HAL
open science

Rôle des inégalités sociales dans la prise en charge et la survie des lymphomes non hodgkiniens en population générale

Sandra Le Guyader-Peyrou

To cite this version:

Sandra Le Guyader-Peyrou. Rôle des inégalités sociales dans la prise en charge et la survie des lymphomes non hodgkiniens en population générale. Santé publique et épidémiologie. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT : 2017BORD0622 . tel-01689330

HAL Id: tel-01689330

https://theses.hal.science/tel-01689330

Submitted on 22 Jan 2018

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.

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE Sociétés, Politique, Santé publique

SPÉCIALITÉ SANTE PUBLIQUE

Option : Epidémiologie

Par Sandra Le GUYADER-PEYROU
Née le 11/01/1975 à Thouars (79)

Rôle des Inégalités sociales dans la prise en charge et la survie des lymphomes non hodgkiniens en population générale

Sous la direction du Dr Alain MONNEREAU

Soutenue publiquement le 26 juin 2017

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Pierre SOUBEYRAN	Bordeaux	Président
Monsieur le Docteur Cyrille DELPIERRE	Toulouse	Rapporteur
Monsieur le Professeur Hervé GHESQUIERES	Lyon	Rapporteur
Madame le Professeur Simone MATHOULIN-PELISSIER	Bordeaux	Examinateur
Monsieur le Docteur Bernard RACHET	Londres	Examinateur
Monsieur le Docteur Alain MONNEREAU	Bordeaux	Directeur

Résumé :

Rôle des Inégalités sociales dans la prise en charge et la survie des lymphomes non hodgkiniens en population générale.

La survie des lymphomes non hodgkiniens (LNH) en population générale s'est améliorée durant la dernière décennie. Pourtant, des disparités persistent, suggérant le rôle de certains facteurs comme les facteurs socio-économiques et des inégalités dans l'accès ou la qualité des soins.

Entre 2002 et 2008, 1798 LNH diffus à grandes cellules B et folliculaire ont été diagnostiqués dans 3 registres spécialisés en hématologie (Basse Normandie, Côte d'Or et Gironde).

De fortes inégalités territoriales entre les 3 zones registres sont observées concernant le lieu de leur prise en charge, les délais d'initiation au traitement ou la survie, mais aucune association entre le score de défavorisation (EDI) et ces trois critères n'a été mise en évidence.

La survie s'est améliorée durant la période d'étude. Cette tendance positive peut être expliquée par l'usage de l'immunothérapie en 1ère ligne. La zone géographique de diagnostic, la spécialité médicale (onco-hématologie *vs* autres) sont indépendamment associées à une meilleure survie à 5 ans quel que soit l'âge. Enfin, l'amélioration de la survie chez les patients âgés (75-84 ans en particulier) peut s'expliquer par un bilan initial plus complet (TEP scan entrainant un « upstaging ») suivi de traitements plus agressifs.

Le temps de déplacement était associé au lieu de prise en charge et à la survie, avec un pronostic défavorable des patients résidant à plus de 15 minutes du centre de référence le plus proche.

Malgré les avancées thérapeutiques, de nombreux facteurs non biologiques peuvent affecter le pronostic des patients atteints de LNH. L'expertise des équipes prenant en charge ces maladies semble primordiale pour obtenir une prise en charge optimale.

Mots clés : Inégalités sociales, survie, lymphomes non hodgkiniens, population générale, prise en charge

Unité de recherche

Université de Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team EPICENE (Epidemiology of Cancer and Environmental Exposure), UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

Abstract:

Social inequalities impacts of care management and survival in patients with non-hodgkin lymphoma.

Due to the addition of innovative treatment, survival of non-Hodgkin lymphoma (NHL) increased during the last decade. Nevertheless, disparities persist, suggesting the role of certain factors as socio-economic factors and disparities in the access or the quality of healthcare.

Between 2002 and 2008, 1798 Diffuse Large B-cell (DLBCL) and follicular lymphomas were diagnosed in 3 hematological malignancies specialized registries (Basse-Normandie, Côte-d'Or and Gironde).

Important territorial disparities between the 3 registries areas were observed regarding the place of care, the delay of treatment initiation or the survival whatever the age while there was no association with the deprivation score (EDI).

The survival improved during the study period. This positive trend could be explained by the use of immunotherapy as 1st line therapy. The geographical area where the patient was diagnosed, the medical specialization (onco-hematology vs others departments) are independently associated with a better 5-years survival whatever the age.

Finally, the improvement of the survival in elderly (especially 75-84 years) could be explained by better work up (higher TEP scan use leading to "upstaging") and thus to use more aggressive therapies.

Also, the travel time was associated with the place of care and the survival, with a poorer prognosis for patients living more than 15 min from the closest reference center.

Despite therapeutic advances, various non biological factors can affect the prognosis of patients with lymphomas. The notion of lymphoma-specific expertise seems to be essential to achieve optimal DLBCL care management and reopen the debate of centralization of NHL patients care in hematology/oncology departments.

Keywords : Social disparities, survival, non-Hodgkin lymphoma, population based, care management.

Research department

Université de Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team EPICENE (Epidemiology of Cancer and Environmental Exposure), UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

Lieu de préparation de la thèse :

Université de Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team EPICENE (Epidemiology of Cancer and Environmental Exposure), UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

Registre des Hémopathies malignes de la Gironde
Institut Bergonié 229, cours de l'Argonne
33076 Bordeaux cedex

Financement de la thèse assuré par :

SIRIC BRIO
CRLCC Institut Bergonié
229 Cours de l'Argonne CS 61283
33076 Bordeaux Cedex

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92513 Boulogne Billancourt Cedex

L'étude ISOLYMPH dont sont issues les données de cette thèse a été financée dans le cadre de l'AO SHESP 2011 INCa pour une durée de trois ans. La seconde source de financement a été une bourse de thèse au sein du SIRIC (BRIO) pour la partie « Inégalités sociales et patient âgés ».

A mon Papo, grand-père adoré, homme de grande sagesse, autodidacte, érudit et passionné de calligraphie et d'histoire…tu m'as transmis cette soif d'apprendre, quel que soit l'âge que l'on a…

Remerciements

Soutenir cette thèse est un projet de longue date, presque 20 ans déjà, à l'époque où j'étais jeune étudiante de la 3ème promotion de l'ISPED, MST Santé Publique. Pour des raisons financières, je n'ai pas pu continuer mes études et je suis rentrée dans la vie active. Mais cette idée de reprendre mes études ne m'a jamais quittée et quand la vie m'a donnée cette opportunité, je me suis dit que c'était une grande chance qu'il ne fallait pas rater… En 2006, je suis tombée par hasard sur un article de l'équipe de Guy Launoy et j'ai su instantanément que j'avais trouvé ma thématique de recherche : les inégalités sociales !

A mon président de Jury : Pr Pierre Soubeyran
C'est un grand honneur pour moi que tu aies accepté de participer à ce jury.
Je me souviens de ton accueil si sympathique au service du 3ème en 2001 alors que je n'étais à l'époque qu'une attachée de recherche INSERM.
De Docteur à Professeur tu as su rester le même et rester simple. Tu as toujours été disponible pour moi quand j'en avais besoin. Ton savoir n'a d'égal que ta gentillesse.

Au Dr Cyrille Delpierre : Merci de m'avoir fait l'honneur d'être rapporteur de ce travail et pour tes précieux conseils pendant ma thèse. Ton expérience sur les inégalités sociales et tes critiques sur ce travail de recherche m'apporteront beaucoup.

Au Dr Hervé Ghesquières : Merci de m'avoir fait l'honneur de rapporter ce travail et de faire le déplacement à Bordeaux à l'occasion de cette soutenance. Avec votre connaissance du « terrain » en tant que clinicien et votre investissement dans la recherche sur les lymphomes, vos critiques ne peuvent être que constructives.

Au Dr Bernard Rachet : Merci d'avoir accepté de venir de Londres pour juger cette thèse. L'intérêt que vous portez à ce travail de par votre présence est un grand honneur pour moi. Ma formation à la London School a été une étape importante et un tournant dans la gestion des données manquantes de cette thèse.

Au Pr Simone Mathoulin-Pelissier : Merci d'avoir accepté de juger cette recherche. Votre enthousiasme et votre capacité de travail m'ont donné de l'inspiration et votre rigueur scientifique est un exemple pour moi. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A mon directeur de thèse Alain Monnereau : Merci d'avoir cru en moi dès le départ, de m'avoir soutenue dans ce projet de reprendre mes études. Tu as ouvert la voie et j'ai suivi ton chemin.
De Directeur à salariée, de vous à tu, notre relation professionnelle a évoluée au fil du temps et la confiance n'a fait que grandir. Tu as partagé mes soucis de santé et familiaux pendant ces 3 ans et tu as toujours eu un regard bienveillant à mon égard.
Ton exigence m'a poussée à donner le meilleur de moi-même dans ce travail.

A mes collaborateurs du réseau REPIH (Pr Marc Maynadié ; Pr Xavier Troussard et leurs équipes) sans qui l'étude ISOLYMPH n'aurait pas vu le jour.

A Olivier Dejardin et Morgane Mounier qui ont toujours été disponibles pour moi quand j'avais des questions.

A Anne Jaffré et Marie-Laure Campo, mes collègues de bureau. Vous ne pouvez pas savoir comment nos discussions animées et fous rires m'ont fait du bien dans les moments où j'étais au plus bas. J'adore ce bureau ! Merci d'avoir relu une partie de cette thèse.

A la sympathique équipe du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine de l'autre côté du couloir et un grand merci à Valérie pour ses précieux conseils, grâce à toi je suis devenue la pro de la mise en page !

A mon équipe du registre des Hémopathies de la Gironde, Hélène Rachou et Laila Bouzid qui ont su assurer le travail d'enregistrement avec brio et Sébastien Orazio pour toutes ses précieuses compétences « stat ».

A l'équipe de la Qualité pour tous ces moments partagés ensemble, dont le fameux café de 10h30 que je regrette tant !

A mon équipe EPICENE et courage à Angéline et Marion, nos futurs docteurs !

A l'INCa et au SIRIC BRIO qui ont financé l'étude ISOLYMPH et cette thèse.

Maintenant du côté personnel,

A mes amis :
On dit qu'on reconnait ses amis dans l'adversité alors merci à tous mes amis qui de près ou de loin m'ont soutenue, épaulée et qui ont partagés les hauts et les bas de cette thèse durant ces 3 longues années :
Nataly et Suzy et nos entrainements piscine qui m'ont permis de décompresser ; Georgia et Isabelle pour nos soirées « desesperates » à rigoler ; Ma petite Elodie pour nos discussions du mardi midi et pour sa relecture ; Mon groupe d'amis Sophie, Laurence et Olivier, François pour nos soirées à refaire le monde ; Sandrine et Nora pour leurs soutiens et tous ceux que je n'ai pas cité mais qui se reconnaitront…

A mes beaux-parents : Dany et André qui m'ont tellement soutenue et aidée dans la logistique familiale. J'ai eu cette grande chance dans ma vie de tomber sur les meilleurs beaux-parents du monde ! Et ma belle-sœur Laurence, sur qui j'ai toujours pu compter pour garder Thomas si j'avais besoin de travailler sur cette thèse.

A ma mamie : dont tout l'amour a fait la mère que je suis devenue.

A ma fratrie Charline et Alexandre, la meilleure fratrie qui soit ! Merci pour tout cet amour que vous me donnez et d'avoir accepté mon indisponibilité. Une pensée affectueuse à la petite dernière de la Famille, Dorine ainsi qu'à ma « sœur venue d'Asie », Duyen et mon beau-frère préféré Ouns qui a gentiment relu une partie de cette thèse.

A mon père : modèle du travailleur acharné qui m'a donné le goût de l'effort et l'amour du travail bien fait.

A mes enfants : Lucile et Thomas qui ont grandi avec l'étude ISOLYMPH et ont partagé leur mère tous les week-ends avec cette thèse et cela n'a pas toujours été facile pour eux.
Je voulais leur montrer qu'il faut croire en ses rêves et s'accrocher, ne rien lâcher, persévérer et travailler pour les atteindre…

The last but no the least :
Mon mari Jérôme qui croit en moi depuis 20 ans et qui m'a soutenue à faire cette thèse, qui m'a accompagnée au quotidien, a enduré mon stress et mes sauts d'humeurs, mes moments de désespoir….et est pourtant toujours là. J'ai tellement eu de chance que nos chemins se soient croisés, je n'en serais pas là aujourd'hui sans toi et ta foi en notre couple est ma force ! Je t'aime.

« Tu me dis, j'oublie.

Tu m'enseignes, je me souviens.

Tu m'impliques, j'apprends. »

Benjamin Franklin (1706-1790), Père fondateur des États-Unis.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

PUBLICATIONS DANS DES REVUES INTERNATIONALES AVEC COMITE DE LECTURE

Articles scientifiques issus du travail de thèse :

- **Le Guyader-Peyrou S**, Orazio S, Dejardin O, Maynadie M, Troussard X, Monnereau A. Factors related to diffuse large B-cell lymphoma relative survival in a population-based study in France: is there a role of socio-economic status? Haematologica. 2017 Mar;102(3): 584-592. *(IF 6,67, catégorie A).*

- **Le Guyader-Peyrou S**, Orazio, Soubeyran P, Troussard X, Maynadie M, Monnereau A. Disease characteristics, care management and survival in a population-based cohort of elderly patients (<65 compared to 65y+ old) with non-Hodgkin lymphoma. En relecture coauteurs, soumission fin juin.

- **Le Guyader-Peyrou S**, Saint Marc David, Monnereau A. What are the barriers of care management for haematological cancer patients? Qualitative and quantitative insights. En écriture, soumission juillet.

Articles scientifiques en lien avec le travail de thèse :

- Leux C, Maynadie M, Troussard X, Cabrera Q, Herry A, **Le Guyader-Peyrou S,** Monnereau A. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. Ann. Hematol. 2014;93:1327-1333.

- Penot A, Preux PM, **Le Guyader S**, Collignon A, Herry A, Dufour V, Monnereau A, Woronoff AS, Troussard X, Pons E, Bordessoule D, Maynadié M. Incidence of chronic myeloid leukemia and patient survival: results of five French population-based cancer registries 1980-2009. Leuk Lymphoma. 2015 Jun;56(6):1771-7.

PUBLICATIONS DANS DES REVUES NATIONALES AVEC COMITE DE LECTURE

Articles scientifiques en lien avec le travail de thèse

- **Le Guyader-Peyrou S**, Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, Bossard N, Monnereau A, the French network of cancer registries (Francim).Cancer incidence in France over the 1980–2012 period: Hematological malignancies. Rev Epidemiol Sante Publique 2016 apr ; 64(2) 103-112.

CHAPITRES D'OUVRAGES

- Monnereau A *et al*. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 144 p. **Contributrice des chapitres suivants :** Lymphome de Hodgkin, Lymphome folliculaire, Lymphome diffus à grandes cellules B, Myélome et plasmocytome, Leucémie/lymphome lymphoblastique de cellules précurseurs, Leucémie myéloïde chronique.

RESUMES PUBLIES

- **Le Guyader-Peyrou S, Orazio S**, Maynadié M, Troussard X, **Monnereau A**. Rôle des inégalités sociales dans la survie relative des patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B en population générale. Congrès de la Société Française d'Hématologie. Hématologie, Mars-Avril 2016·(22), numéro 2 suppl 1.

COMMUNICATIONS ORALES DANS DES CONFERENCES NATIONALES ET INTERNATIONALES

- **Le Guyader-Peyrou S.** Disease characteristics, socioeconomic status, place of care and survival in a population-based cohort of elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. BRIO Siric, Scientific day, November 15th 2016. *Best abstract awards!*

- Orazio S, **Le Guyader-Peyrou S,** Monnereau A. Gestion des Données Manquantes (DM) et modélisation de la survie nette : illustration de l'impact du choix de la méthode en épidémiologie des cancers. Congrès EPICLIN 25-27 mai 2016.

- **Le Guyader-Peyrou S.** Parcours de soins : quels sont les facteurs associés aux lieux de prise en charge, aux délais de traitements et à la survie des patients atteints de lymphomes ? Rencontres régionales en cancérologie en Aquitaine : de l'innovation au soin 12-13 mai 2016.

- **Le Guyader-Peyrou S,** Orazio S, Déjardin O, Maynadié M, Troussard X, Monnereau A. Factors related to non-Hodgkin's lymphoma place of care in a population-based study in France: is there a role of socioeconomic status? Congrès du GRELL Albi 03 au 5-5-2016.

- **Le Guyader-Peyrou S.** Social inequalities impacts of care management and survival in patients with non-hodgkin lymphomas (ISOLYMPH). BRIO Siric, Scientific day, November 10th 2015.

- **Le Guyader-Peyrou S**. Rôle des inégalités sociales dans la prise en charge et la survie des lymphomes malins non hodgkiniens en population générale. Cancéropole GSO Toulouse**,** Octobre 2014.

COMMUNICATIONS AFFICHEES DANS CONGRES NATIONAUX ET INTERNATIONAUX

- Orazio S, **Le Guyader-Peyrou S,** Mounier M, Maynadié M, Gaulard P, Monnereau A. A cross-linkage between hemopathology expert central review and cancer registry to improve incident lymphoma registration. Congrès du GRELL Bruxelles Mai 2017.

- **Le Guyader-Peyrou S,** Orazio S, Maynadié M, Troussard X**,** Monnereau A. Rôle des inégalités sociales dans la survie relative des patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B en population générale. Congrès de la Société Française d'Hématologie. Paris 23-25 Mars 2016.

- **Trémon S**, **Orazio S, Le Guyader-Peyrou S**, Monnereau A. Gestion des Données Manquantes (DM) et modélisation de la survie relative des patients de l'étude ISOLYMPH. Cancérôpole GSO Bordeaux Mai 2015.

- **Le Guyader-Peyrou S,** Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, Bossard N, Monnereau A, the French network of cancer registries (Francim). Estimation nationale de l'incidence des hémopathies malignes en France entre 1980 et 2012.Cancéropole GSO Toulouse, 2014.

SOMMAIRE

FIGURES ET TABLEAUX
Tables des Figures
Liste des Tableaux

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

INTRODUCTION 23

1. ETAT DES CONNAISSANCES 27
1.1. LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS 27
1.1.1. Introduction 27
1.1.2. Evolution des classifications 28
1.1.2.1. Le lymphome diffus à grandes cellules B 31
1.1.2.2. Le lymphome folliculaire 31
1.1.3. Epidémiologie des lymphomes non-hodgkiniens 32
1.1.3.1. Incidence 32
1.1.3.2. Tendances de l'incidence selon la période de diagnostic 34
1.1.3.3. Mortalité et survie des lymphomes non hodgkiniens 35
1.1.4. Facteurs de risque des lymphomes diffus à grandes cellules B et folliculaire 38
1.1.5. Diagnostic et bilan d'extension 39
1.1.5.1. Diagnostic 39
1.1.5.2. Bilan initial pré-thérapeutique 40
1.1.6. Facteurs pronostiques des LDGCB et folliculaires 42
1.1.6.1. Facteurs pronostiques associés à la maladie 42
1.1.6.2. Facteurs pronostiques associés au patient où au retentissement de la maladie 42
1.1.6.3. Index IPI pour les lymphomes diffus à grandes cellules 43
1.1.6.4. Index pronostique international pour les lymphomes folliculaires (FLIPI) : 44
1.1.6.5. Autres scores pronostiques utilisés 44
1.1.6.6. Autres facteurs pronostiques peu ou pas étudiés à ce jour 45
1.1.7. Traitement initial des LNH 46
1.1.7.1. Traitement initial standard des lymphomes folliculaires 47
1.1.7.2. Traitement initial standard des lymphomes diffus à grandes cellules 47
1.1.7.3. Les anticorps monoclonaux : une révolution dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens 48
1.1.7.4. Les pistes sur les nouveaux traitements. 49
1.1.7.5. La prise en charge spécifique des personnes âgées >65 ans. 50
1.1.7.6. Place des recommandations pour la pratique clinique 51
1.2. NOTION D'INEGALITES SOCIALES, D'INEGALITES SOCIALES DE SANTE ET DETERMINANTS SOCIAUX DE LA SANTE 51
1.2.1. Un système d'inégalités 51
1.2.2. Transformation des inégalités sociales en inégalités de santé 52
1.2.3. Déterminants sociaux 54
1.2.4. Mesure des inégalités sociales de santé 54
1.2.4.1. Données individuelles 55
1.2.4.2. Indices composites agrégés de pauvreté 57
1.2.4.3. Quel indicateur choisir ? 61
1.3. LIEN ENTRE INEGALITES SOCIALES ET DES CANCERS 61
1.3.1. Inégalités sociales et lieu de prise en charge des cancers 61
1.3.2. Inégalités sociales et délais de prise en charge en France 62
1.3.3. Inégalités sociales de santé et survie des cancers 63
1.3.3.1. Rôle des caractéristiques sociodémographiques 63
1.3.3.2. Rôle des caractéristiques du lieu de prise en charge 65
1.3.3.3. Rôle des délais de prise en charge 65

1.3.4. Des disparités de santé liées à l'âge ... 66
1.3.5. Spécificités des cancers hématologiques ... 67

2. OBJECTIF(S) ... 71

3. MATERIEL ET METHODES ... 73
3.1. POPULATION ETUDIEE ... 73
3.1.1. Données issues des registres de cancers en France ... 73
3.1.1.1. Définition d'un registre ... 73
3.1.1.2. Organisation de la collecte des informations ... 74
3.1.1.3. Population Française couverte par le réseau pour la surveillance des hémopathies malignes ... 75
3.1.1.4. Apports des registres spécialisés en hématologie pour répondre aux objectifs de l'étude ... 76
3.1.1.5. Population d'étude ... 76
3.2. RECUEIL DES DONNEES ... 77
3.2.1. Variables dépendantes : ... 77
3.2.1.1. Le lieu de prise en charge : ... 77
3.2.1.2. Les données de survie : ... 78
3.2.2. Variables explicatives ... 78
3.2.2.1. Variables individuelles : ... 78
3.2.2.2. Données agrégées socio-économiques : ... 83
3.2.3. Approche qualitative de l'étude : ... 85
3.3. ANALYSES STATISTIQUES ... 85
3.3.1. Stratégie d'analyse ... 86
3.3.2. Gestion des données manquantes ... 87
3.3.2.1. Types d'analyses ... 87
3.3.2.2. Analyses préliminaires : mécanisme MCAR, MAR ou NMAR ? ... 88
3.3.2.3. Etapes nécessaires à la méthode d'imputation multiple ... 88
3.3.3. Analyses des données ... 90
3.3.3.1. Régression logistique ... 90
3.3.3.2. Estimation de la survie nette ... 92

4. RESULTATS ... 97
4.1. DESCRIPTIF GENERAL DE LA COHORTE ... 98
4.1.1. Description de la cohorte selon le sous-type histologique du lymphome ... 98
4.1.2. Description du siège des lymphomes au diagnostic ... 99
4.1.3. Description de la population d'étude selon le score de défavorisation ... 100
4.1.4. Distribution de la population selon la zone de résidence au diagnostic et les distances aux lieux de soins ... 101
4.1.4.1. Zonage urbain et rural ... 101
4.1.4.2. Description des distances/temps de déplacements aux lieux de soins ... 101
4.1.4.3. Accessibilité Potentielle Localisée (APL) ... 102
4.2. DETERMINANTS DU LIEU DE LA PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS DIFFUS A GRANDES CELLULES B ET FOLLICULAIRES ... 103
4.2.1. Descriptif de la population d'étude selon le lieu de prise en charge au diagnostic ... 103
4.2.1.1. Caractéristiques des patients selon lieu de leur prise en charge ... 103
4.2.1.2. Description de l'établissement de prise en charge selon la zone géographique au diagnostic ... 105
4.2.1.3. Descriptif des patients diagnostiqués en Gironde ... 105
4.2.2. Facteurs associés au lieu de Prise en Charge ... 106
4.2.2.1. Analyse principale ... 106
4.2.2.2. Analyses complémentaires ... 107
4.2.2.3. Analyses par département ... 108
4.2.3. Approche qualitative de l'orientation par le médecin généraliste des patients atteints de LNH vers un centre spécialisé dans un contexte de précarité en Gironde ... 108
4.2.4. Les facteurs associés au lieu de la prise en charge des patients âgés sont-ils spécifiques ? ... 109
4.3. PRISE EN CHARGE DES LNH DIFFUS A GRANDES CELLULES B SELON L'AGE ... 111
4.3.1. Caractéristiques des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B selon l'âge ... 111
4.3.2. Bilan d'extension initial des patients atteints de LDGCB ... 111
4.3.3. Passage des dossiers en RCP au diagnostic et inclusion dans les essais cliniques

des LDGCB 114
4.3.4. Traitements des LDGCB selon l'âge 115
4.4. FACTEURS ASSOCIES A LA SURVIE DES LNH DIFFUS A GRANDES CELLULES B 116
4.4.1. Description des principales caractéristiques des patients selon la période de diagnostic 116
4.4.2. Survie des patients atteints de LNH diffus à grandes cellules B 118
4.4.3. Facteurs associés au taux de mortalité en excès à 5 ans des LDGCB 119
4.4.4. Analyses complémentaires 121
4.4.4.1. Autres scores de défavorisation 121
4.4.4.2. Lieu de prise en charge et spécialité médicale 121
4.4.4.3. Notion de "seuil d'expertise" 122
4.4.5. Spécificités des patients âgés 122
4.4.5.1. Survie des patients âgés LNH diffus à grandes cellules B 122
4.4.5.2. Facteurs associés au taux de mortalité en excès des patients âgés LNH diffus à grandes cellules B 124
4.5. FACTEURS ASSOCIES AUX DELAIS LONGS DE PRISE EN CHARGE ET IMPACT DES DELAIS SUR LA SURVIE DES PATIENTS ATTEINTS DE LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B. 125
4.5.1. Description des délais de prise en Charge 125
4.5.1.1. Délais du parcours de soins des LNH diffus à grandes cellules 125
4.5.1.2. Analyses descriptives complémentaires 128
4.5.2. Facteurs associés aux délais longs de prise en Charge 129
4.5.2.1. Facteurs associés aux délais longs pour les patients LDGCB 129
4.5.2.2. Analyses complémentaires 130
4.5.3. Impact des délais longs sur la survie 130
4.5.4. Spécificité des délais chez les patients âgés 130
4.5.4.1. Descriptif des délais patients âgés LNH diffus 130
4.5.4.2. Facteurs associés aux délais longs chez les patients âgés LNH diffus 131
4.5.4.3. Impact des délais sur la survie des patients âgés LNH diffus 131

5. DISCUSSION 133
5.1. PRINCIPAUX RESULTATS 133
5.2. FORCES ET FAIBLESSES 135
5.3. VALIDITE EXTERNE 140
5.4. CONCLUSION 145

6. PERSPECTIVES 149
6.1. ETUDE ISOLYMPH : SURVIE DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES. 149
6.2. EVOLUTIONS RECENTES DE LA PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS DIFFUS A GRANDES CELLULES B ET FOLLICULAIRES EN FRANCE (ISOLYMPH-2) 150
6.3. ETUDE EUROPEENNE SUR LES PATIENTS AGES ATTEINTS DE LNH 150
6.4. PROJET REALYSA 151
6.5. LYMPHOPATH 151
6.6. PROJETS DANS LE CADRE DE L'EQUIPE EPICENE ET DU SIRIC BRIO 152

REFERENCES

ANNEXES

TABLEAUX ET FIGURES

Tables des Figures

Figure 1 : Représentation simplifiée de la différenciation des cellules B et des lymphomes 27
Figure 2 : Morphologie des lymphocytes : transformation normale des lymphocytes B après stimulation antigénique 28
Figure 3 : Proposition de hiérarchisation par le consortium InterLymph des hémopathies lymphoïdes basée sur la classification WHO 29
Figure 4: Répartition des différents sous-types histologiques des hémopathies lymphoïdes aux Etats Unis en 2016 30
Figure 5 : Incidence standardisée sur l'âge (monde) estimée des Lymphomes non-Hodgkinien dans les 2 sexes, 2012 32
Figure 6 : Incidence du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome folliculaire, par âge en 2012. Rapport INCa 2013. 34
Figure 7 : Tendance chronologique de l'incidence du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome folliculaire en France entre 1995 et 2012 34
Figure 8 : Parts attribuables expliquant l'augmentation de l'incidence des LNH folliculaires 35
Figure 9 : Survie nette selon l'âge en fonction du temps depuis le diagnostic du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome folliculaire 36
Figure 10 : Survie nette standardisée à 5 ans selon la période de diagnostic en France (%)..... 37
Figure 11 : Survie nette standardisée à 5 ans par classe d'âge et par période de diagnostic..... 37
Figure 12 : Différents types de facteurs pronostiques des LNH. 42
Figure 13 : Modèle de Dahlgren et Whitehead d'après Dahlgren G, Whitehead M. Policies and Strategies to Promote Social Equity in Health. Stockholm: Institute of Futures Studies, 1991. 53
Figure 14 : Représentation des 29 registres de cancer en France métropolitaine et Dom Tom .. 74
Figure 15 : Organisation de la collecte des informations par un registre de cancer au sein de FRANCIM. 75
Figure 16 : Evolution de la population couverte par le réseau Francim pour les hémopathies malignes 76
Figure 17 : Délais de prise en charge de l'étude ISOLYMPH 82
Figure 18 : Représentation graphique des étapes de l'imputation multiple. 89
Figure 19 : exemple d'un pont brownien de l'étude ISOLYMPH 95
Figure 20 : Diagramme de flux montrant la population d'étude du rôle des facteurs socio-économiques sur le lieu de prise en charge et la survie des patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B et folliculaires. Cohorte ISOLYMPH, 2002-2008. 97
Figure 21 : Cartographie des établissements habilités à pratiquer de la cancérologie selon la zone registre 102
Figure 22 : Bilan d'extension initial (scanner, PET scan and BOM), par groupe d'âge et période, LNH diffus à grandes cellules B (2002-2008). 113
Figure 23 : Evolution des stades, par groupe d'âge et période, LNH diffus à grandes cellules B (2002-2008). 114
Figure 24 : Courbes de survie par période de diagnostic (A), par zone registre (B), par spécialité médicale (C) et par situation maritale (D) 118
Figure 25 : Courbe de survie nette selon le groupe d'âge au diagnostic 123
Figure 26 : Survie nette des patients atteints de LDGCB selon la période et le groupe d'âge.... 123
Figure 27 : Délais de prise en charge dans le parcours de soins des patients atteints de LDGCB. 126

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Rapport de côtes des facteurs associés au risque de développer un LNH (traduit d'après l'article de Koff *et al.,* 2015)..... 38
Tableau 2 : Classification Ann Arbor 41
Tableau 3 : Cotation de l'état général du patient selon les différents scores. 43
Tableau 4 : Index pronostique international du lymphome diffus à grande cellule B..... 44
Tableau 5 : Facteurs de l'index FLIPI 44
Tableau 6 : Distribution des patients atteints de LNH inclus dans la cohorte ISOLYMPH selon leur sous-type histologique précis et la zone géographique où ils ont été diagnostiqués 99
Tableau 7 : Principales localisations extra-ganglionnaires atteintes au diagnostic parmi les 1977 patients atteints de LNH inclus dans la cohorte ISOLYMPH selon la zone géographique où ils ont été diagnostiqués. 100
Tableau 8 : Distribution de l'EDI en fonction des quintiles nationaux et de la zone registre..... 100
Tableau 9 : Temps de déplacement vers un centre de soins en fonction de la zone registre..... 101
Tableau 10 : Distribution de l'APL selon les quartiles nationaux et la zone registre 103
Tableau 11 : Caractéristiques des patients atteints de LNH selon le lieu de prise en charge cohorte ISOLYMPH 2002-2008. 104
Tableau 12 : Répartition des 1798 patients par lieu de prise en charge et par zone registre-cohorte ISOLYMPH 2002-2008. 105
Tableau 13 : Facteurs associés au lieu de prise en charge des lymphomes diffus et folliculaire, 1798 patients - cohorte ISOLYMPH 2002-2008. 107
Tableau 14 : Facteurs associés à la prise en charge en services hémato-oncologie chez les patients de 65 ans et plus atteints de LNH. Etude ISOLYMPH 2002-2008 110
Tableau 15 : Caractéristiques des patients atteints des LDGCB selon la classe d'âge. Étude ISOLYMPH cohorte 2002-2008. 112
Tableau 16 : Inclusion et passage en RCP par âge chez les patients atteints de LDGCB. Étude ISOLYMPH cohorte 2002-2008. 115
Tableau 17 : Traitement de première ligne selon le groupe d'âge des patients atteints d'un lymphome diffus à grande cellules B par période (2002-2005 *vs* 2006-2008) (n=1088*)..... 116
Tableau 18 : Description des 1165 patients LDGCB en fonction de la période de diagnostic. Étude ISOLYMPH cohorte 2002-2008. 117
Tableau 19ab : Facteurs associés au taux de mortalité en excès à 5 ans des LDGCB, modèle d'Estève avec méthode MICE; Modèle A (SANS information sur la prise en charge n=1165) ; Modèle B..... 119-119
Tableau 20 : Facteurs associés au taux de mortalité en excès à 5 ans des LDGCB, modèle d'Estève avec méthode MICE. Etude ISOLYMPH. 121
Tableau 21 : Facteurs associés au taux de mortalité en excès à 5 ans des LDGCB, modèle d'Estève avec méthode MICE. Etude ISOLYMPH. 122
Tableau 22 : Facteurs associés au taux de mortalité en excès à 5 ans des patients LDGCB de 65 ans et plus- étude. ISOLYMPH cohorte 2002-2008. 124
Tableau 23 : Descriptif des caractéristiques des 1085 patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en fonction du délai d'initiation au traitement à 42 jours (75ème percentile). Cohorte 2002-2008..... 127
Tableau 24 : Temps d'initiation au traitement selon la zone registre. Etude ISOLYMPH. 128
Tableau 25 : Facteurs associés à un délai de traitement de plus de 42 jours (75ème percentile)... 129
Tableau 26 : Facteurs associés aux délais longs chez les patients âgés atteints de LDGCB..... 131

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ACE 27	Echelle d'évaluation de Comorbidité pour Adulte - 27
ACP	Accessibilité Potentielle Localisée / Analyse par Composante Principale
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APL	Accessibilité Potentielle Localisée
ARS	Agence Régionale de Santé
ß2	Bêta2-microglobuline
CCTIRS	Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CD	Cluster de différenciation
CDSS	Commission des déterminants sociaux de la santé
CHG	Centre Hospitalier Général
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHOP	Cyclophosphamide-Hydroxydaunorubicine-Oncovin-Prednisone
CIMO 3	Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie, 3ème édition
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CMU	Couverture maladie universelle
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNR	Comité national des registres
CSP	Catégorie Socio-Professionnelle
CVP	Endoxan, Vincristine, Prednisone
DOM	Département d'Outre-Mer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDI	European deprivation index
EHR	Excess Hazard Ratio
EPOCH-R	Etoposide-Prednisolone-Oncovin-Cyclophophamide-Hydroxydaunorubicine + Rituximab
ETP	Equivalent temps plein
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index Index Pronostique International des Lymphomes Folliculaires
FDG	Fluorodésoxyglucose
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FOG	Filtre onco-gériatrique
FRANCIM	FRANce Cancer Incidence Mortalité
G-CSF	Granulocytes colony stimulating factor
GELA	Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
HCL	Hospices Civils de Lyon
HCSP	Haut Comité de Santé Publique
IC95%	Intervalle de confiance à 95 %
IgH/BCL2	Immunoglobulin Heavy chain / B-cell Lymphoma 2
IGN	Institut Géographique National
INCa	Institut National du Cancer
Insee	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
InVS	Institut national de Veille Sanitaire (maintenant Sante Publique France)
IPI	International Prognosis Index. Index Pronostique International

IPIaa	International Prognosis Index age adjusted. Index Pronostique International ajusté à l'âge.
IRDES	Institut de Recherche et documentation en économie de la Santé
IRIS	Ilôts Regroupés pour l'Information Statistique
j	Jours
LDH	Lactate Déshydrogénase
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL en anglais)
LF	Lymphome folliculaire (FL en anglais)
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
MAR	Missing at random
MCAR	Missing completely at random
MICE	Multiple imputation by chained equations
MNAR	Missing not at random
NS	Non Significatif
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio (rapport de cotes)
ORL	Oto-Rhino-laryngologie
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PR	Privé
R	Rituximab
R-CHOP	Rituximab-Cyclophosphamide-Hydroxydaunorubicine-Oncovin-Prednisone
RC	Rapport de Cotes
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
REAL	Revised European American Lymphoma Classification
RNIPP	Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques
RR	Risque relatif
Rx	Radiothérapie
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SES	Statut socio-économique / Socio Economic Status
SNC	Système nerveux central
TEP	Tomographie à émission de positrons
UCOG	Unités de coordination onco-gériatrique
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WF	Working formulation
WHO	Word Health Organisation

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les lymphomes non hodgkiniens sont les cancers hématologiques les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde. Au cours des dix dernières années, leur survie a significativement augmenté en partie grâce à l'introduction de molécules innovantes, les anticorps monoclonaux associés ou non aux chimiothérapies conventionnelles. Bien que ces résultats soient encourageants, de nombreuses disparités persistent entre les USA et l'Europe et au sein même de chaque pays suggérant des inégalités dans l'accès et/ou la qualité des soins ainsi que la diffusion de ces nouvelles thérapies.

