



HAL
open science

Evaluation de l'impact de la prise en charge thérapeutique sur la survie et la qualité de vie des patients atteints d'un lymphome folliculaire ou d'un lymphome B diffus à grandes cellules

Mylène Dandoit

► **To cite this version:**

Mylène Dandoit. Evaluation de l'impact de la prise en charge thérapeutique sur la survie et la qualité de vie des patients atteints d'un lymphome folliculaire ou d'un lymphome B diffus à grandes cellules. Santé publique et épidémiologie. Université de Bourgogne, 2014. Français. NNT : 2014DIJOS038 . tel-01390141

HAL Id: tel-01390141

<https://theses.hal.science/tel-01390141>

Submitted on 31 Oct 2016

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

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



UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE
FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Bourgogne
Discipline : Sciences de la vie
Spécialité : Épidémiologie et santé publique

présentée et soutenue par

Mylène Dandoit

le 27 octobre 2014

Évaluation de l'impact de la prise en charge thérapeutique

sur la survie et la qualité de vie des patients atteints

d'un lymphome folliculaire ou d'un lymphome B diffus à grandes cellules

Directeur de thèse : Marc Maynadié

Co-directeur de thèse : Franck Bonnetain

Jury :

Monsieur le professeur Gilles Salles, rapporteur,

Monsieur Marc Colonna, rapporteur,

Monsieur le professeur Pierre Feugier, examinateur,

Madame le professeur Christine Binquet, examinateur,

Monsieur le professeur Marc Maynadié, directeur,

Monsieur le professeur Franck Bonnetain, co-directeur.

*A ma famille et à toutes les personnes si chères à mon cœur
que le hasard de la vie a mis sur mon chemin.*

*A mes filleuls Clarisse et Quentin, à mon neveu Arthur et à tous les enfants qui remplissent
notre vie de bonheur, de sourires et d'innocence. Que la vie vous donne la même chance qu'à
moi de pouvoir faire vos propres choix et de pouvoir les assumer, que cela puisse faire de votre
vie une vie heureuse.*

*"Ce qui compte ne peut pas toujours être compté,
et ce qui peut être compté ne compte pas forcément."*

Albert Einstein

REMERCIEMENTS

Cette thèse de doctorat a été réalisée avec le soutien financier du CHU de Dijon et du Conseil Régional de Bourgogne. Merci pour leur soutien.

Par ces quelques lignes, je souhaiterais remercier sincèrement toutes les personnes sans lesquelles cette thèse n'aurait pu voir le jour.

Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma reconnaissance au professeur Marc Maynadié tant pour sa disponibilité et sa gentillesse que pour toute l'attention qu'il a porté à mon travail durant ses 4 années. Pour toutes ses raisons et bien d'autres encore, je vous remercie sincèrement.

Je remercie sincèrement le professeur Franck Bonnetain d'avoir accepté le rôle de co-directeur de thèse et de m'avoir guidé tout au long de cette thèse.

Je tiens à exprimer toute mon estime et ma reconnaissance au professeur Gilles Salles et monsieur Marc Colonna qui me font l'honneur d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse. Vos conseils et vos remarques m'ont été précieux pour finaliser ce manuscrit.

Je tiens à remercier sincèrement le professeur Christine Binquet et le professeur Pierre Feugier d'avoir accepté de juger ce travail .

Je tiens à remercier le professeur Simone Mathoulin-Pelissier et madame Anne-Marie Bouvier d'avoir accepté de participer à mon comité de suivi de thèse. Leurs conseils avisés m'ont été précieux tout au long de ce travail.

Je tiens à remercier l'équipe du registre des tumeurs du Doubs pour leur collaboration. Je remercie sincèrement le personnel du service d'hématologie clinique du CHU de Dijon, et tout particulièrement le docteur Olivier Casasnovas pour sa collaboration, ainsi que Monique Grandjean et Emmanuelle Monget pour leur aide et leur disponibilité.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler au registre, et tout particulièrement Stéphanie, Aurélie et Sophie. Cela a été pour moi une belle expérience de partage et

de travail en équipe. Merci aussi à tous les étudiants de passage avec qui il est toujours enrichissant d'échanger sur notre travail. Merci à Coralie et Priscilla pour votre aide.

Morgane, ma chère Mo, je ne sais comment exprimer toute ma reconnaissance et mon amitié envers toi, notre cohabitation ces 4 années passées a été un vrai plaisir et toutes nos aventures resteront inoubliables. Reste "conquérant !" et ne change rien, tu es exceptionnelle.

Merci à Isabelle Le Ray et Amélie Anota pour tous ces échanges constructifs qui m'ont permis d'améliorer ce travail.

Je remercie Philip Bastable, pour sa disponibilité et pour le temps qu'il a accordé aux corrections de nos documents et articles rédigés en anglais.

Je remercie sincèrement tous les patients ayant répondu aux questionnaires et sans qui ce travail n'aurait pu se faire.

Je remercie ma famille pour leur amour et leur soutien depuis toujours. Merci à ma merveilleuse maman de m'avoir laissé la liberté de faire mes propres choix et de m'avoir toujours soutenue. Merci à Pascal pour ton soutien. Merci à ma sœur préférée et mon petit beau-frère, vous n'avez plus de soucis à vous faire pour moi, je suis grande maintenant. Je remercie infiniment mes grand-parents pour les valeurs qu'ils m'ont inculquées, pour tout leur amour et leur bienveillance, avec une pensée particulière pour mon grand-père qui vient de nous quitter. Merci à Mémé pour sa gentillesse.

Je remercie tata et tonton ainsi que Flo et Jeff pour leur soutien lorsque j'en ai eu besoin, merci d'avoir été là et de l'être encore aujourd'hui.

Je remercie également ma belle-famille, mes beaux-parents, Héloïse et Pierre-Marie ainsi que Jean-Claude et Dédé pour leur compréhension, pour leur gentillesse et leur générosité.

A tous les Pom'potes, merci pour votre amitié durant toutes ces belles années, pour tout ces merveilleux moments passés en votre compagnie. Je souhaiterais remercier plus particulièrement Lulu et Rosalie pour avoir généreusement légué une brouette de "e" et de "s" à ce manuscrit. Ma petite Lulu, merci de ton aide pour Access, pour la relecture de cette thèse et par dessus tout pour ton soutien quotidien ; ton amitié simple et sincère est si chère à mes yeux. Rosalie, merci pour la relecture, pour ton soutien et ton écoute et pour tes petits plats toujours délicieux.

Merci à Audrey et Benoit pour votre amitié et votre gentillesse. Merci également aux amis Belleydousants pour votre générosité et votre joie de vivre en toute simplicité.

Enfin, je terminerais en remerciant Germain. Je te suis infiniment reconnaissante pour ta patience, ton respect et ton soutien. Ton amour rempli mon petit cœur d'un bonheur immense.

ARTICLES ET COMMUNICATIONS

Articles de thèse

Articles acceptés

M Dandoit, M Mounier, J Guy, T Petrella, S Girard, RO Casasnovas, L Martin, F Bonnetain, M Maynadié. The heterogeneity of changes in incidence and survival among lymphoid malignancies in a thirty years French population-based registry. (accepté le 12/08/2014 à Leukemia and Lymphoma)

Articles à soumettre

M Dandoit, I Le Ray, M Mounier, J Guy, T Petrella, S Girard, RO Casasnovas, L Martin, F Bonnetain, M Maynadié. Estimating treatment effect from a population-based study using propensity score approach : improvement on survival after follicular or diffuse large B-cell lymphoma with the rituximab. (en relecture chez les co-auteurs pour soumission à European Journal of Epidemiology en septembre 2014)

Articles en cours d'écriture

M Dandoit, A Aota, M Mounier, RO Casasnovas, F Bonnetain, M Maynadié. Quality of life of patients with follicular or diffuse large B-cell lymphoma.

Communications orales

Congrès

M Dandoit, I Le Ray, M Mounier, F Bonnetain, M Maynadié. Estimating treatment effect from a population-based study using propensity score approach : improvement on survival after

follicular or diffuse large B-cell lymphoma with the rituximab. Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine (GRELL), Genève, Suisse, mai 2014.

M Dandoit, M Mounier, J Guy, T Petrella, S Girard, RO Casanovas, L Martin, F Bonnetain, M Maynadié. Long term net survival of lymphoid malignancies in the Côte d'Or department, Burgundy, France. Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine (GRELL), Siracuse, Italie, 2013.

Séminaires et réunions d'équipe

M Dandoit. Score de propension et application aux données du registre des hémopathies malignes de Côte d'Or. Séminaires méthodologie, faculté de médecine et CHU de Dijon, février 2014.

M Dandoit. 30 ans de données sur les hémopathies lymphoïdes. Réunion scientifique du Centre d'Épidémiologie et de Santé Publique de Bourgogne, EA 4184, 2012.

M Dandoit. Initiation au logiciel R. Journée de formation (cours et TP) pour le Centre d'Épidémiologie et de Santé Publique de Bourgogne, EA 4184, faculté de médecine de Dijon, 2011-2012.

M Dandoit. Statistiques avec R. Journée de formation (cours et TP) pour le Centre d'Épidémiologie et de Santé Publique de Bourgogne, EA 4184, faculté de médecine de Dijon, 2011-2012.

Communications affichées

Posters

M Dandoit, S Girard, M Mounier, G Couillault, F Bailly, T Petrella, D Caillot, M Maynadié. Incidence and survival of hematological malignancies in teenagers and young adults in a specialized population-based registry in France : data after thirty years of registration. Teenage Cancer Trust 8th International Conference on Teenage and Young Adult Cancer Medicine, London, UK, juillet 2014.

M Dandoit, S Girard, M Mounier, G Couillault, F Bailly, T Petrella, D Caillot, M Maynadié. Incidence and survival of hematological malignancies in teenagers and young adults in a specialized population-based registry in France : data after thirty years of registration. Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine (GRELL), Genève, Suisse, 2014.

M Dandoit, M Mounier, J Guy, T Petrella, S Girard, RO Casasnovas, L Martin, F Bonnetain, M Maynadié. Evolution en 30 ans de l'incidence des hémopathies lymphoïdes en Côte d'Or. Société Française d'Hématologie, Paris, 2013.

M Dandoit, M Mounier, J Guy, T Petrella, S Girard, RO Casasnovas, L Martin, F Bonnetain, M Maynadié. Survie nette des hémopathies lymphoïdes en Côte d'Or depuis 30 ans. Société Française d'Hématologie, Paris, 2013.

M Dandoit, M Mounier, A Herry, J Guy, T Petrella, RO Casasnovas, L Martin, F Bonnetain, M Maynadié. Evolution en 30 ans de l'incidence et de la survie nette des hémopathies lymphoïdes en Côte d'Or. Forum des Jeunes Chercheurs, Dijon, 2013.

M Maynadié, M Dandoit, B Vergiers, P Gaulard, G Delsol. Les bases de données des réseaux de tumeurs rares en France sont une nouvelle source de données pour les registres de cancers : exemple du réseau Lymphopath des hémopathies lymphoïdes. Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine (GRELL), Caen, France, 2011.

Plaquette informative

M Dandoit, A Wilhelm, M Maynadié. Lymphomes et leucémies lymphoïdes, 30 ans d'enregistrement en Côte d'Or, 2013.

Articles en collaboration

Articles acceptés

M Mounier, N Bossard, A Belot, L Remontet, J Iwaz, M Dandoit, S Girard, A Herry, A-S Woronoff, R-O Casasnovas, M Maynadié, R Giorgi for FRANCIM Network and MESURE Working Survival Group. Trends in excess mortality in follicular lymphoma at a population level. Euro-

pean Journal of Haematology, 2014.

Articles soumis

C Rossi, J Jégu, M Mounier, M Dandoit, M Colonna, L Daubisse-Marliac, B Trétarre, O Ganry, A-V Guizard, S Bara, V Bouvier, A-S Woronoff, R-O Casasnovas, M Velten, X Troussard, M Maynadié. Second primary cancer risk after non Hodgkin lymphomas : not influenced by the histologic subtype of NHL. (Soumis à Leukemia and lymphoma le 23/09/2014).

En France, les hémopathies lymphoïdes, se situant au sixième rang des cancers les plus fréquents, sont un problème majeur de santé publique. Ce travail a pour objectif d'étudier l'impact de la prise en charge thérapeutique sur la survie et sur la qualité de vie (QdV) des patients atteints de ce type d'hémopathies. Le premier objectif de ce travail est un état des lieux de l'épidémiologie des hémopathies lymphoïdes avec l'étude de l'évolution de l'incidence et de la survie nette en Côte d'Or entre 1980 et 2009. L'incidence, en nette augmentation depuis 1980, semble se stabiliser depuis les années 2000 pour certaines entités, notamment pour les lymphomes folliculaires (LF) et les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC). Nous observons globalement une amélioration de la survie nette avec, toutefois, un pronostic à court et à long terme qui reste défavorable pour certaines entités. Les LF et les LBDGC sont les premiers lymphomes à bénéficier de l'introduction des anticorps monoclonaux dans leur prise en charge thérapeutique. Notre deuxième étude a pour objectif de mesurer l'impact du rituximab sur la survie globale des patients atteints d'un LF ou d'un LBDGC en Côte d'Or en utilisant une méthodologie basée sur le score de propension. Nos résultats confirment le bénéfice significatif du rituximab sur la survie globale en population générale, sans critère de sélection. En vue de ces résultats, nous avons étudié la QdV de ces patients pendant et à la suite de la prise en charge thérapeutique. La QdV évolue différemment au cours du suivi en fonction du type de lymphome.

Mots clés : hémopathie lymphoïde, lymphome folliculaire, lymphome B diffus à grandes cellules, rituximab, incidence, survie globale, survie nette, score de propension, qualité de vie relative à la santé.

ABSTRACT

In France, hematologic malignancies, which are the sixth most common cancers, are a major public health problem. This work aimed to study the impact of the therapeutic management on survival and health-related quality of life (HRQoL) in patients with these hematologic malignancies. The first objective of this work is to present an overview of the epidemiology of lymphoid malignancies with a study of changes in the incidence and net survival in the Côte d'Or department between 1980 and 2009. The incidence, which has increased since 1980, seems to have stabilized since the 2000s for some entities, including follicular lymphoma (FL) and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Overall, we observed an improvement in net survival, with, however, a less favorable prognosis in the short and long-term for some entities. FL and DLBCL were the first lymphomas to benefit from the introduction of monoclonal antibodies in their therapeutic management. Our second study aimed to assess the impact of rituximab on overall survival in patients with FL or DLBCL in the Côte d'Or department using a methodology based on the propensity score. Our results confirmed the significant benefit of rituximab on overall survival in an unselected population of patients. In view of these results, we studied the HRQoL of these patients during and after treatment. HRQoL evolved differently during follow-up depending on the type of lymphoma.

Keywords : hematologic malignancies, follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, incidence, overall survival, net survival, propensity score, health-related quality of life.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	2
Résumé	8
Abstract	9
Table des matières	13
Liste des tableaux	16
Liste des figures	19
Liste des abréviations	20
Introduction	23
I État des connaissances	25
I.1 Les hémopathies lymphoïdes	26
I.1.1 Épidémiologie	26
I.1.2 Prise en charge.	29
I.1.3 Qualité de vie.	31
II Objectifs, matériel et méthodes	33
II.2 Objectifs	34

II. 3 Matériel et population d'études	35
II. 3.1 Les registres de cancers en France	35
II. 3.1.1 Définition et objectifs	35
II. 3.1.2 Répartition	35
II. 3.2 Le registre des hémopathies malignes de Côte d'Or	36
II. 3.2.1 Historique et organisation	36
II. 3.2.2 Méthode et données recueillies	38
II. 3.3 Étude spécifique de la qualité de vie	40
II. 4 Analyse de données	44
II. 4.1 Incidence	45
II. 4.1.1 Personnes-temps	45
II. 4.1.2 Taux d'incidence brut	46
II. 4.1.3 Taux d'incidence spécifique de l'âge.	46
II. 4.1.4 Taux d'incidence standardisé	47
II. 4.2 Survie	48
II. 4.2.1 Définitions et notions de base	48
II. 4.2.2 Survie globale.	50
II. 4.2.3 Hypothèses	52
II. 4.2.4 Survie nette.	54
II. 4.3 Impact du traitement sur la survie globale	58
II. 4.4 Qualité de vie relative à la santé	61
II. 4.4.1 QLQ-C30	62
II. 4.4.2 GHQ-12.	64
II. 4.4.3 MAC-21	65
II. 4.4.4 Analyse longitudinale de la QdV.	66
III 30 ans de données épidémiologiques sur les hémopathies lymphoïdes en Côte d'Or	68
III. 5 Introduction	69
III. 6 Article	70
III. 7 Discussion	89

IV Impact du rituximab sur la survie des lymphomes folliculaires et des lymphomes B diffus à grandes cellules	91
IV.8 Introduction	92
IV.9 Article	96
IV.10 Discussion	119
V Qualité de vie des lymphomes folliculaires et des lymphomes B diffus à grandes cellules	120
V.11 Introduction	121
V.12 Matériel et méthodes	123
V.12.1 Population pour l'analyse de QdV	123
V.12.2 Population du registre	123
V.12.3 Analyses statistiques	124
V.13 Résultats	126
V.13.1 Population	126
V.13.1.1 Population de l'étude de QdV	126
V.13.1.2 Comparaison avec la population générale.	128
V.13.2 Analyse de qualité de vie.	130
V.13.2.1 Comparaison de la QdV entre les LF et les LBDGC	130
V.13.2.2 Évolution de la QdV au cours du temps depuis le diagnostic jusqu'à 12 mois après le diagnostic	133
V.14 Discussion et perspectives	135
V.14.1 Discussion	135
V.14.2 Suite de l'analyse et perspectives.	136

Conclusion et perspectives	139
Références	142
Annexes	151
A Index pronostiques des lymphomes	151
B Population de référence	155
C Recueil qualité de vie	156
C.1 Cahier d'observation	157
C.2 Questionnaires.	159
D Calcul des scores du MAC-21	165
E Plaquette informative	169
F Article en collaboration	184

LISTE DES TABLEAUX

I. 1.1.1	Classification des Hémopathies Lymphoïdes , regroupement proposé par Morton <i>et al.</i> [1]	28
II. 3.3.1	Organigramme de l'étude QualiViFoB	42
II. 4.4.1	L'échelle QLQ-C30	63
II. 4.4.2	L'échelle MAC-21	65
III. 6.0.1	Table I. Number of cases, median age, world-population standardized (WPS) incidence rate and sex-ratio for lymphoid malignancies by morphologic type according to the ICD-O-3 diagnosed between 1980 and 2009 in the Côte d'Or Department. * : $p < 0.05$. * * : $p < 0.01$	84
III. 6.0.2	Table II. World-population standardized (WPS) incidence rate and estimated annual percentage change (EAPC) by sex and by period of diagnosis for lymphoid malignancies by morphologic type according to the ICD-O-3 diagnosed between 1980 and 2009 in the Côte d'Or Department. * : $p < 0.05$. * * : $p < 0.01$	85
III. 6.0.3	Table III. Percentage of dead, percentage of lost to follow-up, median follow-up, 5- and 10-year overall and net survival for lymphoid malignancies by morphologic type according to the ICD-O-3 diagnosed between 1980 and 2009 in the Côte d'Or Department followed up to July 1st, 2013	86

IV. 9.0.1	Table 1. Characteristics of patients diagnosed with follicular lymphoma or diffuses large B-cell lymphoma between 1998 and 2010 in Côte d'Or de- partment according to treatment group. Abbreviations : SD : absolute standard difference. FL : follicular lymphoma. DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma. UH-CC : university hospital or cancer center.	113
IV. 9.0.2	Univariate logistic regression and multivariate logistic regression for the propensity score (SP) generation. Consequently, the propensity score for- mula is : $\log(\text{PS}/(1-\text{PS})) = -662.21 - 0.17*[\text{women}] + 0.26*[\text{age } 60-79] - 0.61*[\text{age}$ $\geq 80] + 0.19*[\text{DLBCL}] + 0.10*[\text{stage } 3-4] - 0.33* [\text{history yes}] + 1.12*[\text{symp-}$ $\text{toms yes}] + 0.33*[\text{year of diagnosis}]$. For example, a 65-year-old patient with a 3-4 stage DLBCL, with no history and with symptoms, diagnosis in 2010 has a propensity score of 0.96. Abbreviations : ref : reference. 95% CI : 95% confidence interval. FL : follicular lymphoma. DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma. UH-CC : university hospital or cancer center.	114
V. 13.1.1	Caractéristiques des patients éligibles pour l'étude de qualité de vie en fonction de leur réponse ou non au premier questionnaire. <i>Abréviations</i> : LF , lymphome folliculaire; LBDGC , lymphome B diffus à grandes cellules; traitement R , rituximab.	127
V. 13.1.2	Caractéristiques de la population incluse dans l'étude de qualité de vie et de la population de Côte d'Or atteinte d'un Lymphomes Folliculaires (LF) ou d'un Lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) . <i>Abréviations</i> : LF , lymphome folliculaire; LBDGC , lymphome B diffus à grandes cellules; traitement R , ri- tuximab.	129
V. 13.2.1	Différence des scores moyen du QLQ-C30 entre les LF et les LBDGC, au diagnostic, à 6 et à 12 mois après le diagnostic (* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$)	131
V. 13.2.2	Différence des scores moyens du QLQ-C30 à 6 et à 12 mois après le diag- nostic avec les scores moyens au diagnostic (* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$)	133
A.0.1	Echelle ECOG	151
A.0.2	Stade Ann Arbor	152
A.0.3	L'index IPI	152
A.0.4	L'index aa-IPI	153
A.0.5	L'index FLIPI	153
A.0.6	L'index FLIPI-2	154
A.0.7	Critère du GELF	154

B.0.1 Populations de référence 155

LISTE DES FIGURES

I. 1.1.1	Classification des hémopathies malignes	27
II. 3.1.1	Répartition géographique des registres de cancer en France (<i>Source : InVS, 2013</i>). <i>En bleu clair : département couvert par un registre général. En bleu foncé : département couvert par un (ou des) registre(s) spécialisé(s). En hachuré : département couvert par un registre général et un (ou des) registres spécialisé(s).</i>	37
II. 3.2.1	Sources pour le recueil des cas d'hémopathies malignes en Côte d'Or	39
II. 4.2.1	Dates définissant le suivi d'un individu pour un suivi complet ou censuré	49
II. 4.3.1	Schéma des types d'ajustement sur les facteurs de confusion. (<i>Source : Kwiatkowski et al, 2007 [2]</i>)	59
III. 6.0.1	Fig 1. Trends in net survival by morphologic type according to the ICD-O-3 diagnosed between 1980 and 2009 in the Côte d'Or Department (Net survival in the period 1980-1989 was not calculated for BL due to the low number of cases, and for MCL and MZL because they are new entities) significant effect of the period of diagnosis on excess mortality hazard : * : $p < 0.05$. ** : $p < 0.01$. All LM : All Lymphoid Malignancies. HL : Hodgkin Lymphoma. CLL/SLL : Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma / prolymphocytic leukemia (B-cell). DLBCL : Diffuse Large B-Cell Lymphoma. FL : Follicular Lymphoma. MCL : Mantle Cell Lymphoma. MZL : Marginal Zone Lymphoma. BL : Burkitt Lymphoma / Leukemia. PCN : Multiple Myeloma / Plasma-Cell Leukemia. LPL/WM : Lymphoplasmocytic Lymphoma / Waldenström macroglobulinemia. HCL : Hairy-Cell Leukemia. MF/SS : Mycosis Fungoides / Sézary Syndrome. PTCL : Peripheral T-cell Lymphoma. Precursor NHL : Precursor Lymphoblastic Leukemia / Lymphoma.	87

III. 6.0.2	Fig 2. Net survival by sex and by morphologic type according to the ICD-O-3 diagnosed between 1980 and 2009 in the Côte d'Or Department	Significant effect of the period of diagnosis on excess mortality hazard : * : $p < 0.05$. ** : $p < 0.01$. All LM : All Lymphoid Malignancies. HL : Hodgkin Lymphoma. CLL/SL : Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma / prolymphocytic leukemia (B-cell). DLBCL : Diffuse Large B-Cell Lymphoma. FL : Follicular Lymphoma. MCL : Mantle Cell Lymphoma. MZL : Marginal Zone Lymphoma. BL : Burkitt Lymphoma / Leukemia. PCN : Multiple Myeloma / Plasma-Cell Leukemia. LPL/WM : Lymphoplasmocytic Lymphoma / Waldenström macroglobulinemia. HCL : Hairy-Cell Leukemia. MF/SS : Mycosis Fungoides / Sézary Syndrome. PTCL : Peripheral T-cell Lymphoma. Precursor NHL : Precursor Lymphoblastic Leukemia / Lymphoma.	88
IV. 8.0.1	Incidence standardisé à la population mondiale en Côte d'Or entre 1980 et 2010 (pour 100 000 personnes-année). <i>Abréviations</i> : LF , lymphome folliculaire; LBDGC , lymphome B diffus à grandes cellules.		92
IV. 8.0.2	Évolution de la prise en charge thérapeutique en Côte d'Or entre 1980 et 2010. <i>Abréviations</i> : LF , lymphome folliculaire; LBDGC , lymphome B diffus à grandes cellules. <i>Notations</i> : Traitement.[Chir Radio] : traitement associé à \pm une chirurgie (splénectomie ou autre) et \pm une radiothérapie.		94
IV. 8.0.3	Évolution de la survie nette en Côte d'Or entre 1980 et 2010. <i>Abréviations</i> : LF , lymphome folliculaire; LBDGC , lymphome B diffus à grandes cellules.		95
IV. 9.0.1	Figure 1. Flowchart. <i>Abbreviations</i> : FL : follicular lymphoma. DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma.		115
IV. 9.0.2	Figure 2. Survival curves estimated by Kaplan-Meier method : (a) for the whole population, (b) for the propensity score matched population, (c) for the weighted population. <i>Abbreviations</i> : HR : univariate hazard ratio of death (95% confidence interval) for rituximab.		116
IV. 9.0.3	Figure 3. Overall survival Cox analyses : (a) for the whole population, (b) for the propensity score matched population, (c) for the weighted population. <i>Abbreviations</i> : FL : follicular lymphoma. DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma. HR : hazard ratio of death (95% confidence interval). : $p < 0.20$; * : $p < 0.01$; ** : $p < 0.05$		117
IV. 9.0.4	Figure 4. Propensity score characteristics : (a) Histogram of propensity score distribution according to the treatment, (b) Weights for the inverse probability of treatment weighting method according to the propensity score, (c) Standardized difference between the two treatment groups for parameters included in propensity score formula. <i>Abbreviations</i> : IPTW : inverse probability of treatment weighting. DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma.		118

V. 13.1.1 Diagramme de flux : effectifs aux différentes étapes du suivi	126
V. 13.1.2 Incidence spécifique des LF et LBDGC en Côte d'Or entre 2007 et 2011 . . .	128
V. 13.1.3 Distribution de l'âge par sexe et par type histologique	128
V. 13.2.1 Scores du QLQ-C30 pour les LF (à gauche) et pour les LBDGC (à droite) . .	132
V. 13.2.2 Scores du QLQ-C30	134

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ARC Attachés de Recherche Clinique	38
Autres LT Autres lymphomes T	
Béta-2 Béta-2-micoglobuline	29
CHOP cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone	30
CHU Centre Hospitalier Universitaire	36
CIRC Centre International des Registres du Cancer	36
CNR Comité National des Registres	35
DMCI Différence minimale cliniquement importante	67
ENCR European Network of Cancer Registries	24
EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer	41
FLIPI Index Pronostique International des Lymphomes Folliculaires	29
Francim (France-cancer-incidence-mortalité) réseau des registres de cancers en France	23
HL Hémopathies Lymphoïdes	
IACR Association Internationale des Registres du Cancer	36
ICD-O-3 International Classification of Diseases for Oncology, 3 rd Edition	23
INCa Institut National du Cancer	36
Insee Institut national de la statistique et des études économiques	47
Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale	36
InVS Institut de Veille Sanitaire	36
IPI Index Pronostique International	29
aa-IPI Index Pronostique International ajusté à l'âge	30

IPTW Inverse Probability of Treatment Weighting.....	60
LAL Leucémies Aiguës Lymphoblastiques.....	27
LB Lymphomes de Burkitt	
LBDGC Lymphomes B diffus à grandes cellules	15
LDH Lacticodéshydrogénase	29
Leuc. Tricho. Leucémie à Tricholeucocytes	
LF Lymphomes Folliculaires	15
LH Lymphomes de Hodgkin.....	26
LLC Leucémies Lymphoïdes Chroniques.....	27
LLP/MW Lymphomes Lymphoplasmocytic et macroglobulinémie de Waldenström	
L.Manteau Lymphomes du Manteau	
LMNH Lymphomes Malins Non Hodgkiniens.....	27
LMNH-B Lymphomes Malins Non Hodgkiniens à cellules matures B.....	26
LMNH-T Lymphomes Malins Non Hodgkiniens à cellules matures T et NK.....	26
L-SAI Lymphomes Sans Autre Information.....	26
LT Péri. Lymphomes T Périphériques	27
LZM Lymphomes de la Zone Marginale	
MF/SS Mycosis Fongoïdes et syndrome de Sézary	
MM Myélomes Multiples.....	27
OMS Organisation Mondiale de la Santé	23
PMSI Programme Médicalisé des Systèmes Informatiques	38
QdV Qualité de Vie relative à la santé	
RCP Réunion de Concertation Pluridisciplinaire	93
RHEMCO Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or.....	23
RNIPP Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques.....	38
RR Risque Relatif.....	52
SPM Standardisé à la Population Mondiale.....	27
TEAM Taux d'Évolution Annuel Moyen.....	92
WHO World Health Organisation.....	23

Introduction

Les hémopathies malignes, cancer du sang, de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes, se situent au 6^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France, avec 35 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012, soit globalement 10% des nouveaux cas de cancers [3]. Chez les enfants et les jeunes adultes, les hémopathies malignes sont le type de cancers le plus fréquent [4]. L'évolution rapide et constante des connaissances fondamentales, notamment physiopathologiques, ont permis au fil du temps un diagnostic plus précis et une amélioration de la prise en charge thérapeutique. Pour une évaluation de l'impact du progrès de ces connaissances sur la population atteinte d'une hémopathie maligne, le suivi épidémiologique est indispensable.

L'épidémiologie est l'étude de la fréquence des pathologies et de certains états de santé dans les populations humaines (épidémiologie descriptive), ainsi que l'étude de leurs déterminants (épidémiologie étiologique). Ces déterminants peuvent être des caractéristiques biologiques individuelles, une exposition à des agents chimiques ou physiques, l'accès à un programme de prévention.

En France, le rôle de surveillance épidémiologique des cancers est assuré par les registres depuis leur création dans les années 1980, regroupés depuis 1991 dans le réseau (France-cancer-incidence-mortalité) réseau des registres de cancers en France (Francim). Nous comptons actuellement quatre registres spécialisés en hémopathies malignes, le registre de Côte d'Or, créé en 1980, étant le plus ancien en France et dans le monde.

Les hémopathies lymphoïdes, représentant presque 70% des cas d'hémopathies malignes, sont un problème majeur de santé publique en France. Depuis 30 ans, l'incidence ne cesse d'augmenter avec un taux d'évolution annuel moyen variant de 0% à 3% selon les entités depuis 1980 [3]. L'étiologie de ces pathologies n'est pas clairement déterminée. Toutefois, depuis les années 2000, l'incidence semble se stabiliser, tout du moins pour certaines entités. [3]. En parallèle, le progrès en matière de thérapeutiques a permis une amélioration significative de la survie des patients atteints de ce type de pathologie [5].

Une des difficultés majeures dans le suivi épidémiologique des hémopathies lymphoïdes est le changement de classifications induit par une évolution constante et rapide des connaissances sur ces pathologies. Au Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or (RHEMCO), le diagnostic est actuellement, et ce depuis 2001, codé selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (World Health Organisation (WHO)) qui est cohérente avec la classification International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3) [6]. Les cas diagnostiqués avant 2001 ont été, quand cela était possible, recodés par un hé-

matologiste et un hématopathologiste, à partir des données biologiques et cliniques disponibles. Les peu de cas où ces informations n'étaient pas suffisamment claires ou précises ont été recodés selon des règles fournies par l'European Network of Cancer Registries (ENCR). La base de donnée du RHEMCO nous permet ainsi de disposer de données exhaustives, fiables et homogènes sur les hémopathies malignes et ce depuis 1980.

Dans ce contexte épidémiologique et clinique, notre travail a pour objectifs d'évaluer l'évolution des indicateurs épidémiologiques principaux que sont l'incidence et la survie pour les hémopathies lymphoïdes et évaluer l'impact de la prise en charge thérapeutique sur la survie globale et la qualité de vie pour les LF et les LBDGC, premières entités à bénéficier des anticorps monoclonaux. Pour répondre à ces objectifs, nous avons mis en place deux études observationnelles sur base des données du registre et une étude transversale spécifique.

Première partie

État des connaissances

CHAPITRE I. 1

LES HÉMOPATHIES LYMPHOÏDES

I. 1.1 Épidémiologie

Les hémopathies malignes sont des maladies malignes du sang, de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes, caractérisées par l'accumulation de cellules hématopoïétiques, cellules permettant d'assurer le renouvellement des cellules sanguines. Elles se distinguent en fonction de la lignée atteinte : les hémopathies lymphoïdes et les hémopathies myéloïdes [FIGURE I. 1.1.1]. Les hémopathies lymphoïdes représentent entre 65% et 70% des hémopathies malignes et sont le 6^{ème} cancer en terme de fréquence dans le monde [7, 8]. Ce groupe de pathologies est extrêmement hétérogène d'un point de vue clinique et épidémiologique. La classification des hémopathies lymphoïdes a été modifiée au fil du temps et a évolué avec une meilleure connaissance de ces pathologies. On retient quatre étapes essentielles dans cette évolution, la classification initiale dite de Rappaport en 1970, suivie de la *Working classification*, puis la classification *Real* en 1994 et enfin la classification de référence actuelle, proposée par l'OMS en 2000, et révisée en 2008. Cette dernière se base sur les aspects cliniques, biologiques, pathologiques et pronostiques de la maladie [9]. Elle a été intégrée dans la nouvelle édition de l'ICD-O-3 utilisée en épidémiologie. L'évolution permanente de ces classifications a pour objectif de définir de plus en plus précisément ces pathologies et leurs facteurs pronostiques afin de déterminer leurs réponses aux thérapeutiques et de pouvoir adapter ces thérapeutiques à des groupes le plus homogène possible. En se référant à cette classification, le groupe d'étude Haemacare a proposé de regrouper les hémopathies lymphoïdes en 4 grands groupes : les Lymphomes de Hodgkin (LH), les Lymphomes Malins Non Hodgkiniens à cellules matures B (LMNH-B), les Lymphomes Malins Non Hodgkiniens à cellules matures T et NK (LMNH-T) et un groupe pour les lymphomes inclassables, les Lymphomes Sans Autre Information (L-SAI) [TABLEAU I. 1.1.1] [1].

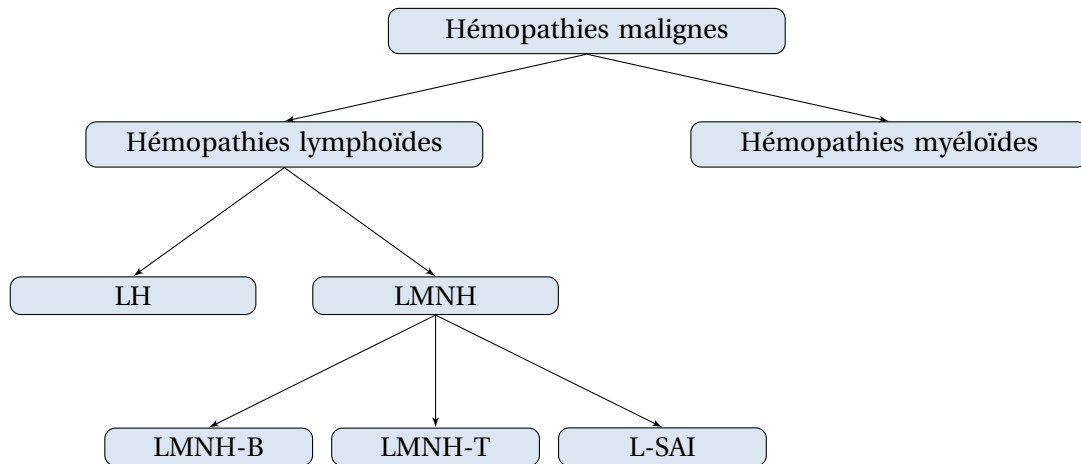


FIGURE I. 1.1.1 – Classification des hémopathies malignes

Les LH se distinguent des autres hémopathies lymphoïdes par leurs cellules tumorales dites "cellules de Reed-Stenberg" dont l'origine est lymphoïde B. Le taux d'incidence brut en Europe est de 2,5 pour 100 000 personnes-années [10]. Les LH touchent principalement les hommes avec un sex-ratio de 1,3 et surviennent le plus souvent chez l'adulte jeune avec cependant un deuxième pic de fréquence après 60 ans.

En ce qui concerne les Lymphomes Malins Non Hodgkiniens (LMNH), leur incidence est en nette augmentation depuis les années 1950, et semble se stabiliser ces dernières années [11]. Les hémopathies lymphoïdes les plus fréquentes sont les LMNH-B qui représentent environ 65% des hémopathies lymphoïdes. Le taux d'incidence brut en Europe est de 19,1 pour 100 000 personnes-années [10]. Les principales entités sont les Leucémies Lymphoïdes Chroniques (LLC), les Myélomes Multiples (MM), les LBDGC et les LF. Pour les LMNH-T, le taux d'incidence brut est bien plus faible, 1,1 pour 100 000 personnes-années. Les entités les plus fréquentes sont les Mycosis Fongoïdes, le syndrome de Sézary (MF/SS) et les Lymphomes T Périphériques (LT Péri.). On retrouve une prédominance masculine pour les LMNH avec un sex-ratio de 1,3 et un âge médian qui varient peu d'une entité à l'autre puisque les LMNH touchent principalement une population âgée.

Les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) sont des LMNH de lignées B ou T à un stade très immature de la différenciation. Elles sont les plus fréquentes hémopathies chez les enfants avec un âge médian proche de 15 ans. Rapporté à la population des 15-24 ans, le taux d'incidence Standardisé à la Population Mondiale (SPM) est de 12,7 [4].

Type histologique		Code ICD-O-3
HL	Hémopathies Lymphoïdes	
LH	Lymphomes de Hodgkin	9650/3-9655/3, 9659/3, 9661/3-9665/3, 9667/3
LMNH-B	Lymphomes Malins Non Hodgkiniens à cellules matures B	
LLC	Leucémies Lymphoïdes Chroniques	9670/3, 9823/3, 9832/3(B), 9833/3
LBDGC	Lymphomes B diffus à grandes cellules	9678/3-9680/3, 9684/3
LF	Lymphomes Folliculaires	9690/3, 9691/3, 9695/3, 9698/3
L.Manteau	Lymphomes du Manteau	9673/3
LZM	Lymphomes de la Zone Marginale	9689/3, 9699/3, 9764/3
LB	Lymphomes de Burkitt	9687/3, 9826/3
MM	Myélomes Multiples	9731/3-9734/3
LLP/MW	Lymphomes Lymphoplasmocytic et macroglobulinémie de Waldenström	9671/3, 9761/3
Leuc. Tricho.	Leucémie à Tricholeucocytes	9940/3
LMNH-T	Lymphomes Malins Non Hodgkiniens à cellules matures T et NK	
MF/SS	Mycosis Fongoïdes et syndrome de Sézary	9700/3-9701/3
LT Péri.	Lymphomes T Périphériques	9702/3, 9705/3, 9708/3, 9709/3, 9714/3, 9716/3-9718/3
Autres LT	Autres lymphomes T	9719/3, 9827/3, 9831/3, 9834/3, 9948/3, 9832/3(T)
LAL	Leucémies Aiguës Lymphoblastiques	9727/3-9729/3, 9835/3-9837/3
L-SAI	Lymphomes Sans Autre Information	9762/3, 9590/3-9596/3, 9820/3, 9970/3

TABLE I. 1.1.1 – Classification des Hémopathies Lymphoïdes , regroupement proposé par Morton *et al.* [1]

Le pronostic des hémopathies lymphoïdes varie nettement d'une entité à l'autre. Si on se réfère aux dernières données de survie publiées pour les patients diagnostiqués entre 1989 et 2004 en France, les LH classiques ont une survie nette à 10 ans de 73% pour les hommes et 80% pour les femmes. Pour les LMNH, elle est globalement de 42% pour les hommes et de 46% pour les femmes [5]. Certaines entités comme les LLC ou les LF sont des hémopathies de pronostic favorable avec une survie à 10 ans supérieure à 50%. Pourtant, certaines entités gardent un pronostic défavorable comme le LBDGC, le MM ou la LAL avec une survie nette à 5 ans inférieure à 50%. Il est important de noter le caractère malheureusement encore incurable des hémopathies, y compris les entités de pronostic favorable.

En France comme aux États-Unis, une amélioration de la survie pour les patients atteints d'hémopathie lymphoïde est notable. Cette évolution favorable, principalement à partir de la fin des années 1990, se justifie en grande partie par la modification de la prise en charge thérapeutique et l'arrivée des anticorps monoclonaux.

I. 1.2 Prise en charge

Les circonstances du diagnostic sont le plus souvent dues à l'apparition d'adénopathies isolées ou associées à des signes généraux de type sueurs nocturnes, fièvre ou amaigrissement. Le diagnostic d'un LH ou d'un LMNH repose sur l'examen histologique et immunohistochimique d'une biopsie, qu'elle soit ganglionnaire ou extra-ganglionnaire. Un bilan d'extension pré-thérapeutique est nécessaire : une recherche des signes généraux et une évaluation de l'état général (indice d'activité OMS) [TAB A.0.1] ; un examen clinique complet ; des examens biologiques (hémogramme, clairance de créatinine, taux de Lactico-déshydrogénase (LDH) et Béta-2-microglobuline (Béta-2), sérologies des hépatites B et C et sérologie VIH) ; un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien avec une mesure des lésions tumorales ; une biopsie médullaire [12]. De plus, un TEP-scanner est hautement recommandé pour les lymphomes agressifs et les lymphomes folliculaires chez le sujet jeune, pour évaluer la réponse au traitement. A la suite de ce bilan d'extension, un diagnostic est porté, se référant à l'actuelle classification internationale 2008 de l'OMS des hémopathies malignes [13]. L'extension de la maladie doit être établie et mesurée selon la classification d'Ann-Arbor [TABLEAU A.0.2] .

La gravité de ces pathologies et l'évolution constante des thérapeutiques imposent aux patients atteints d'hémopathie lymphoïde d'être pris en charge en milieu spécialisé. En hématologie, les "centres de références" sont généralement situés dans les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). Le réseau *Lymphopath* a été mis en place en 2010 pour permettre une deuxième lecture d'un matériel diagnostique pour avis ou expertise par un expert.

Les principaux éléments permettant d'évaluer le pronostic d'un lymphome sont son type histologique, l'âge du patient et certains facteurs biologiques comme le taux d'hémoglobine et de LDH. Les scores habituellement utilisés sont l'Index Pronostique International (IPI) pour les lymphomes à grandes cellules B [TABLEAU A.0.3] et l'Index Pronostique Internatio-

nal des Lymphomes Folliculaires (FLIPI) pour les LF [TABLEAU A.0.5]. L'index IPI a été développé pour les lymphomes de haut grade. Il existe aussi un Index Pronostique International ajusté à l'âge (aa-IPI), plus couramment utilisé par les cliniciens, qui est obtenu par l'addition de 3 variables, contrairement à l'IPI qui en compte 5 [TABLEAU A.0.4]. L'index IPI reste valable pour les LF. Cependant, le nombre de patients atteints d'un LF classés dans la catégorie de haut grade restant faible, un groupe international a proposé un index plus adapté, le FLIPI. Celui-ci ayant été établi avant l'utilisation des anticorps monoclonaux, il reste cependant valide avec l'utilisation des nouveaux traitements d'immuno-chimiothérapie [14]. Un index FLIPI-2 a été adapté après l'arrivée de l'immunothérapie [TABLEAU A.0.6] [15]. Pourtant, le FLIPI n'est pas nécessairement le plus adapté pour décider d'une prise en charge thérapeutique. Il n'est pas toujours facile de déterminer si certains facteurs, comme la taille ou l'envahissement de la tumeur par exemple, sont de pronostic défavorable. Un autre critère, plus fréquemment utilisé pour décider d'une attitude thérapeutique, a été développé en se basant sur des critères cliniques et biologiques simples tels que l'évaluation de la masse tumorale, faible ou forte (essai clinique, GELF-86) [TABLEAU A.0.7] .

