
- 1 tumeur de la gaine des nerfs périphériques

Parmi les 147 tumeurs du PMSI nous incluons dans l'étude 8 cas, et nous excluons 139 tumeurs dont :

- 73 cas résidants hors Haute-Vienne sur la période de l'étude
- 40 tumeurs communes à celles du RGCL
- 16 cas diagnostiqués hors période d'étude
- 4 cavernomes
- 3 tumeurs du rachis ou de la moelle épinière
- 2 cas présentant un diagnostic différentiel non tumoral
- 1 métastase cérébrale

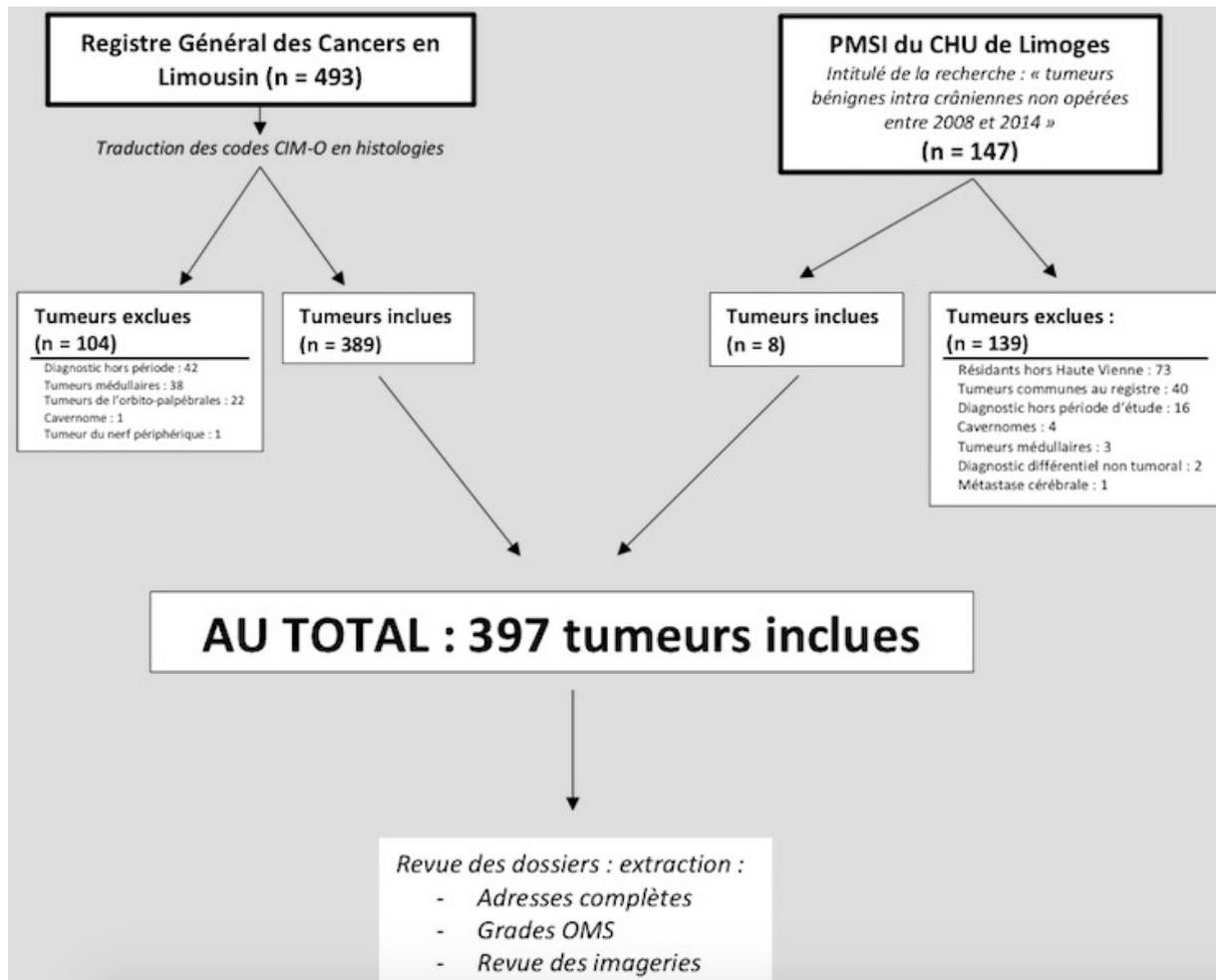


Figure 1 : Méthodologie générale de l'extraction des données

Ainsi, **l'étude inclut un total de 397 tumeurs sur 6 ans**, remplissant toutes rigoureusement les critères d'inclusion définis plus haut, et issues de deux sources de données croisées.

Afin de préparer la phase géo-statistique de ce travail, nous avons revu l'intégralité des 397 dossiers inclus, afin de fournir au géo-statisticien les adresses complètes et précises de tous les patients.

Cette phase permet également d'étudier les comptes rendus d'anatomopathologie et de renseigner les grades OMS (dont nous ne disposons pas initialement) dans la base de données. Par ailleurs, nous reclassons 2 gliomes renseignés « anaplasiques » en glioblastomes, au vu de leurs comptes rendus d'anatomopathologie faisant état de tumeurs de grade IV OMS 2007.

Les imageries cérébrales sont revues, et permettent de confirmer les diagnostics de présomption pour les cas non opérés, sur la base d'un faisceau d'arguments clinico-radiologiques (conformément aux recommandations du Réseau Francim (72)).

I.5. Analyse statistique :

Elle est choisie dans le but de remplir les critères de Bradford-Hill. Ainsi, les 6 années couvertes par le présent recueil de données constituent une période trop courte pour s'interroger sur la temporalité. Force, Constance et Spécificité de l'association seront déterminées si un ou des profil(s) de patient(s) prédisposé(s) à tel ou tel type de tumeur émerge(nt) de l'analyse. Les données issues du RGCL font certes la preuve de leur exhaustivité mais contiennent peu d'informations cliniques et sociodémographiques.

Par conséquent, la présente analyse descriptive constitue un travail purement quantitatif sur les différents types de tumeurs rencontrées, leur répartition par âge et par sexe, ainsi que la répartition des cas à l'échelle du territoire de la Haute-Vienne en utilisant leurs incidences.

L'incidence est le nombre total de nouveaux cas sur une année divisé par la population d'étude, le tout multiplié par 100 000.

Afin de garantir les comparaisons à une échelle large (nationale, européenne, mondiale), nous utilisons un modèle de standardisation directe pour obtenir les taux d'incidence standardisée sur l'âge des populations française, européenne, américaine et mondiale (4)(20).

Les taux bruts d'incidence ainsi que les taux d'incidence standardisés sur l'âge ont été obtenus via calcul informatique, pour 100 000 personnes-années (ou encore pour 100 000/an), et ce pour chaque type histologique de tumeur cérébrale primitive représenté dans la présente distribution.

Le taux brut est généralement standardisé sur l'âge, puisqu'avec le vieillissement d'une population, le taux d'incidence serait susceptible d'augmenter, sans pour autant refléter une authentique augmentation d'incidence (la Haute-Vienne, département à moyenne d'âge élevée, est d'autant plus concernée par ce biais). La standardisation sur l'âge rend comparables des taux issus de populations dont les structures d'âge sont différentes.

L'intervalle de confiance fourni avec les taux d'incidence fournit une probabilité de 95% que le chiffre avancé soit dans ledit intervalle.

En appréhendant l'incidence en fonction de la distribution géographique des cas, il devient possible d'identifier des agrégats, c'est-à-dire des fenêtres spatio-temporelles où l'incidence est anormalement élevée. Cependant, comme le décrit Boumédiène (76), d'après Germonneau et al. (77), le risque d'une sur-incidence localement élevée (dans une petite fenêtre spatio-temporelle) n'exclut pas le fait du hasard. Afin d'identifier des zones de sur-incidence statistiquement significative sur le territoire d'étude, nous utilisons le **Ratio Standardisé d'Incidence** des communes (abréviation SIR pour le « Standardized Incidence Ratio » des anglo-saxons). Le SIR est le rapport du nombre de cas observés sur le nombre de cas attendus.

Enfin, la statistique de Kulldorff constitue un gold-standard géostatistique. Nous l'utilisons dans la recherche d'agrégats de communes statistiquement sur-incidentées : cette méthode consiste à réaliser une cartographie d'incidence à l'échelle infra régionale. Nous en proposons plusieurs versions en fonction du type histologique.

Il convient de définir ici certains termes utilisés plus loin (notions tirées du travail de F. Boumédiène (76)) :

- **Zone sur-incidente**¹ (IC95% du SIR >1) : zone à surveiller, à considérer comme zone sur-incidente “normale” au sein de la distribution attendue par une standardisation indirecte.
- **Cluster**² : agrégat de communes sur-incidentes et dont la survenue est statistiquement remarquable (non liée au hasard, démontré par un test d’itération).
- **Micro Cluster** : agrégat de cas à très faible distance (rayon < 1km), à investiguer par l’étude descriptive détaillée des cas cliniques qui le composent.

On utilisera les conventions suivantes :

- CR désignera le taux d’incidence brute (« crude rate » anglo-saxon)
- FSR désignera le taux d’incidence standardisé sur l’âge de la population française.
- ESR désignera le taux d’incidence standardisé sur l’âge de la population européenne.
- USR désignera le taux d’incidence standardisé sur l’âge de la population américaine.
- JSR désignera le taux d’incidence standardisé sur l’âge de la population japonaise.
- WSR désignera le taux d’incidence standardisé sur l’âge de la population mondiale.

Par exemple, la formulation $CR_{\text{Méningiomes}} = 7,62/100\ 000/\text{an}$ doit être lue comme « le taux brut d’incidence des méningiomes est égal à 7,62/100 000/an ».

Nous exposerons d’abord les caractéristiques de la population d’étude, puis du territoire d’étude, avant de développer l’analyse descriptive. Nous terminerons la partie « résultats » en présentant les analyse géostatistiques.

¹ 3 cas minimum, à considérer uniquement si retrouvé dans l’analyse des Micro clusters

² 3 cas minimum, à considérer uniquement si retrouvé dans l’analyse des Micro clusters

II. Résultats :

II.1. Caractéristiques de la population d'étude :

II.1.1. Répartition selon l'année au diagnostic :

Entre janvier 2009 et décembre 2014, 397 tumeurs cérébrales primitives, chez 397 patients distincts, ont été enregistrées en Haute-Vienne, avec une certaine constance d'une année sur l'autre pendant toute la durée de l'étude.

Leur distribution annuelle est présentée dans le *Tableau 1*.

Tableau 1 : Distribution des cas incidents par année.

| ANNÉE | NOMBRE DE CAS (%) |
|-------|-------------------|
| 2009 | 68 (17,1%) |
| 2010 | 64 (16,1%) |
| 2011 | 62 (15,7%) |
| 2012 | 67 (16,9%) |
| 2013 | 68 (17,1%) |
| 2014 | 68 (17,1%) |
| TOTAL | 397 (100%) |

II.1.2. Répartition selon l'histologie :

Sur les 397 tumeurs incluses, 70% possèdent un diagnostic histologique (n = 278) ; 119 tumeurs (30%) possèdent un diagnostic de présomption, sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques.

D'après la classification internationale de l'OMS 2007 (15), les grands types histologiques rencontrés peuvent être dénombrés comme suit (*Tableau 2*).

On remarque une prépondérance des tumeurs neuroépithéliales (45%, incluant gliomes de grade II, gliomes de grade III, glioblastomes, gliomes du tronc cérébral, et tumeurs épendymaires et des plexus choroïdes). Suivent de près les tumeurs des méninges (43,8%, incluant pour la plus grande part les méningiomes, mais également les hémangioblastomes). Les tumeurs des nerfs crâniens (Schwannomes) prennent 5,3% de l'effectif total, les tumeurs hématopoïétiques (lymphomes) sont représentés à hauteur de 2,3%. Les types histologiques les plus rares sont les tumeurs glioneuronales (1,5%), les tumeurs embryonnaires (médulloblastomes : 1%), les tumeurs mésenchymateuses (0,5%), de la selle turcique (craniopharyngiome en l'occurrence : 0,3%). Enfin, l'unique chordome de la série est classé dans « autres tumeurs » (0,3%).

Tableau 2 : Répartition des grands types histologiques selon la Classification OMS 2007

| TYPE DE TUMEURS | N | %(TOTAL) |
|---|--------------|------------------|
| Tumeurs neuroépithéliales (Dont glioblastomes) | 179 (131) | 45% (33%) |
| Tumeurs des méninges (Dont méningiomes) | 174 (171) | 43,8% (43,1%) |
| Tumeurs des nerfs crâniens (schwannomes) | 21 | 5,3% |
| Tumeurs hématopoïétiques (lymphomes) | 9 | 2,3% |
| Tumeurs glioneuronales | 6 | 1,5% |
| Tumeurs embryonnaires (médulloblastomes) | 4 | 1% |
| Tumeurs mésenchymateuses | 2 | 0,5% |
| Tumeurs de la selle turcique | 1 | 0,3% |
| Autres tumeurs (chordomes) | 1 | 0,3% |
| TOTAL | 397 | 100% |

II.1.3. Répartition selon le sexe et l'âge :

La population à l'étude compte 180 hommes pour 217 femmes ; le sex ratio H/F vaut 0,83 pour l'ensemble des tumeurs enregistrées, avec quelques disparités. Le sex ratio H/F pour les méningiomes ne vaut que 0,55 : ce type histologique est largement plus représenté chez la femme, à hauteur de 64,3%. Inversement, le sex ratio H/F est de 1,08 pour les gliomes, ce qui met en évidence une légère tendance masculine dans ce groupe de tumeurs. Cette tendance se veut encore plus marquée pour les gliomes de grade II (sex ratio H/F 1,14) et surtout de grade III (sex ratio H/F 1,50).

L'ensemble des sex ratio, par type histologique, est donné plus loin, dans le *Tableau 3* (voir rubrique « données d'incidence »).

La *Figure 3* donne la répartition de la population du département selon l'âge. On observe une nette prédominance de femmes à partir de 65 ans. Les âges au diagnostic, rangés par histologie, sont donnés dans le *Tableau 3* (voir rubrique « données d'incidence »).

L'âge moyen des patients au diagnostic est de 62,9 ans (+/- 19,1 ans).

L'âge médian au diagnostic est de 65 ans.

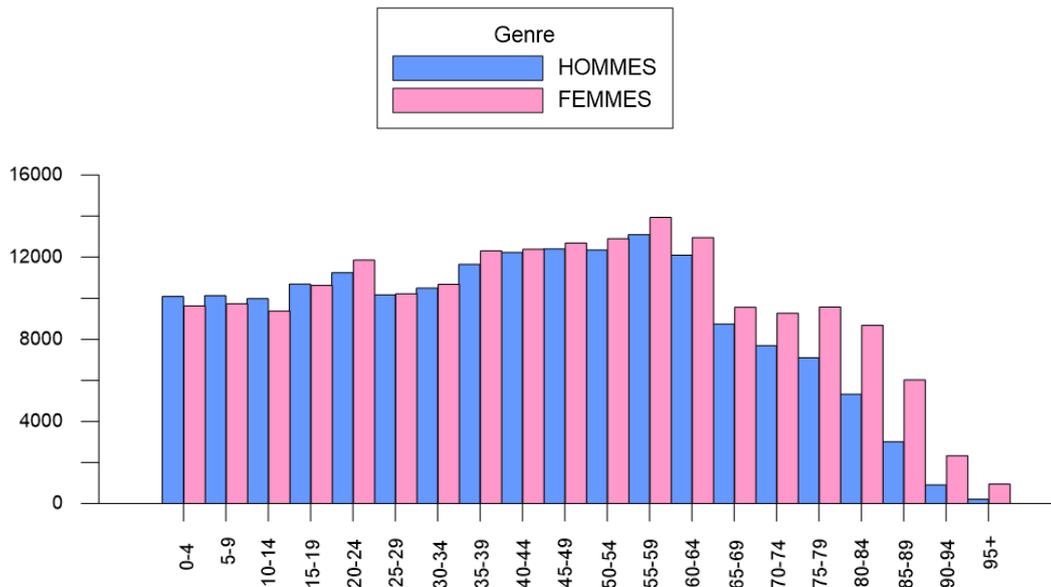


Figure 2 : Répartition de la population de la Haute-Vienne selon sexe et âge.

En abscisses l'âge par tranches, en ordonnées l'effectif de population correspondant.

La répartition des cas en fonction de l'âge au diagnostic est donnée dans la *Figure 4*. On observe 2 pics d'incidence globale : le premier a lieu sur les tranches de 55 à 70 ans, le second sur la tranche 80-84 ans, particulièrement représentée en Haute-Vienne. Concernant les méningiomes, 2 pics se situent sur les tranches d'âge 65-69, et 80-84 ans. Les Schwannomes sont surtout diagnostiqués entre 45 et 69 ans.

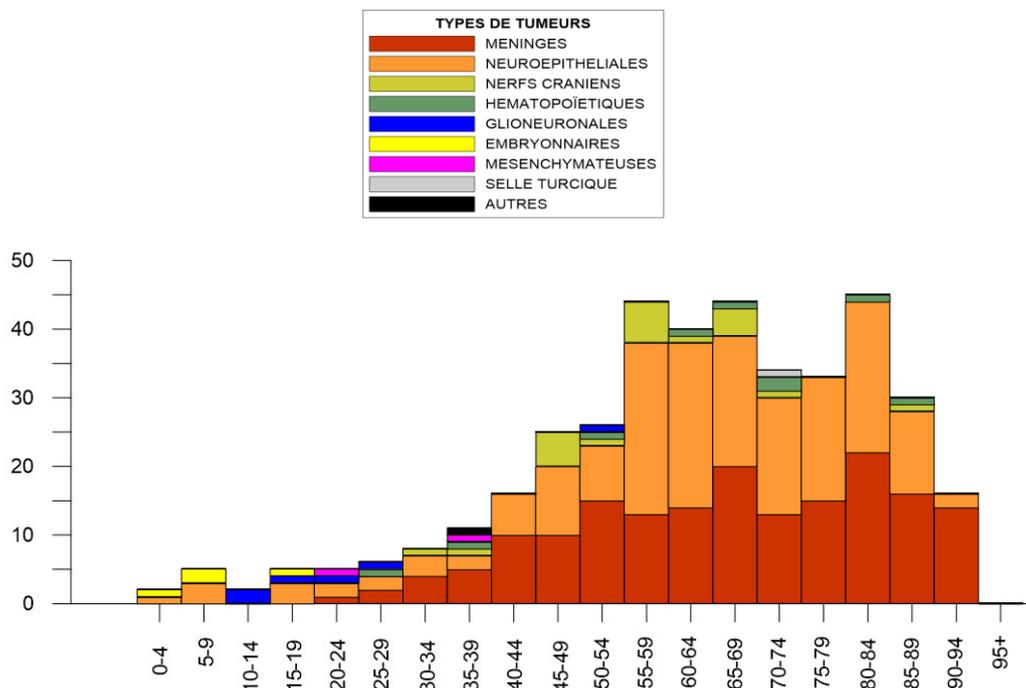


Figure 3 : Répartition du nombre de cas par type histologique et par âge au diagnostic.