C'est depuis les années 1980, après la sortie du fameux « rapport Black » en Grande-Bretagne, que la notion d'inégalités sociales a vraiment émergé dans quelques pays européens [Black *et al.,* 1982]. En 1997, les inégalités sociales ont donc fait l'objet d'une synthèse du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Ce rapport a mis en évidence qu'en France comme à l'étranger, le statut socio-économique d'un individu détermine fortement à la fois le risque et le pronostic de cancer [Kogevinas *et al*., 1997]. Parallèlement, l'OMS avait inscrit un objectif de réduction des inégalités de 25% dans son programme « la santé pour tous en l'an 2000 », et a encouragé la création de groupe de scientifiques travaillant sur ce thème [Aiach *et al.,* 1988].
Ainsi, depuis une quinzaine d'années, la question des inégalités en matière de santé, en général, et de prise en charge des cancers, en particulier, tend à devenir une priorité des politiques publiques.

Récemment, de nombreux travaux ont montré une variabilité dans la prise en charge de plusieurs localisations cancéreuses (sein, côlon, poumon, voies aérodigestives). Ces travaux ont montré de manière convergente que la disparité des pratiques de soins en cancérologie n'était pas l'exception mais la règle. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par deux types de facteurs, une part majeure peut incomber à l'organisation même du système de soins et l'autre part à son utilisation, elle-même fonction de l'environnement socio-économique du patient. En hématologie, peu d'études existaient au moment où ce travail de thèse a débuté.

Cette thèse fait suite à une étude pilote réalisée par la doctorante sur la même thématique au registre des hémopathies malignes de la Gironde et qui portait sur une période de 3 ans (master2 d'épidémiologie en 2007). A partir d'une cohorte de 357 patients, celle-ci visait à déterminer les caractéristiques influençant le choix du lieu de prise en charge de ces maladies et les facteurs associés à la survie.
Les résultats montraient d'une part une prise en charge relativement décentralisée des deux sous-types de LNH considérés : plus de 10 centres différents prenaient en charge ces maladies dans notre département (la moitié dans un établissement du pôle de référence régional (CHU ou CLCC) et l'autre moitié par des cliniques ou des CHG). D'autre part les

facteurs associés à une prise en charge en centre régional de référence étaient l'état général du patient au diagnostic et la distance entre le lieu de résidence et le centre de référence le plus proche. L'index de précarité utilisé dans cette étude (Townsend) était associé au lieu de prise en charge et à la survie en analyse univariée mais ces associations n'étaient pas retrouvées en ajustant sur les principaux facteurs pronostiques. L'analyse multivariée des déterminants de la survie a montré qu'ajustée sur le sous-type histologique, l'âge et le score pronostique, une prise en charge initiale dans un centre de référence était associée à une meilleure survie. A l'ère de l'organisation des soins, des réseaux de cancérologie et des seuils d'activité, on pouvait se demander si une organisation décentralisée de la prise en charge était la plus optimale pour les LNH.

A l'issu de ce travail exploratoire, nous avons souhaité poser la question suivante à plus large échelle : y a-t-il des arguments pour centraliser la prise en charge de ces maladies relativement rares dont le traitement est plutôt standardisé ?
Nous avons donc répondu à l'appel d'offre INCa 2011 « Sciences humaines et sociales, épidémiologie et Santé ». Le projet intitulé « Rôle des Inégalités SOciales dans la prise en charge et la survie des LYMPHomes en population générale » (ISOLYMPH) a obtenu un financement de l'INCa pour une durée de 3 ans. Ce projet associe un volet épidémiologique et un volet sociologique.

La thèse s'appuie donc sur les données de cette étude pour en analyser une partie en se focalisant sur 4 axes de recherche principaux (lieu de prise en charge, survie, délais de prise en charge et patients âgés).

La première partie de cette thèse sera d'abord consacrée à mieux comprendre la maladie étudiée, les lymphomes non hodgkiniens et la notion d'inégalités sociales et de déterminants sociaux en faisant un état des connaissances actualisé.

Après avoir exposé les objectifs de la thèse et décrit la méthode, la partie 4 « RESULTATS » de cette thèse sera constituée de 5 chapitres et montrera les résultats successifs des analyses de l'étude ISOLYMPH :

Après avoir décrit la cohorte de l'étude dans un 1er chapitre, nous nous consacrerons ensuite dans le 2ème à la recherche des déterminants du lieu de prise en charge. Nous aborderons à la fin de ce chapitre les spécificités pour les patients âgées.

Le 3ème chapitre s'axera sur la prise en charge d'une population très spécifique et vulnérable, les personnes âgées (65 ans et plus) comparé aux jeunes patients (<65 ans). Le bilan d'extension initial et le traitement de 1ère ligne par catégorie d'âge y seront abordés.

Le 4ème chapitre sera consacré aux facteurs associés à la survie à 5 ans des patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules et nous terminerons ce chapitre par les spécificités liées à la survie des patients âgés.

Puis, le dernier chapitre décrira les délais de prise en charge des patients atteints de LNH et essaiera de mieux comprendre quels sont les facteurs associés à des délais très longs d'une part et d'autre part dans quelles mesures un délai considéré comme trop long peut avoir un impact sur la survie. Nous clôturerons ce chapitre par les spécificités liées à la problématique des délais au sein de la population des patients de plus de 65 ans.

Enfin, nous terminons par une discussion-synthèse de ce travail et nous présenterons nos perspectives de travaux de recherche.

ETAT DES CONNAISSANCES

1. ETAT DES CONNAISSANCES

1.1. Les Lymphomes Non Hodgkiniens

1.1.1. Introduction

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des hémopathies malignes atteignant le tissu lymphoïde, notamment des ganglions lymphatiques. En raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes B et T et de leur distribution anatomique, ces affections peuvent se développer au sein de la plupart des organes.

Ces maladies constituent un groupe nosologique hétérogène dans leur présentation clinique, leur prise en charge et leur pronostic.

Sur la figure 1 est représentée de façon simplifiée la différenciation des cellules B. Les cellules immatures de la lignée lymphoïde B sortent de la moelle pour aller dans les tissus lymphoïdes périphériques où elles vont subir des transformations à la suite d'une stimulation antigénique par des micro-organismes. Ces transformations aboutissent à la différenciation des cellules effectrices du système immunitaire comme les plasmocytes sécrétant les anticorps ou les lymphocytes B mémoires.

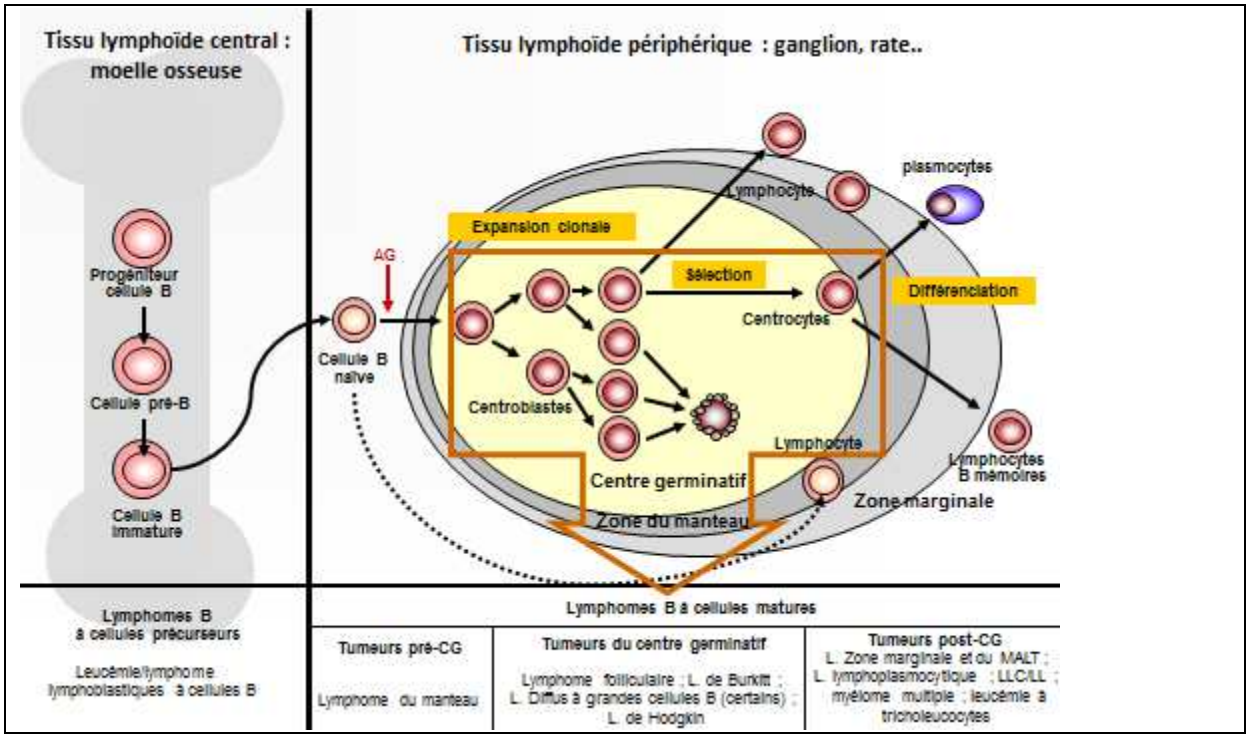


Figure 1 : Représentation simplifiée de la différenciation des cellules B et des lymphomes

Aujourd'hui la plupart des hémopathies lymphoïdes sont classées en référence à la cellule normale au stade de différenciation à partir duquel elles ont proliféré et à la morphologie des lymphocytes (figure 1 et 2).
Si 85-90% des LNH sont issus des cellules B, on note que 40% des lymphomes B à cellules matures sont des tumeurs du centre germinatif (ex : LNH folliculaire et diffus à grandes cellules B).

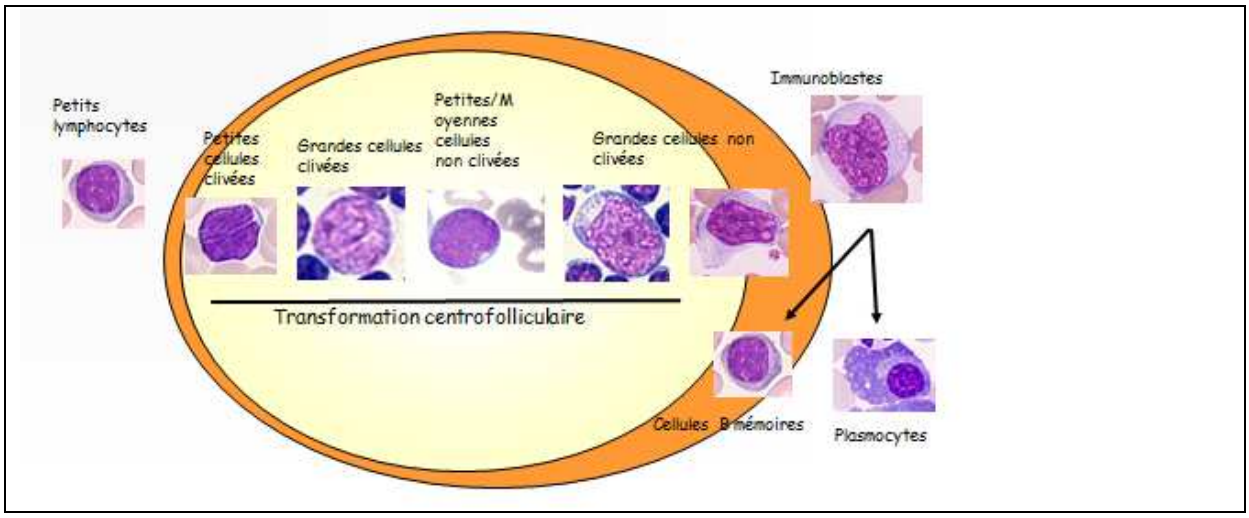


Figure 2 : Morphologie des lymphocytes : transformation normale des lymphocytes B après stimulation antigénique

1.1.2. Evolution des classifications

Le classement des lymphomes non hodgkiniens est complexe et a fait l'objet de nombreuses classifications anatomopathologiques différentes. Les classifications anciennes qui distinguaient les lymphosarcomes, les lympho-réticulosarcomes, les sarcomes lymphoblastiques n'ont pas résisté aux progrès dans la physiopathogénie du système lymphoïde. La formulation internationale à usage clinique ou Working formulation (WF) [The non-Hodgkin's lymphoma classification project, 1982], créée en 1982 d'un compromis entre plusieurs classifications (Rappaport, Dorfman, Lukes et Collins, Kiel, et le British Lymphoma system), reposait uniquement sur des critères morphologiques. Si elle s'est avérée relativement pratique en reconnaissant certaines catégories fréquentes de lymphomes (lymphomes diffus à petits lymphocytes type LLC, lymphomes folliculaires (LF), lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB), lymphomes de Burkitt), elle est désormais dépassée, méconnaissant de nombreuses entités décrites plus récemment.

La classification de Kiel, plus ancienne que la WF, mais réactualisée en 1988 [Sansfeld *et al.,* 1988], est la première à avoir intégré les données de l'immunologie, en séparant les lymphomes B et T, et les données de la physiologie du tissu lymphoïde normal. De nombreuses entités de la classification de Kiel se retrouvent dans la classification

récemment publiée, mieux connue sous le terme de REAL classification (Revised European American Lymphoma Classification) [Harris *et al.,* 1994] et dans la classification OMS 2001 actuellement le « gold standard » [Harris *et al.,* 1999]. En intégrant l'ensemble des données morphologiques, phénotypiques, génétiques et cliniques acquises ces dernières décennies, elles ont l'avantage de fournir la liste actualisée des entités anatomocliniques de lymphomes, fréquentes ou rares, actuellement reconnues. L'absence de regroupement en grade histologique de malignité peut surprendre, mais peut s'expliquer par la nécessité de prendre aussi en compte les facteurs pronostiques cliniques, et les progrès thérapeutiques qui effacent en partie l'évolution tumorale spontanée.

Schématiquement, les critères sur lesquels reposent ces classifications sont :
- l'architecture (folliculaire ou diffuse) et la cytologie (cellules de taille petite ou grande, contours nucléaires ; cytoplasme) ;
- le phénotype B ou T, et souvent une analyse phénotypique plus précise ;
- les données de la cytogénétique et de la biologie moléculaire, parfois nécessaires au diagnostic.

En 2008, la classification OMS 2001 a été reprise dans la dernière version de la CIM-O 3 et actualisée [Campo *et al.,* 2011]. Le groupe InterLymph (International Lymphoma Epidemiology Consortium) a proposé une hiérarchisation des hémopathies lymphoïdes selon le schéma suivant (figure 3) [Morton *et al.,* 2007 ; Turner *et al.,* 2010] :

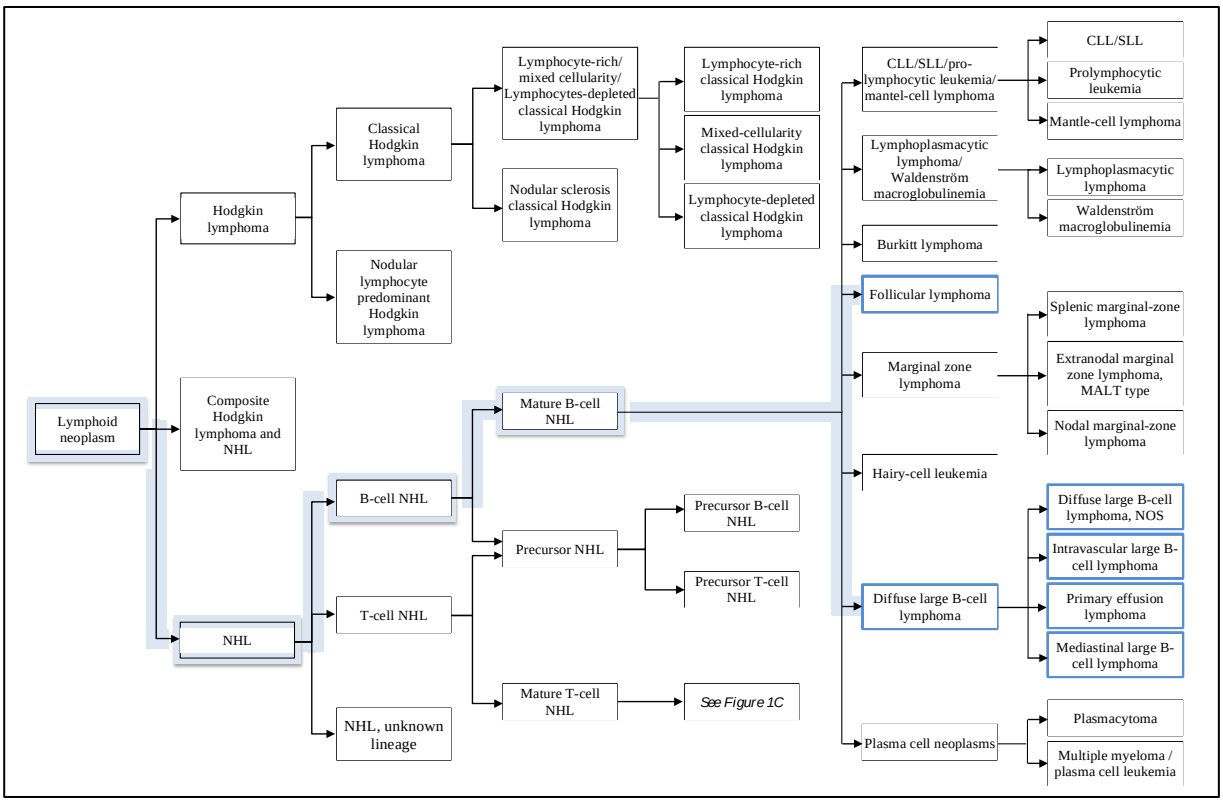


Figure 3 : Proposition de hiérarchisation par le consortium InterLymph des hémopathies lymphoïdes basée sur la classification WHO. Adapté de Morton *et al.,* 2007. *NB : en bleu hiérarchisation des deux hémopathies lymphoïdes B étudiées dans la thèse : LNH folliculaire et diffus à grandes cellules B.*

La révision 2016 de la classification OMS des tumeurs du tissu lymphoïde (comme celles publiées en 2001 et 2008) traduit un consensus entre hématopathologistes, généticiens et cliniciens concernant les entités actuelles et l'ajout d'un nombre limité de nouvelles entités provisoires. La classification et la monographie associée ont pour objectifs d'apporter une mise à jour des catégories et critères pour le diagnostic des différentes entités, avec les corrélations biologiques et cliniques. Elle permet aussi d'apporter des clarifications sur des lésions « bordelines » déjà décrites dans la classification de 2008 comme par exemple le lymphome de type "grey-zone", forme frontière entre le lymphome de Hodgkin classique et le lymphome B primitif du médiastin [Swerdlow *et al.,* 2016].

La figure 4 ci-après représente l'estimation du nombre de cas et la répartition des différents sous-types histologiques des hémopathies lymphoïdes aux Etats Unis en 2016 : la classification WHO 2008 a été utilisée et on remarque que le lymphome diffus à grandes cellules (DLBCL dans cette figure) est le plus représenté (25%) et que le lymphome folliculaire constitue 12% des hémopathies lymphoïdes. Les LNH sont représentés par une très grande diversité et hétérogénéité de tumeurs allant d'une maladie indolente à très agressive [Armitage *et al.,* 2017].

Cette thèse porte sur les deux principaux sous-types histologiques.

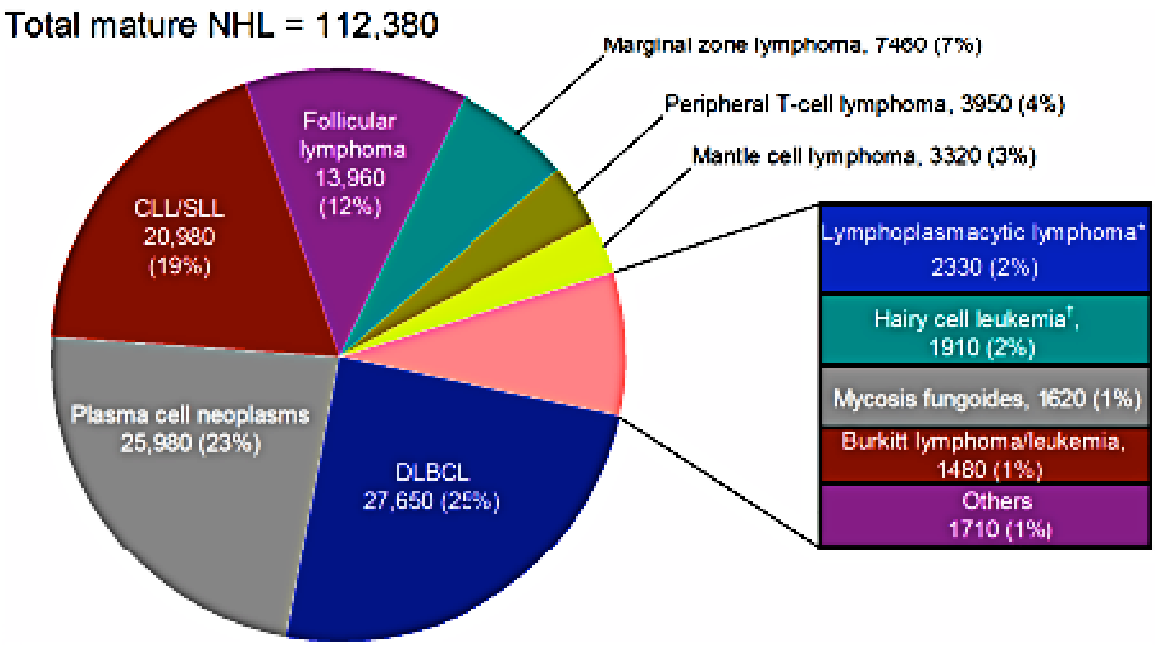


Figure 4: Répartition des différents sous-types histologiques des hémopathies lymphoïdes aux Etats Unis en 2016 Selon Teras *et al.* 2016. CLL/SLL indique chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; NHL, non-Hodgkin lymphoma.*Inclus les macroglobulinémies de Waldenstrom.†Inclus les variantes de Hairy cell leukemia variant.

1.1.2.1. Le lymphome diffus à grandes cellules B

Le lymphome diffus à grandes cellules B est une entité très hétérogène. La classification de 2001 reconnaissait plusieurs variantes et sous-types :

- Variantes :
  - Centroblastique
  - Immunoblastique
  - Riche en cellules T
  - Type granulomatose lymphomatoïde
  - Anaplasique
  - Plasmoblastique

- Sous-types :
  - Du médiastin
  - Primitif des séreuses
  - Intravasculaire

Du point de vue clinique c'est un lymphome agressif. La maladie peut atteindre les ganglions, un organe ou les deux à la fois. L'atteinte d'un organe extra-ganglionnaire est en effet très fréquente, isolée dans 40 % des cas, et peut concerner beaucoup de localisations extra-ganglionnaires : tube digestif, peau, système nerveux central (SNC), os, organes génitaux...

1.1.2.2. Le lymphome folliculaire

Le lymphome folliculaire est classé selon son grade en fonction du nombre de cellules transformées dans la tumeur (de 1 à 3). Les cellules sont caractérisées par la présence (dans 80% des cas) d'une anomalie chromosomique : la translocation 14 ; 18 qui témoigne d'une anomalie d'un gène, BCL2, qui conduit à l'apparition de la maladie.

C'est une des formes les plus fréquentes, entre 20 et 35 % des lymphomes. Cliniquement, il s'agit d'une forme indolente atteignant surtout les ganglions mais aussi la moelle osseuse, la rate, le sang et plus rarement les autres organes. La maladie est souvent disséminée dès le diagnostic, avec des ganglions au niveau du ventre et du thorax et souvent des cellules anormales dans la moelle osseuse, mais le patient se plaint rarement de symptômes importants.

C'est un des lymphomes où le choix de l'attitude thérapeutique est le plus complexe allant de la simple surveillance sans traitement pour les formes asymptomatiques à des traitements intensifs avec greffe de cellules souches pour les formes plus symptomatiques. Les anticorps monoclonaux ont amélioré l'évolution de ces lymphomes. L'évolution se

caractérise habituellement par une bonne réponse aux traitements mais aussi par des rechutes fréquentes. La transformation en lymphome diffus à grandes cellules est assez fréquente après quelques années.

1.1.3. Epidémiologie des lymphomes non-hodgkiniens

1.1.3.1. Incidence

- **Dans le monde :**

Chaque année, les lymphomes non hodgkiniens affectent plus de 350 000 nouveaux patients dans le monde. En 2012 le LNH était le 10ème cancer au monde avec près de 386 000 nouveaux cas (3% du total des cancers). Les taux d'incidence les plus élevés étaient observés en Amérique du Nord et les plus bas en Asie, mais cela reflète aussi la qualité variable des données mondiales (figure 5) [Ferlay *et al.,* 2013].

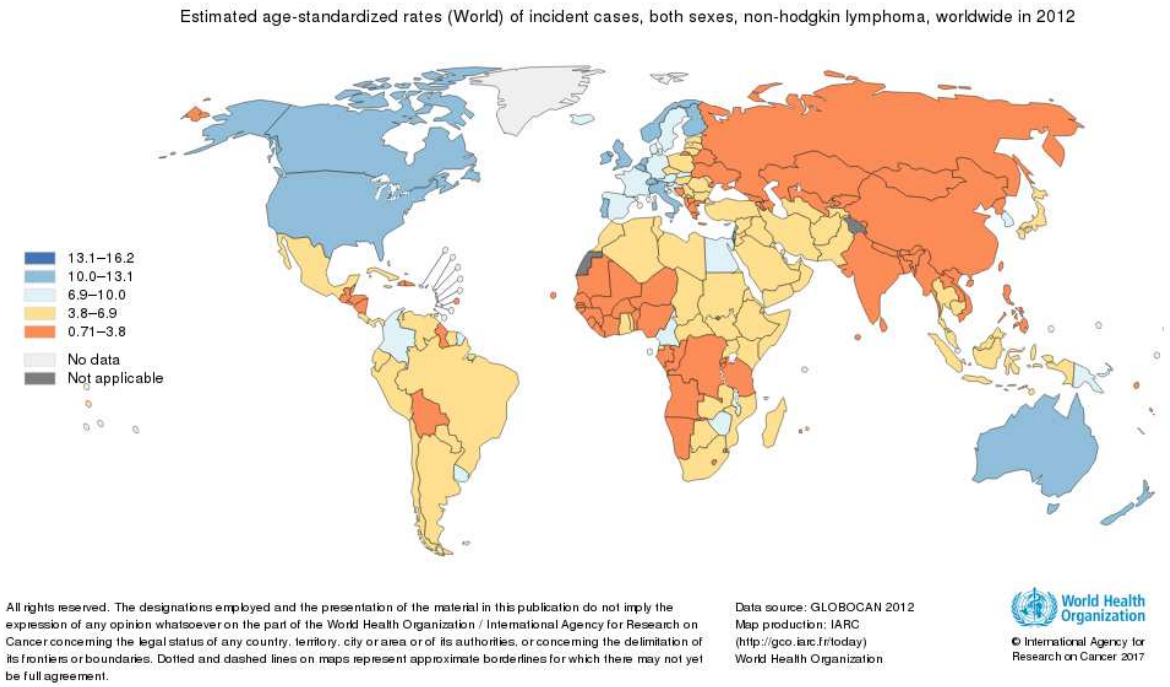


Figure 5 : Incidence standardisée sur l'âge (monde) estimée des Lymphomes non-hodgkinien dans les 2 sexes, 2012. (Accessible sur http://gco.iarc.fr/today).

- **En Europe :**

En 2012, les LNH correspondaient à la 11ème localisation de cancer en Europe la plus fréquente, avec 93 500 nouveaux cas (3% du total des cancers). En Europe (2012), les taux

d'incidence standardisés sur l'âge les plus élevés étaient observés en Italie pour les hommes et aux Pays-Bas pour les femmes ; les taux d'incidence les plus faibles étaient observés en Albanie pour les hommes et les femmes.

- **En France :**

Avec 22 796 nouveaux cas estimés en 2012 en France dont 56% survenant chez l'homme, les LNH représentent 6,4% de l'ensemble des cancers incidents et se situent, par leur fréquence, au 5ème rang des cancers. L'incidence des LNH augmente avec l'âge (Figure 6). La médiane d'âge au diagnostic est de 67 ans. Les lymphomes de l'enfant représentent seulement 5% des lymphomes non hodgkiniens [Monnereau *et al.,* 2013].

Parmi les différents sous-types histologiques de LNH, les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et folliculaire (LF) représentent environ 25 à 30 % des LNH.

Avec 4096 nouveaux cas estimés en France en 2012 dont 60 % survenant chez l'homme, le LDGCB représente 16 % des hémopathies lymphoïdes. Les taux d'incidence standardisés sur l'âge (population mondiale) sont respectivement de 4,5 chez l'homme et de 2,2 chez la femme pour 100 000 personnes-années, soit une incidence plus élevée chez les hommes (*sex ratio* homme/femme de 2). La médiane d'âge de survenue des LDGCB est de 74 ans chez l'homme et 69 ans chez la femme. Les taux d'incidence dépassent 5 pour 100 000 personnes-années dès l'âge de 50 ans chez les hommes et plus tardivement autour de 60 ans chez les femmes, pour atteindre au maximum respectivement 45 et 25 pour 100 000 personnes-années chez les hommes et les femmes entre 85 et 89 ans. Ainsi, deux tiers des LDGCB ont 65 ans ou plus, au moment de leur diagnostic. Les patients âgés de 80 à 84 ans ont un taux d'incidence environ 40 fois plus élevée comparé aux patients âgés de 20 à 24 ans.

Avec 2530 nouveaux cas estimés en 2012 dont 52% survenant chez l'homme, le LF représente 9% des hémopathies lymphoïdes. Les taux d'incidence standardisés sur l'âge (population mondiale) sont de 2,5 chez l'homme et de 2,1 chez la femme pour 100 000 personnes-années, soit une incidence plus élevée chez les hommes (sex-ratio homme/femme de 1,2). La médiane d'âge de survenue du LF est de 64 ans chez l'homme et 66 ans chez la femme. Très peu de cas sont diagnostiqués avant 35 ans, puis l'incidence augmente rapidement avec l'âge pour atteindre un maximum autour de 14,0 pour 100 000 personnes-années dans les deux sexes entre 70 et 80 ans (Figure 6), [Le Guyader-Peyrou *et al.,* 2016].

Ces deux sous-types histologiques constituent deux entités relativement précises et homogènes quant à leur traitement et leur évolutivité (le premier relativement agressif et l'autre plutôt indolent). D'autre part il est intéressant d'étudier ces deux sous-types

ensembles car les LNH folliculaires ont la caractéristique de se transformer histologiquement en LNH diffus à grandes cellules B, plus agressif.

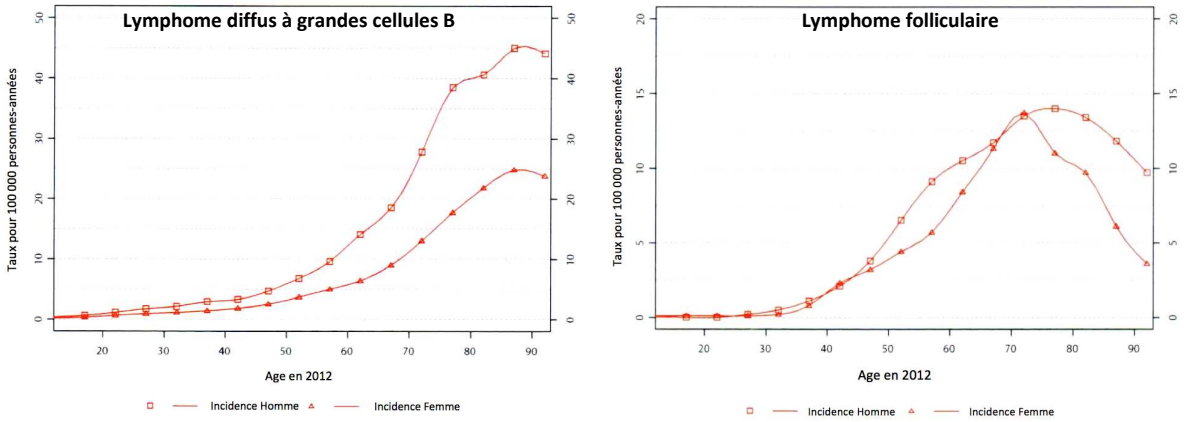


Figure 6 : Incidence du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome folliculaire, par âge en 2012. D'après Monnereau *et al.,* rapport INCa 2013.

1.1.3.2. Tendances de l'incidence selon la période de diagnostic

Pour le LDGCB, on note une tendance à l'augmentation chez l'homme alors qu'on observe une légère diminution de l'incidence chez la femme après 2005.
A l'inverse, on observe un phénomène d'augmentation du taux d'incidence chez l'homme et la femme sur la période d'observation 1995-2012 (respectivement +126% et +82 %) pour le LF (Figure 7).

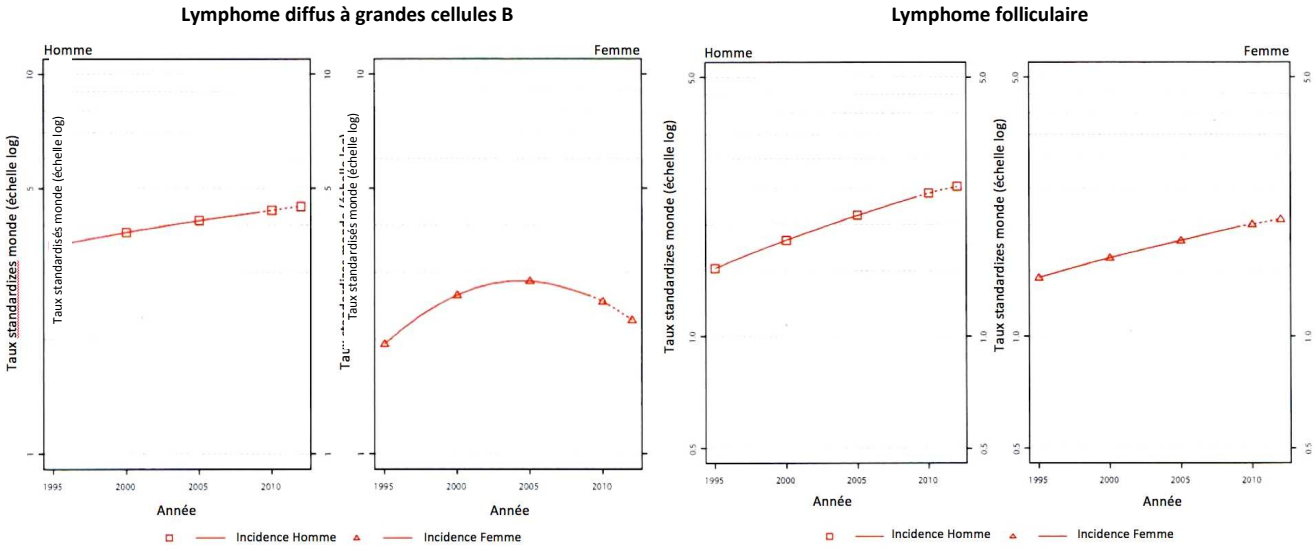


Figure 7 : Tendance chronologique de l'incidence du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome folliculaire en France entre 1995 et 2012. D'après Monnereau *et al.,* 2013.

Prenons l'exemple de l'augmentation de +126% du nombre de cas de lymphome folliculaire chez l'homme entre 1995 et 2012 en France : celle-ci peut être expliquée par les données démographiques (l'augmentation de la population et/ou le vieillissement de la population) dont la part attribuable correspond à plus d'un tiers de l'augmentation des cas de LF dans les deux sexes sur la période étudiée. Cette tendance est également expliquée par une augmentation du risque dont l'origine est double : 1) les progrès du diagnostic (amélioration du diagnostic chez les patients âgés notamment) ou utilisation d'outils diagnostiques plus précis (amélioration du typage anatomopathologique) 2) augmentation de la prévalence de facteurs de risque associés à la survenue de la maladie ayant pour conséquence une « vraie augmentation du risque » (Figure 8, ci-après) :

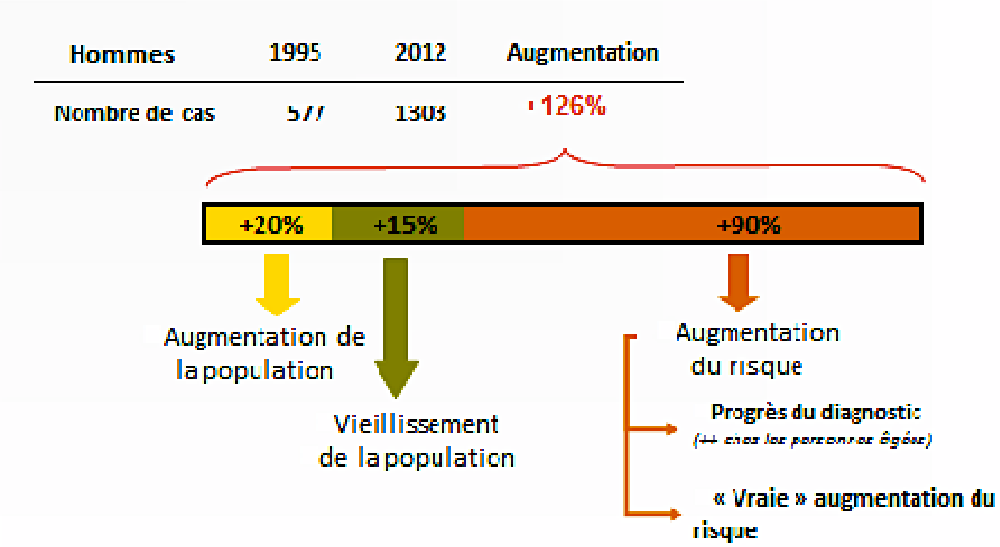


Figure 8 : Parts attribuables expliquant l'augmentation de l'incidence des LNH folliculaires, d'après Monnereau *et al*, 2013.