Depuis l'introduction des anthracyclines dans les régimes de polychimiothérapie, il y a une trentaine d'années, le traitement le plus administré aux patients atteints d'un lymphome repose principalement sur le régime cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (CHOP) ou ses variantes de doses. L'évolution des classifications vers des entités anatomo-cliniques plus homogènes et l'identification progressive de facteurs pronostiques ont conduit à une diversification des stratégies thérapeutiques. Ces stratégies restent cependant basées sur la chimiothérapie (avec peu ou pas de radiothérapie). A la fin des années 1990, la prise en charge thérapeutique a été considérablement modifiée avec une nouvelle génération de traitement, les anticorps monoclonaux. Le rituximab est le premier anticorps monoclonal dont l'indication a été reconnue pour le traitement des lymphomes de phénotype B. Pour la prise en charge thérapeutique des patients atteints de lymphome, on distingue cliniquement deux types : les lymphomes dits indolents, caractérisés par une présentation clinique initiale peu agressive mais présentant une évolution marquée par un risque de rechute élevé, et les lymphomes dit agressifs, caractérisés par une évolution rapide et sévère. Le plus homogène des lymphomes indolents dans sa présentation clinique et le mieux caractérisé est le lymphome folliculaire [16]. Le diagnostic anatomopathologique est globalement bien reproductible et c'est dans cette forme histologique que les données thérapeutiques les plus solides ont été établies par des études randomisées. La prise en charge du lymphome folliculaire peut dans certains cas s'appliquer aux autres types de lymphomes

indolents, à présentation ganglionnaire principalement [17]. Pour la validation de stratégies thérapeutiques, dans le domaine des lymphomes agressifs comme pour dans les autres, des essais randomisés ont été mis en place [18, 19, 20]. Les données les plus solides pour ce type de lymphome ont été obtenues dans le LBDGC, entité la plus fréquente qui compte environ 60% des lymphomes agressifs. A ce jour, le traitement de référence est une combinaison de CHOP associé au rituximab.

***I. 1.3* Qualité de vie**

La prise en charge thérapeutique des lymphomes a considérablement évolué ces dix dernières années, principalement pour les lymphomes B CD20+, avec l'arrivée des thérapies ciblées. Le rituximab, molécule de thérapie ciblée anti CD20, est aujourd'hui associée de façon quasi constante à une chimiothérapie pouvant être complétée par une radiothérapie ou une greffe de cellules souches. L'utilisation de ces modalités thérapeutiques a entraîné une amélioration du pronostic de ces pathologies. Ces résultats positifs sont vrais pour les patients pris en charge dans le cadre d'essais cliniques pour lesquels une amélioration du pronostic clinique, du taux de réponse et de la survie sans rechute a été montrée. Cet effet bénéfique est également retrouvé en population générale. Avec ces prises en charge thérapeutiques souvent lourdes et une augmentation significative de la durée de survie de ces patients, la question de la qualité de vie de ces patients pendant et après le traitement se pose.

La Qualité de Vie relative à la santé (QdV) est un concept multidimensionnel incluant les domaines physiques, psychiques et sociaux ainsi que les symptômes liés à la maladie et aux traitements [21]. Ces notions se mesurent à l'aide de questionnaires génériques ou spécifiques administrés aux patients.

Différentes études montrent que pour les patients atteints d'un LMNH, leur pathologie et le traitement qui lui est associé ont un impact négatif sur leur QdV [22, 23]. Une étude randomisée multicentrique sur la QdV des patients porteurs d'un lymphome agressif et traités par CHOP a montré que la QdV des patients ayant un IPI faible est meilleure au diagnostic que celle des patients avec un IPI élevé, mais qu'elle a tendance à diminuer davantage au cours du traitement. A la suite de leur traitement, les patients avec un IPI faible retrouvent une QdV identique à celle avant le traitement alors que celle des patients avec un IPI élevé est meilleure [24]. Pour comparer les lymphomes indolents et les lymphomes agressifs, une

étude de QdV a été mise en place pour 109 patients atteints d'un LMNH [25]. L'hypothèse était que les patients atteints d'un lymphome indolent, nécessitant souvent une reprise de traitement pour une évolution du lymphome ou une rechute, devraient avoir une moins bonne QdV que les patients atteints d'un lymphome agressif. Il n'a pas été montré de différence significative entre ces deux groupes de patients pour la QdV évaluée un an après le diagnostic. Cette absence de différence pourrait être expliquée par le fait que 17% des patients atteints d'un lymphome indolent étaient en abstention thérapeutique.

Pour ces pathologies où la recherche fondamentale permet une évolution rapide des connaissances et une amélioration constante de la prise en charge thérapeutique et de la QdV des patients, il reste indispensable d'avoir un suivi épidémiologique régulier et à long terme. C'est cet objectif que les registres de cancers assurent depuis leur création dans les années 1980.

Deuxième partie

Objectifs, matériel et méthodes

CHAPITRE *II. 2*

OBJECTIFS

Depuis une dizaine d'années, une certaine stabilité semble apparaître dans l'évolution du taux d'incidence des hémopathies lymphoïdes et le pronostic des patients s'améliore nettement. Les meilleures connaissances biologiques et cliniques ainsi que les modifications majeures en termes de prise en charge thérapeutique le justifient en grande partie.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'évolution de l'épidémiologie des hémopathies malignes ces 30 dernières années, ainsi qu'à l'impact de la prise en charge thérapeutique sur la survie et la qualité de vie des LF et des LBDGC, deux lymphomes représentant plus de 25% des Lymphomes Malins Non Hodgkiniens.

Le premier objectif de ce travail est de faire un état des lieux de l'épidémiologie des hémopathies lymphoïdes en évaluant l'évolution de l'incidence, de la survie globale et de la survie nette des patients atteints de ces pathologies entre 1980 et 2009 en Côte d'Or.

Par la suite, nous nous sommes intéressés plus spécifiquement aux LF et LBDGC, les premiers lymphomes à bénéficier de l'introduction du rituximab dans leur prise en charge thérapeutique.

Le deuxième objectif est d'évaluer l'impact du rituximab sur la survie globale au niveau de la population de Côte d'Or sans critère de sélection sur les patients.

En vue de l'amélioration de la survie globale des patients atteints d'un de ces types de lymphomes, le troisième objectif est d'évaluer la qualité de vie relative à la santé des patients pendant et à la suite leur prise en charge thérapeutique.

CHAPITRE *II. 3*

MATÉRIEL ET POPULATION D'ÉTUDES

II. 3.1 Les registres de cancers en France

II. 3.1.1 Définition et objectifs

Un registre est défini au sens du Comité National des Registres (CNR) comme étant *"un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs évènements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées"*.

Les registres de cancers ont une double fonction de recherche et de santé publique. L'objectif principal entre dans le cadre de la surveillance épidémiologique des cancers. Les données recueillies apportent des informations sans biais de sélection dans le but de connaître l'incidence des cancers et la répartition des cas par type, âge et sexe dans une région donnée. Cela permet de suivre l'évolution des fréquences au cours du temps et selon des caractéristiques géographiques et démographiques. Le second objectif est une recherche de qualité dans les domaines de l'épidémiologie clinique, avec l'étude de la survie permettant d'estimer le pronostic des sujets atteints, l'évaluation des soins et du dépistage, ainsi que la recherche des facteurs de risque associés à un type de cancer donné.

II. 3.1.2 Répartition

Les registres généraux de cancers sont, dans le monde, au nombre de trois cents environ. Sur le plan international, sous la direction de l'OMS, les recherches sur le cancer sont

coordonnées par le Centre International des Registres du Cancer (CIRC), en lien avec l'Association Internationale des Registres du Cancer (IACR). En France, les premiers registres de cancers ont été mis en place à partir de 1975, à la suite d'initiatives individuelles, puis à partir de 1986 autour d'une politique nationale de santé publique et de recherche grâce à la création du CNR. Ils font, de nos jours, l'objet d'une qualification par ce même CNR, faisant appel à l'expertise de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Depuis 1991, les registres français de cancers sont regroupés dans le réseau Francim, dont l'objectif est d'harmoniser les pratiques d'enregistrement, de coordonner et de faciliter les travaux réalisés par les registres. Le dispositif de surveillance épidémiologique des cancers repose sur un partenariat entre le réseau Francim, le service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon (HCL), l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et l'Institut National du Cancer (INCa).

Aujourd'hui, la France compte 26 registres métropolitains qualifiés par le CNR dont 14 registres généraux, 9 registres spécialisés, 1 registre spécialisé multicentrique à vocation nationale ainsi que 2 registres nationaux de l'enfant. On compte aussi quelques registres généraux ultra-marins dont le seul qualifié est celui de la Martinique. La carte II. 3.1.1 représente la répartition des registres en France métropolitaine en 2013.

II. 3.2 Le RHEMCO

II. 3.2.1 Historique et organisation

Le Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or (RHEMCO) est le plus ancien des quatre registres d'hémopathies malignes en France, les trois autres étant celui de Basse-Normandie créé en 1996, celui de Gironde créé en 2002 et le registre national des hémopathies malignes de l'enfant créé en 1995 (qualifié en 1998).

Le RHEMCO a été créé en 1980 par le professeur Paule-Marie Carli, professeur d'hématologie et chef du service d'hématologie biologique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon de 1986 à 2005. Le professeur Marc Maynadié lui a succédé à la tête de ce service en 2005 et à la direction du RHEMCO en 2008.

Labellisé Inserm, le RHEMCO est principalement financé par l'InVS et l'INCa, ainsi que par

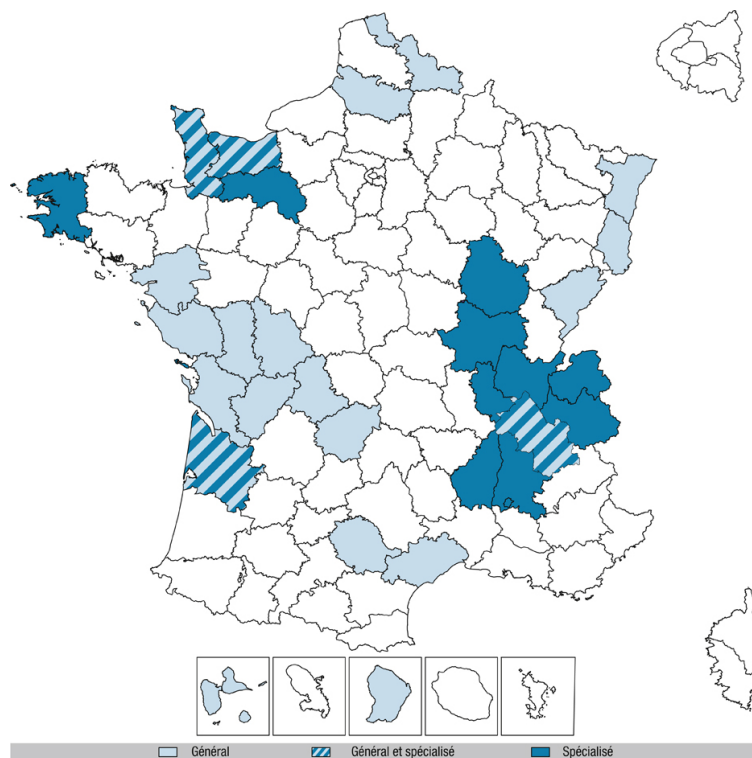


FIGURE II. 3.1.1 – Répartition géographique des registres de cancer en France (Source : InVS, 2013).

En bleu clair : département couvert par un registre général.

En bleu foncé : département couvert par un (ou des) registre(s) spécialisé(s).

En hachuré : département couvert par un registre général et un (ou des) registres spécialisé(s).

l'Université de Bourgogne.

L'équipe dirigée par le professeur Marc Maynadié est composée d'un ingénieur en biostatistiques et de deux Attachés de Recherche Clinique (ARC). Dépendant du pôle de recherche et du pôle Biologie du CHU de Dijon, le RHEMCO est néanmoins installé à la faculté des Sciences de Santé de l'université de Bourgogne.

Le RHEMCO produit des données d'épidémiologie descriptive sur les hémopathies et participe à des études d'ampleur nationale et internationale grâce à ses activités de recherche tournées vers les facteurs de risque et l'épidémiologie moléculaire. Les principales études en cours sont l'étude Francim sur l'incidence et la survie des cancers en France, les programmes européens Eurocare, HaemaCare et Rarecare, l'étude européenne multicentrique EPILYMPH/INTERLYMPH sur l'influence des expositions environnementales des lymphomes, les études nationales des programmes de l'INCA : Programme d'Actions Intégrées de Recherche (PAIR) Lymphome, Sciences Humaines et Sociales et Banques Clinico Biologiques.

II. 3.2.2 Méthode et données recueillies

Le registre inclut tous les nouveaux cas d'hémopathie maligne, définis par le guide d'enregistrement national [26], diagnostiqués depuis le 1^{er} janvier 1980 chez des patients résidant en Côte d'Or. Le registre couvre la population de Côte d'Or de 500 000 habitants, l'agglomération dijonnaise représentant près de la moitié de cette population. Cela représente environ 330 cas par an ces dernières années, contre 160 cas par an les premières années de recueil, soit un peu plus de 7600 cas de 1980 à 2011.

Le recueil de nouveaux cas et des données concernant chaque patient est effectué par l'équipe du RHEMCO, principalement par les Attachés de Recherche Clinique (ARC). Les sources de notification et d'information qui permettent de recueillir les cas sont essentiellement les laboratoires de biologie médicale, spécialisés et généralistes, et les laboratoires d'anatomo-pathologie, le Programme Médicalisé des Systèmes Informatiques (PMSI), ainsi que les certificats de décès fournis anonymement par la DDASS et les mairies de naissance pour le devenir du patient [FIGURE II. 3.2.1]. En ce qui concerne les données, elles sont recueillies en consultant le dossier médical du patient de façon rétrospective à n-2 (en 2014, le recueil pour les patients diagnostiqués en 2012 est effectué). Les informations recherchées représentant 152 items sont d'abord recueillies sur une fiche papier. Ce sont principalement les renseignements administratifs et professionnels, les sources d'information, les antécédents personnels et familiaux, les symptômes et le tableau clinique, le diagnostic, les examens complémentaires, le traitement, l'évolution particulière et la dernière date de suivi. Elles sont, par la suite, informatisées puis gérées et exploitées par un système informatique. La confidentialité des données est assurée par l'isolement du système informatique de tout réseau externe et par la mise en sécurité des données papier.

Ce recueil de données nous permet de disposer de plus de 30 ans de données sur les hémopathies lymphoïdes avec, de manière exhaustive, des informations sur les patients résidant en Côte d'Or et diagnostiqués depuis 1980. Un suivi des patients est effectué régulièrement pour permettre une mise à jour des données. Dernièrement, le statut vital des patients a été actualisé par une demande au Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP). Le retour aux dossiers des patients ou des demandes ponctuelles effectuées auprès des mairies de naissances permettent de compléter ces informations. Grâce à ce suivi

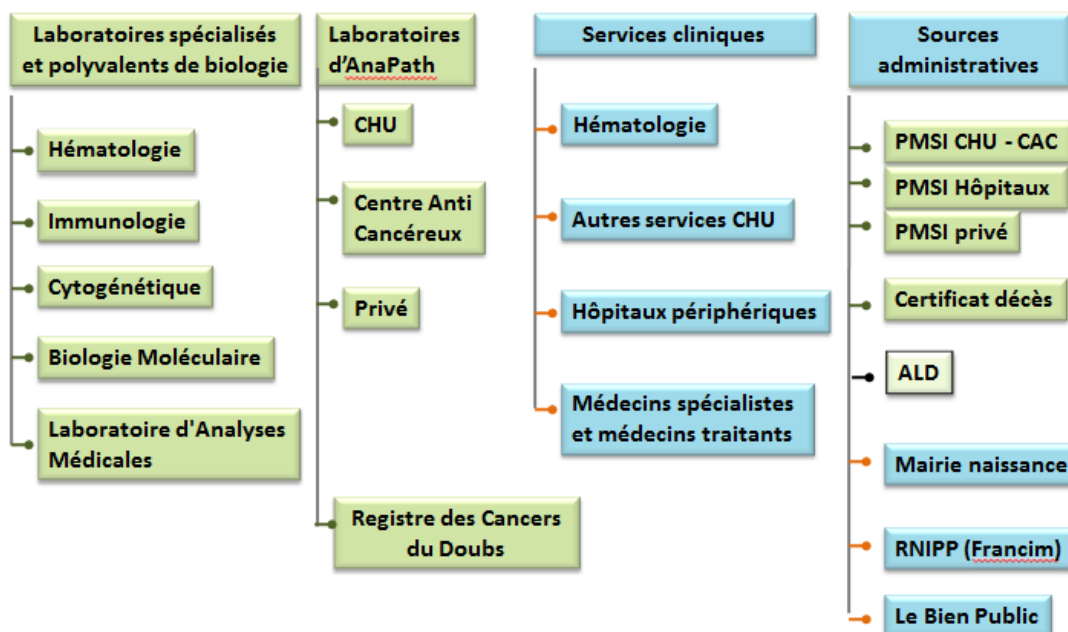


FIGURE II. 3.2.1 – Sources pour le recueil des cas d’hémopathies malignes en Côte d’Or

actif et aux sources multiples, nous disposons de données avec moins de 1% de patients perdus de vue.

Le diagnostic est actuellement, et ce depuis 2001, codé selon la classification de l’OMS qui est cohérente avec la classification ICD-O-3 [6]. Les cas diagnostiqués avant 2001 ont été, quand cela était possible, recodés par un hématologue et un hématopathologiste, à partir des données biologiques et cliniques disponibles. Les peu de cas où ces informations n’étaient pas suffisamment claires ou précises ont été recodés selon des règles fournies par l’European Network of Cancer Registries (ENCR).

RHEMCO

- **Données** : base exhaustive de données biologiques et cliniques
- **Population** : hémopathies malignes chez des patients résidant en Côte d’Or (environ 525 000 habitants)
- **Période** : 1980 - 2011

Notre étude cherchant à évaluer la QdV des patients atteints d'un LF ou d'un LBDGC pendant et après la prise en charge thérapeutique a nécessité de pouvoir donner aux patients un questionnaire au diagnostic ou tout du moins avant le début du traitement. Etant donné le système de recueil du RHEMCO à n-2, il nous a donc été nécessaire d'adapter la méthode de recueil des données pour cette étude ponctuelle.

II. 3.3 Étude spécifique de la qualité de vie

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective multicentrique de cohorte visant à évaluer la Qualité de Vie relative à la santé (QdV) des patients pris en charge pour un lymphome Folliculaire ou un lymphome B diffus à grandes cellules (QualiViFoB). Le recrutement des patients s'est fait sur la base des résultats anatomo-pathologiques des laboratoires du CHU de Dijon et du CHU de Besançon. Tous les patients âgés de plus de 18 ans chez lesquels un LF ou un LBDGC a été diagnostiqué, pris en charge au CHU de Dijon ou de Besançon, et ayant reçu une note d'information étaient éligibles pour cette étude. Ils ont été inclus par les différents services d'hématologie participant à l'étude. Les patients ont reçu les questionnaires, à intervalles fixés, lors de leur visite de prise en charge thérapeutique ou de suivi, ou par courrier.

Les inclusions ont commencé à partir de novembre 2012 à Dijon et février 2013 à Besançon, et ce pour 24 mois.

Critères d'inclusion :

- patient ayant reçu l'information portant sur la recherche,
- affilié à un régime de sécurité sociale,
- diagnostiqué d'un lymphome folliculaire ou un lymphome B diffus à grandes cellules durant la période d'inclusion de l'étude (code ICD-O-3 : 9690/3, 9691/3, 9695/3, 9698/3, 9678/3, 9679/3, 9680/3, 9684/3),
- pris en charge au CHU de Dijon ou de Besançon,
- âgé de plus de 18 ans.

Critères de non-inclusion :

- patient non affilié à un régime de sécurité sociale,

- âgé de moins de 18 ans,
- en évolution ou rechute d'un autre lymphome.

Dès lors qu'un patient est diagnostiqué d'un LF ou d'un LBDGC avec une confirmation anatomo-pathologique et qu'il remplit tous les critères d'inclusion de l'étude, le médecin investigateur lui propose de participer à cette étude. Lors de la première visite du patient (visite lors du diagnostic ou pour un bilan d'extension avant la mise en place du traitement), le médecin informe le patient de l'étude en lui précisant que sa prise en charge et son suivi ne seront pas influencés par son inclusion dans l'étude, qu'il est en droit de refuser de participer à cette étude ou de retirer son consentement à tout moment sans préjudice. Un investigateur remet alors au patient les questionnaires pour la première évaluation qu'il pourra remplir sur place ou envoyer par la suite au service d'hématologie. Les questionnaires proposés aux patients sont (1) le QLQ-C30, questionnaire de QdV de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), (2) le GHQ-12, questionnaire d'anxiété et de dépression, et (3) le MAC-21, questionnaire d'ajustement mental [ANNEXE C.2].

A la suite de cette inclusion et en complément des questionnaires, un cahier d'observation concernant ce patient est rempli par un investigateur. Ce cahier permet de collecter des données de routine biologiques et cliniques du patient au diagnostic [ANNEXE C.1].

Les patients sont suivis à partir de leur inclusion dans l'étude, c'est-à-dire à partir de leur diagnostic, jusqu'à 24 mois après leur diagnostic. Lors des visites thérapeutiques ou de suivi, ou par courrier, les questionnaires sont proposés au patient, et ce au début du traitement, à 6 mois, à la fin du traitement, à 12, 18 et 24 mois [TABLEAU II. 3.3.1]. Le cahier d'observation est mis à jour, si cela est nécessaire, pour les informations concernant le traitement, la réponse au traitement et l'évolution de la maladie à la fin du suivi du patient.

Compte tenu de la nature de l'étude, la seule raison d'arrêt de participation est la volonté du patient de ne plus participer à l'étude ou la perte de vue du patient, ce qui se traduit à la non-soumission aux questionnaires restants, étant donné que le reste est un recueil de données de routine effectué par les registres. Il n'est pas prévu de procédure de remplacement des personnes ne poursuivant pas leur participation à l'étude.

Les données de routine et les données de QdV sont recueillies (1) sur un cahier d'observation rempli par un ARC du RHEMCO pour les patients pris en charge au CHU de Dijon et par un ARC du registre de cancers du Doubs pour les patients pris en charge au CHU de Besançon et (2) à partir des questionnaires que les patients ont rempli. Les données sont in-

formatisées par les registres en fonction de leur lieu de prise en charge et cela dans une base de données sécurisée sous Access. Les données de QdV sont centralisées au RHEMCO où elles sont saisies et contrôlées. Des contrôles permettant d'identifier les valeurs manquantes et aberrantes sont effectués régulièrement.

D'après les données du RHEMCO et celles du registre du Doubs, on compte un effectif moyen de 95 cas par an depuis ces 5 dernières années en Côte d'Or et dans le Doubs. 85% de ces patients sont pris en charge au CHU. On s'attend donc à pouvoir inclure 160 patients sur la période d'étude de 24 mois.

Afin de tenir compte des analyses multiples pour les 4 dimensions du QLQ-C30 ciblées (santé et QdV globale, fatigue, fonctionnement physique et émotionnel), le risque d'erreur alpha bilatéral de première espèce est fixé à 1,25% (5% / 4 tests pour chacune des dimensions afin d'avoir un risque global de 5%).

Il est attendu une répartition 35% vs 65% entre LF et LBDGC.

La différence minimale cliniquement importante étant fixée à 10 points, nous souhaitons pouvoir mettre en évidence une différence d'au moins 10 points (SD=15) pour au moins un des 4 scores [27]. Avec 160 patients, nous pourrions mettre en évidence une différence d'au moins 10 points (SD=15) avec une puissance de 90% en utilisant un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney.

	Diagnostic (avant le début de traitement)	Début du traitement	6 mois après le diagnostic	Fin du traitement	12 mois après le diagnostic	18 mois après le diagnostic	24 mois après le diagnostic
Information	*						
Cahier d'observation	*			*			*
Questionnaire QLQ-C30	*	*	*	*	*	*	*
Questionnaire GHQ-12	*		*	*	*	*	*
Questionnaire MAC-21	*			*			*

TABLE II. 3.3.1 – Organigramme de l'étude QualiViFoB

Malgré un accord avec le service d'hématologie clinique de Besançon et nos différentes sollicitations, il ne nous a pas été possible d'inclure des patients à Besançon. L'étude s'est

donc exclusivement déroulée à Dijon. L'inclusion a débuté en novembre 2012 et a été arrêtée en février 2014, en raison de la non participation de Besançon et d'un nombre de participants insuffisant.

QualiViFoB



- **Données** : base de données biologiques, cliniques et de qualité de vie
- **Population** : LF et LBDGC pris en charge au CHU de Dijon
- **Période** : novembre 2012 - février 2014

A la suite de la première étape, et non des moindres, qui est le recueil de données nécessaires à l'étude, la seconde étape est l'analyse statistique des données. Elle se divise en deux parties : d'une part, l'analyse descriptive qui a pour but de résumer et de présenter les données observées ; d'autre part, l'analyse d'inférence qui permet d'étendre ou de généraliser, dans certaines conditions, les conclusions obtenues [28]. L'épidémiologie joue un rôle majeur dans le contexte de la prévention et de la prise en charge des maladies et des méthodes de biostatistiques adaptées apparaissent comme un outil indispensable pour ce type d'études.

Les études épidémiologiques se distinguent en trois domaines principaux : descriptif, étiologique et évaluatif. L'épidémiologie descriptive a pour objectif de décrire un phénomène de santé sur une population en fonction du temps, de la localisation géographique et des caractéristiques de cette population. L'épidémiologie étiologique, ou analytique, recherche les causes de la maladie, l'identification des facteurs de risques des maladies étant l'un des aspects les plus importants de l'épidémiologie. Le troisième domaine, l'épidémiologie évaluative, vise à évaluer les actions de traitement ou de prévention.

Pour répondre à ces attentes, trois types d'études sont utilisées : l'étude de cohorte, l'étude cas-témoin et l'étude transversale.

L'étude de cohorte a pour objectif de suivre dans le temps des sujets non malades de la maladie étudiée et de relever le nombre de cas qui apparaissent au cours du temps. Ce type d'étude répond à la fois à des objectifs descriptifs et étiologiques. L'étude cas-témoins com-

pare les fréquences d'exposition passée chez des sujets malades de la maladie étudiée et chez des patients non malades de cette maladie. L'objectif est alors uniquement étiologique. A l'inverse, l'étude transversale a un objectif descriptif. Globalement de courte durée, le principe est de mesurer sur un échantillon d'une population à un instant donné un ensemble de caractéristiques. Le choix du type d'étude dépend donc de l'objectif de la recherche. Pour ce travail de thèse, nous avons utilisé deux types d'étude. Les deux premières études sont des études de cohorte rétrospectives avec pour population d'études les personnes résidant en Côte d'Or. L'étude de qualité de vie est, quant à elle, une étude transversale.

Les deux indicateurs épidémiologiques qui permettent la surveillance d'une maladie sont l'incidence qui informe du nombre de nouveaux cas annuel et la mortalité (ou, de manière équivalente, la survie) qui informe du nombre de décès annuel.

II. 4.1 Incidence

En épidémiologie, le taux d'incidence est un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie. La notion de base permettant l'estimation de taux d'incidence est la notion de personnes-temps.

II. 4.1.1 Personnes-temps

Le nombre de personnes-temps est le produit du nombre de personnes suivies dans une population par la durée moyenne d'observation de ces personnes. En épidémiologie des cancers, l'unité de temps la plus couramment utilisée est l'année. Par exemple, pour 100 personnes suivies 2 ans, le nombre de personne-année est de 200.

A partir de ce nombre de personnes-années observées, nous pouvons calculer trois taux d'incidence : le taux d'incidence brut, le taux d'incidence spécifique et le taux d'incidence standardisé.

II. 4.1.2 Taux d'incidence brut

Le taux d'incidence brut est le rapport du nombre de nouveaux cas survenant dans une population donnée, pendant une période donnée, sur l'effectif de la population exposée pendant la même période. Il s'agit d'un taux moyen annuel.

Si nous notons TIB le taux d'incidence brut, ce taux est donc donné par :

$$\text{TIB} = \frac{n_{\Delta t}}{\text{PA}_{\Delta t}}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{où } n_{\Delta t} = \sum_{i \in \Delta t} n_i : \text{ le nombre de nouveaux cas sur la période d'étude } \Delta t, \\ \text{et } \text{PA}_{\Delta t} = \sum_{i \in \Delta t} \text{PA}_i : \text{ le nombre de personnes-années sur la période d'étude } \Delta t. \end{array} \right.$$

En épidémiologie des cancers, l'unité de mesure du taux d'incidence est donc les "personnes-années". A cause du nombre faible de nouveaux cas et pour une question de lisibilité, le taux d'incidence est le plus souvent exprimé pour 100 000 personnes exposées :

$$\text{TIB (pour 100 000 personnes-années)} = \frac{n_{\Delta t}}{\text{PA}_{\Delta t}} \times 100\,000$$

II. 4.1.3 Taux d'incidence spécifique de l'âge

Le taux d'incidence spécifique d'une classe d'âge correspond au taux d'incidence brut d'une classe d'âge donnée. Classiquement, le taux d'incidence spécifique de l'âge est calculé pour chacune des 17 premières classes d'âge quinquennales et pour les 85 ans et plus : [0, 5[, [5, 10[, ..., [80, 85[, [85, +].

Si nous notons TIA_C le taux d'incidence spécifique des classes d'âge $C \in [C_1, C_2, \dots, C_k]$, ce taux est donc donné par :

$$\text{TIA}_C = \frac{n_{C, \Delta t}}{\text{PA}_{C, \Delta t}} \times 100\,000$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{où } n_{C,\Delta t} = \sum_{c=C_1}^{C_k} n_{c,\Delta t} : \text{le nombre de nouveaux cas pour les classes d'âge } C \\ \text{et sur la période d'étude } \Delta t, \\ \\ \text{et } PA_{C,\Delta t} = \sum_{c=C_1}^{C_k} PA_{c,\Delta t} : \text{le nombre de personnes-années pour les classes d'âge } C \\ \text{et sur la période d'étude } \Delta t. \end{array} \right.$$

II. 4.1.4 Taux d'incidence standardisé

La standardisation est une méthode de calcul permettant la comparaison d'indicateurs observés dans différentes conditions, par exemple pour des groupes de structures d'âge, de région ou de période d'étude différentes. Elle s'appuie généralement sur une population de référence définie par l'OMS : populations monde ou Europe [29].

Le taux d'incidence standardisé désigne la moyenne pondérée des taux d'incidence spécifiques de plusieurs classes d'âge. Les poids sont les pourcentages de personnes dans ces classes d'âge dans une population type (appelée population de référence ou population standard). Cela correspond à l'incidence qu'on observerait dans la population étudiée si elle avait la même structure d'âge que la population de référence.

Si nous notons TIS le taux d'incidence standardisé, ce taux est donc donné par :

$$\text{TIS} = \sum_{c=C_1}^{C_k} w_c \frac{n_{c,\Delta t}}{PA_{c,\Delta t}} \times 100\,000$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{où } w_c : \text{le poids de la classe d'âge } c \text{ dans la population de référence [TABLEAU B.0.1]} \\ n_{c,\Delta t} : \text{le nombre de nouveaux cas pour la classe d'âge } c \text{ et sur la période d'étude } \Delta t, \\ \text{et } PA_{c,\Delta t} : \text{le nombre de personnes-années pour la classe d'âge } c \text{ et sur la période d'étude } \Delta t. \end{array} \right.$$

En France, les tables de population nous permettant ces calculs d'incidence nous sont fournies par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Ces données de population sont accessibles par sexe, par classe d'âge, par département et par année.



Incidence

- Incidence = $\frac{\text{nombre de nouveaux cas sur la période d'étude}}{\text{nombre de personnes-années sur la période d'étude}} \times 100\,000$.
- Incidence : taux annuel moyen exprimé pour 100 000 personnes-années.

II. 4.2 Survie

L'objectif de toute nouvelle intervention thérapeutique en cancérologie est d'améliorer la survie et/ou la qualité de vie des patients atteints d'un cancer [30]. Ainsi, ces deux critères restent des critères de jugement de choix dans les essais cliniques.

II. 4.2.1 Définitions et notions de base

L'analyse de données de survie est l'étude du délai de la survenue, au cours du temps, d'un évènement pour un ou plusieurs groupes d'individus donnés. En épidémiologie, l'évènement d'intérêt est principalement le décès, mais il peut tout aussi bien être la rechute ou l'apparition d'une évolution par exemple. Pour nos études, l'évènement d'intérêt est le décès.

La variable étudiée est le délai de survenue de cet évènement à partir d'une certaine date, dite date d'origine (date d'entrée dans l'étude, pouvant être différente pour chaque individu). Pour nos études, et en épidémiologie des cancers en général, la date d'origine est la date de diagnostic. Cette variable d'intérêt, communément appelée durée de survie, est définie comme étant le délai entre la date de diagnostic et la date de décès ou la date de dernières nouvelles du patient, si l'évènement n'a pas eu lieu [FIGURE II. 4.2.1]. La date de dernières nouvelles est la date la plus récente où l'on a recueilli des informations pour le patient. Pour l'étude, une date de point est fixée, c'est la date au-delà de laquelle on ne tiendra plus compte de l'information sur les patients et pour laquelle on cherchera à connaître l'état de chaque patient. On peut alors définir pour chaque patient un temps de participation qui est le délai entre la date d'origine et la date de dernières nouvelles et le recul qui est le délai entre la date d'origine et la date de point.

Une notion importante et caractéristique des données de survie est la notion de censure. Celle-ci apparaît lorsqu'il existe des observations incomplètes. La durée de survie est censu-

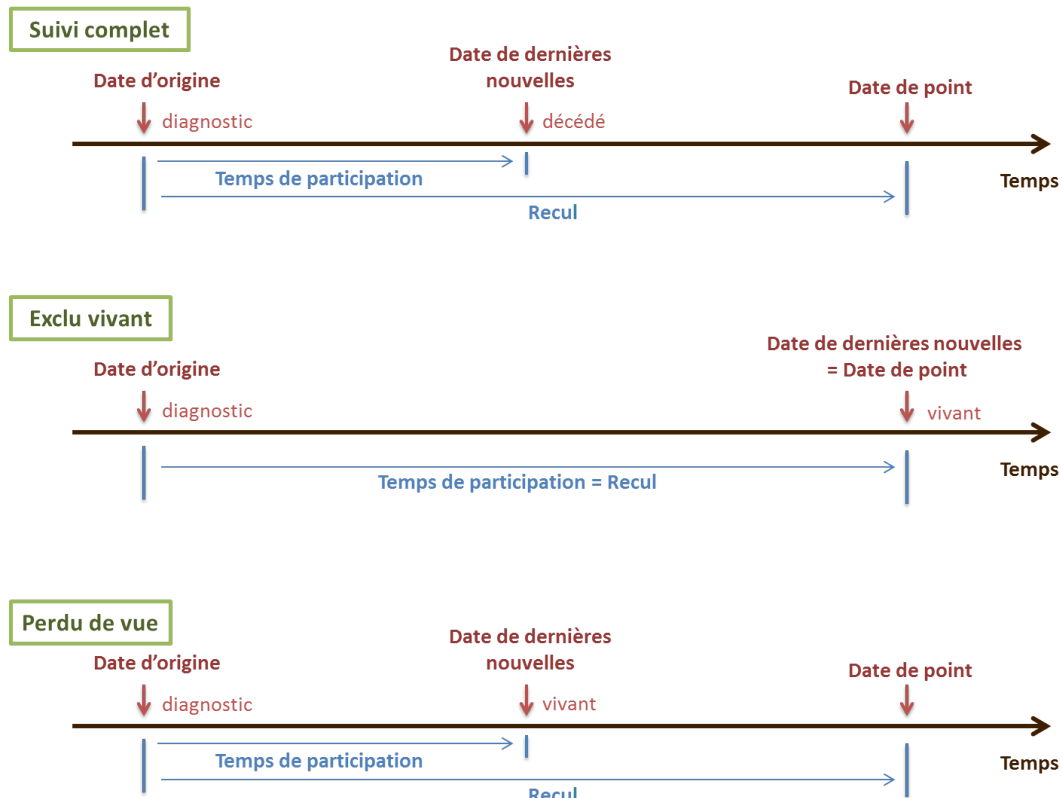


FIGURE II. 4.2.1 – Dates définissant le suivi d'un individu pour un suivi complet ou censuré

rée à droite si l'individu n'a pas subi l'évènement à sa dernière observation. Nous pouvons rencontrer la censure à droite pour deux raisons : l'individu est exclu vivant s'il n'a pas encore subi l'évènement à la date de point, ou l'individu est perdu de vue s'il a quitté l'étude avant la date de point sans avoir subi l'évènement. D'autres types de censures existent, même si le cas ne peut se produire dans nos études, la censure à gauche si l'individu a déjà subi l'évènement avant qu'on ne l'observe, et la censure par intervalle si l'individu subit l'évènement entre deux observations, sans qu'on ne puisse définir une date précise.

La fonction de survie $S(t)$ est définie comme étant la probabilité qu'un individu survive au-delà du temps t :

$$S(t) = \mathbb{P}(T > t)$$

De la même manière, la fonction de risque (de décéder) $\lambda(t)$ est défini comme étant la probabilité qu'un individu décède juste après un instant t sachant qu'il était vivant à cet instant t :

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}$$

$$\Leftrightarrow \lambda(t) = \frac{\lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{\mathbb{P}(t \leq T < t + \Delta t)}{\Delta t}}{S(t)}$$

La fonction de risque cumulé $\Lambda(t)$ est donnée par :

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du$$

Par relation entre les définitions précédentes, nous en déduisons la relation entre la survie et le risque suivante :

$$S(t) = e^{-\Lambda(t)}$$

L'intérêt d'une analyse de survie est de pouvoir étudier la distribution des temps de survie, de pouvoir comparer celles de différents groupes et d'étudier l'effet de facteurs sur ces temps de survie. Pour estimer la fonction de survie, nous utilisons des estimateurs non paramétriques comme l'estimateur de Kaplan-Meier ou de Pohar-Perme, entre autres. Cependant, il est intéressant de pouvoir étudier l'effet de facteurs pouvant expliquer une différence de durée de survie entre des groupes d'individus. Ces facteurs sont introduits dans un modèle sous forme de variables dites explicatives. Pour ce type d'analyse, nous utilisons alors des modèles paramétriques comme le modèle de Cox ou d'Estève.

On distingue deux concepts de survie : la survie globale et la survie nette.

II. 4.2.2 Survie globale

La survie globale, appelée aussi survie toutes causes (overall survival, OS), s'intéresse à la durée de survie d'un individu et prend en compte le décès quel qu'en soit la cause.

a. Estimateurs non paramétriques

L'estimateur non paramétrique de référence pour estimer la probabilité de survie globale est

la méthode de Kaplan-Meier. D'autres méthodes comme la méthode actuarielle ou la méthode de Nelson-Aalen sont disponibles.

Kaplan-Meier

L'estimateur de Kaplan-Meier est défini par :

$$\widehat{S}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \frac{n_j - d_j}{n_j}$$

$\left\{ \begin{array}{l} \text{où } n_j : \text{ nombre d'individus à risque juste avant } t_j, \\ \text{et } d_j : \text{ le nombre d'individus décédés à l'instant } t_j. \end{array} \right.$

L'estimateur de sa variance est donné par la formule de Greenwood :

$$\widehat{\text{var}}(\widehat{S}) = \widehat{S}^2(t) \sum_{j:t_j \leq t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)} .$$

La comparaison des fonctions de survie s'effectue à l'aide du test du logrank. Ce test suppose la proportionnalité des risques, c'est à dire qu'il n'y ait pas d'interaction entre le temps et la différence de risque entre les deux groupes. Il n'est donc pas valide si les courbes de survie des deux groupes se croisent durant la période d'étude.

b. Modèles paramétriques

Les méthodes paramétriques reposent sur l'utilisation de modèles dans lesquels la distribution de survie est une fonction paramétrique du temps, comme le modèle exponentiel ou le modèle de Weibull. Le modèle paramétrique de référence pour l'analyse de données épidémiologique est le modèle à risques proportionnels de Cox.

Cox

Il s'agit en réalité d'un modèle semi-paramétrique puisqu'il permet d'établir une relation paramétrique entre les facteurs de risques de décès et la distribution des durées de survie sans donner à celle-ci une forme paramétrique particulière.

L'estimateur de la fonction de risque du modèle de Cox est donné par :

$$\lambda(t, X) = \lambda_0(t) e^{\beta X}$$

$\left\{ \begin{array}{l} \text{où } X : \text{ le vecteur des variables explicatives (mesurées),} \\ \lambda_0 : \text{ le risque de base (i.e. le risque pour un patient pour lequel } X = 0), \\ \text{et } \beta : \text{ le vecteur de paramètre (à estimer).} \end{array} \right.$

Nous pouvons alors estimer le Risque Relatif (RR) (Hazard ratio, HR) de décès d'un individu i par rapport à un autre individu j :

$$\text{RR}(t) = \frac{\lambda(t, X_i)}{\lambda(t, X_j)} = \frac{e^{\beta X_i}}{e^{\beta X_j}} .$$

Dans un modèle de Cox, le RR est par hypothèse constant au cours du temps, ce qui implique que les fonctions de risques sont proportionnelles.

Pour un modèle avec une seule variable explicative dichotomique X ($X = 0$ ou $X = 1$), le RR est donné par :

$$\text{RR} = \frac{\lambda(t, X = 1)}{\lambda(t, X = 0)} = \frac{\lambda_0(t) e^{\beta}}{\lambda_0(t)} = e^{\beta} .$$

Pour une variable continue, e^{β} correspond au risque relatif pour une augmentation d'une unité de la variable. L'hypothèse sous-jacente lors de l'utilisation d'une variable explicative continue est l'hypothèse de log-linéarité qui suppose que le risque relatif est constant pour une augmentation d'une unité quelle que soit la valeur de la variable explicative.

En pratique, les coefficients sont obtenus par la méthode du maximum de vraisemblance.

II. 4.2.3 Hypothèses

Les deux hypothèses de proportionnalité des risques et de log-linéarité sont des hypothèses à vérifier avant l'interprétation du modèle.

Log-linéarité

L'hypothèse de log-linéarité suppose un risque monotone pour une augmentation d'une unité. Elle doit être vérifiée pour les variables continues ou qualitative ordonnées à plus de

deux classes. Pour la vérification de l'hypothèse pour les variables continues, il faut la catégoriser en trois à cinq classes. On vérifie alors, de la même manière pour les deux types de variables, que l'effet est identique entre les différentes classes. Si l'hypothèse n'est pas vérifiée par une variable, il faut intégrer la variable dans le modèle sous forme de classes ou restaurer la log-linéarité en lui appliquant une transformation mathématique (spline).

Proportionnalité des risques

L'hypothèse de proportionnalité des risques suppose que le risque entre deux groupes n'est pas dépendant du temps (temps depuis la date d'origine, *i.e.* la date de diagnostic). La vérification peut, d'un premier temps, se faire visuellement à partir du graphique des courbes de survie ou de risque : les courbes doivent suivre une évolution semblable, et donc en particulier ne pas se croiser. Cette vérification peut également se faire à partir des résidus, en traçant le cumul des résidus de Schoenfeld au cours du temps par exemple [31]. Ces méthodes sont délicates en pratique, du fait de la subjectivité inhérente aux méthodes graphiques. Les résidus de Schoenfeld sont aussi utilisés pour tester l'interaction entre le temps et la variable explicative [32]. Ces quantités mesurent l'apport supplémentaire d'information qui serait fourni par la prise en compte du temps dans la modélisation de risque instantané associé à la variable. Si le test est négatif (résidus faibles), le fait de prendre le temps en compte n'apporterait qu'une information de faible importance. Si le test est significatif, l'effet du temps doit être pris en compte. Si c'est le cas, une des solutions est de stratifier le modèle sur cette variable. Une autre approche est de modéliser l'effet de la variable sur le taux de mortalité comme non proportionnel, en ajoutant une interaction entre la variable et le temps dans le modèle [33].

Censure aléatoire

Pour l'estimation de probabilités de survie (y compris avec la méthode de Kaplan-Meier), une hypothèse est faite sur la censure. Elle doit être aléatoire (aussi appelée censure non-informative). La censure non-aléatoire se produit lorsque le risque de décéder de la maladie et le risque de décéder d'autres causes sont dépendants. Si nous estimons la survie en présence de censure non-aléatoire, les estimations seront biaisées.

II. 4.2.4 Survie nette

La survie globale tient compte de toutes les causes de décès et pas seulement le décès lié à la pathologie étudiée. Lorsque nous nous intéressons à la survie de patients atteints d'une pathologie particulière, l'évènement d'intérêt est le décès dû à cette pathologie. Dans ce cas, nous modélisons le taux de mortalité en excès et la survie estimée est appelée survie nette (net survival, NS).

La survie nette est définie dans un monde hypothétique où le cancer est la seule cause de décès. L'estimation de survie nette est rendue théoriquement possible en supprimant les autres causes de décès, en utilisant l'hypothèse principale que cette mortalité due aux autres causes est correctement reflétée par toutes les causes de décès confondues de la population générale (population qui a des caractéristiques similaires pour le sexe, l'âge, le lieu de résidence et l'année de décès ou de fin du suivi).

La survie nette est définie comme étant la probabilité de survivre de la maladie en l'absence de toute autre cause de décès. La survie nette est un concept adapté pour l'évaluation de la survie à long terme et pour la comparaison entre différents groupes, de régions différentes par exemple, puisqu'elle tient compte de la mortalité attendue de la population d'étude.

Deux approches sont utilisées pour l'estimation de la survie nette. La première est l'approche dite cause spécifique. La survie cause spécifique est estimée en précisant la cause de décès, liée à la maladie ou non. L'évènement d'intérêt est le décès lié à la maladie, le décès dû à une autre cause est alors censuré. La survie est ensuite estimée avec des outils de survie globale. Cette méthode, parfois utilisée dans des essais cliniques, n'est pas adaptée pour des données de population, et notamment pour les données de registre qui dépendent pour cette information des certificats de décès et qui ne s'avère pas assez précis pour ce type d'études. De plus, le biais dû à une censure non-aléatoire ne peut être corrigé avec cette approche.