En abscisses le nombre de cas, en ordonnées l'âge au diagnostic.

Chaque couleur représente un type histologique distinct.

II.2. Caractéristiques du territoire d'étude :

Une moyenne de 375 013 habitants sur la période 2009-2014 est identifiée en Haute-Vienne, selon les données recueillies auprès de l'INSEE (78), ce qui représente un total de 2 250 079 personnes.années sur 6 ans.

Il s'agit d'un département à prédominance rurale, la densité moyenne de population étant de 67 hab/km². Il existe de grandes disparités en terme de densité de population au sein même du département (*Figure 5*), à l'image du poids démographique de l'agglomération principale (Limoges, et sa couronne) qui regroupe à elle-seule plus de 50% de la population départementale. L'essentiel de la population restante est regroupée autour des principales villes secondaires (Saint-Junien, Saint-Yrieix-la-Perche, Rochechouart, Bellac, Ambazac, Saint-Léonard de Noblat).

Sur 195 communes répertoriées en Haute-Vienne, plus de la moitié compte moins de 1000 habitants.

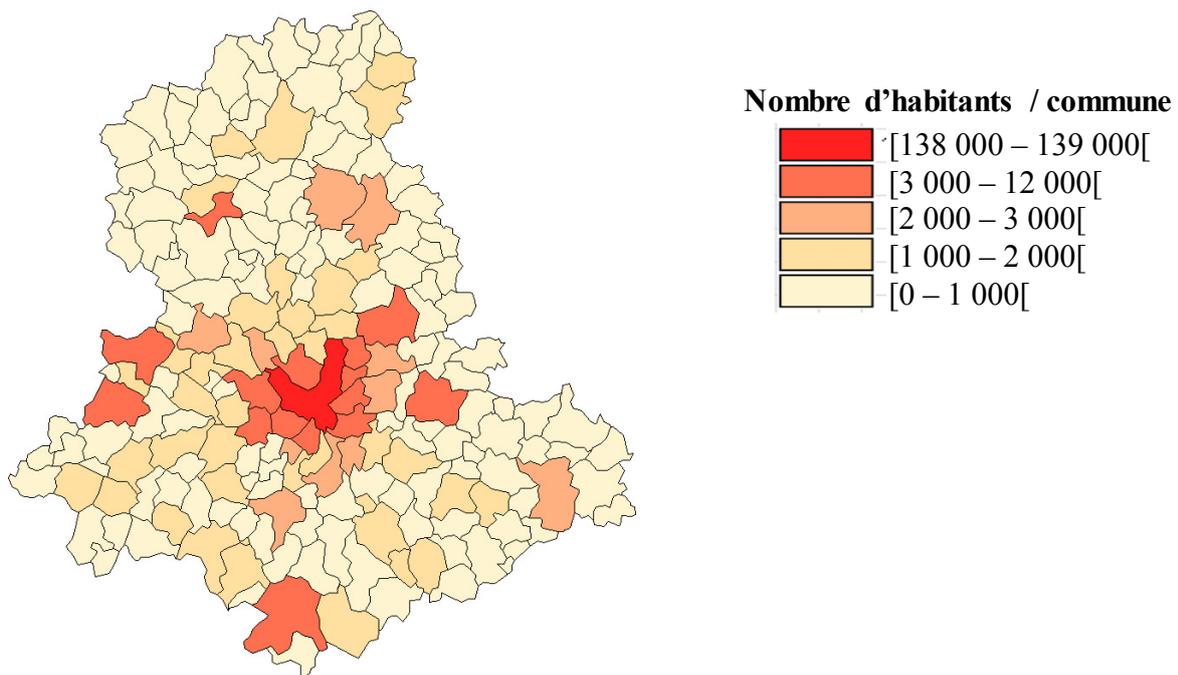


Figure 4 : Populations moyennes par commune en Haute-Vienne, lissées sur la période 2009-2014

La répartition géographique des tumeurs cérébrales incluses dans l'étude suit assez logiquement la répartition de la population sur le département, comme le montre la *Figure 6* ci-dessous.

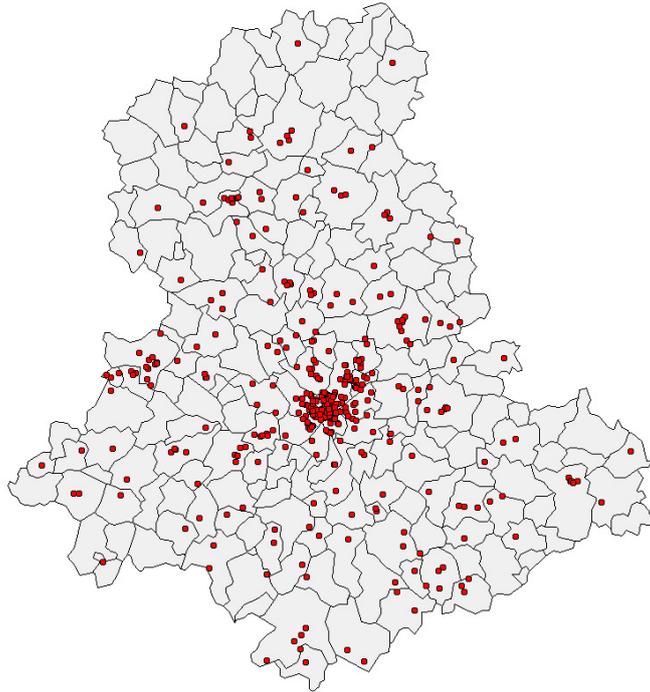


Figure 5 : Répartition géographique des tumeurs cérébrales primitives diagnostiquées entre 2009 et 2014

Chaque point représente un cas de tumeur cérébrale inclus dans l'étude

II.3. Données d'incidences :

II.3.1. Incidences brutes :

L'ensemble des données d'incidence brute est donnée dans le *Tableau 3*.

L'incidence brute des tumeurs cérébrales primitives en Haute Vienne est $CR_{Total} = 17,69/100\ 000/an$, IC95% (15,95-19,43) sur la période 2009-2014.

L'incidence des gliomes est $7,61/10^5/an$, IC95% (6,47-8,76). Parmi cette classe regroupant plusieurs histologies d'intérêt, les glioblastomes ont une incidence de $5,82/10^5/an$, IC95% (4,83-6,82). L'incidence des gliomes de grade II est $1,33/10^5/an$, IC95% (0,85-1,81). Celle des gliomes anaplasiques est $0,44/10^5/an$, IC95% (0,17-0,72). L'incidence des méningiomes est $7,62/10^5/an$, IC95% (6,48-8,76). L'incidence des lymphomes cérébraux primitifs est $0,40/10^5/an$, IC95% (0,14-0,66). L'incidence des schwannomes est $0,93/10^5/an$, IC95% (0,53-1,33). Les incidences des autres histologies, minoritaires, sont également montrées dans le *Tableau 3*.

Tableau 3 : Données d'incidence brute par type histologique

| | n | %_Total | %_Gp_Histo | H | %H | F | %F | H/F | Age_min | Moy (SD) | Age_max | Incidence brute (IC95%) |
|----------------------------------|-----|---------|------------|-----|-------|-----|-------|------|---------|----------|---------|-------------------------|
| TCP TOTAL | 397 | - | - | 180 | 45,3 | 217 | 54,7 | 0,83 | 1 | 62,9 | 94 | 17,69 (15,95-19,43) |
| TOTAL PATHOLOGIES D'INTERET | 347 | 87,4 | - | 153 | 44,1 | 194 | 55,9 | 0,79 | 1 | 65,0 | 94 | 15,42 (13,80-17,04) |
| TUMEURS DES MENINGES | 174 | 43,8 | - | 63 | 36,2 | 111 | 63,8 | 0,57 | 24 | 66,6 | 94 | |
| Méningiomes | 171 | 43,1 | 98,3 | 61 | 35,7 | 110 | 64,3 | 0,55 | 24 | 66,8 | 94 | 7,62 (6,48-8,76) |
| Hémangioblastome cérébelleux | 3 | 0,8 | 1,7 | 2 | 66,7 | 1 | 33,3 | 2,00 | 31 | 55,3 | 83 | 0,13 (0,00-0,28) |
| TUMEURS NEUROEPITHELIALES | 354 | 89,2 | - | 184 | 52,0 | 170 | 48,0 | 1,08 | 1 | 63,1 | 93 | |
| Gliomes grade II | 30 | 7,6 | 8,5 | 16 | 53,3 | 14 | 46,7 | 1,14 | 1 | 47,6 | 78 | 1,33 (0,85-1,81) |
| Gliomes grade III (anaplasiques) | 10 | 2,5 | 2,8 | 6 | 60,0 | 4 | 40,0 | 1,50 | 34 | 62,1 | 80 | 0,44 (0,17-0,72) |
| Glioblastome | 131 | 33,0 | 37,0 | 67 | 51,1 | 64 | 48,9 | 1,05 | 23 | 68,0 | 93 | 5,82 (4,83-6,82) |
| Gliomes Tronc cérébral | 4 | 1,0 | 1,1 | 2 | 50,0 | 2 | 50,0 | 1,00 | 6 | 36,5 | 75 | 0,18 (0,00-0,35) |
| Total Gliomes | 175 | 44,1 | 49,4 | 91 | 52,0 | 84 | 48,0 | 1,08 | 1 | 63,4 | 93 | 7,61 (6,47-8,76) |
| Subépendymome | 1 | 0,3 | 0,3 | 1 | 100,0 | 0 | 0,0 | - | | 63,0 | | 0,04 (0,00-0,13) |
| Ependymome | 2 | 0,5 | 0,6 | 0 | 0,0 | 2 | 100,0 | - | 46 | 58,0 | 70 | 0,09 (0,00-0,21) |
| Papillome Plexus Choroides | 1 | 0,3 | 0,3 | 1 | 100,0 | 0 | 0,0 | - | | 15 | | 0,04 (0,00-0,13) |
| TUMEURS NERFS CRANIENS | | | | | | | | | | | | |
| Schwannome | 21 | 5,3 | 100,0 | 11 | 52,4 | 10 | 47,6 | 1,10 | 31 | 56,1 | 86 | 0,93 (0,53-1,33) |
| TUMEURS HEMATOPOIETIQUES | | | | | | | | | | | | |
| Lymphome | 9 | 2,3 | 100,0 | 5 | 55,6 | 4 | 44,4 | 1,25 | 25 | 61,9 | 85 | 0,40 (0,14-0,66) |
| TUMEURS GLIONEURONALES | 6 | 1,5 | | 2 | 40,0 | 3 | 60,0 | 0,67 | 11 | 24,3 | 53 | |
| DNET | 2 | 0,5 | 33,3 | 1 | 50,0 | 1 | 50,0 | 1,00 | 11 | 19,5 | 28 | 0,09 (0,00-0,21) |
| Gangliocytome | 1 | 0,3 | 16,7 | 1 | 100,0 | 0 | 0,0 | - | | 53 | | 0,04 (0,00-0,13) |
| Gangliogliome | 2 | 0,5 | 33,3 | 0 | 0,0 | 1 | 100,0 | - | 14 | 18,0 | 22 | 0,09 (0,00-0,21) |
| Liponeurocytome | 1 | 0,3 | 16,7 | 0 | 0,0 | 1 | 100 | - | | 18 | | 0,04 (0,00-0,13) |
| TUMEURS EMBRYONNAIRES | | | | | | | | | | | | |
| Médulloblastome | 4 | 1,0 | 100,0 | 4 | 100,0 | 0 | 0,0 | - | 3 | 9,0 | 17 | 0,18 (0,01-0,35) |
| TUMEURS MESENCHYMATEUSES | | | | | | | | | | | | |
| Hémangiopéricytome | 2 | 0,5 | 100,0 | 1 | 50,0 | 1 | 50,0 | 1,00 | 20 | 28,0 | 36 | 0,09 (0,00-0,21) |
| TUMEURS SELLE TURCIQUE | | | | | | | | | | | | |
| Craniopharyngiome | 1 | 0,3 | 100,0 | 0 | 0,0 | 1 | 100,0 | - | | 72 | | 0,04 (0,00-0,13) |
| AUTRES TYPES DE TUMEURS | | | | | | | | | | | | |
| Chordome | 1 | 0,3 | 100,0 | 1 | 50,0 | 1 | 50,0 | 1,00 | | 36 | | 0,04 (0,00-0,13) |

II.3.2. Comparaison des incidences brutes par sexe (méningiomes et gliomes) :

Après les sex ratio présentés plus haut, il est intéressant d'étudier les incidences masculines et féminines pour les tumeurs gliales d'une part, et les méningiomes d'autre part.

L'incidence brute des méningiomes chez les femmes est 9,49/10⁵/an, IC95% (7,72-11,26). L'incidence brute des méningiomes chez les hommes est 5,58/10⁵/an, IC95% (4,17-7,00). Il existe une différence statistiquement significative entre ces deux incidences, au regard des intervalles de confiance qui sont indépendants. **On soulignera donc, dans cette série, la sur-incidence des méningiomes statistiquement significative chez la femme.**

L'incidence brute des gliomes chez les femmes est 7,01/10⁵/an, IC95% (5,49-8,53). L'incidence brute des gliomes chez les hommes est 8,28/10⁵/an, IC95% (6,56-10,01). Bien qu'il existe une tendance à la sur-incidence des gliomes chez l'homme, cette notion n'est pas statistiquement significative.

II.3.3. Incidences brutes par classe d'âge :

La *Figure 7* expose les courbes d'incidence brute de plusieurs types histologiques par tranches d'âge.

Les courbes d'incidence pour les méningiomes (*Figure 7*, graphique du haut) restent superposables entre hommes et femmes jusqu'à 60 ans. On note une sur-incidence féminine nette à partir de 50-60 ans (statistiquement significative, cf paragraphe précédent), avec un

premier pic d'incidence vers 65 ans, puis un pic maximal à 90 ans. La courbe masculine montre un premier pic à 80 ans, puis rejoint la courbe féminine à 90 ans constituant le second pic.

En ce qui concerne les gliomes (*Figure 7*, graphique du milieu), les deux courbes d'incidence restent strictement superposables (augmentation lente) jusqu'à 70 ans. Par la suite, l'incidence masculine augmente plus vite que celle des femmes, jusqu'à un pic d'incidence unique à 80-85 ans. Le pic d'incidence chez les femmes est plus modeste, et se situe à 70 ans. Ce n'est qu'après 85 ans que les courbes se croisent, ce qui est vraisemblablement lié à l'espérance de vie plus élevée chez les femmes.

Enfin, sur le graphique du bas (*Figure 7*), les courbes d'incidence brute des méningiomes et des glioblastomes restent étroitement liées avec une constante augmentation, jusqu'à 80 ans. C'est à cet âge que s'observe le pic d'incidence des glioblastomes, puis ce type histologique est rapidement moins représenté. On observe en revanche, mais cela a déjà été dit, une poussée d'incidence des méningiomes jusqu'au pic maximal des 90 ans.

Les courbes d'incidence des gliomes de grade II et III, ainsi que des gliomes du tronc cérébral, restent étroitement liées vers de faibles valeurs d'incidence.

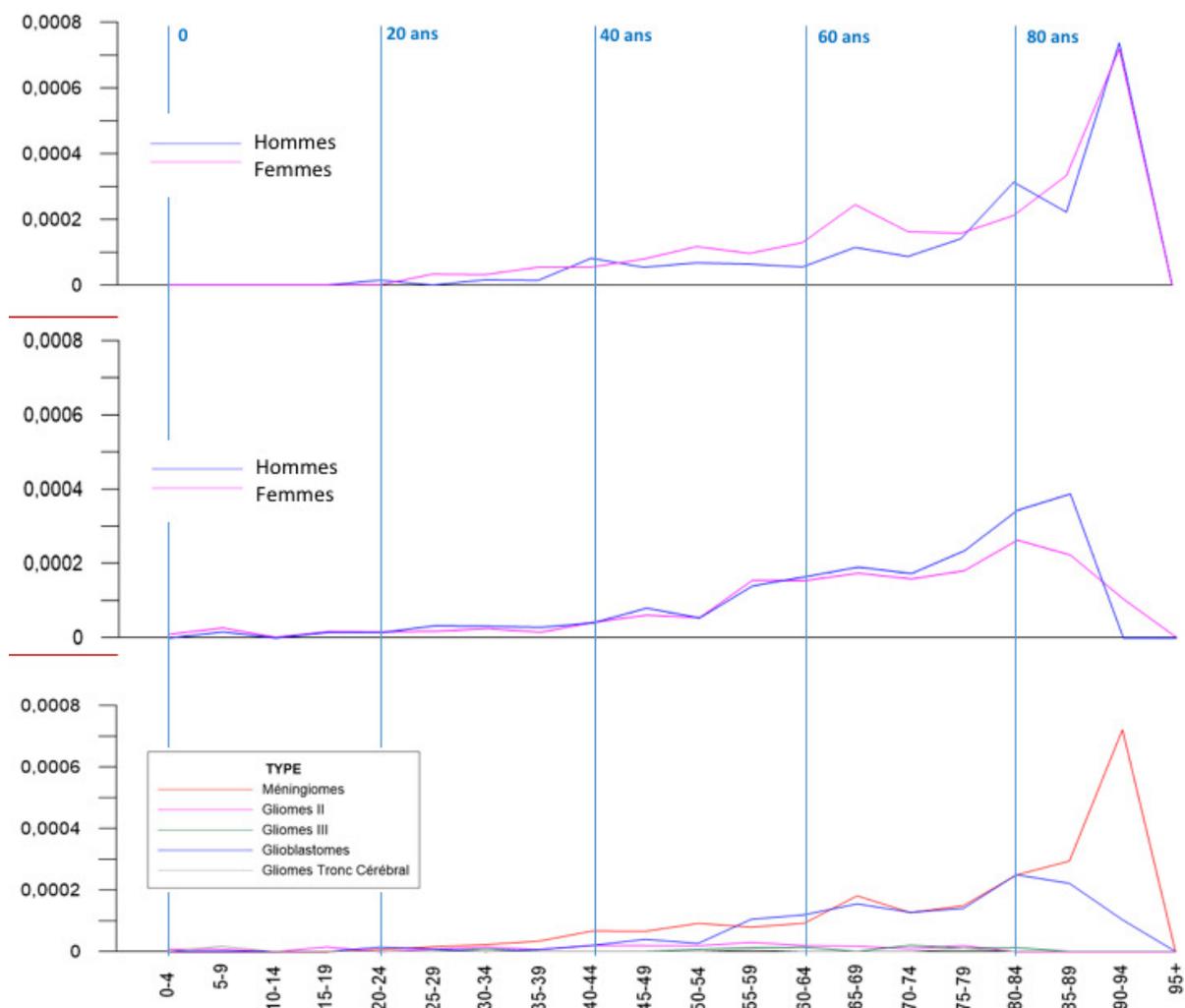


Figure 6 : Courbes d'incidence brute des méningiomes (en haut), des gliomes (au milieu) par tranche d'âge. Courbes d'incidence brute des méningiomes, gliomes de grade II, III, glioblastomes et gliomes du tronc cérébral (en bas) par tranche d'âge

II.3.4. Incidences standardisées :

Afin de comparer nos résultats aux autres études antérieurement publiées et de les extrapoler à de plus grandes échelles de population, nous proposons les incidences standardisées sur l'âge et le sexe de la population française, européenne, et mondiale de l'année 2010.