1.1.3.3. Mortalité et survie des lymphomes non hodgkiniens

- **Mortalité et survie dans le monde**

Les LNH représentent la 11ème cause de décès par cancer au monde avec plus de 199 000 décès en 2012 (2% du total). Le taux de mortalité des LNH est le plus élevé en Malaisie et le plus faible en Asie du Sud, mais cela reflète aussi la qualité variables des données mondiales, [Ferlay *et al.,* 2013].

Concernant la survie, il y a peu de données fiables sur les LNH au niveau Monde mais le projet CONCORD 3 a décidé d'intégrer les LNH pour sa prochaine parution (accessible sur http://csg.lshtm.ac.uk/research/themes/concord-programme/; vérifié le 12/05/2017).

- **Mortalité et survie en Europe**

Les LNH représentent la 14ème cause décès par cancer en Europe, avec environ 37 900 décès en 2012 (2% du total). En Europe (2012), le taux de mortalité standardisé sur l'âge le plus élevé était à Malte pour les hommes et en Croatie pour les femmes ; les plus faibles taux de mortalité par LNH sont en Albanie pour les hommes et les femmes [Ferlay globocan 2012 ; Ferlay *et al.,* 2013].
En Europe, d'après l'étude EUROCARE 5, sur la période 2006-2008, concernant le lymphome diffus à grandes cellules B, la survie nette à 5 ans est de 55,4%. Pour le lymphome folliculaire, elle est de 74,3% [Sant *et al.,* 2014]. Des disparités de survie persistent cependant entre les zones de l'Europe et les pays européens quelle que soit la période d'étude. La survie des LNH en France figure parmi les meilleures d'Europe [De Angelis *et al.,* 2015].

- **Mortalité et survie des LNH en France**

Les LNH sont la 9ème cause décès par cancer en France, avec environ 3 670 décès de LNH en 2011 (2,5 % du total), [INCa, 2011].
Sur la période 1995-2010, la survie des LNH augmente en France. Cette amélioration récente est variable selon le sous-type et les catégories d'âge comme décrits dans les figures suivantes [Monnereau *et al*., 2016].

Sur la période 2005-2010, pour le lymphome diffus à grandes cellules B, la survie nette à 1, 3 et 5 ans est respectivement de 72%, 61% et 57%. Pour le lymphome folliculaire, la survie nette à 1, 3 et 5 ans est respectivement de 95%, 90% et 87%.
De façon générale et comme observé pour les autres cancers, la survie diminue avec l'âge pour les deux sous-types étudiés (figure 9).

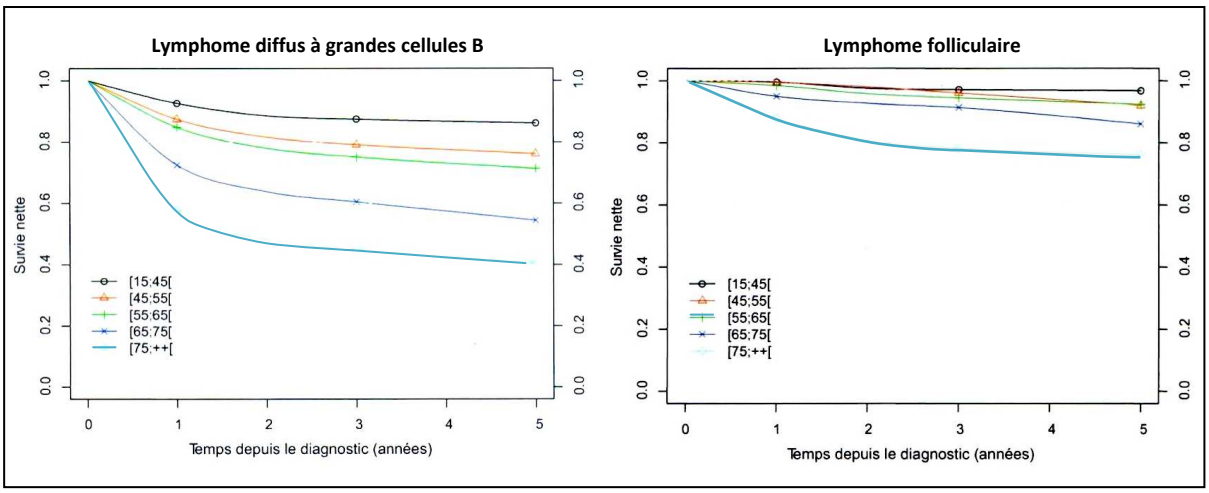


Figure 9 : Survie nette selon l'âge en fonction du temps depuis le diagnostic du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome folliculaire. D'après Monnereau *et al*., 2016.

Une amélioration significative de la survie nette standardisée à 5 ans est observée pour l'ensemble des LNH et des LNH folliculaires et diffus à grandes cellules (+18 points entre 1995-1998 et 2005-2010 pour les deux sous types) comme observé dans la figure 10.

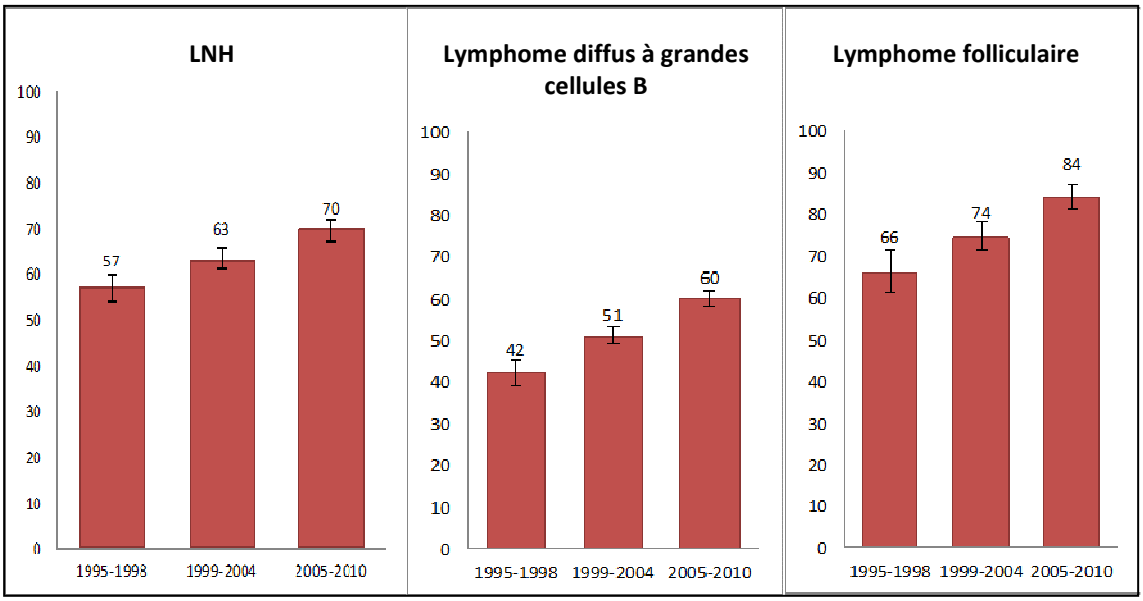


Figure 10 : Survie nette standardisée à 5 ans selon la période de diagnostic en France (%).

Ces améliorations de survie au cours du temps sont observables dans les deux sous types et pour chaque catégorie d'âge (à partir de 55 ans seulement pour le LNH folliculaire), figure 11 :

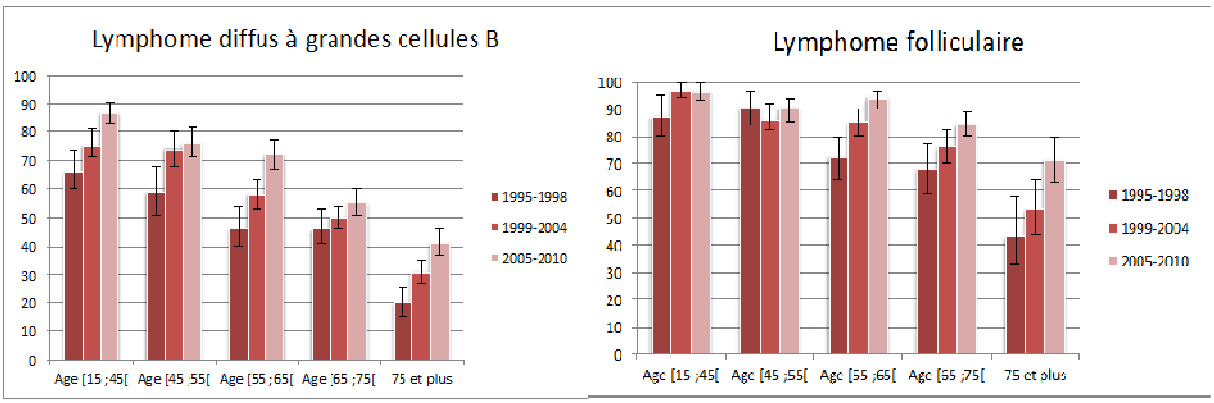


Figure 11 : Survie nette standardisée à 5 ans par classe d'âge et par période de diagnostic.

1.1.4. Facteurs de risque des lymphomes diffus à grandes cellules B et folliculaire

Bien qu'une grande part d'ombre repose encore à ce jour sur les facteurs étiologiques des LNH, la recherche progresse grâce à des collaborations internationales, en particulier celle coordonnée par le consortium InterLymph qui a réalisé un projet ambitieux en rassemblant les données de 20 études cas-témoins poolées (environ 17 000 cas pour 20 000 témoins) [Morton *et al.,* 2014]. Ce projet a permis de mettre en évidence des profils de facteurs de risques par sous-type de LNH montrant une hétérogénéité des facteurs de risque par sous-type.

On peut ainsi décrire les principaux facteurs de risque mis en évidence pour les deux sous-types de lymphomes étudiés dans cette étude. Ils sont résumés dans le tableau 1 suivant [Koff *et al.,* 2015] :

Tableau 1 : Rapport de côtes des facteurs associés au risque de développer un LNH (traduit d'après l'article de Koff *et al.,* 2015).

Catégories d'exposition	Tous LNH RC (IC 95%)	LNH DGCB RC (IC 95%)	LNH folliculaire RC (IC 95%)
Maladie auto-immune			
Toute maladie à cellule B activée	1,96 (1,60–2,40)	2,45 (1,91–3,16)	1,27 (0,90–1,79)
Syndrôme de Sjögren	7,52 (3,68–15,4)	8,77 (3,94–19,5)	3,32 (1,19–8,80)
Lupus Erythémateux Disséminé	2,83 (1,82–4,41)	2,49 (1,42–4,37)	1,81 (0,91–3,59)
Toute maladie à cellule T activée	1,07 (0,95–1,21)	1,08 (1,09–1,28)	0,90 (0,72–1,11)
Maladie cœliaque	1,77 (1,05–2,99)	2,09 (1,04–4,18)	1,27 (0,53–3,01)
Sclérodermie	1,03 (0,41–2,58)	0,71 (0,16–3,24)	1,08 (0,23–5,00)
HCV positif	1,81 (1,37–2,37)	2,33 (1,71–3,19)	0,57 (0,30–1,10)
Tabagisme			
Durée≥20 ans	1,06 (0,99–1,14)	1,02 (0,92–1,12)	1,19 (1,06–1,33)
Antécédent familial d'hémopathie maligne			
Toute hémopathie	1,72 (1,54–1,93)	1,57 (1,34–1,83)	1,48 (1,25–1,75)
Lymphome de Hodgkin	1,65 (1,18–2,29)	2,08 (1,38–3,15)	1,48 (0,90–2,40)
Lymphome Non Hodgkinien	1,79 (1,51–2,13)	1,84 (1,46–2,33)	1,99 (1,55–2,54)
Leucémie	1,51 (1,29–1,77)	1,16 (0,92–1,47)	0,97 (0,74–1,28)
Myélome multiple	1,77 (1,15–2,72)	1,35 (0,71–2,57)	1,93 (1,06–3,51)
Profession			
Peintre	1,22 (0,99–1,51)	1,02 (0,76–1,37)	1,31 (0,93–1,84)
Travailleur agricole	1,28 (1,10–1,50)	1,09 (0,87–1,37)	1,18 (0,88–1,57)

Abréviations : DGCB : Diffus à grandes cellules B, HCV : virus de l'Hépatite B, IC : intervalle de confiance, RC : rapport des côtes

1.1.5. Diagnostic et bilan d'extension

1.1.5.1. Diagnostic

Si la plupart des patients atteints de LNH présentent des adénopathies peu ou pas douloureuses, ils n'ont pas systématiquement des symptômes comme de la fièvre, des sueurs nocturnes, une perte de poids et de la fatigue. Cependant, comme cette maladie peut toucher n'importe quel organe, une multitude de forme existe et les symptômes peu spécifiques peuvent faire penser initialement à un vaste panel d'autres maladies [Armitage *et al,* 2017].

- **Diagnostic initial**

Quelles que soient les circonstances de découverte, le diagnostic de LNH repose sur l'analyse histopathologique. Une biopsie des ganglions ou du tissu tumoral atteint est donc indispensable pour affirmer le diagnostic de LNH et identifier le sous-type.
L'analyse cytologique met en évidence un envahissement diffus par une population de cellules tumorales lymphocytaires de phénotype B, centroblastiques, immunoblastiques ou anaplasiques. Un contingent lymphocytaire T peut se rencontrer comme la présence de follicules résiduels, argument en faveur de la pré-existence d'un lymphome folliculaire.
Pour le LNH folliculaire, les cellules lymphoïdes sont de taille petite à moyenne, au noyau incisé (incision profonde et étroite en « grain de café »), à la chromatine dense déliée, au cytoplasme à peine visible.
L'analyse histologique s'accompagne d'une étude immunohistochimique sur tissu fixé.

- **Relecture histologique**

La confirmation diagnostique est essentielle à la prise en charge optimale d'un patient atteint d'un cancer rare. Cette nécessité est reconnue dans le Plan cancer 2009-2013 dont l'action 20.3 de soutien à la démarche qualité en anatomie et en cytologie pathologique qui systématise la double lecture. Lors des réunions de concertations pluridisciplinaires, la confrontation anatomoclinique est de la plus haute importance pour une prise en charge optimale.

En 2010 le réseau LYMPHOPATH a été créé. Il s'agit d'un réseau national d'experts anatomopathologiques dont la mission première est d'assurer au quotidien la double lecture systématique des prélèvements tumoraux pour tous les cas de lymphomes. Le recours systématique à cette expertise a pour objectif de confirmer/affiner le diagnostic posé par le premier médecin pathologiste (en recourant si nécessaire à l'immunohistochimie et/ou à des

actes de biologie moléculaire spécialisés) ; dans un souci de limiter les risques d'errances et/ou d'erreurs diagnostiques courantes dans ces familles de cancers peu connus.

A partir d'une analyse reposant sur plus de 42 000 prélèvements histologiques, une concordance totale entre les deux diagnostics réalisés était observée dans 84% des cas pour les lymphomes folliculaires et 83,8% pour les LDGCB. Un changement majeur de code histologique entre le diagnostic initial et la relecture histologique a été identifié dans 19,7% des cas avec un potentiel impact sur la prise en charge du patient estimé à 17,4% des patients, exemple un diagnostic de LNH bas grade corrigé en LDGCB (6,4% des cas changements majeurs).
Les changements mineurs (2,3%) concernent surtout les lymphomes folliculaires (par ex grades 1-2 qui deviennent 3 ou vice versa dans 23,9% des cas) et le sous-type LDGCB (ex changement du sous type, 49% des cas)[Laurent *et al.,* 2017].

1.1.5.2. Bilan initial pré-thérapeutique

Le bilan initial de la maladie comporte une anamnèse fouillée à la recherche de symptômes généraux (perte de poids involontaire de plus de 10% du poids corporel en moins de six mois, fièvre supérieure à 38˚C pendant plus d'une semaine sans foyer infectieux évident, sudations nocturnes).
L'état général du malade est évalué à l'aide de l'échelle élaborée par le Performance status de l'OMS, l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), ou par Karnofski (tableau 2).
Un examen clinique minutieux répertoriant l'ensemble des aires ganglionnaires envahies et recherchant l'existence d'une hépato-splénomégalie est réalisé.
Un bilan biologique exhaustif (hémogramme, bilan de coagulation, fonction rénale, taux d'acide urique et de lactate déshydrogénase (LDH)) est indispensable. Une immunisation contre le VIH et les hépatites B et C doit être recherchée. Le dosage de la bêta-2-globulinémie a également une valeur pronostique mais elle n'est pas utilisée en pratique courante.

Un scanner thoraco-abdominal et cervical est pratiqué. Il en est de même d'une tomographie à émission de positrons (TEP) marquée au 18 fluorodésoxyglucose (18 FDG), technique permettant de découvrir des atteintes méconnues et ainsi de modifier la stratégie thérapeutique. Cependant, il est reconnu que le TEP-FDG permet un « surclassement du stade » dans 15 à 25% des cas [Jerusalem, 2006 ; Hutchings, 2008].

L'étude de la moelle osseuse est nécessaire dans le bilan initial de la plupart des lymphomes car l'atteinte de la moelle osseuse est fréquente (60-80% d'envahissement médullaire dans les LNH de bas grade, 25% dans les LNH agressifs) et peut modifier le traitement proposé. La réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire reste donc incontournable.

L'association rapportée des localisations de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) et du tube digestif doit motiver l'hématologue à la réalisation d'une endoscopie digestive haute en cas de symptôme évocateur. Une ponction lombaire exploratrice est requise en présence de localisation mammaire, testiculaire, ORL, lorsque le patient présente plus de deux atteintes extra-ganglionnaires ou une atteinte médullaire et lorsque le lymphome survient dans le décours d'une infection par le VIH. Une évaluation cardiaque préthérapeutique (électrocardiogramme et échographie) est hautement recommandée. Le risque d'infertilité post-thérapeutique et les moyens d'y remédier doivent être discutés avec le malade en âge de procréer.

Différents examens complémentaires sont donc nécessaires pour déterminer le stade de la maladie et détecter une éventuelle contre-indication au traitement programmé.
La **classification d'Ann Arbor** est utilisée en médecine pour faire le bilan d'extension des lymphomes malins. Elle fait suite à un rassemblement du *Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification* qui eut lieu à Ann Arbor (Michigan) en 1971 (Carbone *et al.*, 1971).

Tableau 2 : classification Ann Arbor

Stade I
- atteinte d'une seule aire ganglionnaire.
- IE : atteinte localisée d'un seul territoire extraganglionnaire.

Stade II
- atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
- IIE : atteinte extra ganglionnaire unique avec une ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.

Stade III
- atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme.
- IIIS : avec atteinte splénique.
- IIIE : avec atteinte extraganglionnaire localisée.

Stade IV
- atteinte viscérale (foie, poumon, moelle, os) avec au moins une atteinte ganglionnaire, ou atteinte médullaire.

Auxquels il peut être ajouté les lettres :

- **E** : ajouté aux stades I, II ou III, s'il y a une atteinte viscérale contiguë
- **A** : si aucun signe de B
- **B** : s'il y a amaigrissement inexpliqué de plus de 10 % du poids du corps en moins de 6 mois ou fièvre inexpliquée >38 °C de plus de 8 jours ou sueurs nocturnes profuses.
- **X** : Masse tumorale volumineuse — en anglais : *bulky* — (>10 cm ou rapport MT > 0,35 (index cardio-thoracique à la radiographie pulmonaire).
- **S** : en cas d'atteinte splénique

1.1.6. Facteurs pronostiques des LDGCB et folliculaires

Les facteurs pronostiques des lymphomes étudiés sont de plusieurs ordres (cf. figure 12 ci-dessous) :

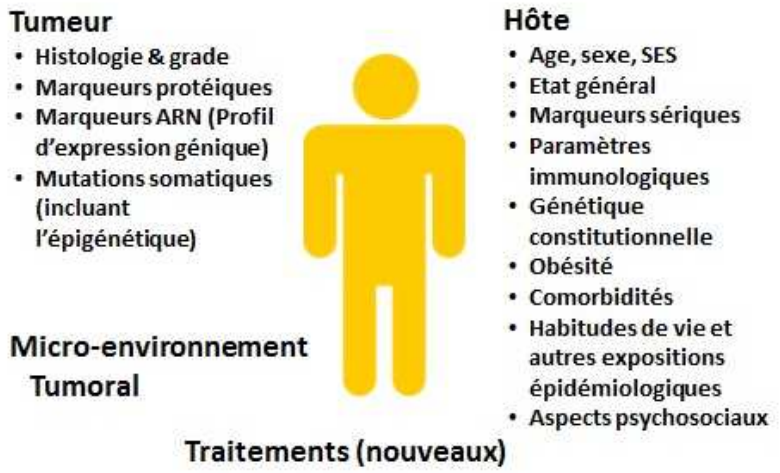


Figure 12 : Différents types de facteurs pronostiques des LNH.

1.1.6.1. Facteurs pronostiques associés à la maladie

On distingue tout d'abord les facteurs liés à la maladie elle-même :

- Le type anatomopathologique : le pronostic est plus favorable pour les lymphomes folliculaires comparés aux LDGCB.
- Le stade Ann Arbor
- Le nombre d'atteinte des sites extra-ganglionnaires
- Le nombre d'atteinte des sites ganglionnaires
- Une masse tumorale volumineuse
- Une anémie
- Des LDH élevés

1.1.6.2. Facteurs pronostiques associés au patient où au retentissement de la maladie

- L'âge au diagnostic
- L'état général au diagnostic (*cf* tableau suivant)
- Présence de signes généraux :
  - A= Absence de signe
  - B= Au moins un signe parmi : fièvre, sueurs profuses, amaigrissement (plus de 10 % du poids du corps les 6 derniers mois)
- Comorbidité associée
- Le taux d'albumine (plus récent)

Tableau 3 : Cotation de l'état général du patient selon les différents scores.

	Karnofski(*)		ECOG(**)	
Généralités	**Cotation**	**État général**	**Cotation**	**État général**
Travail possible	100 %	Normal	0	Normal
	90 %	Symptômes		
	80 %	Limité pour activité avec efforts	1	Petits travaux possibles
Vie à domicile Travail impossible	70 %	Autonome	2	Travail impossible - Autonome Debout > 50 % du temps de veille
	60 %	Assistance occasionnelle		
	50 %	Assistance fréquente Soins médicaux	3	Au lit ou au fauteuil > 50 % du temps de veille
Hospitalisation ou équivalent	40 %	Incapacité à vivre seul		
	30 %	Incapacité sévère Décès non imminent		
	20 %	Très grande incapacité Hospitalisation obligatoire	4	Confiné au lit Incapable de s'occuper de lui-même
	10 %	Décès à brève échéance		
	0 %	Décès	5	Décès

(*)Coscarelli Schag C. *et al.,* 1984. (**) Shipp MA *et al.,* 1986.

Ces différents critères sont regroupés en index pronostique international :

1.1.6.3. Index IPI pour les lymphomes diffus à grandes cellules

Cet index est composé de 5 facteurs [Shipp *et al.,* 1993] :
L'âge (supérieur à 60 ans), le stade clinique (III ou IV), un index de performance (égal ou supérieur à 2), un taux de LDH (élevé), l'atteinte d'au moins 2 sites extra-ganglionnaires.
L'IPI constitue un modèle prédictif significatif à court terme du devenir des patients atteints d'un lymphome agressif. Quatre groupes IPI sont définis :

- faible risque (0 facteur) ;
- faible risque intermédiaire (1 facteur) ;
- haut risque intermédiaire (2 facteurs) ;
- haut risque (3 facteurs ou plus).

Cet index est aussi utilisé après ajustement sur l'âge, il devient l'IPIaa et se calcule avec 3 variables seulement (tableau 4) :

Tableau 4 : Index pronostique international du lymphome diffus à grandes cellules B.

Index pronostique international (IPI) : facteurs défavorables	
• Age • Nombre de localisations extra-ganglionnaires • Stades d'Ann Arbor • taux de LDH • Indice de performance	≥ 60 ans ≥ 2 > 2 > Normale ≥ 2
Index pronostique international ajusté à l'âge (IPIaa) : facteurs défavorables	
• Stades d'Ann Arbor • LDH • Indice de performance selon l'ECOG	> II > Normale ≥ 2

1.1.6.4. Index pronostique international pour les lymphomes folliculaires (FLIPI) :

Il est établi à partir de 5 facteurs comme décrit dans le tableau 5 suivant :

Tableau 5 : Facteurs de l'index FLIPI.

Facteurs de l'index FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) pour les lymphomes folliculaires (Solal-Céligny *et al.,* 2004)			
- âge (supérieur à 60 ans) - stade clinique (III ou IV) - LDH sanguine (élevée) - Atteinte nodale (> 4) - hémoglobine (inférieure à 120 g/L)			
Nombre de facteurs	**Risque**	**Fréquence**	**Survie à 5 ans**
0-1	Faible	36%	71%
2	Intermédiaire	37%	51%
3-5	Elevé	27%	36%

1.1.6.5. Autres scores pronostiques utilisés

o En mars 2007, un article dans Blood faisait état de la supériorité d'un nouveau score pronostique pour le LDGCB, le **R-IPI** mais du fait des années d'inclusion de l'étude (2002-2008), nous ne pouvions pas trouver ce score dans les dossiers médicaux et nous avons décidé de ne pas l'utiliser dans l'étude [Sehn *et al.,* 2007].

o **Le E-IPI** concerne les patients âgés et est assez récent. Il utilise comme cut off l'âge de 70 ans au lieu de 60 [Advani *et al.,* 2010].

o Le **NCCN-IPI** (ou IPI revisité) est paru dans Blood encore plus récemment en 2013 mais n'a pas détrôné l'IPI depuis. Il avait été testé sur 1650 patients traités avec du rituximab à partir de la base du NCCN aux USA [Zhou *et al.,* 2014]. Pour les mêmes raisons que le R-IPI, nous avons décidé de ne pas utiliser ce score.

o Cette année est paru l'ACA **index**, composé de l'Age, des Comorbidités et l'Albumine. Il concerne les patients âgés atteints de LDGCB traités par R-CHOP, ces derniers sont ainsi catégorisés en 4 groupes pronostiques (excellent, bon, modéré et mauvais) [Miura *et al.,* 2017].

o Pour le folliculaire existent aussi les critères de forte masse tumorale, selon les critères du **GELF** (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires) : 1 seul critère entre LDH>N, B2m>N, PS<1, signes généraux, masse tumorale>7cm, épanchement, syndrome compressif, splénomégalie symptomatique [Gallagher *et al.,* 1986].

o De même, en septembre 2009, le groupe de travail de l'International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project a proposé un nouveau score pronostique pour le LNH folliculaire : le **FLIPI 2** (Federico *et al.,* 2009). Cet index a été défini à partir de 832 patients traités pour lymphome folliculaire entre janvier 2003 et mai 2005, en utilisant des facteurs de risque différents de ceux de l'index FLIPI (ex Béta-2 microglobuline et le diamètre du ganglion atteint le plus volumineux), et en définissant la survie sans progression comme objectif principal. Pour les mêmes raisons que le R-IPI, nous avons décidé de ne pas utiliser ce score.

1.1.6.6. Autres facteurs pronostiques peu ou pas étudiés à ce jour

D'autres facteurs pronostiques peuvent être évoqués sans toutefois être utilisés en routine clinique :

o <u>En plus de ceux liés à l'hôte</u> évoqués dans le chapitre précédent, on peut noter les habitudes de vie (tabac, alcool, obésité…) pour lesquels peu d'études existent aujourd'hui et les résultats publiés sont hétérogènes.

o <u>Liés à la tumeur</u> : En plus de l'histologie et du grade, de nouveaux facteurs pronostiques ont été proposés. Dans le cas du lymphome folliculaire, l'anomalie chromosomique la plus fréquemment observée est la translocation t(14;18)(q32;q21). Le caryotype à lui seul ne permet pas de détecter cette anomalie dans tous les cas, il est donc indispensable de le

compléter par la technique de FISH à la recherche du réarrangement IgH/BCL2, son équivalent moléculaire.
Les anomalies chromosomiques clonales additionnelles (ex trisomie du 7, du 18…) pouvant apparaître lors de l'évolution de la pathologie sont considérées comme un facteur de pronostic péjoratif.

Pour le LDGCB**,** l'analyse de l'expression des gènes a permis de définir deux sous entités : les lymphomes constitués de cellules ressemblant soit à celles observées au niveau du centre germinatif (Germinal Center like, CG), soit aux lymphocytes activées (Activated B Cell-like, ABC) qui est le phénotype le plus péjoratif [Alizadeh *et al.,* 2000].

D'autre part, le caryotype est très souvent complexe avec des anomalies chromosomiques clonales de nombre et de structure impliquant le plus fréquemment les loci BCL6 en 3q27, c-MYC en 8q24, IgH en14q32 et P53 en 17p13.
La translocation t(14;18) au sein d'un caryotype complexe est également observée dans plus de 15 % des cas. Le réarrangement du locus c-MYC est considéré comme un facteur de pronostic péjoratif tout comme la présence de BCL2 [Horn *et al.,* 2015 ; De Jonge *et al.,* 2016] ou de BCL6. Si le patient présente simultanément ces mutations, on parlera alors de « double hit » ou « de triple hit ». L'ensemble de ceux-ci assombrit le pronostic [Aukema *et al*, 2011 ; Green *et al.,* 2012].

Une étude récente a montré des résultats encourageants d'associations entre les loci 5q23.2 et 6q21 avec la survie sans progression et la survie globale des patients atteints de LNH diffus traités par chimio-immunothérapie, suggérant une potentielle contribution génétique liée à l'hôte dans le pronostic de cette maladie agressive [Ghesquieres *et al.,* 2015].

1.1.7. Traitement initial des LNH

La reconnaissance des entités anatomocliniques de LNH intégrant aspect morphologique, profil immunologique, anomalies moléculaires et comportement clinique, est essentielle à la prise en charge thérapeutique. Elle ouvre des perspectives quant à la possibilité de générer des traitements adaptés, sinon spécifiques de chaque entité [Friedberg, 2015].

La prise en charge de ces LNH nécessite le plus souvent plusieurs épisodes d'hospitalisations longues et coûteuses et requiert souvent un traitement initial par chimiothérapie suivi ou non d'une radiothérapie. Les lymphomes diffus à grandes cellules B et folliculaires sont des entités pour lesquelles les prises en charge sont les mieux codifiées.

1.1.7.1. Traitement initial standard des lymphomes folliculaires

Dans les formes localisées (stade I et II), l'abstention thérapeutique avec une surveillance régulière est assez courante ainsi que la radiothérapie exclusive localisée. Dans les formes sans facteur pronostique défavorable, les monochimiothérapies (Endoxan, Chloraminophène, Fludarabine, …) sont largement utilisées.

Ce sont les lymphomes folliculaires en situation de rechute qui ont été les premiers à bénéficier du Rituximab avec l'obtention en 1998 de l'autorisation de mise sur le marché de cette molécule.
Ainsi en 2002, le Rituximab obtient son autorisation de mise sur le marché en traitement de première ligne pour les LF.

Chez les patients avec une forte masse tumorale, le clinicien aura donc le choix entre des polychimiothérapies, toujours associées aux anticorps monoclonaux anti-CD20, de type CVP (Endoxan, Vincristine, Prednisone), mini-CHOP (CVP avec adjonction d'Adriamycine à faible dose) ou CHOP, ou bendamustine [SFH, 2006].
Ces traitements ont dernièrement fait la preuve d'une amélioration significative de la survie des patients : d'une médiane de survie de 10 à 12 ans il y a 20 ans, on assiste aujourd'hui à une médiane de survie de 16 à 20 ans.

De plus, sur la base des résultats de l'essai PRIMA (PRImary Rituximab and Maintenance) [Salles *et al.,* 2011], le Rituximab a été étendu en traitement de maintenance administré tous les 2 ou 3 mois, pendant 2 ans chez les patients répondeurs.
En cas de rechute, les intensifications avec autogreffe sont proposées et présentent un certain intérêt chez les sujets jeunes. L'allogreffe pourrait apporter une rémission définitive mais est rarement réalisée du fait de sa toxicité alors que l'espérance de vie de ces patients au diagnostic est bonne.

1.1.7.2. Traitement initial standard des lymphomes diffus à grandes cellules

Jusqu'à la fin des années 1990, le traitement consistait essentiellement en une polychimiothérapie basée sur le régime Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine, Oncovin et Prédnisone (CHOP). Néanmoins, le protocole Adryamicine, Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine, Prédnisone (ACVBP) garde une place prépondérante à cette époque dans l'arsenal thérapeutique.

En 1998, dans le cadre d'un essai clinique, Coiffier *et al*. rapportait des résultats positifs en terme de survie chez les patients qui recevaient du Rituximab en association avec la polychimiothérapie (R-CHOP) par rapport aux patients ne recevant que le traitement classique de l'époque (CHOP).
Dans le cadre d'essais cliniques sur les LDGCB menés par le Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) [Coiffier *et al.,* 2002 ; Salles *et al.,* 2008], il a été démontré que le rituximab associé à la chimiothérapie en augmentait l'efficacité sans en augmenter les effets secondaires. L'AMM (autorisation de mise sur le marché) en France est obtenue le 06 juillet 2006 en traitement 1ère ligne pour les LDGCB en association avec le CHOP.

En 2007, JO Armitage dans son article « How I treat patients with diffuse large B cell lymphoma » conforte la place primordiale du R-CHOP [Armitage, 2007].
Plusieurs modifications du traitement ont été apportées afin d'améliorer les résultats du CHOP classique, on parle alors de CHOP14 ou 21, double CHOP…

Les protocoles actuels comprennent toujours une anthracycline (Adriamycine ou dérivés) et un alkylant (cyclophosphamide - Endoxan), en général un alcaloïde (vincristine ou vindésine) et des corticoïdes, avec plus ou moins Bléomycine, et Methotrexate, ... Ces protocoles sont toujours associées à une immunothérapie. En 2011, le GELA a d'ailleurs rapporté que l'ACVBP-R était supérieur au R-CHOP chez les jeunes patients (survie sans progression à 3 ans 87% vs 73%), de même, il a été démontré que l'EPOCH-R pouvait être supérieur au R-CHOP [Recher *et al.,* 2011 ; Wilson et al.,2008].

La radiothérapie exclusive garde une place variable dans l'algorithme thérapeutique. Son rôle reste néanmoins bien établi en présence d'une compression nerveuse menaçante, lors d'une prise en charge palliative ou encore en présence de certaines localisations particulières (ex SNC ; atteinte testiculaire…), [SFH, 2006 et 2009].

1.1.7.3. Les anticorps monoclonaux : une révolution dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens

- **Le premier anticorps anti-CD20 (rituximab) :**

Le premier anticorps à avoir été utilisé dans le traitement des lymphomes est le rituximab, anticorps monoclonal qui reconnaît l'antigène CD20 présent à la surface des cellules des lymphomes B, qui représentent plus de 80 % des lymphomes. Le rituximab est un anticorps nu, dont une partie provient de la souris. Il est commercialisé en Europe par la société Roche sous le nom de Mabthera®.

Actuellement le rituximab est presque systématiquement associé à la chimiothérapie dans le traitement des lymphomes B à grandes cellules, des lymphomes folliculaires et des lymphomes à cellules du manteau.

- **Les nouveaux anticorps monoclonaux :**

La prise en charge des LNH va connaître bientôt un nouvel essor avec l'utilisation de nouveaux anticorps monoclonaux anti CD-20 de deuxième génération de type I, i.e Veltuzumab ou Ofatumumab et de type II, i.e GA101 ou LFB-R603. L'efficacité de ces nouvelles molécules est en cours d'étude dans le cadre d'essais cliniques.

1.1.7.4. Les pistes sur les nouveaux traitements.

Le LNH est un des cancers dans lequel le plus de recherches cliniques sont menées à l'heure actuelle et un des champs de l'oncologie dans lequel l'évolution vers une médecine personnalisée est la plus marquée et la recherche de biomarqueurs biologiques, génétiques et d'imagerie la plus active. Voici quelques pistes :

D'autres médicaments, dont le développement est moins avancé, ciblent dans la cellule lymphomateuse les protéines qui permettent de survivre, notamment la protéine appelée BCL2.
Chez le patient jeune, on peut tenter les intensifications thérapeutiques avec autogreffe de cellules souches (Le Gouill *et al.,* 2011).