Une deuxième approche, dont l'estimation du taux de mortalité attendu est basée sur des tables de mortalité de la population générale, permet de contourner le problème inhérent à l'utilisation des causes de décès. Les tables de mortalité nous renseignent du taux de mortalité, toutes causes de décès confondues, par sexe, par classe d'âge et par département et nous sont fournies, en France, par l'Insee. L'estimation de la survie nette est donnée par :

$$S_n(t) = \frac{S_o(t)}{S_a(t)}$$

$\left\{ \begin{array}{l} \text{où } S_o(t) : \text{ la survie observée,} \\ \text{et } S_a(t) : \text{ la survie attendue.} \end{array} \right.$

Par définition, le risque est alors :

$$\lambda_n(t) = \lambda_o(t) - \lambda_a(t)$$

a. Estimateurs non paramétriques

Ratio estimate : Ederer I, Ederer II, Hakulinen

Les trois estimateurs les plus couramment utilisés jusqu'ici sont Ederer I (1961) [34], Ederer II (1959) [35] et Hakulinen (1982) [36]. Ces méthodes diffèrent dans l'estimation de la survie attendue. Le calcul de la survie observée se fait avec l'estimateur de Kaplan-Meier.

Dans la méthode Ederer I (1961) [34], la probabilité attendue d'être en vie après un temps t est calculé pour chaque individu de la cohorte à partir des taux de mortalité de la population générale. La probabilité de survie attendue pour l'ensemble de la cohorte donnée par :

$$S_a(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n S_{a,i}(t)$$

$\left\{ \begin{array}{l} \text{où } S_{a,i}(t) \text{ sont obtenues à partir des tables de mortalité de la population générale.} \end{array} \right.$

Les trois méthodes sont comparables pour des périodes de suivi relativement courte (inférieure à 10 ans). Pour des périodes de suivi plus longues, la méthode d'Hakulinen est plus adaptée [36]. Cependant, il a été démontré récemment que ces méthodes classiques d'estimation de survie nette (appelées plus couramment méthodes de survie relative) fournissent des estimations biaisées en présence de censure non-aléatoire [37, 38]. Aujourd'hui, seules deux méthodes qui tiennent compte de cette censure informative sont en mesure de fournir des estimations non biaisées de la survie nette : la méthode proposée par Pohar-Perme *et al.* qui est basée sur un estimateur non-paramétrique, et la deuxième méthode qui est basée sur un modèle de régression de la mortalité en excès ajustée pour les covariables de la table de mortalité.

Pohar-Perme

L'estimateur du risque en excès de Pohar-Perme est un estimateur pondéré de l'estimateur Ederer II. Le risque cumulé est donné par :

$$\widehat{\Lambda}(t) = \underbrace{\int_0^t \frac{dN^w(u)}{Y^w(u)}}_{\Lambda_o} - \underbrace{\int_0^t \frac{\sum_{i=1}^n Y_i^w(u) d\Lambda_{P_i}(u)}{Y^w(u)}}_{\Lambda_a}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{où } \Lambda_o : \text{ le risque cumulé observé de Nelson-Aalen,} \\ \Lambda_a : \text{ le risque cumulé attendu de Andersen,} \\ N^w(t) = \sum_{i=1}^n N_i^w(t) = \sum_{i=1}^n \frac{N_i(t)}{S_{P_i}(t)}, \\ \text{et } Y^w(t) = \sum_{i=1}^n Y_i^w(t) = \sum_{i=1}^n \frac{Y_i(t)}{S_{P_i}(t)}. \end{array} \right.$$

Les estimations fournies par cet estimateur sont similaires aux estimations de Ederer I & II et Hakulinen pour la survie à 5 ans, mais les différences sont grandes pour la survie à 15 ans [38] .

b. Modèles paramétriques

Estève

Le modèle de régression d'Estève (1990) [39], où le risque instantané $\lambda_r(t)$ est modélisé par un modèle à taux proportionnels, avec un risque instantané de base constant par intervalles de temps, est donné par :

$$\lambda_r(t, X) = \alpha(t) e^{\beta X} \quad \text{avec } \alpha(t) = \sum_k \tau_k \mathbb{1}_k(t)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{où } X : \text{ le vecteur des variables explicatives (mesurées),} \\ \tau_k : \text{ le risque dans le } k^{\text{ème}} \text{ intervalle pour un patient pour lequel } X = 0, \\ \mathbb{1}_k(t) : \text{ la fonction indicatrice qui vaut 1 si } t \text{ est dans l'intervalle } k, \\ \text{et } \beta : \text{ le vecteur de paramètre (à estimer).} \end{array} \right.$$

Ce modèle se base sur les données individuelles. Il se fait sous l'hypothèse de proportionnalité des risques. Il peut toutefois être écrit sous forme non proportionnelle en modélisant

les effets des variables dépendantes du temps.

Hakulinen et Tenkanen

Le modèle de régression proposé par Hakulinen et Tenkanen (1987) [40] s'écrit comme un modèle linéaire généralisé caractérisé par une fonction de lien $\ln(-\ln)$ et une distribution binomiale des erreurs.

Toutefois, ce modèle semble moins robuste que celui d'Estève [41].

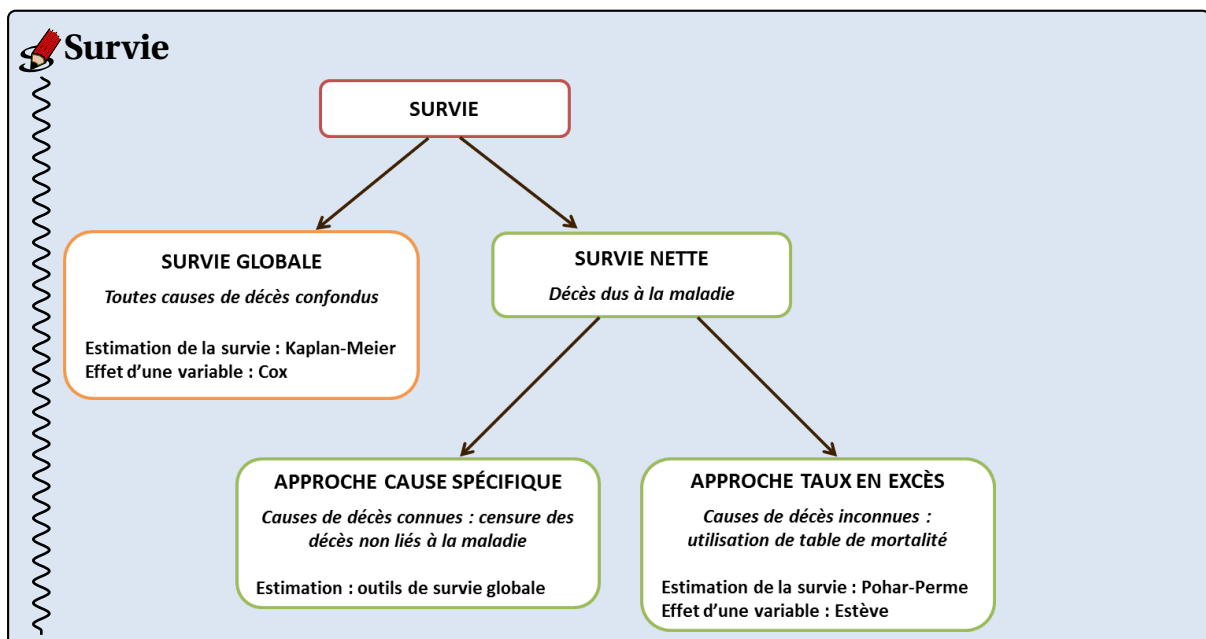
Dickman

La modélisation du taux de mortalité en excès proposé par Dickman (2004) [42] s'écrit aussi comme un modèle linéaire généralisé avec une distribution de Poisson et un lien spécifique proposé par Dickman.

Remontet, Mahboubi

D'autres modèles existent comme ceux proposés par Remontet (2007) [43] ou Mahboubi (2011) [44] qui modélise de façon continue le taux de base avec des splines.

Pour estimer la fonction de survie, nous utiliserons l'estimateur non paramétrique de Pohar-Perme et pour étudier l'effet de facteurs sur la mortalité, nous utilisons alors le modèle de regression d'Estève.



II. 4.3 Impact du traitement sur la survie globale

Pour évaluer l'effet d'un traitement, le gold standard en matière de design est l'essai thérapeutique randomisé qui permet de s'affranchir des biais dus aux variables confondantes. Dans un essai randomisé, la mesure de l'effet du traitement est non biaisée puisque dans chaque groupe, en moyenne, les sujets sont identiques. La répartition aléatoire des sujets permet l'équilibre de la répartition des caractéristiques initiales entre les deux groupes de traitements. Le seul critère qui différencie les deux groupes est le traitement.

Dans certaines situations, il est intéressant, voire nécessaire, de pouvoir évaluer l'effet d'un traitement en population générale. Pourtant, ce type d'étude observationnelle comporte des biais et donc un risque de confondre l'effet global apparent avec l'effet réel du traitement. Ces biais sont principalement dus aux facteurs de confusion qui, par définition, engendrent un effet qui peut être confondu avec l'effet du traitement. Une méthodologie adaptée est donc nécessaire. Deux outils statistiques permettent ce type d'études : les modèles multivariés et le score de propension.

Dans une étude observationnelle, il existe une dépendance entre les facteurs cliniques et le traitement choisi par le clinicien. De même, les facteurs cliniques, indépendamment du traitement, font varier le résultat [FIGURE II. 4.3.1 A]. L'objectif est de mesurer de manière non biaisée l'effet du traitement sur ce résultat. D'un point de vue global, les modèles de régression multivariés atteignent ce but en retirant le poids de l'association entre les facteurs de confusion et le résultat [FIGURE II. 4.3.1 B] tandis que le score de propension opère sur le poids de l'association des facteurs de confusion et du traitement [FIGURE II. 4.3.1 C] [2].

Le score de propension, SP , est défini par Rosenbaum et Rubin comme étant la probabilité de recevoir le traitement d'intérêt conditionnellement aux caractéristiques du patient au diagnostic :

$$SP = \mathbb{P}(T = 1|X)$$

$\left\{ \begin{array}{l} \text{où } T : \text{ la fonction indicatrice de l'exposition au traitement,} \\ \text{et } X = \sum_{j=1}^k X_j : \text{ le vecteur des } k \text{ variables représentant les caractéristiques au diagnostic.} \end{array} \right.$

Dans un essai randomisé, le SP est égal à 0,5 pour tous les sujets inclus. Les deux groupes

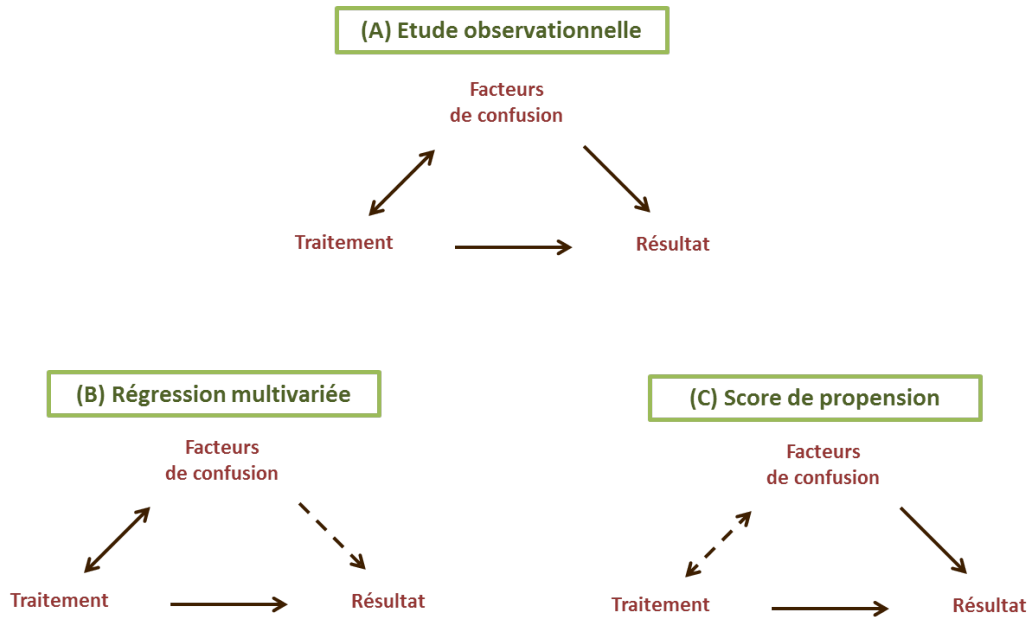


FIGURE II. 4.3.1 – Schéma des types d’ajustement sur les facteurs de confusion. (Source : Kwiatkowski et al, 2007 [2])

d’étude sont échangeables. Dans une étude observationnelle, le *SP* varie pour chaque sujet. Cependant, deux sujets ayant le même *SP* sont échangeables. L’objectif des méthodes basées sur le score de propension est d’obtenir deux groupes échangeables dans une étude observationnelle pour minimiser le biais dû aux facteurs de confusion.

Ce score de propension est estimé par un modèle de régression logistique. Le choix des variables à inclure dans le modèle est controversé. Selon les auteurs, il est préconisé d’inclure toutes les variables mesurées [2] ou uniquement les facteurs confondants [45]. D’autres auteurs préconisent, de manière intermédiaire, d’inclure les variables influençant la décision du traitement ou uniquement celles liées au pronostic.

Le score de propension est estimé par :

$$\text{Logit}(SP) = \ln\left(\frac{SP}{1-SP}\right) = \alpha_0 + \sum_{j=1}^k \alpha_j X_j$$

où α_j : les coefficients,
 et $X = \sum_{j=1}^k \alpha_j X_j$: le vecteur multidimensionnel des k caractéristiques du patient au diagnostic.

Après l’estimation du score, quatre méthodes ont été décrites pour utiliser ce score :

l'ajustement, la stratification, l'appariement ou la pondération avec la méthode Inverse Probability of Treatment Weighting.

Ajustement

La méthode consiste à réaliser une régression linéaire en remplaçant les différentes covariables par le score de propension. L'ajustement sur le traitement et le score permet une amélioration de la lisibilité des résultats de l'analyse.

Stratification

Pour minimiser au maximum le biais avec cette méthode, il est recommandé de stratifier en cinq classes basées sur les quintiles du score de propension [46].

Appariement

La méthode consiste à sélectionner pour chaque patient exposé au traitement d'intérêt un patient non exposé qui a un score le plus proche. La meilleure méthode retenue par Rosenbaum et Rubin est un appariement suivant la distance de Mahalanobis à l'intérieur de classes de scores de propension proches (des classes de largeur égale à un quart de la déviation standard) (en anglais : caliper) [47, 48]. Les patients non appariés sont exclus de l'analyse. L'analyse se fait ensuite sur la population matchée.

Pondération

Contrairement à l'appariement qui est basé sur une sélection de cas, la méthode Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) intègre tous les patients. Cette méthode consiste à donner un poids inversement proportionnel à la probabilité de recevoir le traitement à chaque patient. Le poids W pour chaque patient est donné par :

$$w_i = \frac{TT_i}{SP_i} + \frac{1 - TT_i}{1 - SP_i}, \quad \forall i \in [1, n]$$

{ où TT_i : la fonction indicatrice de l'exposition au traitement pour le patient i .

Les méthodes d'ajustement et de stratification sont moins performantes selon Austin [46] et confirmé par Forbes *et al.* [49]. L'appariement et l'IPTW donnent des résultats de qualité équivalente, avec un avantage pour l'appariement en cas de forte corrélation entre

les covariables et l'affectation du traitement. La différence entre ces deux méthodes est la quantité mesurée. A la suite d'un appariement, la quantité mesurée est l'effet moyen du traitement dans la population traitée, tandis que la méthode IPTW, en créant une population artificielle dans laquelle les covariables sont indépendantes du traitement [46, 50], mesure l'effet moyen du traitement dans la population totale.

Pour chacune de ces deux méthodes, il est important d'évaluer l'adéquation du modèle SP. Pour cela, il est recommandé d'utiliser des méthodes permettant d'évaluer l'équilibre en termes de covariables initiales dans la base matchée. Pour chaque variable, la différence standard entre les deux groupes doit être inférieure à 10%.

La différence standard est donnée, pour les variables continues, par :

$$d = \frac{(\bar{x}_{\text{exposé}} - \bar{x}_{\text{non exposé}})}{\sqrt{\frac{s^2_{\text{exposé}} + s^2_{\text{non exposé}}}{2}}}$$

{ où \bar{x} : la moyenne de la variable x ,
 et s^2 : la variance de la variable x .

et pour les variables catégorielles par :

$$d = \frac{(n_{\text{exposé}} - n_{\text{non exposé}})}{\sqrt{\frac{n_{\text{exposé}}(1 - n_{\text{exposé}}) + n_{\text{non exposé}}(1 - n_{\text{non exposé}})}{2}}}$$

{ où n : le nombre de cas.

II. 4.4 Qualité de vie relative à la santé

L'OMS a défini, en 1948, "la santé" comme étant *un état de complet bien-être physique, mental et social, et pas seulement l'absence de la maladie ou d'infirmité*. En 1994, l'OMS propose une définition de "la qualité de vie" : *c'est la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes* [51].

La notion de QdV relative à la santé (que nous noterons simplement QdV par la suite) vient compléter ces définitions : c'est l'appréciation par le patient lui-même de l'impact de sa santé (maladie, examens, traitements) sur sa vie quotidienne.

La QdV ne peut pas se mesurer de manière directe. La QdV est un concept :

- multidimensionnel, il inclut au minimum les domaines physiques, psychiques et sociaux ainsi que les symptômes liés à la maladie et au traitement,
- subjectif, il dépend de la perception du patient, de ses attentes et ses espérances de santé,
- et dynamique puisque le patient n'évaluera pas nécessairement sa QdV avec les mêmes critères au cours du temps.

La QdV est généralement mesurée de manière quantitative au moyen de questionnaire générique ou spécifique. Les questionnaires génériques permettent d'évaluer la QdV quel que soit l'état de santé du patient et indépendamment de la pathologie. Ils permettent une comparaison entre différentes pathologies ou avec une population saine de référence. Les questionnaires spécifiques, développés pour une pathologie donnée, permettent quant à eux, de mesurer l'impact de la maladie et de son traitement sur la QdV. On distingue trois méthodes pour la mesure quantitative : (1) l'auto-évaluation, le patient répond lui-même au questionnaire, (2) l'hétéro-évaluation, le questionnaire est rempli par un proche ou le médecin ou (3) le médecin ou un proche répond lui-même au questionnaire.

II. 4.4.1 QLQ-C30

Un des questionnaires couramment utilisé en cancérologie est le questionnaire QLQ-C30 version 3 de l'EORTC [52], qui est un questionnaire spécifique à toutes les pathologies cancéreuses disponible et validé en langue française [ANNEXE C.2]. Le questionnaire est constitué de 30 items qui permettent d'évaluer 15 dimensions regroupées en 3 notions : la santé et QdV globale, l'échelle fonctionnelle, et l'échelle de symptômes génériques [TABLEAU II. 4.4.1] .

Pour chaque dimension, un score entre 0 et 100 est généré [53]. Le score est proportionnel à la QdV globale ainsi qu'au niveau fonctionnel ou symptomatique : plus le score est élevé, plus la QdV globale, le niveau fonctionnel ou symptomatique est élevé et réciproquement.

Dimension	Nombre d'items	Nombre d'items	Nombre de modalités
Santé et qualité de vie globale	2	2	7
Échelle fonctionnelle	15	physique	3
		activité quotidienne	3
		émotionnel	3
		cognitif	3
		social	3
Échelle de symptômes génériques	13	fatigue	3
		nausée et vomissement	3
		douleur	3
		dyspnée	3
		insomnie	3
		perte d'appétit	3
		constipation	3
		diarrhée	3
		difficulté financière	3

TABLE II. 4.4.1 – L'échelle QLQ-C30

Selon l'EORTC, le score peut être calculé si le nombre de données manquantes (DM) est inférieur à 50% [53]. Le score brut (ScB) pour une dimension à n items (I) est donné par :

$$ScB = \frac{\sum_{i=1}^n I_i}{n - DM}$$

Si le nombre de données manquantes est supérieur à 50%, ScB est manquant.

Le score standardisé (Sc), variant entre 0 et 100, est donné par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{pour la santé et QdV globale : } Sc = \left(\frac{ScB - 1}{r} \right) \times 100, \\ \text{pour les échelles fonctionnelles : } Sc = \left(1 - \frac{ScB - 1}{r} \right) \times 100, \\ \text{pour les échelles symptomatiques : } Sc = \left(\frac{ScB - 1}{r} \right) \times 100. \end{array} \right.$$

{ où r : le nombre de modalités - 1.

Comme pour toutes analyses, il est important d'être attentif aux données manquantes. Si le nombre de données manquantes est supérieur à 50% pour une dimension, alors le score est manquant. Si le nombre de données manquantes est inférieur ou égal à 50% pour une dimension, on peut calculer le score en ne prenant pas en compte l'item manquant dans le calcul du score. Il est important de s'assurer que les données manquantes soient non informative (*i.e.* complètement aléatoire) en comparant les patients qui ont répondu au questionnaire en entier avec ceux qui ont laissé des données manquantes. Si les données manquantes ne sont pas complètement aléatoires, il faut alors tenir compte des facteurs influençant les données manquantes dans la méthode d'imputation. Par exemple, si l'âge a une influence sur les données manquantes, il faut réaliser une imputation multiple en tenant compte de ce facteur de stratification.

II. 4.4.2 GHQ-12

En ce qui concerne le coping, les échelles sont multiples et leurs dimensions variées. Selon la définition de Lazarus et Folkman (1984), le coping est l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux destinés à maîtriser, réduire ou tolérer les exigences internes ou externes qui menacent ou dépassent les ressources d'un individu. Parmi ces échelles, on peut citer le General Health Questionnaire (GHQ-12) qui est une échelle brève en 12 items de santé mentale qui permet d'évaluer la qualité de vie mentale des patients [54].

Pour chaque question, les modalités "Plutôt plus que d'habitude" et "A peu près comme d'habitude" sont recodés en 0 et les modalités "Plutôt moins que d'habitude" et "Beaucoup moins que d'habitude" sont recodés en 1.

$$SC_{\text{GHQ-12}} = \sum_{i=1}^n I_i$$

Un score supérieur ou égal à 3 indique une probable dépression (forte sensibilité) [54].

II. 4.4.3 MAC-21

D'autres questionnaires permettent une évaluation de l'ajustement mental, défini comme étant les réponses émotionnelles, cognitives et comportementales faites par un individu à la maladie cancéreuse. Une des échelles d'ajustement mental disponible et validée en version française est le questionnaire Mental Adjustment to Cancer-Scale avec 21 items (MAC 21) issus des 40 items du questionnaire MAC initial [55]. Le questionnaire MAC comprend trois dimensions : l'esprit combatif, l'impuissance-désespoir et les préoccupations anxieuses. Elles sont mesurées respectivement par 9, 7 et 5 items.

Un score est obtenu pour chaque dimension. Le score global d'adaptation négative ou détresse est calculé en additionnant les scores des préoccupations anxieuses et de l'impuissance-désespoir, le score de l'adaptation positive est égal à celui d'esprit combatif.

Dimension		Nombre d'items
Adaptation positive	Esprit combatif	9
Adaptation négative	Impuissance-désespoir	7
	Préoccupations anxieuses	5

TABLE II. 4.4.2 – L'échelle MAC-21

Le score Sc est obtenu pour chaque sous-échelle en additionnant les réponses données aux n items (I) de celle-ci [55]. Il n'y a pas d'item à cotation inversée. Le score est donné par :

$$Sc = \sum_{i=1}^n I_i$$

Les scores de chaque sous-échelle indiquent dans quelle mesure la stratégie de coping est employée. Les scores peuvent être convertis en t-scores en utilisant les tableaux présentés dans l'annexe D. Il suffit de lire pour chaque sous-échelle les t-scores qui correspondent aux scores bruts de la personne évaluée, et de les reporter éventuellement sur la feuille de profil. L'utilisation des scores standardisés permet d'étudier les profils adaptatifs des individus et de comparer les scores des sous-échelles entre eux.

Questionnaires QdV

QLQ-C30

- Santé et QdV globale : score ↗ ⇒ QdV ↗ ,
- Échelles fonctionnelles : score ↗ ⇒ QdV ↗ ,
- Échelles symptomatiques : score ↗ ⇒ QdV ↘ .

GHQ-12

- score ≥ 3 ⇒ probable dépression (forte sensibilité) .

MAC-21

- Adaptation positive :
 - score = 50% : esprit combatif qui correspond à la moyenne,
 - score ↗ : esprit combatif ↗ ,
 - score ↘ : esprit combatif ↘ .
- Adaptation négative :
 - score = 50% : préoccupations anxieuses et désespoir qui correspond à la moyenne,
 - score ↗ : préoccupations anxieuses et désespoir ↗ ,
 - score ↘ : préoccupations anxieuses et désespoir ↘ .

II. 4.4.4 Analyse longitudinale de la QdV

Nous notons deux approches pour l'analyse de données longitudinales : (1) un modèle mixte d'analyse de variance pour mesures répétées et (2) le temps jusqu'à détérioration de la QdV [56].

Le temps jusqu'à détérioration du score de QdV est une analyse de type analyse de survie, avec pour événement d'intérêt la détérioration. La variable d'intérêt est le délai entre la date d'inclusion dans l'étude et l'apparition d'une première détérioration significative par rapport au score à l'inclusion. Les patients ne présentant pas l'évènement avant leur sortie de l'étude sont censurés au moment du dernier remplissage au questionnaire.

Pour ce type d'analyse, il est nécessaire de définir la plus petite différence, dans les scores de QdV dans une dimension considérée, que les patients perçoivent comme importante et qui rendrait envisageable une modification de la prise en charge des patients. Il n'existe pas

de méthode standard pour déterminer cette différence Différence minimale cliniquement importante (DMCI). Une des méthodes utilisées est la méthode de l'ancrage [57]. Pour le QLQ-C30, cette différence est fixée à 10 points [58].

Troisième partie

30 ans de données épidémiologiques sur les hémopathies lymphoïdes en Côte d'Or

L'épidémiologie joue un rôle majeur dans le contexte de la prévention et de la prise en charge des maladies. Cela est d'autant plus vrai pour les cancers où la recherche fondamentale permet une évolution rapide et constante des connaissances. C'est dans cet objectif que les registres de cancers ont vu le jour à partir de 1975. Le Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or (RHEMCO), créé en 1980, est le premier registre spécialisé en hématologie en France et dans le monde. Il nous permet donc de disposer de données épidémiologiques sur les hémopathies malignes avec un recul de plus de 30 ans. La principale difficulté pour la mise en place d'études à long terme en hématologie est la classification des pathologies. Depuis 2000, la classification recommandée est la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé [9]. Au RHEMCO, le recodage des cas diagnostiqués avant 2000 permet une homogénéité du codage et donc une faisabilité des études épidémiologiques à long terme.

Dans ce contexte, nous avons voulu effectuer un état des lieux de l'épidémiologie des hémopathies malignes en Côte d'Or depuis 1980. Notre intérêt s'est porté sur les hémopathies lymphoïdes, représentant presque 70% des cas d'hémopathies malignes en Côte d'Or.

CHAPITRE *III. 6*

ARTICLE

Title:

The heterogeneity of changes in incidence and survival among lymphoid malignancies in a thirty-year French population-based registry

Shortened running title:

Changes among lymphoid malignancies

Authors:

Mylène Dandoit¹; Morgane Mounier¹; Julien Guy²; Tony Petrella³; Stéphanie Girard¹; René-Olivier Casanovas⁴; Laurent Martin³; Franck Bonnetain⁵; Marc Maynadié^{1,2}.

¹ Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or, EA 4184, Université de Bourgogne, Faculté de Médecine, Dijon;

² Service d'Hématologie Biologique, Centre Hospitalier Universitaire, Dijon;

³ Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Universitaire, Dijon;

⁴ Service d'Hématologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Dijon;

⁵ Unité de Méthodologie et Qualité de Vie en Cancérologie, EA 3181, Faculté de Médecine, Besançon. France.

Corresponding author:

Mylène Dandoit,

Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or, EA 4184, Faculté de Médecine,

7 Boulevard Jeanne d'Arc,

21078 Dijon Cedex, France,

E-mail: mylene.dandoit@u-bourgogne.fr

Tel: +33 3 80 39 33 93

Fax: +33 3 90 39 33 14

Key words: incidence, survival, trend, lymphoid malignancies, population-based, cancer registry

Abstract

Our specialized population-based registry has allowed us to explore changes in incidence and survival by sub-type over the last 30 years. Between 1980 and 2009, 4,790 cases of lymphoid malignancies were registered using the International Classification of Diseases for Oncology. The incidence rate of lymphoid malignancies was 20.5 per 100,000 inhabitants per year, and ranged from 0.1 to 4 according to the subtype. 10-year net survival was 65%, and ranged from 41% to 93% according to the subtype. We observed an increase in 5-year net survival between the period 1980-1989 and 2000-2009 (58% vs. 70%). This was observed in most but not all subtypes. Our long-standing population-based registry allowed us to measure differences in trends according to the subtype of lymphoid malignancies. Incidence rates steadily increased in quite frequent entities and poor survival probability for most entities indicate that they must be the next objective in therapeutic research programs.

Introduction

Lymphoid malignancies encompass a large and very heterogeneous group of diseases that count more than 80 entities. Understanding of these diseases has evolved considerably in recent decades leading to a new classification, proposed under the auspices of the WHO in 2000 ¹. It has been widely adopted among hematologists and hemato-pathologists. Fortunately, this new classification was also included in the latest version of the International Classification of Diseases for Oncology 3rd version (ICD-O-3) used in cancer registries since 2000. Since the mid-20th century, a dramatic increase in the incidence of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) has been observed all over the world, leading to lymphoma being placed as the 6th or 7th most common cancer ^{2,3}. Luckily, but for reasons that have yet to be elucidated, this increase has stopped and the incidence rate of NHL is now quite stable, at least in developed countries ^{4,5}. During the same period, new therapeutic strategies, including new drugs such as humanized monoclonal antibodies, have been introduced. These strategies have led to major improvements in overall survival (OS) ⁶⁻⁸. Such information has rarely been given for the different sub-entities over a long period of time and on population-based data, and results from clinical trials are not representative of the clinical reality. Using data from our specialized population-based registry covering the Côte d'Or population, we analyzed long-term changes in incidence and survival in these diseases using recent, robust statistical tools.

Materials and methods

Population-based data were obtained from the specialized registry of hematologic malignancies of Côte d'Or, established in 1980. The registry covers the Côte d'Or department, a French administrative area of the Burgundy Region, with a total population of 467,998 inhabitants in 1980 and 523,000 inhabitants in 2009 (+11.8%). The quality of the registry has been validated through regular audit by INSERM, the National Institute of Health Care Surveillance (InVS), the National Committee of Registries and the French National Cancer Institute (INCA), since 1989.

All patients residing in the Department of Côte d'Or for more than 6 months, with newly diagnosed lymphoid malignancy (LM) between January, 1st 1980 and December, 31st 2009 were included. The diagnoses were registered after validation by hematologists (MM, JG, TP) and were coded using the

ICD-O-3 classification. Cases diagnosed before 2001 were re-coded into their corresponding ICD-O-3 codes, whenever possible, by a hematopathologist (TP). Only 5% (258/4790) of cases remained with a Not Otherwise Specified (NOS) code. Lymphoid malignancies were grouped according to the Interlymph proposal in which 5 groups of LM and 12 subtypes were defined ⁹ (Table I). For each case, the following information was available: sex, age, date of diagnosis, date of death or last date of contact and vital status. The vital status of all cases was updated at July 1st, 2013 via a request sent to the Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP). A patient was considered lost to follow-up when the date of the last contact was before July 1st, 2013. In such cases, the last date of contact was used for censoring. On July 1st, 2013, 65% (3116/4790) of the patients had died and 1% (37/4790) were lost to follow-up.

Statistical analysis

Age and sex-specific incidence rates were calculated using dataset estimates of the Côte d'Or population as obtained from the French National Institute of Statistics (Insee). Incidence rates were age-standardized according to the World Standard Population (WSP) ¹⁰, and were calculated for newly-diagnosed cases per 100,000 inhabitants per year. Changes in incidence rates were evaluated by calculating the estimated annual percentage change (EAPC) by a Poisson regression model. Median follow-up was calculated by the reverse Kaplan-Meier method ¹¹. Overall Survival (OS) was calculated by the non-parametric Kaplan-Meier method. Net Survival (NS) was obtained using the non-parametric Pohar-Perme estimator ¹². NS, which may be interpreted as disease-specific survival within a population of cancer patients, was derived as the ratio of the OS of patients with cancer to the expected survival of a group of people of the corresponding sex and age in the general population. OS and NS were estimated by sub-entity, by sex and by 10-year periods of diagnosis. The effects of sex and period of diagnosis on excess mortality hazard were estimated by an Estève's model adjusting on the time since diagnosis. All analyses were performed using the software R.3.0.2 ¹³. Survival analyses were performed using R package Survival ¹⁴ and Pohar ¹⁵.

Results

Incidence

During the study period, 4,790 LM were diagnosed in the Côte d'Or population, accounting for 69% (4790/6933) of all hematological malignancies. The number of patients, WSP incidence rates and characteristics of the study population for each entity according to the WHO classification are shown in Table I. The most frequent entities were Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma / Prolymphocytic Leukemia (B-cell) (CLL/SLL) (23%) then Multiple Myeloma and Plasma-Cell Leukemia grouped as Plasma Cell Neoplasms (PCN) (18%), Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (13%), Hodgkin Lymphoma (HL) (8%) and Follicular Lymphoma (FL) (8%). The rarest entities were Burkitt Lymphoma / Leukemia (BL) (1%), Hairy-Cell Leukemia (HCL) (1%), Mantle Cell Lymphoma (MCL) (2%), and Non-Hodgkin T/NK-cell Lymphoma (T-NHL) with Mycosis Fungoides / Sézary Syndrome (MF/SS) (2%), Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) (3%) and other T-cell Lymphoma (other T-NHL) (less than 1%). The overall median age of patients was 69 years (interquartile range: 55-78). Median age was over 60 years for all entities except Precursor Lymphoblastic Leukemia / Lymphoma grouped as Precursor Non-Hodgkin Lymphoma (Precursor NHL) (12 years), for HL (37 years) and for BL (43 years). Overall, men were more affected than women with a sex-ratio of 1.5; the difference being statistically significant for all subtypes except FL (Table I).

The WSP incidence rate for all LM between 1980 and 2009 was 20.5 per 100,000 inhabitants per year. It ranged from 0.1 for other T-NHL, 0.3 for BL, MCL and HCL to 4 for CLL/SLL (Table I). Between 1980 and 2009, the incidence of all LM rose significantly (Table II). The EAPC was 2.3% ranging from -1% (not significant) for Precursor NHL to 10.5% ($p < 0.01$) for MZL. We observed two trends in the evolution of incidence for LM. The incidence rates continued to increase over the last decade for HL, CLL/SLL, MCL, Marginal Zone Lymphoma (MZL), PCN, Lymphoplasmacytic Lymphoma and Waldenström Macroglobulinemia (LPL/WM), MF/SS and Precursor NHL. The highest incidence-rate increase since the year 2000 was observed for HL. For DLBCL, FL, BL, HCL and PTCL, the incidence stabilized since the year 2000.

According to sex, for the whole period, we found a greater increase in women than in men (2.6% vs. 2%; $p < 0.01$ for both sexes, respectively). This phenomenon was true for all sub types except MCL, BL

and other T-NHL. In the last decade, EAPC was higher in men than in women for all LM (3% vs. 2.4%; $p < 0.01$ for both sexes, respectively) but it remained higher in women for DLBCL, PCN, HCL, MF/SS and PTCL. The greatest increases in incidence rates between 2000 and 2009 were found in HL (EAPC at 14.3% for men and 8.4% for women) and in MZL (11.3% and 7.9%). In contrast, over the same period, there was a significant decrease in the incidence of HCL (-10.8% and -4.2%, for men and women, respectively).

Survival

The overall median follow-up in our series was 13 years, ranging from 9 years for MCL and MZL to 17 years for Precursor NHL (Table III). For all LM, 5-year OS and NS were 57% and 65%, respectively. At 10 years, they were 40% and 51%. Overall, median OS was 7 years whereas median NS was 10 years.

HL had the highest median OS (> 20 years) but median NS reached the same duration for FL, BL, HCL, MF/SS and Precursor NHL. For DCBCL, MCL, PCN and PTCL, median NS was 5 years or lower. CLL/SLL, MZL, LPL/WM and other T-NHL had an intermediate median NS (13, 13, 11 and 10 years, respectively).

5-year and 10-year OS and NS were similar for both B-NHL and T-NHL groups (NS: 65% vs. 63% and 49% vs. 50%). MF/SS, MZL, HCL, HL and CLL/SLL had the highest 5-year NS (93%, 88%, 83%, 81% and 80%, respectively). 10-year NS was higher in MF/SS, HL, HCL, FL and BL (83%, 75%, 69%, 68% and 63%, respectively). 5-year NS was low in MCL, PCN and PTCL (50%, 42% and 41%, respectively). The worst 10-year NS was found in MCL, PTCL and PCN (42%, 27% and 20%, respectively). The highest decrease between 5-year NS and 10-year NS were observed for PCN (42% to 20%), for CLL/SLL (80% to 60%) and for other T-NHL (71% to 50%).

According to the period of diagnosis, we observed an increase in 5-year NS probability for LM as a whole (Figure 1). It was 58% (95% CI: 55-62) for the period 1980-1989, 63% (95% CI: 60-66) for the period 1990-1999 and 70% (95% CI: 67-73) for the period 2000-2009. These changes were observed in HL, CLL/SLL, FL, BL, PCN, LPL/WM, HCL, MF/SS and Precursor NHL. A significant effect of the period of diagnosis on the decrease in excess mortality hazard was found for HL, LF, PCN and

LPL/WN. For DLBCL, 5-year NS was 43% (95% CI: 36-51) for the period 1990-1999 and 58% (95% CI: 52-65) for the period 2000-2009. However, 5-year NS probability was lower in the last period than in the previous one for MCL (46% vs. 56%), MZL (85% vs. 98%) and PTCL (36% vs. 43%). For these last three entities, there was no significant effect of the period of diagnosis on excess mortality hazard. The OS and NS were better for women than for men: 5-year NS was 63% (95% CI: 61-66) for men and 67% (95% CI: 64-70) for women. 10-year NS was 49% (95% CI: 46-52) for men and 52% (95% CI: 49-56) for women. Sex had a significant effect on excess mortality hazard for LM as a whole. The greatest differences in 5-year NS between the two sexes were observed in HL (76% vs. 87%), MZL (83% vs. 94%) and LPL/WM (65% vs. 80%), for men and women, respectively (Figure 2). In MCL and in HCL, the survival probabilities were better in men (56% and 85%) than in women (40% and 74%).

Discussion

Lymphoma is a very heterogeneous group of more than 80 entities, for which a worldwide adopted classification was provided by the WHO in 2000 and updated in 2008^{1,16}. This classification was included in the concomitant publication of the International Classification of Diseases for Oncology, 3rd version, used by cancer registries. This has given us the opportunity to produce relevant epidemiological data on the different sub-entities of lymphoid malignancies. Some epidemiological data from population-based registries have already been published, but mainly for the more frequent entities and over a relatively short period¹⁷⁻²². In our specialized registry, all cases were re-coded in accordance with the WHO definition whenever possible by a hematopathologist (TP) using all of the clinical and biological parameters available. This was possible in quite a large number of cases. When information was not clear enough to recode the case, it was coded in accordance with the rules provided by the European Network of Cancer Registries. In Côte d'Or department, all of the diagnoses were based on histology or cytology verification. The low proportion of NOS cases is a hallmark of the quality of our database.

The frequency of the different entities emphasized that though DLBCL, HL and FL were the most common NHL, CLL/SLL and PCN were much more numerous representing more than 40% of LM as

a whole. T-NHL accounted for the smallest proportion of LM, a hallmark of western countries ^{5,17,21}. The median ages of patients with the different entities were in accordance with those reported in European countries. The male predominance in LM was also found except for FL ²¹. WSP incidence rates for the most frequent entities were in accordance with those published in France and in Europe ^{17,23}. The relatively heterogeneous evolution of incidence according to subtype was an interesting finding. Though the incidence of entities such as DLBCL and FL were stable from 2000 to 2009, the incidence of others continued to increase. For the rarest entities, the EAPC was very high for MZL and moderate for MCL and MF/SS. This has already been reported in the United States for the period spanning 1992 to 2001 ⁵ and in France between 2005 and 2012 ²³. It could be hypothesized that MZL and MCL, which are quite new entities, are now easier to recognize and register. This was not completely the case in our series, as all cases were reviewed by the same hematopathologist (TP) aware of these diseases; we were thus able to follow these increases closely. More worrying were the steady increases observed in frequent diseases such as CLL/SLL and PCN and the recent increase in HL. For CLL/SLL, the criteria for the diagnosis have changed over time. Until 1990, surface antigens were explored by immunofluorescence technique and, in 1990, flow cytometry was installed in the department and from this date onwards, its use has increased regularly. Now, 97% of cases have flow cytometry in the process of their diagnosis. In the US, the incidence of CLL/SLL and PCN actually fell in the period 1992-2001 and the incidence of HL remained stable ⁵. Similar data were also reported in the national estimation conducted from all French cancer registries database ²³. One surprising finding was the higher positive EAPC observed in women throughout the study period. This trend continued into the last decade for DLBCL and PCN. In the last period, the highest statistically significant increase in incidence rate was found in HL in both sexes.

For the survival analyses, we used the Kaplan-Meier method to estimate the overall survival, which is the probability of surviving all causes of death combined, and the Pohar-Perme method ¹² to estimate net cancer-specific survival, which is the probability of surviving in the absence of other causes of death. The Pohar-Perme method, in comparison to the conventional Ederer I & II and Hakulinen methods, is an unbiased approach for net survival even with informative censoring, *i.e.* non-homogeneous follow-up (dependent on age for example) ^{12,24,25}. Our data on survival took into account

very recent follow-up (i.e. July 1st, 2013) with very few cases lost to follow-up (1%). Another advantage of our series was to provide 10-year survival data. The evaluation was therefore relatively long-term and covered a period in which new therapeutic agents were introduced in the management of LM.

Due to the calculation procedure employed, NS was always shorter than the OS because of the quite advanced median age in these diseases. As expected, NS varied according to the entity and our results are in accordance with those published by the largest European and North American databases ^{19,20,26,27}. The survival probabilities that we report for the 2000-2009 period were higher than those reported in studies based on the Haemacare database ²⁰. The difference could be due to the Haemacare study period, which was 2000-2002 and the use of Hakulinen method, which is now known to underestimate survival ²⁵.

Five-year NS was better in women than in men as already reported in HL, LPL/WM, BL, HCL and PCN ^{20,27,19}. Ten-year NS was also highest in women. In our series, 5-year NS in MCL and in HCL was higher in men.

For some entities, such as HL, DLBCL, BL and precursor NHL, NS probability decreased slowly after 5 years of follow-up, while for CLL/SLL, MZL, PCN and LPL/WM, NS declined substantially. This can be partially explained by the advanced age of patients for these diseases.. This was an interesting indicator of the long-term prognosis of diseases such as CLL/SLL, which were usually considered diseases with a good prognosis as a whole. In PCN, which has a poor prognosis, survival remained one of the worst despite a significant increase in 5-year net survival in the last period. This improvement was due to the use of transplantation since 1988 and the use of new therapeutic agents such as “imids”, which were introduced in 2008. This improvement will hopefully continue in the future ^{28,29}. In LPL/MW, progress was made in 5-year NS in the 1990-1999 period, but since then, survival has remained stable probably in relation to the introduction of anti CD20 therapy in these diseases around the years 2010-2011. We report here a rapid decrease in survival after 5 years for LM, leading to one of worst survival rates at 10 years. New therapies such as anti CD20 and Burton kinase inhibitors, which are currently being assessed in clinical trials, should bring improvement.

Since 1980, we observed a marked improvement in NS for LM as a whole and we confirm the differences in improvement according to the subtype reported elsewhere ^{19,20,26,27}. For some entities, the low number of cases did not allow us to calculate age-standardized NS ³⁰, but no significant changes in median age were observed along the study period. Despite this improvement in prognosis for most LM subtypes, we found no improvement for MCL, MZL and PTCL. The treatment of NHL has changed considerably over the last decade, especially with the introduction of immunotherapy, but it seems that not all entities have benefited from these changes. For PTCL, the decrease in survival probability in parallel with the decrease in the incidence rates since 1990 could be explained by the change in the classification in which the CD30+ forms were isolated from others of worse prognosis and by the increase in the median age of patients, which increased from 60 to 69 years between 1980 and 2009 (data not shown). MZL and MCL were described quite recently, and specific biological markers that allowed a refined definition of the diseases were discovered. Nevertheless, an effort needs to be made to improve the prognosis in these entities.

In conclusion, our long-standing population-based registry allowed us to analyze incidence and survival by entities, sex and time period and to measure changes in these variables. We reported here the constant increase in the incidence of quite frequent entities such as CLL/SLL and PCN as well as HL, MZL and MCL. Except for HL, all these entities have poor short-term and long-term survival rates indicating that they have to be the next objective in therapeutic research programs.

Funding:

The Registry of Hematologic Malignancies of Côte d'Or was funded by the Institut de Veille Sanitaire (InVS) and by INSERM.