Ainsi, l'incidence standardisée sur l'âge de la population française des tumeurs cérébrales primitives est 15,53/10⁵/an, IC95% (13,98-17,07), elle devient 12,84/10⁵/an, IC95% (11,46-14,22) sur le modèle européen, et 10,04/10⁵/an, IC95% (8,84-11,24) sur le modèle mondial.

L'incidence standardisée des méningiomes est 6,53/10⁵/an, IC95% (5,54-7,52) sur le modèle de la population française, 5,13/10⁵/an, IC95% (4,28-5,98) sur le modèle européen, et 3,75/10⁵/an, IC95% (3,01-4,42) sur le modèle mondial.

L'incidence standardisée des gliomes devient 6,62/10⁵/an, IC95% (5,62-7,62) sur le modèle de la population française, 5,37/10⁵/an, IC95% (4,50-6,24) sur le modèle européen, et 4,08/10⁵/an, IC95% (3,35-4,81) sur le modèle mondial.

Tableau 4 : Incidences standardisées sur âge et sexe : population française, européenne et mondiale.

Les chiffres d'incidence sont donnés en nombre de cas/100 000/an.

| STANDARDISATION SUR POPULATION 2010 | FRANCE (FSR) | EUROPE (ESR) | MONDE (WSR) |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Tumeurs cérébrales primitives (total) | 15,53 (13,98-17,07) | 12,84 (11,46-14,22) | 10,04 (8,84-11,24) |
| Méningiomes | 6,53 (5,54-7,52) | 5,13 (4,28-5,98) | 3,75 (3,01-4,42) |
| Gliomes | 6,62 (5,62-7,62) | 5,37 (4,50-6,24) | 4,08 (3,35-4,81) |

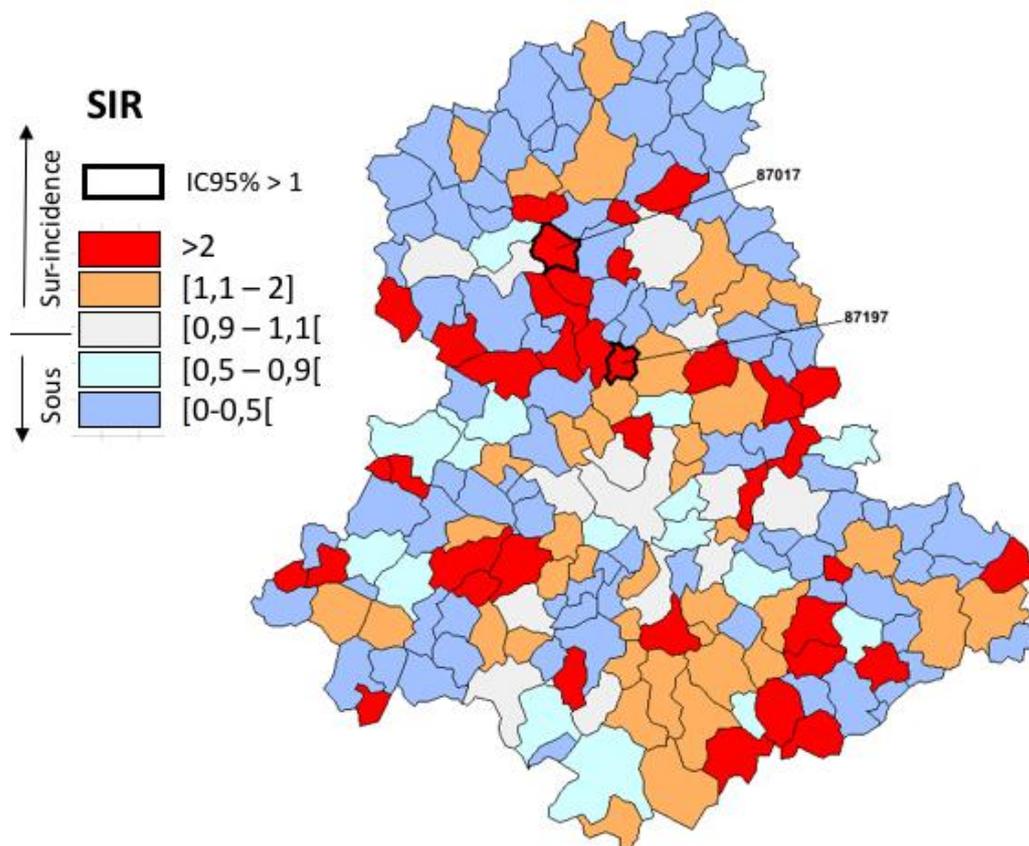
II.4. Géo-Incidence par types histologiques remarquables :

En calculant les SIR (rappel : standardized incidence ratio) de chaque commune, pour chaque histologie d'intérêt, nous tentons de mettre en évidence des communes dont le SIR est significativement plus élevé. Ceci constitue la première étape vers la mise en évidence de zones sur incidentes et de clusters (déterminés grâce aux statistiques de Kulldorff). Nous effectuons l'analyse successivement sur l'effectif global de la série, puis sur un groupe d'histologies d'intérêt plus marqué, dans le sens où nous ciblerons les calculs sur les tumeurs les plus largement représentées (méningiomes et gliomes, regroupant à eux seuls 347 tumeurs, soit 87% de l'effectif). Les autres analyses seront ciblées sur les méningiomes seuls, le groupe des gliomes (gliomes de grade II, III, glioblastomes, gliomes du tronc cérébral), et enfin les glioblastomes seuls.

II.4.1. Géo-Incidence des tumeurs cérébrales primitives (Figures 8 et 9) :

Cette section de l'analyse porte sur les 397 tumeurs incluses. On en rappelle l'incidence brute : 17,69/10⁵/an, IC95% (15,95-19,43).

Deux communes présentent un SIR supérieur à 2 de façon statistiquement significative : il s'agit des communes de Blanzac (commune voisine de Bellac) et Thouron (située au nord de Limoges), leur SIR est égal à 6,26 (1,26-18,29).



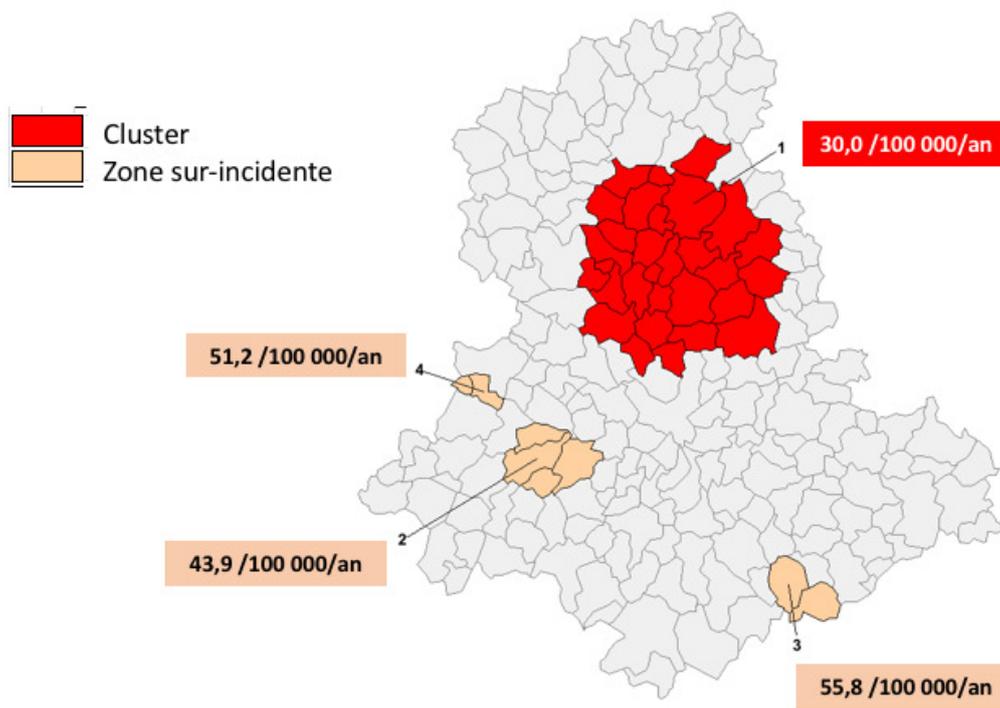
| INSEE | NOM | OBS | ATT | SIR | SIRmin | SIRmax |
|-------|---------|-----|------|------|--------|--------|
| 87017 | BLANZAC | 3 | 0,48 | 6,26 | 1,26 | 18,29 |
| 87197 | THOURON | 3 | 0,48 | 6,26 | 1,26 | 18,28 |

Figure 7 : Géo-incidence des tumeurs cérébrales primitives (n = 397) – répartition géographique des SIR

Un cluster de sur incidence statistiquement significative est identifié au nord de Limoges, avec une incidence brute de 30/100 000/an et un SIR à 1,70, IC95% (1,28-2,21), p = 0,049.

Le Risque Relatif sur ce cluster est estimé à 1,81.

Trois zones sur incidentes sont mises en évidence, l'une au sud est du département (zone limitrophe de la Corrèze) dont l'incidence est calculée à 55,8/100 000/an, les deux autres à l'ouest du département à proximité de Saint-Junien et d'Aixe-sur-Vienne, sans les inclure, avec des incidences respectives de 51,2/100 000/an et 43,9/100 000/an. Ces sur incidences n'étaient pas statistiquement significatives.



| ID | p-value | OBS | ATT | SIR | SIRmin | SIRmax | RR |
|----|---------|-----|------|------|--------|--------|------|
| 1 | 0,049 | 55 | 32,3 | 1,70 | 1,28 | 2,21 | 1,81 |
| 2 | 0,836 | 11 | 4,4 | 2,49 | 1,24 | 4,45 | 2,53 |
| 3 | 0,883 | 7 | 2,2 | 3,16 | 1,27 | 6,51 | 3,20 |
| 4 | 0,988 | 6 | 2,1 | 2,90 | 1,06 | 6,31 | 2,93 |

6

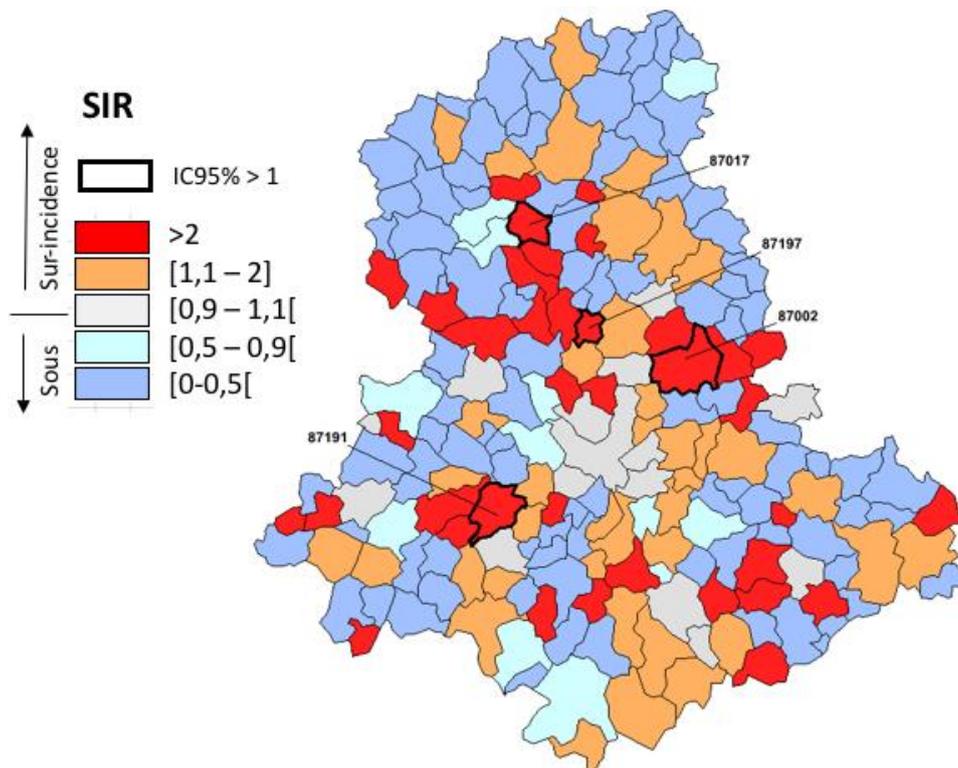
Figure 8 : Géo-incidence des tumeurs cérébrales primitives (n = 397) – Statistiques de Kulldorff

II.4.2. Géo-Incidence des tumeurs cérébrales primitives d'intérêt : méningiomes et gliomes (Figures 10 et 11) :

Cette section de l'analyse porte sur 347 tumeurs incluant les principales histologies représentées dans notre série : les méningiomes et les gliomes.

L'incidence brute de cet ensemble est 15,42/100 000/an, IC95% (13,80-17,04).

L'analyse des SIR est intéressante et met 4 communes en exergue : Blanzac (SIR 7,27) et Thouron (SIR 7,25) sont de nouveau sur-incidentes de manière statistiquement significative, auxquelles s'ajoutent Ambazac (commune au nord-est de Limoges) et Séreilhac (centre-ouest du département), dont les SIR sont plus modestement élevés (2,21 et 3,39 respectivement).

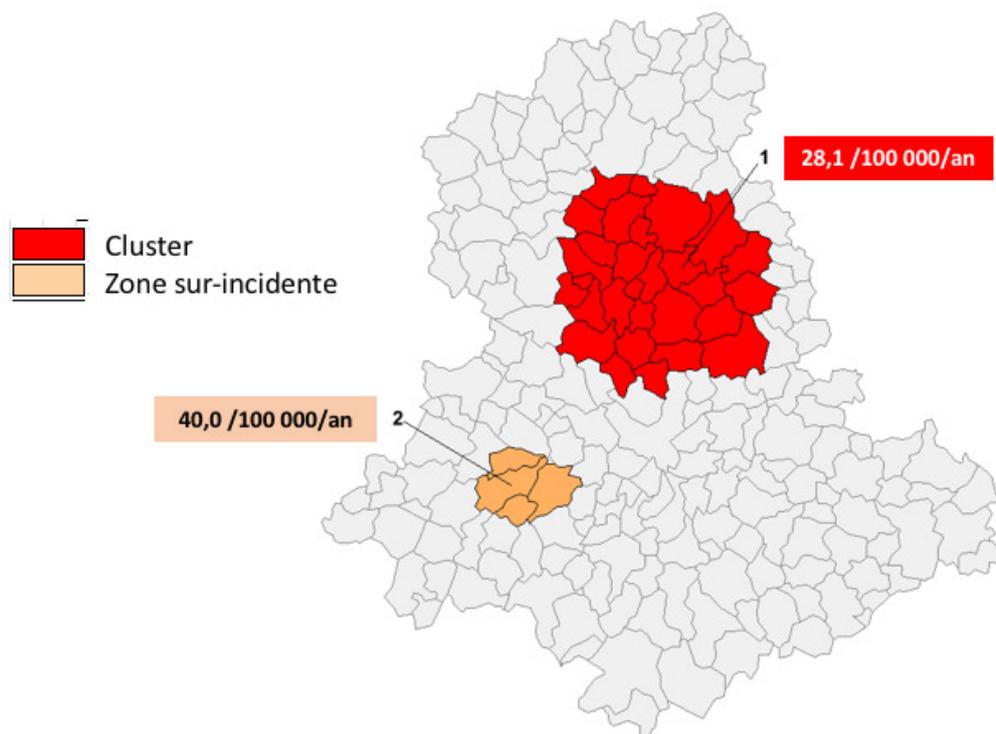


| INSEE | NOM | OBS | ATT | SIR | SIRmin | SIRmax |
|-------|-----------|-----|------|------|--------|--------|
| 87002 | AMBAZAC | 11 | 4,97 | 2,21 | 1,1 | 3,96 |
| 87017 | BLANZAC | 3 | 0,41 | 7,27 | 1,46 | 21,25 |
| 87191 | SEREILHAC | 5 | 1,48 | 3,39 | 1,09 | 7,91 |
| 87197 | THOURON | 3 | 0,41 | 7,25 | 1,46 | 21,17 |

Figure 9 : Géo-incidence des tumeurs cérébrales primitives d'intérêt (n = 347) – répartition géographique des SIR

Un cluster de sur-incidence statistiquement significative est identifié au nord de Limoges, avec une incidence brute de 28,1/100 000/an et un SIR à 1,82, IC95% (1,35-2,40), $p = 0,025$. Le Risque Relatif sur ce cluster est estimé à 1,96. Géographiquement, ce cluster est semblable à celui observé lors de l'analyse sur l'ensemble de la série.

Une zone sur-incidente est mise en évidence (incluant la commune de Séréilhac), son incidence est 40/100 000/an, mais elle n'atteint pas le degré de significativité.



| ID | p-value | OBS | ATT | SIR | SIRmin | SIRmax | RR |
|----|---------|-----|-------|------|--------|--------|------|
| 1 | 0,025 | 50 | 27,49 | 1,82 | 1,35 | 2,40 | 1,96 |
| 2 | 0,826 | 10 | 3,85 | 2,59 | 1,24 | 4,77 | 2,64 |

Figure 10 : Géo-incidence des tumeurs cérébrales primitives d'intérêt (n = 347) – Statistiques de Kulldorff

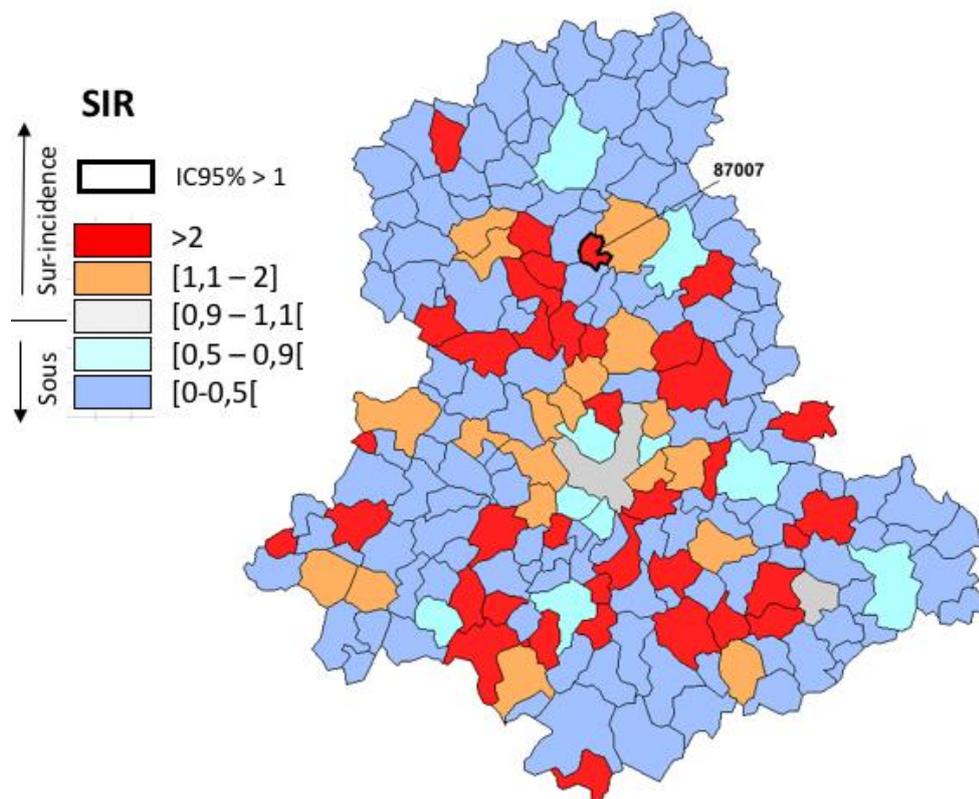
II.4.3. Géo-Incidence des méningiomes (Figures 12 et 13) :

Cette analyse porte sur les 171 méningiomes de l'étude, dont l'incidence brute est rappelée ici : 7,62/100 000/an, IC95% (6,48-8,76).