L'administration de plérixafor (Mozobil) associé à un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) avant une autogreffe de cellules souches semble favoriser une plus grande production de cellules souches que l'administration d'un G-CSF seulement.

Des associations d'agents chimiothérapeutiques qu'on peut administrer avant une autogreffe de cellules souches pour un LNH sont le champ d'intérêt d'études de recherche.

Des études préliminaires révèlent que les vaccins anticancéreux pourraient inciter le système immunitaire à attaquer les cellules du lymphome. Des chercheurs évaluent les vaccins anticancéreux auprès de personnes qui ont déjà été traitées pour un LNH afin de savoir si les vaccins peuvent réduire le risque de récidive du lymphome.

Les inhibiteurs du point de contrôle sont un nouveau médicament qu'on évalue comme traitement de tous les types de LNH. Des chercheurs tentent de savoir si ces médicaments sont en mesure de réveiller le système immunitaire et d'inciter les cellules immunitaires à attaquer les cellules du lymphome (ex : pour le LNH folliculaire le nivolumab et le

pidilizumab). Les lymphocytes T à récepteur d'antigène chimérique (CAR) forment une autre approche immunitaire que les chercheurs explorent [Kimby *et al.,* 2016].

1.1.7.5. La prise en charge spécifique des personnes âgées >65 ans.

En France, le premier Plan Cancer (2003-2007) a permis de créer, au sein de l'INCa (Institut National du Cancer), une « mission oncogériatrique » permettant ainsi de garantir au patient des traitements adaptés et d'optimiser leur chance globale.

L'organisation spécifique pour les personnes âgées atteintes de cancer a été renforcée et étendue au cours du Plan cancer 2009-2013, avec un nouvel appel à projets INCa-DGOS permettant le déploiement dans chaque région d'unités de coordination en oncogériatrie (UCOG) ou d'antennes en oncogériatrie (AOG).
L'objectif de cette organisation spécifique est que tout patient âgé de ≥ 75 ans atteint de cancer pris en charge dans l'un des 944 établissements autorisés pour le traitement du cancer puisse bénéficier d'une prise en charge adaptée.
Ainsi depuis quelques années, la prise en charge spécifique des personnes âgées atteintes de LNH est mieux codifiée.

Les recommandations prennent ainsi en compte l'état général, ses comorbidités et les contre-indications éventuelles aux anthracyclines, ou autres défaillances d'organes (fonction rénale etc). Il s'agit de traiter les patients âgés comme les jeunes si leur état le permet et sinon d'ajuster au mieux le traitement à l'âge physiologique du patient en tenant compte de la fragilité et de la vulnérabilité de certains.

Afin d'aider au mieux les cliniciens, des outils de dépistage de la fragilité gériatrique en cancérologie ont été créés et les plus utilisés en cancérologie sont le G8 [Soubeyran *et al.,* 2014] et le *Vulnerable Elder* Survey-13 (VES 13) [Saliba *et al.,* 2001]. Une équipe française a validé un autre outil, le Filtre oncogériatrique (FOG) [Valéro *et al.,* 2011]. Ces outils ont pour but de pouvoir « catégoriser » le patient.

Pour les LDGCB par exemple, les patients dits «favorables» pourront donc recevoir le traitement standard le R-CHOP, pour les autres «dits défavorables», un arsenal thérapeutique est à la disposition des cliniciens comme par exemple le R-CVP ou R-mini CEOP (doses réduites en cyclophosphamide et d'anthracyline) en substitution au R-CHOP.
Des essais cliniques spécifiques ont même été créés pour les sujets âgés pour le LDGCB ex études BRIEF (>60 ans), ACTII (60-80 ans), LNH-09-7, SENIOR (80 ans et plus).

Le dernier plan Cancer 2014-2019 va encore dans ce sens par son action 2.16 : « Améliorer la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer et la prise en compte de leurs besoins spécifiques, notamment en s'appuyant sur une recherche clinique renforcée pour cette population », [Plan Cancer 2014-2019].

1.1.7.6. Place des recommandations pour la pratique clinique

La mise en place en France des réseaux de Cancérologie ainsi que l'application des réunions pluridisciplinaires et la mise en place des référentiels régionaux de lymphomes n'ont eu de but que d'essayer d'améliorer la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens ces 15 dernières années.

En effet, plusieurs référentiels régionaux de traitement sur les lymphomes ont ainsi vu le jour dès 2003 en Aquitaine (région pilote) puis dans d'autres régions en France (ex : « référentiel de traitement lymphomes de l'adulte, Réseau Oncomip, avril 2016 » le dernier en date).

Certains ont été adaptés particulièrement à la prise en charge des personnes âgées (référentiel du réseau Onco-LR, avril 2008 mis à jour en septembre 2013).

L'INCa a aussi édité pour aider les médecins généralistes un Guide « ALD - Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte en mars 2012 », ainsi que des recommandations nationales et actualisées pour répondre aux besoins des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des lymphomes. « Indications de la radiothérapie : lymphomes de l'adulte » (novembre 2008).

De même, la Société Française d'Hématologie émet aussi régulièrement des référentiels nationaux de prise en charge.

1.2. Notion d'inégalités sociales, d'inégalités sociales de santé et déterminants sociaux de la santé

Comment expliquer qu'un cadre à 35 ans ait, en moyenne, une espérance de vie de 46 ans, alors qu'un ouvrier du même âge ne dispose que de 39 années à vivre en moyenne ? Comment expliquer à ce même ouvrier qu'il a 2 fois plus de risque de mourir d'un cancer que son cadre ? [Kogevinas *et al.,* 1997]. Les obstacles les plus évidents sont économiques : rien de tel que d'être riche pour être aussi bien portant. Mais ils ne sont pas les seuls.

1.2.1. Un système d'inégalités

Les facteurs qui entraînent les inégalités sociales de santé forment un ensemble. Un bas niveau de qualification à la sortie de l'école conduit le plus souvent à un emploi dans lequel les contraintes du travail sur la santé sont fortes, qu'il s'agisse des rythmes imposés ou de la charge physique du métier. Ce travail contraignant est souvent mal rémunéré. La faiblesse des revenus joue, à son tour, sur les conditions de logement, les loisirs, les comportements alimentaires… Ces facteurs finissent par se combiner entre eux, ce qui accroît les inégalités.
Le milieu social n'agit pas pour autant comme une mécanique implacable. L'attention au corps se diffuse dans tous les milieux sociaux, et une partie des professionnels de santé œuvrent pour réduire ce type d'inégalités. En France, certaines mesures mises en place - comme la couverture maladie universelle (CMU) - améliorent l'accès aux soins des catégories défavorisées, mais d'autres, comme les déremboursements de médicaments ou la franchise de soins, agissent en sens inverse [Volovitch, 2010].

1.2.2. Transformation des inégalités sociales en inégalités de santé

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les inégalités en santé sont « d'évitables injustices en matière de santé relevées au sein d'un même pays ou entre différents pays » [OMS, 2008].

Le modèle le plus connu et le plus utilisé en épidémiologie sociale est le modèle de Dahlgren et Whitehead [Whitehead, 1991], (figure 13).
Les inégalités de santé peuvent se rencontrer, selon ce modèle, au niveau des conditions socio-économiques, culturelles et environnementales globales, les conditions de vie et de travail, les influences sociales et communautaires, les facteurs liés au mode de vie individuel, l'âge, le sexe et les facteurs héréditaires. Ce modèle présente les déterminants de la santé en quatre niveaux :

- Premier niveau « Facteurs liés au style de vie personnel »
- Second niveau « Réseaux sociaux et communautaires »
- Troisième niveau « Facteurs liés aux conditions de vie et de travail »
- Quatrième niveau « Conditions socio-économiques, culturelles et environnementales »

Ces niveaux ne sont pas indépendants les uns des autres mais ils interagissent.

Figure 13 : Modèle de Dahlgren et Whitehead d'après Dahlgren G, Whitehead M. Policies and Strategies to Promote Social Equity in Health. Stockholm: Institute of Futures Studies, 1991.

D'autres modèles suivront (ex modèle de Diderichsen et al. 2001) et sont présentés annexe 2. Ceux-ci mettent l'accent sur la stratification sociale et la genèse de la maladie. Le modèle de Mackenbach et Stronks en 2004 montre comment des problèmes de santé survenus dans l'enfance se répercutent sur la situation socio-économique et les états de santé à l'âge adulte. Le modèle « life course model » met l'accent sur les effets à long terme des évènements précoces (effet cumulatif) et des évènements de vie sur la santé à l'âge adulte. Enfin en 2011, la commission des déterminants sociaux de la santé de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) valide le modèle « pathway » qui met l'accent sur les « causes des causes », les structures fondamentales et mondiales de la hiérarchie sociale et les conditions sociales qu'elles créent.

Les inégalités sociales de santé résultent d'un ensemble de déterminants, à savoir l'accès aux soins et à la prévention mais aussi des conditions socio-économiques : logement, emploi et conditions de travail, niveau de ressources et d'éducation.
Parler d'inégalités de santé, c'est essayer de comprendre un gradient social d'états de santé continu qui suit les hiérarchies sociales.

1.2.3. Déterminants sociaux

Les déterminants sociaux de la santé sont les circonstances dans lesquelles les individus naissent, grandissent, vivent, travaillent et vieillissent ainsi que les systèmes mis en place pour faire face à la maladie.
Ces circonstances qui reflètent des choix politiques, dépendent de la répartition du pouvoir, de l'argent et des ressources à tous les niveaux mondial, national et local.

Les déterminants sociaux de la santé sont l'une des principales causes des inégalités en santé, c'est à dire des écarts injustes et importants que l'on enregistre au sein d'un même pays ou entre les différents pays du monde.
Afin de répondre aux inquiétudes grandissantes concernant la persistance et l'aggravation des inégalités, l'OMS a établi en 2005 la Commission des déterminants sociaux de la santé (CDSS) pour les réduire.

1.2.4. Mesure des inégalités sociales de santé

La France présente la situation paradoxale de bénéficier du système de santé considéré comme le meilleur au monde selon certaines évaluations internationales et de connaître les inégalités sociales les plus profondes devant la mort parmi les pays Ouest européens. En revanche, cette réalité a été d'abord mal connue et le thème est demeuré peu visible dans le champ scientifique, mobilisant un petit nombre de chercheurs (démographes, épidémiologistes, sociologues et économistes de la santé), alors que notre pays avait joué un rôle pionnier sur cette question dès le début du XIX siècle.

Si le Centre international de recherche sur le Cancer (CIRC) a publié une monographie « Social Inequalities and Cancer » dès 1997 et qui fait encore référence à ce jour sur la thématique des inégalités sociales [Kogevinas *et al.,* 1997], il faut attendre 2001 en France pour qu'une synthèse sur les inégalités sociales de santé soit enfin publiée, regroupant un grand nombre de contributions d'épidémiologistes et de chercheurs en sciences sociales ainsi que les rapports du Haut comité de la Santé publique (HCSP), [Leclerc *et al.,* 2000].

Selon le rapport de l'HCSP, on peut donc distinguer trois grandes familles de déterminants de l'état de santé d'une population : les facteurs socio-économiques, les comportements et le système de santé. La mise en évidence de l'influence de l'environnement physique mais aussi social du lieu de résidence sur la santé, compte parmi les acquis de la recherche en épidémiologie. Différents auteurs ont souligné que l'étude des effets du contexte local de résidence constitue des voies importantes pour la caractérisation des déterminants sociaux de la santé [HCSP, 2013].

Les indicateurs retenus et leur recueil doivent prévoir la possibilité de comparer le niveau des inégalités sociales de santé dans l'espace (y compris en matière de comparaisons internationales) et dans le temps (évolutions). En bonne pratique épidémiologique, les mesures choisies doivent correspondre à un objectif.

1.2.4.1. Données individuelles

La situation socio-économique (SES) d'un individu est une notion multifactorielle dont la caractérisation nécessite le recueil de plusieurs dimensions et ne peut pas être résumée par un seul indicateur. C'est également une notion dynamique, même si elle ne peut être caractérisée qu'à des moments donnés.

Si certaines de ses dimensions peuvent être considérées comme acquises une fois pour toutes (le genre, le niveau d'éducation), la plupart renvoient de fait à des situations largement changeantes au cours de la vie d'un individu.

Enfin, les différentes caractéristiques décrivant la situation socio-économique d'une personne sont souvent corrélées entre elles (ce qui ne veut pas dire qu'elles le sont complètement et que les unes peuvent se substituer aux autres). Par exemple, le niveau d'éducation détermine dans une certaine mesure, non seulement la profession d'un individu, mais également sa probabilité d'occuper un emploi et par là (au moins partiellement) ses revenus ou sa couverture maladie. De la même façon, son niveau d'éducation, son milieu professionnel et son entourage ont une incidence sur l'adoption de certains comportements de santé. Si aucun de ces facteurs (ni individuellement, ni pris tous ensemble) ne détermine à 100% un comportement de santé, ni *a fortiori* une maladie ou un événement de santé, chacun d'entre eux peut avoir des effets propres mais peut aussi entrer en interaction avec d'autres. Le plus souvent, c'est bien le constat ou l'étude de ces cumuls de facteurs sociaux qui sont pertinents et signifiants d'un point de vue de santé publique.

- **Une triade essentielle**

Classiquement, le statut socioéconomique d'un individu est interrogé – au minimum – par une triade « éducation, revenus, situation professionnelle ». Le lien entre santé et position socio-économique, en utilisant ces trois mesures, reste un des résultats les plus cohérents et constants de la littérature épidémiologique.

o **Le niveau d'instruction** est utilisé comme une approximation et un reflet des ressources cognitives et intellectuelles d'un individu. Le niveau d'instruction - en tant que

source de capital humain - détermine aussi largement les revenus d'activité de la personne et traduit donc également l'effet direct des revenus sur la santé, en termes notamment d'accès financier aux soins. L'éducation est probablement l'indicateur le plus utilisé dans les enquêtes épidémiologiques et les données de surveillance parce qu'il présente différents avantages : il est facile à obtenir, il est stable tout au long de la vie (une fois les études terminées), il ne dépend pas de la situation actuelle sur le marché du travail et permet donc d'apprécier le statut socioéconomique des personnes inactives, il n'est plus affecté par l'état de santé ultérieur et il est facilement comparable dans les études [Mackenbach *et al.,* 2007].

- **La situation professionnelle** peut avoir plusieurs conséquences sur la santé : directement par les expositions professionnelles (physiques, chimiques, mais également psychosociales [Niedhammer *et al.,* 2006] et indirectement par les ressources qu'elle procure : financières, matérielles mais également en termes de sociabilité ou de statut social et identitaire.

- **Les ressources financières** constituent une dimension très importante de la situation socioéconomique d'un individu puisqu'elles conditionnent son accès aux biens et aux services dont de nombreux ont une implication sur la santé (alimentation, logement, loisirs, vacances, sorties, consommation de substances, accès à l'information et aux médias, assurance complémentaire santé, biens et services de santé, etc.). Par ailleurs et à l'inverse, la maladie peut entraîner une perte de revenus bruts, ou de revenus disponibles après paiement des dépenses de santé restant à charge. Le niveau de revenu est également un indicateur de statut social.

▪ Les caractéristiques démographiques

- **L'âge :** Il s'agit bien entendu d'une caractéristique essentielle à recueillir puisqu'on a vu que les déterminants sociaux de la santé et les mécanismes de production des inégalités sociales de santé s'inscrivent dans la biographie des personnes**.**

- **Sexe et genre :** L'analyse par sexe est aujourd'hui essentielle, tant les inégalités sociales de santé affectent différemment, dans nombre de domaines, les hommes et les femmes.

- **Origine ethnique :** Pourtant très utilisé actuellement dans les études anglo-saxonnes dans le domaine de la santé ; en France, à part pour des enquêtes spécifiques sur les discriminations ou sur certains déterminants culturels de certaines attitudes et comportements en lien avec la santé, le recueil des origines ethniques ne peut être qu'exceptionnel.

- **Le statut vis-à-vis de la couverture maladie :** De nombreux travaux démontrent l'influence du statut d'assurance maladie sur les recours aux soins et les dépenses de santé. En 2006, 14% de la population adulte déclarait avoir renoncé, au moins une fois dans l'année précédant l'enquête, à des soins de santé pour des raisons financières. L'absence de barrières à l'accès aux soins, comme c'est le cas dans des régimes assurantiels universels comme en France ne suffit pas à garantir l'égalité des soins. La couverture complémentaire est un élément déterminant de l'accès aux soins.

1.2.4.2. Indices composites agrégés de pauvreté

Pour pallier à l'absence de données socio-économiques individuelles exhaustives sur une base de population (revenu, niveau d'étude et catégorie professionnelle…), des indices composites de pauvreté décrits sur une base géographique ont donc été développés.

L'indice de défavorisation sociale, dit aussi indice de défaveur sociale ou indice de désavantage social, est le terme français correspondant au « deprivation index » dans la littérature internationale ou à l'indice de défavorisation au Québec. Il s'agit d'un indice socio-économique écologique qui est la caractérisation synthétique du niveau socio-économique de la population à une échelle donnée et à un moment donné.
Cette approche vise à repérer un certain nombre de difficultés, de manques ou de privations dans le domaine des conditions de vie. Ces indices constituent un bon reflet du caractère défavorisé d'une zone. Cette réflexion conduit à envisager la pauvreté comme un phénomène multidimensionnel. Lorsqu'on mesure la pauvreté en termes de conditions de vie, on questionne le concept en cumul de manques. Chaque zone est classée à partir d'un score mesurant ce cumul, plus le score est bas, plus ses caractéristiques socio-économiques sont bonnes, plus il est élevé, plus la zone est défavorisée (davantage de chômage, davantage d'ouvriers…). Les scores positifs indiquent donc une précarité plus importante.

Cet indice est obtenu par l'agrégation de différentes variables (revenus, emploi, etc.) mesurées à une échelle géographique donnée, généralement une petite unité administrative ou territoriale.
Par exemple, si la variable est le taux de chômage, elle sera mesurée avec le pourcentage de chômeurs dans la zone géographique. Parmi les différentes unités géographiques, on distingue en particulier la région, le département, le canton, la commune, l'Îlots Regroupés pour l'Information Statistique (IRIS) ou le carroyage.

Récemment, l'Insee a introduit une unité géographique plus petite, le carroyage qui représente un carré de 200 mètres de côté. La petite taille de cette zone pose des problèmes d'anonymisation, et l'avenir de cette unité géographique dans la statistique publique est

encore incertain. Actuellement l'IRIS est la plus petite unité géographique pour laquelle l'ensemble des données de recensement français est disponible.

- **principaux indices de défavorisation utilisés à l'étranger**

Les scores de «privation» ou de «défavorisation» sont très utilisés dans les études anglo-saxonnes sur les inégalités sociales de santé mais très peu en France. Ces indices représentent des approches du niveau socio-économique à la fois disponibles et reconnus.

- **Indice de Jarman (Angleterre)** : L'indice a été défini en 1983, initialement pour identifier les zones potentiellement à forte demande de services de soins primaires. Il est construit à partir des variables suivantes : chômage, absence de voiture, surpeuplement du logement, classe sociale inférieure, locataire, famille monoparentale, jeune de moins de 5 ans, retraités vivant seuls, immigrants récents.

- **Indice de Townsend (Angleterre)** : L'indice a été défini en 1987. Il repose sur la somme non pondérée de 4 variables socio-économiques centrées et réduites. On utilise les variables qui captent le mieux les dimensions de privation, le manque de ressources matérielles et d'insécurité (% de chômeurs dans la population active), le manque d'équipement en biens durables (% de ménages sans voiture), le manque de revenus (% de non propriétaires), le manque de bonnes conditions de logement (% de logements surpeuplés), le manque d'un bon statut social (% de ménages dont la personne de référence est de classe «ouvrier») [Townsend,1987].

- **Indice de Carstairs et Morris (Écosse) :** L'indice a été défini en 1991. Il est construit à partir de la somme non pondérée de 4 variables : chômage, pas de véhicule, classe sociale basse, logement surpeuplé.

- **Indice de Pampalon (Québec)** : L'indice a été défini en 2000. Il est construit à partir des variables suivantes : la proportion de personnes de 15 ans et plus sans certificat ou diplôme d'études secondaires ; le ratio emploi/population chez les 15 ans et plus ; le revenu moyen des personnes de 15 ans et plus ; la proportion de personnes de 15 ans et plus vivant seules dans leur domicile ; la proportion de personnes de 15 ans et plus séparées, divorcées ou veuves ; la proportion de familles monoparentales. Il a la particularité d'approcher l'aspect multidimensionnel de la déprivation ; déprivation matérielle (personnes de plus de 15 ans sans diplôme secondaire, revenu moyen, rapport emploi/éducation) et déprivation sociale (personnes séparées, divorcées ou veuves ; familles monoparentales ; personnes vivant seules)

- **Index of Multiple Deprivation (Royaume-Uni) :** Dans les années 2000, un nouvel indice a été développé au Royaume-Uni pour tenir compte d'un nombre plus important de dimensions de la défavorisation (à la différence des indices de Townsend et Carstairs). Ce

nouvel indice a été créé en 2004 (Index of Deprivation 2004) et mis à jour en 2007 (Index of Multiple Deprivation 2007 ou IMD 2007) puis en 2010 (IMD 2010). Cet indice existe pour l'Angleterre, l'Irlande du Nord, l'Ecosse et le Pays de Galles. Pour l'Angleterre, cet indice est construit à partir de 37 indicateurs répartis dans ces 7 domaines, à savoir le revenu, l'emploi, la santé, l'éducation, l'accès/barrières aux services, l'environnement résidentiel, et la criminalité.

- **Les principaux indices de défavorisation sociale utilisés en France**

Sur ce même concept, depuis 2001 [Challier et al., 2001] des équipes françaises ont tenté de créer des indices français de précarité agrégés, construits à partir des données de recensement mais aucun n'était réplicable dans le temps et dans l'espace.

- **FDep :** L'indice de défavorisation sociale appelé FDep a été développé dans le contexte français (Rey *et al.,* 2009). Il a été construit à l'échelle communale à partir des données de recensement de la population de 1999 (INSEE) et des revenus fiscaux des ménages de 2001 (INSEE-DGI). Le même indice a été calculé à partir des données de 1990. Quatre variables - représentant chacune une dimension fondamentale du niveau socio-économique, de signification homogène dans l'ensemble du pays - ont été utilisées : le pourcentage d'ouvriers dans la population active, le pourcentage de bacheliers chez les 15 ans et plus, le pourcentage de chômeurs dans la population active et le revenu médian par foyer. L'indice a été obtenu à l'aide d'une analyse en composantes principales (ACP) conduite sur ces quatre variables. Cet indice est actuellement utilisé par la CNAM-TS.

- **EDI** (European deprivation index) : Un indice de défavorisation sociale à visée européenne, l'EDI ou « european deprivation index », a été proposé (Pornet *et al.,* 2012). La méthodologie est différente de celle utilisée pour les indices de défavorisation sociale habituellement rencontrés. Elle prend comme point de départ la définition de la défavorisation de Towsend, et postule qu'il n'y a pas de gold standard pour la mesurer en ce qui concerne le choix des variables, celles-ci variant selon les pays. La démarche consiste donc à définir cette notion dans la population étudiée, avec les variables pertinentes, avant de construire l'indice. Elle repose sur la sélection d'une combinaison de variables qui sont disponibles à la fois au niveau individuel dans une enquête européenne dédiée à l'étude de la défavorisation et au niveau géographique dans le recensement de la population et qui reflète au mieux l'expérience individuelle de défavorisation sociale. L'enquête européenne utilisée est l'étude EU-SILC (European-Union Statistics on Income and Living Conditions) ou SRCV (Statistiques sur Revenus et Conditions de vie) dans sa version française, qui vise à collecter des données sur le revenu, la pauvreté, l'exclusion sociale et les conditions de vie. Cette étude annuelle inclut 26 pays depuis 2005. La méthode comprend plusieurs étapes. Dans un premier temps, un indicateur individuel de défavorisation sociale est construit à partir des données françaises de SRCV de 2006. Il s'agit d'identifier les besoins (biens ou

services) fondamentaux des personnes à partir de la liste disponible dans l'enquête EU- SILC. Ensuite, on ne garde que les besoins associés à la fois à la pauvreté subjective (situation financière perçue et revenu jugé insuffisant) et objective (revenu en classes). Puis un indicateur binaire est défini qui indique si un individu est en situation de défavorisation sociale et matérielle ou non en fonction du nombre de besoins fondamentaux qu'il ne possède pas pour raison financière. Un individu est défini comme défavorisé s'il ne pouvait pas satisfaire au moins trois besoins pour des raisons financières. Dans un second temps, sont identifiées et dichotomisées les variables disponibles à la fois dans l'enquête européenne et dans le recensement. Dans un troisième temps, l'EDI est construit par régression logistique sur les données de l'enquête européenne ce qui permet de conserver, parmi les onze variables retenues, celles associées avec l'indicateur individuel. Les coefficients de régression associés à chacune de ces variables deviennent les poids de ces variables dans l'EDI. L'EDI est construit au niveau de l'IRIS et inclut les variables suivantes : surpopulation dans le logement, absence de chauffage central ou électrique, non propriétaire, chômeur, de nationalité étrangère, pas de voiture, ouvrier non qualifié ou agricole, niveau d'études faible et famille monoparentale. La méthodologie utilisée pour construire l'EDI est reproductible dans les 26 pays européens concernés par l'enquête EU-SILC. Par ailleurs, puisque les données de l'enquête SRCV sont aussi disponibles au niveau régional, une adaptation est possible pour toutes les régions françaises. Enfin, l'enquête EU-SILC étant répétée chaque année, l'indice peut être répliqué dans le temps. L'EDI est disponible pour l'ensemble des IRIS, à partir des données Insee (2007). Il est souvent présenté en quintiles.

- **Indice « métropoles » :** Un indice a été développé en 2013 [Lalloué *et al.,* 2013] à partir d'un indice développé dans la métropole de Strasbourg [Havard *et al.,* 2008]. Cet indice a été développé au niveau de l'IRIS dans 3 métropoles régionales (Lille, Lyon et Marseille). Les données du recensement de 1999 et des revenus fiscaux de 2001 ont été utilisées. Un total de 48 variables a été sélectionné. Deux autres variables ont été retenues, à savoir le pourcentage d'individus âgés de plus de 65 ans et le pourcentage de déménagement dans une autre ville depuis le dernier recensement. Les variables ont été sélectionnées par analyse en composantes principales (ACP). L'indice représente la combinaison linéaire des facteurs retenus par le 1er axe de cette dernière ACP. La même procédure a été appliquée à chaque métropole régionale séparément puis aux trois zones simultanément. Au total, 19 variables ont été retenues lors de l'analyse conjointe des métropoles de Lille, Lyon ou Marseille. Quinze des vingt variables sont communes aux trois indices obtenus pour chaque métropole régionale. Il s'agit des variables suivantes, exprimées en pourcentages de : ménages avec une voiture, ménages avec deux voitures ou plus, individus avec un emploi non stable, 15 ans et plus ayant un niveau d'études égal au Bac, 15 ans et plus ayant un niveau d'études secondaire inférieur 15 ans et plus sans diplôme, non propriétaires, individus avec un emploi stable, familles monoparentales, revenu médian par unité de consommation, résidences principales avec plus d'une personne

par pièce, étrangers dans la population totale, nombre moyen de personnes par pièce, immigrants depuis le dernier recensement dans la population totale, travailleurs à leur compte dans la population active. Les auteurs proposent une classification hiérarchique pour catégoriser l'indice en classes homogènes. Les quintiles ou les tertiles, bien que souvent utilisés, ne sont pas appropriés. La classification optimale est en trois classes, mais les classes diffèrent des tertiles.

1.2.4.3. Quel indicateur choisir ?

Dans son rapport de 2013, le HCSP ne propose pas de choix entre les indicateurs écologiques de défavorisation sociale. Après avoir fait le bilan de leurs principaux avantages et limites, le rapport recommande d'utiliser des indices développés en France pour des recherches menées sur des données françaises.
Le groupe de travail fait donc la proposition suivante : « *Si on ne dispose pas de variable individuelle de situation sociale, utiliser l'un des indicateurs de défavorisation élaborés et validés en français, en fonction des objectifs visés.* »

1.3. Lien entre inégalités sociales et des cancers

1.3.1. Inégalités sociales et lieu de prise en charge des cancers

Les avancées les plus significatives de la recherche en épidémiologie sociale durant la période récente sont certainement celles qui concernent l'influence de l'environnement social du lieu de résidence.
En effet de nombreuses études ont mis en évidence une relation entre un environnement socio-économique de résidence dégradé et les divers indicateurs de santé, parfois très importante, apportant ainsi une contribution à la connaissance des inégalités sociales de santé.
En théorie, en France le système de soins permet aux patients atteints d'un cancer d'être traités dans différents centres de soins privés ou publics ayant un niveau de spécialisation variable. Le patient peut certes choisir le centre de soins dans lequel il souhaite être traité, mais ce choix semble dépendant du niveau social, du réseau social et des habitudes médicales des personnes concernées [Goldberg *et al.,* 2003].

Ainsi, à partir des données de 2500 cas du registre des tumeurs digestives du Calvados, entre 1978 et 1990, l'étude d'Herbert et al. montre qu'après ajustement sur les variables cliniques et temporelles, la catégorie socio-professionnelle et le lieu de résidence ont une influence significative sur le lieu de traitement : les hommes sans emploi et les personnes vivant en

milieu rural consultent deux fois moins les gastroentérologues et sont moins souvent pris en charge dans les centres spécialisés que les personnes ayant un niveau social plus élevé [Herbert *et al.,* 2002]. Une étude plus récente réalisée par la même équipe, montre également que la probabilité d'être traité dans un centre de référence est trois fois moins élevée chez les personnes résidant dans des zones « défavorisées » comparé à celle qui résident dans des zones dites « favorisées » [Blais *et al.,* 2006]. En Ecosse, Campbell a utilisé les données du registre de cancers Ecossais pour étudier les variations de la prise en charge thérapeutique des patients en fonction de l'augmentation de la distance élevée entre le lieu de résidence et le centre de référence [Campbell *et al.,* 2002].

Déjardin et al. montrent, après ajustement sur les variables individuelles, que les patients les plus éloignés du centre spécialisé sont moins souvent pris en charge dans cette structure que ceux vivant au plus proche de ce dernier [Dejardin *et al.,* 2005]. Ils introduisent également la notion de densité de médecins généralistes et démontrent que le fait de vivre dans une zone avec une forte densité de médecins est associé à un plus grand recours aux centres de soins spécialisés. Ces observations sont donc fréquemment associées à un accès différentiel au centre spécialisé qui doit être considéré comme un facteur favorisant des inégalités sociales [Jambon *et al.,* 2010]. « Des travaux d'épidémiologie sociale établissent que l'éloignement géographique à l'égard des centres spécialisés dans le traitement des cancers, mais également le fait de résider dans une zone caractérisée par une plus grande précarité économique et sociale, réduisent significativement la probabilité des patients d'accéder aux soins de meilleure qualité ». Ce constat est d'autant plus surprenant que les patients disposent d'une possibilité de choix de la structure de soins.

1.3.2. Inégalités sociales et délais de prise en charge en France

La mesure des délais apparaît comme un des éléments de la qualité des prises en charge et un traceur des inégalités d'accès aux soins. Par ailleurs, il est capital de pouvoir maîtriser les temps d'attente jalonnant le parcours de soins, à la fois pour le succès du traitement et pour répondre aux attentes des malades [INCa, 2012 et 2013].
L'évaluation des pratiques de soins est une étape nécessaire à l'amélioration continue de la qualité des soins. Les délais de prise en charge des patients atteints de cancers sont une préoccupation légitime des patients, des établissements de santé et des autorités sanitaires. D'autre part, le rôle des inégalités sociales dans la prise en charge est également une priorité du plan cancer 2009-2013 (et du nouveau plan cancer), telle que la mesure 19 « Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades atteints de cancer » dont l'action 19.4 : mener une étude sur les délais de prise en charge dans plusieurs régions. Un des objectifs de cette mesure est de « Mieux connaître les délais de prise en charge afin de réduire les inégalités d'accès aux soins que constituent les retards éventuels » [Plan cancer 2009-2013].

En juin 2013, le rapport INCa « délais de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents » (sein, poumon, colon et prostate) montrait une variabilité importante des délais principaux de la prise en charge. L'effet de divers facteurs influençant les délais a pu être montré, qu'ils soient intrinsèques à la personne (sexe et âge), liés à la maladie elle-même (stade), à son mode de découverte ou à la filière de prise en charge (caractéristiques de l'établissement au moment de la première RCP). Mais, une fois pris en compte ces éléments, les analyses menées confirment la persistance de variations importantes entre régions. Ces résultats suggèrent que des facteurs organisationnels au sens large (démographie médicale, répartition territoriale de l'offre de prise en charge, coopération entre les établissements…) peuvent être la source majeure de cette hétérogénéité, sans que l'étude ne permette en l'absence d'indicateur spécifique les décrivant, d'objectiver le rôle de tel ou tel de ces facteurs. De même, les indicateurs de contexte individuel n'étaient pas assez disponibles (précarité) ou performants (situation vis-à-vis de l'emploi et CSP) pour discriminer le rôle des facteurs sociodémographiques au sein des régions. Une réflexion plus fine sur chacun de ces délais dans chaque région pourrait sans doute permettre d'évaluer l'impact des organisations locales de la filière de prise en charge et ouvrir des pistes de travail [INCa, 2013].

1.3.3. Inégalités sociales de santé et survie des cancers

1.3.3.1. Rôle des caractéristiques sociodémographiques

La relation entre les disparités sociales et le pronostic des cancers est certainement l'un des champs actuels les plus novateurs parmi ceux développés par les registres de cancer. Les rares données disponibles émanant d'études de population réalisées par les registres montrent sans équivoque que la survie d'un patient atteint de cancer est moins élevée lorsque ce patient appartient à un groupe défavorisé [Launoy, 2000]. Quel que soit le pays, le pronostic le plus sombre est toujours l'apanage des catégories sociales défavorisées : Sur près de 3 millions de patients du Royaume Uni, Coleman montre que la survie relative à 1 et 5 ans est bien meilleure chez les patients résidant dans les quartiers favorisés que ceux des quartiers défavorisés. Ces résultats sont confirmés en 2004 malgré l'augmentation de la survie pour les patients atteints de cancer [Coleman *et al.,* 2001 ; Coleman *et al.,* 2004].

En Europe, ces inégalités sociales ont fait l'objet d'une synthèse du CIRC et certaines caractéristiques socio-démographiques des patients, comme l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, la profession ou la catégorie sociale ont été identifiées comme facteurs d'inégalité en termes de survie. Un patient âgé atteint de cancer, vivant en milieu rural avec des revenus faibles aura une survie diminuée par rapport à la population générale [Faggiano

et al., 1997]. Plusieurs études françaises récentes ont également mis en évidence le rôle des inégalités sociales sur l'incidence et la mortalité par cancer. Les écarts de mortalité par cancer en fonction de la catégorie sociale se sont même creusés au cours du dernier quart du XXème siècle. Il y a toujours une forte différence d'espérance de vie entre un ouvrier et un cadre, et cela est directement lié à la prise en charge de la pathologie cancéreuse. Depuis vingt ans, les inégalités s'amplifient, les écarts se creusent : en France, dans les années 90, les hommes ayant le plus bas niveau d'études avaient un taux de mortalité par cancer 2,3 fois plus élevé que ceux ayant un niveau d'études supérieur, contre 1,5 dans les années 70 [Menvielle *et al.,* 2005 ; Menvielle *et al.,* 2007 et 2009].

En 2000, une étude de survie sur 63 976 patients atteints d'un des six cancers les plus fréquents en Ecosse (poumon, sein, estomac, prostate, ovaire et colon-rectum a mis en évidence une association inversement proportionnelle entre le niveau de «précarité» et la survie pour toutes les localisations, exceptées pour le cancer de l'estomac. Ils montraient d'autre part que l'augmentation de la distance entre le domicile et un centre de soins de référence est significativement associée à une probabilité de survie moins élevée pour les cancers du poumon et de la prostate [Campbell *et al.,* 2000]. En 2006, Dejardin et al. ont montré à partir de plus de 80 000 patients atteints de cancers digestifs diagnostiqués entre 1980 et 1997 dans 12 registres de cancers français, que la distance entre le centre de référence et le domicile est un facteur prédictif de la survie en particulier pour les cancers du côlon et du rectum [Dejardin *et al.,* 2006]. En 2013, la même équipe compare sur plus de 40000 patients en France et en Angleterre l'impact de la distance sur la survie [Dejardin et al., 2013]. En 2015, une méta-analyse de 27 études a confirmé qu'une distance importante était associée à un stade plus avancé de la maladie, à des traitements suboptimaux, une survie moins bonne et une plus mauvaise qualité de vie [Ambroggi *et al.,* 2015]. Un transport long vers les centres de prise en charge peut être perçu comme une barrière aux soins et limiter l'observance des patients au traitement.