Acknowledgement:

We thank Philip Bastable for correcting the manuscript.

Declaration of interests:

None declared.

References

1. Jaffe ES. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC; 2001.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer*. 2013;49(6):1374–1403.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA. Cancer J. Clin.* 2013;63(1):11–30.
4. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, et al. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: The end of an epidemic? *Int. J. Cancer*. 2008;123(8):1917–1923.
5. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265–276.
6. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric Anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J. Clin. Oncol.* 1998;16(8):2825–2833.
7. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1999;17(1):268–276.
8. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: A multicenter phase II study. *Blood*. 1998;92(6):1927–1932.
9. Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood*. 2007;110(2):695–708.
10. Ahmad OB, Boschi-Pinto C, Lopez AD, et al. Age standardization of rates: a new WHO standard GPE Discussion Paper Series: No. 31. *World Health Organ.* 2001;
11. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control. Clin. Trials*. 1996;17(4):343–346.
12. Perme MP, Stare J, Estève J. On Estimation in Relative Survival. *Biometrics*. 2012;68(1):113–120.
13. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: 2013.
14. Therneau TM. A Package for Survival Analysis in S. 2014.
15. Perme MP. relsurv: Relative survival. 2013.
16. Swerdlow SH, Cancer IA for R on, Organization WH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research on Cancer; 2008.
17. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724–3734.
18. Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br. J. Haematol.* 2014;164(4):536–545.
19. Van de Schans SAM, Gondos A, van Spronsen DJ, et al. Improving relative survival, but large remaining differences in survival for non-Hodgkin's lymphoma across Europe and the United States from 1990 to 2004. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011;29(2):192–199.

20. Marcos-Gragera R, Allemani C, Tereanu C, et al. Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000-2002: results of the HAEMACARE project. *Haematologica*. 2011;96(5):720–728.
21. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br. J. Cancer*. 2011;105(11):1684–1692.
22. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-Based Analysis of Incidence and Outcome of Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol*. 2008;26(32):5165–5169.
23. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. National estimate of the incidence of cancer in France between 1980 and 2012, Part 2 – Hematological Malignancies, A study based on Francim network of cancer registries. 2013;
24. Danieli C, Remontet L, Bossard N, Roche L, Belot A. Estimating net survival: the importance of allowing for informative censoring. *Stat. Med*. 2012;31(8):775–786.
25. Roche L, Danieli C, Belot A, et al. Cancer net survival on registry data: Use of the new unbiased Pohar-Perme estimator and magnitude of the bias with the classical methods. *Int. J. Cancer*. 2013;132(10):2359–2369.
26. Monnereau A, Troussard X, Belot A, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int. J. Cancer*. 2013;132(10):2378–2387.
27. Han X, Kilfoy B, Zheng T, et al. Lymphoma survival patterns by WHO subtype in the United States, 1973-2003. *Cancer Causes Control*. 2008;19(8):841–858.
28. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9594):1209–1218.
29. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, et al. A Prospective, Randomized, Phase III Study of Bortezomib, Melphalan, Prednisone and Thalidomide (VMPT) Versus Bortezomib, Melphalan and Prednisone (VMP) in Elderly Newly Diagnosed Myeloma Patients. *Blood*. 2008;112(11):243–243.
30. Corazziari I, Quinn M, Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur. J. Cancer*. 2004;40(15):2307–2316.

	Group	Morphology code ICD-O-3	No. of cases	%	Median (interquartile range) age (years)	WPS incidence rate	Sex-ratio
All lymphoid malignancies	All LM		4790	100	69 (55-78)	20.5	1.5**
Hodgkin lymphoma	HL	9650/3-9655/3, 9659/3, 9661/3-9665/3, 9667/3	397	8	37 (25-55)	2.3	1.3**
Non-Hodgkin B-cell lymphoma	B-NHL		3665	77	71 (60-79)	14.3	1.6**
Chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma / prolymphocytic leukemia (B-cell)	CLL/SLL	9670/3, 9823/3, 9832/3(B), 9833/3,	1087	23	71 (63-79)	4.0	1.9**
Diffuse large B-cell lymphoma	DLBCL	9678/3-9680/3, 9684/3	632	13	69 (54-78)	2.6	1.4**
Follicular lymphoma	FL	9690/3, 9691/3, 9695/3, 9698/3	384	8	64 (54-73)	1.8	1.1
Mantle cell lymphoma	MCL	9673/3	81	2	74 (62-82)	0.3	3.1**
Marginal zone lymphoma	MZL	9689/3, 9699/3, 9764/3	196	4	72 (61-81)	0.7	1.7**
Burkitt lymphoma/leukemia	BL	9687/3, 9826/3	49	1	43 (10-67)	0.3	2.8**
Multiple myeloma / plasma-cell leukemia	PCN	9731/3-9734/3	856	18	73 (64-81)	3.1	1.3**
Lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström macroglobulinemia	LPL/WM	9671/3, 9761/3	312	7	74 (64-80)	1.1	1.8**
Hairy-cell leukemia	HCL	9940/3	68	1	61 (50-72)	0.3	4.2**
Non-Hodgkin T/NK-cell lymphoma	T-NHL		277	6	65 (53-76)	1.2	1.7**
Mycosis fungoides / Sézary syndrome	MF/SS	9700/3-9701/3	105	2	63 (52-73)	0.5	1.9**
Peripheral T-cell lymphoma	PTCL	9702/3, 9705/3, 9708/3, 9709/3, 9714/3, 9716/3-9718/3	150	3	67 (52-77)	0.7	1.5*
Other T-cell lymphoma	Other T-NHL	9719/3, 9827/3, 9831/3, 9834/3, 9948/3, 9832/3(T)	22	0	70 (58-76)	0.1	2.8
Precursor lymphoblastic leukemia / lymphoma	Precursor NHL	9727/3-9729/3, 9835/3-9837/3	193	4	12 (5-38)	1.7	1.3*
Lymphoid malignancies, NOS	NOS LM	9762/3, 9590/3-9596/3, 9820/3, 9970/3	258	5	74 (64-82)	0.9	1.4**

TABLE III. 6.0.1 – Table I. Number of cases, median age, world-population standardized (WPS) incidence rate and sex-ratio for lymphoid malignancies by morphologic type according to the ICD-O-3 diagnosed between 1980 and 2009 in the Côte d’Or Department.

* : $p < 0.05$. ** : $p < 0.01$.

	All										Men					Women				
	1980-1989	1990-1999	2000-2009	EAPC 1980-2009 (%)	EAPC 2000-2009 (%)	1980-1989	1990-1999	2000-2009	EAPC 1980-2009 (%)	EAPC 2000-2009 (%)	1980-1989	1990-1999	2000-2009	EAPC 1980-2009 (%)	EAPC 2000-2009 (%)	1980-1989	1990-1999	2000-2009	EAPC 1980-2009 (%)	EAPC 2000-2009 (%)
	All lymphoid malignancies	16.5	19.5	24.5	2.3**	2.7**	20.7	23.7	29.8	2**	3**	13.1	16	20.1	2.6**	3.4*	13.1	16	20.1	2.6**
Hodgkin lymphoma	2.3	1.9	2.7	1.1	8.4**	2.7	2.3	3	0.8	14.3**	2	1.6	2.4	1.1	8.4**	2	1.6	2.4	1.1	8.4**
Non-Hodgkin B-cell lymphoma	10.2	14.4	17.6	2.7**	2.6**	13.3	17.4	21.8	2.5**	2.6*	7.8	11.9	14.2	2.8**	2.5*	7.8	11.9	14.2	2.8**	2.5*
Chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma / prolymphocytic leukemia (B-cell)	3.7	3.9	4.4	1.1**	3.4*	5.4	5	5.9	0.8	4	2.5	3	3.2	1.1**	3.4*	2.5	3	3.2	1.1**	3.4*
Diffuse large B-cell lymphoma	1.2	3	3.5	4.4**	0.7	1.4	3.4	4.2	4.4**	-2.4	1.1	2.6	2.8	4.4**	0.7	1.1	2.6	2.8	4.4**	0.7
Follicular lymphoma	1.2	1.8	2.2	2.8**	-0.8	1.4	1.7	2.2	2.7**	3.8	0.9	2	2.2	2.8**	-0.8	0.9	2	2.2	2.8**	-0.8
Mantle cell lymphoma	0	0.3	0.5	5.7**	4.8	0	0.3	0.9	7.2**	5.2	0	0.2	0.2	5.7**	4.8	0	0.2	0.2	5.7**	4.8
Marginal zone lymphoma	0	0.5	1.5	10.5**	7.9**	0	0.8	1.8	10.3**	11.3*	0	0.3	1.2	10.5**	7.9**	0	0.3	1.2	10.5**	7.9**
Burkitt lymphoma / leukemia	0.2	0.3	0.5	2.1	-2.5	0.3	0.5	0.8	3.4	-1.1	0.1	0.1	0.3	2.1	-2.5	0.1	0.1	0.3	2.1	-2.5
Multiple myeloma / plasma-cell leukemia	2.4	3.1	3.6	1.8**	2.6	2.8	3.7	4.1	1.8**	1.9	2.2	2.6	3.3	1.8**	2.6	2.2	2.6	3.3	1.8**	2.6
Lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström macroglobulinemia	1.1	1.1	1.1	0.4	5.4	1.6	1.6	1.4	-0.1	5.6	0.8	0.8	0.8	0.4	5.4	0.8	0.8	0.8	0.4	5.4
Hairy-cell leukemia	0.2	0.3	0.4	0.8	-4.2	0.4	0.5	0.6	-0.6	-10.8	0.1	0.1	0.2	0.8	-4.2	0.1	0.1	0.2	0.8	-4.2
Non-Hodgkin T/NK-cell lymphoma	0.8	1.4	1.5	2.4**	0.4	1.2	1.9	1.7	1	-0.9	0.4	1	1.2	3.5**	1.8	0.4	1	1.2	3.5**	1.8
Mycosis fungoides / Sézary syndrome	0.4	0.4	0.6	0.2	7	0.6	0.6	0.8	-0.9	4.4	0.3	0.3	0.5	0.2	7	0.3	0.3	0.5	0.2	7
Peripheral T-cell lymphoma	0.3	0.9	0.7	2.1*	-0.6	0.5	1.2	0.7	-1.3	-3.9	0.2	0.7	0.7	2.1*	-0.6	0.2	0.7	0.7	2.1*	-0.6
Other T-cell lymphoma	0	0.1	0.1	0.5	-15.4	0	0.1	0.2	2.7	-2.3	0	0.1	0.1	0.5	-15.4	0	0.1	0.1	0.5	-15.4
Precursor lymphoblastic leukemia / lymphoma	2	1.4	1.6	-1	1.1	2.2	1.6	2	-1	1.6	1.8	1.2	1.3	-1	1.1	1.8	1.2	1.3	-1	1.1
Lymphoid malignancies, NOS	1.2	0.4	1.1	1.7*	0.6	1.4	0.5	1.3	1.4	-1	1	0.3	1	1.7*	0.6	1	0.3	1	1.7*	0.6

TABLE III. 6.0.2 – Table II. World-population standardized (WPS) incidence rate and estimated annual percentage change (EAPC) by sex and by period of diagnosis for lymphoid malignancies by morphologic type according to the ICD-O-3 diagnosed between 1980 and 2009 in the Côte d’Or Department.

* : $p < 0.05$. ** : $p < 0.01$.

	Dead between 1980 and 2009 (%)	Lost to follow-up (%)	Median follow-up	Overall survival			Net survival		
				Median (years)	5-year [95% CI]	10-year [95% CI]	Median (years)	5-year [95% CI]	10-year [95% CI]
All lymphoid malignancies	65	1	13	7	57 [56-59]	40 [39-42]	10	65 [63-66]	51 [48-53]
Hodgkin lymphoma	37	2	15	>20	79 [75-83]	72 [68-77]	>20	81 [76-85]	75 [70-81]
Non-Hodgkin B-cell lymphoma	68	1	12	6	56 [55-58]	37 [35-38]	9	65 [63-67]	49 [46-52]
Chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma / prolymphocytic leukemia (B-cell)	67	1	14	8	68 [65-70]	43 [40-46]	13	80 [76-84]	60 [54-67]
Diffuse large B-cell lymphoma	67	1	12	4	46 [43-50]	36 [32-40]	5	51 [47-56]	44 [39-50]
Follicular lymphoma	51	1	13	13	71 [66-75]	56 [51-61]	>20	77 [72-82]	68 [61-75]
Mantle cell lymphoma	75	0	9	4	42 [32-54]	21 [12-35]	5	50 [38-66]	42 [27-66]
Marginal zone lymphoma	47	2	9	10	73 [67-79]	52 [44-61]	13	88 [80-97]	71 [54-92]
Burkitt lymphoma / leukemia	45	0	12	13	63 [51-78]	60 [47-76]	>20	66 [53-81]	63 [48-83]
Multiple myeloma / plasma-cell leukemia	82	0	11	3	37 [34-40]	16 [13-19]	4	42 [38-46]	20 [17-25]
Lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström macroglobulinemia	75	0	16	7	59 [54-65]	35 [30-41]	11	71 [64-79]	52 [42-63]
Hairy-cell leukemia	44	1	13	12	76 [67-87]	61 [49-75]	>20	83 [72-95]	69 [53-90]
Non-Hodgkin T/NK-cell lymphoma	67	0	15	7	57 [52-63]	41 [35-47]	10	63 [57-71]	50 [42-60]
Mycosis fungoides / Sézary syndrome	49	0	13	13	83 [76-90]	66 [56-76]	>20	93 [84-103]	83 [69-100]
Peripheral T-cell lymphoma	80	1	16	2	38 [31-47]	23 [17-32]	2	41 [33-52]	27 [19-37]
Other T-cell lymphoma	68	0	10	9	64 [46-87]	40 [23-71]	10	71 [51-98]	50 [27-94]
Precursor lymphoblastic leukemia / lymphoma	49	1	17	18	57 [51-65]	53 [46-60]	>20	58 [51-65]	53 [46-61]
Lymphoid malignancies, NOS	77	1	12	3	40 [34-46]	28 [22-34]	5	49 [41-58]	20 [11-36]

TABLE III. 6.0.3 – Table III. Percentage of dead, percentage of lost to follow-up, median follow-up, 5- and 10-year overall and net survival for lymphoid malignancies by morphologic type according to the ICD-O-3 diagnosed between 1980 and 2009 in the Côte d'Or Department followed up to July 1st, 2013

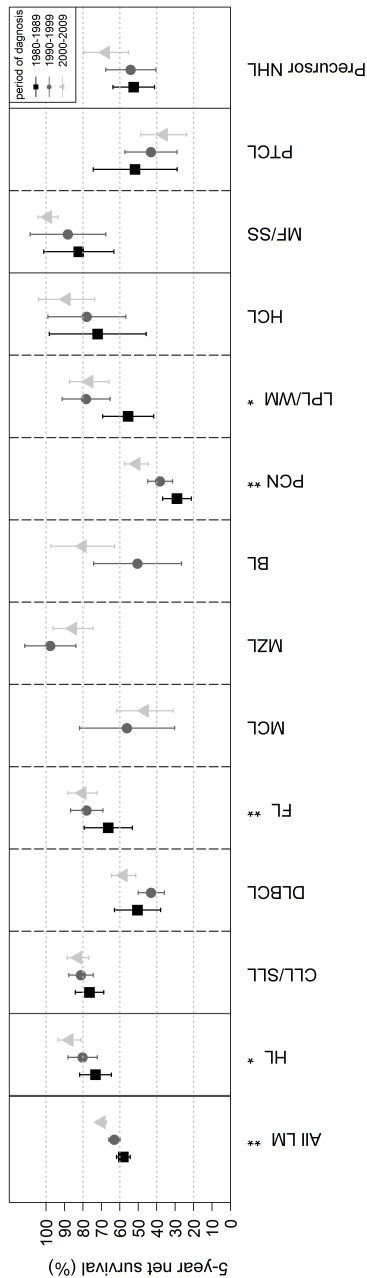


FIGURE III. 6.0.1 – Fig 1. Trends in net survival by morphologic type according to the ICD-O-3 diagnosed between 1980 and 2009 in the Côte d'Or Department (Net survival in the period 1980-1989 was not calculated for BL due to the low number of cases, and for MCL and MZL because they are new entities)

Significant effect of the period of diagnosis on excess mortality hazard : * : $p < 0.05$. ** : $p < 0.01$.

All LM : All Lymphoid Malignancies. **HL** : Hodgkin Lymphoma. **CLL/SLL** : Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma / prolymphocytic leukemia (B-cell). **DLBCL** : Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **FL** : Follicular Lymphoma. **MCL** : Mantle Cell Lymphoma. **MZL** : Marginal Zone Lymphoma. **BL** : Burkitt Lymphoma / Leukemia. **PCN** : Multiple Myeloma / Plasma-Cell Leukemia. **LPL/MM** : Lymphoplasmocytic Lymphoma / Waldenström macroglobulinemia. **HCL** : Hairy-Cell Leukemia. **MF/SS** : Mycosis Fungoides / Sézary Syndrome. **PTCL** : Peripheral T-cell Lymphoma. **Precursor NHL** : Precursor Lymphoblastic Leukemia / Lymphoma.

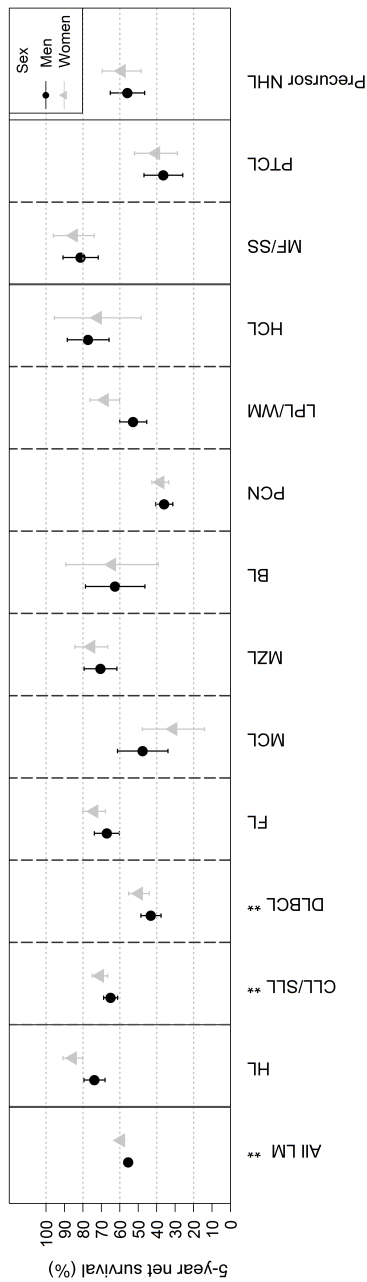


FIGURE III. 6.0.2 – Fig 2. Net survival by sex and by morphologic type according to the ICD-O-3 diagnosed between 1980 and 2009 in the Côte d’Or Department

Significant effect of the period of diagnosis on excess mortality hazard : * : $p < 0.05$. ** : $p < 0.01$.

All LM : All Lymphoid Malignancies. **HL** : Hodgkin Lymphoma. **CLL/SLL** : Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma / prolymphocytic leukemia (B-cell). **DLBCL** : Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **FL** : Follicular Lymphoma. **MCL** : Mantle Cell Lymphoma. **MZL** : Marginal Zone Lymphoma. **BL** : Burkitt Lymphoma / Leukemia. **PCN** : Multiple Myeloma / Plasma-Cell Leukemia. **LPL/MM** : Lymphoplasmocytic Lymphoma / Waldenström macroglobulinemia. **HCL** : Hairy-Cell Leukemia. **MF/SS** : Mycosis Fungoides / Sézary Syndrome. **PTCL** : Peripheral T-cell Lymphoma. **Precursor NHL** : Precursor Lymphoblastic Leukemia / Lymphoma.

L'évolution des classifications en hématologie reste un paramètre important à prendre en compte, principalement pour les comparaisons de données au fil du temps et entre différents pays. L'intérêt de notre base de données, outre son ancienneté, réside dans la stabilité des équipes de pathologistes et d'hématologistes qui œuvrent dans le département. Ainsi, l'évolution des classifications a pu être intégrée assez simplement : tous les cas diagnostiqués avant 2000 ont ainsi été repris et recodés selon la classification ICD-O-3. Seuls peu de cas n'ont pas pu être recodés faute d'information suffisante. Nous pouvons ainsi montrer l'évolution de l'incidence des différentes entités mais aussi, et surtout de la survie de ces patients, ce qui permet d'évaluer leur prise en charge globale en termes de population et envisager d'évaluer la qualité de leur survie, objectifs de ce travail. En particulier, nous montrons que l'incidence des LF et des LBDGC, qui depuis 1980 était en nette augmentation, semble se stabiliser depuis les années 2000. En parallèle, la survie de ces deux lymphomes a considérablement augmenté ces 30 dernières années. Cela s'explique en grande partie par l'amélioration des thérapeutiques et principalement par l'introduction des anticorps monoclonaux dans la fin des années 1990. Cet article nous montre tout l'intérêt d'un suivi à long terme et l'importance de suivre en parallèle l'évolution de l'incidence et de la survie pour mieux appréhender les résultats obtenus par une étude épidémiologique.

Les hémopathies sont, encore aujourd'hui, des pathologies dont le diagnostic est complexe. Aussi, en France, une organisation a été mise en place dès 2010 au niveau national pour permettre une deuxième lecture du matériel diagnostique par des experts répartis sur tout le territoire. Ce réseau *Lymphopath* est opérationnel depuis 2010 et couvre de plus en

plus de régions. Nous gérons la base de données de ce réseau et les résultats préliminaires montrent que la discordance entre le premier et le second diagnostic n'est pas négligeable. En effet, 4% des relectures étaient des discordances impliquant une modification de la prise en charge thérapeutique [59]. Cette différence varie d'une entité à l'autre, et est principalement vraie pour les entités les plus rares. L'évolution de ces "discordances" montre tout l'intérêt de cette organisation qui devrait contribuer largement à améliorer la qualité des diagnostics, donc de la prise en charge et de la survie des patients. Les études épidémiologiques permettront de mesurer ces améliorations dans un avenir proche, ce qui est essentiel en matière de santé publique.

A la suite de ce travail, il nous a semblé important de diffuser aux autorités compétentes et à un plus large public les résultats de notre travail au Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or. Nous avons pour cela créé une plaquette pour informer de l'évolution de l'épidémiologie des hémopathies lymphoïdes en Côte d'Or depuis 1980. Cette plaquette figure dans les annexes de ce document [ANNEXE E].

Quatrième partie

Impact du rituximab sur la survie des lymphomes folliculaires et des lymphomes B diffus à grandes cellules

CHAPITRE *IV. 8*

INTRODUCTION

Le LF et le LBDGC font partie des formes histologiques les plus fréquentes des LMNH-B. En Côte d'Or, l'incidence des LF et des LBDGC, qui est en nette augmentation depuis 30 ans avec un Taux d'Évolution Annuel Moyen (TEAM) de 2,4% et 3,9%, respectivement, entre 1980 et 2010, semble se stabiliser depuis une dizaine d'années [FIGURE IV. 8.0.1]. Ensemble, ils représentent plus de 20% des hémopathies lymphoïdes.

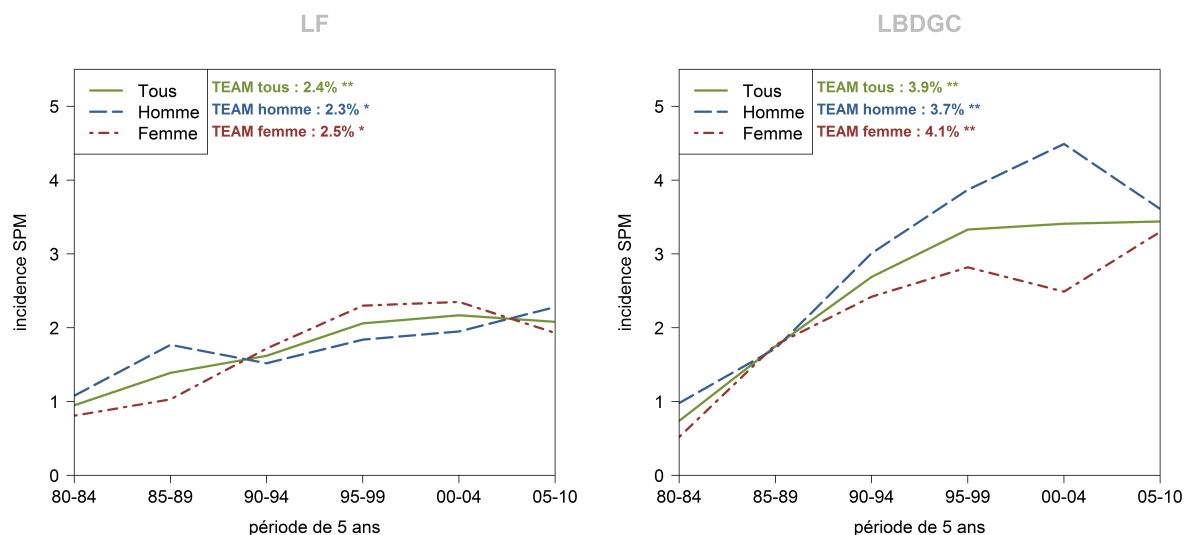


FIGURE IV. 8.0.1 – Incidence standardisé à la population mondiale en Côte d'Or entre 1980 et 2010 (pour 100 000 personnes-année).

Abréviations : LF, lymphome folliculaire ; LBDGC, lymphome B diffus à grandes cellules.

Le LBDGC est caractérisé par une évolution en général rapide et nécessite une prise en

charge thérapeutique dès le diagnostic. Ce lymphome, dit agressif, constitue, pour les cliniciens, un modèle pour la prise en charge des lymphomes dits de haut grade de malignité. Il survient *de novo* ou parfois par transformation d'un lymphome de bas grade de malignité préexistant, le LF. Ce dernier est un lymphome souvent peu, voire non symptomatique. Il est homogène dans sa représentation clinique et caractérisé par une évolution lentement progressive et par un risque de rechute après traitement élevé. Sa prise en charge peut être considérée comme représentative de celle des formes de bas grade de malignité. Le LF peut, en cours d'évolution, se transformer en lymphome de haut grade de malignité.

L'attitude thérapeutique pour un patient diagnostiqué d'un LF ou d'un LBDGC fait l'objet d'une décision collective en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Les options thérapeutiques sont décidées en fonction des caractéristiques cliniques de la maladie (présence de symptômes, stade, sites ganglionnaires atteints, envahissement de la moelle), et en considérant l'âge, l'index d'activité et les comorbidités éventuelles du patient. Pour les patients atteints d'un LF, une abstention thérapeutique avec surveillance peut être indiquée chez les patients asymptomatiques et sans critère de forte masse tumorale. Il existe cependant toujours des cas particuliers. Pour les patients présentant une maladie de stade 1 et réellement localisée, la radiothérapie peut être une attitude thérapeutique acceptable avec une irradiation exclusive de l'aire ganglionnaire initialement envahie. En ce qui concerne les autres cas, le traitement de référence repose sur l'association d'une polychimiothérapie (habituellement de type CVP ou CHOP) à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) administré sur 6 à 8 cycles de 3 semaines. Le LBDGC demande l'introduction d'un traitement quel que soit leur stade au moment du diagnostic. Le traitement de référence repose sur une immuno-chimiothérapie de première intention (habituellement de type CHOP associé au rituximab), administré sur 6 à 8 cures de 2 ou 3 semaines. Le schéma d'administration peut être adapté selon les caractéristiques cliniques et l'état général du patient. Pour les lymphomes agressifs ou en rechute les plus atteints, une intensification de clôture avec une greffe peut être proposée. En Côte d'Or, cette évolution de la prise en charge s'observe nettement depuis l'arrivée du rituximab dans la fin des années 1990 [FIGURE IV. 8.0.2].

L'évaluation de la réponse au traitement est habituellement observée rapidement, après 3 ou 4 cures, par la réponse clinique sur les lésions tumorales. Il peut être envisagé une modification de la thérapeutique, notamment pour une attitude plus agressive chez les sujets jeunes, pour les patients non répondeurs sur les lésions tumorales. En fin de traitement, un bilan complet est réalisé pour évaluer la réponse. Pour les patients en rémission, un suivi

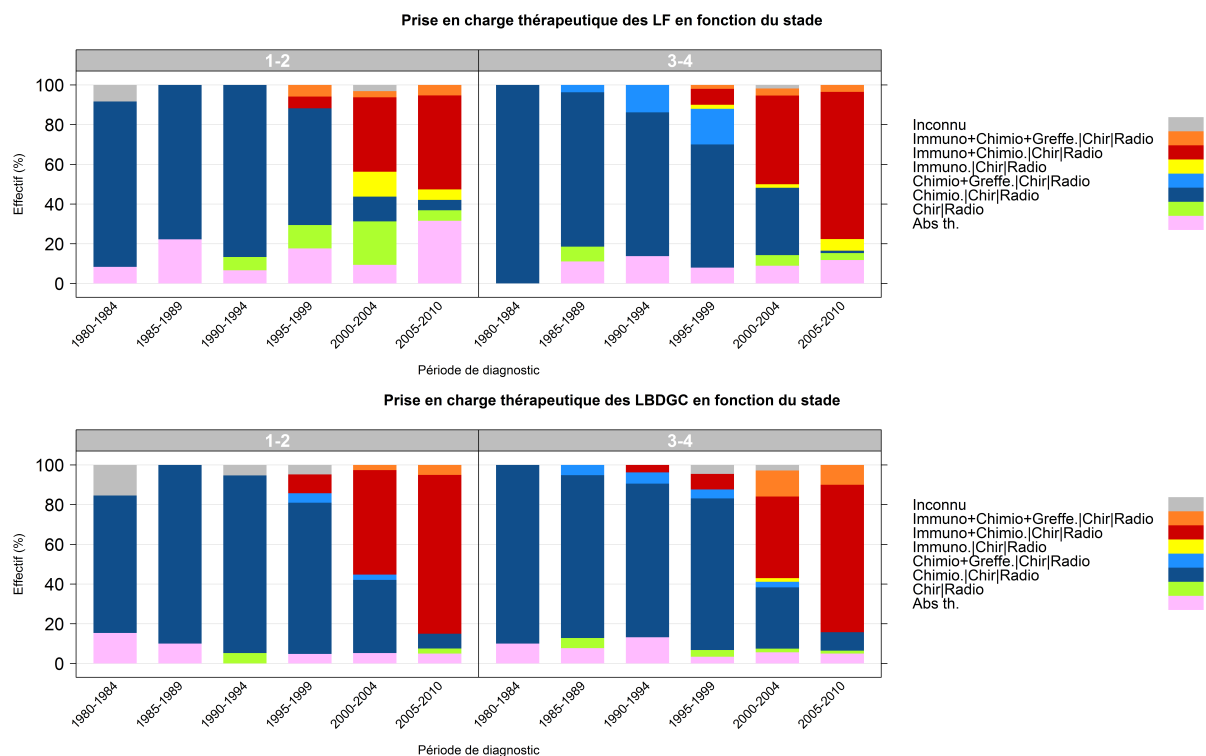


FIGURE IV. 8.0.2 – Évolution de la prise en charge thérapeutique en Côte d’Or entre 1980 et 2010.

Abréviations : LF, lymphome folliculaire ; LBDGC, lymphome B diffus à grandes cellules.

Notations : **Traitement.**|Chir|Radio : traitement associé à ± une chirurgie (splénectomie ou autre) et ± une radiothérapie.

régulier est mis en place. L’objectif est de déceler les récurrences et de rechercher et prendre en charge les éventuelles complications tardives et les séquelles liées aux traitements. Le rythme de suivi standard est un bilan clinico-biologique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant les 3 années suivantes, puis une fois par an. Des examens complémentaires aux examens de suivi standard peuvent être prescrits en présence de signes cliniques ou selon les traitements reçus. Un scanner, ou pet-scan, habituellement réalisé à 6 mois puis à un an, est recommandé pour la détection de récurrence.

Avec l’addition du rituximab, le taux de réponse et la survie globale ont été améliorés, définissant ainsi le R-CHOP comme étant le nouveau traitement standard pour les patients atteints d’un LF ou d’un LBDGC [60, 61]. En Côte d’Or, nous pouvons observer une amélioration de la survie globale et de la survie nette depuis 1980 [FIGURE IV. 8.0.3].

L’étude de M. Mounier *et al.* a montré une amélioration de la survie nette pour les LF depuis l’arrivée du rituximab sur la population de Côte d’Or et du Doubs en utilisant une approche par période de diagnostic [62]. Nous nous sommes posés la question du réel impact

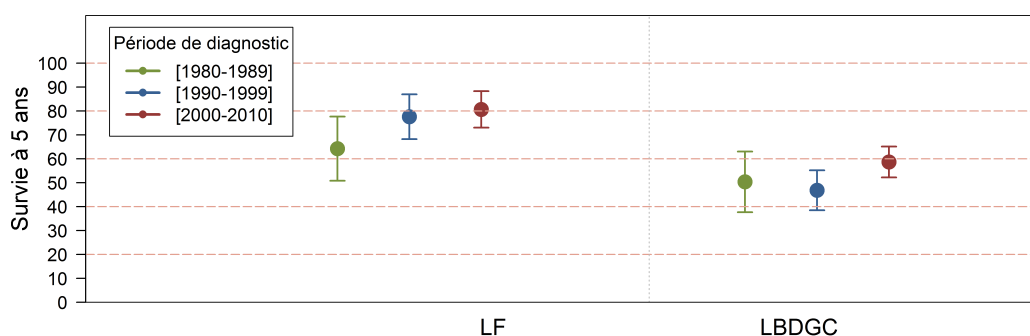


FIGURE IV. 8.0.3 – Évolution de la survie nette en Côte d'Or entre 1980 et 2010.

Abréviations : **LF**, lymphome folliculaire ; **LBDGC**, lymphome B diffus à grandes cellules.

du rituximab sur la survie des LF et LBDGC. Pour évaluer l'effet d'un traitement, le gold standard en terme de design est l'essai thérapeutique randomisé qui permet de s'affranchir des biais dus aux variables confondantes. Les essais cliniques ont prouvé le bénéfice du rituximab sur la survie globale, notamment, pour une population sélectionnée. Il est, par exemple, rare de voir les patients de plus de 80 ans ou/et avec des facteurs de comorbidités inclus dans un essai. Nous pouvons imaginer que la sélection de patients lors de l'inclusion dans un essai peut avoir un impact sur le résultat de l'étude et ces résultats peuvent varier en population générale. Les données de registre nous permettent de bénéficier de données exhaustives et avec un suivi à long terme. Le RHEMCO, en tant que registre spécialisé, recueille en routine, entre autres, les informations sur le traitement du patient. Ces données semblent donc appropriées pour évaluer l'effet d'un traitement en population générale. Nous avons donc évalué l'impact du rituximab sur la survie globale des patients atteints d'un LF ou d'un LBDGC en utilisant une méthodologie adaptée aux études observationnelles basée sur le score de propension, dans le but de minimiser le biais dus aux facteurs de confusion.

CHAPITRE *IV. 9*

ARTICLE

Title

Estimating effect of rituximab on overall survival after follicular or diffuse large B-cell lymphoma from a population-based study using two propensity score approaches

Mylène Dandoit¹; Isabelle Le Ray²; Morgane Mounier¹; Julien Guy³; Tony Petrella⁴; Stéphanie Girard¹; René-Olivier Casasnovas⁵; Laurent Martin⁴; Franck Bonnetain⁶; Marc Maynadié^{1,3}.

¹ Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or, EA 4184, Université de Bourgogne, Faculté de Médecine, Dijon;

² CIC 1432, Centre Hospitalier Universitaire, Dijon;

³ Service d'Hématologie Biologique, Centre Hospitalier Universitaire, Dijon;

⁴ Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Universitaire, Dijon;

⁵ Service d'hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Dijon

⁶ Unité de Méthodologie et Qualité de Vie en Cancérologie, EA 3181, Faculté de Médecine, Besançon.

Corresponding author: Mylène Dandoit, Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or, EA 4184, Faculté de Médecine, 7 Boulevard Jeanne d'Arc, 21078 Dijon Cedex, France.
E-mail: mylene.dandoit@u-bourgogne.fr

Abstract

Randomized trials have shown the benefit of rituximab on overall survival in selected patients. Our specialized registry database of Côte d'Or area with 8 years of follow-up has allowed us to assess profiles of patients treated with rituximab and to assess the impact of rituximab on overall survival in patients with Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) in real-life conditions.

First, we used classical multivariate methods to evaluate prognostic factors of overall survival in patients diagnosed between 1998 and 2010. Secondly, in order to minimize bias due to confounding variables induced by the non-randomized design, we used two propensity score approaches to ensure that the corrections for selection bias were adequate: propensity-score matching and the inverse probability of treatment weighting.

Among 574 patients, 366 (64%) received rituximab in addition to chemotherapy. In the baseline univariate analysis, we found a survival benefit in patients treated with rituximab with a 5-year overall survival of 68% (95% CI: 63%-73%) vs. 48% (41-55) for patients who did not receive rituximab. The hazard ratio of death for treated patients was 0.53 ($p < 0.001$).

The results of the two propensity score methods showed this benefit in overall survival.

Data from registries are among the most appropriate to provide results that reflect real-life therapeutic management and long-term survival. The three methods used for this study gave concordant results and confirmed the benefit provided by rituximab for overall survival in patients with FL and DLBCL.

Key words: overall survival, propensity score analysis, population-based study, cancer registry, Follicular Lymphoma, Diffuse Large B-cell Lymphoma, rituximab.

Introduction

The therapeutic management of patients with Follicular Lymphoma (FL) and Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) has significantly changed since the mid-1990s. One of the key changes follows the arrival of targeted therapy, and rituximab in particular (1996 in the US and 1998 in Europe). Obviously, several clinical trials were conducted to evaluate the efficacy of this new treatment [1–3]. Randomized trials are considered the gold standard to assess the effects of a treatment [4]. However, patients selected in these clinical trials may not be representative of the general population. In the field of comparative effectiveness research, some non-randomized studies have been conducted in the general population to assess the impact of treatments in real-world conditions [5,6]. Nevertheless, the limitations of such studies are selection bias and confounding factors.

Specific statistical methods have been developed to minimize the bias due to confounding variables induced by a non-randomized design. We conducted three sensitivity analyses. First, for baseline results, we used a classical methodology adjusted for covariates in the whole population. In the second step, in order to handle and balance all of the covariates associated with the treatment choice, we used two propensity score approaches: propensity-score matching and inverse probability of treatment weighting [7]. Using population-based data with no selection criteria, our aims were to assess (1) the profiles of patient treated with rituximab and (2) the impact of rituximab on overall survival in patients with FL and DLBCL in real-life conditions.

Materials and methods

Patients

In this population-based retrospective study, data were obtained from the specialized registry of hematologic malignancies of Côte d’Or, established in 1980. The registry covers the Côte

d'Or department, a French administrative area of the Burgundy Region, with a total population of 467,998 inhabitants in 1980 and 523,000 inhabitants in 2009 (+11.8%). The quality of the registry has been checked and validated through regular auditing by INSERM, the French Institute of Health Care Surveillance, the National Committee of Registries and the French National Cancer Institute, since 1989.

All patients residing in the Department of Côte d'Or, newly diagnosed with FL (International Classification of Diseases-Oncology 3rd version (ICD-O-3) morphology codes: 9690/3, 9691/3, 9695/3 and 9698/3) or DLBCL (ICD-O-3 morphology codes: 9678/3, 9679/3, 9680/3 and 9684/3) between January 1st 1998 and December 31st 2010 were included. The diagnoses were registered after validation by a hematologist and were coded according to the ICD-O-3 since 2001 [8]. Cases diagnosed before 2001 were re-coded by a hematopathologist (TP) into their corresponding ICD-O-3 codes when possible. For each patient, the data routinely collected in the registry were sex, age at diagnosis, histology type, Ann Arbor stage, history of cancer and hematological malignancy, symptoms (infection, fevers, deterioration of general health, lymphadenopathy), place of residence (urban, rural), place of management (university hospital and cancer center, other) and treatment. We only included patients diagnosed from 1998 because the first patients with FL or DLBCL who received rituximab were diagnosed in 1998. We only considered the treatment received before relapse. Concerning treatment, two groups were defined: patients treated without rituximab and those treated with rituximab. Patients for whom Ann-Arbor stage, history of cancer, symptoms and/or treatment information was missing were excluded. The vital status of all cases was updated at July 1st, 2013 via a request sent to the Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP). A patient was considered lost to follow-up when the date of the last contact was before July 1st, 2013. In such cases, the last date of contact was used for censoring.

Statistical analyses

We classified the stage in two groups (stages I or II, stages III or IV), the age in three groups (< 60 years, between 60 and 79 years, \geq 80 years) and the year of diagnosis in three periods (1998-2001, 2002-2005, 2006-2010). For the analyses, we used the year of diagnosis as a continuous variable. The patients' characteristics are presented according to the treatment group. Continuous variables were compared using Student's *t*-test and qualitative variables were compared using Fisher exact or χ^2 test.

To estimate the probability of survival until 7 years after the diagnosis and the benefit of rituximab in this observational cohort, three analyses were performed: one on the whole population (a), one on a matched population (b) and one on a weighted population (c). The last two methods used a propensity score (PS) and aimed to handle confounding variables by creating two comparable groups of patients in terms of characteristics known at treatment assessment.

a. Baseline survival analysis

Median-follow-up was calculated by the reverse Kaplan-Meier method [9]. For the whole population, observed survival probabilities (OS) by group of treatment were estimated by the Kaplan-Meier method and 95% confidence intervals were calculated. The effect of rituximab on mortality was assessed using univariate and multivariate Cox proportional hazard models [10]. The proportional hazard hypothesis was checked [11]. All variables with a univariate Cox *p*-value \leq 0.20 were eligible for multivariate Cox analyses [12]. For multivariate analysis, the significance level was set at 0.05.

b. Propensity score

In order to minimize the bias due to the confounding variables, we used PS approaches as follows: for each patient, we calculated the PS, which was the probability of receiving rituximab according to the clinical and biological characteristics known at diagnosis. We

performed univariate logistic regressions in the whole population to select the variables associated with the decision to give rituximab in addition to chemotherapy. Finally, the PS was estimated using a multivariate logistic regression model that included all variables associated with treatment and/or outcome. We included all of the variables with a univariate p -value ≤ 0.20 in univariate logistic regression or in the univariate Cox model. The goodness of fit was assessed using the Hosmer and Lemeshow test [13]. We calculated the area under the Receiver Operating Curve (ROC) to select the best model to define the PS [14]. Then, this score was used for survival analysis of two different methods, a matching method and a weighting method.

a. Balance analyses

To assess the goodness of fit of the two PS methods, the balance of patients' characteristics between the two groups of treatment were assessed using the standardized differences. A difference of less than 10% is a conventional indication of adequate bias reduction [15].

b. Matching approach

In the matching approach, patients treated with and without rituximab were matched exactly on the categories of age and matched by pairs based on the propensity score using the nearest neighbor matching method with a maximal propensity score distance between matched subjects (caliper) equal to 0.2 of its standard deviation [15,16]. Matching was performed without replacement and all unmatched patients were removed from the analysis.

c. Weighted approach

The Inverse Probability of Treatment Weighted (IPTW) approach was an alternative to the PS matching approach. The aim of this approach was to reduce bias related to confounding factors by creating a pseudo population by assigning a weight to each patient [17]. This weight was inversely proportional to the probability of receiving the treatment that the patient

actually received according to his/her characteristics. It was computed directly from the PS: $1/PS$ for patients receiving rituximab or $1/(1-PS)$ for patients in the other group.

d. Survival analyses

For the matched and weighted population, observed survival probabilities (OS) were estimated by the Kaplan-Meier method. The effect of rituximab on mortality was assessed using univariate and multivariate Cox proportional hazard models [10]. All variables with a univariate Cox p -value ≤ 0.20 were eligible for multivariate Cox analyses. For the weighted population, we used a weighted Kaplan-Meier model and a weighted Cox proportional hazard model. A robust variance estimator was applied to take into account that some patients contributed more than once, given that weights are not equal to one [18].

Analyses were performed using the software R.3.0.2 [19]. R package ROCR was used to estimate the area under the ROC-curve [14], Survival was used for the survival analyses [20] and MatchIt was used for matching analyses [21].

Results

In the whole population

Between 1998 and 2010, 606 patients were newly diagnosed with FL or DLBCL in the Côte d'Or area. This represents 15% (606/3961) of all hematological malignancies diagnosed in Côte d'Or during the study period. Thirty-two (5%) patients were excluded because no information on Ann-Arbor stage, history of cancer, symptoms and/or treatment was available (Figure 1). Analyses were thus performed in 574 patients: 208 (36%) with FL and 366 (64%) with DLBCL, among whom, 366 (64%) received rituximab and 208 (36%) did not receive rituximab. There was no significant difference between the two treatment groups for sex, histological type, Ann-Arbor-stage, history of cancer, symptoms, place of residence, place of

7

management. The distribution of age was different between the two groups ($p=0.03$) with a higher proportion of patients aged more than 80 years in the group without rituximab than in the group with rituximab. We observed a significant difference in distribution between the two groups for the period of diagnosis with an increasing number of patients treated with rituximab over time ($p<0.001$).

On July 1st, 2013, less than 1% (3/574) of cases were lost to follow-up. The overall median follow-up was 7 years for patients treated with rituximab and 11 years for the others (Figure 1). The 5-year OS was 68% (95% CI: 63-73) in patients treated with rituximab and 48% (95% CI: 41-55) in patients not treated with rituximab ($p<0.001$) (Figure 2a). Median OS was more than 10 years and 4 years, respectively.