Au regard des SIR calculés, une seule commune est sur-incidente de manière statistiquement significative : il s'agit de Balledent, petite commune du nord du département.

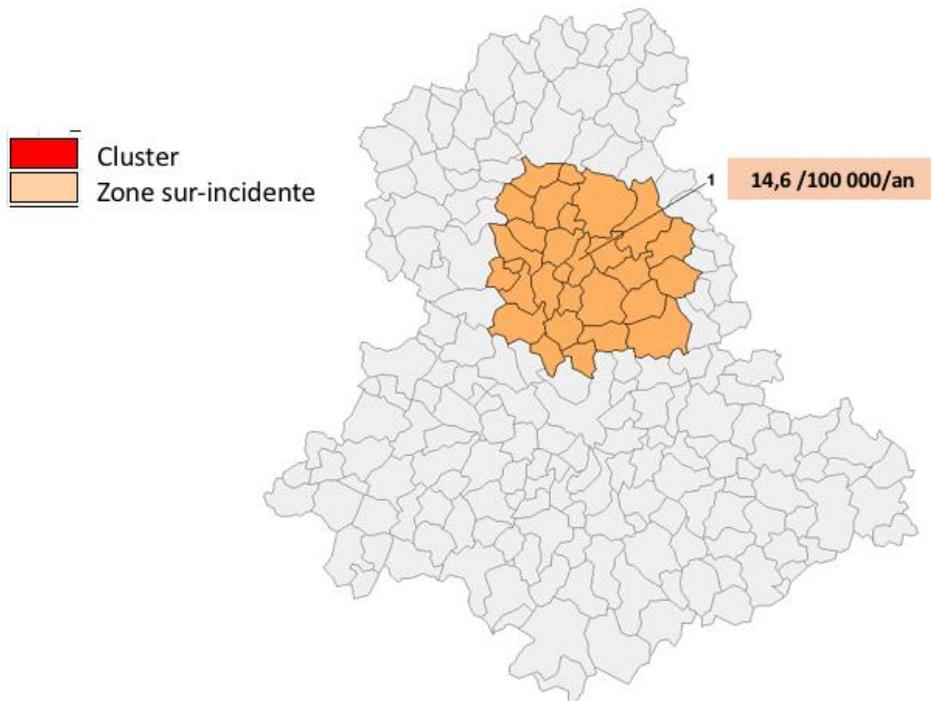
Aucun cluster de sur-incidence en méningiomes n'est mis en évidence. En revanche, on remarque une large zone sur-incidente, de manière non statistiquement significative, assez singulièrement semblable aux clusters déjà mis en évidence dans les 2 approches précédentes.

L'incidence de cette zone est 14,6/100 000/an, avec un Risque Relatif de 2,09 (non statistiquement significatif).



| INSEE | NOM | OBS | ATT | SIR | SIRmin | SIRmax |
|-------|------------|-----|------|------|--------|--------|
| 87007 | BALLEDDENT | 2 | 0,13 | 1,09 | 1,69 | 54,51 |

Figure 11 : Géo-incidence des méningiomes (n = 171) – répartition géographique des SIR



| ID | p-value | OBS | ATT | SIR | SIRmin | SIRmax | RR |
|----|---------|-----|-------|------|--------|--------|------|
| 1 | 0,287 | 26 | 13,51 | 1,92 | 1,26 | 2,82 | 2,09 |

Figure 12 : Géo-incidence des méningiomes (n = 171) – Statistiques de Kulldorff

II.4.4. Géo-Incidence des gliomes (Figures 14 et 15) :

Cette section de l'analyse porte sur 175 gliomes incluant : 30 gliomes de grade II, 10 gliomes de grade III, 131 glioblastomes et 4 gliomes du tronc cérébral.

L'incidence brute de cet ensemble est 7,61/100 000/an, IC95% (6,47-8,76).

L'analyse des SIR met en évidence 5 communes sur-incidentes : on retrouve Blanzac (SIR 9,34) et Thouron (SIR 9,40) auxquelles s'ajoutent Chaillac-sur-Vienne (SIR 6,68), Le Palais-sur-Vienne (SIR 2,52), et La Porcherie (SIR 9,51).

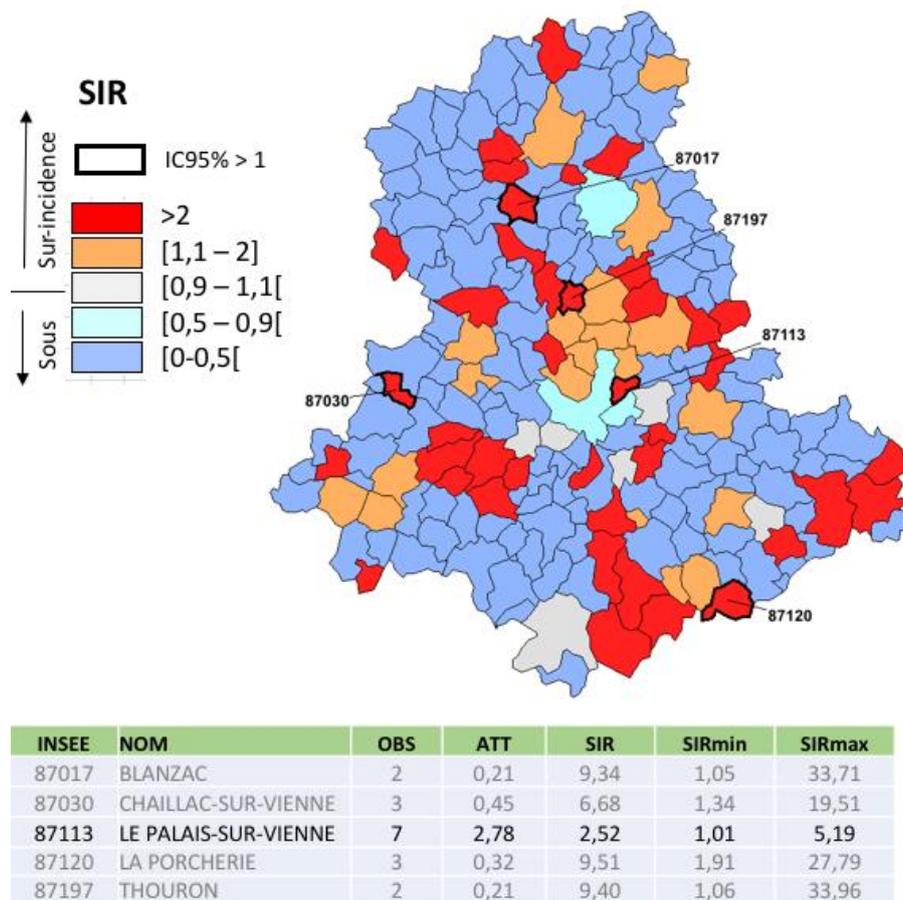


Figure 13 : Géo-incidence des gliomes (n = 175) – répartition géographique des SIR.

Aucun cluster n'est identifié.

En revanche, on voit apparaître après analyse de Kulldorff, 5 zones sur-incidentes :

- Zone 1 : à proximité directe de Limoges au nord, cette zone recoupe une partie du cluster départemental identifié lors de l'analyse globale. Elle présente un SIR relativement élevé à 1,95.
- Zone 2 : à l'ouest de Limoges, incluant Séréilhac, cette zone est semblable à la zone sur incidente déjà montrée dans l'analyse de Kulldorff globale.

Ces 2 zones sur-incidentes en gliomes laissent croire que ce groupe d'histologies donne la tendance à l'effectif global (à pondérer puisque le seuil de significativité statistique n'est pas atteint).

- Zones 3, 4 et 5 : respectivement la commune de La Porcherie, la commune de Chaillac-sur-Vienne, et un groupement de communes voisines de Bellac.

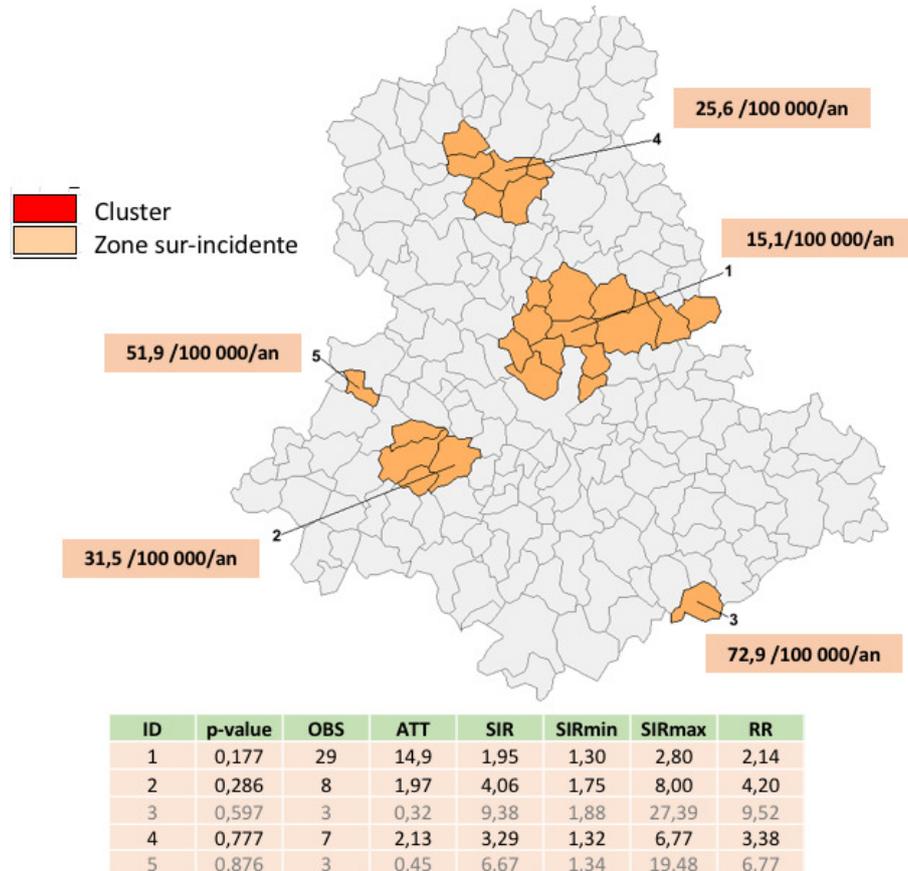


Figure 14 : Géo-incidence des gliomes (n = 175) – Statistiques de Kuldorff

II.4.5. Géo-Incidence des glioblastomes (Figures 16 et 17) :

Cette dernière section de l'analyse porte sur les 131 glioblastomes de l'étude.

Leur incidence brute est 5,82/100 000/an, IC95% (4,83-6,82).

L'analyse des SIR met en évidence 3 communes sur-incidentes : Chaillac-sur-Vienne (SIR 9,68), La Porcherie (SIR 12,50), et Séreilhac (SIR 5,56).

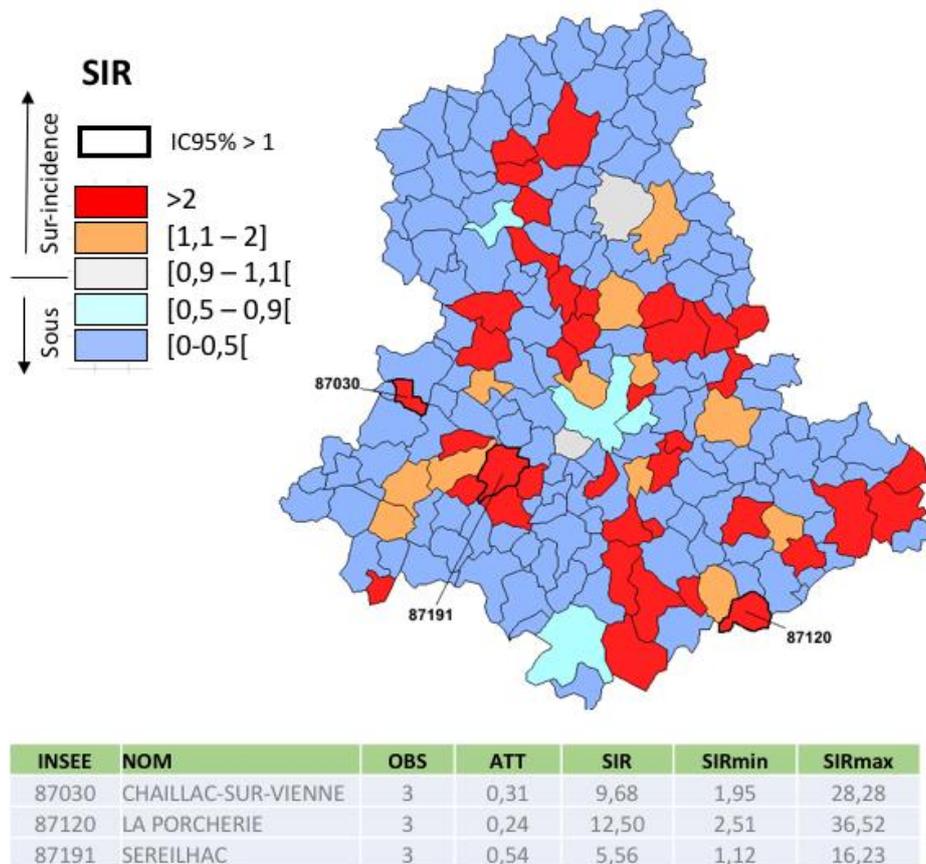
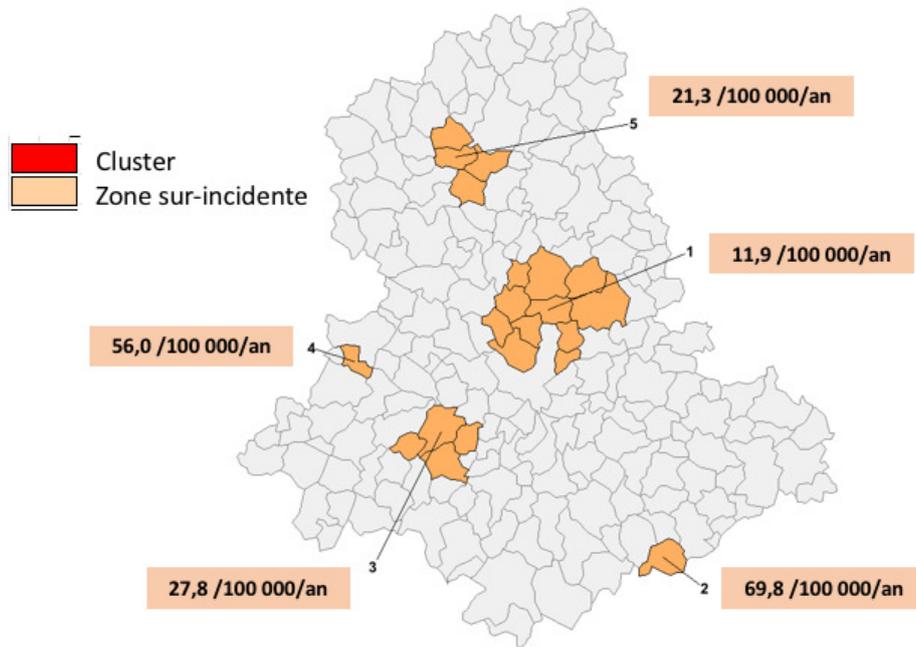


Figure 15 : Géo-incidence des glioblastomes (n = 131) – répartition géographique des SIR

Aucun cluster n'est identifié.

On remet en évidence 5 zones sur-incidentées, très semblables à celles déjà objectivées dans l'analyse de Kulldorff portant sur les gliomes.



| ID | p-value | OBS | ATT | SIR | SIRmin | SIRmax | RR |
|----|---------|-----|-------|-------|--------|--------|-------|
| 1 | 0,309 | 22 | 10,81 | 2,04 | 1,27 | 3,08 | 2,24 |
| 2 | 0,321 | 3 | 0,25 | 12,00 | 2,41 | 35,06 | 12,24 |
| 3 | 0,327 | 6 | 1,26 | 4,76 | 1,74 | 10,36 | 4,95 |
| 4 | 0,543 | 3 | 0,3 | 9,68 | 1,95 | 28,28 | 9,82 |
| 5 | 0,951 | 5 | 1,37 | 3,65 | 1,18 | 8,52 | 3,77 |

Figure 16 : Géo-incidence des glioblastomes (n = 131) – Statistiques de Kulldorff

III. Discussion :

Selon Davis (2) et Vigneswaran (3), les tumeurs cérébrales primitives ne représentent que 2% des cancers, mais elle sont responsables de 7% de la mortalité par cancer avant 70 ans. Elles sont également pourvoyeuses d'une importante morbidité (4).

III.1. Validité interne :

Les résultats d'incidence obtenus en Haute-Vienne sont critiquables avant tout car l'effectif de l'échantillon est faible (moins de 400 tumeurs évaluées).

Comme montré sur la *Figure 3*, la population de plus de 80 ans présente une large prédominance féminine. Ceci influence donc grandement les sex ratios observés, notamment celui du total (ratio H/F = 0,83, probablement influencé par la pyramide des âges) et celui des méningiomes dont l'incidence, rappelons-le, est la plus importante dans ces tranches d'âge.

Nous nous heurtons à des limites méthodologiques, la principale étant l'exhaustivité dans le recueil des données. Nous avons pleine conscience du biais d'attrition concernant les cas non hospitalisés, vus en consultation pour tumeurs bénignes indolentes (typiquement : méningiomes ou schwannomes sous simple surveillance). Le recensement de ces cas pose un problème, et il demeure difficile d'apprécier son impact sur les résultats.