Une étude menée par Dalton et al. à partir d'une cohorte de femmes atteintes du cancer du sein au Danemark a révélé que le risque de décès est réduit chez les femmes ayant une meilleure éducation (RR=0,91) et de plus hauts revenus (RR=0,93) tandis que la présence de comorbidité augmente ce risque (RR=1,31) [Dalton *et al.,* 2007]. Il est aussi maintenant bien établi que la pauvreté joue un rôle aggravant sur la mortalité et de nombreuses maladies [Mackenbach *et al.,* 2008].

Dès 2001, Kravdal s'intéresse au soutien social du patient face à la maladie et rapportait un excès de 15% de mortalité toutes causes chez des hommes ou femmes célibataires ou divorcés atteints de cancer, comparés aux patients mariés de même sexe à facteurs pronostiques égaux [Kravdal, 2001].
Osborne étudie en 2005 le devenir de 32000 patientes avec un cancer du sein et montre que les femmes seules présentent plus de stade avancé (RC = 1,17 IC95 [1,12-1,23]), reçoivent

moins la thérapie optimale (RC = 1,24 IC95[1,17-1,31]) et ont une augmentation du risque de décès (RR = 1,25 IC95[1,14-1,37]) [Osborne, 2005].

1.3.3.2. Rôle des caractéristiques du lieu de prise en charge

Plusieurs études ont démontré l'influence des caractéristiques du lieu de prise en charge sur la survie des patients atteints de cancer, en particulier le statut de l'établissement (universitaire *versus* non universitaire) et le volume d'actes chirurgicaux réalisés.

Ainsi, en 1998, une étude américaine utilisant les données du SEER program (Surveillance, Epidemiology, and End Results) et incluant plus de 5 000 patients atteints de cancer, a montré que le taux de mortalité à 30 jours diminuait significativement avec l'augmentation du volume d'actes et que cette tendance se retrouvait lorsque la prise en charge s'effectuait dans un centre spécialisé [Begg *et al*., 1998]. Hodgson et al. indiquent en 2003 dans une étude sur 7 257 patients atteints d'un cancer rectal que le risque de mortalité à 30 jours pour les patients opérés dans un hôpital avec un nombre élevé d'interventions était significativement inférieur à celui des patients opérés dans un hôpital à faible volume (1,6% vs 4,8%) [Hodgson *et al*. , 2003]. Les résultats de l'étude publiée à partir des données du registre de l'Ontario par Simunovic *et al*. vont dans le même sens puisqu'ils montraient en 2006 une association positive entre un volume élevé d'interventions dans les hôpitaux et l'amélioration de la survie à long terme chez les patients ayant subi une résection pour un cancer du sein (RR=1,2), du poumon (RR=1,3) et du foie (RR=1,7). En revanche, le statut d'hôpital universitaire n'avait pas d'effet significatif sur le risque de décès pendant l'intervention ou à long terme [Simunovic *et al*., 2006].
Chaudry et al. ont observé au contraire que les femmes atteintes de cancer du sein traitées initialement dans un hôpital universitaire ont une meilleure survie que les femmes vues initialement dans un hôpital «communautaire» (RR=0,47) [Chaudry *et al.,* 2001]. Birkmeyer et al. ont conclu à partir d'une cohorte de plus de 63 800 patients atteints de cancers digestifs pris en charge entre 1994 et 1999 sur l'ensemble du territoire américain que le taux de mortalité est moins élevé dans les centres spécialisés prenant en charge des cancers [Birkemeyer *et al.,* 2005].

1.3.3.3. Rôle des délais de prise en charge

Dans la plus large revue de la littérature à ce jour portant sur 209 études traitant des délais de prise en charge [Neal *et al.,* 2015] et sur 12 localisations de cancer dont les plus fréquents (sein, poumon, pancréas, côlon), les auteurs observent une association entre l'allongement des délais du parcours de soins et un pronostic défavorable. Aussi, pour ces cancers, les résultats sont en faveur d'une survie améliorée en cas de raccourcissement du délai de

traitement. D'autres auteurs ont montré au contraire que le délai de prise en charge n'était pas associé à la survie du cancer du pancréas en France [Jooste *et al.,* 2016].

1.3.4. Des disparités de santé liées à l'âge

Au cours du siècle dernier, la population âgée de plus de 65 ans a plus que doublé. Les prévisions montrent à nouveau un doublement dans les 50 prochaines années et la population des plus de 85 ans devrait quadrupler ce qui en fait un réel enjeu de politique de santé publique [Siegel *et al.,* 2013].
Pour la catégorie des personnes âgées (l'âge étant considéré comme un des facteurs d'inégalités de santé des plus reconnus dans la littérature), l'état de santé est naturellement lié à l'âge et il s'agit d'analyser si l'âge est un facteur limitant l'accès aux soins et un facteur aggravant le pronostic du patient [HCSP, 2009]. En effet, les résultats de nombreuses études ont montré des inégalités d'accès aux soins en termes de diagnostic, de prise en charge, de traitement et de survie selon des caractéristiques socio-démographiques, socio-économiques ou liées à l'état de santé de la personne âgée [Vercelli *et al.,* 2006 ; Quaglia *et al.*,2007 ; Steyeberg *et al.,* 2007 ; Delva *et al.,* 2011].

L'incidence du cancer augmente avec l'âge, ainsi en France, on peut estimer qu'en 2025, il touchera plus de 130 000 patients de plus de 75 ans (90 000 en 2005) [Robert-Bobee, 2006]. Les patients âgés atteints de cancer nécessitent une prise en charge spécifique car plus fragile en termes de tolérance des médicaments, ce qui n'est pas systématiquement observé lors d'études en population. Leur prise en charge est délicate du fait des comorbidités fréquentes cumulées avec l'âge [Kurtz *et al.,* 2010 ; Delva *et al.,* 2012 ; Soubeyran *et al.,* 2013 ; Decoster *et al.,* 2013].

On dispose néanmoins de peu de données sur l'effet des traitements en population générale pour les personnes âgées atteintes de cancer et après 65 ans les patients ne sont plus inclus dans des essais cliniques [Turner et al.1999 ; Bugeja *et al.,* 1997 ; Lichtman *et al.,* 2007].
Une étude française réalisée en 2008 sur des femmes atteintes de cancer du sein souligne que l'âge au diagnostic est un facteur significativement associé à la survie globale : les femmes ayant plus de 70 ans au diagnostic ont 2 fois plus de risque de décéder que les autres ($p<0,001$) [Gentil-Brevet *et al.,* 2008]. Une étude française a montré aussi une interaction significative entre l'âge et le lieu de traitement : l'accès au centre de référence de soins est fortement diminué chez les personnes âgées [Blais *et al.,* 2006].
Certains auteurs ont également rapporté un retard au diagnostic de cancer chez les patients âgés car leur accès aux soins est plus limité que chez les patients jeunes, en particulier pour les patients vivant en institution [Clement *et al.*, 2009]. Selon Bradley et al. le fait d'être en maison de retraite réduit l'accessibilité aux traitements plus lourds de type chimiothérapie ou radiothérapie ce qui a un impact sur la survie des patients [Bradley *et al.,* 2008].

Les inégalités ne se retrouvent pas seulement entre jeunes et vieux patients mais à l'intérieur même du groupe des sujets âgés : selon le National Comprehensive Cancer Network la notion de « personnes âgées » à partir de 60 ans de l'OMS ne suffit plus. On doit maintenant considérer les patients âgés en « jeunes vieux patients » (65-74 ans), en « vieux patients » (75-84 ans), en très vieux patients (≥85 ans) [Balducci *et al.,* 2006]. En France, le Plan cancer 2009-2013 prévoit d'améliorer la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancer (action 23.4) et consacre une action à l'oncogériatrie avec notamment une augmentation de l'inclusion des personnes âgées de plus de 75 ans dans les essais cliniques en cancérologie afin de mieux connaître et prendre en charge cette population [Plan cancer 2009].

1.3.5. Spécificités des cancers hématologiques

Sur la thématique des inégalités sociales, peu d'études existaient sur les cancers hématologiques et plus particulièrement les LNH avant 2006. En 2007, Alston *et al*. ont montré une incidence plus élevée des lymphomes non hodgkiniens en Angleterre dans les régions les plus défavorisées [Alston *et al.,* 2007]. En 2011, Smith ne retrouvait pas d'association significative entre incidence des LDGCB , LF et index de précarité en Angleterre [Smith *et al.,* 2011]. En 2008, au Danemark était publiée une étude montrant que les patients de niveau socio-économique défavorisé et ceux ayant une morbidité plus sévère avaient un pronostic défavorable [Roswall *et al.,* 2008]. En 2009, Keegan *et al*. montrent sur une cohorte californienne de 15 937 patients atteints de lymphomes folliculaires qu'un niveau socio-économique défavorisé est associé à une survie réduite [Keegan *et al.,* 2009]. La même équipe publie la même année une étude sur les lymphomes hodgkinien et démontre aussi que même en prenant compte du stade de la maladie, les patients vivant dans des quartiers défavorisés ont une survie plus basse que ceux vivant dans des quartiers dit favorisés [Keegan *et al.,* 2009]. En 2010, Kent observe les mêmes résultats sur une cohorte de plus de 3 500 jeunes adultes atteints de lymphomes non hodgkiniens en Californie [Kent *et al.,* 2010]. Les données anglaises de 2004 à 2006 montrent que la survie des LNH (tous types confondus) était significativement moins élevée dans les régions les plus précaires pour les hommes comparée aux régions les plus favorisées (60% *versus* 65%). Néanmoins pour les femmes, l'index de déprivation n'était pas associé significativement [Rachet *et al.,* 2010].

Plus récemment, quelques études ont abordé l'impact des « facteurs non biologiques » (FNB) sur la survie des LNH, la plupart s'intéressait à l'influence des facteurs SES ou du lieu de prise en charge sur la survie des LNH [Williams *et al*., 2015 ; Loberiza *et al.,* 2009] et plus spécifiquement la survie des LDGCB comme Tao et Lee en 2014 en tenant compte dans leur

analyses de l'introduction du Rituximab [Tao *et al.,* 2014 ; Lee *et al*.,2014]. En réponse à Tao, Flowers dans la revue Blood en 2014 a souligné la complexité des relations entre facteurs sociaux, environnementaux, biologiques, médicaux et la survie des patients atteints de LNH diffus [Flowers et al., 2014] (cf. annexe 10).

En 2015, Borate reprend cette notion de FNB et démontre que le statut marital, le statut d'assuré social et les revenus sont des facteurs indépendants de la survie des patients atteints de leucémie [Borate *et al.*, 2015].

Concernant les délais de prise en charge des hémopathies lymphoïdes, une étude réalisée au Royaume-Uni en 2006 décrit le parcours de soins de 274 patients atteints de lymphomes non hodgkiniens et montre que 42% des patients n'ont pas eu de rendez-vous à l'hôpital dans les deux semaines suivant leur 1ère consultation avec un spécialiste, 64% n'ont toujours pas été traités dans les deux mois suivant ce rendez-vous et 26% n'ont pas reçu de traitement au cours du 1er mois suivant leur diagnostic. Le délai entre les premiers symptômes et le traitement initial est en moyenne de plus d'un an et varie selon le type histologique, l'âge et l'environnement social dont est issu le patient. Le délai entre le 1er rdv à l'hôpital et le diagnostic dans cette étude est en moyenne de 91 j ± 203 [Howell *et al.,* 2006].

De même, une étude basée sur les données d'une cohorte de 7048 patients atteints de LNH DGCB (âge médian 77 ans) provenant du SEER program américain et publiée en 2010 montre que 84% des patients reçoivent un traitement (chimiothérapie et/ou radiothérapie). Parmi les patients traités, le délai médian entre le diagnostic et le 1er jour de traitement était de 42 jours et 92% des cas ont démarré leur traitement dans un délai de 6 mois. Ces résultats varient selon l'âge et le statut social : comparés aux patients de moins de 70 ans au diagnostic, les patients âgés de plus de 80 ans avaient 3 fois plus de risque de démarrer leur traitement après un délai de 3 mois. De même, le délai d'attente était plus long pour les patients résidants dans des zones les plus défavorisées (OR=0,82) $p<0,02$ [Griffiths *et al.,* 2010].

A la fin de l'année 2012, le registre des hémopathies malignes de la Gironde a participé à une étude des délais de prise en charge en France réalisée avec d'autres registres et ayant donné lieu à un rapport publié par l'INCa. Cette étude portait sur la période 1999-2008 et montrait une certaine variabilité des délais moyens de prise en charge selon les départements et l'histologie du lymphome (en particulier le délai entre le diagnostic et le 1er traitement) : le délai moyen de prise en charge des patients était estimé entre 28±47 et 36±42 jours pour les lymphomes B diffus à grandes cellules et entre 50±47 et 117±194 jours pour les lymphomes folliculaires. Ces délais reflètent en premier lieu la nature aiguë ou chronique des maladies considérées. Les différences observées dans les délais pourraient s'expliquer par une offre de soins contrastée d'un département à l'autre (c'est-à-dire le nombre de services ou de lits pouvant accueillir ces maladies et leur capacité à hospitaliser rapidement un patient pour sa prise en charge) [INCa, 2012].

Une étude réalisée en Angleterre sur les LNH diagnostiqués entre 2006 et 2008 a montré que le mode d'arrivée par les urgences était significativement plus fréquent dans les régions les plus précaires comparées aux zones favorisées [National Cancer Intelligence Network, 2012]. Cependant une étude antérieure n'avait pas retrouvé d'association entre le statut socio-économique du patient et les délais de diagnostic [Neal *et al*, 2005].

Les études réalisées sur des cohortes de personnes âgés (75 ans et plus, 80 ans et plus, 90 ans et plus) atteints de lymphomes sont assez rares. La plupart d'entre elles ont montré un moindre accès aux molécules innovantes, à l'inclusion dans un essai clinique et la nécessité d'une prise en charge spécifique et mieux codifiée [Wang *et al.,* 2008 ; Link *et al.,* 2011 ; Peyrade *et al*.,2012 ; Cherubini *et al.,* 2013 ; Trebouet *et al.,*2013].

OBJECTIFS

2. OBJECTIF(S)

L'objectif général de ce travail était de décrire précisément le parcours de soins et la prise en charge des patients atteints de LNH diffus et folliculaires en population générale et d'identifier les facteurs déterminants leur prise en charge et la survie sur des territoires de soins couverts par des registres spécialisés en hématologie (Basse Normandie, Côte d'Or et Gironde) entre 2002 et 2008.

Les trois objectifs spécifiques correspondaient aux analyses suivantes :

1) Identifier les facteurs socio-économiques et médicaux associés au type d'établissement fréquenté par les patients ou à leur survie,

2) Identifier les facteurs socio-économiques et médicaux associés aux délais longs de prise en charge des patients (ou pouvant être considérés comme inacceptables) et étudier l'influence de ces délais longs sur la survie,

3) Rechercher les déterminants spécifiques d'une population fragile définie par un âge élevé et/ou d'autres critères de vulnérabilité (comorbidité…)

MATERIEL ET METHODES

3. MATERIEL ET METHODES

Ce travail de thèse a été réalisé à partir de la population d'étude et les informations collectées dans le cadre de l'étude ISOLYMPH, 1ère étude collaborative au sein du groupe de travail REPIH (Réseau « étudiant l'EPIdémiologie des Hémopathies malignes ») créé en 2011 afin de promouvoir des projets de recherche sur l'épidémiologie des hémopathies malignes à partir des données de registres spécialisés en hématologie.

3.1. Population Etudiée

3.1.1. Données issues des registres de cancers en France

3.1.1.1. Définition d'un registre

Un registre est « 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 épidémiologique et de santé publique » – selon l'Arrêté du 6 novembre 1995 Comité National des Registres (CNR) maintenant dénommé Comité d'évaluation des Registres.

La finalité d'un registre est d'obtenir des informations sur tous les cas de cancers apparaissant dans une région bien définie. En France, le département constitue le plus souvent la base géographique. Certains registres peuvent néanmoins être régionaux, voire nationaux (voir la carte de France ci-dessous).

Il existe deux types de registres, dont les missions sont complémentaires :

- les registres généraux qui recueillent tous les cas de toutes les localisations de cancers survenus dans une région définie ;
- les registres spécialisés qui recueillent tous les cas d'un type de cancer spécifique et collectent en routine des informations plus détaillées que les registres généraux, notamment d'autres paramètres diagnostiques ou pronostiques comme les données sur le stade de diagnostic. Ils collectent aussi des informations sur le(s) traitement(s).

Tous les registres qualifiés par les tutelles (INCa, Santé Publique France, Inserm) sont réunis au sein d'une association, le réseau Francim (figure 14). Ce réseau créé en 1997 a pour objectifs de réaliser, coordonner et publier des travaux utilisant les données collectées par les registres français, de contribuer au développement de recherches coopératives en santé

publique et en épidémiologie descriptive, analytique et évaluative dans le domaine du cancer. Francim travaille dans le cadre d'un partenariat régi par une convention quadripartite avec l'INCa, Santé publique France et les Hospices civils de Lyon (HCL).

En effet, depuis 1999, le service de Biostatistique des HCL gère la base de données commune à l'ensemble des registres.

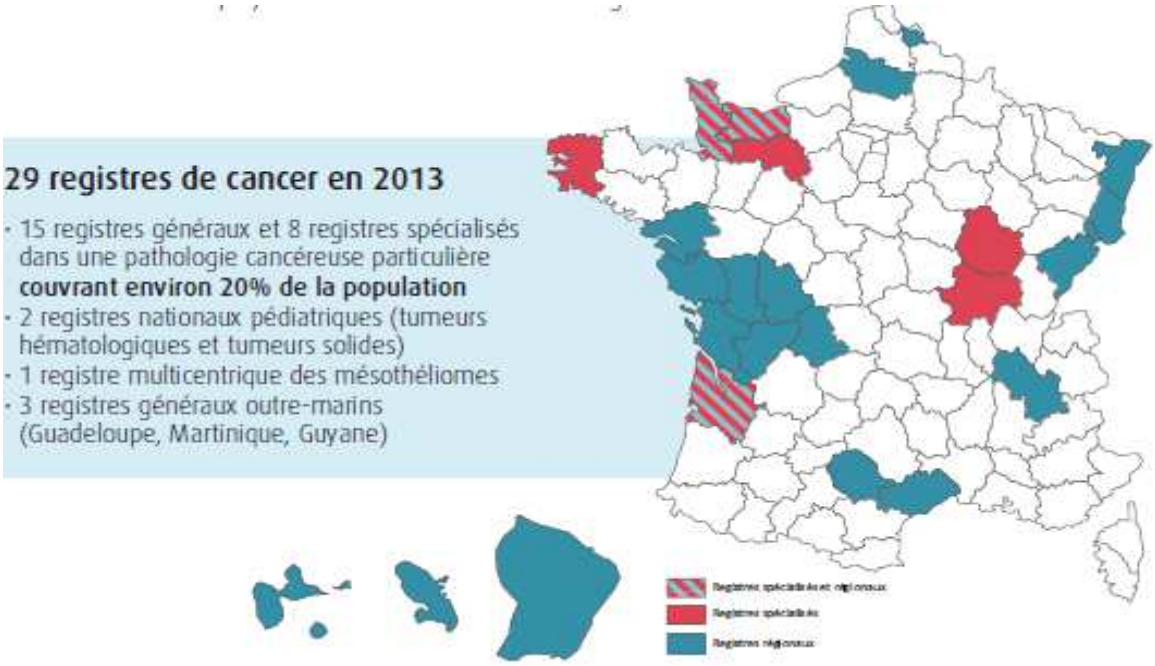


Figure 14 : Représentation des 29 registres de cancer en France métropolitaine et Dom Tom.

3.1.1.2. Organisation de la collecte des informations

La figure 15 montre l'organisation de la collecte des informations par un registre de cancer au sein de FRANCIM.

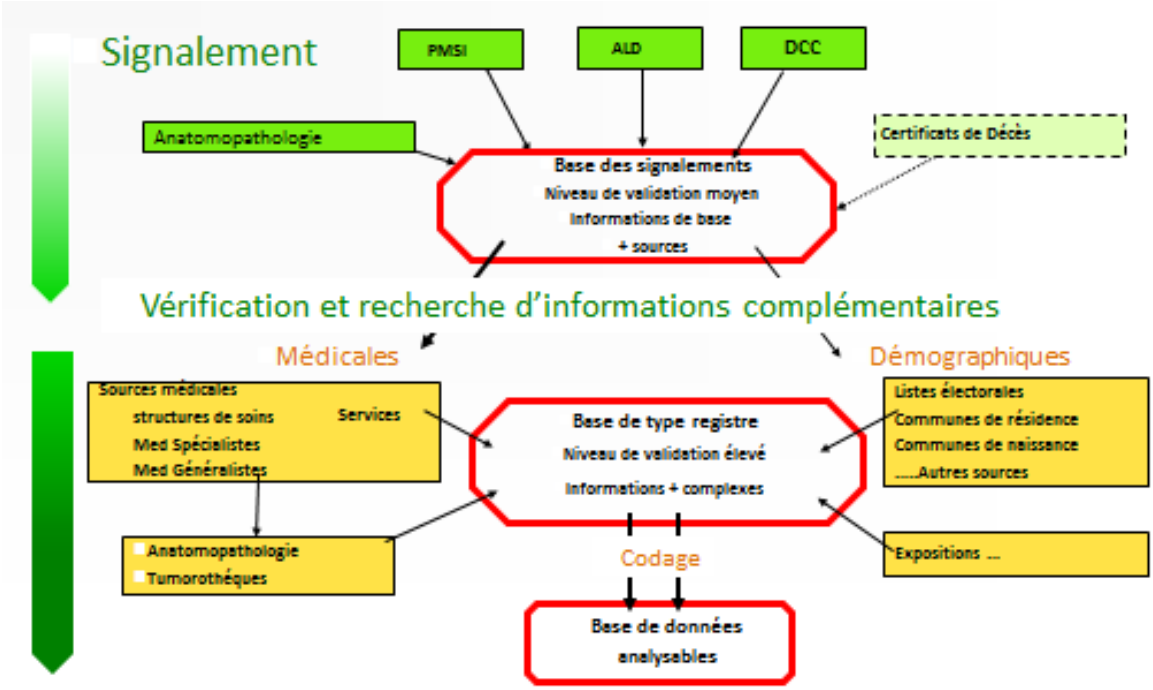


Figure 15 : Organisation de la collecte des informations par un registre de cancer au sein de FRANCIM.

A noter que l'étape signalement correspond à un temps de travail sur le 2ème semestre de l'année N+1 pour des cas diagnostiqués sur l'année N (délais nécessaires aux PMSI).
Le temps de vérification et de retour aux dossiers médicaux pour confirmer ou invalider le cas incidents est une étape longue (1 année environ). Après avoir saisi tous les cas dans la base de données de chaque registre, les données de l'année incidente N seront donc transmises à la base des HCL en janvier N+3.

3.1.1.3. Population Française couverte par le réseau pour la surveillance des hémopathies malignes

L'évolution de la population couverte par le réseau Francim pour les hémopathies malignes est illustrée sur la figure 16 ci-après :

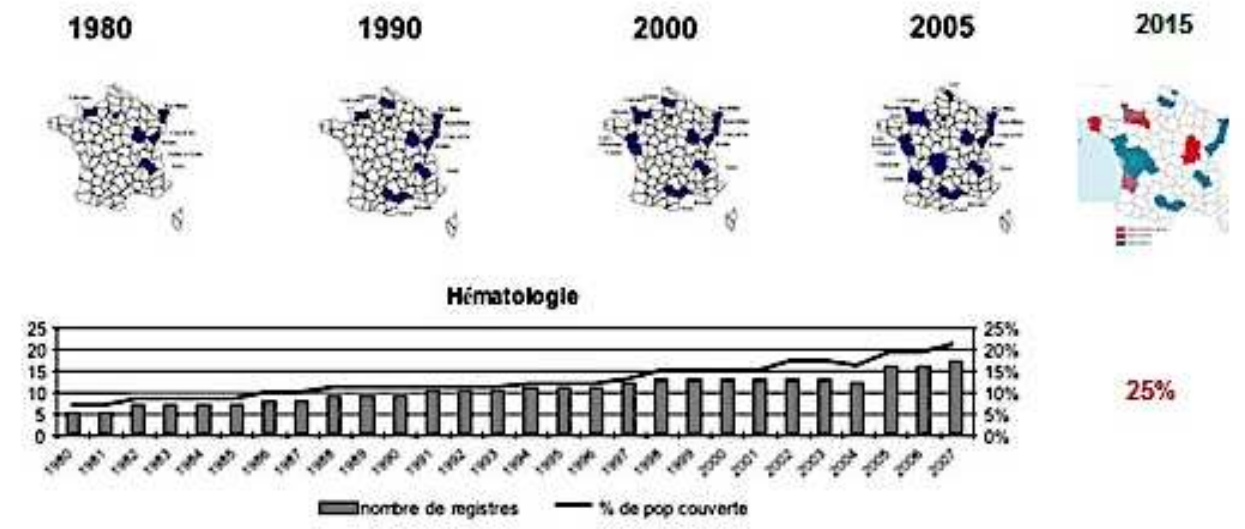


Figure 16 : Evolution de la population couverte par le réseau Francim pour les hémopathies malignes

3.1.1.4. Apports des registres spécialisés en hématologie pour répondre aux objectifs de l'étude

Les informations apportées par les registres de cancers sont capitales pour évaluer l'impact de la politique sanitaire menée dans notre pays sur ces maladies. Leur intérêt majeur consiste dans le fait qu'ils disposent de données exhaustives donc sans biais de recrutement, représentatives des prises en charge dans l'ensemble de la population couvrant les régions étudiées. De plus, les registres spécialisés en hématologie (Basse Normandie, Côte d'Or et Gironde) sont les référents nationaux sur le classement précis de ces maladies selon les standards internationaux et collectent des informations précises sur le patient, sa prise en charge, les filières et le suivi qui seront complétées par des données spécifiquement collectées pour cette étude (critères pronostiques, inclusion dans les essais cliniques, données sur le statut socioéconomique...)

3.1.1.5. Population d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective exhaustive. La population d'étude est issue des cas inclus dans la base des trois registres spécialisés en hématologie existant en France (Basse Normandie, Côte d'Or et Gironde). Un cas est défini comme éligible s'il répond aux critères suivants :

- personne résidant dans ces départements/régions,
- chez qui le diagnostic de lymphome non hodgkinien (LNH) diffus à grandes cellules B ou folliculaire (entrant dans la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie

3ème édition (CIMO 3) codes 9678/3, 9679/3, 9680/3, 9684/3) a été posé par histologie et/ou cytologie ou tout autre critère ou groupe de critères retenus dans le guide européen d'enregistrement des hémopathies malignes [HAEMACARE Working Group, 2010],

- entre le 01/01/2002 et le 31/12/2008.

La population attendue était estimée à 2000 patients sur la période considérée. Cette estimation était basée sur le nombre moyen de sujets éligibles observés dans les trois registres sur la période 2002-2006 (extraction de la base nationale Francim).

Afin de pouvoir répondre à nos objectifs, ce projet de recherche comporte les critères d'exclusion suivants :

- Patient perdu de vue : patient inclus dans la base du registre mais dont aucune information n'a pu être recueillie mis à part le diagnostic,
- Patient décédé prématurément le jour du diagnostic dont aucun élément de la prise en charge spécifique n'est disponible.

3.2. Recueil des Données

3.2.1. Variables dépendantes :

3.2.1.1. Le lieu de prise en charge :

Le lieu de prise en charge (qui est la variable dépendante dans la première partie de l'analyse puis variable explicative principale dont on souhaite étudier l'effet sur la survie) sera définie dans notre étude comme l'établissement où la décision thérapeutique a été prise ainsi que le traitement initial réalisé (s'il y en avait un).

Cette variable sera classée initialement selon 2 catégories :

- «pôle régional de cancérologie*» lorsque la prise en charge** est réalisée dans le CHU ou le CLCC ;
- «autres centres» lorsque le traitement est réalisé dans un Centre Hospitalier Général (CHG) ou une clinique.

**Conformément à la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie, les établissements se sont coordonnés dans un pôle de référence et de recours appelé pôle régional de cancérologie. Celui-ci assure des missions de recherche et d'enseignement.*

***Prise en charge : décision thérapeutique et traitement initial (abstention inclus).*

Puis cette variable dépendante a été ensuite redéfinie selon 3 catégories avec introduction de la notion de spécialité médicale au sein du pôle de cancérologie :

- «pôle régional de cancérologie services spécialisés oncologie-hématologie»,

- « pôle régional de cancérologie services non spécialisés autres»,
- «autres centres» lorsque le traitement est réalisé dans un Centre Hospitalier Général (CHG) ou une clinique.

Enfin pour certaines analyses, nous avons créé à partir de la variable lieu de prise en charge aussi une variable explicative mixant le lieu de prise en charge (Pôle cancérologie (CHU-CLCC) *vs* autres centres (CHG-cliniques)) et la spécialité médicale (onco-hématologie *vs* autres services), il en résultait une variable à 4 modalités : autres centres-autres spécialités / autres centres-onco/hématologie / Pôle cancéro-autres spécialités / Pôle cancéro - onco/hématologie.

3.2.1.2. Les données de survie :

Le statut vital, variable dépendante de l'étude des déterminants de la survie des patients atteints de LNH, a fait l'objet d'une demande auprès du Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) qui centralise des informations relatives à l'état civil sur toute personne née après 1890. Les mairies de naissance et/ou de résidence ont d'abord été contactées pour récupérer les données manquantes indispensables à la demande au RNIPP. Le traitement des données a été ensuite confié au centre national informatique du RNIPP. La date de point a été fixée au 30/06/2013.

3.2.2. Variables explicatives

Les variables explicatives collectées ont été de deux types : variables individuelles et agrégées.

3.2.2.1. Variables individuelles :

Les données individuelles de la population cible ont été recueillies de façon standardisée par les 3 registres :

- **Caractéristiques démographiques et socio-économiques**

La date de naissance, le sexe et le statut marital ont été collectés. Initialement en 4 items célibataire, veuf, divorcé ou séparé, marié ou vit maritalement, cette variable a été utilisée en 2 modalités dans les analyses : le fait que le patient soit seul face à la maladie (célibataire, veuf, divorcé ou séparé) ou accompagné (marié ou vit maritalement).

L'adresse précise du patient suivant les règles de géocodage établi par le groupe de géocodage de Francim a été collectée (grâce à cette adresse nous avons pu vérifier si cela correspondait à un mode de résidence en institution des patients âgés).
L'âge au diagnostic permettra de créer l'âge en catégories défini par les quartiles selon les analyses. Pour l'analyse des patients âgés**,** l'âge sera défini en 3 classes pour les plus de 65 ans comme le préconise le National Institute of Aging, en 3 catégories les « jeunes vieux » de 65 à 74 ans, les « vieux vieux » de 75 à 84 ans et les « très vieux » pour les 85 ans et plus.

- **Caractéristiques médicales**

Les antécédents personnels de cancer et d'hémopathie maligne seront regroupés en une seule variable. Le score de comorbidité a été classé selon l'échelle d'Evaluation de Comorbidité pour Adulte - 27 (ACE 27). Ce score n'est pas spécifique des hémopathies malignes mais couramment utilisé en hématologie. Ce score a été développé par Piccirillo [Piccirillo *et al.,* 2004]. Il est validé sur la survie globale et est actuellement utilisé en routine par le NHS Anglais en cancérologie. Il s'agit d'une échelle générale globale qui comprend une liste de 27 comorbidités. Son intérêt vient du fait que les comorbidités sont gradées selon leur sévérité de 1 à 3. Il est donc plus complet que le Charlson et moins difficile à remplir que le CIRS-G.

L'état général du patient au diagnostic évalué par le clinicien, a été collecté en utilisant soit l'index OMS, le score de Karnofski ou le score ECOG utilisé dans certains essais cliniques. Un transcodage a permis d'analyser cette information.

- **Caractéristiques liées à la maladie lymphome**

La classification internationale des maladies pour l'oncologie 3ème version-2008 (CIMO-3) a été utilisée pour classer la morphologie (histologie) et la topographie de chaque LNH.
Afin de procéder à une étude de la qualité des informations histologiques, chaque dossier a été revu permettant de valider le classement des LNH et de prendre en compte l'événement « transformation histologique » de ce type de LNH (folliculaire vers diffus à grandes cellules B). Face à des cas litigieux, un avis a été demandé à un expert lymphome du réseau Lymphopath, le Dr Isabelle Soubeyran, Bordeaux.
Le stade de la maladie est codé selon la classification Ann Arbor spécifique aux lymphomes. Pour calculer les index pronostiques Internationaux, nous avons procédé à un recueil complet des cinq facteurs pronostiques le composant (Index Pronostique International (IPI) ou IPI ajusté à l'âge (IPIaa) pour les LDGCB ; Index Pronostique International des Lymphomes folliculaires (FLIPI) pour les LNH folliculaires).

- **Caractéristiques liées au lieu de prise en charge**

La pratique suffisante et régulière d'une équipe pour assurer une prise en charge de qualité a justifié la mise en place des seuils annuels d'activité définis pour la chirurgie des cancers, la radiothérapie et la chimiothérapie. Malheureusement il n'existe pas de tels seuils pour les cancers hématologiques à ce jour.
Nous souhaitions donc créer une variable « Seuil en hématologie-oncologie » reflétant un nombre de patient vu par établissement. Nous avons donc utilisé la distribution des patients par centre de soins et rechercher les "points de cassures" à l'aide d'une régression linéaire par segments : méthode des jointpoints.
La variable "seuil" de l'étude a été ainsi divisée en 4 catégories selon les cut offs : <11; 11-32; 32-61; >61 patients. Il a en résulté une variable à 4 modalités que nous avons appelées : expertise haute / expertise intermédiaire haute / expertise intermédiaire basse / expertise basse.

- **Caractéristiques liées à la prise en charge**

- Le premier contact ou interlocuteur médical du patient a été recueilli à partir du dossier médical et une variable en 2 modalités médecin généraliste *vs* spécialiste a été créé.
- Les informations principales du bilan d'extension et pré-thérapeutique (scanner thoraco abdominopelvien, biopsie ostéo-médullaire ou myélogramme, tep-scan) ont été recherchées.
- La notion de discussion en réunion pluridisciplinaire (dans les 90 jours maximum autour du diagnostic) et l'inclusion du patient dans un essai clinique ont été notées.
- Le type de traitement médical de première ligne a été défini pour l'ensemble des traitements réalisés en première intention (radiothérapie, chimiothérapie, traitement symptomatique, l'abstention thérapeutique sera également notée). Le traitement en clair a été noté. Le traitement par chimiothérapie a été évalué à l'aide de deux variables dichotomiques pour les analyses : le fait que la chimiothérapie soit avec ou sans anthracycline et chimiothérapie avec ou sans anticorps monoclonal anti CD20 (rituximab). Nous avons donc pu créer une variable à 5 modalités : pas de chimiothérapie, chimiothérapie sans anthracylines, chimiothérapie avec anthracylines, chimiothérapie sans anthracylines avec rituximab, chimiothérapie avec anthracylines et rituximab.

La séquence des traitements a permis de reconstituer le plan de traitement complet du patient de la première ligne et toutes les suivantes s'il y a lieu jusqu'à la date de dernières nouvelles.

- Les délais du parcours de soins :

Pour mesurer les délais, un recueil précis des dates (jour, mois, année) a été nécessaire. Les dates suivantes (issues de la littérature) ont été recueillies :

- Date des premiers symptômes,
- Date de la première consultation avec le médecin généraliste,
- Date de la première consultation avec le médecin spécialiste,
- Date du compte rendu d'anatomopathologie (date de diagnostic),
- Date du passage en Réunion Pluridisciplinaire initiale,
- Date de chacune des étapes du traitement initial : date de la première séance de radiothérapie (en dehors des séances de repérage) ; date de la première séance de chimiothérapie ou immunothérapie.