Using the univariate Cox model in the whole population, treatment, sex, age, type, stage, history of cancer and year of diagnosis were significantly associated with survival. A significant benefit associated with rituximab was observed, the estimated hazard ratio of death (HR) for the treated patients being 0.53 (95% CI: 0.42-0.67; $p<0.001$) (Figure 3a). In the multivariate analysis that included covariates associated with survival, the HR for treated patients was 0.50 (95% CI: 0.37-0.66; $p<0.001$).

Propensity score

In the univariate logistic regression on treatment assignment analysis, sex, histological type, Ann-Arbor stage, history of cancer, place of residence and place of management were not associated with the use of rituximab. Age at diagnosis, symptoms and the year of diagnosis were the three parameters associated with the use of rituximab ($p<0.20$) (Table 2). The variables associated with treatment and/or outcome (sex, age, type, stage, history of cancer, symptoms and year of diagnosis) were selected for the multivariate logistic regression to build the propensity score (PS). The p -value of the Hosmer and Lemeshow test was equal to 0.09, indicating that the model was well calibrated. The area under the ROC-curve was 79%. Figure

8

4a shows the overlap of the PS distribution according to the treatment. The standard differences for all categories of the covariates included in the propensity score are detailed in Figure 4c. In the whole population, the standard differences between the two groups were less than 0.1, except for age, symptoms and year of diagnosis.

In the matched population

The PS-matching procedure reduced the sample size and 132 matched pairs were constituted (Table 1). As a result of the matching, the standard differences were equal to zero for the categories of age, because of exact matching for this variable, and were less than 0.1 for all categories included in the PS except for histological type (Figure 4c).

Based on this PS-matched population, we observed a significant benefit of rituximab on OS as compared with patients treated without rituximab. The overall median follow-up in this series was 9 years for the two groups. Five-year OS was 65% (95% CI: 57-73) for patients treated with rituximab and 49% (95% CI: 41-59) for the others (Figure 2b). Median OS was 5 and 10 years, respectively. In the univariate analysis, the HR for the treated patients was 0.62 (95% CI: 0.45-0.85; $p=0.003$). In the multivariate analysis that included treatment, age, type, stage, history and year of diagnosis covariates, the HR for the treated patients was 0.50 (95% CI: 0.35-0.72) (Figure 3b).

In the weighted population

The weight used for the Inverse Probability of Treatment Weighted (IPTW) method was calculated for each patient (Figure 4b). In the weighted population, the standard differences were less than 0.1 for all categories included in the PS (Figure 4c). Overall, the results obtained with this approach were similar to those obtained with the matching approach. In this weighted population, 5-year OS was 64% (95% CI: 60-69) for patients treated with rituximab and 46% (95% CI: 42-50) for the others (Figure 2b). In the univariate Cox analysis, the HR for treated patients was 0.56 (95%CI: 0.42-0.76). In the multivariate analysis that included

treatment, age, type, stage, history and place of residence covariates, the HR for the treated patients was 0.44 (95% CI: 0.34-0.56) (Figure 3c).

Discussion

The present study analysed 13 years of data from exhaustive population-based FL and DLBCL French registries to evaluate the effect of rituximab on overall survival in real-life conditions in the general population. According to our data, the results showed a significant benefit of rituximab on overall survival for patients with FL and DLBCL. The prognostic variables linked to OS were in agreement with previous studies: age at diagnosis, histological type, Ann-Arbor stage and history of cancer [ref].

The introduction of rituximab has considerably changed the management of FL and DLBCL and rituximab combined with chemotherapy has been widely adopted as the standard care. Clinical trials have shown the benefit of this combination on overall survival in selected populations of patients with FL and DLBCL. A trial conducted by the German Low-Grade Lymphoma Study Group showed a significantly better two-year OS in patients with advanced-stage FL treated with R-CHOP (rituximab in association with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) than in patients treated with CHOP alone [1]. Concerning DLBCL, two studies by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte showed better short and long-term OS in patients between 60 and 80 years treated with R-CHOP than in patients treated with CHOP [2,3].

To assess the effect of the introduction of rituximab in the general population, some studies have investigated the evolution of OS with regard to the period of diagnosis, before and after the rituximab era [5,6,22]. However, it is difficult to distinguish the real impact of rituximab from that of other factors, such as more appropriate management or better supportive care. To

10

propose a more accurate estimation of the potential benefit of rituximab, we used the propensity score approach. To our knowledge, this is the first estimation of the effect of rituximab on OS in patients with FL and DLBCL in the general population with the two propensity score approaches, PS-matching and IPTW methods. The aims of these methods were to re-create exchangeable treatment groups in an observational study. To have an unbiased assessment of the treatment, it is assumed that all variables related to both treatment assignments and outcomes were introduced in the multivariate model to estimate the probability of receiving rituximab according to the characteristics of the patients, called the propensity score [23]. The period of diagnosis has a major role in the treatment assignments and this was an intrinsic limitation in our study. In order to produce valid estimations of long-term overall survival, we included only patients who had been diagnosed since 1998. The indications for rituximab have been revised and improved since this period. In the Côte d'Or area, 83% of patients with FL or DLBCL received rituximab in the period 2006-2010 whereas only 25% received rituximab in the period 1998-2001. Consequently, our results are mitigated by this limitation and need to be considered in a context that required 8 years median follow-up.

Nonetheless, the use of a population-based registry allowed us to avoid the selection bias inherent in randomized trials. Our data were extracted from the specialized registry of hematological malignancies of Côte d'Or, in which all patients diagnosed with hematological malignancies have been recorded exhaustively since 1980. This constitutes a rich base of 30 years of routine administrative and clinical data as well as information on the therapeutic management for each patient. In this context, our study should be regarded as a pragmatic assessment of rituximab on all patients with FL or DLBCL in routine practice. We showed that rituximab had a significant beneficial effect on OS, and sensitivity analyses using two

propensity score approaches provided similar results, suggesting that these findings were not due to insufficient or inappropriate adjustment methods.

The matching procedure resulted in a reduction of the sample size. In our matched population, 132 matched pairs were constituted from the 574 patients in the whole population, despite the caliper (the maximal distance between matched subjects) equal to 0.2 of the PS standard deviation. A higher caliper implies poorer reduction in bias [15]. Lee *et al.* conducted a population-based analysis of OS associated with the addition of rituximab to chemotherapy for patients with DLBCL using the PS-matched method [24]. The matched population in this study was younger than the whole population, mainly in the treated group. This could explain the fact that the improvement in the outcome for patients over 80 years was not statistically significant, while the improvement was significant for patients under 80 years.

In our study, there was no difference of age between the whole population and the matched population. The significant difference in the age distribution between the two treatment groups observed in the whole population was not found in the matched population because of the exact matching on the categories of age. In terms of incidence (*i.e.* reported to the population of the Côte d'Or department), we still observed this difference for age in the whole population. One possible reason is that patients older than 80 years are rarely included in clinical trials. While the standard difference for age was less than 10% with the PS-matched method, which expresses a balance of age between the two treatment groups, this was not the case for histological type. It might have been necessary to obtain exact matches for histological type. With the IPTW method, the standard difference was less than 10% for all categories of the covariates included in the propensity score, and showed that the propensity score model was correctly specified [15].

Concerning the method, we can note that the two propensity score approaches estimate different quantities [25]. The PS-matched approach aims to estimate the average treatment effect for treated patients while the IPTW approach aims to estimate the average treatment effect, that is to say, the average effect on the population of moving all subjects from being untreated to being treated.

For this reason, and because of the better fit of the propensity score model, the IPTW method seemed to be the most appropriate for our study.

In view of our results, the usual methodology adjusted for covariates, the propensity score matched method and the inverse probability of treatment weighting method showed consistent and concordant results. The benefit of rituximab on the overall survival of patients with FL or DLBCL, already shown in clinical trials, is reproduced in the long-term and at the population level.

Conflict of interest statement

The authors have no conflicts of interest to report.

Acknowledgements

We thank Philip Bastable for correcting the manuscript.

References

- [1] Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725–32.
- [2] Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
- [3] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the groupe d'Etude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117–26.
- [4] FDA. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics 2007.
- [5] Krause SW, Gerken M, Andreesen R, Hofstädter F, Klinkhammer-Schalke M. Treatment of B cell lymphoma with chemotherapy plus rituximab: a survival benefit can be demonstrated in the routine data of a regional cancer registry. *Ann Hematol* 2012;91:561–70.
- [6] Keegan THM, Moy LM, Foran JM, Alizadeh AA, Chang ET, Shema SJ, et al. Rituximab use and survival after diffuse large B-cell or follicular lymphoma: a population-based study. *Leuk Lymphoma* 2013;54:743–51.
- [7] Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41–55.
- [8] Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin LH, Parkin DM, et al. International classification of diseases for oncology 2000.
- [9] Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996;17:343–6.
- [10] Cox R. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol* 1972;34:187–220.
- [11] Schoenfeld D. Chi-squared goodness-of-fit tests for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 1980;67:145–53.
- [12] Akaike H. Likelihood of a model and information criteria. *J Econom* 1981;16:3–14.
- [13] Lemeshow S, Hosmer DW Jr. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol* 1982;115:92–106.
- [14] Sing T, Sander O, Beerenwinkel N, Lengauer T. ROCr: visualizing classifier performance in R. *Bioinforma Oxf Engl* 2005;21:3940–1.
- [15] Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med* 2009;28:3083–107.
- [16] D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;17:2265–81.
- [17] Cole SR, Hernan MA. Constructing inverse probability weights for marginal structural models. *Am J Epidemiol* 2008;168:656–64.
- [18] Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiol Camb Mass* 2000;11:550–60.
- [19] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria: 2013.

- [20] Therneau TM. A Package for Survival Analysis in S. 2014.
- [21] Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J Stat Softw* 2011;42.
- [22] Mounier M, Bossard N, Belot A, Remontet L, Iwaz J, Dandoit M, et al. Trends in excess mortality in follicular lymphoma at a population level. *Eur J Haematol* 2014;n/a–n/a.
- [23] Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score. *J Am Stat Assoc* 1984;79:516–24.
- [24] Lee L, Crump M, Khor S, Hoch JS, Luo J, Bremner K, et al. Impact of rituximab on treatment outcomes of patients with diffuse large b-cell lymphoma: a population-based analysis. *Br J Haematol* 2012;158:481–8.
- [25] Austin PC. Different measures of treatment effect for different research questions. *J Clin Epidemiol* 2010;63:9–10.

	The whole population					The matched population					The weighted population				
	without rituximab		with rituximab		<i>p</i>	without rituximab		with rituximab		SD	without rituximab		with rituximab		SD
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
All	208		366			132		132			627		560		
Sex															
men	100	48	187	51	0.543	67	51	66	50	0.015	342	55	281	50	0.086
women	108	52	179	49		65	49	66	50		285	45	278	50	
Age at diagnosis															
mean	65		63		0.138	64		63			65		63		
<60	74	36	127	35	0.026	52	39	52	39	0	218	35	197	35	0.01
60-79	93	45	195	53		57	43	57	43		303	48	276	49	0.021
≥80	41	20	44	12		23	17	23	17		106	17	86	15	0.041
Histology type															
FL	80	38	128	35	0.456	53	40	44	33	0.142	263	42	208	37	0.097
DLBCL	128	62	238	65		79	60	88	67		364	58	351	63	
Stage															
1-2	57	27	85	23	0.310	36	27	37	28	0.017	154	25	139	25	0.006
3-4	151	73	281	77		96	73	95	72		472	75	420	75	
History															
no	178	86	314	86	1	109	83	110	83	0.020	527	84	478	86	0.037
yes	30	14	52	14		23	17	22	17		99	16	81	14	
Symptoms															
no	11	5	11	3	0.253	9	7	11	8	0.057	31	5	27	5	0.006
yes	197	95	355	97		123	93	121	92		595	95	533	95	
Place of residence															
urban	128	62	228	62	0.928	81	61	87	66	0.095	353	56	357	64	0.155
rural	80	38	138	38		51	39	45	34		274	44	202	36	
Place of management															
UH or CC	150	72	253	69	0.511	94	71	78	59	0.256	494	79	365	65	0.307
other	58	28	113	31		38	29	54	41		132	21	194	35	
Year of diagnosis															
mean	2002		2005		<0.001	2004		2004		0.032	2005		2005		0
1998-2001	112	54	38	10		40	30	37	28		166	26	105	19	
2002-2005	56	27	128	35		54	41	58	44		145	23	219	39	
2006-2010	40	19	200	55		38	29	37	28		316	50	235	42	

TABLE IV. 9.0.1 – Table 1. Characteristics of patients diagnosed with follicular lymphoma or diffuses large B-cell lymphoma between 1998 and 2010 in Côte d’Or department according to treatment group.

Abbreviations : **SD** : absolute standard difference. **FL** : follicular lymphoma. **DLBCL** : diffuse large B-cell lymphoma. **UH-CC** : university hospital or cancer center.

	Univariate analysis				Multivariate analysis			
	odds ratio	95% CI	Estimate	p	odds ratio	95% CI	Estimate	p
Sex (ref: men)								
women	0.89	(0.63-1.25)	-0.12	0.487	0.85	(0.57-1.25)	-0.17	0.406
Age at diagnosis (ref: <60)								
60-79	1.22	(0.84-1.78)	0.20	0.299	1.3	(0.84-2.01)	0.26	0.247
≥80	0.63	(0.37-1.05)	-0.47	0.073	0.54	(0.30-0.99)	-0.61	0.048
Histology type (ref: FL)								
DLBCL	1.16	(0.82-1.65)	0.15	0.403	1.21	(0.80-1.82)	0.19	0.366
Stage (ref: 1-2)								
3-4	1.25	(0.84-1.84)	0.22	0.265	1.1	(0.71-1.72)	0.10	0.660
History (ref: no)								
yes	0.98	(0.61-1.61)	-0.02	0.944	0.72	(0.40-1.30)	-0.33	0.273
Symptoms (ref: no)								
yes	1.8	(0.76-4.28)	0.59	0.176	3.08	(1.12-8.59)	1.12	0.029
Place of residence (ref: urban)								
rural	0.97	(0.68-1.38)	-0.03	0.858				
Place of management (ref: UH or CC)								
other	1.16	(0.8-1.69)	0.14	0.452				
Year of diagnosis								
mean	1.36	(1.28-1.45)	0.31	<0.0001	1.39	(1.31-1.49)	0.33	<0.0001

TABLE IV. 9.0.2 – Univariate logistic regression and multivariate logistic regression for the propensity score (SP) generation. Consequently, the propensity score formula is : $\log(\text{PS}/(1-\text{PS})) = -662.21 - 0.17*[\text{women}] + 0.26*[\text{age } 60-79] - 0.61*[\text{age } \geq 80] + 0.19*[\text{DLBCL}] + 0.10*[\text{stage } 3-4] - 0.33*[\text{history yes}] + 1.12*[\text{symptoms yes}] + 0.33*[\text{year of diagnosis}]$. For example, a 65-year-old patient with a 3-4 stage DLBCL, with no history and with symptoms, diagnosis in 2010 has a propensity score of 0.96.

Abbreviations : **ref** : reference. **95% CI** : 95% confidence interval. **FL** : follicular lymphoma. **DLBCL** : diffuse large B-cell lymphoma. **UH-CC** : university hospital or cancer center.

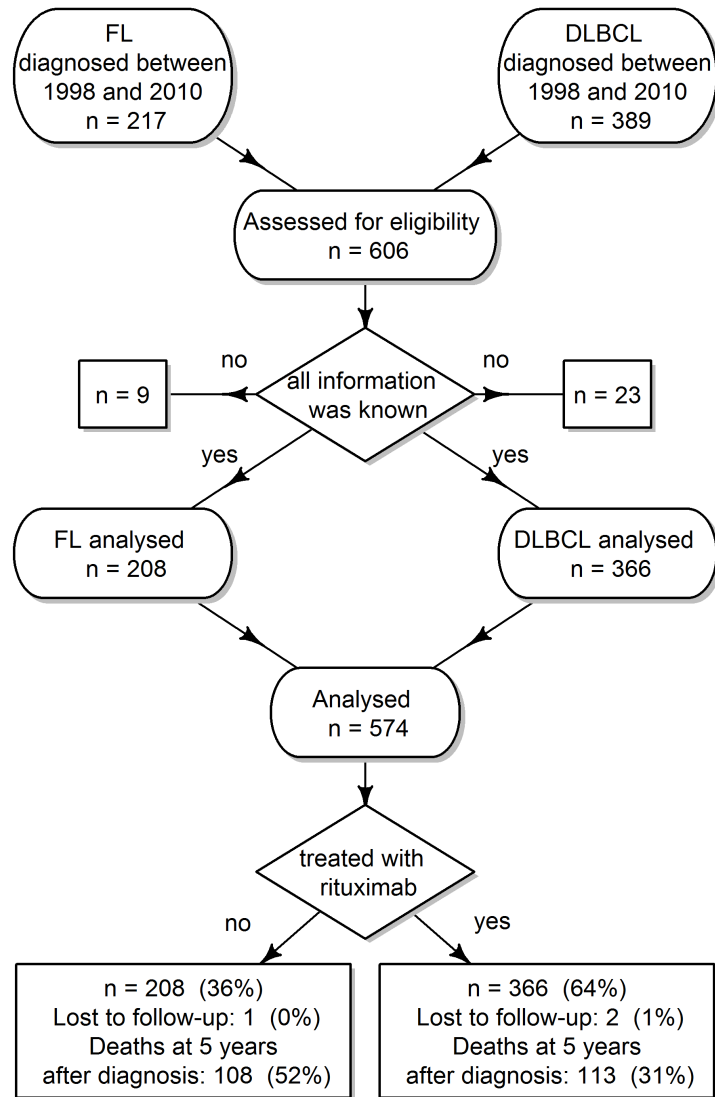


FIGURE IV. 9.0.1 – Figure 1. Flowchart.

Abbreviations : **FL** : follicular lymphoma. **DLBCL** : diffuse large B-cell lymphoma.

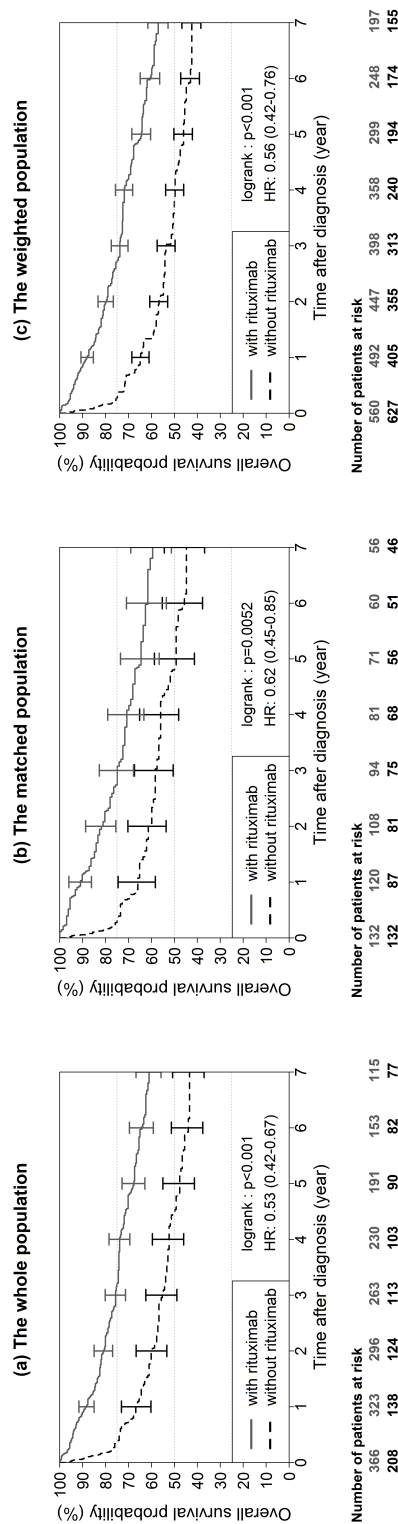


FIGURE IV. 9.0.2 – Figure 2. Survival curves estimated by Kaplan-Meier method : (a) for the whole population, (b) for the propensity score matched population, (c) for the weighted population.

Abbreviations : **HR** : univariate hazard ratio of death (95% confidence interval) for rituximab.

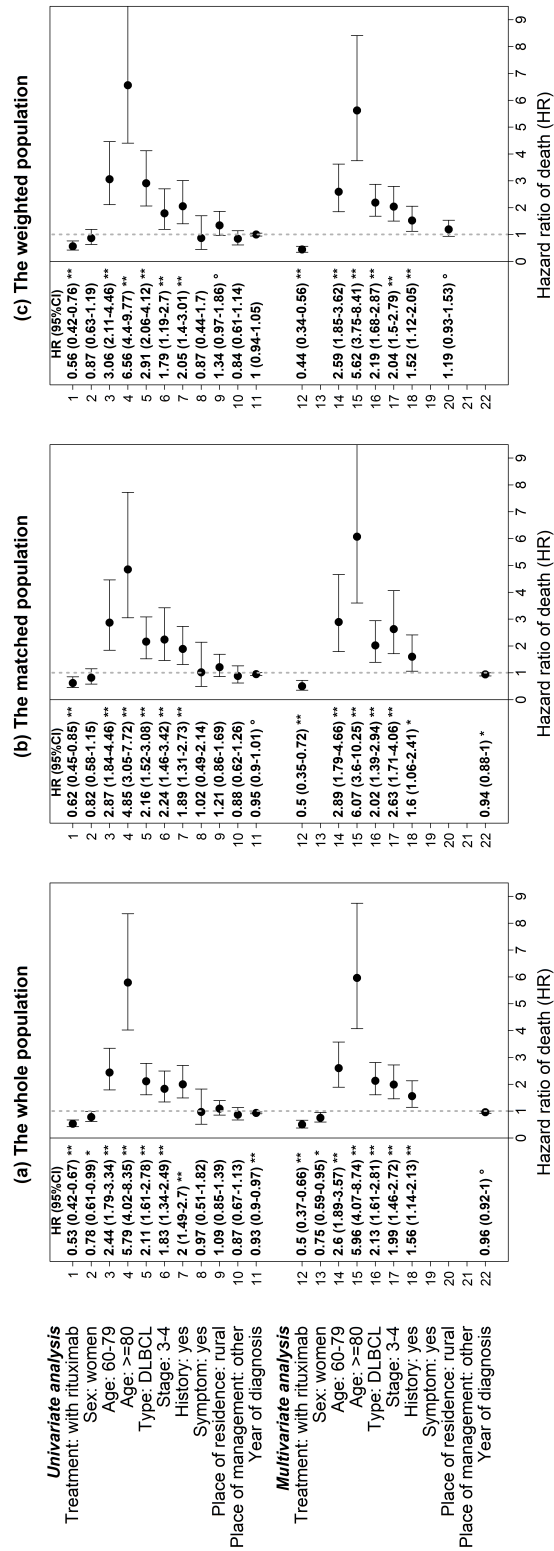


FIGURE IV. 9.0.3 – Figure 3. Overall survival Cox analyses : (a) for the whole population, (b) for the propensity score matched population, (c) for the weighted population.

Abbreviations : **FL** : follicular lymphoma. **DLBCL** : diffuse large B-cell lymphoma. **HR** : hazard ratio of death (95% confidence interval).

° : $p < 0.20$; * : $p < 0.01$; ** : $p < 0.05$.

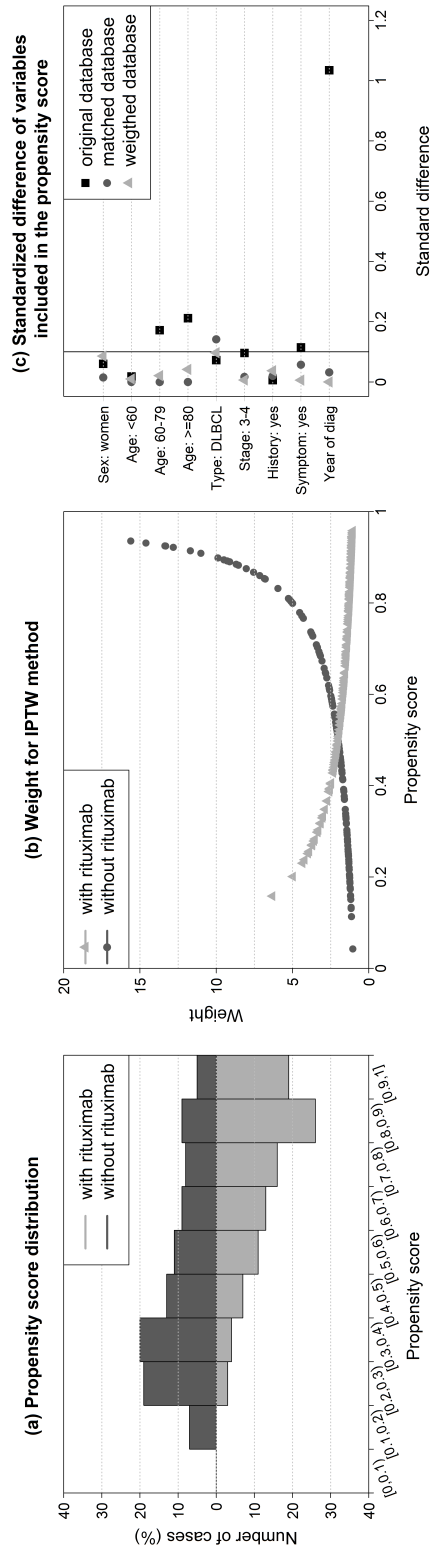


FIGURE IV. 9.0.4 – Figure 4. Propensity score characteristics : (a) Histogram of propensity score distribution according to the treatment, (b) Weights for the inverse probability of treatment weighting method according to the propensity score, (c) Standardized difference between the two treatment groups for parameters included in propensity score formula.

Abbreviations : **IPTW** : inverse probability of treatment weighting. **DLBCL** : diffuse large B-cell lymphoma.

Contrairement aux études randomisées, pour lesquelles la seule différence entre les groupes est le traitement attribué aléatoirement à chaque patient, il existe, pour les études observationnelles, une inférence causale directe du traitement sur le critère de jugement. Le déséquilibre entre les deux groupes est en partie déterministe, étant donné que le traitement est choisi par le clinicien comme étant le plus adapté aux caractéristiques du patient. Lors de l'analyse de données de ce type d'étude, il en résulte un biais systématique pour de nombreuses variables, dont certaines ont une valeur pronostique.

Afin d'évaluer l'impact du rituximab sur la survie globale des patients atteints d'un LF ou d'un LBDGC en population général, à partir des données du RHEMCO, nous avons utilisé deux méthodes basées sur le score de propension pour confirmer nos résultats obtenus par les méthodes classiques d'ajustement. Peu de consensus ont été fait pour l'analyse de données censurées à partir du score de propension. Notre travail montre, malgré tout, peu de différences entre les résultats proposés par trois méthodes d'analyse, une méthode classique et deux méthodes basées sur le score de propension. Les résultats sont concordants et confirment le bénéfice du rituximab sur la survie globale des patients atteints d'un LF ou d'un LBDGC.

Cinquième partie

Qualité de vie des lymphomes folliculaires et des lymphomes B diffus à grandes cellules

Avec l'amélioration des connaissances et de la prise en charge des hémopathies lymphoïdes, la survie des patients atteints d'un LF ou d'un LBDGC a nettement augmenté ces vingt dernières années. La survie globale à 5 ans est passée de 59% pour les patients atteints d'un LF et 45% pour les patients atteints d'un LBDGC sur la période 1980-1989, à 74% et 52%, respectivement, sur la période 2000-2009 [FIGURE ??]. De ce fait, et avec un taux d'évolution annuel moyen de l'incidence à 2,8% pour les LF et 4,4% pour les LBDGC entre 1980 et 2009 [TABLEAU III. 6.0.1], le nombre de personnes survivantes d'un LF ou d'un LBDGC est inévitablement en nette augmentation. L'introduction du rituximab joue un rôle majeur dans l'amélioration de la survie de ces patients. Ces changements de prise en charge, et notamment en terme de modification de doses ou de rythme de cure, impose un suivi attentif pour les effets potentiels du traitement. La question de la QdV de ces patients pendant et après leur prise en charge thérapeutique se pose.

La QdV est construite de manière multidimensionnelle pour couvrir les perceptions du patient sur ses fonctions physiques, émotionnelles, sociales et cognitives, et les symptômes liés à la maladie ou/et au traitement. La QdV est aujourd'hui un critère de jugement majeur pour évaluer le bénéfice clinique des thérapeutiques en oncologie. Jusqu'à présent, les principales études sur la QdV chez les patients atteints d'un lymphome ont été réalisées dans le cadre d'essais cliniques ou d'études avec des critères de sélections, sur l'âge du patient ou le stade de la maladie principalement [23, 22].

Pour évaluer la QdV des patients atteints d'un LF ou d'un LBDGC en population géné-

rale, nous avons mené une étude observationnelle, sans critère de sélection, pour tous les patients pris en charge au CHU de Dijon. Dans un premier temps, nous avons comparé les caractéristiques des patients ayant répondu au questionnaire de QdV avec ceux qui n'ont pas répondu. Puis, nous avons comparé les caractéristiques des patients ayant répondu au questionnaire avec les caractéristiques retrouvées en population générale en se basant sur les données du registre. Ces deux premières analyses ont pour objectifs de vérifier s'il n'existe pas un biais entre les patients ayant répondu au questionnaire et ceux n'ayant pas répondu, et d'évaluer la représentativité de notre échantillon de patients par rapport à la population générale atteinte d'un LF ou d'un LBDGC.

Nous avons ensuite évalué la QdV des patients atteints d'un LF et LBDGC au diagnostic, à 6 mois et à 12 mois après le diagnostic à partir des données du QLQ-C30.

L'objectif principal de notre étude est de démontrer qu'il existe une différence cliniquement significative d'au moins 10 points (plus petite différence d'un score de QdV ayant un sens clinique) pour l'une des quatre dimensions ciblées du QLQ-C30 (santé et QdV globale, fatigue, fonctionnement physique et émotionnel) selon que le lymphome soit un LF ou un LBDGC.

Nous vous présentons ici les résultats préliminaires de cette étude.

CHAPITRE *V. 12*

MATÉRIEL ET MÉTHODES

V. 12.1 Population pour l'analyse de QdV

Les patients diagnostiqués d'un LF ou d'un LBDGC entre novembre 2012 et février 2014, âgé de plus de 18 ans et pris en charge au CHU de Dijon étaient éligibles pour l'étude. La QdV a été évaluée à partir de l'auto-questionnaire spécifique de QdV QLQ-C30 de l'EORTC [ANNEXE C.2]. Le premier questionnaire de QdV a été donné avant le début du traitement lors d'une visite au CHU. Les questionnaires suivants, à 6, 12 et 18 mois après le diagnostic ont été donnés lors d'une visite au CHU ou envoyés par courrier [cf Section II. 3.3]. Seuls les patients ayant répondu au premier questionnaire ont été inclus dans l'analyse de QdV. La date de point de l'étude a été fixée au 01/08/2014.

Pour cette base de données, les variables disponibles sont le sexe, l'âge du patient au diagnostic, le type histologique, le stade Ann-Arbor, les antécédents (cancer et/ou d'hémopathie), les symptômes (infection, fièvre, détérioration de l'état général, adénopathie), l'index aa-IPI pour les LBDGC et l'index FLIPI pour les LF, les dates et le type de traitement. Il est important de noter que certains patients étaient encore en cours de traitement lors de l'analyse de données, nous avons pris en compte le traitement qu'ils avaient reçu avant la date de point. Le traitement est pris en compte jusqu'à la rechute.

V. 12.2 Population du registre

Pour l'évaluation de l'exhaustivité, nous avons utilisé la base du registre. Les patients sélectionnés sont les patients résidant en Côte d'Or et diagnostiqués d'un LF ou d'un LBDGC

entre 2007 et 2011 (*i.e.* les 5 dernières années de recueil disponibles au registre) [cf Section II. 3.2].

Pour cette base de données, les variables disponibles sont le sexe, l'âge du patient au diagnostic, le type histologique, le stade Ann-Arbor, les antécédents (cancer et/ou d'hémopathie), les symptômes (infection, fièvre, détérioration de l'état général, adénopathie), les dates et le type de traitement. Le traitement est pris en compte jusqu'à la rechute.

V. 12.3 Analyses statistiques

Nous avons catégorisé le stade Ann-Arbor (stade 1-2, stade 3-4) et l'âge au diagnostic (< 60 ans, entre 60 et 79 ans, \geq 80 ans). Pour faciliter la lecture, nous avons noté pour la prise en charge thérapeutique "Traitement.[Chir]Radio" un traitement associé à \pm une chirurgie (splénectomie ou autre) et/ou \pm une radiothérapie.

Les caractéristiques de la population sont présentées en fonction de l'inclusion ou non dans l'analyse de QdV, *i.e.* en fonction de la réponse ou non au premier questionnaire (Inclus QdV *vs.* Exclus QdV), puis en fonction du type histologique (LF *vs.* LBDGC).

Les variables continues sont comparées avec un test de Student et les variables qualitatives sont comparées par un test de Fisher ou un test du χ^2 .

Un travail descriptif des données manquantes a été réalisé en étudiant le profil des patients avec des données manquantes, le nombre de données manquantes par item, le taux de questionnaires incomplets ainsi que le type de données manquantes (aléatoires ou non aléatoires).

Les scores du QLQ-C30 ont été calculés en suivant les recommandations de l'EORTC [cf SECTION II. 4.4]. Nous rappelons que plus le score est élevé pour les échelles fonctionnelles, meilleure est la QdV, alors qu'un score élevé pour les échelles de symptômes exprime une présence de symptômes plus importante, et donc un impact négatif sur la QdV.

Pour répondre à l'objectif principal, une étude descriptive des données de QdV des patients pour lesquels nous avons une valeur des scores de QdV a été réalisée à l'aide de moyenne, médiane et étendue à chaque temps de mesure pour l'ensemble de l'échantillon puis par type histologique du lymphome. Une comparaison bivariée des 4 dimensions ciblées par scores a été réalisée à l'aide d'un test non paramétrique de Wilcoxon. Les différences entre les dimensions du QLQ-C30 entre les deux groupes ont été évaluées avec un test de Wil-

coxon, à l'inclusion, à 6 mois et à 12 mois.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R.3.0.2 [63]. Le package QoLR a été utilisé pour estimer les scores du QLQ-C30 [64].

V. 13.1 Population

V. 13.1.1 Population de l'étude de QdV

Pour cette étude, 47 patients ont reçu le premier questionnaire. Parmi eux, 4 ont été exclus de l'étude car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion (une rechute, un autre lymphome et deux prises en charge hors CHU de Dijon). 43 patients répondaient aux critères d'inclusion parmi lesquels 26 patients (60%) ont accepté de répondre au premier questionnaire [FIGURE V. 13.1.1]. Le suivi des patients est actuellement en cours. La figure [FIGURE V. 13.1.1] nous informe du taux de réponse, lors de l'analyse, aux questionnaires donnés au diagnostic, à 6, 12 et 18 mois. Parmi les 26 patients ayant complété le premier questionnaire avant leur prise en charge thérapeutique, 23 (86%) patients ont complété le questionnaire 6 mois après leur diagnostic. 14 (61%) patients ont complété le questionnaire 12 mois après leur diagnostic.

Les patients ayant accepté de participer à l'étude de QdV sont significativement plus jeunes que les patients n'ayant pas répondu au questionnaire ($p=0,004$) [TABLEAU V. 13.1.1]. Nous n'observons pas de différence entre les

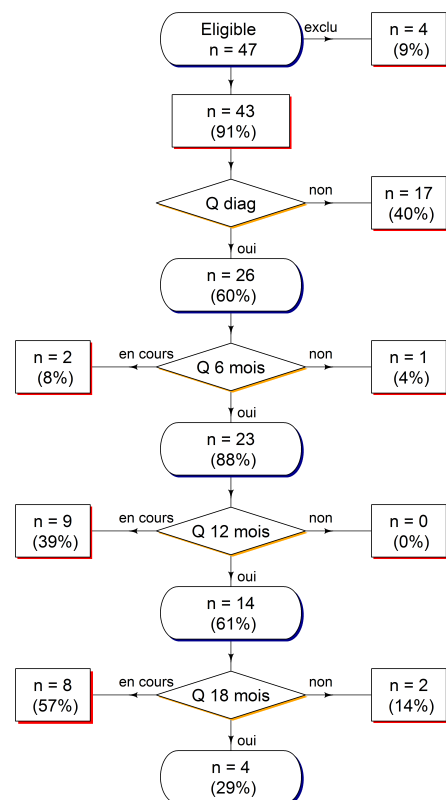


FIGURE V. 13.1.1 – Diagramme de flux : effectifs aux différentes étapes du suivi

deux groupes pour le sexe, le type histologique, le stade, les antécédents, les symptômes et les index FLIPI et aa-IPI.

	QdV						p
	Tous	%	Exclus	%	Inclus	%	
Tous	43		17		26		
Sexe							
homme	21	49	9	53	12	46	0,90
femme	22	51	8	47	14	54	
Age							
médian	61		68		54		<0,01
<60	20	47	4	24	16	62	
60-79	18	42	10	59	8	31	
>=80	5	12	3	18	2	8	
Type histologique							
LF	15	35	7	41	8	31	0,71
LBDGC	28	65	10	59	18	69	
Stade							
1-2	14	33	5	29	9	35	0,98
3-4	29	67	12	71	17	65	
inconnu							
Antécédent							
non	40	93	16	94	24	92	1
oui	3	7	1	6	2	8	
non su							
Symptôme							
non	1	2	1	6			0,40
oui	42	98	16	94	26	100	
non su							
FLIPI							
Faible	3	20	1	14	2	25	0,52
Intermédiaire	4	27	1	14	3	38	
Haut	8	53	5	71	3	38	
aa-IPI							
Faible	8	29	3	30	5	28	0,62
Faible intermédiaire	8	29	3	30	5	28	
Intermédiaire haut	9	32	2	20	7	39	
Haut	3	11	2	20	1	6	
Prise en charge							
CHU	43	100	17	100	26	100	
hors CHU							
Traitement							
Abs th.							
Chir Radio	1	2			1	4	
Chimio. Chir Radio							
Chimio+Grefe. Chir Radio							
R. Chir Radio	1	2			1	4	
R+Chimio. Chir Radio	39	91	16	94	23	88	
R+Chimio+Grefe. Chir Radio	1	2			1	4	
Inconnu	1	2	1	6			

TABLE V. 13.1.1 – Caractéristiques des patients éligibles pour l'étude de qualité de vie en fonction de leur réponse ou non au premier questionnaire.

Abréviations : LF, lymphome folliculaire ; LBDGC, lymphome B diffus à grandes cellules ; traitement R, rituximab .

V. 13.1.2 Comparaison avec la population générale

En Côte d’Or entre 2007 et 2011, les LF et les LBDGC représentent, respectivement, 7% et 12% des hémopathies lymphoïdes. Le taux d’incidence standardisé à la population mondiale est de 1,78 et 3,27 pour 100 000 personnes-années, respectivement. Le sex-ratio H/F est de 0,98 et 0,94, respectivement [TABLEAU ??]. La médiane d’âge des LF est de 66 ans [FIGURE V. 13.1.3] et le taux d’incidence spécifique le plus élevé est observé pour la classe d’âge 65-75 ans [FIGURE V. 13.1.2]. Pour les LBDGC, la médiane d’âge est de 71 ans avec un taux d’incidence spécifique élevé pour la classe d’âge 75-85 ans. Nous n’observons pas de différence d’âge entre les LF et les LBDGC ($p=0,42$). Les femmes atteintes d’un LBDGC sont plus âgées que les hommes ($p=0,01$), contrairement à la population atteinte d’un LF où il n’y a pas de différence d’âge entre les deux sexes ($p=0,86$).

Nous retrouvons une différence entre la population incluse dans l’analyse de QdV et celle de la population du registre seulement pour l’âge ($p<0,01$) [TABLEAU V. 13.1.2]. Nous n’observons pas de différence entre les deux populations pour le sexe, le type histologique, le stade, les antécédents et les symptômes.

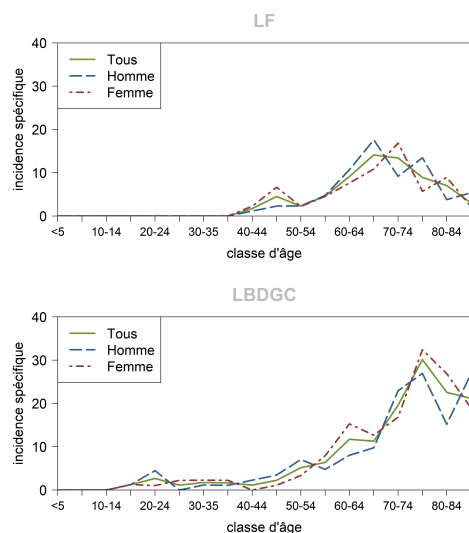


FIGURE V. 13.1.2 – Incidence spécifique des LF et LBDGC en Côte d’Or entre 2007 et 2011

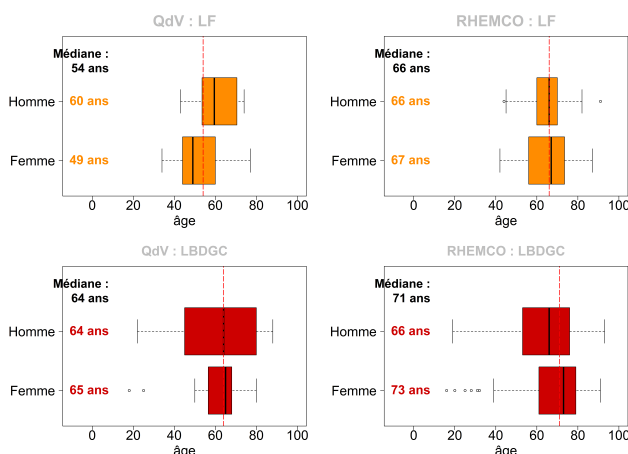


FIGURE V. 13.1.3 – Distribution de l’âge par sexe et par type histologique

	Inclus QdV					RHEMCO					p			
	Tous	%	LF	%	LBDGC	%	p	Tous	%	LF		%	LBDGC	%
Tous	26		8		18			227		80		147		0,81
Sexe														
homme	12	46	4	50	8	44	1	99	44	37	46	62	42	0,65
femme	14	54	4	50	10	56		128	56	43	54	85	58	
Age														
médian	54		49		58		0,52	68		66		71		0,42
<60	16	62	6	75	10	56		64	28	23	29	41	28	
60-79	8	31	2	25	6	33		126	56	50	62	76	52	
>=80	2	8			2	11		37	16	7	9	30	20	
Stade														
1-2	9	35	1	12	8	44	0,26	44	19	14	18	30	20	0,63
3-4	17	65	7	88	10	56		168	74	62	78	106	72	
inconnu								15	7	4	5	11	7	
Antécédent														
non	24	92	8	100	16	89	1	178	78	61	76	117	80	0,68
oui	2	8			2	11		48	21	19	24	29	20	
non su								1				1	1	
Symptôme														
non							1	11	5	8	10	3	2	0,02
oui	26	100	8	100	18	100		214	94	71	89	143	97	0,69
non su								2	1	1	1	1	1	
FLIPI														
Faible	2	25	2	25										
Intermédiaire	3	38	3	38										
Haut	3	38	3	38										
aa-IPi														
Faible	5	28			5	28								
Faible intermédiaire	5	28			5	28								
Intermédiaire haut	7	39			7	39								
Haut	1	6			1	6								
Prise en charge														
CHU	26	100	8	100	18	100		200	88	71	89	129	88	0,99
hors CHU								27	12	9	11	18	12	
Traitement														
Abs th.								23	10	15	19	8	5	
Chir Radio	1	4	1	12				4	2	4	5			
Chimio. Chir Radio								19	8	1	1	18	12	
Chimio+Greffes. Chir Radio														
R. Chir Radio	1	4	1	12				2	1	2	2			
R+Chimio. Chir Radio	23	88	6	75	17	94		165	73	55	69	110	75	
R+Chimio+Greffes. Chir Radio	1	4			1	6		14	6	3	4	11	7	
Inconnu														

TABLE V. 13.1.2 – Caractéristiques de la population incluse dans l'étude de qualité de vie et de la population de Côte d'Or atteinte d'un LF ou d'un LBDGC .

Abréviations : LF, lymphome folliculaire ; LBDGC, lymphome B diffus à grandes cellules ; traitement R, rituximab .

V. 13.2 Analyse de qualité de vie

Les 26 patients ayant répondu au premier questionnaire sont donc inclus dans l'analyse de QdV. Parmi ces 26 patients, 11 (42%) sont en cours de traitement. La durée médiane de prise en charge thérapeutiques est de 4,5 mois (1^{er} quartile = 3,5 ; 3^{ème} quartile = 5,9).

Les scores du QLQ-C30 ont été calculés pour 25 patients (un des 26 patients avait plus de 50% de valeurs manquantes sur le premier questionnaire).

V. 13.2.1 Comparaison de la QdV entre les LF et les LBDGC

La distribution des scores est donnée pour chaque dimension, au diagnostic, à 6 et à 12 mois, pour les LF et les LBDGC sur la figure V. 13.2.1.

Au diagnostic, nous observons une différence de 3 points pour la QdV globale et de 7 points pour la dimension physique en faveur des LF. La différence pour la dimension émotionnelle est de 10 points en faveur des LBDGC. Pour la fatigue, on observe un point de plus pour les LF. Les patients atteints d'un LF présentent donc un niveau de fonctionnement physique et de santé et QdV global plus élevé au diagnostic que les patients atteints d'un LBDGC. En revanche les patients atteints d'un LBDGC présente un meilleur niveau émotionnel.