Il est intéressant d'étudier la composition du cluster départemental mis en évidence au nord de Limoges : il s'étend à la fois sur les monts forestiers d'Ambazac et sur des territoires agricoles exploités, donc *a priori* des territoires peu peuplés comparativement à l'agglomération de Limoges toute proche. Sur le versant sud du cluster, on observe une sur incidence en méningiomes et en glioblastomes, alors que son versant nord présente seulement une sur incidence en méningiomes. Il n'est pas possible à ce stade d'expliquer cette disparité.

Une question paraît légitime : quels facteurs étiologiques sont rencontrés spécifiquement dans ce périmètre ? Il existe en réalité beaucoup trop de facteurs confondants pour être unanime sur d'éventuels facteurs d'exposition. Citons par exemple les lignes à haute tension (émettrices d'ondes basses fréquences type GSM), les exploitations céréalières et l'utilisation de pesticides qu'elles nécessitent, l'industrie... Une piste privilégiée est constituée par les anciennes mines d'uranium, dont les principaux sites d'extraction se situent sur le canton d'Ambazac (épicerie du cluster). L'exploration de cette piste, ainsi que de l'impact potentiel des GSM, sera menée lors d'une future analyse, à l'aide d'un modèle d'exposition environnementale complexe.

Enfin, nous n'avons pas pu mettre en évidence de cluster concernant d'une part les méningiomes, d'autre part les glioblastomes. Tout au plus, nous trouvons des zones de sur incidence, peu étendues. Il est possible que le petit effectif de ces 2 ensembles soit une limite statistique à la mise en évidence de clusters.

III.2. Validité externe :

III.2.1. Données globales :

La série que nous présentons comporte 397 cas, dont 70% disposent d'une histologie. Dans la littérature, 60 à 80% des tumeurs disposent d'un diagnostic histologique (via biopsie chirurgicale ou exérèse) (11).

Les femmes paraissent les plus concernées par les tumeurs cérébrales primitives en Haute-Vienne (sex ratio H/F 0,83/1), chiffre superposable aux données antérieures françaises (6)(21), et en Californie au début des années 2000 (4), en Australie (22), ainsi qu'en Corée : Lee (23) et Dho (24) parlent respectivement en 2010 et 2017 de sex ratios H/F à 0,70/1 et 0,59/1. Ce n'est pas le cas dans toutes les ethnies : les américains rapportent un sex ratio H/F d'1,3/1 (25) et il est très récemment confirmé par Barnholtz-Sloan que les hommes sont globalement plus concernés que les femmes (26). L'Espagne avance également un sex ratio H/F à 1,31/1 en Navarre (27). Chi (80) en 1989 rapportait un sex ratio H/F de 1,03/1 en Corée.

On peut s'interroger sur la signification de notre sex ratio. L'espérance de vie est supérieure chez la femme en France, et la population en Haute-Vienne est vieillissante : elle présente de fait une prédominance féminine dans les hautes tranches d'âges, sur lesquelles les incidences des méningiomes et des gliomes sont les plus fortes. Les tumeurs intra axiales semblent plus représentées chez l'homme, tandis que les tumeurs extra axiales sont plus souvent mises en évidence chez la femme (80). Nous retrouvons cette donnée, avec notamment une large prépondérance de femmes dans la catégorie « méningiomes ».

La distribution est dominée par la fréquence des tumeurs neuro épithéliales (45,1%) comme cela était déjà le cas pour Baldi (10) en Gironde, et pour Darlix (6). Nous discuterons plus loin cette donnée.

Nous mettons en évidence en Haute-Vienne un âge médian au diagnostic de 65 ans. Bauchet (8) situait l'âge médian au diagnostic en France à 56 ans, Elia-Pasquet à 57 ans en Gironde (21). Selon Davis (2), l'âge médian au diagnostic d'une tumeur cérébrale primitive, dans les pays anglo-saxons, se situe à 59 ans. L'âge médian au diagnostic en Haute-Vienne est cohérent avec le chiffre retrouvé à l'échelle européenne (28). En revanche, l'âge moyen européen de 52,9 ans, est très inférieur à celui des patients de Haute-Vienne (62,9 ans, reflet d'une moyenne d'âge de population plus élevée au sein de notre département).

Afin de se situer à plus grande échelle, pour l'Europe, Crocetti (28) met en balance un âge médian au diagnostic de 53 ans, contre 56 ans aux États-Unis.

L'incidence brute des tumeurs cérébrales primitives se situe en Haute-Vienne à 17,69/100 000/an, chiffre superposable à celui de la Gironde sur 2000-2007 (10).

Si l'incidence brute globale avancée par Pouchieu et al. en 2018 (14), établie via le Registre de la Gironde, est plus élevée ($CR_{Total} = 19/100\ 000/an$), nous avançons une incidence brute supérieure pour les méningiomes (7,64/100 000/an en Haute-Vienne, comparé à 7,3/100 000/an en Gironde). Une autre étude plus ancienne en Gironde, sur 1999-2001 (21), rapportait un $CR = 14,3/100\ 000/an$, avec un pic d'incidence sur la tranche d'âge 70-79 ans (la population de Gironde est plus jeune que celle de Haute-Vienne). Rappelons toutefois que la taille de

l'échantillon en Haute-Vienne est bien inférieure à celui de la Gironde, et qu'il est par conséquent moins représentatif.

A l'échelle nationale, l'incidence totale brute varie selon les études. Darlix (6) avance un taux brut national CR = 15,5/100 000/an. La différence avec notre chiffre d'incidence globale s'explique par ce fait que le recueil national ne comporte que les cas diagnostiqués sur histologie. Bauchet (8) rapporte un taux brut CR = 15,8/100 000/an sur 10 000 cas : la série comprenait 55% de tumeurs neuro épithéliales (50% de gliomes), et 29% méningiomes.

Le *Tableau 5* reprend les incidences brutes des différentes études françaises sur le sujet.

Tableau 5 : Comparaison des incidences brutes par histologie (Études françaises)

| | MEYNARD 2020 | POUCHIEU 2018 | DARLIX 2017 | POUCHIEU 2016 | ELIA PASQUET 2012 | ZOUAOU 2012 (2004-09) | BALDI 2011 | LOISEAU 2010 |
|--|-----------------|------------------|-------------|------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------|-----------------|
| RÉF. BIBLIO. | - | (14) | (6) | (5) | (21) | (17) | (10) | (7) |
| TERRITOIRE D'ÉTUDE | Hte Vienne | Gironde | France | Gironde | Gironde | France | Gironde | |
| PERIODE D'ÉTUDE | 2009-2014 | 2000-2012 | 2006-2011 | 2000-2012 | Mai 1999- avril 2001 | 2004-09 | 2000-07 | |
| NOMBRE DE CAS | 397 | 3,515 | 57,816 | 3,515 | 304 | 43,929 | 1,907 | |
| HISTOLOGIES | 70% | 77% | 100% | 75,6 | 83,9% | 100% | | |
| POPULATION TERRITOIRE | 375 013 | 1 483 712 | 65 000 000 | 1 800 000 | 1 058 911 ^A | 65 000 000 | 1 407 500 | |
| INCIDENCE TOTALE | 17,69 | 19 | 15,5 | 19,44 | 14,3 | 15 | 17,6 | 17,85 |
| TUMEURS NEURO ÉPITHELIALES | | 8,3 | 6,77 | 9,77 | | | 7,90 | 7,83 |
| GLIOMES | 7,61 | | 6,08 | 7,15 | 7,0 | | 7,01 | 7,05 |
| GLIOBLASTOMES | 5,82 | | 3,44 | 5,23 | 5,3 | | 4,96 | 4,96 |
| GLIOMES DE GRADE II | 1,33 | | 1,19 | 1,29 | | | 0,68 | |
| GLIOMES DE GRADE III | 0,44 | | 0,91 | 0,38 | | | 0,45 | |
| GLIOMES DU TRONC CÉRÉBRAL | 0,18 | | | | | | | |
| EPENDYMOMES | 0,09 | | 0,24 | 0,31 | | | 0,29 | 0,34 |
| SUBÉPENDYMOMES | 0,04 | | 0,04 | | | | | |
| PAPILLOMES DES PLEXUS CHOROÏDES | 0,04 | | 0,04 | 0,06 | | | 0,04 | |
| TUMEURS MÉNINGEES | | 7,3 | 5,05 | 7,25 | | | 5,95 | 5,51 |
| MÉNINGIOMES | 7,62 | | 4,31 | 6,81 | 4,4 | | 5,63 | 5,10 |
| HÉMANGIOBLASTOMES | 0,13 | | 0,20 | | | | 0,25 | |
| LYMPHOMES | 0,40 | 0,64 | 0,55 | 0,64 | 0,8 | | 0,58 | 0,56 |
| SCHWANNOMES | 0,93 | 2,3 | 1,29 | 2,34 | 2,0 | | 2,16 | 2,24 |
| TUMEURS NEURONOGLIALES | | | 0,33 | 0,32 | | | 0,28 | 0,19 |
| DNET | 0,09 | | 0,08 | | | | | |
| GANGLIOGLIOMES | 0,09 | | 0,14 | | | | | |
| GANGLIOCYTOMES | 0,04 | | 0,02 | | | | | |
| LIPONEUROCYTOMES | 0,04 | | 0 | | | | | |
| TUMEURS EMBRYONNAIRES | 0,18 | | 0,25 | 0,20 | | | 0,22 | |
| MÉDULLOBLASTOMES | 0,18 | | 0,15 | 0,20 | | | 0,22 | 0,20 |
| TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES | 0,09 | | 0,52 | 0,22 | | | | |
| HÉMANGIOPÉRICYTOMES | 0,09 | | 0,03 | | | | | |
| TUMEURS DE LA SELLE TURCQUE | 0,04 | | 0,18 | 0,22 | | | 0,20 | 0,26 |
| CRANIOPHARYNGIOMES | 0,04 | | 0,16 | | | | 0,20 | |
| AUTRES | | | | | | | | |
| CHORDOMES | 0,04 | | 0,04 | | | | 0,05 | |

Taux d'incidence donnés en nombre de tumeurs/100 000/an.

^AÉtude portant sur la population de Gironde de plus de 16 ans

L'exemple espagnol d'Etxeberria (27) est intéressant : le recueil des tumeurs cérébrales primitives mené entre 1973 et 2008 en Navarre (région rurale de 644 477 habitants, dont la ville principale, Pampelune, rassemble 30% de la population), présentait la plus grande incidence à l'échelon espagnol. Les 1755 tumeurs recensées permettaient d'obtenir un $WSR_{Total} = 6,46/100\ 000$ /an, assez inférieur à notre chiffre de $10,04/100\ 000$ /an. Le pic d'incidence survenait entre 80 et 84ans, c'est à dire à la même tranche d'âge que le second pic d'incidence rencontré en Haute-Vienne.

Le pic d'incidence des tumeurs cérébrales primitives en Europe survient après 65 ans (avec un taux d'incidence élevé après cette limite d'âge ($ESR_{Total} = 18,5/100\ 000$ /an) (28). Toutefois, cette publication de Crocetti sur un recueil européen excluait les méningiomes, les astrocytomes pilocytiques, et les gliomes nerfs optiques. Il y a donc fort à parier que ce taux d'incidence est sous-estimé.

Le *Tableau 6* montre les incidences européennes notables sur les 20 dernières années.

Tableau 6 : Comparaison des incidences standardisées par histologie (études européennes).

| | MEYNARD 2020 | HO 2014 | CROCETTI 2012 | ARORA 2010 | GOUSIAS 2009 | WOHRER 2009 | LARJAVAARA 2007 | OGHAKI 2005 |
|--|-----------------|------------------|---------------------|---------------------|-----------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| RÉF. BIBLIO. | - | (29) | (28) | (13) ^{C,E} | (30) | (11) ^D | (31) ^E | (32) ^D |
| TERRITOIRE D'ETUDE | Hte Vienne | Pays-Bas | Europe ^B | Angleterre | Grèce | Autriche | Finlande | Suisse |
| PERIODE D'ETUDE | 2009-2014 | 1989-2010 | 1995-2002 | 1979-2003 | 2005-2007 | 2005 | 2000-2002 | |
| NOMBRE DE CAS | 397 | 21,085 | 44,947 | 134,509 | 56 | 1688 | 331 | |
| | 70% | - | 87% | - | - | - | 99% | |
| POPULATION TERRITOIRE | 375 013 | 16 830 000 | 497 455 033 | 5 000 000 | 488 435 | 8 200 000 | 5 200 000 | |
| INCIDENCE TOTALE | 12,84 | | | 9,13 | | 18,1 | | |
| TUMEURS NEURO ÉPITHÉLIALES | | | | 5,22 | | 7,26 | | |
| GLIOMES | 5,37 | 5,9 ^A | 5,4 | 4,52 | 5,73 | 6,03 | 4,67 | |
| GLIOBLASTOMES | | 3,2 | | 2,05 | 3,69 | 3,40 | 2,0 | 3,39 |
| GLIOMES DE GRADE II | | | | | 0,71 | 1,22 | 2,2 | |
| GLIOMES DE GRADE III | | | | 0,28 | 1,33 | 0,44 | 0,5 | |
| EPENDYMOMES | | 0,2 | 0,2 | 0,25 | | 0,57 | 0,2 | |
| PAPILLOMES DES PLEXUS CHOROÏDES | | | 0,1 | 0,03 | | 0,05 | 0,01 | |
| TUMEURS MÉNINGEES | | | | 1,39 | | 5,31 | | |
| MÉNINGIOMES | 5,13 | | | 1,29 | | 5,23 | | |
| HÉMANGIOBLASTOMES | | | | 0,1 | | | | |
| LYMPHOMES | | | | | | 0,57 | | |
| SCHWANNOMES | | | | 0,63 | | 1,36 | | |
| TUMEURS NEURONOGLIALES | | | | 0,09 | | 0,29 | | |
| TUMEURS EMBRYONNAIRES | | | | | | 0,25 | | |
| MÉDULLOBLASTOMES | | | 0,2 | 0,2 | | | | |
| TUMEURS DE LA SELLE TURCQUE | | | | | | 1,81 | | |
| CRANIOPHARYNGIOMES | | | | 0,1 | | | | |
| AUTRES | | | | | | | | |
| CHORDOMES | | | | 0,01 | | | | |

Taux d'incidence donnés en nombre de tumeurs/100 000/an.

^A Exclusion des gliomes de grade I.

^B 11 pays couverts par des Registres Nationaux : Autriche, Islande, EIRE, Malte, Norvège, Slovaquie, Slovénie, Suède, Irlande du Nord, Ecosse, Pays de Galles + 10 pays partiellement couverts par des registres régionaux.

^C Population 0-84 ans.

^D Taux d'incidence standardisés sur l'âge de la population américaine (USR).

^E Taux d'incidence standardisés sur l'âge de la population mondiale (WSR).

Outre Atlantique, DeAngelis (79) avance en 2001 un $CR_{Total} = 19,1/100\ 000/an$ sur la période 1950-1989 aux États-Unis (pour rappel en Haute-Vienne, $CR_{Total} = 17,69/100\ 000/an$). Selon elle, l'irradiation du crâne, même à doses faibles, augmenterait de 10 fois le risque de méningiomes et de 3 à 7 fois le risque de gliomes, avec une période de latence estimée entre 10 et 20 ans. Déjà en 2001, aucun autre facteur environnemental ne se distinguait pour expliquer la survenue des tumeurs cérébrales. Bondy (33) reprend en 2008 les données épidémiologiques du CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of United States) sur la période 2000-2004, et avance un taux $USR_{Total} = 16,5/100\ 000/an$, après standardisation sur l'âge de la population américaine. Barnholtz-Sloan (26) exploite les données CBTRUS sur la période 2010-2014 et rapporte un $USR_{Total} = 22,64/100\ 000/an$, supérieur aux données européennes. Ostrom confirmera cette tendance à la hausse en 2018, en exploitant les données CBTRUS 2011-2015, en avançant un $USR_{Total} = 23,03/100\ 000/an$.

Dans une méta analyse canadienne reprenant les études d'épidémiologie de 1966 à 1995, De Robles et al. (34) mettent en évidence une incidence globale $WSR_{Total} = 10,82/100\ 000/an$. Le WSR_{Total} calculé en Haute Vienne s'en approche avec $10,04/100\ 000/an$. En Angleterre dans les années 90, Arora (13) donnait un $WSR_{Total} = 9,73/100\ 000/an$.

Le *Tableau 7* donne des éléments de comparaison à l'échelle mondiale. Par exemple en Corée, Dho (24) rapporte sur 2013 un $WSR_{Total} = 17,09/100\ 000/an$, avec une répartition des histologies assez différente des études occidentales : les gliomes y sont sous-représentés (voir plus loin, section « gliomes »).

L'Australie rapporte enfin, sur les années 2000-2008, plus de 7000 tumeurs sur une population étudiée de 7 millions d'habitants. Les incidences notables étaient $CR_{Total\ Australie} = 11,8/100\ 000/an$, avec un $USR_{Total\ Australie} = 11,3/100\ 000/an$ (22). Ces chiffres, peu élevés en comparaison avec ceux des autres régions du monde, s'expliquent : la série australienne ne prenait en compte que des cas avec histologie.