Au final, huit différents délais (en jours) ont été collectés (figure 17). Chacun de ces délais permet de décrire une étape particulière du parcours de prise en charge :

- le délai d'accès au 1er contact médical (date premiers symptômes – date consultation MG ou spécialiste),
- le délai d'accès au diagnostic (date 1ère consultation – date diagnostic)
- le délai d'accès global au diagnostic (date premiers symptômes – date diagnostic),
- le délai d'accès à la proposition thérapeutique (date diagnostic – date RCP),
- le délai global d'accès à la proposition thérapeutique (date premiers symptômes – date RCP),
- le délai d'accès aux traitements après RCP (date RCP – date premier traitement),
- le délai d'accès aux traitements après diagnostic ou d'initiation au traitement (date diagnostic – date premier traitement)
- le délai global de prise en charge (date premiers symptômes – date premier traitement),

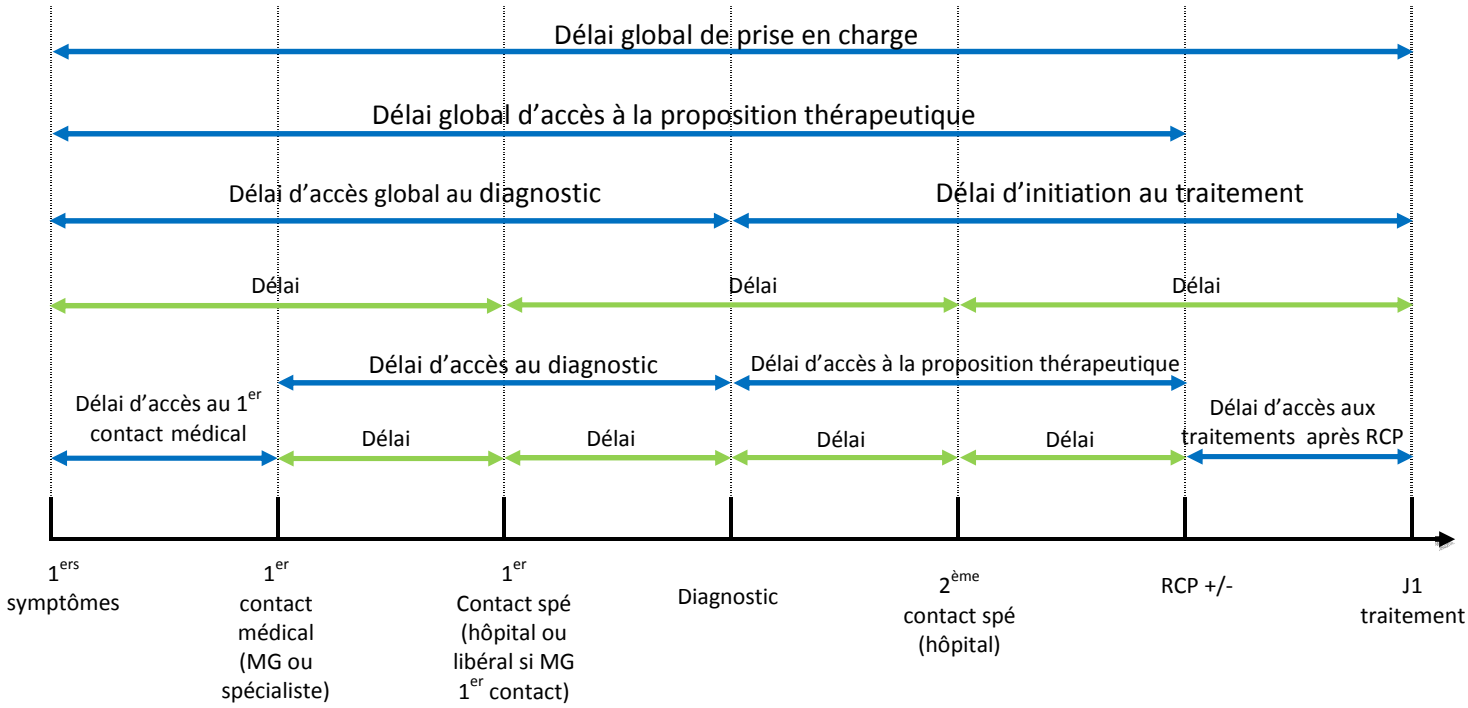


Figure 17 : Délais de prise en charge de l'étude ISOLYMPH. *(NB en bleu ceux étudiés dans la thèse, en vert ceux qui n'ont pas été étudiés).*

Les délais sont exprimés en jours et décrits selon leur médiane, interquartiles (correspondant au Q1 et Q3 (75ème et 90ème percentiles) et extrêmes. Le 75ème et le 90ème percentile vont nous intéresser aussi pour les analyses.
Nous décrirons les délais (en bleu) et introduirons essentiellement le délai d'initiation au traitement (date de diagnostic - J1 du traitement) dans les modèles multivariés.

- **Informations sur l'accès aux soins : distance et temps de trajet**

Les distances entre le lieu de la prise en charge et le domicile de chaque patient seront calculées en utilisant CHRONOMAP 4® software (Magellan ingénierie) combiné avec ARCGIS®. Grâce au recueil de l'adresse précise des patients, le géocodage sera affecté selon le couple de coordonnées latitude/longitude (disponible à partir de la base de données BD Adresse de l'IGN). L'utilisation d'une base de données routière vectorielle (Multinet TéléAtlas) permettra de connaître d'une part, la distance séparant le patient des lieux de prise en charge et, d'autre part les temps de trajet (selon les vitesses légales des différents tronçons de route).
Les distances et temps de trajets calculés sont les suivants :

- Distance et temps de trajet entre le domicile du patient et le centre de référence (pôle de Cancérologie) le plus proche
- Distance et temps de trajet entre le domicile du patient et l'hôpital le plus proche
- Distance et temps de trajet entre le domicile du patient réellement parcourus par le patient pour aller à l'établissement de santé responsable du traitement.

3.2.2.2. Données agrégées socio-économiques :

Le recueil de routine des registres ne permet le recueil que d'un nombre limité d'informations individuelles d'ordre socio-économique. La catégorie socio-professionnelle classée à partir de la profession exercée au moment du diagnostic est quasiment la seule et de qualité insuffisante.
Pour pallier à ce manque d'information, nous avons eu recours à des données agrégées.
Les données issues du recensement national de 2007 et les données IRIS-2008 des départements ont été recueillies auprès du centre Inserm U1086 « Cancers et prévention », Caen.

- **Caractéristiques liées à la zone de résidence : les données Insee**

La typologie du lieu de résidence a été déterminée pour chaque patient à partir de sa commune de résidence (selon le code Insee). Le classement en communes «rurales ou urbaines et périurbaines» en Gironde a été défini par l'Insee et est disponible sur leur site.
L'offre de soins a été également appréciée à ce niveau par la densité de médecins généralistes rattachée à une zone de résidence donnée. Les agences régionales de santé (ARS) de Basse-Normandie, Bourgogne et Aquitaine nous on fournit le nombre de médecins généralistes par commune et par année. Nous avons pu ainsi calculer la densité de médecins généralistes par commune. Nous avons dans un second temps recueilli la densité médicale par IRIS.

Les mesures de l'accessibilité spatiale aux médecins comme la densité médicale ou la distance d'accès aux soins sont des mesures de l'adéquation de l'offre de soins critiquables car elles ne tiennent pas compte du fait que les besoins de soins diffèrent d'un individu à un autre. Pour pallier à ce problème, en décembre 2012, l'Institut de Recherche et documentation en économie de la Santé (IRDES) a présenté un nouvel indicateur d'accessibilité aux soins appliquée aux médecins généralistes libéraux en France l'APL (accessibilité potentielle localisée) : cet indicateur tient compte du niveau d'activité des médecins pour mesurer l'offre et du taux de recours différencie par âge des habitants pour mesurer la demande. Il s'agit d'un indicateur local, calculé au niveau de chaque commune mais qui considère également l'offre de médecins et la demande des communes environnantes. Nous avons pu en 2014 récupérer cet indicateur auprès de l'IRDES. Il est exprimé en équivalent temps plein (ETP) de médecin généraliste pour 100 000 habitants et est basé sur la densité médicale de médecins généralistes (MG) de 2008. Nous l'avons découpé en 4 classes selon les quartiles nationaux.

- **Caractéristiques liées à la zone de résidence : les zones IRIS**

Depuis 1999, l'Insee a développé un découpage du territoire en mailles de taille homogène : ainsi les Ilots Regroupés pour l'Information Statistique (IRIS) de l'Insee sont les «briques de

base» en matière de diffusion de données infra communales. Initialement appelés IRIS2000 car faisant référence à la taille visée de 2 000 habitants par maille élémentaire.
Les communes d'au moins 10 000 habitants et une forte proportion des communes de 5 000 à 10 000 habitants sont découpées en IRIS. Ce découpage constitue une partition de leur territoire. Il doit respecter des critères géographiques et démographiques et avoir des contours identifiables sans ambigüité et stables dans le temps.
La France compte environ 16 100 IRIS dont 650 dans les DOM. Par extension, afin de couvrir l'ensemble du territoire, on assimile à un IRIS chacune des communes non découpées en IRIS. (Accessible sur https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1523) vérifié le 12/05/17)
Pour exemple, la ville de Bordeaux est découpée en 87 zones IRIS et le découpage peut être si précis que le cours d'Albret est réparti sur toute son étendue sur 5 zones IRIS.

Nous avons pris donc cette unité comme échelle géographique de base car ils représentent l'unité statistique géographique la plus fine pour laquelle l'ensemble des données du recensement 2007 est disponible en France.

Le géocodage de l'adresse des patients a été réalisé en utilisant le couple de coordonnées latitude/longitude de chaque patient suivi d'une projection sur les fonds de cartes des contours IRIS2008 fourni par l'IGN.

- **Caractéristiques liées à la zone de résidence : les scores de précarité**

Ainsi en plus du zonage traditionnel rural/urbain, l'analyse des inégalités sociales de notre étude a été réalisée à partir d'une approche en terme de conditions de vie. Nous avons utilisé dans cette thèse le French EDI (European Deprivation Index) qui est donc un indice de haute résolution, valide sur l'ensemble du territoire français et transposable d'un pays européen à l'autre [Pornet *et al.*, 2012]. Par souci de comparabilité avec d'autres études, nous l'avons comparé à celui de Townsend créé en 1987 qui est aujourd'hui le plus reconnu et utilisé dans la littérature, [Townsend, 1987].

Chaque adresse de patient a donc été géocodée puis envoyée à la plateforme méthodologique de Caen. Pour chacune d'elle, l'IRIS correspondant lui a d'abord été apparié puis les scores de Townsend et l'EDI dans un second temps. Les deux seront utilisés en quintiles dans l'étude et le second sera aussi testé en deux modalités : favorisé versus défavorisé (deux derniers quintiles).

Pour la Gironde, nous avons pu récupérer l'adresse des médecins généralistes et la géocoder. L'EDI a pu être attribué à chacune d'entre elles, ce qui va nous être utile pour l'approche qualitative.

3.2.3. Approche qualitative de l'étude :

L'un des objectifs secondaires d'ISOLYMPH était de répondre à la question : à partir de quels critères (individuels, socio-économiques ou médicaux) le médecin généraliste oriente ou non son patient vers un centre spécialisé dans des zones défavorisées ?

Nous avons donc travaillé en collaboration avec David St Marc, sociologue à l'université de Bordeaux. La 1ère étape a été de recenser à partir de l'étude ISOLYMPH, **100** dossiers de patients résidants dans des zones « défavorisées » en Gironde (deux derniers quintiles de l'index de précarité EDI), une **cinquantaine** de médecins généralistes travaillant dans ces zones par tirage aléatoire. Puis, David St Marc leur a proposé un entretien semi-directif pour mieux saisir les éléments subjectifs et objectifs, individuels et collectifs qui président dans la décision de l'orientation d'un patient atteint de lymphome.

Plusieurs thématiques ont été abordées : représentations de la patientèle, pratiques d'orientation, participation à des réseaux, connaissance de la maladie…

Si l'entretien individuel permet de travailler sur les pratiques singulières, il permet surtout de « remonter du particulier au général ». La comparaison entre les discours permet de dépasser les particularités et de construire des modèles d'analyses généraux. A travers les récits d'expérience, c'est un fait social qu'il s'agit de comprendre.

David St Marc est donc parti à la rencontre des médecins de Gironde. Il a construit des entretiens sur la base d'une discussion autour de 3 dossiers patients (fictifs) présentés à chaque médecin et d'un échange autour de leur décision pour ces 3 patients. Ces dossiers présentaient trois cas médicaux dont la dimension purement médicale ne peut justifier à elle seule un choix d'orientation différent ce qui donnait la possibilité de faire varier la situation socio-économique des patients en mettant en « scène » deux figures classiques de la précarité. Au dossier du patient N°1 qui ne se caractérisait par aucune forme de précarité socio-économique, fut associé un second cas relevant d'une précarité économique et un troisième relevant d'une précarité sociale.

3.3. Analyses Statistiques

Après codage, tous les dossiers ont été saisis dans une base nominative sécurisée avec le logiciel Macro®. Des tests de cohérence ont été effectués pour vérifier l'existence d'erreurs, de données aberrantes et de données manquantes. Le cas échéant, les données des patients étaient vérifiées à partir des données de la fiche de recueil et si besoin corrigées après un retour sur site au dossier médical.

3.3.1. Stratégie d'analyse

La stratégie d'analyse initiale a été définie en concertation avec le directeur de thèse. Elle a rassemblé les étapes suivantes :

- Description de la cohorte, selon les variables démographiques, médicales, socio-économiques,
- Description des filières de soins et de la prise en charge initiale. Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant leur moyenne, écart type, variance, minimum, maximum et effectif des observations. Les variables qualitatives seront décrites en effectifs et pourcentages. Pour comparer les variables qualitatives, les tests du Chi-deux ($\chi 2$) d'hétérogénéité et de tendance ont été utilisés. La comparaison de variables quantitatives a utilisé le test t de Student.
- Analyse univariée et multivariée des déterminants du lieu de la prise en charge par régression logistique non et régression multi-niveaux compte tenu de l'existence de données agrégées.
- La notion de spécialité au sein du centre de référence régional a été analysée à partir des modèles polytomiques du fait d'une variable dépendante à plusieurs modalités.
- Les modèles ont été ajustés sur les facteurs de confusion potentiels tels que le score pronostique ou les catégories d'âge, le type de traitement initial... Des tests d'interaction entre variables ont été également systématiquement réalisés.
- Une analyse pour chaque sous-type histologique a été réalisée de même qu'une analyse stratifiée par catégorie d'âge et par zone registre, si opportun.
- Une analyse univariée et multivariée des déterminants du délai « long » (définis comme étant au-delà du 75ème percentile) par régression logistique non conditionnelle et régression multi-niveaux compte tenu de l'existence de données agrégées. Les modèles ont été ajustés sur les facteurs de confusion potentiels.
- La méthode de Pohar Perme a été utilisée pour estimer les probabilités de survie globale à 1, 3 et 5 ans [Pohar *et al.,* 2012]. L'événement considéré est le décès. Le délai utilisé sera le délai depuis la date de diagnostic (ou du J1 du traitement) jusqu'à la date de décès ou la date de dernières nouvelles. La date de point est fixée au 30/06/2013.
- Nous avons réalisé enfin des modèles multivariés en survie relative (Méthode d'Estève).
- La plupart des analyses ont été testés en méthode MICE (Multiple Imputation Chained Equation), sauf cas particulier.
- Des analyses de sensibilité ou complémentaires ont été effectuées si opportun.

Toutes les analyses seront réalisées à l'aide du logiciel Stata® 11 et R®.

3.3.2. Gestion des données manquantes

Si, en amont, la maîtrise du processus de collecte des données est essentielle pour limiter au maximum l'impact des données manquantes, des variables collectées sont parfois incomplètes. L'impact des données manquantes sur les résultats d'enquêtes épidémiologiques est encore largement sous-évalué et la prise de conscience de l'importance de la prise en compte des données manquantes dans les études est au final assez récente (dans les années 2000).

3.3.2.1. Types d'analyses

Plusieurs types d'analyses existent donc :

- **Analyse en cas complets :** c'est la plus courante et la plus utilisée, où seules les observations avec toutes les variables complètes vont être analysées. Elle est appliquée automatiquement par les logiciels d'analyse statistique standard.

- **Indicateur de données manquantes :** c'est une approche alternative à l'analyse cas complet, souvent utilisée en épidémiologie lorsque les variables incluses dans l'analyse sont binaires ou catégorielles, qui consiste à créer une catégorie additionnelle en remplaçant toutes les données manquantes par une valeur fixe (par exemple 9). Cette approche présente l'avantage de conserver l'intégralité des effectifs.

- **Imputation simple :** cela consiste à remplacer chaque donnée manquante par une estimation (et une seule) de sa valeur et à analyser la base de données ainsi complétée. D'un point de vue statistique, cette procédure de remplacement peut être stochastique ou déterministe, selon qu'elle implique ou non le tirage d'un nombre aléatoire.

- **Méthode par maximisation de la vraisemblance :** c'est une méthode reconnue de traitement des données manquantes, considérée par certains auteurs comme la méthode de référence dans ce domaine [Raghunathan, 2004; Schafer, 2002]. Elle permet de déterminer les valeurs des paramètres qui donnent la densité de probabilité la plus élevée possible en fonction des données observées, et ce pour une famille de modèles paramétriques.

- **Imputation multiple** (que nous allons détailler)

3.3.2.2. Analyses préliminaires : mécanisme MCAR, MAR ou NMAR ?

La littérature statistique distingue trois types de valeurs manquantes selon leur processus d'existence [Little *et al*., 1987]. Cette distinction est très importante puisque la validité des méthodes de gestions des données manquantes en dépend :

- **Complètement aléatoires (Missing Completely At Random MCAR).** C'est l'hypothèse la plus forte, la probabilité d'absence est la même pour toutes les observations. la probabilité qu'une donnée soit manquante est une constante. Dans ce cas, cette probabilité ne dépend pas des valeurs observées ou manquantes des autres variables. Les données manquantes représentent alors un sous-échantillon aléatoire de l'ensemble des données.

- **Aléatoires ou dites manquantes au hasard (Missing At Random = MAR).** la probabilité qu'une donnée soit manquante va dépendre des variables mesurées.

- **Non aléatoires (missing not at random = MNAR).** la probabilité qu'une donnée soit manquante dépend de valeurs non-observées des variables, ou bien de variables qui n'auraient pas été recueillies.

Leur typologie est la première chose à prendre en compte car les types MCAR et MAR peuvent être des variables manquantes que l'on peut ignorer mais la typologie MNAR ne peut pas l'être. Leur conséquence dans les résultats des analyses ne sera pas la même : les types MCAR et MAR ne vont pas induire de biais dans les résultats, seule une perte de puissance peut être notée si on utilise les bonnes méthodes statistiques.
A l'inverse, le type MNAR induit une perte de précision (inhérente à tout cas de données manquantes) mais va entraîner un biais dans les résultats s'il n'est pas pris en compte correctement.

3.3.2.3. Etapes nécessaires à la méthode d'imputation multiple

Issue des travaux de Rubin et basée sur les statistiques bayésiennes, l'imputation multiple consiste à remplacer chaque donnée manquante par un jeu de données estimées à partir des données observées, ce qui permet de prendre en compte l'incertitude associée à chaque étape du processus d'imputation. Le fait d'estimer plusieurs valeurs pour chaque donnée imputée permet de prendre en compte la variabilité autour de chaque donnée imputée et d'obtenir une variance correcte pour les estimations. Chacune des bases complètes ainsi générée fournit alors une estimation du paramètre d'intérêt, puis un estimateur unique est obtenu en calculant la moyenne de ces estimations.

L'imputation multiple est basée sur l'hypothèse que les données sont MAR, c'est-à-dire que le mécanisme de données manquantes ne dépend pas de données non observées des variables

A cette fin, nous avons créé, pour chaque variable incomplète, des variables indicatrices de valeurs manquantes, puis nous avons calculé le V de Cramer de chaque indicatrice avec la variable indiquant le décès. Une dépendance trop forte entre les indicatrices et le décès peut signaler un mécanisme NMAR.

L'imputation multiple se décompose en 3 phases (figure 19) :

- **Phase d'imputation :** les données sont estimées M fois à partir d'un modèle spécifique pour obtenir M bases des données complètes et potentiellement différentes.
- **Phase d'analyses séparées :** l'analyse retenue est réalisée séparément sur chacune des m=1,…, M bases de données imputées pour obtenir M estimations (valeur centrale et variance).
- **Phase d'analyses combinées :** les résultats obtenus à partir des M analyses sont combinés selon des règles établies par Rubin pour obtenir une seule estimation finale.

La séparation de la phase d'imputation et d'analyse représente un des avantages majeurs de la méthode d'imputation multiple.

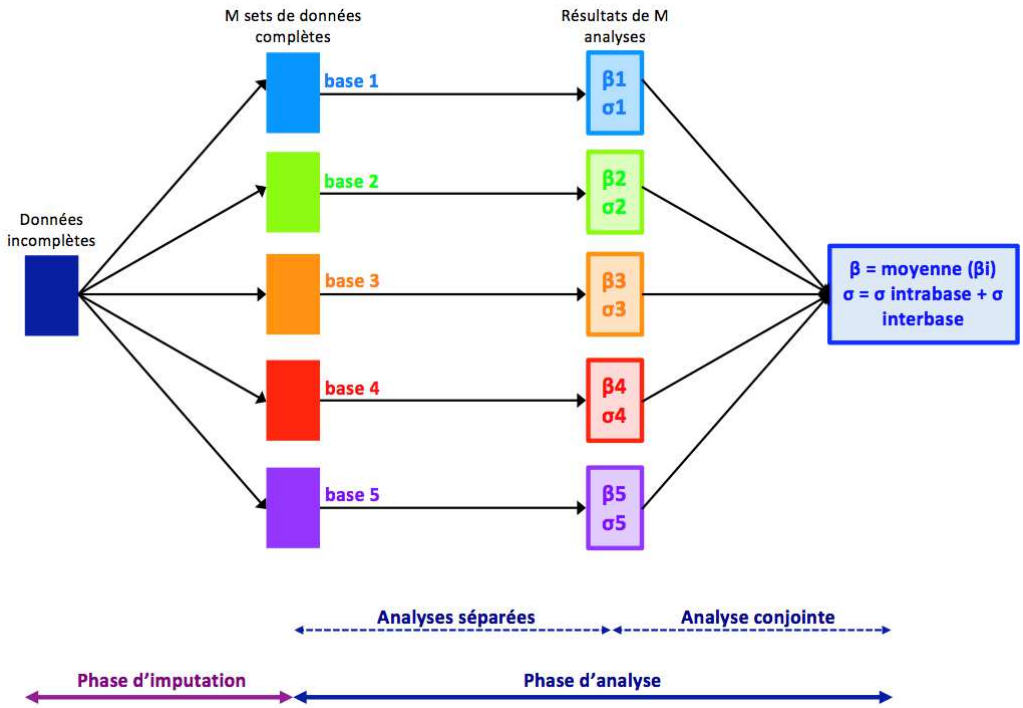


Figure 18 : Représentation graphique des étapes de l'imputation multiple.

La méthode d'imputation multiple par équations chaînées (MICE) se révèle être une méthode fiable tout en étant d'une utilisation abordable, même si ses bases théoriques peuvent être discutées. Par ailleurs, il est nécessaire d'appliquer avec prudence ce type de méthode d'estimation des données manquantes, sous peine d'obtenir des résultats biaisés ou imprécis. La méthode MICE est plus flexible puisqu'elle ne fait pas l'hypothèse d'une distribution multivariée normale.

La méthode MICE sera donc appliquée à l'ensemble des analyses statistiques (modèle de régression logistique, modèle de survie …) avec "mi impute chained" sous Stata 14 (modèle de régression logistique, modèle de survie globale …) et la fonction "mice" du package mi sous R (pour les modèles de survie relative).

- **Nombre d'imputations et d'itérations**

Enfin, le nombre d'itérations pour chaque jeu de données est primordial : l'algorithme comportant une imputation unique pour l'étape 0, il est nécessaire de « roder » celui-ci pour s'en éloigner et garder de la variabilité. A ce titre, nous avons choisi d'effectuer 999 itérations par imputation, soit 9990 cycles pour M=10 tableaux. Un nombre supérieur entraîne, après tests, des temps de compilation trop longs sur le jeu de données complet.
On peut ensuite regarder sur le modèle final le « relative efficiency » (RE) qui doit être proche de 100%. Cette méthode permet de vérifier si les imputations permettent de reproduire la variabilité des données manquantes (donc la perte d'information).

3.3.3. Analyses des données

3.3.3.1. Régression logistique

- **Régression logistique simple**

La première variable dépendante de l'étude était le type d'établissement fréquenté défini par deux modalités (0 = CHG/cliniques 1 = CHU/CLCC), nous avons donc réalisé une régression logistique simple non conditionnelle.

  - **Régression logistique univariée**

Pour étudier les facteurs associés au type de prise en charge, une analyse par régression univariée simple a été conduite afin de tester l'association entre le type de prise en charge

et les variables explicatives. La force de chaque association a été estimée par le calcul du rapport de côtes et de son intervalle de confiance à 95 %.

- **Régression logistique multivariée**

Le choix des variables à inclure dans le modèle multivarié a été obtenu par sélection des variables avec une p-value inférieure ou égale à 0,25 ainsi que sur un jugement épidémiologique (variables forcées).
Une attention particulière a été réalisée sur le fait de ne pas mettre des données qui pourraient être corrélées ensemble (ex : zonage et distance ; APL et distance, APL et densité médicale). Si plusieurs de ces variables sont ≤0,25 en univarié, plusieurs modèles multivariés ont été testés avec chacune d'entre elles séparément.
A partir du modèle complet, nous avons procédé à une analyse de type pas à pas descendante manuelle proposée par Hosmer et Lemeshow avec un seuil à 0,05.

Après l'élimination de la variable ayant la p-value la moins significative, nous avons analysé l'évolution des rapports de cotes (RC) des variables restantes afin de vérifier l'absence de confusion et de s'assurer ainsi que le modèle avec cette variable n'était pas meilleur que le modèle sans celle-ci. Nous avons donc décidé de nous baser particulièrement sur la statistique du rapport de vraisemblance [Hosmer *et al.,* 2000], celui s'utilise classiquement pour comparer deux modèles emboîtés. Si la variation des RC était importante, la variable devait être réintroduite et forcée jusqu'au modèle final. Les résultats finaux sont dans ce cas ajustés sur cette variable.
Après avoir obtenu le modèle final, nous avons introduit les termes d'interaction (choisis d'après la littérature selon leur pertinence épidémiologique ou clinique) puis utilisé une procédure pas à pas descendante pour éliminer une à une les interactions non significatives avec un seuil à 0,05. La procédure « logistic **»** a été utilisée sur le logiciel Stata version 14®.

- **Régression logistique mixte ou modèle « multiniveaux »**

Du fait de la dépendance des résidus au sein des groupes, les modèles « multiniveaux » s'avèrent particulièrement adaptés à l'analyse des données contextuelles. Ces données présentent en effet fréquemment une structure hiérarchique : des données individuelles (niveau 1) se trouvent regroupées au sein d'unités plus vastes (niveau 2), dans notre étude c'est la zone de résidence.

Le modèle « multiniveaux » va donc permettre de représenter les données conditionnellement au fait que les patients sont issus d'une même zone IRIS. Une fois que l'effet aléatoire est introduit, une question importante consiste à se demander si cette variabilité additionnelle, σ^2Iris, est importante et donc si l'inclusion de l'effet aléatoire apporte une information substantielle par rapport au modèle logistique simple c'est à dire

s'il permet d'expliquer la variabilité résiduelle, c'est-à-dire l'hétérogénéité de lieu de prise en charge non expliquée par les effets fixes [Chaix *et al.,* 2002].

Cependant, le test d'Hosmer et Lemeshow est un test qui n'est pas parfait dans le cadre des modèles non linéaires à effet aléatoire (la raison principale étant que la fonction de vraisemblance habituellement disponible ne peut s'écrire formellement en présence d'effet aléatoire) mais qui peut donner une indication sur la variabilité entre les groupes :
Ces tests d'hétérogénéité sont actuellement en développement et il n'existe pas de tests « standards » à ce jour. Les résultats des tests que nous avons effectués ne peuvent alors être utilisés qu'à titre indicatif. La procédure « xtmelogit » a été utilisée sur le logiciel Stata version 14®.

- **Régression logistique polytomique**

La variable dépendante telle que définie dans cette étude a fait appel à la notion de pôle de référence pour la prise en charge des LNH *versus* les autres centres. Or, le pôle de Cancérologie régional rassemble aussi des services spécialisés en onco-hématologie et des services de spécialité d'organe ou de médecine interne qui prennent en charge des patients atteints de LNH. Afin de conforter nos résultats, nous avons fait varier la définition de la variable dépendante en introduisant la spécialité médicale au sein du pôle de référence.
Il en a résulté une variable à trois modalités et dans cette situation le modèle de régression polytomique est le plus adapté. Nous l'avons utilisé pour estimer les paramètres. Nous avons utilisé la même approche que la régression logistique simple. La procédure « mlogit » a été utilisée sur le logiciel Stata version 14®.

3.3.3.2. Estimation de la survie nette

En 2012, Pohar Perme et al. proposent un nouvel estimateur non paramétrique de la survie nette tenant compte de la présence éventuelle de censure non indépendante. Dans cet estimateur, la population à risque est corrigée au cours du suivi afin d'inclure tous les patients susceptibles d'être encore à risque de décéder de la maladie [Perme et al.,2012].
Cette méthode fournit de meilleures estimations de la survie nette que les méthodes de survie relative classiques (« meilleures » dans le sens où elles sont « non biaisées »). Ce résultat a été établi de façon formelle par Pohar-Perme et al. et a été confirmé par divers travaux réalisés par le Service de biostatistique des Hospices civils de Lyon dans le cadre d'une étude collaborative internationale soutenue par l'Agence nationale de la recherche (Méthodes d'estimation de la survie relative – Groupe Mesure – coordination : Pr. Roch Giorgi). Ces travaux ont montré que les méthodes de survie relative classiquement utilisées

surestiment en général la survie nette. Le mécanisme responsable de ce biais est la censure informative exercée par la mortalité due aux autres causes.

La survie nette se définit comme la survie dans la situation hypothétique où la maladie étudiée serait la seule cause de décès (c'est à dire qu'on a éliminé tous les autres risques compétitifs de décéder)

D'un point de vue théorique, il y a censure informative lorsqu'il existe des facteurs qui influencent à la fois la mortalité associée au cancer et la mortalité due aux autres causes, créant ainsi une dépendance entre ces deux mortalités. Ainsi, un décès dû à une autre cause empêche (i.e., censure) l'observation d'un décès associé au cancer, et ceci de façon non aléatoire (i.e., de façon informative) car les personnes les plus à risque de décéder du cancer sont aussi les personnes les plus censurées (du fait de la dépendance évoquée ci-dessus). Les tables de mortalité sont définies selon quatre variables démographiques: le sexe, l'âge, l'année et le département (ce qui veut dire que ces quatre facteurs ont un effet sur la mortalité due aux autres causes) ; en conséquence, il y a censure informative lorsque l'un de ces quatre facteurs a aussi un effet sur la mortalité associée au cancer (en pratique, l'âge exerce cet effet pour la quasi-totalité des cancers).

La survie nette peut être estimée par deux méthodes :

- **La méthode de survie spécifique** nécessitant de savoir si la cause de décès est directement imputable à la pathologie étudiée (les décès pour les autres causes sont traités comme des données censurées)

- **La méthode de survie relative**

Une alternative pour estimer la survie nette, c'est à dire la survie si les seules causes de décès sont liées à la maladie, mais sans nécessité de savoir si la cause de décès est imputable ou non à la pathologie, a été apportée par les modèles de survie relative [Esteve et al., 1990]. En effet, la survie observée dans le groupe d'étude est corrigée par la survie attendue estimée à partir d'un groupe contrôle. Ce concept de survie relative a été introduit dans les années 1940 par Berkson [Berkson, 1942].

La survie relative au cours du temps t, SR(t) se définit comme le ratio entre la survie observée au temps t, S0(t) et la survie attendue au temps t, Sα(t) :

$$SR(t)= S0(t)/ S\alpha(t)$$

La survie attendue Sα correspond à la survie d'un groupe de patients sains ayant les mêmes caractéristiques que le groupe démographiques que le groupe de patients malades. Cette survie attendue est alors calculée via les tables de mortalité en population générale (En

France, ces tables sont stratifiées sur l'âge, le sexe, le département et l'année de décès et sont fournis par l'INSEE).

Plus récemment ces modèles regroupés sous le terme de modèle dit « du taux en excès » (le taux de mortalité peut être vu comme la résultante de deux forces de mortalité : la mortalité en excès due à la maladie d'intérêt et la mortalité « autres causes ») ont fait l'objet de publications et d'améliorations [Georgi *et al.,* 2003 ; Dickman *et al.*, 2004 ; Nelson *et al.*, 2007 ; Remontet *et al.*, 2007 ; Mahboubi *et al.,* 2011].

Ainsi certains auteurs (Danieli *et al.*, 2012…) ont confirmé que pour avoir une estimation non biaisée de la survie nette, seules deux approches devaient être envisagées : l'approche non paramétrique proposée par Pohar Perme et l'approche paramétrique avec ajustement correct sur les variables démographiques de la table de mortalité (essentiellement l'âge et le sexe des individus).

A noter : La probabilité de survie globale est par définition toujours inférieure à la probabilité de survie nette. L'écart se creuse davantage entre les deux probabilités lors d'estimations à long terme puisque plus le temps s'allonge et plus le risque de décès par la maladie diminue. Néanmoins si la maladie d'étude est de mauvais pronostic ou que le suivi est de courte durée, les décès observés auront pour la quasi-totalité une cause liée à la maladie.

Nous avons choisi de modéliser la survie relative (ou l'excès de mortalité lié à la maladie lymphome) des patients de l'étude ISOLYMPH avec un modèle d'Esteve *et al*.

Sélection des variables du modèle final et adéquation du modèle

La 1ère étape consiste à regarder ce qu'il se passe en univarié ; on regarde l'information apportée par chaque variable prise individuellement ajustée sur l'âge et le sexe. Le test du rapport de vraisemblance (qui ne suit pas un khi-deux mais une distribution de Fisher ici) s'intéresse à la p valeur entre le modèle d'Estève ajusté sur l'âge et le sexe et le modèle avec la variable en question ajusté sur l'âge et le sexe.
On fait donc aussi ici un modèle pas à pas descendant pour contrôler les facteurs de confusions. Seules, les variables avec un $p<0,25$ ont été introduites dans le modèle.

Lorsque la survie est modélisée par un modèle de Cox, il existe des tests d'adéquation du modèle.
Pour le modèle d'Estève, il n'existe pas encore de tels tests. Cependant, il existe une méthode graphique couplée à l'étude des résidus de Schoenfeld [Schoenfeld, 1983] pour démontrer l'adéquation du modèle. Il s'agit d'étudier le processus du pont brownien [Stare *et al*., 2005] : sous l'hypothèse nulle, un processus de pont brownien est plus ou moins

proche de zéro sur tout l'intervalle. Les deux traits rouges en haut et bas correspondent aux intervalles de confiance à 95% et à 99% (figure 19) :

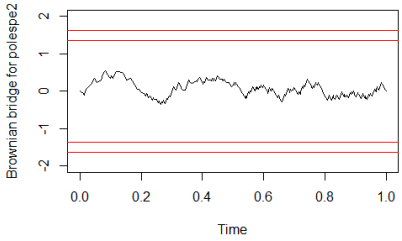


Figure 19 : Exemple d'un pont brownien de l'étude ISOLYMPH

RESULTATS

4. RESULTATS

La figure ci-dessous présente les différentes étapes de sélection des patients de l'étude ISOLYMPH :

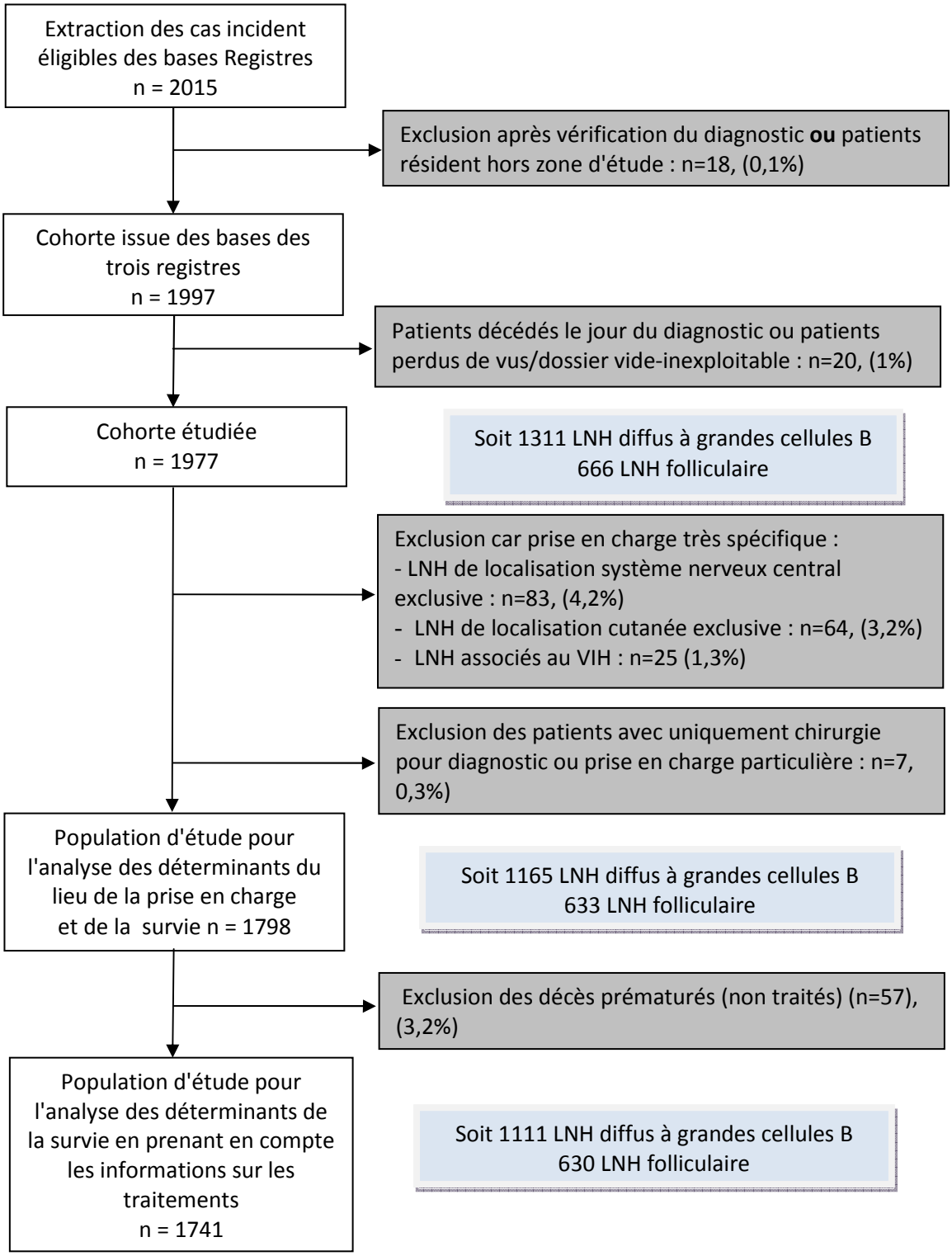


Figure 20. Diagramme de flux montrant la population d'étude du rôle des facteurs socio-économiques sur le lieu de prise en charge et la survie des patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules B et folliculaires. Cohorte ISOLYMPH, 2002-2008.