12 mois après le diagnostic, la tendance s'inverse pour la QdV globale et pour la dimension physique avec une différence de 8 points en faveur des LBDGC. La différence pour la dimension émotionnelle est de 9 points en faveur des LBDGC. La fatigue est plus importante chez les LF avec une différence de 18 points par rapport aux LBDGC.

		score(LF) - score(LBDGC)		
		au diagnostic	à 6 mois	à 12 mois
Qualité de vie globale		3	-1	-8
Échelle fonctionnelle	physique	7	6	-8
	activité quotidienne	11	1	-1
	émotionnel	-10	-11	-9
	cognitif	1	14	-21
	social	12	15	-3
Échelle de symptôme	fatigue	1	-5	18
	nausée et vomissement	-1	6	7
	douleur	12	7	-8
	dyspnée	-11	-20	0
	insomnie	-6	-4	17
	perte d'appétit	-9	-15	8
	constipation	-1	8	-8
	diarrhée	-4	-3	11
difficulté financière	10	10	-6	

TABLE V. 13.2.1 – Différence des scores moyen du QLQ-C30 entre les LF et les LBDGC, au diagnostic, à 6 et à 12 mois après le diagnostic (* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$)

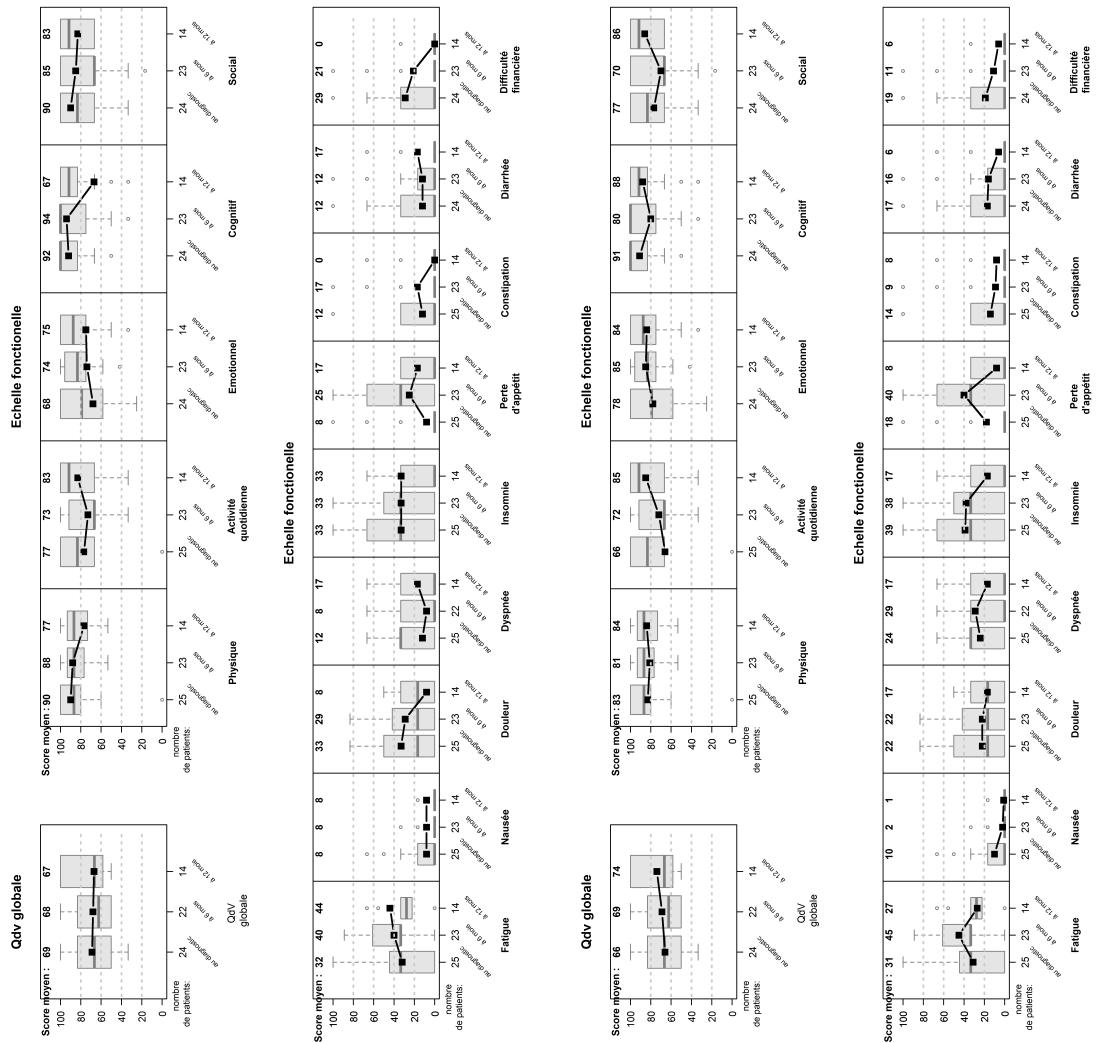


FIGURE V. 13.2.1 – Scores du QLQ-C30 pour les LF (à gauche) et pour les LBDGC (à droite)

V. 13.2.2 Évolution de la QdV au cours du temps depuis le diagnostic jusqu'à 12 mois après le diagnostic

La distribution des scores pour l'échantillon total est donnée pour chaque dimension, au diagnostic, à 6 et à 12 mois, sur la figure V. 13.2.2. Six mois après le diagnostic, nous observons une diminution du score pour les dimensions cognitive et sociale, et une augmentation significative pour les scores mesurant la fatigue et la perte d'appétit [TABLEAU V. 13.2.2]. Douze mois après le diagnostic, nous observons une augmentation du score pour la dimension de l'activité quotidienne, et une diminution du score pour les dimensions de la douleur, de l'insomnie et des difficultés financières. Le score pour la dimension de la fatigue, augmenté de 11 points à 6 mois, est diminué de 3 points à 12 mois, en comparaison au score du diagnostic.

		score(à <i>t</i> mois) - score(diagnostic)	
		<i>t</i> : 6 mois	<i>t</i> :12 mois
Qualité de vie globale		2	6
Échelle fonctionnelle	physique	-2	-2
	activité quotidienne	3	16
	émotionnel	6	8
	cognitif	-6	-6
	social	-6	5
Échelle de symptôme	fatigue	11	-3
	nausée et vomissement	-5	-7
	douleur	0	-10
	dyspnée	1	-3
	insomnie	-1	-18
	perte d'appétit	20 *	-5
	constipation	-1	-6
	diarrhée	-1	-8
difficulté financière	-8	-17 *	

TABLE V. 13.2.2 – Différence des scores moyens du QLQ-C30 à 6 et à 12 mois après le diagnostic avec les scores moyens au diagnostic (* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$)

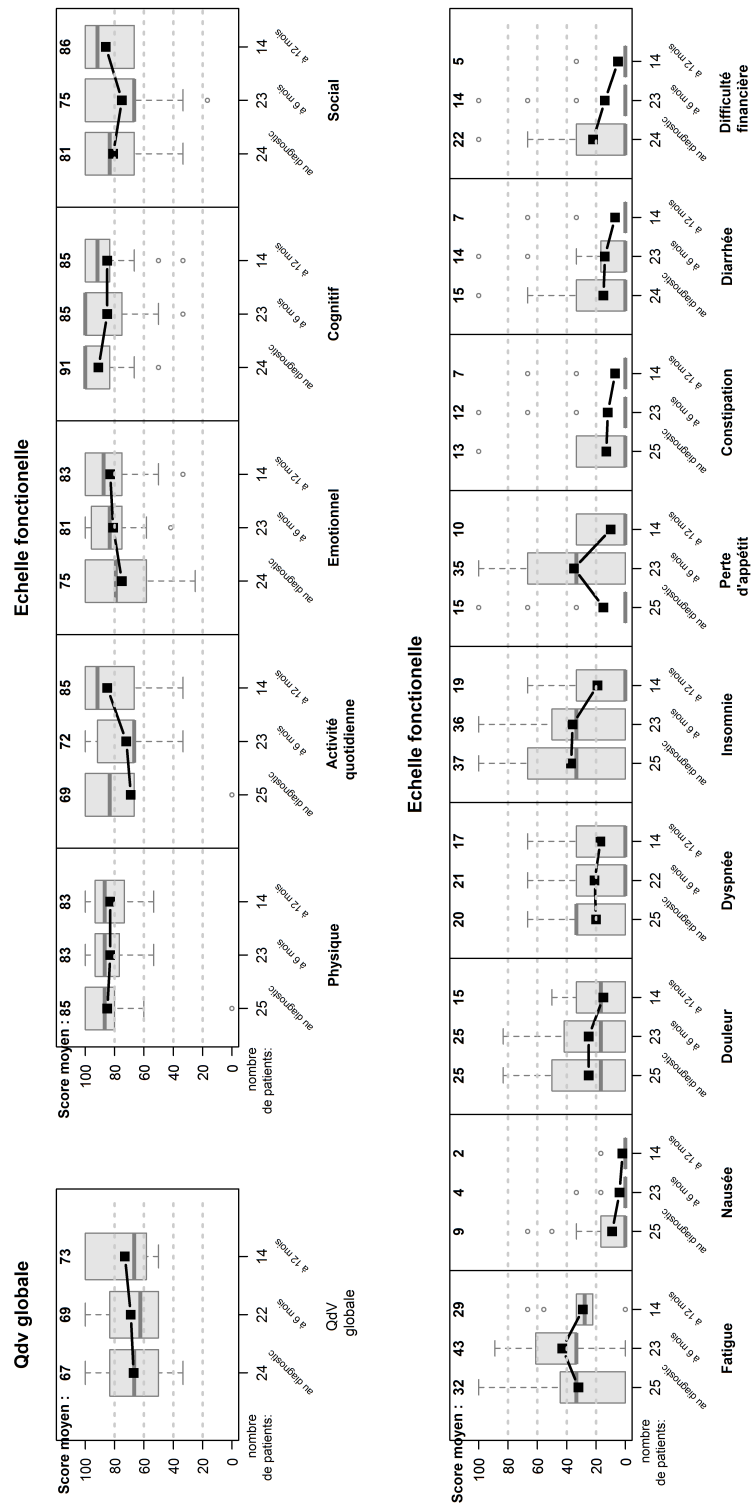


FIGURE V. 13.2.2 – Scores du QLQ-C30

CHAPITRE *V. 14*

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

V. 14.1 Discussion

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la QdV des LF et des LBDGC tout au long et à la suite de la prise en charge thérapeutique des patients. Ces résultats préliminaires montrent la variation de la QdV durant la première année qui suit le diagnostic en fonction du type histologique du lymphome.

Pour évaluer l'impact de la pathologie et de la prise en charge thérapeutique sur la QdV des patients atteints d'un cancer, il est important de pouvoir interroger le patient au diagnostic, avant le début de la prise en charge thérapeutique, pour avoir un taux de référence. Cette condition est une réelle difficulté pour une étude en population. En France, les registres de cancers recueillent leurs données avec deux années de recul. Les études basées sur des données de registre évaluent principalement la QdV à long terme. L'étude basée sur des données de registre d'Orléans évalue la QdV des patients survivants d'un LBDGC à un temps T1 moyen 2,6 ans après le diagnostic, et à un temps T2 un an après T1 [65].

Pour étudier l'évolution de la QdV des patients atteints d'un LF ou d'un LBDGC à partir de leur diagnostic, nous nous sommes limités à la population pris en charge au CHU de Dijon. Nous notons qu'en Côte d'Or, 88% des patients sont pris en charge au CHU de Dijon. La validité des données de QdV dépend de la représentativité de la population d'étude. Pour notre étude, nous observons une population significativement plus jeune que la population du registre. Cela est probablement dû au fait que les patients ne répondant pas au questionnaire sont plus âgés que les patients ayant accepté de participer à l'étude.

V. 14.2 Suite de l'analyse et perspectives

Le suivi des patients est en cours mais nous pouvons malgré tout observer un taux de réponse pour le suivi élevé.

L'association entre le type histologique et le score de QdV sera évaluée par une analyse en régression linéaire multiple ajustée sur l'âge et sur les variables cliniques (délai depuis le diagnostic, délai entre la fin de traitement et le questionnaire). Une seconde analyse sera effectuée en excluant les patients en abstention thérapeutique. Une analyse comparative longitudinale (bivariée et multivariée) des données de QdV à partir d'un modèle mixte d'analyse de variance pour mesures répétées sera réalisée afin de tester un effet du type histologique du lymphome et un effet temps ainsi que l'interaction.

Des analyses des facteurs associés à l'évolution longitudinale de la QdV (impact des traitements sur la QdV, impact des rechutes sur la QdV, et impact des stratégies d'ajustement et du coping sur la QdV) seront réalisées.

Une analyse du temps jusqu'à détérioration sera effectuée. Le temps jusqu'à détérioration du score des domaines ciblés du QLQ-C30 sera défini comme l'intervalle entre la mesure de la QdV à l'inclusion et la date de première diminution de 5 points ou plus du score, sans aucune amélioration ultérieure d'au moins 5 points par rapport au score à l'inclusion [66]. Les patients ne présentant pas de détérioration, et ceux présentant une détérioration mais suivie d'une amélioration significative, seront censurés au moment du remplissage du dernier questionnaire disponible. Le temps jusqu'à détérioration sera estimé selon la méthode de Kaplan Meier. La comparaison des groupes sera faite par un test du Logrank. Des modèles multivariés de Cox seront réalisés afin d'étudier les facteurs associés à l'évolution longitudinale de la QdV. Le seuil de significativité est fixé à 0,0125 pour l'objectif principal (5% / 4 tests pour chacune des dimensions afin d'avoir un risque global de 5%) et 0,05 pour les objectifs secondaires. Tous les scores du QLQ-C30 seront étudiés. Afin d'obtenir davantage de puissance statistique, une définition "multi-scores" sera également appliquée en considérant une détérioration d'au moins un score de QdV parmi les 4 dimensions ciblées, puis parmi l'ensemble des scores du questionnaire QLQ-C30. Pour cette définition, l'évènement sera la première détérioration observée, quel que soit le score affecté.

Une analyse exploratoire des risques compétitifs entre les scores de QdV sera effectuée. Pour

cela, la survie sans évènement sera définie selon la méthode inclure [30]. Les courbes d'incidences cumulées seront étudiées en regroupant les échelles fonctionnelles d'une part et les échelles symptomatiques d'autre part. Un test de Gray sera réalisé afin de comparer les survies sans évènements selon le type histologique du lymphome. Un modèle de Fine & Gray sera réalisé en tant que modèle multivarié.

Pour le modèle de Cox, les scores des questionnaires GHQ-12 et MAC-21 à l'inclusion seront testés en univarié afin de tester une différence d'évaluation de la QdV selon les scores d'anxiété et de dépression et d'ajustement mental à l'inclusion. Ces variables seront prises en compte en tant que variables dépendantes du temps.

Conclusion et perspectives

Ce travail nous montre toute l'importance et la complexité du suivi épidémiologique des cancers. Les registres de cancers permettent un suivi régulier et continu de l'évolution des cancers et fournissent des résultats d'incidence et de survie intéressant les cliniciens, les administrateurs et décideurs de la santé publique. Ces registres, et plus particulièrement les registres spécialisés qui recueillent des informations plus détaillées sur les pathologies comme le traitement, jouent aussi un rôle important dans l'amélioration et la surveillance des programmes de soins à l'échelle d'une population générale.

Les hémopathies lymphoïdes sont un ensemble de pathologies hétérogènes d'un point de vue clinique et épidémiologique. Avec une classification évoluant au fil du temps et des connaissances, le suivi épidémiologique de ces pathologies par des études spécifiques est indispensable. Le RHEMCO nous permet de disposer de 30 ans de données homogènes sur les hémopathies lymphoïdes. Depuis 1980, nous observons une incidence et une survie qui varient considérablement d'une entité à l'autre. L'incidence, globalement en augmentation depuis 1980, semble se stabiliser depuis les années 2000 pour certaines entités, notamment pour les lymphomes folliculaires (LF) et les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC). L'étiologie des hémopathies lymphoïdes est, encore aujourd'hui, mal définie. Néanmoins, les avancées des connaissances fondamentales ont permis le développement de nouvelles thérapeutiques. L'introduction des anticorps monoclonaux, avec l'arrivée du rituximab en 1998, a considérablement modifié la prise en charge thérapeutique des lymphomes. En recherche clinique, l'impact des nouvelles thérapeutiques sur le pronostic des patients est évalué lors d'essais thérapeutiques où les patients sont sélectionnés par des critères d'inclusions. Les essais cliniques évaluant le rituximab sont concordants et montrent un bénéfice sur la survie globale des patients. La question de l'évolution de la survie et de l'impact de cette nouvelle thérapeutique sur la population générale se pose.

Parallèlement au progrès des connaissances fondamentales et cliniques des cancers, la méthodologie statistique évolue continuellement. Des nouvelles méthodes d'estimation de la survie nette ont récemment fait leur apparition pour l'étude de la survie à long terme en population. Ces évolutions en matière de méthodologie rendent les analyses plus complexes et les comparaisons des résultats de différentes études plus subtiles. De même, les méthodes basées sur le score de propension, permettant d'évaluer l'effet d'un traitement à partir de données de population, sont à utiliser avec précaution. Peu de consensus ont été fait pour l'analyse de données censurées. Notre travail montre, malgré tout, peu de différences entre les résultats proposés par trois méthodes d'analyse, une méthode classique et deux

méthodes basées sur le score de propension. Les résultats sont concordants et confirment le bénéfice du rituximab sur la survie globale des patients atteints d'un LF ou d'un LBDGC.

Avec l'amélioration de la survie, nous voyons apparaître d'autres problèmes tels que des rechutes plus nombreuses, des pathologies induites par les traitements ou des cancers secondaires. Le questionnement de la QdV relative à la santé pendant, et surtout, à la suite de leur prise en charge thérapeutique et à long terme, est une question majeure pour ces patients. La mesure de cet indicateur, de plus en plus présent comme critère de jugement dans les études cliniques, est difficile à mettre en place en routine sur une population générale. Il reste donc difficile d'évaluer en population générale le bénéfice d'une nouvelle thérapie sur la QdV.

Les hémopathies lymphoïdes touchent principalement une population relativement âgée, mais surviennent à tout âge. Pour les patients survivant d'un cancer, des problèmes de l'ordre des sciences humaines et sociales se posent. Quand peut-on considérer qu'un patient survivant d'un lymphome est guéri? Comment prendre en compte le risque de rechute ou d'évolution, qui peut être important en fonction du type de lymphome, dans cette définition? Cette question se pose immédiatement pour les patients et les cliniciens qui les prennent en charge. Elle se pose aussi, à plus long terme, pour la vie sociale du patient, pour la reprise du travail, et avec la question des assurances, des prêts bancaires.

Nos perspectives, à la suite de ce travail, sont aussi larges que ces questions. Dans un premier temps, l'analyse finale de l'étude de QdV pour les patients atteints d'un LF ou d'un LBDGC sera effectuée. Un travail visant à étudier l'influence du rituximab sur les second cancer est en cours. L'étude de nouvelles méthodes statistiques permettant de modéliser la guérison est en cours et une application de ces méthodes sera effectuée pour les hémopathies. L'objectif de ce travail est de pouvoir définir des paramètres permettant aux assurances de définir les chances de "guérison" d'un patient.

Ce travail de thèse contribue à une meilleure connaissance épidémiologique des hémopathies malignes, et plus particulièrement des facteurs influençant la survie et la qualité de vie des patients atteints d'un lymphome folliculaire ou d'un lymphome B diffus à grandes cellules. Il permet de mettre en évidence d'autres perspectives de recherches complémentaires pour améliorer la prise en charge et le suivi des patients atteints de ces pathologies.

Références

RÉFÉRENCES

- [1] Lindsay M. Morton, Jennifer J. Turner, James R. Cerhan, Martha S. Linet, Patrick A. Treseler, Christina A. Clarke, Andrew Jack, Wendy Cozen, Marc Maynadie, John J. Spinelli, Adele Seniori Costantini, Thomas Ruediger, Aldo Scarpa, Tongzhang Zheng, and Dennis D. Weisenburger. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the pathology working group of the international lymphoma epidemiology consortium (InterLymph). *Blood*, 110(2) :695–708, July 2007. WOS :000248112400033.
- [2] Fabrice Kwiatkowski, Karem Slim, Pierre Verrelle, Emmanuel Chamorey, and Andrew Kramar. Propensity score : interest and limits. *Bulletin Du Cancer*, 94(7-8) :680–686, August 2007. WOS :000249974900013.
- [3] Alain Monnereau, Laurent Remontet, Marc Maynadié, Florence Binder-Foucard, Aurélien Belot, Xavier Troussard, and Nadine Bossard. Estimation nationale de l'incidence des cancers en france entre 1980 et 2012 - partie 2 - hémopathies malignes, 2013.
- [4] Emmanuel Desandes, Brigitte Lacour, Aurélien Belot, Florence Molinie, Patricia Delafosse, Brigitte Tretarre, Michel Velten, Erik-André Sauleau, Anne-Sophie Woronoff, Anne-Valérie Guizard, Olivier Ganry, Simona Bara, Pascale Grosclaude, Xavier Troussard, Véronique Bouvier, Laurence Brugieres, and Jacqueline Clavel. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in france, 2000-2008. *Pediatric Hematology-Oncology*, 30(4) :291–306, January 2013.
- [5] Alain Monnereau, Xavier Troussard, Aurélien Belot, Anne-Valérie Guizard, Anne-Sophie Woronoff, Simona Bara, Bénédicte Lapôtre-Ledoux, Jean Iwaz, Brigitte Tretarre, Marc Maynadié, and The French Network of Cancer Registries (francim). Unbiased estimates

- of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in france. *International Journal of Cancer*, 132(10) :2378–2387, 2013.
- [6] April Fritz, Constance Percy, Andrew Jack, Kanagaratnam Shanmugaratnam, Leslie H. Sobin, D. Maxwell Parkin, Sharon L. Whelan, and World Health Organization. International classification of diseases for oncology. 2000. English edition reprinted in 2001,2005, 2007, 2009, 2012.
- [7] Rebecca Siegel, Deepa Naishadham, and Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2013. *CA : a cancer journal for clinicians*, 63(1) :11–30, January 2013.
- [8] J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, S. Rosso, J.W.W. Coebergh, H. Comber, D. Forman, and F. Bray. Cancer incidence and mortality patterns in europe : Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 49(6) :1374–1403, April 2013.
- [9] Elaine Sarkin Jaffe. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC, 2001.
- [10] Milena Sant, Claudia Allemani, Carmen Tereanu, Roberta De Angelis, Riccardo Capocaccia, Otto Visser, Rafael Marcos-Gragera, Marc Maynadié, Arianna Simonetti, Jean-Michel Lutz, and Franco Berrino. Incidence of hematologic malignancies in europe by morphologic subtype : results of the HAEMACARE project. *Blood*, 116(19) :3724–3734, November 2010.
- [11] Cristina Bosetti, Fabio Levi, Jacques Ferlay, Franca Lucchini, Eva Negri, and Carlo La Vecchia. Incidence and mortality from non-hodgkin lymphoma in europe : The end of an epidemic? *International Journal of Cancer*, 123(8) :1917–1923, October 2008. WOS :000259519100025.
- [12] Bruno Varet. *Le livre de l'interne en hématologie - 3e édition*. Lavoisier, May 2012.
- [13] Steven H. Swerdlow, International Agency for Research on Cancer, and World Health Organization. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. International Agency for Research on Cancer, 2008.
- [14] P. Solal-Celigny, P. Roy, P. Colombat, J. White, J. O. Armitage, R. Arranz-Saez, W. Y. Au, M. Bellei, P. Brice, D. Caballero, B. Coiffier, E. Conde-Garcia, C. Doyen, M. Federico, R. I. Fisher, J. F. Garcia-Conde, C. Guglielmi, A. Hageenbeek, C. Haioun, M. LeBlanc, A. T. Lister, A. Lopez-Guillermo, P. McLaughlin, N. Milpied, P. Morel, N. Mounier, S. J. Proctor, A. Rohatiner, P. Smith, P. Soubeyran, H. Tilly, U. Vitolo, P. L. Zinzani, E. Zucca, and E. Montserrat. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*, 104(5) :1258–1265, September 2004. WOS :000223544000014.

- [15] Massimo Federico, Monica Bellei, Luigi Marcheselli, Stefano Luminari, Armando Lopez-Guillermo, Umberto Vitolo, Barbara Pro, Stefano Pileri, Alessandro Pulsoni, Pierre Soubeyran, Sergio Cortelazzo, Giovanni Martinelli, Maurizio Martelli, Luigi Rigacci, Luca Arcaini, Francesco Di Raimondo, Francesco Merli, Elena Sabattini, Peter McLaughlin, and Philippe Solal-Celigny. Follicular lymphoma international prognostic index 2 : A new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *Journal of Clinical Oncology*, 27(27) :4555–4562, September 2009. WOS :000270019900020.
- [16] Gilles A. Salles. Clinical features, prognosis and treatment of follicular lymphoma. *ASH Education Program Book*, 2007(1) :216–225, January 2007.
- [17] Christian Gisselbrecht. *Les lymphomes non hodgkiniens*. FMC. John Libbey Eurotext, 2009.
- [18] B. Coiffier, C. Haioun, N. Ketterer, A. Engert, H. Tilly, D. Ma, P. Johnson, A. Lister, M. Feuring-Buske, J. A. Radford, R. Capdeville, V. Diehl, and F. Reyes. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma : A multicenter phase II study. *Blood*, 92(6) :1927–1932, September 1998. WOS :000075832200010.
- [19] P. McLaughlin, A. J. Grillo-Lopez, B. K. Link, R. Levy, M. S. Czuczman, M. E. Williams, M. R. Heyman, I. Bence-Bruckler, C. A. White, F. Cabanillas, V. Jain, A. D. Ho, J. Lister, K. Wey, D. Shen, and B. K. Dallaire. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma : Half of patients respond to a four-dose treatment program. *Journal of Clinical Oncology*, 16(8) :2825–2833, August 1998. WOS :000075215900031.
- [20] M. S. Czuczman, A. J. Grillo-Lopez, C. A. White, M. Saleh, L. Gordon, A. F. LoBuglio, C. Jonas, D. Klippenstein, B. Dallaire, and C. Varns. Treatment of patients with low-grade b-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 17(1) :268–276, January 1999. WOS :000077927400033.
- [21] Robert M. Kaplan and James W. Bush. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychology*, 1(1) :61–80, 1982.
- [22] Emily Arden-Close, Allan Pacey, and Christine Eiser. Health-related quality of life in survivors of lymphoma : a systematic review and methodological critique. *Leukemia & Lymphoma*, 51(4) :628–640, April 2010.

- [23] Simone Oerlemans, Floortje Mols, Marten R. Nijziel, Marnix Lybeert, and Lonneke V. van de Poll-Franse. The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among hodgkins and non-hodgkins lymphoma survivors : a systematic review. *Annals of Hematology*, 90(9) :993–1004, September 2011.
- [24] J. Doorduijn, I. Buijt, B. Holt, M. Steijaert, C. Uyl-de Groot, and P. Sonneveld. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *European Journal of Haematology*, 75(2) :116–123, August 2005. WOS :000230301400004.
- [25] Anne H. Blaes, Linan Ma, Yan Zhang, and Bruce A. Peterson. Quality of life appears similar between survivors of indolent and aggressive non-hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 52(11) :2105–2110, July 2011.
- [26] PM Carli, P Delafosse, V Duchenet, S Le Guyarder Peyrou, N Maarouf, M Maynadié, A Monnereau, D Mouchel, M Sauvage, F Suzan, and X Troussard. Guide de recommandations pour l'enregistrement des hémopathies malignes par les registres de cancer, 2005.
- [27] D. Osoba. *Measuring Quality of Life*, volume 354. Wiley-Liss, Inc, New York, 1990. WOS :A1990BR72F00019.
- [28] Régis Beuscart. *Biostatistique*. Collection PAES-1re année Santé. omniscience edition, August 2009.
- [29] Omar B. Ahmad, Cynthia Boschi-Pinto, Alan D. Lopez, Christopher JL Murray, Rafael Lozano, and Mie Inoue. Age standardization of rates : a new WHO standard GPE discussion paper series : No. 31. *World Health Organization*, 2001.
- [30] Simone Mathoulin-Pélissier and Andrew Kramar. *Méthodes biostatistiques appliquées à la recherche clinique en cancérologie*. John Libbey Eurotext, December 2011.
- [31] David Schoenfeld. Chi-squared goodness-of-fit tests for the proportional hazards regression model. *Biometrika*, 67(1) :145–153, January 1980.
- [32] Terry M. Therneau and Patricia M. Grambsch. *Modeling Survival Data : Extending the Cox Model*. Springer, New York, 2000.
- [33] Jianhua Z. Huang and Linxu Liu. Polynomial spline estimation and inference of proportional hazards regression models with flexible relative risk form. *Biometrics*, 62(3) :793–802, September 2006.
- [34] F Ederer, L. M. Axtell, and S. J. Cutler. The relative survival rate : a statistical methodology. *National Cancer Institute Monograph*, 6 :101–121, September 1961.

- [35] F Ederer and H Heise. The effect of eliminating deaths from cancer in general survival rates, *methodological notes* 11., 1959.
- [36] T. Hakulinen. Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics*, 38(4) :933–942, December 1982.
- [37] Coraline Danieli, Laurent Remontet, Nadine Bossard, Laurent Roche, and Aurelien Belot. Estimating net survival : the importance of allowing for informative censoring. *Statistics in Medicine*, 31(8) :775–786, April 2012. WOS :000301436800005.
- [38] Laurent Roche, Coraline Danieli, Aurélien Belot, Pascale Grosclaude, Anne-Marie Bouvier, Michel Velten, Jean Iwaz, Laurent Remontet, and Nadine Bossard. Cancer net survival on registry data : Use of the new unbiased pohar-perme estimator and magnitude of the bias with the classical methods. *International Journal of Cancer*, 132(10) :2359–2369, 2013.
- [39] J. Estève, E. Benhamou, M. Croasdale, and L. Raymond. Relative survival and the estimation of net survival : Elements for further discussion. *Statistics in Medicine*, 9(5) :529–538, May 1990.
- [40] T. Hakulinen and L. Tenkanen. Regression analysis of relative survival rates. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*, 36(3) :309–317, January 1987.
- [41] R. Giorgi, G. Hédelin, and P. Schaffer. Relative survival : comparison of regressive models and advice for the user. *Journal of Epidemiology and Biostatistics*, 6(6) :455–462, 2001.
- [42] Paul W. Dickman, Andy Sloggett, Michael Hills, and Timo Hakulinen. Regression models for relative survival. *Statistics in Medicine*, 23(1) :51–64, January 2004.
- [43] L. Remontet, N. Bossard, A. Belot, J. Estève, and French network of cancer registries FRANCIM. An overall strategy based on regression models to estimate relative survival and model the effects of prognostic factors in cancer survival studies. *Statistics in Medicine*, 26(10) :2214–2228, May 2007.
- [44] Amel Mahboubi, Michal Abrahamowicz, Roch Giorgi, Christine Binquet, Claire Bonithon-Kopp, and Catherine Quantin. Flexible modeling of the effects of continuous prognostic factors in relative survival. *Statistics in Medicine*, 30(12) :1351–1365, May 2011.
- [45] Peter C. Austin, Paul Grootendorst, and Geoffrey M. Anderson. A comparison of the ability of different propensity score models to balance measured variables between treated and untreated subjects : a monte carlo study. *Statistics in Medicine*, 26(4) :734–753, February 2007. WOS :000244236700003.

- [46] Peter C. Austin. The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies. *Medical Decision Making*, 29(6) :661–677, December 2009. WOS :000272382400003.
- [47] R. B. D’Agostino. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statistics in Medicine*, 17(19) :2265–2281, October 1998. WOS :000076297200008.
- [48] Paul R. Rosenbaum and Donald B. Rubin. Constructing a control group using multivariate matched sampling methods that incorporate the propensity score. *The American Statistician*, 39(1) :33–38, February 1985.
- [49] Andrew Forbes and Susan Shortreed. Inverse probability weighted estimation of the marginal odds ratio : Correspondence regarding ‘the performance of different propensity score methods for estimating marginal odds ratios’. *Statistics in Medicine*, 27(26) :5556–5559, November 2008. WOS :000260803800016.
- [50] M. M. Joffe and P. R. Rosenbaum. Invited commentary : Propensity scores. *American Journal of Epidemiology*, 150(4) :327–333, August 1999. WOS :000081967600001.
- [51] The world health organization quality of life assessment (WHOQOL) : Position paper from the world health organization. *Social Science & Medicine*, 41(10) :1403–1409, November 1995.
- [52] Nk Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, Nj Duez, A. Filiberti, H. Flechtner, Sb Fleishman, Jcjm Dehaes, S. Kaasa, M. Klee, D. Osoba, D. Razavi, Pb Rofe, S. Schraub, K. Sneeuw, M. Sullivan, and F. Takeda. The european-organization-for-research-and-treatment-of-cancer qlq-c30 - a quality-of-life instrument for use in international clinical-trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5) :365–376, March 1993. WOS :A1993KN88400012.
- [53] Peter M. Fayers, Niel K. Aaronson, Kristin Bjordal, Mogens Grønvold, Desmond Curran, and Andrew Bottomley. EORTC QLQ-c30 scoring manual. Technical report, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001.
- [54] D. P. Goldberg and V. F. Hillier. A scaled version of the general health questionnaire. *Psychological Medicine*, 9(1) :139–145, February 1979.
- [55] Sandrine Cayrou, Paul Dickès, Annie Gauvain-Piquard, and Bernadette Rogé. The mental adjustment to cancer (MAC) scale : French replication and assessment of positive and negative adjustment dimensions. *Psycho-Oncology*, 12(1) :8–23, January 2003.

- [56] Zeinab Hamidou, Tienhan S. Dabakuyo, Mariette Mercier, Jean Fraisse, Sylvain Cau-seret, Hervé Tixier, Marie-Martine Padeano, Catherine Loustalot, Jean Cuisenier, Jean-Marc Sauzedde, Marc Smail, Jean-Philibert Combier, Patrick Chevillote, Christian Ros-burger, Patrick Arveux, and Franck Bonnetain. Time to deterioration in quality of life score as a modality of longitudinal analysis in patients with breast cancer. *The Oncolo-gist*, 16(10) :1458–1468, January 2011.
- [57] R. Jaeschke, J. Singer, and G. H. Guyatt. Measurement of health status. ascertaining the minimal clinically important difference. *Controlled Clinical Trials*, 10(4) :407–415, December 1989.
- [58] Gillian Bedard, Liang Zeng, Liying Zhang, Natalie Lauzon, Lori Holden, May Tsao, Cyril Danjoux, Elizabeth Barnes, Arjun Sahgal, Michael Poon, and Edward Chow. Minimal important differences in the EORTC QLQ-c30 in patients with advanced cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 10(2) :109–117, June 2014.
- [59] J Blin, JM Brechot, and F Nowak. Synthèse de l’activité 2010 de double lecture des can-cers rares de l’adulte et des lymphomes. url=www.e-cancer.fr, 2011.
- [60] P. Feugier, A. Van Hoof, C. Sebban, P. Solal-Celigny, R. Bouabdallah, C. Ferme, B. Chris-tian, E. Lepage, H. Tilly, F. Morschhauser, P. Gaulard, G. Salles, A. Bosly, C. Gisselbrecht, F. Reyes, and B. Coiffier. Long-term results of the r-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large b-cell lymphoma : A study by the groupe d’etude des lymphomes de l’adulte. *Journal of Clinical Oncology*, 23(18) :4117–4126, June 2005. WOS :000229886700016.
- [61] M. Pfreundschuh, L. Trumper, A. Osterborg, R. Pettengell, M. Trneny, K. Imrie, D. Ma, D. Gill, J. Walewski, P. L. Zinzani, R. Stahel, S. Kvaloy, O. Shpilberg, U. Jaeger, M. Han-sen, T. Lehtinen, A. Lopez-Guillermo, C. Corrado, A. Scheliga, N. Milpied, M. Mendila, M. Rashford, E. Kuhnt, and M. Loeffler. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-b-cell lymphoma : a randomised controlled trial by the MabThera international trial (MInT) group. *Lancet Oncology*, 7(5) :379–391, May 2006. WOS :000237488800023.
- [62] Morgane Mounier, Nadine Bossard, Aurélien Belot, Laurent Remontet, Jean Iwaz, Mylène Dandoit, Stéphanie Girard-Boulanger, Aurélie Herry, Anne-Sophie Woronoff, René-Olivier Casasnovas, Marc Maynadié, Roch Giorgi, and FRANCIM Network ME-SURE Working Survival Group. Trends in excess mortality in follicular lymphoma at a population level. *European Journal of Haematology*, pages n/a–n/a, June 2014.

- [63] R Core Team. *R : A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria, r foundation for statistical computing. url=<http://www.r-project.org/> edition, 2013.
- [64] A Aota. QoLR : Analysis of health-related quality of life in oncology. url=<http://cran.r-project.org/>, 2014.
- [65] Simone Oerlemans, Djamila E. Issa, Esther C. van den Broek, Marten R. Nijziel, Jan Willem W. Coebergh, Peter C. Huijgens, Floortje Mols, and Lonneke V. van de Poll-Franse. Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (r-)CHOP14, (r-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large b-cell lymphoma : results of the population-based PHAROS-registry. *Annals of Hematology*, May 2014.
- [66] Franck Bonnetain, Laetitia Dahan, Emilie Maillard, Marc Ychou, Emmanuel Mitry, Pascal Hammel, Jean-Louis Legoux, Philippe Rougier, Laurent Bedenne, and Jean-François Seitz. Time until definitive quality of life score deterioration as a means of longitudinal analysis for treatment trials in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *European Journal of Cancer*, 46(15) :2753–2762, October 2010.

Annexes

ANNEXE *A*

INDEX PRONOSTIQUES DES LYMPHOMES

Echelle ECOG/OMS d'activité

0	Activité normale
1	Présence de symptômes mais poursuite d'une activité ambulatoire
2	Incapacité de travailler. Alitement dans la journée, mais de moins de 50% du temps
3	Alitement plus de 50% de la journée
4	Alitement permanent. Nécessité d'une aide permanente

TABLE A.0.1 – Echelle ECOG

Définition des stades des lymphomes

I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou localisation extra-ganglionnaire unique
II	Atteinte du même côté du diaphragme : <ul style="list-style-type: none">• ≥ 2 aires ganglionnaires• une localisation extra-ganglionnaire unique et ≥ 1 aire ganglionnaire
III	Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires sus ou sous diaphragmatiques sans ou avec localisation extra-ganglionnaire unique
IV	Atteinte de plusieurs sites extra-ganglionnaires avec ou sans atteinte ganglionnaire ou localisation extra-ganglionnaire isolée + atteinte ganglionnaire non contiguë

TABLE A.0.2 – Stade Ann Arbor

Index pronostique international

Facteurs associés à un pronostic défavorable :

- âge ≥ 60 ans
- stade Ann Arbor III-IV
- LDH supérieure à la normale
- indice de performance (ECOG) > 1
- nombre de sites ganglionnaires atteints ≥ 4

Groupe de risque :

- faible : 0 ou 1 facteur
- faible intermédiaire : 2 facteurs
- intermédiaire haut : 3 facteurs
- haut : ≥ 4 facteurs

TABLE A.0.3 – L'index IPI

Index pronostique international ajusté à l'âge

Facteurs associés à un pronostic défavorable :

- stade Ann Arbor III-IV
- LDH supérieure à la normale
- indice de performance (ECOG) > 1

Groupe de risque :

- faible : 0 facteur
- faible intermédiaire : 1 facteur
- intermédiaire haut : 2 facteurs
- haut : ≥ 3 facteurs

TABLE A.0.4 – L'index aa-IPI

Index pronostique international des lymphomes folliculaires

Facteurs associés à un pronostic défavorable :

- âge ≥ 60 ans
- stade Ann Arbor III-IV
- taux d'hémoglobine < 12 g/dL
- LDH supérieure à la normale
- nombre de sites ganglionnaires atteints ≥ 4

Groupe de risque :

- faible : 0 ou 1 facteur
- intermédiaire : 2 facteurs
- haut : ≥ 3 facteurs

TABLE A.0.5 – L'index FLIPI

Index pronostique international des lymphomes folliculaires

Facteurs associés à un pronostic défavorable :

- âge \geq 60 ans
- taux d'hémoglobine $<$ 12 g/dL
- Béta-2 supérieure à la normale
- diamètre de la plus grosse masse ganglionnaire \geq 6 cm
- envahissement de la moelle osseuse

Groupe de risque :

- faible : 0
- intermédiaire : 1-2 facteurs
- haut : \geq 3 facteurs

TABLE A.0.6 – L'index FLIPI-2

Critère du GELF

Facteurs associés à un pronostic défavorable :

- forte masse tumorale définie par l'un critères suivants :
- présence de symptômes systémiques de la série B
- index de performance selon l'échelle ECOG $>$ 1
- LDH ou β_2 : supérieur à la normale

Groupe de risque :

- faible : 0 ou 1 facteur
- intermédiaire : 2 facteurs
- intermédiaire haut : 2 facteurs
- haut : \geq 3 facteurs

TABLE A.0.7 – Critère du GELF

ANNEXE *B*

POPULATION DE RÉFÉRENCE

Classe d'âge	Europe	Monde
[0,5[ans	8000	12000
[5,10[ans	7000	10000
[10,15 ans	7000	9000
[15,20[ans	7000	9000
[20,25[ans	7000	8000
[25,30[ans	7000	8000
[30,35[ans	7000	6000
[35,40[ans	7000	6000
[40,45[ans	7000	6000
[45,50[ans	7000	6000
[50,55[ans	7000	5000
[55,60[ans	6000	4000
[60,65[ans	5000	4000
[65,70[ans	4000	3000
[70,75[ans	3000	2000
[75,80[ans	2000	1000
[80,85[ans	1000	500
85 ans et plus	1000	500

TABLE B.0.1 – Populations de référence

ANNEXE *C*

RECUEIL QUALITÉ DE VIE

C.1 Cahier d'observation

QualiViFoB

COMMENTAIRES			
DOSSIER VU LE :			
N° IDENTIFIANT		_ _ _ _	
LIEU DE PRISE EN CHARGE		_	
PATIENT			
INITIALES (2 premières lettres du nom et première lettre du prénom)		_ _	
SEXE		_	
DATE DE NAISSANCE (jj, mm ,aaaa)		_ _ _ _ _ _ _	
DATE de DERNIÈRES NOUVELLES (jj, mm ,aaaa)		_ _ _ _ _ _ _	
STATUT VITAL (1) Décédé (0) Vivant		_	
ANTÉCÉDENTS			
MALADIES PREDISPOSANTES		_ _ _	
ANTÉCÉDENTS DE CANCER	_ Localisation	_ _	Date
		_ _	_ _
MALADIES A RISQUE		_ _ _	
TRAITEMENT		_ _	
CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE			
DECOUVERTE FORTUITE		_	
SYMPTOMES		_ _	
SPLÉNOMÉGALIE		_	
DATE DU DIAGNOSTIC (jj, mm, aaaa)		_ _ _ _ _ _ _	
HÉMOGRAMME AU DIAGNOSTIC			
HÉMOGLOBINE g/l	_ _ _	GLOBULES BLANCS Giga/l	_ _ _ _ _ _
PLAQUETTES Giga/l	_ _ _ _ _ _ _		
LDH : (UI/L)	_ _ _	Norme min	_ _ _
		Norme max	_ _ _
β2 : (mg/l)	_ _ , _ _	Norme min	_ _ , _ _
		Norme max	_ _ , _ _
NATURE DE L'HÉMOPATHIE			
MORPHOLOGIE	_ _ _ / _	TOPOGRAPHIE	C _ _ . _
STADE CLINIQUE ANN ARBOR		_	
INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES			
SITES GANGLIONNAIRES ATTEINTS			
Nombre ≥ 4		Diamètre de la plus grande masse ≥ 6 cm	
	_		_
BIOPSIE DE MOELLE (Envahissement)		_	

INDEX										
INDICE DE CHARLSON								□□		
IPI	□□	aa-IPI	□□	FLIPI	□□	FLIPI-2	□□			
TRAITEMENTS										
TRAITEMENT								□□		
ESSAI CLINIQUE								□□		
DATE DE PREMIER JOUR DE TRAITEMENT (jj, mm, aaaa)								□□	□□	□□□□
RADIOTHÉRAPIE	□□	Date	□□	□□	□□□□					
SPLÉNECTOMIE	□□	Date	□□	□□	□□□□					
CHIRURGIE	□□	Date	□□	□□	□□□□					
PUVATHÉRAPIE	□□	Date	□□	□□	□□□□					
AUTOGREFFE	□□	Date	□□	□□	□□□□					
ALLOGREFFE	□□	Date	□□	□□	□□□□					
CHIMIOTHÉRAPIE								□□		
IMMUNOTHÉRAPIE								□□		
1	Date	□□	□□	□□□□	Protocole	□□□□	Réponse	□□		
	Mol	□□	□□	□□□□	□□	□□	□□	□□	□□	
2	Date	□□	□□	□□□□	Protocole	□□□□	Réponse	□□		
	Mol	□□	□□	□□□□	□□	□□	□□	□□	□□	
3	Date	□□	□□	□□□□	Protocole	□□□□	Réponse	□□		
	Mol	□□	□□	□□□□	□□	□□	□□	□□	□□	
RÉPONSE APRÈS TRAITEMENTS										
RÉPONSE APRÈS TRAITEMENT				□□	Date fin de traitement	□□	□□	□□□□		
RECHUTE				□□	Date (jj, mm, aaaa)	□□	□□	□□□□		
SURVENUE D'UN AUTRE CANCER										
Cancer secondaire				□□	Date (jj, mm, aaaa)	□□	□□	□□□□		
Topographie				C	□□□□	.	□□			
ÉVOLUTION HÉMATOLOGIQUE										
Evolution hémato				□□	Date (jj, mm, aaaa)	□□	□□	□□□□		
Morphologie				□□□□	/	□□	Topographie	C	□□□□ . □□	

C.2 Questionnaires



Questionnaire

QualiViFoB : Etude prospective multicentrique pour l'évaluation de la Qualité de Vie des patients atteints d'un lymphome Folliculaire ou d'un lymphome B diffus à grandes cellules

Investigateur Coordonnateur

Marc Maynadié
CHU de DIJON
Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or
Faculté de médecine
7 Bd Jeanne d'Arc
21077 DIJON CEDEX
Tél : 03.80.39.34.16 – Fax : 03.80.39.34.14
mmaynadié@chu-dijon.fr

Investigateurs associés

Mylène Dandoit, Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or, CHU de Dijon

Denis Caillot, Service d'Hématologie clinique, CHU de Dijon

Eric Deconninck, Service d'Hématologie clinique, CHU de Besançon

Anne-Sophie Woronnof, Registre des tumeurs du Doubs et du territoire de Belfort, CHU de Besançon

Franck Bonnetain, Unité de méthodologie et de qualité de vie en oncologie, EA 3181, Plateforme de qualité de Vie du Grand Est, CHU de Besançon

Questionnaire sur la qualité de vie EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser:

Vos initiales (2 premières lettres du nom et première lettre du prénom):

Date de naissance (jour/mois/année):

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année):

Au cours de la semaine passée:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes?	1	2	3	4
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur)?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipé(e)?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
17. Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatigué(e)?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e)?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie familiale?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation :

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7
Très mauvais Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée?