Tableau 7 : Comparaison des incidences standardisées par histologie (Études mondiales).

| | MEYNARD 2020 | OSTROM 2018 (CBTRUS) | DHO 2017 | DOBES 2011 | NAKAMURA 2011 | LEE 2010 | BROWN 2009 | SADETZKI 2008 |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| RÉF. BIBLIO. | - | (35) ^A | (24) | (22) ^A | (36) ^C | (23) | (4) ^A | (37) ^B |
| TERRITOIRE D'ETUDE | Hte Vienne | États-Unis | Corée | Australie | Kumamoto | Corée | Californie | Israël |
| PERIODE D'ETUDE | 2009-2014 | 2011-2015 | 2013 | 2000-2008 | 1989-2008 | 2005 | 2001-2005 | 2001-2003 |
| NOMBRE DE CAS | 397 | 392,982 | 11,827 | 7,651 | 5,448 | 5,692 | 24,923 | 548 |
| HISTOLOGIES | 70% | - | 47,8% | 100% | 58,1% | 58,7% | 79% | 94,8% |
| POPULATION | 375 013 | 320.10 ^b | 50,6.10 ^b | 7.10 ^b | 1,86.10 ^b | 48,6.10 ^b | 36,5.10 ^b | - |
| TERRITOIRE | | | | | | | | |
| INCIDENCE TOTALE | 10,04 | 23,03 | 17,09 | 11,3 | 14,1 (18,2) | 10,24 | 14,3 | |
| <u>TUMEURS</u> | | 6,57 | 2,82 | | | 2,24 | | |
| <u>NEURO ÉPITHELIALES</u> | | | | | | | | |
| <u>GLIOMES</u> | 4,08 | 5,5 | 2,05 | | 2,76 (2,91) | 1,59 | 4,5 | 5,82 |
| GLIOBLASTOMES | | 3,21 | 0,87 | | | 0,59 | 2,6 | 3,26 |
| GLIOMES DE GRADE II | | 1,21 | 0,47 | | | 0,59 | | <0,7 |
| GLIOMES DE GRADE III | | 0,52 | 0,51 | | | 0,19 | 0,5 | <0,7 |
| EPENDYMOMES | | 0,43 | 0,19 | | | 0,13 | 0,57 | |
| PAPILLOMES DES PLEXUS CHOROÏDES | | 0,05 | 0,05 | | | 0,04 | | |
| <u>TUMEURS MÉNINGEES</u> | | 8,60 | 5,68 | | | 3,02 | 4,5 | |
| MÉNINGIOMES | 3,75 | 8,33 | 5,55 | | 4,97 (7,09) | 2,85 | | |
| HÉMANGIOBLASTOMES | | | 0,17 | | | 0,10 | | |
| <u>LYMPHOMES</u> | | 0,43 | 0,29 | | 0,47 (0,72) | 0,18 | 0,4 | |
| <u>SCHWANNOMES</u> | | 1,96 | 2,02 | | 1,42 (1,86) | 1,11 | 1,5 | |
| <u>TUMEURS NEURONOGLIALES</u> | | 0,3 | 0,24 | | | 0,16 | | |
| <u>TUMEURS EMBRYONNAIRES</u> | | 0,24 | 0,25 | | 0,27 (0,1) | 0,26 | | |
| MÉDULLOBLASTOMES | | | | | | | 0,2 | |
| <u>TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES</u> | | | | | | | | |
| HÉMANGIOPÉRICYTOMES | | 0,09 | | | | | | |
| <u>TUMEURS DE LA SELLE TURCQUE</u> | | | | | | | | |
| CRANIOPHARYNGIOMES | | 0,19 | 0,26 | | 0,25 (0,25) | 0,25 | | |
| <u>AUTRES</u> | | | 0,02 | | | 0,03 | | |
| CHORDOMES | | | | | | | | |

Taux d'incidence donnés en nombre de tumeurs/100 000/an.

^ATaux d'incidence standardisés sur l'âge de la population américaine (USR).

^BCas de Gliomes sur la population > 20 ans.

^CTaux d'incidence standardisés sur l'âge de la population japonaise (JSR). Les chiffres entre parenthèse sont calculés sur 2005-2008.

Les résultats avancés en Haute-Vienne paraissent donc cohérents avec la littérature, dans leur globalité. Intéressons-nous à présent aux histologies principales une à une, afin de déceler des particularité propres à notre distribution.

III.2.2. Méningiomes :

Ils représentent en Haute-Vienne 43,1% des tumeurs cérébrales primitives (**CR_{Méningiomes} = 7,62/100 000/an**), et il est à souligner que cette incidence brute est la plus élevée de la littérature récente (Tableau 5).

En Gironde, les méningiomes ont une fréquence comprise entre 27,9% et 36% selon les études de ces 20 dernières années exploitant le Registre des Cancers de la Gironde (5)(10)(24)(21). Baldi avance un taux d'incidence brute de 6,0/100 000/an sur la période 2000-2007, mais celui-ci varie de 4,4 à 6,52/100 000/an selon les publications. Le pic d'incidence est évoqué à 80 ans, là où celui observé en Haute-Vienne se situe vers 85-90 ans.

En Gironde (5), le sex ratio F/H gravite autour de de 3/1. La répartition entre les hommes et les femmes paraît moins tranchée en Haute-Vienne avec un rapport F/H = 1,82/1. De nombreuses publications (8)(10)(19)(26)(38)(39)(79) mettent en évidence une prépondérance féminine chez les patients porteurs de méningiome. On retrouve dans la littérature des sex ratios F/H tels que 1,50 à 2,21 aux Etats-Unis (25)(38)(79) ; 2,3 en Autriche (11) ; et de 1,70 à 3,5 en Corée (24)(80). Jordan (40) avait montré en 2018 que l'incidence des méningiomes chez la femme est supérieure de 56% à celle rencontrée chez l'homme. De Robles (34), dans sa méta analyse, mettait en évidence une sur-incidence tout juste significative des méningiomes chez la femme (p=0,05). Nous effectuons la même conclusion, puisque **l'incidence féminine des méningiomes est statistiquement plus élevée que l'incidence masculine en Haute-Vienne**. En Gironde au début des années 2000, le sex ratio F/H pour les méningiomes s'élevait à 5, avec une différence significative à la faveur du sexe féminin (21).

En Scandinavie (41), il a été établi que l'incidence des méningiomes augmentait plus rapidement chez les femmes que chez les hommes, entre les années 1974 et 2003.

En 2001, Les États-Unis rapportaient une fréquence de 20% pour les méningiomes (79), pour un taux brut CR = 7,8/100 000/an, comparable au nôtre (CR = 7,62/100 000/an). Depuis 20 ans, la fréquence américaine s'est élevée, jusqu'à désormais 36% (42)(38)(20)(18), mais l'incidence brute reste stable à 7,61/100 000/an (42) (données du CBTRUS sur la période 2007-2011), ou encore à 8,3/100 000/an sur la période 2010-2014 (38)(40). L'âge médian des patients est 65 ans. Le pic d'incidence se situe sur la tranche d'âge 75-84 ans (le taux d'incidence atteint alors son maximum : 37,75/100 000/an). Ces données sont superposables à celles observées en Haute-Vienne.

Les méningiomes demeurent donc une tumeur du sujet âgé. A ce titre, Jordan (40) avait montré que le risque relatif de développer un méningiome après 70 ans vaut 3,5, comparé au risque existant avant 70 ans (Le risque relatif s'élève à 10 après une irradiation cérébrale avec un délai de latence de 15 à 20 ans).

L'Asie fait quelque peu exception à ces observations. En Corée, Dho (24) parle de 37,3% de méningiomes (incidence brute 3,77/100 000/an, finalement assez faible comparée aux incidences occidentales), et Chi (80) en rapporte 20,8% sur une série de 663 tumeurs. Il existe deux pics d'incidence sur les tranches d'âge 50-54 ans et 70-74 ans. Nous avons déjà décrit que le pic principal en Haute-Vienne survenait aux grands âges (85 ans). Mais c'est au Japon

que la fréquence en méningiomes est maximale : Nakamura (36) rapporte 63,8% de méningiomes sur 20 ans de recueil dans la province de Kumamoto. Le sex ratio F/H y était estimé à 2,77. Les méningiomes connaissent leur pic d'incidence entre 70 et 79 ans chez les femmes japonaises (idem France, États-Unis). Les auteurs constataient que le nombre de méningiomes asymptomatique diagnostiqués en 2008 était 10 fois plus élevé qu'en 1989 ; et expliquaient ce phénomène par l'accès facilité à l'imagerie IRM sur cette période (ce qui est aussi le cas dans tous les pays développés).

La Haute Vienne se distingue donc au plan national par une incidence brute élevée pour les méningiomes. L'hypothèse d'une surincidence réelle paraît assez peu plausible, puisque cette différence tend à être annulée par la standardisation du taux d'incidence, ramenant le chiffre au-dessous de ceux présentés aux États-Unis, en Asie ou encore en Autriche. Il est possible en revanche que *l'exhaustivité* de notre recueil soit supérieure à celles des études françaises antérieures, en tout cas pour les méningiomes.

III.2.3. Gliomes :

Sur les 250 000 nouveaux cas de tumeurs cérébrales primitives recensées dans le monde chaque année, 77% sont des gliomes. L'incidence ajustée sur l'âge de la population américaine se situe à 6,24/100 000/an (9)(39).

Les gliomes représentent 44% des tumeurs cérébrales primitives en Haute-Vienne, avec une incidence brute $CR_{\text{Gliomes}} = 7,62/100\ 000/\text{an}$, estimée à 6,62/100 000/an et 4,08/100 000/an après standardisations sur l'âge de la population française et mondiale. Cette incidence augmente jusqu'à 85 ans, âge du pic. Ricard et al. (1) avancent un $CR_{\text{Gliomes}} = 6/100\ 000/\text{an}$ en France, (et 50% sont des glioblastomes).

A l'échelon français, le sex ratio H/F des gliomes est estimé de 1,31 à 1,5 (8)(17)(21). En Gironde, la sur-incidence masculine est statistiquement significative (Elia-Pasquet et al. (21)). Nous ne parvenons pas à mettre cette notion en évidence, même si une tendance masculine se profile dans ce groupe d'histologies.

Il n'existe qu'une seule étude sur les 20 dernières années, qui présente des âges au diagnostic plus élevés que ceux retrouvés en Haute Vienne. Piel et al. (43), dans cette étude française destinée à mettre en évidence des facteurs de risque de tumeur cérébrale primitive dans le cadre de l'exposition agricole, recueille les tumeurs incidentes chez des fermiers. La distribution des principales histologies est comparable à celle observée à l'échelle nationale (5)(6)(10), mais l'âge moyen au diagnostic des gliomes se situe à 69 ans, et celui pour les méningiomes s'élève à 75 ans (63,4 ans et 66,8 ans respectivement en Haute-Vienne). Il est toutefois utile de mettre ces chiffres en exergue ici, car le profil rural de la Haute-Vienne peut expliquer les âges élevés au diagnostic que nous rencontrons. L'étude de Piel concluait à un risque relatif de survenue d'une tumeur cérébrale primitive estimé à près de 2 en cas d'utilisation de pesticides.

Chez nos voisins européens, en Grèce notamment (30), l'incidence maximale des gliomes est située entre 60 et 79 ans (âge moyen au diagnostic des gliomes : 60,4 ans, ce qui est comparable aux 63,4 ans de la Haute Vienne). Pour les glioblastomes, l'âge moyen en Grèce de 64,8 ans s'approche également de notre chiffre (68 ans). En Hollande, Ho et al. (29)

rappellent un âge médian au diagnostic des gliomes de 59 ans. L'incidence hollandaise est avancée à $ESR_{\text{Gliomes}} = 5,9/100\ 000$ /an en 2010. Nous obtenons en Haute-Vienne un $ESR_{\text{Gliomes}} = 5,37/100\ 000$ /an, en cohérence avec cette donnée. A noter cependant que le recueil hollandais excluait les gliomes de grade I, le chiffre d'incidence doit donc se situer au-dessus du chiffre publié. Une étude Finlandaise (31) rapporte une grande différence d'âge moyen au diagnostic avec le nôtre : 49,2 ans contre 63,4 ans en Haute-Vienne. Les auteurs rapportent cependant un taux d'incidence $WSR_{\text{Gliomes}} = 4,67/100\ 000$ /an semblable au nôtre ($WSR_{\text{Gliomes}} = 4,08/100\ 000$ /an).

En Israël (37), L'incidence standardisée des gliomes est $WRS_{\text{Gliomes}} = 5,82/100\ 000$ /an chez les adultes de plus de 20 ans. **Dans cette étude, il existe une association statistiquement significative entre le grade OMS et l'âge au diagnostic.** Le sex ratio H/F pour les gliomes est calculé à 1,28. Il existe une différence d'incidence statistiquement significative entre hommes et femmes. Le pic d'incidence se situe entre 70 et 79 ans. Toutes ces données sont cohérentes avec les chiffres déjà discutés.

Les études américaines sur ce groupe d'histologies sont nombreuses (9)(35)(44)(45)(46)(47)(42)(26)(40)(48)(4)(20)(49)(39)(81)(82). Les gliomes représentent aux États-Unis 24 à 31% des tumeurs cérébrales primitives (rappel : 44% en Haute-Vienne). La faible prédominance d'hommes dans ce groupe de tumeurs est aussi retrouvée dans les études (38)(81)(82).

D'après Huttner (47), le pic américain d'incidence de glioblastomes se situe entre 40 et 70 ans, c'est à dire qu'il précède de 20 ans le pic européen, sans qu'aucune explication n'émerge.

Oström et al., dans leurs nombreuses publications exploitant les données du CBTRUS, rapportent une incidence brute en glioblastomes variant de 4,67 à 5,73/100 000/an. Une fois ajustés sur l'âge de la population mondiale, ces taux s'étalent de 0,35 à 5,5/100 000/an. Le chiffre d'incidence retrouvé en Haute-Vienne est compris dans cet intervalle $WSR_{\text{Gliomes}} = 4,08/100\ 000$ /an. Au regard de ces grandes études de référence, nous appuyons ainsi la fiabilité de nos données.

L'Asie occupe là encore une place à part. Le Japon (36) totalise à peine 20% de Gliomes. Le sex ratio H/F y est l'un des plus faibles au monde (1,18) mais conforte celui retrouvé en Haute-Vienne (1,08). Les gliomes atteignent leur incidence maximale après 70 ans dans les deux sexes. Kuratsu (50), en 2001, avait déjà énoncé qu'au Japon, les gliomes étaient 2 fois moins fréquents qu'aux États-Unis. De même, les gliomes représentent, selon les études, 12,7%, 17,7% ou 28,4% des tumeurs en Corée (24)(23)(80), et les glioblastomes y semblent clairement sous représentés (5,5 à 15,3% du total des tumeurs). Il semble donc clair que la population asiatique soit moins sujette aux gliomes que nos populations occidentales.

Oström (44)(71) tente de synthétiser les différences observées à l'échelle mondiale en ce qui concerne l'incidence des gliomes : les WSR_{Gliomes} sont les plus élevés en Europe (5,5/100 000/an), en Amérique du Nord (5,3/100 000/an), en Australie-Nouvelle Zélande (5,3/100 000/an), en Asie Occidentale (5,2/100 000/an) ainsi qu'en Afrique du Nord (5/100 000/an). Ils sont plus bas en Asie du Sud (1,8/100 000/an), en Afrique Sub-saharienne (0,8/100 000/an) et en Océanie (0,5/100 000/an). Pour autant, il est impossible de déterminer s'il s'agit là de

réelles différences d'incidence, de différences dans le recueil et/ou dans la surveillance de ces tumeurs, ou de différences dans la collecte des données. Il est possible que l'explication tienne dans une combinaison de ces 3 facteurs.

Les glioblastomes représentent 73% des gliomes, et 33% des tumeurs cérébrales rencontrées en Haute-Vienne, le taux d'incidence brute est $CR_{\text{Glioblastomes}} = 5,82/100\ 000/\text{an}$. De manière comparable en Gironde, Elia-Pasquet (21) rapportait 34,3% de glioblastomes ($CR_{\text{Glioblastomes}} = 5,3/100\ 000/\text{an}$), alors que plus tard Baldi (12) publie un $CR_{\text{Glioblastomes}} = 4,96/100\ 000/\text{an}$, avec un Sex ratio entre 1,5 et 1,8/1 dans sa revue de la littérature française. Le pic d'incidence se situe sur la tranche 70-79 ans.

Nous avançons un âge moyen au diagnostic des glioblastomes qui se situe à 63,4 ans, alors que Zouaoui et al. le plaçaient à 53,4 ans (17). Le Ratio H/F pour les glioblastomes selon Ricard (1) valait 1,5/1, avec un pic d'incidence autour de 60 ans (le plateau d'incidence débute effectivement à cet âge dans notre série).

En Haute-Vienne, la distribution hommes-femmes est quasiment équilibrée avec un ratio H/F = 1,05/1). Cependant, d'après la plupart des études, les hommes sont plus affectés, comme par exemple en Grèce (Sex ratio H/F 1,25) (30), en Corée (Sex ratio H/F 2,25) (80) ou encore aux États-Unis (47)(48).

Aux États-Unis enfin, (42)(20)(49), les glioblastomes semblent sous représentés par rapport aux chiffres européens ; il représentent 15% de l'effectif total, avec une incidence brute de 6,61/100 000/an. L'âge médian des patients est de 64 ans.

Les gliomes de grade II possèdent en Angleterre (2) un pic d'incidence à 30-40 ans, alors que ce pic pour les glioblastomes se situe vers 60-70 ans. Selon Ricard (1), les gliomes anaplasiques représentent 25% des gliomes en France, leur pic d'incidence se situant autour de 45 ans. Là-encore, la Haute-Vienne se distingue par des âges moyens au diagnostic supérieurs d'environ 10 ans pour ces histologies.

Les gliomes de grade II et de grade III constituent 22,6% de tous les gliomes aux États-Unis (48), fréquence superposable à celle observée en Haute-Vienne (22,9%). A ces deux échelles les hommes sont plus touchés que les femmes, d'environ 30%.

Pour les gliomes et glioblastomes, la Haute-Vienne se situe dans les chiffres déjà publiés au plan international. L'Asie fait figure d'exception cependant, avec une sous-représentation de ce groupe d'histologies.

Intéressons-nous désormais aux autres histologies, minoritaires.

III.2.4. Lymphomes :

Dans notre série, les lymphomes représentent 2,3% des tumeurs cérébrales, avec une incidence brute de 0,4/100 000/an. Ces chiffres s'approchent de ceux de la Gironde (10) qui comptait entre 2000 et 2007, 3,3% de lymphomes, pour un $CR_{\text{Lymphomes}} = 0,6/100\ 000/\text{an}$. Elia-Pasquet (21) parlait cependant de 5,5% de lymphomes en Gironde sur 1999-2001, avec un $CR_{\text{Lymphomes}} = 0,8/100\ 000/\text{an}$. Ricard et al. (1) rapportent une incidence en France de 0,5/100 000/an, dans une revue où ils représentaient 3 à 5% des tumeurs cérébrales primitives. Bauchet, dans sa publication de 2007 (8), retrouvait 3% de lymphomes à l'échelon français.

Le Japon compte 3,6% de lymphomes sur une série couvrant une période de plus de 20 ans (36).

Shin et al. (51) recensent plus de 1000 cas de lymphomes en Corée sur 10 ans (le lymphome représente en Extrême Orient 2 à 5% des tumeurs cérébrales primitives). L'âge médian au diagnostic est 58 ans. Les auteurs déterminent les taux d'incidence suivants : $CR = 0,2/100\ 000/\text{an}$ et $WSR = 0,17/100\ 000/\text{an}$; inférieurs aux chiffres occidentaux.

Il est possible que le lymphome cérébral primitif soit sous-représenté en Haute-Vienne, ou mal répertorié. Il se peut également que notre série ne soit pas suffisamment importante et représentative, à l'image de celle de Chi (80) qui en 1989, ne rapportait que 0,6% de lymphomes pour 663 tumeurs intra crâniennes diagnostiquées dans la population coréenne.

III.2.5. Schwannomes :

En Haute-Vienne, les schwannomes représentent 5,3% de l'effectif total, pour une incidence brute de 0,93/100 000/an. Baldi (10) enregistre en Gironde une fréquence bien supérieure, à 12,3%, pour une incidence brute de 2,2/100 000/an, et Elia Pasquet (21) en comptait 13,1%, avec une incidence brute de 2/100 000/an.

Aux États-Unis (40), les schwannomes représentent 8% des tumeurs cérébrales, avec un taux $USR_{\text{Schwannomes}} = 1,82/100\ 000/\text{an}$. Le pic d'incidence était situé entre 65 et 74 ans.