4.1. Descriptif général de la cohorte

La cohorte étudiée était constituée de 1977 patients au total, d'âge médian 69 ans (9-99 ans) avec un *sex ratio* M/F de 1,04 pris en charge à leur diagnostic dans 46 établissements différents (61,4% au sein du Pôle de Cancérologie (CHU/CLCC) et 38,6% dans les CHG/cliniques) sur 3 zones géographiques distinctes (Basse Normandie (BN), Côte d'Or et Gironde) avec respectivement 717 patients (36,3%), 334 patients (16,9%) et 926 patients (46,8%) dans chacune des trois zones géographiques d'étude.

4.1.1. Description de la cohorte selon le sous-type histologique du lymphome

Le tableau 6 décrit la distribution des patients atteints de LNH inclus dans la cohorte ISOLYMPH selon le sous-type histologique et la zone géographique de résidence au diagnostic.

Si la fréquence des deux principaux sous-types de lymphome (Folliculaire et LDGCB) était comparable selon les zones d'études. On remarque qu'au sein même de chaque entité histologique (exemple pour le folliculaire) la distribution des grades variait d'une zone à l'autre avec en Gironde une plus faible proportion de lymphomes folliculaires de grade 1 (26,5%) comparée à la Basse Normandie (52,5%) ou à la Côte d'Or (48,8%). On observe une inversion de ces proportions pour le grade 2. Pour les variantes du LDGCB, on remarque que certaines variantes n'étaient pas représentées en Côte d'Or (tableau 6).

Les lymphomes folliculaires transformés d'emblée en LDGCB ont été considérés dans cette description et dans l'analyse comme des lymphomes diffus à grandes cellules B car ils sont traités comme tels. Ils ont donc été comptabilisés dans les 1311 LDGCB.

Parmi les 66 lymphomes folliculaires transformés d'emblée, 59 avaient une transformation à J0 (sur le même prélèvement) et 7 dans les jours qui ont suivi (plages de transformation sur un autre prélèvement). Les transformations plus tardives n'ont pas affecté le traitement initial et les patients sont comptabilisés en tant que lymphome folliculaire dans ce tableau.

Tableau 6 : Distribution des patients atteints de LNH inclus dans la cohorte ISOLYMPH selon leur sous-type histologique précis et la zone géographique où ils ont été diagnostiqués.

Zone géographique/ Sous-type histologique	Basse Normandie n (%)	Côte d'Or n (%)	Gironde n (%)	TOTAL n (%)
LNH folliculaire*	**221 (30,8%)**	**121 (36,2%)**	**324 (35%)**	**666 (33,7%)**
LF de grade 1	116 (52,5%)	59 (48,8%)	86 (26,5%)	261 (39,2%)
LF de grade 2	33 (14,9%)	30 (24,8%)	113 (34,9%)	176 (26,4%)
LF de grade 3	29 (13,1%)	6 (5,0%)	45 (13,9%)	80 (12,0%)
LF SAI	43 (19,5%)	26 (21,4%)	80 (24,7%)	149 (22,4%)
LNH diffus à grandes cellules B**	**496 (69,2%)**	**213 (63,8%)**	**602 (65%)**	**1311 (66.3%)**
LDGCB SAI	418 (84,3%)	183 (85,9%)	504 (83,7%)	1105 (84,3%)
LDGCB médiastinal	18 (3,7%)	17 (8,0%)	22 (3,6%)	57 (4,4%)
LDGCB immunoblastique	18 (3,6%)	5 (2,3%)	19 (3,2%)	42 (3,2%)
LNH B riche en T	8 (1,6%)	0 (0%)	14 (2,3%)	22 (1,7%)
LNH anaplasique	11 (2,2%)	0 (0%)	4 (0,7%)	15 (1,1%)
LNH intravasculaire	3 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,2%)	4 (0,3%)
LNH Folliculaire transformé	20 (4,0%)	8 (3,8%)	38 (6,3%)	66 (5,0%)
TOTAL	**717 (100%)**	**334 (100%)**	**926 (100%)**	**1977 (100%)**

Abréviations : LDGCB : Lymphome diffus à grandes cellules B. LF : Lymphome folliculaire. LNH : Lymphome non Hodgkinien. SAI : sans autre indication.
**Codes morphologiques CIMO3 : 9690, 9691, 9695 et 9698/3 ; ** Codes morphologiques 9680, 9684/3.*

4.1.2. Description du siège des lymphomes au diagnostic

Plus d'un tiers (38,9%) des patients inclus dans la cohorte avaient une localisation exclusivement ganglionnaire alors que 61,1% des sujets avaient au moins une atteinte extra-ganglionnaire ou extra-lymphatique (n=1209). Parmi ceux-ci, 29,9 % des patients avaient une localisation disséminée au niveau de la moelle osseuse (n=362). Le tableau 7 (ci-après) décrit les localisations de ces atteintes extra-ganglionnaires.

Tableau 7 : Principales localisations extra-ganglionnaires atteintes au diagnostic parmi les 1977 patients atteints de LNH inclus dans la cohorte ISOLYMPH selon la zone géographique où ils ont été diagnostiqués.

Type de localisation	Basse Normandie	Côte d'Or	Gironde	TOTAL
Digestif	66 (19,1%)	28 (19,2%)	78 (22,0%)	172 (20,3%)
ORL	35 (10,1%)	14 (9,6%)	41 (11,6%)	90 (10,6%)
Peau	34 (9,8%)	17 (11,6%)	38 (10,7%)	89 (10,5%)
SNC + œil	32 (9,2%)	15 (10,3%)	41 (11,6%)	88 (10,4%)
Médiastin	21 (6,1%)	19 (13,0%)	21 (5,9%)	61 (7,2%)
Os	26 (7,5%)	10 (6,8 %)	17 (4,8%)	53 (6,3%)
Système respiratoire	17 (4,9%)	5 (3,4%)	22 (6,2%)	44 (5,2%)
Testicule	10 (2,9%)	6 (4,1%)	8 (2,2%)	24 (2,8%)
Tissu conjonctif et sous cutané	9 (2,6%)	4 (2,7%)	9 (2,5%)	22 (2,6%)
Plèvre-cœur	5 (1,4%)	4 (2,7%)	11 (3,1%)	20 (2,4)
Voie urinaires	9 (2,6%)	4 (2,7%)	6 (1,7%)	19 (2,2%)
Sein	4 (1,2%)	3 (2,0%)	9 (2,5%)	16 (1,9%)
Atteintes viscérales multiples	66 (19,1%)	16 (11,0%)	50 (14,1%)	132 (15,6%)
Autres*	12 (3,5%)	1 (0,7%)	4 (1,1%)	17 (2,0%)
TOTAL	**346 (100%)**	**146 (100%)**	**355 (100%)**	**847 (100%)**

Abréviations : ORL : Oto-Rhino-Laryngologie. SNC : Système Nerveux Central.
**Autres : codes Thyroïde (n=5), organes génitaux fille (n=3), sang uniquement (n=9)*

4.1.3. Description de la population d'étude selon le score de défavorisation

Le tableau 8 décrit la distribution du score de défavorisation (EDI) par zone géographique d'étude. La distribution du score de défavorisation est différente selon les zones registres (p<10-3). En Basse Normandie, les quintiles les plus défavorisés (Q4-Q5) représentaient plus de la moitié des patients (52,2%) alors qu'ils ne représentaient que 41,8 % en Gironde et 39,5 % en Côte d'Or. A l'inverse, 12,4 % des patients BN résidaient dans une zone dite favorisée tandis qu'il y en avait 26,9% en Côte d'Or. Globalement, les cas inclus dans cette étude étaient plus défavorisés que la moyenne nationale (Q4-Q5 : 45,2%).

Tableau 8 : Distribution de l'EDI en fonction des quintiles nationaux et de la zone registre.

Quintiles nationaux	Basse Normandie	Côte d'Or	Gironde	TOTAL
Q1 (plus favorisé)	89 (12,4%)	90 (26,9%)	137 (14,8%)	316 (16,0%)
Q2	116 (16,2%)	48 (14,4%)	183 (19,8%)	347 (17,5%)
Q3	137 (19,1%)	62 (18,6%)	218 (23,5%)	417 (21,1%)
Q4	188 (26,2%)	67 (20,1%)	207 (22,4%)	462 (23,4%)
Q5 (plus défavorisé)	186 (26,0%)	65 (19,4%)	180 (19,4%)	431 (21,8%)
Valeurs manquantes	*1 (0,1%)*	*2 (0,6%)*	*1 (0,1%)*	*4 (0,2%)*
TOTAL	**717(100%)**	**334(100%)**	**926(100%)**	**1977(100%)**

4.1.4. Distribution de la population selon la zone de résidence au diagnostic et les distances aux lieux de soins

4.1.4.1. Zonage urbain et rural

Sur l'ensemble de la cohorte, 28,1% des patients résidaient en zone rurale. La distribution était comparable en Basse Normandie et Côte d'Or (environ 37,5% rural *vs* 62,5% urbains et péri-urbains) mais les patients girondins résidaient plus fréquemment en zone urbaine (17,3% rural *vs* 82,7% urbains et péri-urbains).

4.1.4.2. Description des distances/temps de déplacements aux lieux de soins

Trois temps de déplacements ont donc pu être calculés pour chaque patient dans l'étude ISOLYMPH : le temps de déplacement entre le domicile du patient et le centre de référence (CLCC ou CHU) le plus proche ; le temps de déplacement entre le domicile du patient et l'établissement de soins le plus proche ; le temps de trajet effectivement parcouru par le patient pour se faire soigner.
On peut observer que les 3 temps de déplacement étaient toujours plus longs en Basse Normandie comparés à ceux de Gironde et Cote d'Or. Nous avions pris en compte pour la région BN l'échappement de certains patients vers le CHU de Rennes dans le calcul du 1er temps de trajet (concernait 30 patients).

Tableau 9 : Temps de déplacement vers un centre de soins en fonction de la zone registre (exprimé en minutes ; médiane (extrêmes)).

Temps de déplacement	Basse Normandie	Côte d'Or	Gironde	TOTAL
Domicile-Centre de référence le plus proche	48 min (2,3 – 118)	19 min (1,4 – 118)	21 min (1 – 108)	30 min (1 – 118)
Domicile-Etablissement le plus proche	14 min (<1 – 46)	7 min (<1 – 39)	8,3 min (<1 – 46)	10 min (1 – 46)
Effectivement parcouru par le patient	36 min (1 – 116)	17 min (1 – 116)	22 min (1 – 118)	25 min (<1 – 118)

Les temps de déplacements cités reflétaient l'offre de soins hospitalière des établissements habilités à pratiquer de la cancérologie qui n'était pas comparable d'une zone à l'autre *(source e-cancer 2010)* : 25 en Basse Normandie (12 dans le Calvados, 8 dans le département de la Manche et 5 dans l'Orne), 10 en Côte d'Or et 20 établissements en Gironde comme indiqué dans la figure suivante :

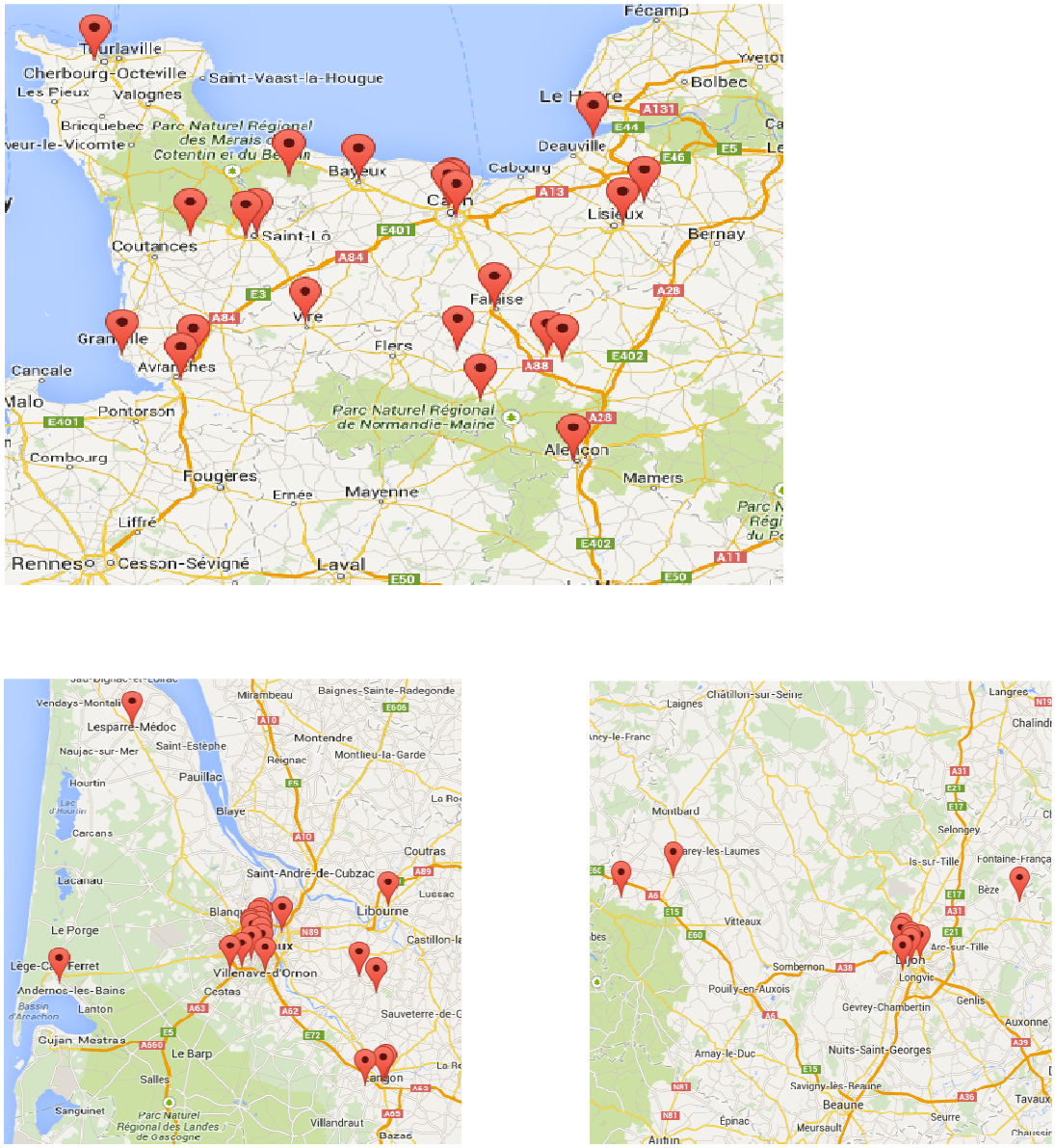


Figure 21 : Cartographie des établissements habilités à pratiquer de la cancérologie selon la zone registre. D'après le site : http://www.e-cancer.fr/soins/la-structuration-de-loffre-desoins/traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/ 07/09/14.

4.1.4.3. Accessibilité Potentielle Localisée (APL)

Le tableau 10 montre que l'APL était assez élevée sur l'ensemble de la cohorte de patients de l'étude puisque le dernier quartile (APL plus élevée) représentait ici 35,9% des patients, à l'inverse le 1er quartile ne représentait que 16,2%.

La distribution de l'APL était différente statistiquement entre les 3 zones registres ($<10^{-3}$) : en effet, la Gironde était le département de l'étude où l'APL était la plus forte (44,4% pour le Q4 alors que seulement 5,7% pour le Q1).

Tableau 10 : Distribution de l'APL selon les quartiles nationaux et la zone registre.

APL (quartiles nationaux)	Basse Normandie	Côte d'Or	Gironde	TOTAL
Q1 (plus basse)	180 (25,1%)	86 (25,9%)	53 (5,7%)	319 (16,2%)
Q2	141 (19,7%)	53 (15,9%)	189 (20,4%)	383 (19,4%)
Q3	162 (22,6%)	130 (38,9%)	273 (29,5%)	565 (28,5%)
Q4 (plus élevée)	234 (32,6%)	65 (19,3%)	411 (44,4%)	710 (35,9%)
TOTAL	**717 (100%)**	**334 (100%)**	**926 (100%)**	**1977 (100%)**

Ces résultats sont assez comparables si l'on regarde la densité médicale de médecins généralistes.

4.2. Déterminants du lieu de la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens diffus à grandes cellules B et folliculaires

L'analyse des déterminants du lieu de la prise en charge a porté sur **1798** patients (633 folliculaires et 1165 LDGCB).
Les 179 patients exclus pour prise en charge dans des réseaux très spécifiques (LNH du SNC, VIH+ ou cutané exclusifs, patients particuliers) sont décrits dans l'annexe 6.

Cette partie de l'analyse fera l'objet d'un article soumis à une revue à comité de lecture (en écriture ce jour).

4.2.1. Descriptif de la population d'étude selon le lieu de prise en charge au diagnostic

4.2.1.1. Caractéristiques des patients selon lieu de leur prise en charge

Les principales caractéristiques des patients selon le lieu de leur prise en charge initiale (service du CHU/CLCC ou dans un CHG/clinique) sont décrites dans le tableau 11 ci-dessous. L'âge médian au diagnostic et le rapport homme/femme étaient comparables à la cohorte totale soit 69 ans (9-99) et de sex ratio 1,05.
Quatre-vingt-huit pourcent des patients étaient initialement traités dans des services d'oncohématologie et 59,2% étaient pris en charge dans un centre de référence (Pôle de Cancérologie : CHU ou CLCC). Aucune différence significative était observée par sous type histologique d'où notre décision d'analyser ensemble les deux sous-types de lymphome.

Les patients traités au sein du Pôle de Cancérologie n'avaient pas les mêmes caractéristiques que ceux pris en charge dans une clinique ou un CHG.

Tableau 11 : Caractéristiques des patients atteints de LNH selon le lieu de prise en charge cohorte ISOLYMPH 2002-2008.

Caractéristiques	Hôpitaux locaux ou cliniques		Pôle de Cancérologie		Total		p-value
	N=733	%	N=1065	%	N=1798	%	
Groupes d'âge (quartiles)							**<10^{-3}**
9-55	153	20,9	303	28,4	456	25,4	
56-69	175	23,9	251	23,6	426	23,7	
70-78	178	24,3	261	24,5	439	24,4	
79-99	227	30,9	250	23,5	477	26,5	
Sexe masculin	381	52,0	541	50,8	922	51,3	**0,62**
Statut marital : seul (célibataire, veuf ou divorcé)	187	32,3	298	32,3	485	32,3	**0,98**
Inconnu	*155*	*21,1*	*142*	*28,0*	*297*	*16,5*	
Comorbidité modérée ou sévère *(ACE-27)*	171	23,3	275	25,8	446	24,8	**0,08**
Inconnue	*12*	*1,6*	*22*	*2,1*	*34*	*1,9*	
Etat général altéré *(≥ 2)*	184	25,1	262	24,6	446	24,8	**0,33**
Inconnu	*61*	*8,3*	*28*	*2,6*	*89*	*4,9*	
Présence de symptômes B	219	29,9	302	28,9	521	29,0	**<10^{-3}**
Inconnu	149	20,3	187	17,6	338	18,7	
Stade III ou IV d'Ann Arbor au diagnostic *(disséminé)*	375	51,2	644	60,5	1019	56,7	**<10^{-3}**
LDH élevé	228	31,1	432	40,6	660	36,7	**<10^{-3}**
Inconnu	*185*	*25,2*	*173*	*16,2*	*358*	*19,9*	
Morphologie LDGCB	473	64,5	692	65,0	1165	64,8	**0,84**
Période de diagnostic 2006-2008	323	44,1	500	47,0	823	45,7	**0,23**
Zone registre							**<10^{-3}**
Gironde	445	60,7	393	36,9	838	46,6	
Côte d'Or	102	13,0	199	18,7	301	16,7	
Basse Normandie	186	25,4	473	44,4	659	36,6	
Haute densité médicale de MG	223	30,4	220	20,7	443	236	**<10^{-3}**
APL très élevée (Q4)	284	38,7	361	33,9	645	35,9	**<10^{-3}**
Premier contact médical avec MG	478	65,2	784	73,6	1262	70,2	**<10^{-3}**
Inconnu	*58*	*7,9*	*87*	*8,2*	*145*	*8,1*	
Spécialité médicale Hémato/Oncologie	634	86,5	958	90,0	1592	88,5	**0,02**
Durée du trajet jusqu'au centre de référence le plus proche (en minutes)							**<10^{-3}**
≤15	215	29,3	384	36,1	599	33,1	
16-44	281	38,3	319	30,0	600	33,3	
45-118	236	32,2	360	33,8	596	33,2	
Zones rurales	191	26,1	315	29,6	506	28,1	**0,10**
Statut socio-économique (Score national EDI)							**0,54**
Plus défavorisés (2 derniers quintiles)	325	44,3	488	45,8	813	45,2	

Abréviations : ACE : Adult Comorbidity Evaluation, EDI : European Deprivation Index, LDGCB : Lymphome diffus à grandes cellules B, LDH : Lactate Déshydrogénase, MG : médecin généraliste.

Les patients traités en centre de référence étaient plus jeunes et avaient un stade plus souvent disséminé (60,5%). Ces patients avaient eu plus souvent recours à un médecin généraliste comme 1er contact médical ou comme point d'entrée dans le parcours de soins (73,6%). Ils provenaient aussi d'une commune avec une APL moins élevée (33,9% vs 38,7%).

4.2.1.2. Description de l'établissement de prise en charge selon la zone géographique au diagnostic

Le tableau 12 souligne la disparité des lieux de prise en charge selon la zone registre. La prise en charge a été plus souvent réalisée en CHU en Basse Normandie (44,6%) jusqu'à 55,2% en Côte d'Or et elle était beaucoup plus décentralisée en Gironde avec 42,6% des patients qui étaient traités dans le secteur privé en clinique.

Tableau 12 : Répartition des 1798 patients par lieu de prise en charge et par zone registre-cohorte ISOLYMPH 2002-2008.

ZONE REGISTRE/ LIEU PRISE EN CHARGE	Basse Normandie	Côte d'Or	Gironde	TOTAL
CHU	294 (44,6%)	166 (55,2%)	189 (22,5%)	649 (36,1%)
CLCC	179 (27,2%)	33 (10,9%)	204 (24,3%)	416 (23,1%)
Privé	91 (13,8%)	86 (28,6%)	357 (42,6%)	534 (29,7%)
CHG	95 (14,4%)	16 (5,3%)	88 (10,5%)	199 (11,1%)
TOTAL	**659 (100%)**	**301 (100%)**	**838 (100%)**	**1798 (100%)**

Abréviations : CHG : Centre Hospitalier Général, CHU : Centre Hospitalier Universitaire, CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer.

4.2.1.3. Descriptif des patients diagnostiqués en Gironde

Nous avons décrit succinctement les patients diagnostiqués en Gironde car ils représentaient 46,6 % des patients de l'analyse (838 patients) et nous avons mené une analyse secondaire de type qualitative avec un sociologue portant sur la question des réseaux de prise en charge des patients dans les zones les plus défavorisées des régions étudiées.
Sur les caractéristiques des patients et de la maladie, la cohorte girondine était assez comparable statistiquement à celle des 1798 patients des 3 zones registres.
La médiane d'âge était de 68 ans (11-99) et 52,3% des patients étaient de sexe masculin.

Près de vingt-trois pourcent des patients avaient un mauvais état général ≥2 et 26,8% une comorbidité modérée ou sévère. Plus de 55% avaient un stade Ann Arbor disséminé. Près de 63% des patients avaient un LNH diffus.
En revanche, la répartition dans les centres de traitements n'était pas la même : en Gironde, 46,8 % des patients était traités au sein du pôle de cancérologie et 53,2% dans les CHG et cliniques. Les patients allaient plus directement consulter un spécialiste en 1er contact (40,7%).

D'autre part, la Gironde a une forte densité médicale et 86,7% des patients étaient traités en hématologie ou en oncologie ; 82,7% résidaient en zone urbaine ou périurbaine. On notait une proportion moins élevée de patients résidant en zone défavorisée (41,5%) que sur la cohorte totale (45,2%).

Pour la Gironde, nous avions récupéré l'index de défavorisation (EDI) des médecins généralistes et 46,8% d'entre eux exerçaient dans des zones dites défavorisées. Cette donnée nous a servi dans l'analyse qualitative en Gironde.

4.2.2. Facteurs associés au lieu de Prise en Charge

4.2.2.1. Analyse principale

Le tableau 13 présente les résultats de l'analyse multivariée réalisée par régression logistique simple non conditionnelle sur la cohorte totale (n = 1798).

Ajusté sur l'âge et le sexe, le modèle final identifiait les facteurs associés au lieu de prise en charge suivants : la comorbidité, le stade au diagnostic, le temps de déplacement domicile/centre de référence le plus proche et la zone registre.
En effet, les patients ayant une comorbidité modérée ou sévère et un stade disséminé au diagnostic étaient plus souvent pris en charge dans un centre de référence (service du CHU ou un CLCC), respectivement RC = 1,36 IC95% [1,03-1,81] et 1,46 IC95% [1,19-1,79].
Plus le temps de déplacement est long, plus les patients allaient vers des établissements publics locaux ou des cliniques (RC= 0,52 IC95% [0,41-0,68]).
On remarque aussi que plus les patients étaient âgés, plus ils allaient vers des centres hospitaliers généraux ou cliniques RC= 0,50 IC95% [0,35-0,71] pour les patients >79 ans et deux fois moins dans les centres de référence, tandis que les patients les plus jeunes (<55 ans) étaient plus souvent pris en charge dans un centre de référence.

Les facteurs socio-économiques agrégés (EDI, Townsend, APL, densité médicale, zonage) n'étaient pas associés au choix du lieu de prise en charge.
Nous n'avons pas trouvé de facteurs de confusion et avons testé les interactions entre l'âge et la distance, âge et la comorbidité et âge et la zone registre qui n'étaient pas significatives.

A noter que les résultats des p value des scores de défavorisation des analyses univariées de l'étude sont présentés en annexe 9.

Tableau 13 : Facteurs associés au lieu de prise en charge des lymphomes diffus et folliculaire, 1798 patients - cohorte ISOLYMPH 2002-2008.

Caractéristiques des patients	MICE		
	RC	IC 95%	p-value
Groupes d'âge			**$<10^{-3}$**
9-55	**1**		
56-69	0,87	[0,61-1,24]	
70-78	0,52	[0,38-0,73]	
79-99	0,50	[0,35-0,71]	
Comorbidité (ACE-27)			**0,04**
Aucune	**1**		
Légère	1,02	[0,80-1,31]	
Modérée & sévère	1,36	[1,03-1,81]	
Stade au diagnostic (Ann Arbor)			**$<10^{-3}$**
I ou II (localisé)	**1**		
III ou IV (disséminé)	1,46	[1,19-1,79]	
Temps de déplacement domicile-centre de référence (en minutes)			**$<10^{-3}$**
≤15	**1**		
16 - 44	0,56	[0,42-0,74]	
45-118	0,52	[0,41-0,68]	
Zone Registre			**$<10^{-3}$**
Gironde	**1**		
Côte d'Or	2,18	[1,63-2,89]	
Basse Normandie	3,69	[2,89-4,70]	

Abréviations : ACE : Adult Comorbidity Evaluation, IC : Intervalle de confiance, RC : Rapport de Côtes.

4.2.2.2. Analyses complémentaires

En prenant en compte la discipline au sein du pôle de Cancérologie, le modèle final de la régression logistique polytomique montrait, ajustés sur l'âge et le sexe, le rôle d'une comorbidité modérée ou sévère (RC = 2,78 IC95% [1,74-4,44]), d'un stade disséminé (RC = 2,62 IC95% [1,47-4,68]) et d'un temps de déplacement (RC = 0,28 IC95% [0,15-0,51]) avec une association plus marquée sur la prise en charge dans un service dit non spécialisé du pôle de Cancérologie (c'est-à-dire médecine interne ou autres services) par rapport aux CHG ou cliniques.

L'analyse par régression multiniveaux aboutit aux mêmes résultats que l'analyse par régression logistique simple. Le modèle final retenu est le même avec des intervalles de confiances plus larges. La valeur p associée au rapport de vraisemblance était supérieure à 0,05 indiquant que l'introduction de la variable aléatoire « zone Iris » ne semblait pas expliquer la variabilité résiduelle. Il existait donc une hétérogénéité du lieu de prise en charge entre les zones Iris. En effet, il y avait seulement 1,7 patients par IRIS (1058 zones IRIS/ 1798 patients).
Le modèle multiniveaux n'apportait donc pas d'information supplémentaire.

4.2.2.3. Analyses par département

Les résultats en Gironde étaient comparables à ceux de la cohorte totale à l'exception de l'âge qui n'était plus significatif dans le modèle final.

Dans cette étude, la distance joue un rôle essentiellement pour les patients qui vivent à plus de 15 min de leur lieu de prise en charge. Pour un temps de déplacement de 15 min ou plus long, les patients ne privilégiaient pas le centre de référence mais allaient plutôt en clinique ou CHG (RC = 0,46 IC95% [0,42-0,63]).
Les facteurs associés au lieu de prise en charge en Basse Normandie et en Côte d'Or sont également assez comparables. Néanmoins, la comorbidité et le temps de déplacement ne sont plus indépendamment associés au lieu de prise en charge dans ces deux départements.

4.2.3. Approche qualitative de l'orientation par le médecin généraliste des patients atteints de LNH vers un centre spécialisé dans un contexte de précarité en Gironde

Les résultats des premiers entretiens ont fait apparaître le rôle majeur joué par les spécialistes d'organe dans le processus d'orientation des malades vers les structures de prise en charge. Un guide d'entretien semi directif fut donc établi pour intégrer l'expérience de ces professionnels dans l'étude.

Au total, David Saint Marc, sociologue, a interviewé 23 médecins généralistes en milieu défavorisé (deux derniers quartiles (Q4-Q5) de l'EDI) et 5 spécialistes.
Il a tout d'abord démontré que si la situation économique avait peu d'impact sur le processus d'orientation des généralistes vers les structures de référence, cette variable n'en perdait pas pour autant tout pouvoir explicatif. En effet la situation socio-économique révèle

des entrées différenciées dans le système de prise en charge. Les malades les plus précaires s'adressant en nombre directement au service des urgences, sont orientés prioritairement vers les structures associées au sein des mêmes institutions hospitalières. Les médecins généralistes ne sont alors pas impliqués dans le processus décisionnel ce qui est également le cas des patients suffisamment dotés économiquement pour se permettre d'être hors parcours de soins en s'adressant directement à un spécialiste d'organe sans passer par leur généraliste.
Les résultats de l'enquête qualitative ont confirmé que la situation socio-économique n'avait pas d'effet sur le choix d'orientation des médecins généralistes et que son impact se limitait aux modalités d'entrées des malades dans la prise en charge.

D'autres résultats seront développés dans l'article rédigé en concertation avec David St Marc, (non disponible sur manuscrit).
Le Guyader-Peyrou S, Saint Marc David, Monnereau A. What are the barriers of care management for haematological cancer patients? Qualitative and quantitative insights. En écriture, soumission juillet.

4.2.4. Les facteurs associés au lieu de la prise en charge des patients âgés sont-ils spécifiques ?

L'analyse sur les facteurs associés au lieu de prise en charge sur la population des 65 ans et plus a montré que les patients âgés ayant un stade disséminé au diagnostic étaient 1,4 fois plus souvent traités dans les centres de référence (CHU ou CLCC). On retrouvait toujours des disparités selon la zone registre.

La distance semblait également être un élément important dans le parcours de soins des personnes âgées : les patients résidant à plus de 16 min des centres de référence étaient deux fois moins souvent pris en charge dans ces centres (RC = 0,56 IC95% [0,41-0,77]) et les associations étaient plus fortes lorsque les temps de déplacement dépassaient les 47 min.

On a vu dans l'analyse sur la cohorte totale que plus les patients étaient âgés, plus leur prise en charge initiale était faite en clinique ou CHG. Ce résultat est confirmé dans l'analyse de sous-groupe des patients âgés de 65 ans et plus. La force de l'association augmentait avec l'âge : les patients de plus de 85 ans étaient moins souvent pris en charge par un service du Pôle de Cancérologie comparé aux patients de 65-74 ans (RC = 0,62 IC95% [0,42-0,91]).

Les résultats étaient donc comparables à ceux trouvés sur l'analyse du lieu de prise en charge de la cohorte totale diffus et folliculaire tous âges confondus (4.2.2) à l'exception de la comorbidité qui n'était plus associée.

Pour préciser cette analyse sur les patients âgés, nous avons ensuite choisi de nous focaliser sur les facteurs associés au fait d'être traité dans un service d'oncologie ou hématologie (tableau 14).

Tableau 14 : Facteurs associés à la prise en charge en services hémato-oncologie chez les patients de 65 ans et plus atteints de LNH. Etude ISOLYMPH 2002-2008.

Caractéristiques	MICE		
	RC	IC 95%	p-value
Groupe d'âge			**$<10^{-3}$**
65 – 74	1		
75 – 84	0,67	[0,44-1,02]	
85+	0,39	[0,24-0,66]	
Sexe			**0,59**
Féminin	1		
Masculin	0,91	[0,63-1,30]	
Etat général			**$<10^{-3}$**
< 2	1		
≥ 2	0,36	[0,24-0,53]	
Zone registre			**0,04**
Gironde	1		
Côte d'Or	0,73	[0,45-1,20]	
Basse Normandie	1,41	[1,01-2,11]	

Abréviations : IC : Intervalle de confiance. RC : rapport de côtes.

Comme dans l'analyse principale, l'importance des caractéristiques liées au retentissement de la maladie sur l'état général du patient était observée. L'impact de la maladie sur l'état général était plus marqué lorsque l'âge augmentait. Les patients ayant un état général altéré au diagnostic étaient 3 fois moins souvent pris en charge dans un service spécialisé en hématologie ou oncologie (RC = 0,36 IC95% [0,24-0,53]).
D'autre part, l'hétérogénéité territoriale était également clairement observée : la centralisation de la prise en charge en services d'hémato-oncologie en Basse-Normandie était plus forte que dans les deux autres zones géographiques d'étude, aussi pour les patients âgés.

Les patients de plus 65 ans étaient traités dans 18 établissements différents en Basse-Normandie, 7 en Côte d'Or et 17 en Gironde. Les patients âgés étaient le plus souvent pris en charge en onco/hématologie. D'autres services de spécialités différentes prennent en charge les patients âgés : la proportion de patients âgés pris en charge en médecine interne était de 8,4% (en comparaison avec les 7,4% sur la cohorte totale et 5,9% chez les jeunes) et ce taux variait entre 7,4% en BN à 10,8% en Côte d'Or (8,5 % pour la Gironde). La proportion de patients en gérontologie-gériatrie quant à elle était très faible dans deux zones registres (<0,5%) ou faible (2,5% en Côte d'Or).

4.3. Prise en charge des LNH diffus à grandes cellules B selon l'âge

4.3.1. Caractéristiques des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B selon l'âge

Le tableau 15 montre la distribution des patients atteints de LNH diffus en comparant les patients jeunes <65 ans et les patients de 65 ans et plus classés en 3 groupes d'âges.
La proportion de patients ≥ 65 ans était de 64,4%. Les patients les plus âgés (85 ans et plus) représentaient 11,7% de la cohorte. Seulement 4% de la cohorte vivait en institution (maison de retraite) ce qui correspondait à 6,1% des patients âgés et la moitié des patients de 85 ans et plus.
Comme attendu, les patients âgés avaient plus de comorbidités modérés et sévères : 36,4 % pour les 75-84 ans comparé aux jeunes patients (16,4%). Dans le même sens, 48,2% des patients de plus de 85 ans avaient un état général altéré comparé aux plus jeunes (15,9%) avec une tendance assez marquée entre les différents groupes d'âge.
Soixante-six pourcent des patients jeunes étaient adressés dans les centres de référence pour leur prise en charge comparés au 48,2% % chez les ≥ 85 ans et 94 % des patients jeunes étaient traités en services d'oncologie/hématologie comparés au 76,6% chez les ≥ 85 ans avec aussi ici un gradient très marqué entre les différents groupes d'âge.

4.3.2. Bilan d'extension initial des patients atteints de LDGCB

Le bilan initial était moins complet chez les patients âgés. Seulement 18,9% de ces patients âgés de 65 ans et plus avaient bénéficié des 3 examens (biopsie ostéo médullaire (BOM), scanner et PET scan) et seulement 4,9 % chez les patients de 85 ans ou plus. Chez les sujets jeunes, cette proportion était de 30,7% avec une diminution constante entre les 4 classes d'âges.