1 2 3 4 5 6 7
Très mauvais Excellent

Page 3 sur 6

Questionnaire de santé GHQ-12

Récemment et en particulier ces dernières semaines (Entourez la réponse qui vous convient le mieux parmi les 4 proposées) :

1. Avez-vous été capable de vous concentrer sur tout ce que vous faites?

- 1 mieux que d'habitude
- 2 comme d'habitude
- 3 moins bien que d'habitude
- 4 beaucoup moins que d'habitude

2. Avez-vous manqué de sommeil à cause de vos soucis?

- 1 pas du tout
- 2 pas plus que d'habitude
- 3 un peu plus que d'habitude
- 4 beaucoup plus que d'habitude

3. Vous êtes vous senti(e) capable de prendre des décisions?

- 1 plus que d'habitude
- 2 comme d'habitude
- 3 moins bien que d'habitude
- 4 beaucoup moins que d'habitude

4. Vous êtes vous senti(e) constamment tendu ou « stressé »?

- 1 pas du tout
- 2 pas plus que d'habitude
- 3 un peu plus que d'habitude
- 4 beaucoup plus que d'habitude

5. Avez-vous eu le sentiment de jouer un rôle utile dans la vie?

- 1 plus que d'habitude
- 2 comme d'habitude
- 3 moins bien que d'habitude
- 4 beaucoup moins que d'habitude

6. Avez-vous eu le sentiment que vous ne pourriez pas surmonter vos difficultés?

- 1 pas du tout
 - 2 pas plus que d'habitude
 - 3 un peu plus que d'habitude
 - 4 beaucoup plus que d'habitude
-

7. Avez-vous été capable d'apprécier vos activités quotidiennes normales?

- 1 plus que d'habitude
 - 2 comme d'habitude
 - 3 moins bien que d'habitude
 - 4 beaucoup moins que d'habitude
-

8. Avez-vous été capable de faire face à vos problèmes?

- 1 mieux que d'habitude
 - 2 comme d'habitude
 - 3 moins bien que d'habitude
 - 4 beaucoup moins que d'habitude
-

9. Avez-vous été malheureux(se) et déprimé(e)?

- 1 pas du tout
 - 2 pas plus que d'habitude
 - 3 un peu plus que d'habitude
 - 4 beaucoup plus que d'habitude
-

10. Avez-vous perdu confiance en vous-même?

- 1 pas du tout
 - 2 pas plus que d'habitude
 - 3 un peu plus que d'habitude
 - 4 beaucoup plus que d'habitude
-

11. Vous êtes-vous considéré(e) comme quelqu'un qui ne valait rien?

- 1 pas du tout
 - 2 pas plus que d'habitude
 - 3 un peu plus que d'habitude
 - 4 beaucoup plus que d'habitude
-

12. Vous êtes-vous senti(e) raisonnablement heureux(se), tout bien considéré?

- 1 plus que d'habitude
 - 2 comme d'habitude
 - 3 moins bien que d'habitude
 - 4 beaucoup moins que d'habitude
-

Questionnaire MAC-21 : échelle d'ajustement mental à la maladie

Les énoncés ci-dessous décrivent les réactions des personnes atteintes de lymphome. Veuillez entourer, à droite de chaque énoncé, le chiffre précisant dans quelle mesure cet énoncé s'applique à vous actuellement. Par exemple, si l'énoncé ne s'applique vraiment pas à votre réaction, entourez le chiffre 1 dans la première colonne.

	ne s'applique <u>pas du tout</u> à moi	Ne s'applique <u>pas</u> à moi	S'applique à moi	S'applique totalement à moi
1. J'ai l'impression que je ne peux rien faire pour me remonter le moral.	1	2	3	4
2. J'ai l'impression que mes problèmes de santé m'empêchent de faire des projets d'avenir.	1	2	3	4
3. Je crois que mon attitude positive sera bénéfique à ma santé.	1	2	3	4
4. Je ne supporte pas très bien ma maladie.	1	2	3	4
5. Je crois fermement que je vais aller mieux.	1	2	3	4
6. Je sens que rien de ce que je peux faire ne fera la différence.	1	2	3	4
7. Je sens que la vie est sans espoir.	1	2	3	4
8. J'ai des projets pour l'avenir, par exemple les vacances, le travail, le logement.	1	2	3	4
9. J'ai peur que le cancer récidive ou empire.	1	2	3	4
10. Je crois que mon état d'esprit peut beaucoup influencer sur ma santé.	1	2	3	4
11. Je sens qu'il n'y a rien que je puisse faire pour m'aider.	1	2	3	4
12. J'essaie de continuer ma vie comme je l'ai toujours fait.	1	2	3	4
13. Je souffre d'une grande angoisse à ce sujet.	1	2	3	4
14. Je n'ai pas beaucoup d'espoir pour le futur.	1	2	3	4
15. J'ai envie d'abandonner.	1	2	3	4
16. J'essaie de garder le sens de l'humour par rapport à ça.	1	2	3	4
17. J'essaie d'avoir une attitude très positive.	1	2	3	4
18. Je me sens complètement perdu(e) à l'égard de ce que je dois faire.	1	2	3	4
19. Je me sens très en colère contre ce qui m'est arrivé.	1	2	3	4
20. Je m'axe sur les aspects positifs de ma vie.	1	2	3	4
21. J'essaie de combattre la maladie.	1	2	3	4

ANNEXE *D*

CALCUL DES SCORES DU MAC-21

Propriétés statistiques des 4 sous-échelles

Tableau 25. Propriétés statistiques des échelles révisées MAC 21

	FS	HH	AP	DIST
Nombre d'items	9	7	5	12
Moyenne	29.80	11.44	11.47	22.91
Ecart-type	4.21	3.92	3.59	6.67
Asymétrie	-0.837**	1.070**	0.126	0.489**
Aplatissement	1.547**	1.130	-0.600*	-0.149
Etendue	12-36	7-28	5-20	12-45
Alphas	0.81	0.83	0.78	0.87

* significatif à p=0.05 ; ** significatif à p=0.01

Echelle FS

La courbe est asymétrique à droite. L'aplatissement est significativement positif, indiquant une concentration des valeurs près de la moyenne. Le coefficient alpha avec 0.81 est suffisant pour des applications pratiques.

Echelle HH

La courbe est asymétrique à gauche. Le coefficient alpha de 0.83 est suffisant pour des applications pratiques.

Echelle AP

Le coefficient d'aplatissement est négatif, indiquant une courbe large, avec des valeurs dispersées autour de la moyenne. Le coefficient alpha de 0.78 est plus faible que pour les autres sous-échelles mais est suffisant pour la pratique.

Echelle DIST

La courbe est asymétrique à gauche. L'alpha de 0.87 indique que cette échelle est bonne pour la pratique.

Scores standardisés pour les sous-échelles de la MAC

Contrairement à Watson *et al.* (1988), les distributions des sous-échelles n'ont pas été normalisées avant le calcul des scores standardisés. Les scores bruts X_i ont été directement transformés en scores standardisés S_z par SPSS selon la formule suivante : $S_z = (X_i - m) / s$ (ou m est la moyenne et s est l'écart-type). Puis les scores standardisés S_z ont été transformés en T scores selon la formule suivante : $t\text{-score} = 50 + (S_z \times 10)$.

T-scores pour la MAC 21

FS Score brut	FS T-score	HH Score brut	HH T-score	AP Score brut	AP T-score	HH+AP Score brut	HH+AP T-score
9	1	7	39	5	32	12	34
10	3	8	41	6	35	13	35
11	5	9	44	7	38	14	37
12	8	10	46	8	40	15	38
13	10	11	49	9	43	16	40
14	12	12	51	10	46	17	41
15	15	13	54	11	49	18	43
16	17	14	57	12	51	19	44
17	20	15	59	13	54	20	46
18	22	16	62	14	57	21	47
19	24	17	64	15	60	22	49
20	27	18	67	16	63	23	50
21	29	19	69	17	65	24	52
22	31	20	72	18	68	25	53
23	34	21	74	19	71	26	55
24	36	22	77	20	74	27	56
25	39	23	79			28	58
26	41	24	82			29	59
27	43	25	85			30	61
28	46	26	87			31	62
29	48	27	90			32	64
30	50	28	92			33	65
31	53					34	67
32	55					35	68
33	58					36	70
34	60					37	71
35	62					38	73
36	65					39	74
						40	76
						41	77
						42	79
						43	80
						44	81
						45	83
						46	85
						47	86
						48	88

**MAC
21**

NOM	Prénom
Date de naissance	Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
Autre	Date de passation

**Echelle d'ajustement mental au cancer
Feuille de profil. MAC 21**

100	_____
90	_____
80	_____
70	_____
60	_____
50	_____
40	_____
30	_____
20	_____
10	_____
0	_____

T-score
Score Brut

FS

Esprit
Combatif

HH

Impuissance
Désespoir

AP

Préoccupations
Anxieuses

HH+AP

Détresse

Diagnostic :

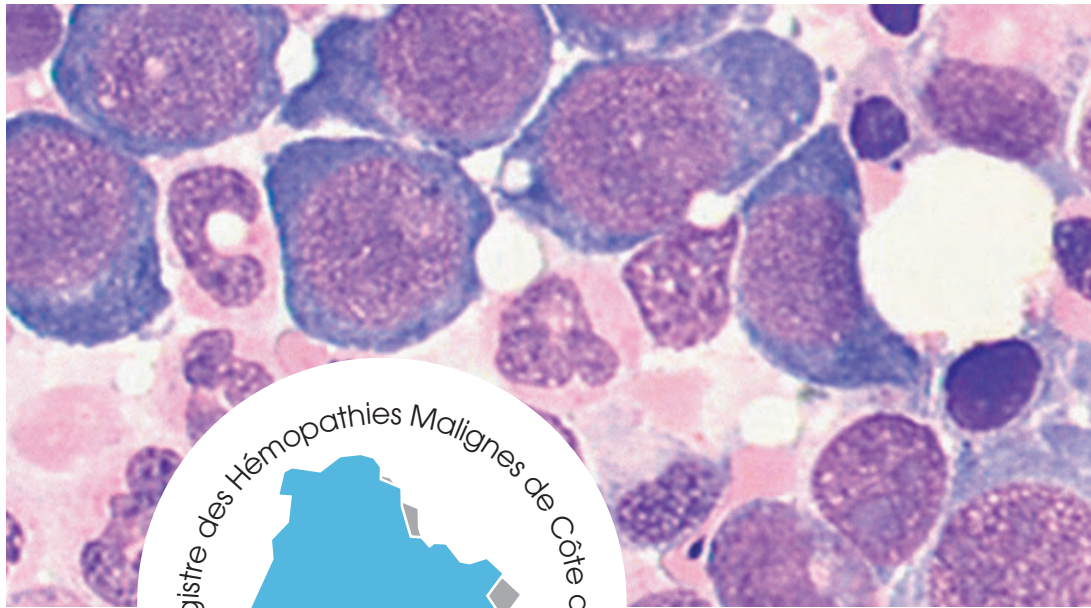
Stade de la maladie :

Observations

S.Cayrou, P.Dickès. 2001. Reproduction avec la permission des auteurs.

ANNEXE *E*

PLAQUETTE INFORMATIV



LYMPHOMES & LEUCÉMIES LYMPHOÏDES

30 ans d'enregistrement en Côte d'Or



Sommaire

Edito	p1
Présentation	p2
1. Lymphomes et leucémies lymphoïdes	p3
2. Leucémie Aiguë Lymphoblastique	p5
3. Lymphome de Hodgkin	p6
4. Lymphome B Diffus à Grandes Cellules	p7
5. Lymphome Folliculaire	p8
6. Leucémie Lymphoïde Chronique	p9
7. Myélome multiple	p10
8. Lymphomes T	p11
9. France Lymphome Espoir	p12
Remerciements	p12

L'édito des 30 ans

Ce document qui rapporte les résultats de trente ans d'enregistrement des hémopathies lymphoïdes dans la population du département, est né de l'aventure du Registre des Hémopathies Malignes, premier Registre de Cancers spécialisé en hématologie, que j'ai créé en 1980. Etant hématologue biologiste et donc à la source des diagnostics dans cette spécialité, cette création a été une opportunité que j'ai saisie avec enthousiasme.

Ce travail a fait connaître beaucoup de notions jusque-là mal connues. Je ne citerai que celles concernant les hémopathies lymphoïdes, sujet de cet ouvrage.

En 1980, on lisait dans les manuels d'hématologie que la Leucémie Lymphoïde Chronique était « à peine plus fréquente que la Leucémie Myéloïde Chronique », alors qu'elle s'est avérée être quatre fois plus fréquente !

Le Registre a été un des premiers à montrer l'incidence croissante des Lymphomes Non Hodgkiniens, ce qui a débouché sur la mise en place d'une enquête à visée étiologique : EPILYMPH qui se poursuit aujourd'hui au sein du consortium international INTERLYMPH.

Les dernières décennies ont été marquées par de très importants progrès dans la prise en charge des hémopathies avec l'utilisation de molécules « ciblées » et le registre a accompagné ces changements positifs en mesurant la survie des principales entités, montrant de très grandes disparités entre les différents types et en fonction de l'origine géographique en Europe (EURO-CARE, HAEMACARE, RARECARE).

Nous avons également participé à plusieurs études internationales, dont la surveillance des populations après la catastrophe de Tchernobyl, la mise en évidence d'une probable participation des infections dans la survenue des LAL de l'enfant.

Nous avons contribué à l'amélioration des classifications hématologiques en participant à des réunions internationales au CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer).

Ce fut une expérience riche et passionnante qui se poursuit actuellement avec le Pr Marc Maynadié. Le Registre ira plus loin avec cette nouvelle équipe à qui j'adresse tous mes vœux.

*Paule-Marie Carli,
Professeur honoraire*

► Le registre de Côte d'Or a 30 ans

Le Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or a commencé à enregistrer les cas de maladies malignes du sang diagnostiqués dans la population du département à partir du 1^{er} janvier 1980.

Il a donc constitué au fil du temps la plus ancienne base de données existante sur ces pathologies ce qui lui permet de fournir régulièrement aux acteurs de Santé Publique, des informations utiles à leur surveillance et à leur prise en charge.

Il a également conduit de nombreux projets de recherche sur ces pathologies, qui lui valent une reconnaissance internationale. Il participe à de nombreux réseaux nationaux, européens et internationaux. Le Registre est une des équipes du Centre d'Epidémiologie de Population et de Santé Publique de l'université de Bourgogne (EA4184) évalué A par l'AERES. Il est aussi labellisé par l'INSERM (depuis 1986), l'INVS et l'INCA.

Les hémopathies lymphoïdes regroupent toutes les proliférations malignes développées à partir de ce tissu, plus connues sous les termes de leucémie aiguë, de lymphome ou de myélome. Elles représentent 69% des maladies malignes du sang et sont devenues le 6^e ou 7^e type de cancer par ordre de fréquence. Nous avons souhaité présenter à la population de Côte d'Or mais aussi aux professionnels impliqués dans la prise en charge de ces maladies, les chiffres obtenus pour les hémopathies lymphoïdes entre 1980 et 2009 dans la population de notre département et leur faire toucher du doigt les progrès réalisés depuis 30 ans.

Je tiens à remercier ici tous ceux qui à un moment ou à un autre ont contribué à ces résultats et en particulier ceux qui ont fait partie de l'équipe du Registre.

Pr. Marc Maynadié
directeur du RHEMCO



Guide de lecture

Incidence : Nombre de nouveaux cas observés par an rapporté à la population de Côte d'Or (Taux standardisé à la population mondiale et exprimé pour 100 000 personnes par année).

Taux d'évolution annuel moyen : Calculé à l'aide d'un modèle de régression de Poisson.

Rapport H/F : Rapport entre l'incidence des hommes et des femmes.

Survie : Survie nette estimée à l'aide de l'estimateur non paramétrique de Pohar-Perme.

Effet des covariables : analysé avec un modèle multivarié d'Estève (* indique une différence significative entre les groupes : $p < 0,05$).



Liste des abréviations

L autres : Autres Lymphomes

LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique

LBDGC : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules

LF : Lymphome Folliculaire

LH : Lymphome de Hodgkin

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LT : Lymphome T non cutané

LT cutané : Lymphome T cutané

1. Lymphomes et Leucémies Lymphoïdes



4 751 CAS

Lymphomes et leucémies lymphoïdes

Les Hémopathies Lymphoïdes (HL) représentent 69% des maladies malignes du tissu sanguin. Selon la dernière classification internationale, on dénombre près de 80 entités différentes que l'on peut regrouper en 9 grandes catégories représentées sur la figure 1.

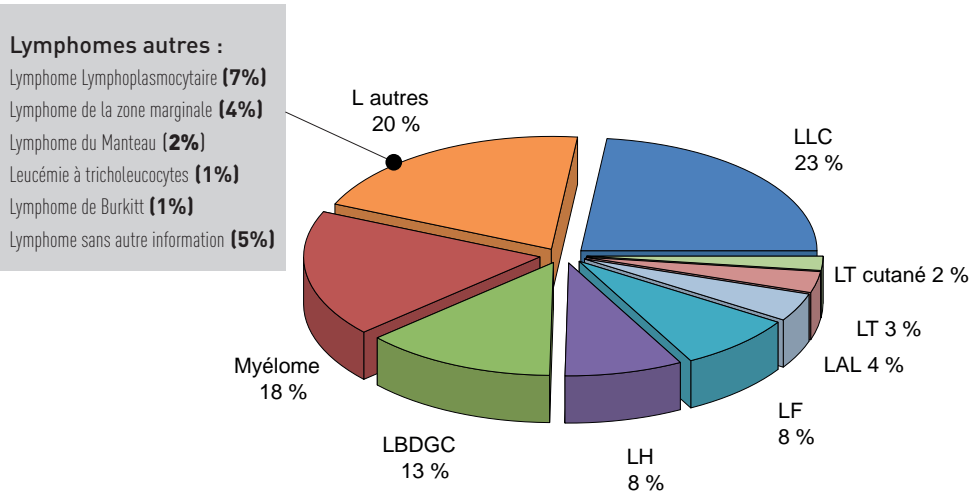


Figure 1 : Répartition par type de lymphome

En dehors du Lymphome Folliculaire, ces maladies touchent un peu plus les hommes que les femmes.

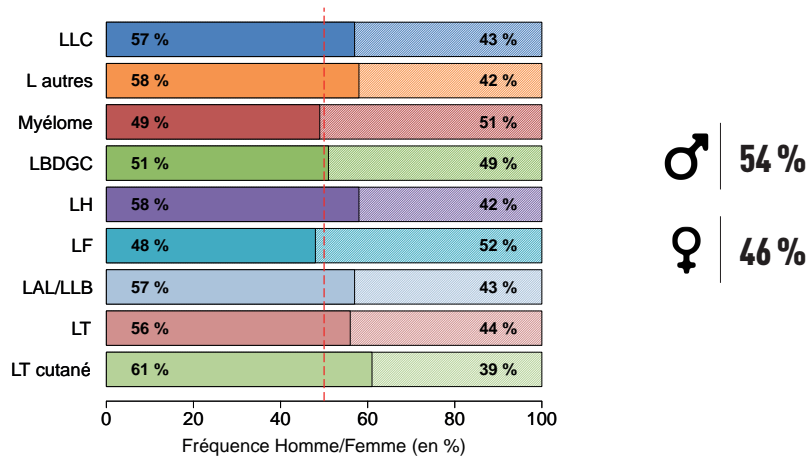
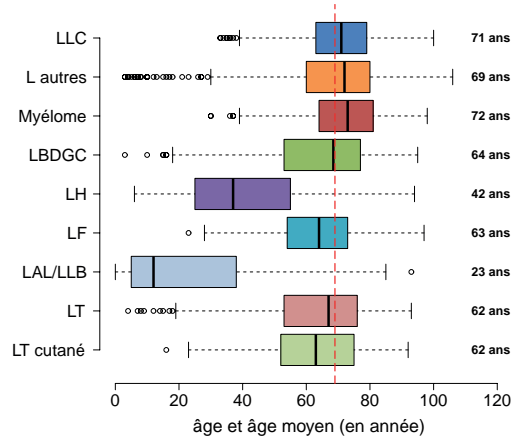


Figure 2 : Répartition par sexe

Ce sont des maladies qui affectent principalement les sujets âgés sauf la LAL et le Lymphome de Hodgkin.



ÂGE MOYEN : 64 ans

Âge moyen par type : de 23 ans à 72 ans

Figure 3 : Distribution de l'âge en fonction du type de lymphome

Cette carte montre la répartition des cas d'hémopathies lymphoïdes par canton mettant en exergue leur plus grande fréquence dans l'agglomération dijonnaise.

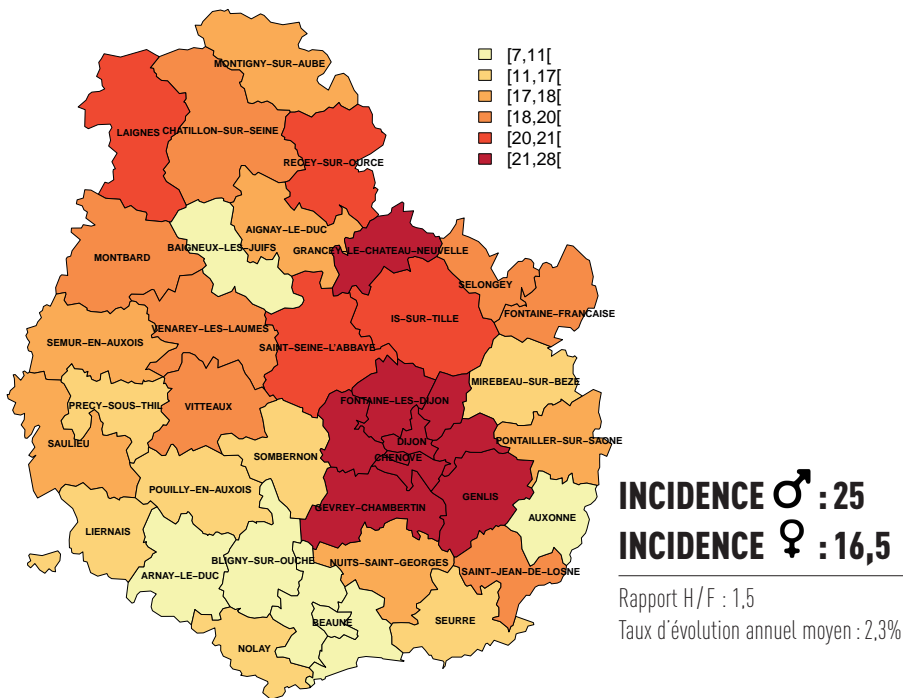


Figure 4 : Incidence par canton en Côte d'Or entre 1980 et 2009 (fond de carte : IGN GéoFla 2012)

2. Leucémie Aiguë Lymphoblastique



193 CAS

Taux d'évolution annuel moyen : -1 %

* : résultat significatif

ÂGE MOYEN : 23 ans

RAPPORT ♂/ ♀ : 1,3 *

Incidence Homme : 1,9

Incidence Femme : 1,5

La Leucémie Aiguë Lymphoblastique est surtout l'apanage de l'enfant. On n'observe pas d'augmentation du nombre de cas depuis le début des années 80.

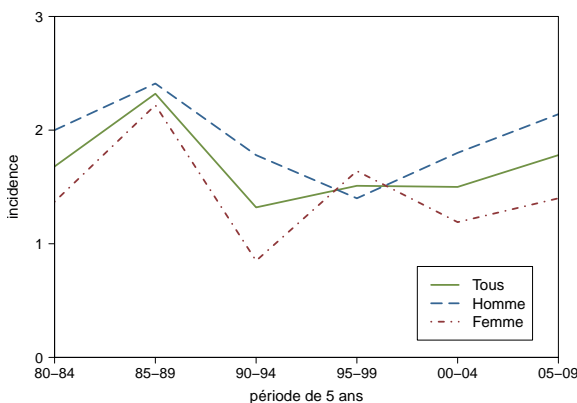


Figure 5 : Incidence en Côte d'Or entre 1980 et 2009

	survie à 5 ans	survie à 10 ans
Sexe		
Homme	55 %	49 %
Femme	60 %	55 %
Âge *		
< 15 ans	74 %	69 %
≥ 15 ans	35 %	29 %
Période de diagnostic *		
1980-1989	52 %	45 %
1990-1999	54 %	50 %
2000-2009	67 %	-

C'est une affection de très bon pronostic chez l'enfant avec une médiane de survie supérieure à 20 ans alors qu'elle reste de très mauvais pronostic chez l'adulte avec une médiane de survie de 2 ans. On note une amélioration régulière de la survie au fil du temps, reflet de l'amélioration continue de la prise en charge de ces patients.

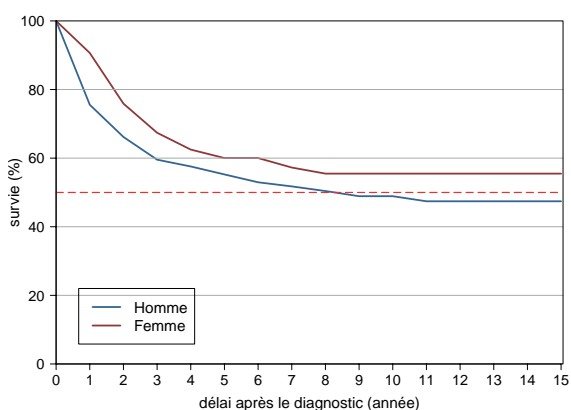


Figure 6 : Survie par sexe

* : effet significatif de la variable sur la mortalité liée au cancer

3. Lymphome de Hodgkin



396 CAS

Taux d'évolution
annuel moyen : 1 %

ÂGE MOYEN : 42 ans

Incidence Homme : 2,7

RAPPORT ♂/ ♀ : 1,3 *

Incidence Femme : 2

* : résultat significatif

Le Lymphome de Hodgkin est une maladie rare touchant principalement les jeunes adultes et les patients les plus âgés. Le nombre de cas est resté stable très longtemps mais il augmente régulièrement, depuis 5 ans, surtout chez l'homme.

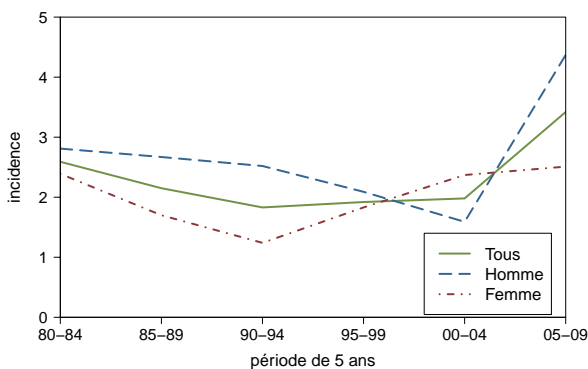


Figure 7 : Incidence en Côte d'Or entre 1980 et 2009

	survie à 5 ans	survie à 10 ans
Sexe		
Homme	73 %	70 %
Femme	86 %	76 %
Âge *		
< 40 ans	92 %	88 %
≥ 40 ans	62 %	54 %
Période de diagnostic		
1980-1989	73 %	64 %
1990-1999	80 %	77 %
2000-2009	82 %	-

* : effet significatif de la variable sur la mortalité liée au cancer

C'est une affection de très bon pronostic tant chez l'homme que chez la femme, avec une médiane de survie de plus de 15 ans. Ce bon pronostic est essentiellement dû aux évolutions thérapeutiques majeures, associant la radiothérapie et la chimiothérapie, qui ont eu lieu dans les années 70-80. La diminution de la toxicité à long terme de ces traitements reste ici le défi majeur.

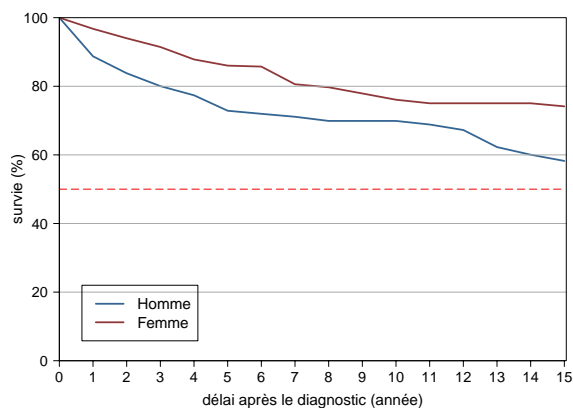


Figure 8 : Survie par sexe

4. Lymphome B Diffus à Grandes Cellules



626 CAS

Taux d'évolution
annuel moyen : 4,5% *

ÂGE MOYEN : 64 ans

Incidence Homme : 3,1

RAPPORT ♂/ ♀ : 1,4 *

Incidence Femme : 2,2

* : résultat significatif

Le Lymphome B Diffus à Grandes Cellules est le lymphome le plus fréquent. Il survient principalement chez les hommes autour de 65 ans. Le nombre de cas a beaucoup augmenté jusqu'en 2000-2004 puis s'est stabilisé depuis environ 5 ans.

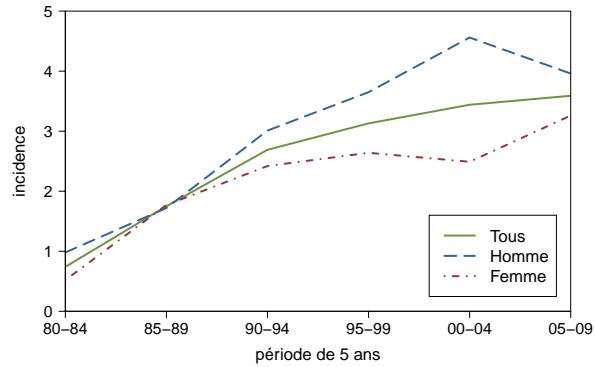


Figure 9 : Incidence en Côte d'Or entre 1980 et 2009

	survie à 5 ans	survie à 10 ans
Sexe *		
Homme	47 %	36 %
Femme	52 %	41 %
Âge *		
< 65 ans	66 %	56 %
≥ 65 ans	36 %	24 %
Période de diagnostic		
1980-1989	50 %	38 %
1990-1999	43 %	35 %
2000-2009	54 %	-

C'est une maladie de pronostic intermédiaire avec une médiane de survie de 5 ans chez l'homme et de 7 ans chez la femme. Elle bénéficie, depuis plus de 10 ans, de nouvelles modalités thérapeutiques dont les anticorps monoclonaux humanisés comme l'anti-CD20.

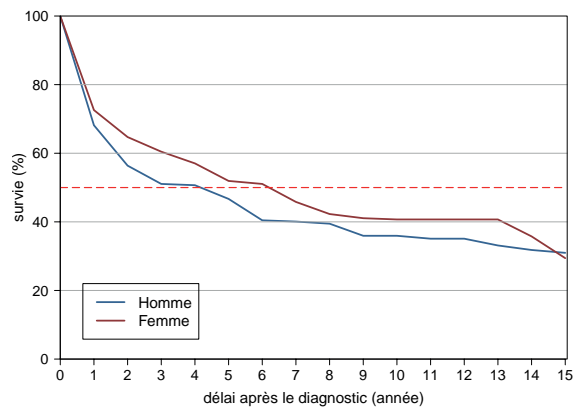


Figure 10 : Survie par sexe

* : effet significatif de la variable sur la mortalité liée au cancer

5. Lymphome Folliculaire



379 CAS

Taux d'évolution
annuel moyen : 2,8%*

ÂGE MOYEN : 63 ans

Incidence Homme : 1,8

RAPPORT ♂/ ♀ : 1

Incidence Femme : 1,7

* : résultat significatif

Le Lymphome Folliculaire est une autre forme fréquente de lymphome dont l'incidence a beaucoup augmenté dans le passé. Il survient aussi bien chez l'homme que chez la femme, à un âge moyen de 63 ans.

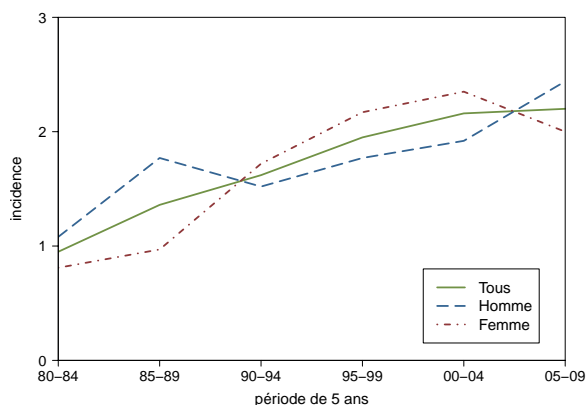


Figure 11 : Incidence en Côte d'Or entre 1980 et 2009

	survie à 5 ans	survie à 10 ans
Sexe		
Homme	73 %	55 %
Femme	76 %	64 %
Âge *		
< 65 ans	87 %	73 %
≥ 65 ans	61 %	43 %
Période de diagnostic		
1980-1989	65 %	46 %
1990-1999	77 %	67 %
2000-2009	75 %	-

* : effet significatif de la variable sur la mortalité liée au cancer

C'est une affection d'assez bon pronostic surtout chez la femme avec une médiane de survie de plus de 15 ans. Ce bon pronostic est dû à l'évolution chronique de la maladie dans de nombreux cas et surtout à la mise au point, au milieu des années 1990, de molécules d'immunothérapie qui ont révolutionné sa prise en charge.

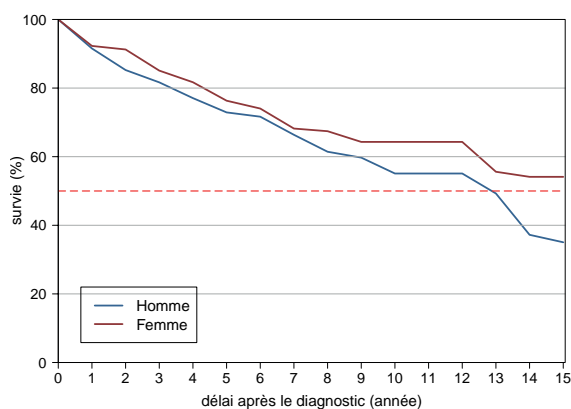


Figure 12 : Survie par sexe

6. Leucémie Lymphoïde Chronique



1 075 CAS

Taux d'évolution
annuel moyen : 1 %*

* : résultat significatif

ÂGE MOYEN : 71 ans

Incidence Homme : 5,3

RAPPORT ♂/ ♀ : 1,8*

Incidence Femme : 2,9

La LLC est la forme la plus fréquente des hémopathies lymphoïdes, survenant plus souvent chez l'homme d'âge avancé. Dans plus de 80% des cas le diagnostic se fait au stade A de Binet qui ne nécessite pas de prise en charge thérapeutique. On observe une augmentation très modérée du nombre de cas dans notre département.

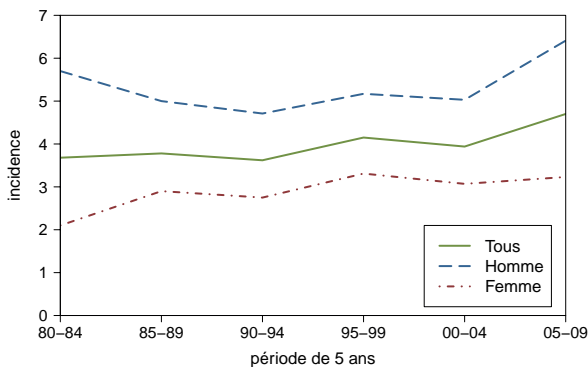


Figure 13 : Incidence en Côte d'Or entre 1980 et 2009

	survie à 5 ans	survie à 10 ans
Sexe *		
Homme	75 %	49 %
Femme	81 %	57 %
Âge *		
< 65 ans	92 %	76 %
≥ 65 ans	72 %	43 %
Période de diagnostic		
1980-1989	76 %	46 %
1990-1999	81 %	64 %
2000-2009	75 %	-

* : effet significatif de la variable sur la mortalité liée au cancer

C'est une maladie de meilleur pronostic chez la femme que chez l'homme mais qui reste de bon pronostic comme le montrent les proportions de patients encore en vie 5 ou 10 ans après le diagnostic.

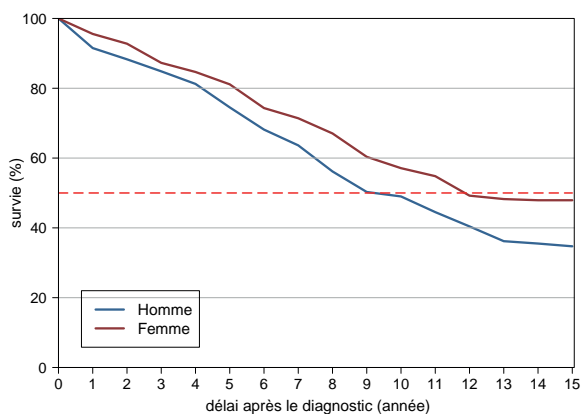


Figure 14 : Survie par sexe

7. Myélome multiple



853 CAS

Taux d'évolution
annuel moyen : 1,7% *

* : résultat significatif

Le Myélome multiple est une maladie assez fréquente, survenant plus souvent chez l'homme de plus de 70 ans. On observe une augmentation significative du nombre de cas dans notre département, depuis environ 10 ans.

ÂGE MOYEN : 72 ans

RAPPORT ♂/ ♀ : 1,32 *

Incidence Homme : 3,6

Incidence Femme : 2,7

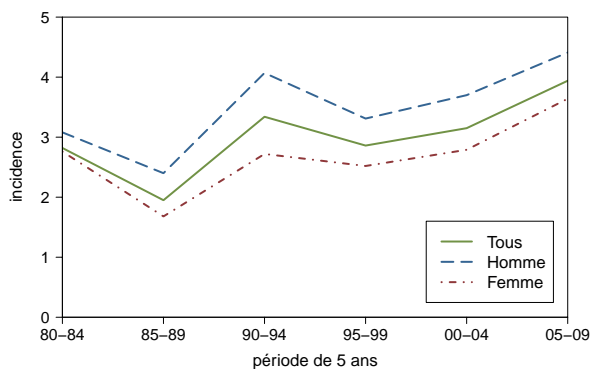


Figure 15 : Incidence en Côte d'Or entre 1980 et 2009

	survie à 5 ans	survie à 10 ans
Sexe		
Homme	37 %	17 %
Femme	38 %	14 %
Âge *		
< 65 ans	61 %	32 %
≥ 65 ans	29 %	10 %
Période de diagnostic *		
1980-1989	29 %	12 %
1990-1999	38 %	17 %
2000-2009	42 %	-

* : effet significatif de la variable sur la mortalité liée au cancer

C'est une maladie de mauvais pronostic tant chez l'homme que chez la femme avec une médiane de survie de 3 ans. Elle bénéficie depuis environ 10 ans de nouvelles modalités thérapeutiques qui améliorent ce pronostic comme le montre l'augmentation constante de la proportion de patients encore en vie 5 ans après le diagnostic.

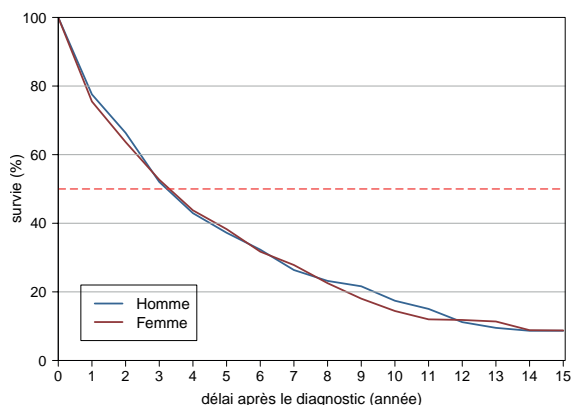


Figure 16 : Survie par sexe

8. Lymphomes T

	EFFECTIF	ÂGE MOYEN	RAPPORT H/F	INCIDENCE ♂	INCIDENCE ♀	TAUX EVOL. AN. MOY.
Non Cutané	161	62 ans	1,6*	0,9	0,6	2%
Cutané	114	62 ans	1,9*	0,7	0,4	1%

Les Lymphomes T sont principalement des formes cutanées qui surviennent plus souvent chez l'homme que chez la femme, à un âge moyen de 62 ans et ont une incidence stable.

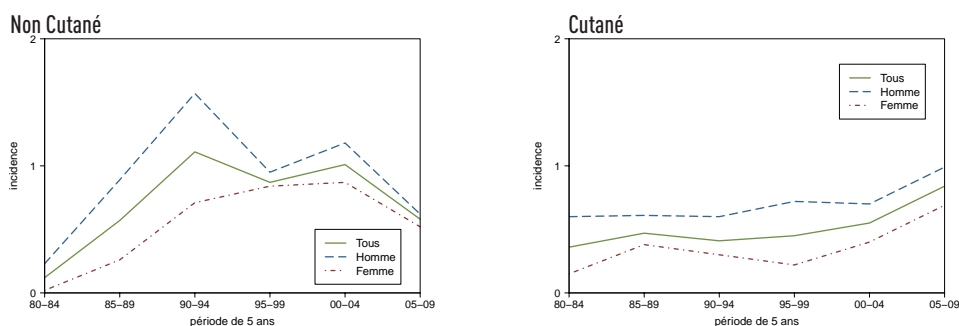


Figure 17 : Incidence en Côte d'Or entre 1980 et 2009

	Non Cutané		Cutané	
	survie à 5 ans	survie à 10 ans	survie à 5 ans	survie à 10 ans
Sexe				
Homme	39 %	26 %	91 %	69 %
Femme	44 %	28 %	86 %	75 %
Âge *				
< 65 ans	50 %	38 %	99 %	85 %
≥ 65 ans	33 %	18 %	78 %	56 %
Période de diagnostic				
1980-1989	52 %	29 %	81 %	59 %
1990-1999	43 %	33 %	91 %	74 %
2000-2009	35 %	-	95 %	-

* : effet significatif de la variable sur la mortalité liée au cancer

La distinction entre les formes cutanées et les non cutanées est surtout notable en terme de pronostic qui est bien meilleur dans les formes cutanées. Les études sur les formes non cutanées sont en plein essor et de nouvelles connaissances à l'origine d'avancées thérapeutiques sont attendues dans un avenir proche.

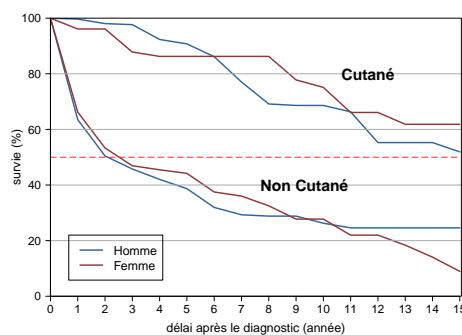


Figure 18 : Survie par sexe

9. FRANCE LYMPHOME ESPOIR



France Lymphome Espoir est une association de patients atteints de lymphome qui a pour objectif d'assister et d'informer tous ceux qui sont touchés par cette maladie (www.francelymphomeespoir.fr).

Cet ouvrage met très clairement en évidence les années de vie gagnées sur la maladie par les patients. L'amélioration des traitements gagne ce « round » de 30 ans contre l'augmentation de l'incidence.

L'épidémiologie a le grand mérite d'autoriser de poser la question qui taraude tant les patients : « pourquoi ? ». Pourquoi plus en ville qu'à la campagne ? Pourquoi les hommes plus que les femmes ? Pour certaines hémopathies, pourquoi les plus jeunes ? Peut-être le comprendrons-nous un jour ? De toute manière cela passe obligatoirement par une large étude épidémiologique et la recherche fondamentale.