Les études coréennes de Chi (80) et Dho (24) rapportent respectivement 4,3% et 12,3% ; le sex ratio H/F rapporté par Chi est 0,76/1 (celui-ci vaut 1,10/1 en Haute-Vienne). Le Japon se situe à une fréquence de 9,9% (36).

Pour tenter d'expliquer la faible incidence dans ce groupe en Haute-Vienne, rappelons que notre recueil n'a recensé que les schwannomes intra crâniens. La majorité des études mentionnant cette histologie dans leur recueil de données ne faisaient pas la distinction entre schwannomes intra crâniens et rachidiens. De plus, Cette histologie est probablement celle qui subit le plus grand taux de fuite en Haute-Vienne, puisque beaucoup de cas bénéficient d'une radio chirurgie stéréotaxique d'emblée (sans geste chirurgical diagnostique) dont nous ne disposons pas dans la région. Il est licite de penser que la sous-incidence observée soit le fruit d'un défaut d'enregistrement.

III.2.6. A propos des autres histologies minoritaires :

Les notions développées dans cette courte section ne se veulent aucunement univoques. Elles doivent être interprétées avec prudence, car elles traitent de tumeurs rarissimes.

En 2009, Partap et al. (52) s'interrogeaient sur l'évolution de l'incidence des **médulloblastomes** aux États-Unis. Ce type histologique représentait, selon la base de données du CBTRUS, 40% des tumeurs de fosse postérieure de l'enfant. De 1985 à 2002, 441 nouveaux cas étaient enregistrés, soit une incidence calculée à 0,16/100 000/an, proche du chiffre que nous retrouvons (0,18/100 000/an). L'incidence en Europe est $ESR_{\text{Médulloblastomes}} = 0,3/100\ 000/\text{an}$ (28).

Les **épendymomes** constituent la première tumeur cérébrale de l'enfant avant l'âge de 5 ans, et la 3^{ème} tumeur cérébrale de l'adolescent et de l'adulte jeune (< 20 ans) (53). Huttner (47) parlait plutôt d'un second pic d'incidence entre 35 et 45 ans après un premier chez l'enfant de moins de 14 ans. Étonnement, les 2 cas d'épendymomes que nous recensons (0,5% du total) sont âgés de 40 et 70 ans au diagnostic. Une prédominance masculine est rapportée en Corée (80) (cette tumeur représente 3,7% des cas, avec un sex ratio H/F = 1,78), là où nos deux cas sont des femmes.

Dans l'étude de Newton et al. (53), les **tumeurs glioneuronales** représentaient 1 à 6,5% des tumeurs cérébrales, donnée cohérente avec notre chiffre d'1,5% pour cette histologie. Pour le cas des gangliogliomes (0,5 à 6,25% des tumeurs cérébrales primitives), dont l'âge médian se situe à 20 ans, nos chiffres sont également cohérents avec la borne basse puisque nos deux cas représentent 0,5% de l'effectif total (âge moyen 18 ans).

Les **DNETs** représentent 1,2% des tumeurs cérébrales primitives avant l'âge de 20 ans, mais 0,2% après l'âge de 20 ans (53). Nos deux cas se situent autour de cet âge charnière (11 et 28 ans), ce qui explique une proportion de 0,5%, à mi-chemin entre ces deux chiffres. En Corée (80), les DNETs représentent 1,1% des tumeurs cérébrales.

Récemment, Kuharic et al. (54) rapportent une fréquence de 1,5 à 2,5% **d'hémangioblastomes cérébelleux** dans une large revue de la littérature. Sur 1515 patients, l'âge moyen au diagnostic était de 42 +/- 15 ans. Notre proportion se situe en dessous de ce chiffre (3 cas recensés soit 0,8%), avec un âge moyen de 55 ans. La Gironde comptait 2,3% d'hémangioblastomes au début des années 2000 (21). La légère prédominance d'hommes (53%) avancée par Kuharic se confirme dans notre série (66%). Une donnée intéressante de cette revue est la proportion de patients touchés par la maladie de Von Hippel Lindau (43% des cas), avec une prédominance féminine des cas dans ce sous-groupe (55% de femmes porteuses de la maladie de Von Hippel Lindau). A l'inverse, cette tumeur semble bien plus représentée chez les femmes coréennes (sex ratio H/F 0,71 selon Chi (80)), où l'hémangioblastome représente 1,4% des tumeurs cérébrales primitives.

III.2.7. Études chez la personne âgée :

L'ancienne région administrative du Limousin est reconnue comme la deuxième région la plus âgée d'Europe par l'INSEE (78). Par conséquent, la Haute-Vienne, département le plus peuplé de cette région, mérite un focus bibliographique sur l'épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives chez la personne âgée.

Delattre (55) définit la personne âgée par un âge supérieur ou égal à 70 ans. Il cite à ce titre Bauchet et al. (56) qui montraient en 2010 que l'âge était un facteur péjoratif indépendant, dans le cas d'une tumeur cérébrale, ce qui poussait volontiers à l'abstention de soins agressifs après 70 ans. On reprendra ici la donnée israélienne concernant l'association statistiquement significative entre le grade OMS et l'âge au diagnostic des gliomes (37).

En 2010 toujours, Nayak (57) reprenait les chiffres américains du CBTRUS chez la personne âgée : si l'incidence globale des tumeurs cérébrales primitives s'élevait alors à 18,16/100 000/an, elle bondissait à 63,75/100 000/an chez les 75-84 ans. Cette tranche d'âge représentait d'ailleurs le pic d'incidence des gliomes (ce que nous retrouvons, *Figure 7*) et des lymphomes. L'incidence des glioblastomes chez la personne âgée était de 13,15/100 000/an sur la tranche d'âge 56-74 ans, et 14,61/100 000/an après 75 ans. De manière similaire à nos données, les méningiomes connaissent leur pic d'incidence après 85 ans aux États-Unis (35/100 000/an). En revanche, les lymphomes cérébraux atteignent leur pic de fréquence après 65 ans, ce qui n'est pas le cas dans notre série.

En 2001 au Japon, Kuratsu et al. (50) proposent une analyse ciblée sur les patients de plus de 70 ans : l'histologie majoritaire est le méningiome (51,7%), suivie par les gliomes (18,8%) ; distribution semblable à l'ensemble de la population japonaise. On retrouve bien là la distribution déjà observée en Extrême Orient, qui est plus sujette aux méningiomes que les populations occidentales. L'incidence des méningiomes après 70 ans, standardisée sur l'âge de la population japonaise, est JSR = 11,37/100 000/an, avec un sex ratio F/H à 2. Les taux de confirmation histologique gravitent entre 40 et 50%, avec un maximum de 56% pour les gliomes malins. Seules 41% des méningiomes disposent d'une histologie.

Les études ciblées sur la population gériatrique sont rares, et il faut remonter en 1981 pour avoir d'autres données : Tomita (58) rapporte, dans une petite série de 80 patients, 50% de gliomes (dont 47,5% de glioblastomes) et 17,5% de méningiomes. Il existe une prépondérance d'hommes pour les gliomes (ratio H/F 3/2 après 65 ans) et un impressionnant ratio F/H de 6 pour les méningiomes. Le pic d'incidence globale se situait entre la 5^{ème} et la 7^{ème} décade de la vie (ce qui correspond en effet à notre premier pic, *Figure 4*).

III.3. Clustering et géo-statistique à l'échelle internationale :

En 2018, dans le rapport d'Ostrom (35) utilisant les données du CBTRUS 2011-2015, on trouve des cartes d'incidence à l'échelle des États-Unis. De manière statistiquement significative, l'incidence des tumeurs malignes et des tumeurs bénignes est supérieure en zone urbaine par rapport aux zones rurales ($p = 0,0132$ et $p < 0,0001$ respectivement). Pour autant, il n'y a pas d'analyse à la recherche d'éventuels clusters. Les auteurs tentent d'expliquer ces résultats par les grandes disparités de recueil des tumeurs cérébrales en zone rurale.

Nous ne retrouvons pas cette tendance en Haute-Vienne, puisque Limoges et son agglomération présentent des taux d'incidence dans la moyenne départementale.

Historiquement, c'est en Angleterre (59), dans les années 70, que les premiers clusters sont évoqués. Les 894 cas de tumeurs cérébrales sont analysés sur la population du Wessex (1,5 million d'habitants) suggéraient plusieurs clusters, répartis sur différentes histologies. Les méningiomes étaient plus largement représentés en ville que dans les districts ruraux, de manière statistiquement significative. L'étude suggère des clusters d'épendymomes,

neurinomes et méningiomes sans pouvoir en établir la significativité statistique. L'île de Wight, district du Wessex, se veut intéressante puisqu'il existerait sur ce petit territoire un cluster d'épendymomes (pas d'analyse statistique pour le démontrer, l'île rassemblait 5 des 15 cas de la série). Pour les neurinomes, dans le district de Salisbury (où l'on constatait 9 neurinomes de l'acoustique sur 10 neurinomes), le cluster est significatif. Un cluster de méningiomes dans la district de Bournemouth était également significativement mis en évidence.

De même, en 1972, c'est dans le Kentucky qu'un cluster de tumeurs cérébrales est mis en évidence par Brooks (70).

La littérature des 20 dernières années contient plusieurs études révélant l'existence de clusters dans des pays différents à travers le monde, essentiellement européennes.

Aux Pays-Bas, Houben et al. (60) utilisent le test d'interaction de Knox, qui consiste à analyser des paires de cas considérés comme « proches » si le diagnostic est fait à une adresse proche dans le temps et l'espace (à moins de 5km sur moins d'un an). Il s'agit d'effectuer le rapport entre le nombre de paires attendus sur le nombre de paires observées. Les auteurs exploitaient les registres hollandais sur la période 1983-2001. Un cluster de gliomes chez les individus de plus de 15 ans est mis en évidence dans l'Est de la province étudiée (Brabant Nord), zone à faible densité de population. Il n'y avait pas de variation saisonnière statistiquement significative. Aucun facteur environnemental ni industriel n'est mis en évidence sur cette région, hormis une infection virale prédisposante (limite de significativité).

Houben réalise une nouvelle analyse de cluster sur les gliomes en 2006 (61) en reprenant les résultats de 2005. Il met en évidence un cluster pour les oligodendrogliomes ; mais pas pour les astrocytomes et les épendymomes. L'analyse sur le cluster « oligodendrogliomes » est affinée : il était statistiquement significatif chez les hommes de 30-54 ans. Les auteurs concluent alors que le clustering des gliomes ne peut pas être assimilé au clustering d'un sous type de gliome (le cluster de gliomes établi en 2005 était sûrement un faux positif). Ceci permet de réfuter la conclusion de l'étude de 2005 : aucune infection favorisante n'est finalement mise en évidence dans ce cluster.

En Suède (62), dans la région des Glaciers (pôle rural du sud du pays), il existerait un cluster de sur-incidence en tumeurs cérébrales, mais aucune analyse statistique solide ne vient étayer ce constat. De 1961 à 1973, le SIR dans cette région était de 2,4. L'industrie glacière est réputée polluante, rejetant des substances potentiellement carcinogènes. Les auteurs n'apportent pas de conclusion quant à un facteur d'exposition clairement établi.

Une étude chypriote (63) utilise le Clustering pour étudier l'impact du Dichlorométhane = DCM, produit issu de l'activité industrielle. Après avoir mis en évidence un cluster de cancers sur l'île de Chypre, les auteurs analysent une possible sur-incidence des tumeurs cérébrales primitives à 500m à la ronde d'une usine de chaussures utilisant le DCM. L'incidence était effectivement augmentée de manière statistiquement significative dans un rayon de 500m. Le DCM est une substance probablement carcinogène selon l'IARC, et est donc suspectée comme facteur favorisant dans cette étude. C'est ici l'utilisation des SIR via la méthode de standardisation indirecte, qui a permis d'arriver à cette conclusion. Il s'agissait de la première étude à mettre en évidence l'effet du DCM sur l'incidence des tumeurs cérébrales primitives, en utilisant la notion de clusters. En Haute-Vienne, nous avons utilisé cette même méthode pour le calcul des SIR, et prévoyons de mesurer l'impact des émissions d'anciennes mines d'uranium, dont l'essentiel des sites exploités se situe sur le cluster départemental.

Aux États-Unis, un cluster de tumeurs cérébrales primitives est mis en évidence par Aldrich et al. (64), qui utilisent un modèle de régression logistique prenant en compte le facteur confondant qu'est le champ magnétique terrestre pour expliquer la sur-incidence observée en Caroline du Nord. L'échantillon comprenait 251 adultes présentant une tumeur cérébrale primitive diagnostiquée entre 1990 et 1994 dans 4 comtés de cet État. Les adresses précises des cas étaient recueillies ainsi que leur distance des lignes à haute tension voisines. Les auteurs avaient pris soin de définir un bras contrôle de 753 cas de tumeurs d'autres organes, dont les facteurs n'interféraient pas avec ceux des tumeurs cérébrales. Ainsi, il est montré dans cette étude que l'exposition aux champs électromagnétiques de très basses fréquences (< 60Hz) créés par les lignes à haute tension (> 44V) est un facteur favorisant la survenue des tumeurs cérébrales. Les Odds Ratios pour l'inclinaison magnétique et l'intensité magnétique totale étaient statistiquement significatifs en analyse univariée. Les autres Odds Ratios n'étaient pas significatifs.

La localisation géographique par l'adresse postale, telle que nous l'utilisons en Haute-Vienne, est donc utilisée depuis la fin des années 90. Nous envisagerons une analyse comparable pour étudier l'impact des lignes à haute tension du département sur la survenue des tumeurs cérébrales, calquée également sur l'exemple de Luna et al. à propos de la sclérose latérale amyotrophique (65).

Dans une autre étude américaine de 2004 (66), aucun cluster n'est mis en évidence pour les tumeurs cérébrales de l'enfant, mais plusieurs sont identifiés chez l'adulte. Pour cela, les auteurs utilisaient une analyse « spatial scan » de Kulldorff, la même analyse que nous employons. Il s'agit d'un test de clustering global évaluant la présence de clusters de la maladie sur une carte, en déterminant une zone sur-incidente également appelée « hot-spot ». Le principe est de calculer une estimation du nombre de cas attendus sur un territoire défini. Ensuite, il s'agit d'effectuer un rapport, qui est un **risque relatif** : nombre de cas observés / nombre de cas attendus. Ainsi, il existait un risque relatif de 1,22 chez les femmes des clusters de l'Arkansas, du Mississippi, et de l'Oklahoma ; et un risque relatif de 1,15 chez les hommes des clusters du Tennessee et du Kentucky.

Plus récemment, Wöhrer (11) propose en 2009 une étude de la répartition spatiale des cas de tumeur cérébrale primitive recensées en Autriche : il n'existait pas de différences significatives d'incidence entre les régions autrichiennes. Ce résultat est expliqué, selon l'auteur, par le faible effectif de l'échantillon (n = 1688 tumeurs).

III.4. Points forts de l'étude :

III.4.1. Exhaustivité du recueil :

Nous disposons de 2 sources de données. Le Registre des Cancers du Limousin est un recueil systématique des cas incidents de tumeurs du système nerveux central chez les patients résidant en Haute Vienne et dispose d'une méthodologie rigoureuse. Une tumeur n'est incluse dans le Registre que si celle-ci est retrouvée dans au moins 2 sources d'information (liste ALD, PMSI, compte rendu d'hospitalisation, compte rendu de consultation, autre).

Pour le cas particulier des patients originaires de Haute Vienne pris en charge dans un autre centre, nous ne disposons que des cas ayant eu un contact préliminaire ou un suivi au CHU de Limoges. Il est difficile d'évaluer précisément le nombre de patients pris en charge dans un centre hospitalier français mais inconnus de notre CHU.

Nous avons repris les 397 dossiers médicaux inclus afin de vérifier l'exactitude des informations dont nous avons besoin (histologie, localisation de la tumeur, adresse de résidence, date de naissance). En outre, nous avons vérifié les grades OMS, notamment chez les cas de gliomes. Il existait 2 gliomes anaplasiques qui ont dû être reclassés en glioblastomes à la suite de cette relecture (le compte rendu d'anatomopathologie spécifiait un grade IV de l'OMS 2007 pour ces 2 patients).

III.4.2. Données présentées :

Notre série offre une épidémiologie en population, forte d'un taux de vérification histologique de 70% des tumeurs recueillies. L'étude de l'entière des tumeurs incidentes apporte des données supplémentaires par rapport aux études ne portant que sur des cas histologiquement documentés (6)(17)(22)(31).

L'épidémiologie descriptive des tumeurs cérébrales en Haute-Vienne a fait la preuve, tout au long de cette discussion, de sa validité externe tant au plan national qu'international. Cette étude s'ajoute aux nombreux articles collectés pour sa réalisation, en apportant des données sur les populations les plus âgées ; on rappelle que celle-ci demeurent très rares, et finalement assez peu représentées en Occident.

L'analyse géo-statistique, avec la présentation de clusters de population, est assez novatrice. Si quelques études antérieures ont tenté l'expérience, peu d'entre elles avaient pu mettre en évidence des zones de sur incidence statistiquement significative avec une telle précision. Cette analyse de clusters a d'ailleurs fait l'objet de publications récentes dans d'autres domaines (maladies neuro dégénératives notamment) (65)(67)(68)(69)(70).

III.5. Points faibles de l'étude :

III.5.1. Collecte des données :

L'exhaustivité de cette série peut être remise en question compte tenu d'une incidence brute globale plus faible que dans les études françaises similaires (5)(7)(10)(14). En effet, sur 397 tumeurs incluses, 8 n'étaient pas recensées dans le RGCL. Nous avons pu agrémenter ce recueil déjà riche par l'interrogation du PMSI. Ceci montre bien la difficulté de collecter avec exhaustivité les cas incidents, et pose la question d'autres cas ayant pu échapper au recensement. Néanmoins, nous ne perdons pas de vue que les tumeurs issues Registre constituent 98% de l'effectif de la présente étude.

Des questions peuvent être soulevées par la recherche effectuée auprès du PMSI dont l'intitulé était « tumeurs cérébrales bénignes non opérées entre 2008 et 2014 ». Cette recherche a mis en évidence 3 tumeurs de moelle, et 1 métastase cérébrale (par définition maligne). Du fait de cette incohérence de résultat, nous nous interrogeons sur l'exhaustivité de cette recherche ciblée sur les tumeurs bénignes, inhérente à une possible faille dans les codages.

Par ailleurs, le diagnostic des méningiomes en particulier pose problème : certains de cas restent infra cliniques, et de fait passent inaperçu. Il paraît donc illusoire d'être exhaustif dans le recueil de ces tumeurs parfois non diagnostiquées

III.5.2. Taille de l'échantillon :

Au regard des études précédemment publiées à l'internationale, notre série présente l'écueil de sa petite taille. Seules 4 études (européennes et israélienne) présentent les résultats de séries de moins de 1000 cas (21)(30)(31)(37). Elles constituent toutes néanmoins des références systématiquement citées dans la littérature sur ce thème.

Conclusion

L'épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives a connu un essor ces 20 dernières années et les publications sont riches de données d'incidence standardisée à travers le globe. Nous avons vérifié la validité d'une série de 397 tumeurs cérébrales primitives diagnostiquées chez les habitants de la Haute-Vienne sur 6 ans. L'incidence brute de 17,69/100 000/an permet d'affirmer la bonne exhaustivité de notre recueil de données, et la solidité de notre méthodologie. Une légère sur-incidence pour les méningiomes est notée, sans pour autant qu'elle soit statistiquement significative. La standardisation à des échelles européenne et mondiale permet de vérifier la cohérence de nos données avec notamment nos voisins Outre Atlantique. La recherche de clusters de population présentant une sur-incidence significative a permis d'identifier des zones sur-incidentes au sein du département, dont un cluster sur le Nord Haute-Vienne. Une analyse plus poussée devrait permettre d'affiner cette découverte, et de la relier à des facteurs environnementaux rencontrés en Limousin, notamment l'exposition à d'anciens gisements d'uranium. Il sera également question d'étudier la nocivité des rayonnements électromagnétiques de faible intensité (GSM), inhérents à l'activité humaine.

Perspectives

Cette thèse constitue le socle d'un article original d'épidémiologie descriptive qui sera prochainement soumis auprès d'une revue indexée. Grâce à la collaboration avec l'institut de Neuro-Épidémiologie du CHU de Limoges, la publication reprendra les données descriptives et l'introduction à une étude géo-épidémiologique présentée en 2^{ème} partie.

Parallèlement, un travail d'épidémiologie analytique sera effectué en partenariat avec l'institut de Neuro-Épidémiologie, reprenant les résultats de l'analyse des clusters en Haute-Vienne. Nous tenterons d'établir un lien entre les rayonnements électromagnétiques émis par les lignes hautes tensions d'une part, et les émissions d'anciennes mines d'uranium d'autre part, avec la survenue des tumeurs cérébrales au sein des clusters identifiés. L'analyse statistique sera comparable à celles de travaux antérieurs de cette équipe sur les tumeurs cérébrales primitives, mais aussi la sclérose latérale amyotrophique et la sclérose multiple (65)(67)(68)(69)(70).

L'analyse de clusters pourrait être reproduite dans les départements français disposant de données complètes en matière d'épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives, afin de croiser d'éventuels clusters dans différentes régions du territoire national, à la recherche de facteurs d'exposition.

Références bibliographiques

1. Ricard D, Idbaih A, Ducray F, Lahutte M, Hoang-Xuan K, Delattre J-Y. Primary brain tumours in adults. *The Lancet*. mai 2012;379(9830):1984-96.
2. Davis ME. Epidemiology and Overview of Gliomas. *Seminars in Oncology Nursing*. déc 2018;34(5):420-9.
3. Vigneswaran K, Neill S, Hadjipanayis CG. Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma classification. *Annals of Translational Medicine*. 2015;3(7):13.
4. Brown M, Schrot R, Bauer K, LeTendre D. Incidence of first primary central nervous system tumors in California, 2001–2005. *J Neurooncol*. sept 2009;94(2):249-61.
5. Pouchieu C, Baldi I, Gruber A, Berteaud E, Carles C, Loiseau H. Descriptive epidemiology and risk factors of primary central nervous system tumors: Current knowledge. *Revue Neurologique*. janv 2016;172(1):46-55.
6. Darlix A, Zouaoui S, Rigau V, Bessaoud F, Figarella-Branger D, Mathieu-Daudé H, et al. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *Journal of Neuro-Oncology*. févr 2017;131(3):525-46.
7. Loiseau H, Huchet A, Baldi I. Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. *Neurologie.com*. avr 2010;2(4):83-6.
8. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Figarella-Branger D, Hugues D, Palusseau L, et al. French brain tumor data bank: Methodology and first results on 10,000 cases. *J Neurooncol*. 23 juill 2007;84(2):189-99.
9. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncology*. 6 nov 2017;19(suppl_5):v1-88.
10. Baldi I, Gruber A, Alioum A, Berteaud E, Lebailly P, Huchet A, et al. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. *Neuro-Oncology*. 1 déc 2011;13(12):1370-8.
11. Wöhrer A, Waldhör T, Heinzl H, Hackl M, Feichtinger J, Gruber-Mösenbacher U, et al. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry. *Journal of Neuro-Oncology*. déc 2009;95(3):401-11.
12. Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. Épidémiologie des glioblastomes. *Neurochirurgie*. déc 2010;56(6):433-40.
13. Arora RS, Alston RD, Eden TOB, Estlin EJ, Moran A, Geraci M, et al. Are reported increases in incidence of primary CNS tumours real? An analysis of longitudinal trends in England, 1979–2003. *European Journal of Cancer*. juin 2010;46(9):1607-16.
14. Pouchieu C, Gruber A, Berteaud E, Ménégon P, Monteil P, Huchet A, et al. Increasing incidence of central nervous system (CNS) tumors (2000–2012): findings from a population based registry in Gironde (France). *BMC Cancer*. déc 2018;18(1):653.
15. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 12 juill 2007;114(2):97-109.
16. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. juin 2016;131(6):803-20.
17. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, et al. Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central: résultats

généraux sur 40 000 cas, principales applications actuelles et perspectives. *Neurochirurgie*. févr 2012;58(1):4-13.

18. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol*. sept 2010;99(3):307-14.
19. Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, et al. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie*. mars 2018;64(1):5-14.
20. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncology*. 1 nov 2012;14(suppl 5):v1-49.
21. Elia-Pasquet S, Provost D, Jaffré A, Loiseau H, Vital A, Kantor G, et al. Incidence of Central Nervous System Tumors in Gironde, France. *Neuroepidemiology*. 2004;23(3):110-7.
22. Dobes M, Shadbolt B, Khurana VG, Jain S, Smith SF, Smees R, et al. A multicenter study of primary brain tumor incidence in Australia (2000–2008). *Neuro-Oncology*. juill 2011;13(7):783-90.
23. Lee C-H, Jung K-W, Yoo H, Park S, Lee SH. Epidemiology of Primary Brain and Central Nervous System Tumors in Korea. *J Korean Neurosurg Soc*. 2010;48(2):145.
24. Dho Y-S, Jung K-W, Ha J, Seo Y, Park C-K, Won Y-J, et al. An Updated Nationwide Epidemiology of Primary Brain Tumors in Republic of Korea, 2013. *Brain Tumor Res Treat*. 2017;5(1):16.
25. Butowski NA. Epidemiology and Diagnosis of Brain Tumors: CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. avr 2015;21:301-13.
26. Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Cote D. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic Clinics*. août 2018;36(3):395-419.
27. Etxeberria J, Román ES, Burgui R, Guevara M, Moreno-Iribas C, Urbina MJ, et al. Brain and Central Nervous System Cancer Incidence in Navarre (Spain), 1973-2008 and Projections for 2014. *J Cancer*. 2015;6(2):177-83.
28. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffiotti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *European Journal of Cancer*. juill 2012;48(10):1532-42.
29. Ho VKY, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, Robe P, Baumert BG, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. *European Journal of Cancer*. sept 2014;50(13):2309-18.
30. Gousias K, Markou M, Voulgaris S, Goussia A, Voulgari P, Bai M, et al. Descriptive Epidemiology of Cerebral Gliomas in Northwest Greece and Study of Potential Predisposing Factors, 2005–2007. *Neuroepidemiology*. 2009;33(2):89-95.
31. Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T, Haapasalo H, Raitanen J, Jääskeläinen J, et al. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro-Oncology*. 1 juill 2007;9(3):319-25.
32. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol*. janv 2005;109(1):93-108.
33. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 1 oct 2008;113(S7):1953-68.
34. de Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St. Germaine-Smith C, et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology*. juin 2015;17(6):776-83.
35. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncology*. 1 oct 2018;20(suppl_4):iv1-86.
36. Kumamoto Brain Tumor Research Group, Nakamura H, Makino K, Yano S, Kuratsu J. Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in

- southern Japan—20-year study. *Int J Clin Oncol*. août 2011;16(4):314-21.
37. Sadetzki S, Zach L, Chetrit A, Nass D, Hoffmann C, Ram Z, et al. Epidemiology of Gliomas in Israel: A Nationwide Study. *Neuroepidemiology*. 2008;31(4):264-9.
 38. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV. An overview of meningiomas. *Future Oncology*. sept 2018;14(21):2161-77.
 39. Walsh KM, Ohgaki H, Wrensch MR. Epidemiology. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 2 janv 2020]. p. 3-18. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128029978000013>
 40. Jordan JT, Plotkin SR. Benign Intracranial Tumors. *Neurologic Clinics*. août 2018;36(3):501-16.
 41. Deltour I, Johansen C, Auvinen A, Feychting M, Klaeboe L, Schuz J. Time Trends in Brain Tumor Incidence Rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974-2003. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 16 déc 2009;101(24):1721-4.
 42. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic Clinics*. nov 2016;34(4):981-98.
 43. Piel C, Pouchieu C, Tual S, Migault L, Lemarchand C, Carles C, et al. Central nervous system tumors and agricultural exposures in the prospective cohort AGRICAN: CNS tumors and agricultural exposures in AGRICAN. *Int J Cancer*. 1 nov 2017;141(9):1771-82.
 44. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk SM, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Gliomas. In: Raizer J, Parsa A, éditeurs. *Current Understanding and Treatment of Gliomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 2 janv 2020]. p. 1-14. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-12048-5_1
 45. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Intracranial Gliomas. In: Chernov MF, Muragaki Y, Kesari S, McCutcheon IE, éditeurs. *Progress in Neurological Surgery* [Internet]. S. Karger AG; 2018 [cité 3 nov 2019]. p. 1-11. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/464374>
 46. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a « state of the science » review. *Neuro-Oncology*. 1 juill 2014;16(7):896-913.
 47. Huttner A. Overview of Primary Brain Tumors. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. août 2012;26(4):715-32.
 48. Bauchet L, Ostrom QT. Epidemiology and Molecular Epidemiology. *Neurosurgery Clinics of North America*. janv 2019;30(1):1-16.
 49. Rapalino O, Batchelor T, González RG. Intra-axial brain tumors. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 2 janv 2020]. p. 253-74. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444534859000143>
 50. Kuratsu J, Takeshima H, Ushio Y. Trends in the incidence of primary intracranial tumors in Kumamoto, Japan. :9.
 51. Shin S-H, Jung K-W, Ha J, Lee SH, Won Y-J, Yoo H. Population-based Incidence and Survival for Primary Central Nervous System Lymphoma in Korea, 1999-2009. *Cancer Res Treat*. 12 févr 2015;47(4):569-74.
 52. Partap S, Curran EK, Propp JM, Le GM, Sainani KL, Fisher PG. Medulloblastoma Incidence has not Changed Over Time: A CBTRUS Study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. déc 2009;31(12):970-1.
 53. Newton HB, Rudà, R, Soffiotti R. Ependymomas, neuronal and mixed neuronal–glial tumors, dysembryoplastic neuroepithelial tumors, pleomorphic xanthoastrocytomas, and pilocytic astrocytomas. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 2 janv 2020]. p. 551-67. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444535023000082>
 54. Kuharic M, Jankovic D, Splavski B, Boop FA, Arnautovic KI. Hemangioblastomas of the

Posterior Cranial Fossa in Adults: Demographics, Clinical, Morphologic, Pathologic, Surgical Features, and Outcomes. A Systematic Review. *World Neurosurgery*. févr 2018;110:e1049-62.

55. Delattre J-Y. Glioblastomes du sujet âgé. *Revue Neurologique*. oct 2011;167(10):680-2.

56. Bauchet L, Mathieu-Daude H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O, et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro-Oncology*. 1 juill 2010;12(7):725-35.

57. Nayak L, Iwamoto FM. Primary Brain Tumors in the Elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep*. juill 2010;10(4):252-8.

58. Tomita T, Raimondi J. Brain Tumors in the Elderly. :3.

59. Barker DJ, Weller RO, Garfield JS. Epidemiology of primary tumours of the brain and spinal cord: a regional survey in southern England. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mars 1976;39(3):290-6.

60. Houben MPWA, Coebergh JWW, Birch JM, Tijssen CC, van Duijn CM, McNally RJQ. Space-time clustering patterns of gliomas in the Netherlands suggest an infectious aetiology. *European Journal of Cancer*. déc 2005;41(18):2917-23.

61. Houben MPWA, Coebergh JWW, Birch JM, Tijssen CC, van Duijn CM, McNally RJQ. Space-Time Clustering of Glioma Cannot be Attributed to Specific Histological Subgroups. *Eur J Epidemiol*. mars 2006;21(3):197-201.

62. Wingren G, Axelson O. Cluster of brain cancers spuriously suggesting occupational risk among glassworkers. *Scand J Work Environ Health*. avr 1992;18(2):85-9.

63. Makris KC, Voniatis M. Brain cancer cluster investigation around a factory emitting dichloromethane. 2018;5.

64. Aldrich TE, Andrews KW, Liboff AR. Brain Cancer Risk and Electromagnetic Fields (EMFs): Assessing the Geomagnetic Component. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. juill 2001;56(4):314-9.

65. Luna J, Leleu J-P, Preux P-M, Corcia P, Couratier P, Marin B, et al. Residential exposure to ultra high frequency electromagnetic fields emitted by Global System for Mobile (GSM) antennas and amyotrophic lateral sclerosis incidence: A geo-epidemiological population-based study. *Environmental Research*. sept 2019;176:108525.

66. Fang Z, Kulldorff M, Gregorio DI. Brain cancer mortality in the United States, 1986 to 1995: A geographical analysis. *Neuro-Oncology*. 1 juill 2004;6(3):179-87.

67. Boumediene F, Vasta R, Rascunà C, Lo Fermo S, Volanti P, Marziolo R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis spatial epidemiology in the Mount Etna region, Italy. *Eur J Neurol [Internet]*. nov 2019 [cité 11 avr 2020];26(11). Disponible sur: <https://online.library.wiley.com/doi/abs/10.1111/ene.14011>

68. Boumédiène F, Druet-Cabanac M, Marin B, Preux P-M, Allée P, Couratier P. Contribution of geolocalisation to neuroepidemiological studies: Incidence of ALS and environmental factors in Limousin, France. *Journal of the Neurological Sciences*. oct 2011;309(1-2):115-22.

69. Nicoletti A, Rascunà C, Boumediene F, Vasta R, Cicero CE, Lo Fermo S, et al. Incidence of multiple sclerosis in the province of Catania. A geo-epidemiological study. *Environmental Research*. mars 2020;182:109022.

70. Masseret E, Banack S, Boumédiène F, Abadie E, Brient L, Pernet F, et al. Dietary BMAA Exposure in an Amyotrophic Lateral Sclerosis Cluster from Southern France. *Guillemin GJ, éditeur. PLoS ONE*. 13 déc 2013;8(12):e83406.

71. GLOBOCAN (2012) v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase no. 11 (Internet). (database on the Internet). International Agency for Research on Cancer 2013. Available from <http://globocan.iarc.fr>.

72. Réseau FRANCIM : <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Informations/Sources/SOURCE-Reseau-FRANCIM>

73. Registre des Tumeurs du Système Nerveux Central de la Gironde : http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/registres-cancers-aquitaine/Snc/S_Accueil.aspx
74. Registre Général des Cancers en région Limousin : <http://www.registre-cancer-limousin.fr/>
75. Fritz et al. Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, 3^{ème} édition. Organisation Mondiale de la Santé. 2008.
76. Boumédiène F. Ingénierie géomatique en Limousin : le difficile parcours des systèmes de coordination et de communication d'informations géographiques vers des diagnostics territoriaux partagés. Université de Limoges, Faculté de lettres et des sciences humaines, 2011. <https://www.theses.fr/2011LIMO2008>
77. Germonneau et al. Guide méthodologique pour la prise en charge d'agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/guide-methodologique-pour-l-evaluation-et-la-prise-en-charge-des-agregats-spatio-temporels-de-maladies-non-infectieuses.-version-mai-2005>. InVS, 2005
78. Site internet de L'institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) : <https://www.insee.fr/fr/accueil>
79. DeAngelis LM. Brain Tumors. N Engl J Med. 2001 Jan 11;344(2):114-23.
80. Chi JG, Khang SK. Central nervous system tumors among Koreans, a statistical study on 697 cases. J Korean Med Sci. 1989 Jun;4(2):77-90.
81. Rebecca Leece, Jordan Xu, Quinn T Ostrom, Yanwen Chen, Carol Kruchko, Jill S Barnholtz-Sloan. Global Incidence of Malignant Brain and Other Central Nervous System Tumors by Histology, 2003-2007. Neuro Oncol. 2017 Oct 19;19(11):1553-1564. doi: 10.1093/neuonc/nox091.
82. Marta Penas-Prado, Terri S Armstrong, Mark R Gilbert. Glioblastoma. Handb Clin Neurol. 2012;105:485-506. doi: 10.1016/B978-0-444-53502-3.00004-5.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Géo-épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives en Haute-Vienne de 2009 à 2014

L'épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives a connu un essor ces 20 dernières années et les publications sont riches de données d'incidence standardisée à travers le globe. Nous avons vérifié la validité d'une série de 397 tumeurs cérébrales primitives diagnostiquées chez les habitants de la Haute-Vienne sur 6 ans. L'incidence brute de 17,69/100 000/an permet d'affirmer la bonne exhaustivité de notre recueil de données, et la solidité de notre méthodologie. Une sur-incidence pour les méningiomes est notée, sans qu'elle soit statistiquement significative. La standardisation à des échelles européenne et mondiale permet de vérifier la cohérence de nos données avec notamment nos voisins Outre Atlantique. Il existe un cluster de sur-incidence significative sur le Nord du département. Une analyse plus poussée devrait permettre d'affiner cette découverte, et de la relier à des facteurs environnementaux rencontrés en Limousin, notamment l'exposition à d'anciens gisements d'uranium et les rayonnements électromagnétiques de faible intensité (GSM), inhérents à l'activité humaine.

Mots-clés : épidémiologie, tumeurs cérébrales primitives, cluster

Geo-epidemiology of primitive brain tumors in Haute-Vienne, France, from 2009 to 2014

Primitive brain tumors epidemiology has been massively developed during the past 20 years, and worldwide publications now present standardized incidence data. We verified the validity of a 397-case series of primitive brain tumors diagnosed in the county of Haute-Vienne population over a 6 years period. The crude incidence was 17,69/100 000 per year and confirmed our strong methodology to describe this epidemiology. We actually found an over incidence for meningiomas, without reaching statistical significance. Thanks to European and world standardization, we verified the consistency of our data with previous publications, especially American ones. A cluster of cases was found in the north of our territory. Further analysis should confirm this finding, and match with several environment factors encountered in Limousin, France, such as uranium reservoir proximity and low-intensity electromagnetic field emissions.

Keywords : epidemiology, primitive brain tumors, cluster