Nous saisissons l'occasion de cette publication pour témoigner notre reconnaissance à tous les professionnels de santé qui luttent aux côtés des patients.

Guy Bouguet

Président de France Lymphome Espoir

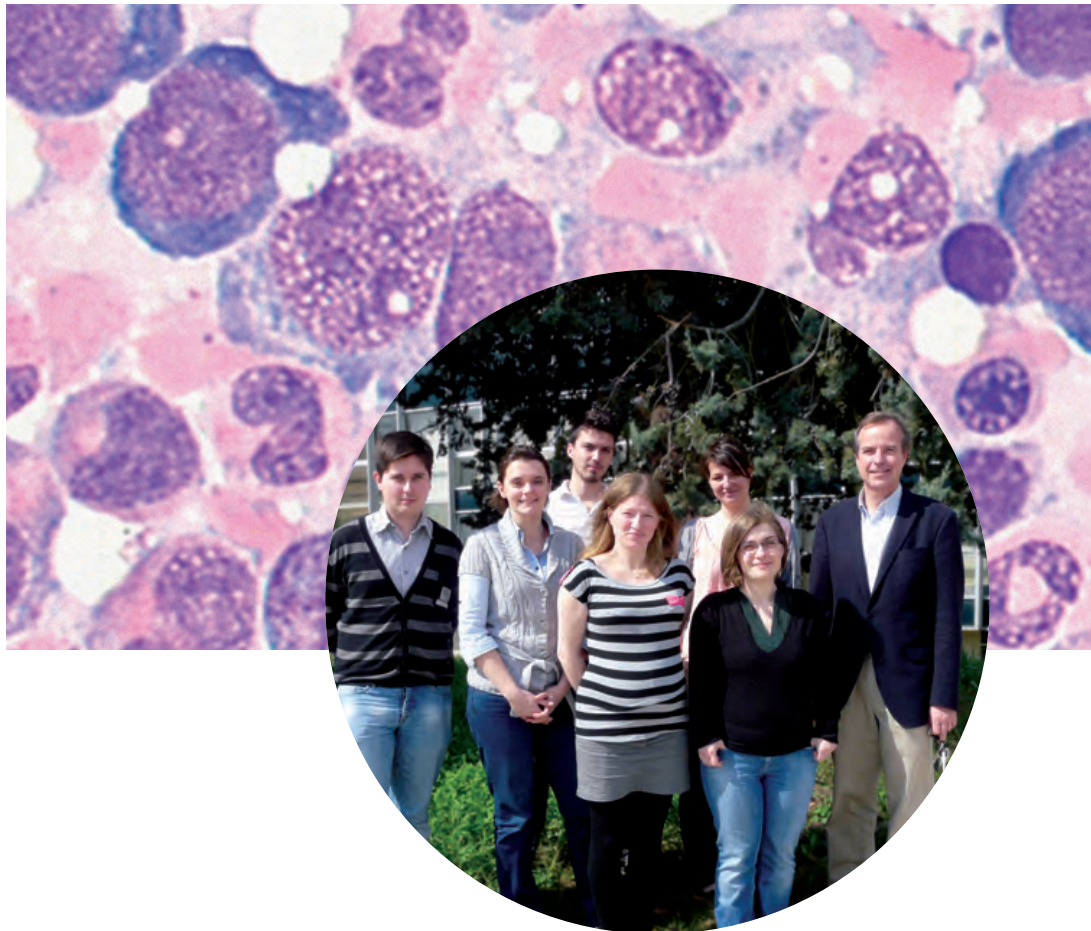


Remerciements

- Les équipes cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques du CHU de Dijon, du Centre Georges-François Leclerc et du Centre de pathologie,
- Les médecins généralistes qui sont amenés à prendre en charge ces patients,
- Les laboratoires d'analyses médicales du département,
- Les équipes responsables du diagnostic et de l'évaluation biologique de ces patients,
- Les équipes du PMSI des structures publiques et privées du département et des départements voisins
- Les registres spécialisés de Côte d'Or, le registre des Cancers du Doubs et du Territoire de Belfort,
- Les équipes du Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique de Bourgogne (EA4184) dirigé par le Pr Maurice Giroud.
- L'Institut de Veille Sanitaire, l'Institut National du Cancer, l'Agence Régionale de Santé de Bourgogne, le Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, l'université de Bourgogne, la ville de Dijon et le Conseil Régional de Bourgogne qui nous apportent leur soutien financier ou logistique.

Tous ceux, très nombreux, qui nous ont apporté leur soutien à un moment ou un autre de notre parcours professionnel.

Document préparé par Mylène Dandoit (doctorante), Anne Wilhelm (infographiste) et Marc Maynadié (directeur du RHEMCO).



L'équipe du RHEMCO en 2013

Julien Allègre (stagiaire), Mylène Dandoit, (doctorante),
Aurélie Herry (attachée de recherche clinique),
Samuel Guinchard (stagiaire),
Stéphanie Girard (attachée de recherche clinique),
Morgane Mounier (ingénieur biostatistiques),
et Pr. Marc Maynadié (MD, PhD)

Registre des Hémopathies
Malignes de Côte d'Or
EA 4184 - **UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE**
UFR Médecine
7 bd Jeanne d'Arc - 21079 Dijon

ANNEXE *F*

ARTICLE EN COLLABORATION

ORIGINAL ARTICLE

Trends in excess mortality in follicular lymphoma at a population level

Morgane Mounier¹, Nadine Bossard^{2,3,4,5}, Aurélien Belot^{2,3,4,5,6}, Laurent Remontet^{2,3,4,5}, Jean Iwaz^{2,3,4,5}, Mylène Dandoit¹, Stéphanie Girard-Boulanger¹, Aurélie Herry¹, Anne-Sophie Woronoff⁷, René-Olivier Casasnovas⁸, Marc Maynadié^{1,9}, Roch Giorgi¹⁰, for FRANCIM Network and MESURE Working Survival Group

¹Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or, EA 4184, Université de Bourgogne, Dijon; ²Université de Lyon, Lyon; ³Université Lyon 1, Villeurbanne; ⁴CNRS UMR5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Equipe Biostatistique Santé, Villeurbanne; ⁵Service de Biostatistique, Hospices Civils de Lyon, Lyon; ⁶Département des Maladies Chroniques et traumatismes, Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice; ⁷Registre des cancers du Doubs, EA 3181, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, Besançon; ⁸Service d'Hématologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon; ⁹Service d'Hématologie Biologique, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon; ¹⁰UMR S912 Sciences Economiques & Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale (SESSTIM), Marseille, France

Abstract

Background: Since the 1990s and since the development of humanised monoclonal antibodies in 1998, the treatment of non-Hodgkin lymphoma has undergone profound changes. Follicular lymphoma (FL) was the first to benefit from this treatment, and several clinical trials have shown a significant improvement in overall survival, but little information is available at a population level. **Objective:** Our objective was to estimate changes in FL-specific mortality at a population level, with an appropriate methodology. **Methods:** Two French retrospective population-based studies on FL were conducted, one from 1995 to 2004, in 1477 patients, and one from 1995 to 2010, in 451 patients. Trends in excess mortality rates (EMRs) according to age, sex, Ann Arbor stage and year of diagnosis were evaluated using the flexible model of Remontet *et al.* **Results:** Trends in the EMR differed according to age at diagnosis and was higher in advanced stage (III, IV) in patients older than 65 yr. The EMR decreased linearly from 1995 to 2010. This decrease was more marked for advanced stages. **Conclusion:** FL-specific mortality decreased over the years of diagnosis, and the difference according to the lymphoma stage diminished in more recent years. However, progress in the management of FL was not able to erase age-related differences.

Key words follicular lymphoma; immunotherapy; excess mortality; population-based study

Correspondence Roch Giorgi, UMR S912 Sciences Economiques & Sociales de la Santé et Traitement de l'Information Médicale (SESSTIM), Faculté de Médecine, 27 Bd Jean Moulin, F-13385 Marseille, France. Tel: +33 (0)491 388 089; Fax: +33 (0)491 385 749; e-mail: Roch.GIORGI@ap-hm.fr

Accepted for publication 15 June 2014

doi:10.1111/ejh.12403

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the most common haematological malignancy. In Europe, its incidence doubled during the second half of the 20th century, but has recently stabilised (1, 2). NHL is a heterogeneous group, and the incidence and prognosis vary according to the disease histology (3). Follicular lymphoma (FL) is the largest category of indolent B-cell lymphomas (1). In 2000–2002, five-year relative survival (tool to approach net survival) in FL was estimated at 72.8% in Europe (4). An improvement in FL

survival has been observed for FL diagnosed in recent years in France: five-year net survival for FL improved from 70% (1995–97) to 77% (2001–04) (5).

In recent years, the treatment of NHL has improved, not only because of increased expertise in the disease and better care management, but also by the identification of new molecular therapeutic targets thanks to better knowledge of the cellular mechanisms involved in the occurrence and progression of most lymphomas. In particular, in 1993, the

therapeutic arsenal was enriched by interferon and in 1998 by the development of humanised monoclonal antibodies, especially rituximab, which targets CD20 (6). FLs were the first NHL to benefit from this new immunotherapy and became a model for the therapeutic management of all indolent B-cell lymphomas. Since then, several randomised clinical trials have shown the significant contribution of this new therapy to the improvement in overall survival, and interferon and rituximab were approved in France for the treatment of FL (7, 8). However, due to the many restrictive inclusion criteria, patients involved in clinical trials account for a small proportion of patients seen every day in medical practice, especially those under a wait-and-watch strategy.

The impact of changes in FL management on survival at a population level cannot be assessed by clinical trials and is still a topic of active research. Furthermore, the methods classically used to analyse survival in clinical research are based on the concept of overall survival (i.e. the overall mortality hazard rates) (9). These methods do not provide information on the excess mortality rate (EMR), that is, the mortality due (directly or not) to the disease. It thus seems appropriate to study the effect of therapeutic changes on population-based data and use an appropriate method to estimate excess mortality (10).

The method based on an excess mortality regression model is able to provide an answer to this issue (11–13). In this approach, the estimation of excess mortality is theoretically possible by removing from the observed (all-cause) mortality the other-cause-than-cancer mortality using the main assumption that the latter is correctly reflected by general population life tables (population with similar sex, age, area of residence, and year of death or last follow-up) (14). As the effects of some covariates may change over the follow-up time (i.e. exert a non-proportional effect over time) and the effects of continuous covariates may be nonlinear, Remontet *et al.* (13) proposed to model nonlinear and non-proportional effects of covariates simultaneously according to an additive excess hazard model. This makes it possible to explore the dynamics of the EMR over the follow-up period and the changes in these dynamics according to covariates of interest, such as age at diagnosis or year of diagnosis (15).

The main goal of this study was to estimate the change in EMR according to the year of diagnosis in a French population-based study on FL, and specifically by lymphoma stage, using an appropriate methodology.

Materials and methods

Study design and data collection

This retrospective population-based study used data provided by FRANCIM, the French network of cancer registries. The FRANCIM database collects all cancer cases diagnosed and

registered in 23 French Départements. The quality and completeness of the participating registries are assessed every four years via an audit by the Comité National des Registres. Quality controls are conducted at the registry and whole database levels. These controls use tools provided by the International Agency for Research on Cancer.

For this study, all FLs recorded in eight cancer registries and diagnosed since 1 January 1995 in patients aged >15 yr were included. The diagnosis of FL was defined according to the third edition of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-3), that is, using morphology code 9690/3 for follicular lymphoma NOS, 9691/3 for follicular lymphoma grade 2, 9695/3 for follicular lymphoma grade 1 and 9698/3 for follicular lymphoma grade 3. Information on vital status was updated via a request to the Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP). The following information was available for each patient: sex, date of birth, date of diagnosis, morphology of FL, vital status, and date of death or last known vital status. For six cancer registries (General Cancer Registries of Bas-Rhin, Hérault, Isère, Somme, Tarn and the Registries of Haematological Malignancies of Calvados), data for all stages together were available until 31 December 2004 with vital status information updated at 1 January 2008 (2% of the patients were lost to follow up). For two cancer registries, (the General Cancer Registry of Doubs and the Registry of Haematological malignancies of Côte d'Or), all FLs diagnosed until 31 December 2010 were available with vital status information updated at 1 January 2013 (1% of the patients were lost to follow up). In addition, the two latter registries provided the stage for 94% of the cases. First, changes in EMR were analysed using all of the data (eight registries – $n = 1477$ – period 1995–2004), all stages together. Secondly, a similar analysis was conducted taking into account the Ann Arbor stage (two registries – $n = 451$ – period 1995–2010). The characteristics of the patients were considered using numbers and relative frequencies for categorical variables and medians and interquartile ranges for continuous variables (Tables 1 and 2).

Statistical modelling of excess mortality

The EMR was modelled until five years after the diagnosis. The age at diagnosis and the year of diagnosis were analysed as continuous variables. To investigate simultaneously the nonlinear (effect may not be linear with the increase in units of the variable) and non-proportional effects (effect may not be constant over follow-up) of age at diagnosis and year of diagnosis on the EMR, we used the model of Remontet *et al.*, (13) which allows for flexibility through spline functions. Spline functions are smoothing functions based on different piecewise polynomial functions that join each other at the knots. Analysis was conducted in two steps.

Table 1 Characteristics of patients in the population-based study of 1477 cases of follicular lymphoma diagnosed between 1995 and 2004

Characteristic	Period of diagnosis			
	All periods n = 1477	[1995–1997] n = 366	[1998–2000] n = 421	[2001–2004] n = 690
Sex				
Men	686 (46) ¹	166 (45)	199 (47)	321 (47)
Women	791 (54)	200 (55)	222 (53)	369 (53)
Age at diagnosis (median, interquartile range)	62 (21)	62 (22)	62 (21)	62 (21)
Age groups				
[15–44]	192 (13)	44 (12)	59 (14)	89 (13)
[45–54]	291 (20)	68 (18)	87 (21)	136 (20)
[55–64]	348 (24)	90 (25)	93 (22)	165 (24)
[65–74]	358 (24)	85 (23)	104 (25)	169 (24)
[75–+]	288 (19)	79 (22)	78 (18)	131 (19)
Median follow-up (yr)	7	11	8	5
Deaths at 5 yr after diagnosis	435 (29)	134 (37)	123 (29)	178 (26)

¹Values are expressed as numbers of patients (percentages of column total).

In the analysis for all stages together, the EMR was modelled as a function of the duration of follow-up, the age at diagnosis and the year of diagnosis between 1995 and 2004. To model the baseline hazard in a continuous way, a cubic regression spline for time was used (with one interior knot at one year). As age has a known nonlinear, non-proportional effect on mortality (15), the nonlinear effect of age was modelled directly using a quadratic spline function (with one interior knot at the mean), and for the non-proportional effect, an interaction term between a cubic spline function of time and age was introduced into the model. The effect of the year of diagnosis on the EMR was explored using the following strategy. Four models were compared using the likelihood ratio test (LRT) (5% alpha error): a model assuming a non-proportional and nonlinear effect of the year of diagnosis, a model assuming a proportional and nonlinear effect of the year of diagnosis, a model assuming a proportional and linear effect of the year of diagnosis and a model with no effect of the year of diagnosis. To test the nonlinear effect, the year of diagnosis was modelled using a quadratic spline function (with one interior knot at 1998, the year of reference), and to test the non-proportional effect, an interaction term between a cubic spline function of time and year of diagnosis was introduced into the model (16). The effect of sex on the EMR was also checked with the LRT. Once the EMR had been estimated with the final model, the EMR

Table 2 Characteristics of patients in the population-based study of 451 cases of follicular lymphoma diagnosed between 1995 and 2010 with lymphoma stage available

Characteristic	Ann Arbor stage		
	All stage n = 451	Stage I–II n = 120	Stage III–IV n = 331
Sex			
Men	209 (46) ¹	63 (52)	146 (44)
Women	242 (54)	57 (48)	185 (56)
Age at diagnosis (median, interquartile range)	62 (20)	64 (22)	62 (19)
Age groups			
[15–44]	45 (10)	13 (11)	32 (10)
[45–54]	84 (19)	25 (21)	59 (18)
[55–64]	120 (27)	23 (19)	97 (29)
[65–74]	118 (26)	33 (27)	85 (26)
[75–+]	84 (19)	26 (22)	58 (18)
Transformation			
No	352 (78)	96 (80)	256 (78)
Yes	86 (19)	22 (18)	64 (19)
Unknown	13 (3)	2 (2)	11 (3)
Period of diagnosis			
[1995–1997]	62 (14)	11 (9)	51 (15)
[1998–2000]	76 (17)	28 (23)	48 (15)
[2001–2003]	93 (21)	21 (18)	72 (22)
[2004–2006]	103 (23)	30 (25)	73 (22)
[2007–2010]	117 (26)	30 (25)	87 (26)
Median follow-up (yr)	9	9	9
Deaths at 5 yr after diagnosis	117 (26)	25 (21)	92 (28)

¹Values are expressed as numbers of patients (percentages of column total).

ratio was calculated (i.e. the EMR estimated for any given year of diagnosis was divided by the EMR of 1998, the year of reference).

In the analysis taking into account the Ann Arbor stage, the EMR was modelled as a function of the duration of follow-up, the age at diagnosis, the year of diagnosis and the Ann Arbor stage group (two categories: I–II vs. III–IV). The effect of the year of diagnosis was explored using the previous strategy assuming a proportional effect of the stage on the EMR. The statistical modelling used functions previously developed by Remontet *et al.* (13) in R software.

Results

First population-based study for all stages together

The study analysed data on 1477 patients with FL all stages together. Table 1 shows their main characteristics by period of diagnosis (1995–1997) (1998–2000) and (2001–2004). There was a greater proportion of women than men whatever the period of diagnosis. FL affected all age groups with

a median age of 62 yr. The distribution across age groups was relatively stable over the periods of diagnosis. During the last period (2001–2004), the percentages were as follows: 13% for ages 15–44, 20% for ages 45–54, 24% for ages 55–64 and for ages 65–74 and 19% for ages 75 and older (Table 1). Over the whole study period, 435 patients (29% of the cohort) died during the first five years of follow-up.

The final model was based on a nonlinear and a non-proportional effect of age, and a linear and a proportional effect of the year of diagnosis on the EMR. The results for the comparison of models using the LRT are shown in the Supplemental data: Table S1.

Figure 1 shows the EMR ratio (with 1998 as the year of reference) according to the year of diagnosis as obtained with the final model. The excess mortality decreased progressively from 1995 to 2004 with a decrease in the EMR ratio equal to 0.75 in 2004 compared with 1998.

Figure 2 shows the EMRs for age at diagnosis (30, 50, 65 and 80) and the year of diagnosis (1995, 1998, 2000 and 2004). For ages 30 and 50, the EMR did not exceed 0.1 deaths per person-year during the first five years of follow-up over the study period. The EMR was very low during the first years of follow-up but increased after four years of follow-up (Fig. 2, panels A and B). For age 65, the EMR fluctuated more (Fig. 2, panel C). For age 80, the EMR was very high just after diagnosis but decreased thereafter to stabilise around 0.1 at five years of follow-up (Fig. 2, panels D). For all ages, the EMR decreased with more recent years of diagnosis.

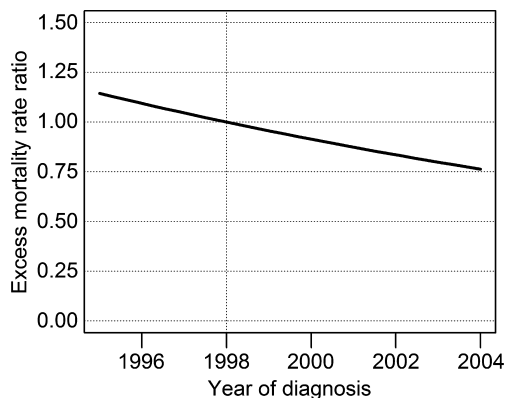


Figure 1 Excess mortality rate ratio according to the year of diagnosis (the year of reference is 1998) based on the population-based data for 1477 patients with follicular lymphoma diagnosed between 1995 and 2004, all stages together. Results based on final model that assumed a non-proportional and nonlinear effect of age at diagnosis and a proportional and linear effect of the year of diagnosis.

Second population-based study adjusted for lymphoma stage

A total of 451 patients with FL were enrolled in the second set of analyses (Table 2). With a greater proportion of women (54%) and a median age equal to 62 yr, the characteristics of this cohort were similar to those of the previous cohort. The overall median follow-up was 9 yr, and 26% of patients (117 patients) died during the first five years of follow-up. At diagnosis, 27% of patients had an Ann Arbor stage I–II and 73% had stage III–IV. There were more men in the I–II stage group than in III–IV stage group, but there was no age difference between stage groups. The distribution of stage at diagnosis was relatively stable over the study period. Among these 451 patients, 86 (19%) had a known transformation of their follicular lymphoma into a more aggressive lymphoma during follow-up. The proportion of patients with transformation was similar in both stage groups. Twenty-eight per cent of patients in the stage III–IV group had died at five years against 21% in the stage I–II group.

In these 451 cases of FL, the year of diagnosis had an almost significant ($P = 0.06$) linear and proportional effect on the EMR adjusted for the Ann Arbor stage group. This result is in accordance with outcome of the previous analysis. The results of the comparison of models using the LRT are shown in the Supplemental data, Table S2.

The overall EMR ratio resulting from the final model according to the year of diagnosis decreased since 1995 (Fig. 3). With 1998 as the year of reference, the decrease in the risk mirrored that in the previous cohort until 2004 and decreased by a factor of two between 1998 and 2010.

The EMR was estimated using the final model according to the duration of follow-up, for age at diagnosis (30, 50, 65 and 80) and the year of diagnosis (1995, 1998, 2000 and 2004) for stage I–II (Fig. 4) and for stage III–IV (Fig. 5). At 30 and 50 yr old, there was no difference in the EMR according to the stage group, except for a greater increase in the youngest patients at five years of follow-up in stage III–IV (Fig. 4, panels A and B and Fig. 5, panels A and B). However, in patients older than 65 yr at diagnosis, the EMR was higher in the advanced stages (Fig. 4, panels C and D and Fig. 5, panels C and D). The EMR decreased in more recent years of diagnosis in both stage groups during the first four years of follow-up with a more marked decrease for advanced stages, thus reducing the EMR gap between stage groups.

Discussion

The present study analyses data from eight exhaustive population-based FL registries and offers a strategy to model EMR over two periods of diagnosis (10 yr and 16 yr). To

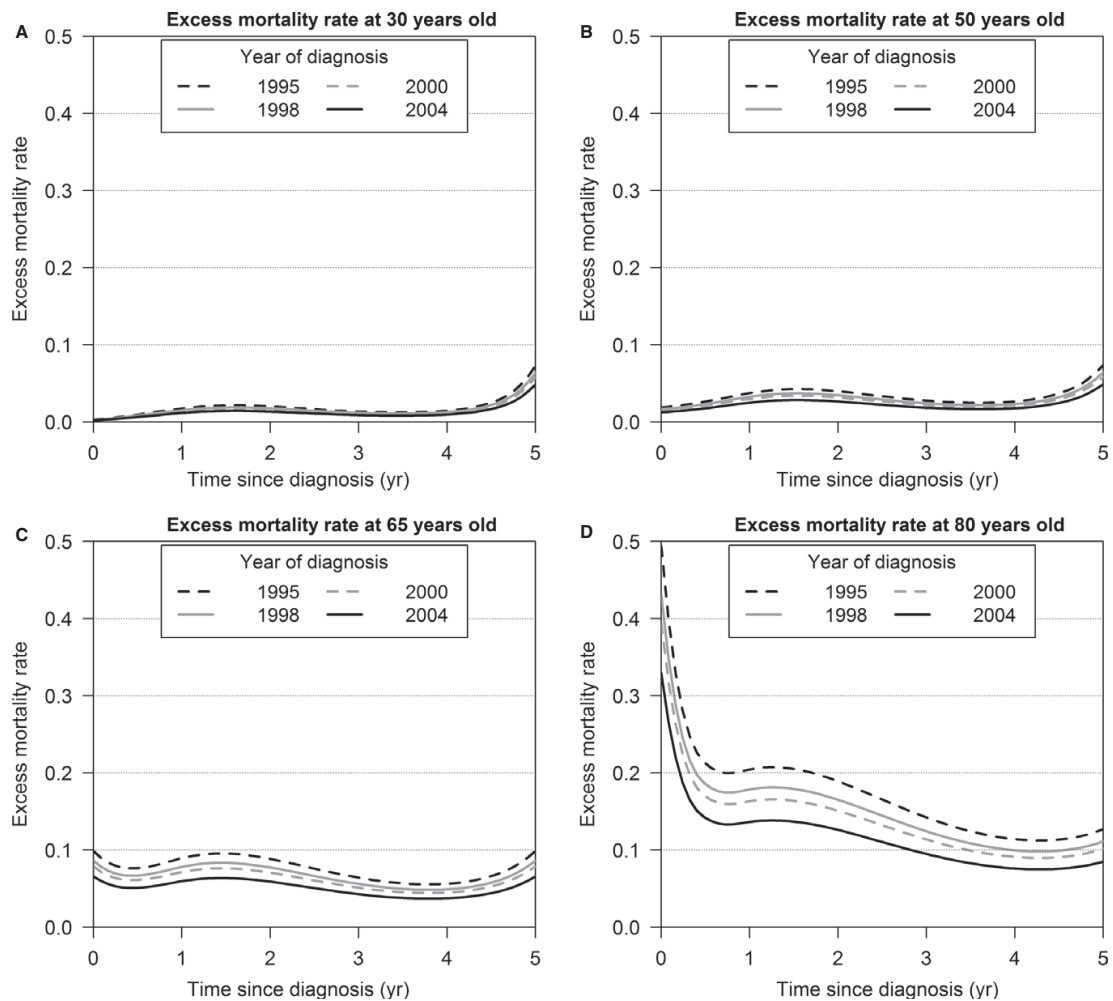


Figure 2 Dynamics of the excess mortality rates according to the year of diagnosis in patients aged 30, 50, 65 and 80 yr old at diagnosis based on the population-based data for 1477 patients with follicular lymphoma diagnosed between 1995 and 2004, all stages together. Results based on final model that assumed a non-proportional and nonlinear effect of age at diagnosis and a proportional and linear effect of the year of diagnosis.

our knowledge, these are the first estimations of EMR that simultaneously model the effect of the year of diagnosis and the age at diagnosis for FL.

The results revealed that FL mortality hazard rates decreased from 1995 to 2004. However, the prognosis remained poor in the oldest patient (> 65 yr), and we found no difference according to the sex. These results are in accordance with results for NHL in Europe and the USA (17, 18) and with a French study based on NHL subtypes (5).

Since the 1990s, the treatment of NHL has undergone profound changes with the use of immunotherapy (interferon, rituximab), leading to a significant improvement in prognosis

as shown in clinical trials (19). A clinical trial conducted by the German Low-Grade Lymphoma Study Group on 428 patients with advanced-stage FL diagnosed in 2000 showed significantly better two-year overall survival in patients treated with immunotherapy in association with a CHOP protocol than in patient with CHOP alone (7). Similar positive results were found by an American trial with long-term follow-up in patients with relapsing or newly diagnosed indolent NHL (20). However, the French FL2000 study, which evaluated the combination of rituximab with chemotherapy plus interferon (CHVP+ I vs. R-CHVP+ I) in the first-line treatment of FL with a high tumour burden, found no

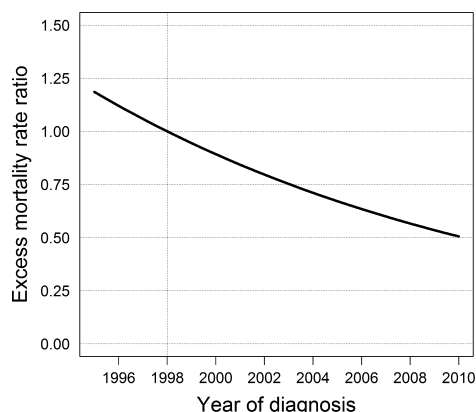


Figure 3 Excess mortality rate ratio according to the year of diagnosis (the year of reference is 1998) based on the population-based data for 451 patients with follicular lymphoma diagnosed between 1995 and 2010, taking into account the lymphoma stage. Results based on final model adjusted for lymphoma stage, which assumed a non-proportional and nonlinear effect of age at diagnosis and a proportional and linear effect of the year of diagnosis.

significant difference in overall survival (8). Full knowledge of the real impact of a new drug also requires a population-based evaluation on unsorted data (i.e. without specific patient inclusion criteria). To date, there have been few population-based cohort studies, and the event of interest is often the response to treatment with the duration of remission (21). In a recent population-based study involving 476 patients with FL diagnosed in 2003, Keegan *et al.* found no significant association between the use of rituximab and survival (22) while a German study involving 165 patients with FL recorded in a regional population-based cancer registry found a significant difference in five-year overall survival between patients receiving any first-line chemotherapy with rituximab and those receiving chemotherapy without rituximab (23). It is thus difficult to draw definite conclusions on the impact of immunotherapy at a population level because of the different strategies used to analyse the data and the contradictory results produced. In our study, we used the year of diagnosis as a proxy for the change over time in the management of FL. 1998 marked a turning point with the marketing authorisation (MA) for rituximab as a treatment in relapsing FL (24). Before 1998, the therapeutic management of FL included (i) surveillance without therapy for asymptomatic patients with a low tumour burden or (ii) an induction therapy phase, whose length varied according to the extension of the disease in symptomatic patients, followed by radiotherapy for symptomatic localised tumours, or poly-chemotherapy (essentially the CHOP protocol) combined with interferon for advanced disease, followed by a maintenance therapy phase using interferon. In 1998, the first clinical trials tested the efficacy of rituximab in patients with relapsing

low-grade FL (25). In 2002, the MA was obtained for rituximab as a first-line treatment for FL. Today, rituximab is an important part of FL management: two-thirds of patients receive rituximab in association with poly-chemotherapy as induction and maintenance treatments (26, 27). Even though there may be a delay between the MA and the real use of the drug at the population level, a large proportion of patients included in clinical trials could have benefited from immunotherapy before 1998 and between 1998 and 2002.

The major strength of the present study is the use of an appropriate methodology to estimate excess mortality due to cancer. Flexible regression models are now the reference methods for estimating net survival and are well suited to the analysis of survival trends (28). The use of a flexible model for EMR made it possible to (i) consider the impact of the year of diagnosis and the age at diagnosis on mortality with non-proportional and nonlinear effects; and (ii) model the baseline hazard as a continuous function. To reinforce confidence in modelling the EMR with regression splines, complementary statistical analyses were conducted: the baseline hazards were also modelled using a step function (10) and a supplementary regression analysis was performed using the year of diagnosis as a categorical variable. This analysis confirmed the good quality of the estimates obtained with the regression splines (results not shown) (13).

Because lymphoma stage was not available in all of the participating registries, this variable was not included in the first analyses. Nonetheless, this first analysis allowed an accurate quantification of the effect of the year of diagnosis on the EMR on a large data set. In the present results, the age at diagnosis had a non-proportional and nonlinear effect on the EMR. The high EMRs in the early follow-up of elderly people may have various explanations including longer delays to treatment or excessively aggressive treatments. In young patients, the progressive increase in EMR probably reflected transformations in more aggressive lymphomas, adverse drug effects or the occurrence of a second cancer, especially as these patients are more frequently included in clinical trials in which new molecules are used whatever the stage (29). The results adjusted for lymphoma stage showed no difference in EMR according to the stage in the youngest patients, but in the oldest patients, the EMRs were higher in patients with advanced stages (III–IV), probably due to the use of more aggressive treatments in younger patients with an advanced stage that would not be suitable in older patients due to the presence of comorbidities. In the second analysis, the delay between diagnosis and the latest follow-up or death was shorter than in the previous analysis (3 vs. 4 yr). Thus, the end of the curve should be interpreted with caution, especially regarding the oldest patients whose prognoses are generally poorer.

The transformation of a follicular lymphoma into a more aggressive lymphoma can affect the prognosis of a patient. In the second population-based cohort of FL, the information

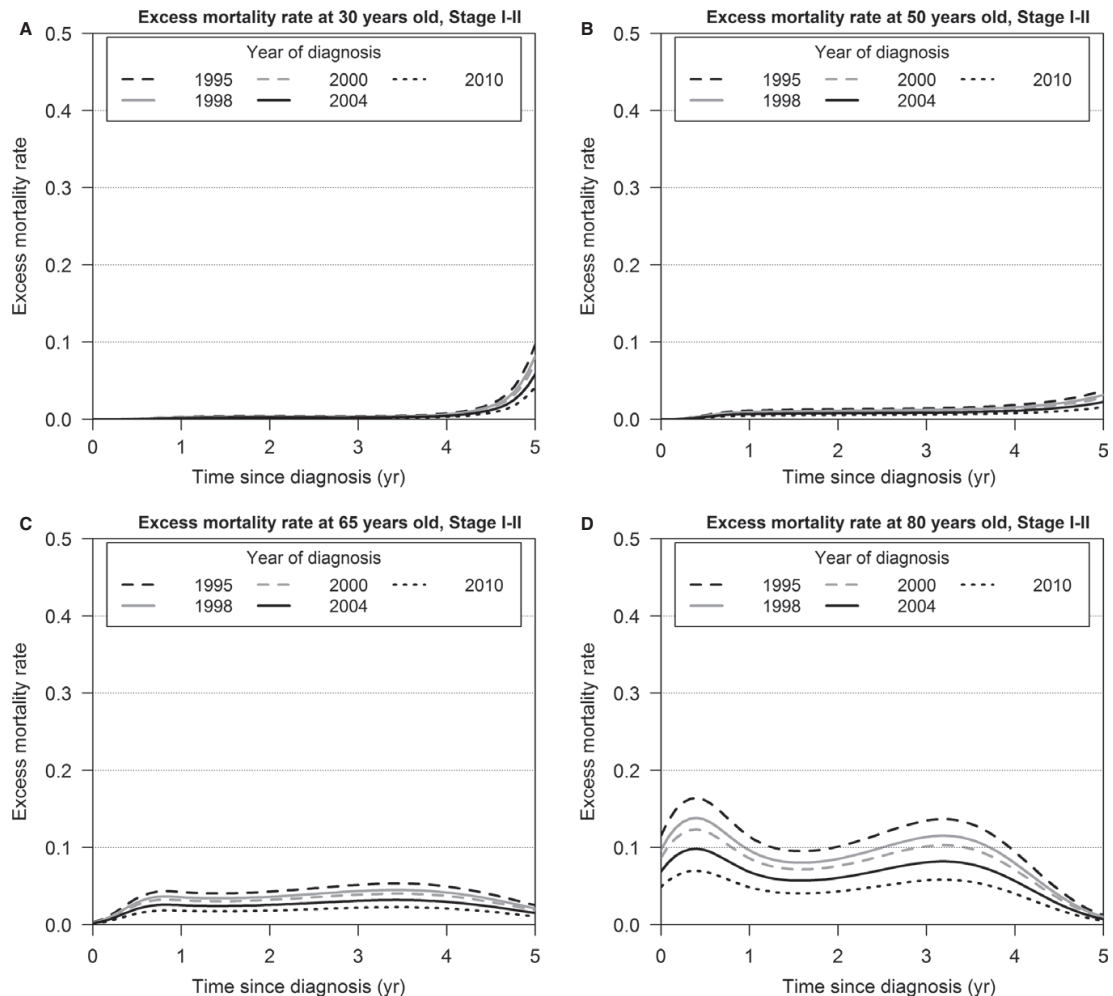


Figure 4 Dynamics of the excess mortality rates in Stage I-II according to the year of diagnosis in patients aged 30, 50, 65, and 80 yr old at diagnosis based on the population-based data for 451 patients with follicular lymphoma diagnosed between 1995 and 2010. Results based on final Model adjusted for lymphoma stage, which assumed a non-proportional and nonlinear effect of age at diagnosis and a proportional and linear effect of the year of diagnosis.

about transformation was available. A specific analysis performed on the 86 patients with known transformation, the trend of the EMR over time according to the year of diagnosis, was similar to that of the whole cohort in both stage groups, with an EMR slightly higher in the oldest patients with transformation than in the oldest patients without transformation (results not shown).

The year of diagnosis had a proportional and linear effect on the EMR, which decreased from 1995 to 2010. This decrease may be explained by better knowledge of the disease, changes in the management of FL, with the improvement in treatment (advent of immunotherapy with interferon since

1993 and rituximab since 1998) combined with earlier treatments [especially in the youngest patients, with the wider use of autologous stem cell transplantation in combination in cases of relapse (30)], a reduction in maximum doses in recent years of diagnosis, better surveillance of patients without therapy and earlier diagnosis.

The classification of neoplasms was updated in 2001 (ICD-O-2 to ICD-O-3) (31). For lymphoma, the new classification was largely based on the Revised European American Lymphoma Classification published in 1994 (32), and the incidence of FL was only slightly affected by changes in cancer classification. FL is commonly diagnosed incidentally

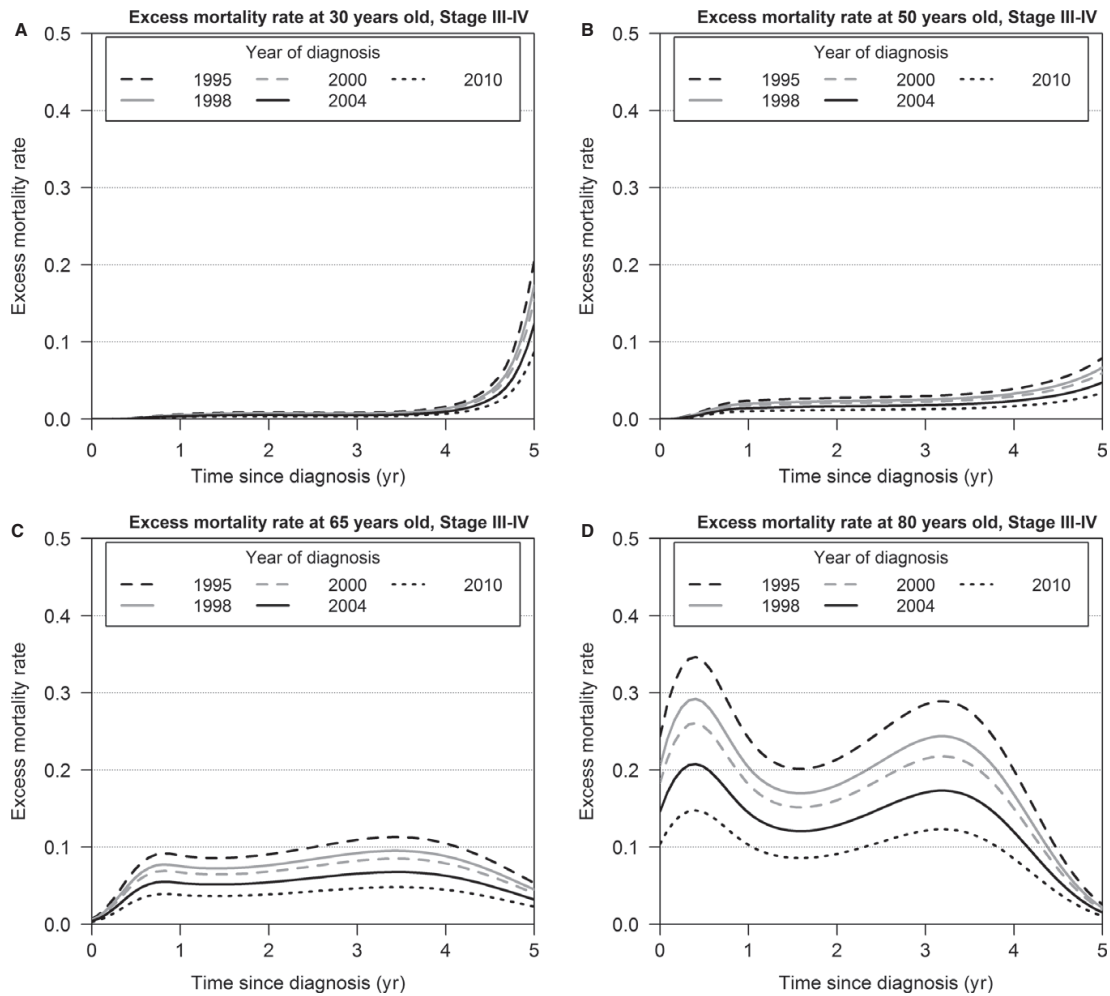


Figure 5 Dynamics of the excess mortality rates in stage III-IV according to the year of diagnosis in patients aged 30, 50, 65 and 80 yr old at diagnosis based on the second population-based data for 451 patients with follicular lymphoma diagnosed between 1995 and 2010. Results based on final model adjusted for lymphoma stage, which assumed a non-proportional and nonlinear effect of age at diagnosis and a proportional and linear effect of the year of diagnosis.

during unrelated medical diagnostic or therapeutic procedures. As such procedures became more common during the years of the study, there have been fewer cases of symptomatic disease and more incidental findings of FL in recent times. However, individual characteristics of the patients, such as age at diagnosis, and the distribution of lymphoma stages did not change during the periods of diagnosis studied.

In this era of immunotherapy, the Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2 (FLIPI2) was published in 2008 (33), but the follow-up durations for our data did not allow us to evaluate the impact of this new index on practitioners' treatment decisions.

At a population level, advances in the management of FL have led to a decrease in excess mortality over time and have reduced differences between stage groups for mortality. However, they were not able to erase age-related differences in mortality.

Acknowledgements

The authors thank the following persons and cancer registries for their contribution: Marc Colonna (General Cancer Registry of Isère), Pascale Grosclaude (General Cancer Registry of Tam), Bénédicte Lapôtre-Ledoux (General Cancer

Registry of Somme), Brigitte Trétarre (General Cancer Registry of Hérault), Xavier Troussard (Registry of Hematological Malignancies of Calvados) and Michel Velten (General Cancer Registry of Bas-Rhin). The authors also thank Philip Bastable (Dijon School of Medicine, Burgundy University) for a revision of the final version of the manuscript. This work was presented at the meeting of the Groupe pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du cancer dans les Pays de Langue Latine (2013, Siracusa, Italy) and was awarded the Enrico Anglesio Prize (Fondo Anglesio Moroni per l'Oncologia, Torino, Italy).

Conflict of interest and source of funding

The authors have no conflict of interests to report. The present work is part of the regular tasks of the Registry of Hematological Malignancies of Côte d'Or, France. It was, however, partly supported by a grant from the French Agence Nationale de la Recherche (ANR, MESURE project, Grant Number ANR-09-BLAN-0357).

References

- Sant M, Allemani C, Tereanu C, *et al.* Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;**116**:3724–34.
- Belot A, Grosclaude P, Bossard N, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;**56**:159–75.
- Sant M, Allemani C, De Angelis R, *et al.* Influence of morphology on survival for non-Hodgkin lymphoma in Europe and the United States. *Eur J Cancer* 2008;**44**:579–87.
- Marcos-Gragera R, Allemani C, Tereanu C, *et al.* Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000–2002: results of the HAEMACARE project. *Haematologica* 2011;**96**:720–8.
- Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard A-V, Wornoff A-S, Bara S, Lapôtre-Ledoux B, Iwaz J, Trétarre B, Maynadié M. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer* 2012. DOI: 10.1002/ijc.27889.
- Giné E, Gutiérrez-García G, López-Guillermo A. Current immunochemotherapy strategies in follicular lymphoma. *Adv Ther* 2010;**27**:704–13.
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, *et al.* Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;**106**:3725–32.
- Salles G, Mounier N, de Guibert S, *et al.* Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008;**112**:4824–31.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;**53**:457–81.
- Estève J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival: elements for further discussion. *Stat Med* 1990;**9**:529–38.
- Dickman PW, Sloggett A, Hills M, Hakulinen T. Regression models for relative survival. *Stat Med* 2004;**23**:51–64.
- Giorgi R, Abrahamowicz M, Quantin C, *et al.* A relative survival regression model using B-spline functions to model non-proportional hazards. *Stat Med* 2003;**22**:2767–84.
- Remontet L, Bossard N, Belot A, Estève J. An overall strategy based on regression models to estimate relative survival and model the effects of prognostic factors in cancer survival studies. *Stat Med* 2007;**26**:2214–28.
- Danieli C, Remontet L, Bossard N, Roche L, Belot A. Estimating net survival: the importance of allowing for informative censoring. *Stat Med* 2012;**31**:775–86.
- Corm S, Roche L, Micol J-B, *et al.* Changes in the dynamics of the excess mortality rate in chronic phase-chronic myeloid leukemia over 1990–2007: a population study. *Blood* 2011;**118**:4331–7.
- Abrahamowicz M, MacKenzie TA. Joint estimation of time-dependent and non-linear effects of continuous covariates on survival. *Stat Med* 2007;**26**:392–408.
- van de Schans SAM, Gondos A, van Spronsen DJ, *et al.* Improving relative survival, but large remaining differences in survival for non-Hodgkin's lymphoma across Europe and the United States from 1990 to 2004. *JCO* 2011;**29**:192–9.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, *et al.* Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;**15**:23–34.
- Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, *et al.* Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *N Engl J Med* 1993;**329**:1608–14.
- Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berfein J, Grillo-López AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004;**22**:4711–6.
- Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, *et al.* Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2011;**103**:1799–806.
- Keegan THM, Moy LM, Foran JM, *et al.* Rituximab use and survival after diffuse large B-cell or follicular lymphoma: a population-based study. *Leuk Lymphoma* 2013;**54**:743–51.
- Krause SW, Gerken M, Andreesen R, Hofstädter F, Klinkhammer-Schalke M. Treatment of B cell lymphoma with chemotherapy plus rituximab: a survival benefit can be