Bien que le scanner soit pratiqué chez une très grande majorité de patients avant 85 ans (proche de 90%), les patients de 85 ans et plus avaient significativement moins de scanners au diagnostic (81,8%), (Figure 22).
La proportion de BOM réalisée diminuait avec l'âge, de 86,3% chez les patients en dessous de 65 ans à 40,5% chez les patients de 85+. Pour le PET scan, la proportion de patients qui avaient eu cet examen diminuait considérablement avec l'âge au diagnostic avec une grande variabilité sur la deuxième période (62% chez les patients de moins de 65 ans vs 10% pour les patients les plus âgés 85+).

Les tendances au cours de la période d'étude montraient une proportion plus élevée de patients âgés ayant eu un bilan d'extension complet (comparaison des périodes 2002-2005 et 2006-2008 : peu d'évolution pour le scanner après 75 ans car l'examen était réalisé dans plus de 90% des cas mais +8,6% de scanners réalisés chez les patients de 85 ans ou plus ;

Tableau 15 : Caractéristiques des patients atteints des LDGCB selon la classe d'âge. Étude ISOLYMPH cohorte 2002-2008.

Caractéristiques	<65		65-74		75-84		85+		Total		p value
	N= 415	(%)	N= 259	(%)	N= 354	(%)	N= 137	(%)	N= 1165	(%)	
Sexe masculin	248	59,8	137	52,9	175	49,4	50	36,5	610	52,4	**$<10^{-3}$**
Comorbidité modérée & sévère *(ACE-27)*	68	16,4	69	26,7	129	36,4	48	35,0	314	26,9	**$<10^{-3}$**
Inconnue	6	1,4	5	1,9	14	4,0	5	3,7	30	2,6	
Vit en maison de retraite (ou institution)	1	0,2	6	2,3	16	4,5	24	17,5	47	4,0	
Etat général altéré *(≥ 2)*	66	15,9	85	32,8	160	45,2	66	48,2	377	32,4	**$<10^{-3}$**
Inconnu	20	4,8	11	4,3	18	5,1	13	9,5	62	5,3	
Présence de symptômes B	139	33,5	90	34,8	110	31,1	41	29,9	380	32,6	**0,591**
Inconnu	63	15,2	47	18,2	86	24,3	33	24,1	229	19,7	
LDH élevée	183	44,1	121	46,7	165	46,6	60	43,8	529	45,4	**0,001**
Inconnue	48	11,6	47	18,1	87	24,6	45	32,8	227	19,5	
Envahissement extra-nodal >1	67	16,1	42	16,2	71	20,1	20	14,6	200	17,2	**0,378**
Inconnu	12	2,9	8	3,1	14	3,9	11	8,0	45	3,8	
Stade III ou IV d'Ann Arbor au diagnostic *(disséminé)*	212	51,1	149	57,5	192	51,2	61	44,5	614	52,7	**0,372**
Inconnu	0	0,0	0	0,0	3	0,9	0	0,0	3	0,4	
Score IPI											**$<10^{-3}$**
Faible	219	52,8	67	25,9	69	19,5	25	18,2	380	32,6	
Intermédiaire faible	88	21,2	67	25,9	80	22,6	39	28,5	274	23,5	
Intermédiaire haut	74	17,8	49	18,9	95	26,8	30	21,9	248	21,3	
Haut	21	5,1	71	27,4	92	26,0	29	21,2	213	18,3	
Inconnu	13	3,1	5	1,9	18	5,1	14	10,2	50	4,3	
Zone de registre											**0,005**
Gironde	189	45,5	126	48,7	160	45,2	57	41,6	532	45,7	
Côte d'Or	88	21,2	40	15,4	42	11,9	19	13,9	189	16,2	
Basse-Normandie	138	33,2	93	35,9	152	42,9	61	44,5	444	38,1	
APL élevée (Q4)	142	34,2	101	39,0	126	35,6	55	40,1	424	36,4	**0,578**
Premier contact médical avec MG	302	72,8	185	71,4	221	62,4	87	63,5	795	68,2	**0,222**
Inconnu	22	5,3	19	7,3	44	12,4	16	16,0	101	8,7	
Lieu de soins											**$<10^{-3}$**
Hôpitaux généraux ou cliniques	138	33,2	109	42,1	155	43,8	71	51,8	473	40,6	
Pôle de cancérologie	277	66,8	150	57,9	199	56,2	66	48,2	692	59,4	
Spécialités médicales											**$<10^{-3}$**
Autres spécialités	25	6,0	29	11,2	61	17,2	32	23,4	147	12,6	
Onco/hématologie	390	94,0	230	88,8	293	82,8	105	76,6	1018	87,4	
Durée du trajet jusqu'au centre de référence le plus proche (en minutes)											**0,001**
≤15	156	37,6	79	30,5	112	31,6	53	38,7	388	33,3	
16-44	152	36,7	94	36,3	109	30,8	37	27,0	388	33,3	
45-118	106	25,5	86	33,2	133	37,6	46	33,6	387	33,2	
Inconnu	1	0,2	0	0	0	0	1	0,7	2	0,2	
Durée du trajet effectivement parcouru par le patient pour se faire traiter (en minutes)											**0,023**
≤14	137	33,0	75	29,0	125	35,3	57	41,6	394	33,8	
15-39	158	38,1	87	33,6	103	29,1	42	30,7	390	33,5	
40-212	119	28,7	97	37,4	126	35,6	37	27,0	379	32,5	
Inconnu	1	0,2	0	0	0	0	1	0,7	2	0,2	
Zones rurales	119	28,7	72	27,8	106	29,9	34	24,8	331	28,4	**0,882**
Statut socio-économique (Score national EDI)											**0,746**
Plus défavorisés (2 derniers quintiles)	189	45,5	129	49,8	169	47,7	62	45,3	549	47,1	
Inconnu	2	0,5	0	0	0	0	1	0,7	3	0,3	

Abréviations : ABC : Anthracyclines Based Chemotherapy, APL Accessibilité Potentielle Localisée, EDI : European Deprivation index, IPI : International Prognosis Index, LDH : Lactate Déshydrogénase, MG : Médecin généraliste, RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

respectivement 10%, 2% et 7% de patients en plus ayant eu une BOM chez les patients de 65-74 ans, 75-84 et 85 ans et plus. C'est pour le PET scan que les évolutions étaient le plus marquées : l'utilisation globale de cet examen dans la population d'étude a augmenté de 9,4% à 38,3% au cours de la période d'étude avec une plus grande augmentation chez les plus jeunes patients (+47%), comparés aux patients plus âgés (respectivement +31%, +18%, +9% chez les patients de 65-74 ans, 75-84 ans et 85 ans et plus). Sur la dernière période d'étude (2006-2008), seulement 10% de patients de 85 ans ou plus avaient eu un PET scan au diagnostic (comparé à 62% chez les patients jeunes). Comme attendu, la proportion du bilan complet (les 3 examens) a augmenté entre 2002-2005 *vs* 2006-2008 (+29 points pour les 65-74 ans) et +38,1 points pour les plus jeunes.

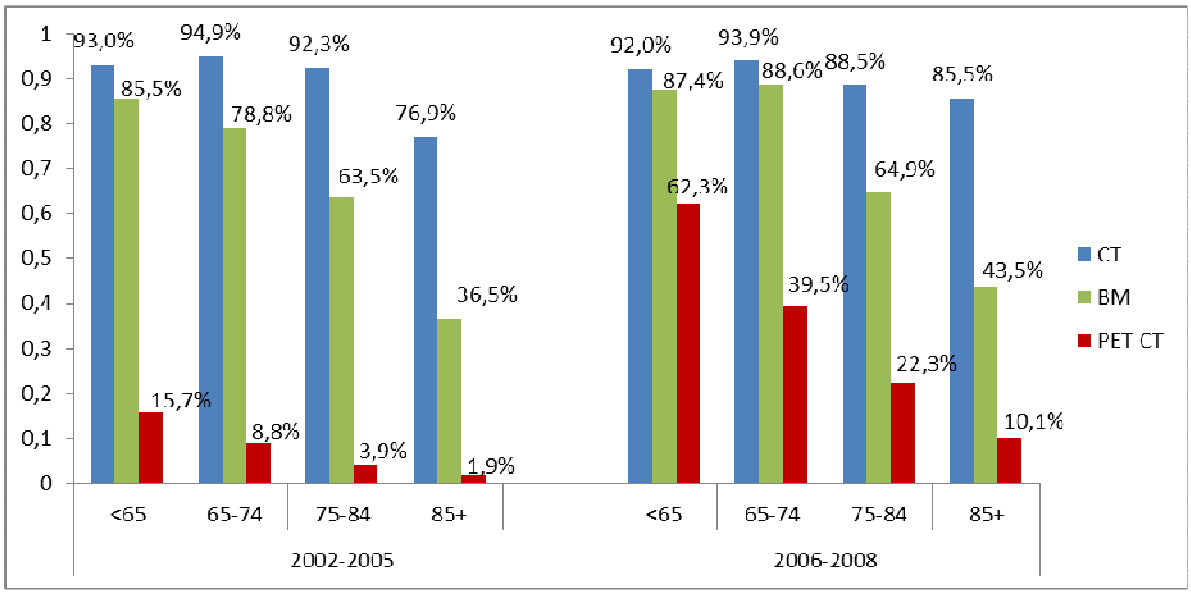


Figure 22 : Bilan d'extension initial (scanner, PET scan and BOM), par groupe d'âge et période, LNH diffus à grandes cellules B (2002-2008).

Dans l'article issu de ces analyses présenté en annexe 12, nous avons conduit une analyse sur les facteurs associés à l'examen initial au PET scan chez tous les patients et montré l'impact possible sur l'évolution des stades selon les périodes. En effet, sur la période 2006-2008, la proportion de patients avec un stade disséminé (stade III-IV) augmentait pour tous les groupes d'âges (la plus grande progression était de 20 points pour les patients âgés de 85 ans et plus) Cf. Figure 23.
De plus, l'utilisation du PET scan lors du bilan initial n'était pas associée statistiquement ni avec le score précarité EDI (p=0,45) ni avec les autres facteurs sociogéographiques (temps de déplacement (p=0,29), zonage (p=0,72), densité médicale (p=0,79) et APL (p=0,68).

Pour le bilan d'extension, si tous les patients avaient un dosage d'hémoglobine, le recueil de la bêta2-microglobuline (ß2) a été peu fructueux car nous avons atteint 30,3% de données manquantes. Parmi les 812 patients pour lesquels nous avions l'information, 76,9% des

patients avaient eu un dosage de ß2 : l'examen varie significativement selon l'âge de 83,4% chez les moins de 65 ans à 55,7% chez les 85 ans et plus ($p < 10^{-3}$).
Parmi ceux où l'examen a été réalisé, le taux de ß2 était > normale dans 58,8% des cas avec une tendance liée à l'âge : 42,5% des cas chez les moins de 65 ans alors qu'il était de 94,2% chez les 85 ans et plus ($p< 10^{-3}$).
Nous n'avons pas utilisé cette variable dans les modèles multivariés au vu du nombre de données manquantes.

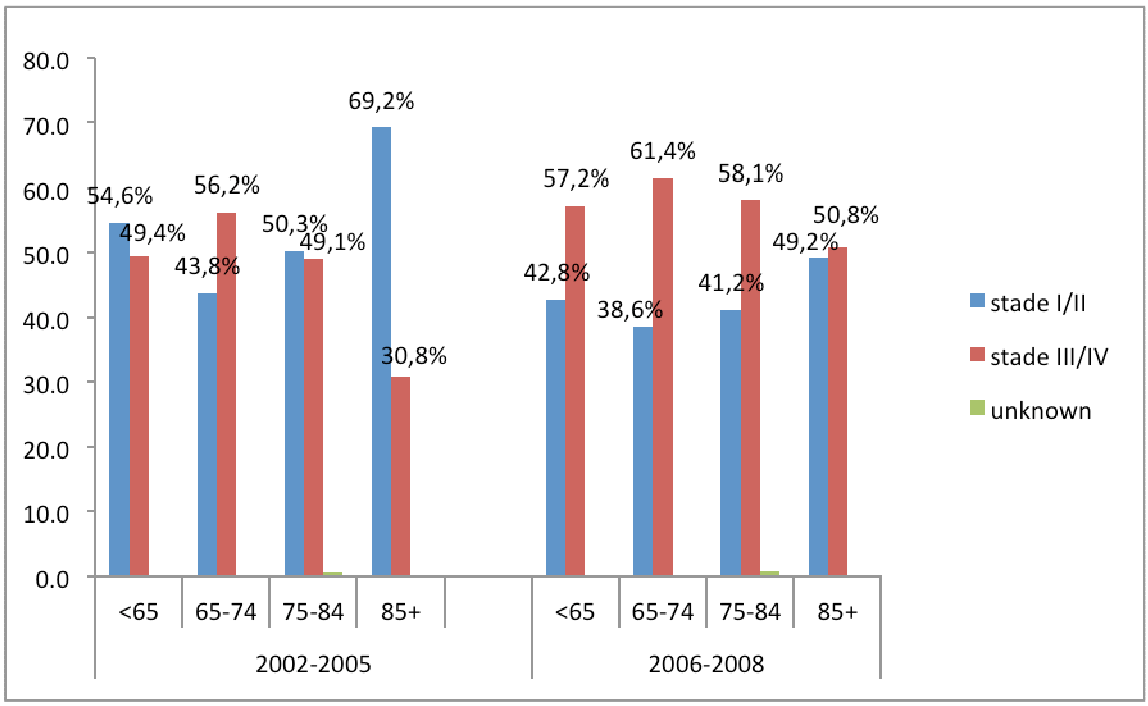


Figure 23 : Evolution des stades, par groupe d'âge et période, LNH diffus à grandes cellules B (2002-2008).

4.3.3. Passage des dossiers en RCP au diagnostic et inclusion dans les essais cliniques des LDGCB

Le tableau 16 décrit la proportion de patients inclus dans un essai clinique et la notion de discussion du dossier du patient en réunion pluridisciplinaire (réalisée à différents délais par rapport au diagnostic : maximum 90 jours après, 60 jours ou 30 jours après le diagnostic).
Comme on peut l'observer, l'inclusion des patients en essai diminuait avec l'âge : on passait de 26,1% pour les patients jeunes <65 ans à seulement 6,6% pour les 85 ans et plus. Les patients âgés de 75 ans et plus étaient rarement inclus dans les essais cliniques (environ 7%) et au vu de la distribution vis-à-vis du décès nous avons décidé de ne pas mettre cette variable dans les analyses.

Concernant le passage en RCP initiale, la proportion de dossiers discutés en RCP diminuait avec l'âge quel que soit le délai entre le diagnostic et la RCP (bien que NS).

Tableau 16 : Inclusion et passage en RCP par âge chez les patients atteints de LDGCB. Étude ISOLYMPH cohorte 2002-2008.

Caractéristiques	<65		65-74		75-84		85+		Total		p value
	N= 410	(%)	N= 251	(%)	N= 329	(%)	N= 121	(%)	N= 1111	(%)	
Inclusion en essai clinique (oui)	107	26,1	28	11,2	24	7,3	8	6,6	167	15,0	**$<10^{-3}$**
Inconnu	4	0,9	3	1,2	3	0,9	1	0,9	11	1,0	
RCP (délai <90 jours) oui	140	34,1	84	33,5	100	30,4	34	28,1	358	32,2	**0,96**
Inconnu	68	16,6	44	17,5	71	21,6	33	27,3	216	19,4	
RCP (délai <60 jours) oui	131	31,9	78	31,1	99	30,1	30	24,8	338	30,4	**0,89**
RCP (délai <30 jours) oui	87	21,2	53	21,1	62	18,8	20	16,5	222	20,0	**0,93**

Abréviation : RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

Nous avions prévu dans la fiche de recueil (annexe 5) de collecter la notion d'avis oncogériatrique pour la population âgée de l'étude : cela concernait donc 3,9% de 65-74 ans, 8,2% pour les 75-84 et 9,5% pour les 85 ans et plus pour lesquelles nous avions la certitude qu'il y ait bien eu cet avis. Malheureusement cette donnée n'était pas exploitable dans les analyses (forte proportion d'information manquante).

4.3.4. Traitements des LDGCB selon l'âge

Le tableau 17 décrit la première ligne de traitement selon la catégorie d'âge et la période de diagnostic : pendant la période d'étude, l'association chimiothérapie avec antracyclines et rituximab était le traitement le plus généralement prescrit pour les LNH diffus indépendamment de l'âge au diagnostic.

Cependant, nous avons observé des tendances à la baisse dans la proportion de patients traités avec ce régime standard avec l'âge croissant au diagnostic (66,9 % à 24,5 %) pendant la période 2002-2005.
Cette tendance était encore plus importante dans la dernière période d'étude 2006-2008 (91,4% à 44,4%) bien que la proportion de patients traités avec le R-ABC a augmenté significativement dans toutes les tranches d'âge (20% après 75 ans).

Pendant la première période d'étude (2002-2005), 25% de patients (n=150) ont été traités sans Rituximab (ABC) ou sans aucune anthracycline (pas ABC). Cinquante-sept pour cent d'entre eux étaient âgés de 65 ans ou plus. Cependant, cette proportion est tombée à 5,5 % pendant la dernière période d'étude (2006-2008).

Finalement, 84 patients (7,7%) n'ont pas reçu de chimiothérapie, mais ont été traités avec la radiothérapie ou des soins palliatifs. La plupart d'entre eux (80%) avaient 75 ans ou plus.

Tableau 17 : Traitement de première ligne selon le groupe d'âge des patients atteints d'un lymphome diffus à grande cellules B par période (2002-2005 *vs* 2006-2008) (n=1088*).

Traitement de 1ère ligne	<65		65-74		75-84		85+		Total		p-value
	N= 407	(%)	N= 250	(%)	N= 319	(%)	N= 112	(%)	N= 1088*	(%)	
Période 2002-2005											
Pas de chimiothérapie	7	3,0	4	2,9	28	15,9	9	18,3	48	8,1	**$<10^{-3}$**
ABC	52	22,3	10	7,3	25	14,2	2	4,1	89	14,9	
R ABC	156	66,9	110	80,3	88	50,0	12	24,5	366	61,5	
Pas ABC	13	5,6	11	8,0	20	11,4	17	34,7	61	10,3	
R-Pas ABC	5	2,2	2	1,5	15	8,5	9	18,4	31	5,2	
Période 2006-2008											
Pas de chimiothérapie	3	1,7	3	2,7	12	8,4	18	28,6	36	7,3	**$<10^{-3}$**
ABC	6	3,5	1	0,9	4	2,8	2	3,2	13	2,7	
R ABC	159	91,4	104	92	104	72,7	28	44,4	395	80,1	
Pas ABC	2	1,1	1	0,9	6	4,2	5	7,9	14	2,8	
R-Pas ABC	4	2,3	4	3,5	17	11,9	10	15,9	35	7,1	

Abréviations : ABC :Anthracyclines Based Chemotherapy, R : rituximab

***** Note: analyse réalisée sur les patients traités, les patients décédés prématurément et les patients en abstention ont été exclus (n=1090) puis 2 patients avec chimiothérapie SAI ont été exclus de ce tableau.

4.4. Facteurs associés à la survie des LNH diffus à grandes cellules B

Cette partie de l'analyse fait l'objet d'un article publié dans une revue à comité de lecture (Cf. annexe 11).

4.4.1. Description des principales caractéristiques des patients selon la période de diagnostic

Durant la période d'étude, la survie des LDGCB a augmenté [Monnereau *et al*, 2016]. Notre objectif étant d'identifier les facteurs associés à cette augmentation de la survie, nous décrivons ci-dessous les caractéristiques des patients atteints de LDGCB selon les périodes 2002-2005 *versus* 2006-2008 (tableau 18).

La distribution des facteurs est assez semblable selon les deux périodes excepté pour les pour les stades (plus de stades disséminés III-IV sur la 2eme période (p=0,004), la proportion de LNH extra-ganglionnaire (plus élevée dans la 2eme période (p=0,03) et le score pronostique IPI qui allait dans le même sens. Concernant la prise en charge, on observe des différences significatives selon les périodes : davantage d'inclusions dans un essai thérapeutique (18,6%), davantage de passages en RCP (43,7%) et une fréquence plus élevée de patients traités par chimiothérapie associée au rituximab sur la période 2006-2008 (74,4%).

Tableau 18 : Description des 1165 patients LDGCB en fonction de la période de diagnostic. Étude ISOLYMPH cohorte 2002-2008.

Caractéristiques	2002-2005		2006-2008		Total		p-value
	N=634	%	N=531	%	N=1165	%	
Groupes d'âge							**0,18**
9-57	170	26,8	121	22,8	291	25,0	
58-72	170	26,8	143	26,9	313	26,9	
73-80	161	25,4	130	24,5	291	25,0	
81-99	133	22,0	137	25,8	270	23,2	
Sexe masculin	337	53,1	273	51,4	610	52,4	**0,55**
Statut marital : seul (célibataire, veuf ou divorcé)	181	28,5	165	31,1	346	29,7	**0,09**
Inconnu	*96*	*15,1*	*99*	*18,6*	*195*	*16,7*	
Comorbidité modérée & sévère *(ACE-27)*	174	27,4	140	26,4	314	26,9	**0,15**
Inconnu	*22*	*3,5*	*8*	*1,5*	*30*	*2,6*	
Statut de performance faible *(≥ 2)*	210	33,1	167	31,4	377	32,4	**0,56**
Inconnu	*30*	*4,7*	*32*	*6,0*	*62*	*5,3*	
Présence de symptôme B	196	30,9	184	34,6	380	32,6	**0,37**
Inconnu	*130*	*20,5*	*99*	*18,6*	*229*	*19,6*	
Stade III ou IV d'Ann Arbor au diagnostic	306	48,3	308	58,0	614	52,7	**0,004**
Inconnu	*2*	*0,3*	*1*	*0,2*	*3*	*0,3*	
Envahissement extra-nodal >1	87	13,7	113	21,3	200	17,2	**0,003**
Inconnu	*25*	*3,9*	*20*	*3,8*	*45*	*3,9*	
LDH élevée	288	45,4	241	45,4	529	45,4	**0,97**
Score IPI							**0,01**
Faible (0-1)	182	28,7	137	25,8	319	27,4	
Intermédiaire (2-3)	210	33,1	145	27,3	355	30,5	
Elevé (4-5)	234	36,9	237	44,6	471	40,4	
Inconnu	*8*	*1,3*	*12*	*2,3*	*20*	*1,7*	
Zone registre							**0,94**
Gironde	289	45,6	243	45,8	532	45,7	
Côte d'Or	101	15,9	88	16,6	189	16,2	
Basse-Normandie	244	38,5	200	37,6	444	38,1	
APL élevée (Q4)	223	35,2	201	37,9	424	36,7	**0,67**
Premier contact médical avec MG	400	63,1	386	72,7	786	67,5	**$<10^{-3}$**
Inconnu	*63*	*9,9*	*41*	*7,7*	*104*	*8,8*	
Lieu de prise en charge							**0,67**
Hôpitaux généraux ou cliniques	262	41,3	213	40,1	475	40,8	
Hôpitaux universitaires	372	58,7	318	59,9	690	59,2	
Spécialités médicales							**0,43**
Autres spécialités	85	13,4	63	11,9	148	12,7	
Onco/hématologie	549	86,6	468	88,1	1017	87,3	
Durée du trajet jusqu'au centre de référence le plus proche (en minutes)							**0.25**
≤15	221	34,9	167	31,4	388	33,3	
16-44	212	33,4	176	33,1	388	33,3	
45-118	199	31,4	188	35,4	387	33,2	
Inconnu	*2*	*0,3*	*0*	*0*	*2*	*0,2*	
Zones rurales	171	27,0	160	30,1	331	28,4	**0,23**
Statut socio-économique (score national EDI)							**0,27**
Plus défavorisé (2 derniers quintiles)	301	47,5	248	46,7	549	47,1	
Inconnu	*3*	*0,5*	*0*	*0*	*3*	*0,3*	
Inclusion en essai clinique (oui)*	68	10,7	99	18,6	167	14,3	**$<10^{-3}$**
Inconnu	*10*	*1,6*	*3*	*0,6*	*13*	*1,1*	
RCP (<90 jours)(oui)*	107	16,9	232	43,7	339	29,1	**$<10^{-3}$**
Inconnu	*155*	*24,4*	*101*	*19,0*	*256*	*21,9*	
Chimiothérapie ABC & immunothérapie en 1ère ligne*	366	57,7	395	74,4	761	65,3	**$<10^{-3}$**
Inconnu	*1*	*0,2*	*1*	*0,2*	*2*	*0,2*	

*Abréviations : ABC : Anthracyclines Based Chemotherapy, ACE : Adult Comorbidity Evaluatio, APL : Accesibilité Potentielle Localisée, EDI :European Deprivation index, IPI : International Prognosis Index, LDH : Lactate Déshydrogénase, MG : Médecin généraliste. RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. *sur les 1111 patients avec prise en charge*

La population des 1165 LDGCB est décrite en annexe 7 et 8 par zone géographique et par score de défavorisation EDI.

4.4.2. Survie des patients atteints de LNH diffus à grandes cellules B

Les patients ont été suivis sur une période médiane de 4,8 années allant de 1 jour à 11,5 années. Vingt patients ont été perdus de vue (soit 1,7%).
La survie nette de la cohorte était de 73% à 1 an, 63,2% à 3 ans et 59% à 5 ans.
La figure 24 montre la survie nette des LDGCB de l'étude par période de diagnostic (A), par zone registre (B), par spécialité médicale (C) et par situation maritale (D).
On observe que la survie nette est plus élevée pour les patients diagnostiqués durant la période étudiée la plus récente (2006-2008), lorsque le patient est traité en service spécialisé, lorsque le patient est diagnostiqué en Côte d'Or ou si le patient est accompagné (marié ou vivant en concubinage).

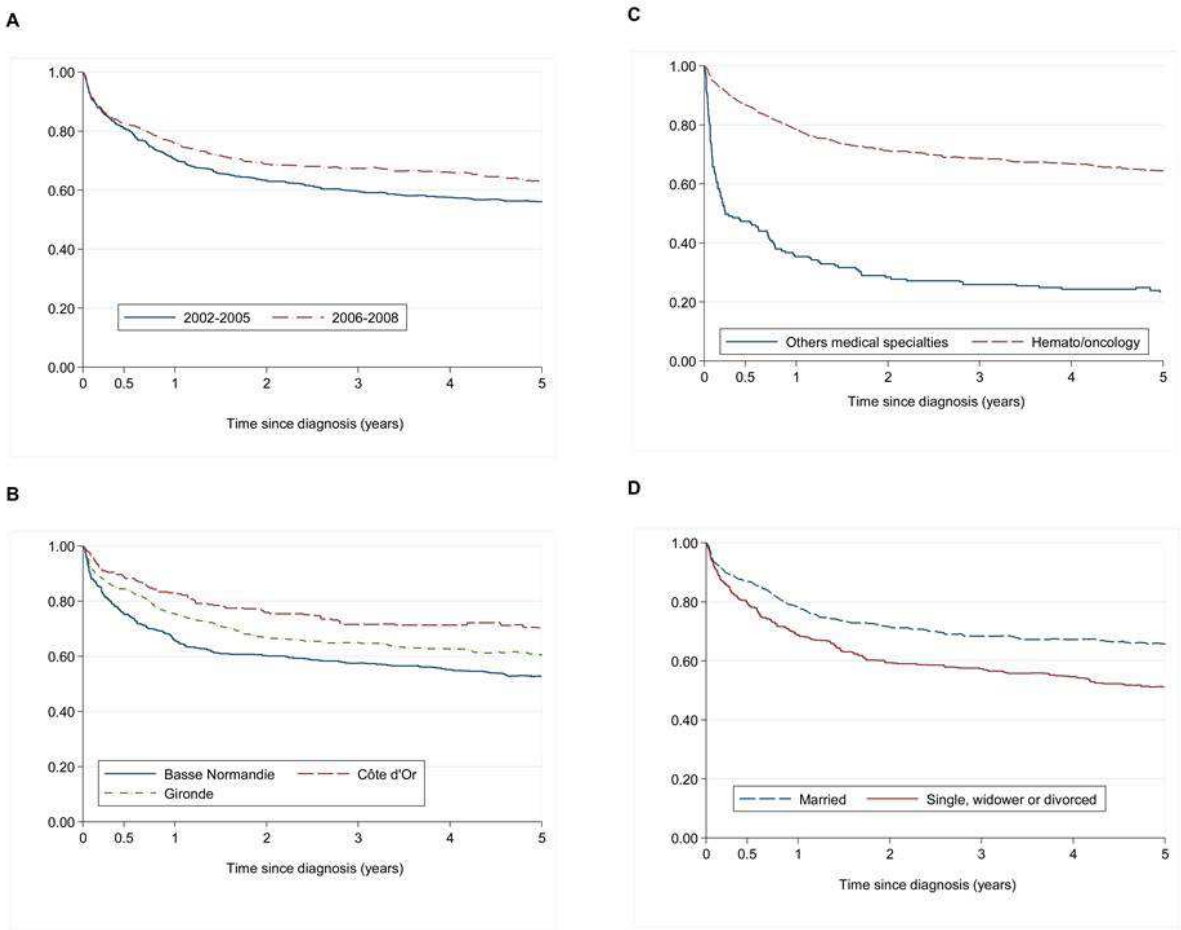


Figure 24 : Courbes de survie par période de diagnostic (A), par zone registre (B), par spécialité médicale (C) et par situation maritale (D)

4.4.3. Facteurs associés au taux de mortalité en excès à 5 ans des LDGCB

Deux modèles ont donc été construits, le modèle A n'incluant aucune information sur le traitement et le modèle B contenant les informations de la prise en charge.

Les modèles finaux sont présentés dans les tableaux 19a et 19b. Ajustés sur l'âge, le sexe, l'IPI, vivre seul (EHR = 1,41 IC95% [1,01-1,99]), avoir une comorbidité modérée et sévère (EHR = 1,64 IC95% [1,22-2,22]) sont indépendamment associés à un pronostic défavorable à 5 ans. A l'inverse, avoir été diagnostiqué durant la période 2006-2008 (EHR = 0,71 IC95% [0,58-0,88]), et traité dans un service d'oncologie ou hématologie (EHR = 0,34 IC95% [0,27-0,43]) sont des facteurs associés à un meilleur pronostic à 5 ans.

On montre également qu'être diagnostiqué et pris en charge en Basse Normandie était associé à une survie moins favorable (EHR = 1,49 IC95% [1,19-1,85]) comparé aux autres zones géographiques, ajusté sur tous les autres facteurs.

Tableau 19a : Facteurs associés au taux de mortalité en excès à 5 ans des LDGCB, modèle d'Estève avec méthode MICE; Modèle A (SANS information sur la prise en charge n=1165).

Caractéristiques	Modèle multivarié d'Esteve avec MICE		
	EHR	**95% IC**	**p-value**
Groupes d'âge			**<10^{-3}**
9-57	1		
58-72	1,06	[0,72-1,55]	
73-80	1,77	[1,22-2,57]	
81-99	2,68	[1,84-3,92]	
Sexe			**0,001**
Masculin	1		
Féminin	0,72	[0,56-0,93]	
Statut marital			**0,002**
Marié	1		
Seul (célibataire, veuf ou divorcé)	1,41	[1,01-1,99]	
Comorbidité (ACE-27)			**<10^{-3}**
Aucune	1		
Légère	1,49	[1,12-1,98]	
Modérée & sévère	1,64	[1,22-2,22]	
Groupe de risque (IPI)			**<10^{-3}**
Faible	1		
Intermédiaire	3,42	[2,18-5,38]	
Elevé	5,77	[3,69-9,03]	
Zone registre			**<10^{-3}**
Gironde	1		
Côte d'Or	0,84	[0,60-1,18]	
Basse-Normandie	1,49	[1,19-1,85]	
Année de diagnostic			**0,005**
2002-2005	1		
2006-2008	0,71	[0,58-0,88]	
Spécialités médicales			**<10^{-3}**
Autres spécialités	1		
Onco-hématologie	0,34	[0,27-0,43]	
Lieu de traitement			***0,055***
Hôpitaux généraux ou cliniques	1		
Pôle de Cancérologie	0,82	[0,66-1,01]	

Abréviations : ACE : Adult Comorbidity Evaluation, IC : Intervalle de confiance, IPI : International Prognosis Index, EHR : Excess Hazard Ratio

Les résultats du modèle B prenant en compte les informations sur le traitement sont comparables, excepté pour la période de diagnostic qui n'est plus associée à la survie relative. En revanche, avoir été traité en 1ère ligne par une association chimiothérapie avec anthracyclines et rituximab était fortement associé à une survie plus élevée, 5 ans après le diagnostic (EHR = 0,32 IC95% [0,25-0,41]), de même que l'inclusion à un essai thérapeutique (EHR = 0,44 IC95% [0,28-0,69]), ou le fait que le dossier du patient ait été discuté initialement en RCP (EHR = 0,69 IC95% [0,50-0,96]).

Dans les deux modèles, les données socioéconomiques (le score EDI en quintile, la densité médicale, l'APL, le zonage du lieu de résidence) n'étaient pas associées à la survie à 5 ans.

Nous n'avons retrouvé aucune interaction entre âge et distance, âge et comorbidité, âge et sexe, âge et zone registre. Dans le second modèle, nous n'avons pas retrouvé d'interaction entre spécialité médicale et l'association chimio-immunothérapie et spécialité médicale et distance, en plus des autres.

Tableau 19b: Facteurs associés au taux de mortalité en excès à 5 ans des LDGCB, modèle d'Estève avec méthode MICE; Modèle B (AVEC information sur la prise en charge n=1111).

Caractéristiques	Modèle multivarié d'Estève avec MICE		
	EHR	95% IC	p-value
Groupes d'âge			**<10^{-3}**
9-57	1		
58-72	1,18	[0,78-1,78]	
73-80	1,61	[1,08-2,41]	
81-99	2,09	[1,39-3,16]	
Sexe			**0,004**
Masculin	1		
Féminin	0,74	[0,57-0,96]	
Statut marital			**0,001**
Marié	1		
Seul (célibataire, veuf ou divorcé)	1,52	[1,10-2,08]	
Comorbidité (ACE-27)			**0,002**
Aucune	1		
Légère	1,51	[1,10-2,07]	
Modérée & sévère	1,67	[1,21-2,31]	
Groupe de risque (IPI)			**<10^{-3}**
Faible	1		
Intermédiaire	2,78	[1,72-4,47]	
Elevé	6,47	[4,04-10,38]	
Zone registre			**0,047**
Gironde	1		
Côte d'Or	0,95	[0,66-1,36]	
Basse-Normandie	1,32	[1,03-1,69]	
Durée du trajet jusqu'au centre de référence			
≤15	1		
16-44	1,42	[1,07-1,87]	
45-118	1,11	[0,82-1,49]	
Spécialités médicales			**<10^{-3}**
Autres spécialités	1		
Onco-hématologie	0,45	[0,34-0,61]	
Inclusion en essai clinique			**<10^{-3}**
Non	1		
Oui	0,44	[0,28-0,69]	
RCP (<90 jours)			**0,001**
Non	1		
Oui	0,69	[0,50-0,96]	
Chimiothérapie ABC & immunothérapie			**<10^{-3}**
Non	1		
Oui	0,32	[0,25-0,41]	

Abréviations : ABC : Anthracyclines Based Chemotherapy, ACE : Adult Comorbidity Evaluation, IC : Intervalle de confiance, IPI : International Prognosis Index, EHR : Excess Hazard Ratio, RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

4.4.4. Analyses complémentaires

4.4.4.1. Autres scores de défavorisation

Nous avons réalisé des analyses de sensibilité en utilisant l'indice de Townsend, le score EDI en continu et en deux classes. Les résultats étaient comparables et ne montrait aucune association avec la survie à 5 ans.

4.4.4.2. Lieu de prise en charge et spécialité médicale

Pour préciser l'analyse sur le lieu de prise en charge et la spécialité médicale, nous avons introduit une variable combinant ces deux informations. Celle-ci a été catégorisée en 4 modalités (« type d'établissement et spécialité médicale »).
Ajusté sur toutes les autres variables du modèle A, le fait d'être pris en charge dans un établissement CHU ou CLCC dans un service de spécialité hémato-oncologie améliorait significativement la survie relative à 5 ans EHR = 0,24 IC95% [0,18-0,33] avec un gradient des estimateurs entre les différentes modalités (tableau 20).

Tableau 20 : Facteurs associés au taux de mortalité en excès à 5 ans des LDGCB, modèle d'Estève avec méthode MICE. Etude ISOLYMPH.

Caractéristiques	Modèle multivarié (Estève avec MICE)		
	EHR*	IC 95%	p-value
Type d'établissement et spécialité médicale†			
Autres centres-autres spécialités	1		**<10^{-3}**
Pôle cancéro-autres spécialités	0,60	[0,39-0,92]	
Autres centres-hémato/oncologie	0,28	[0,20-0,39]	
Pôle cancéro- hémato/oncologie	0,24	[0,18-0,33]	

*Ajusté sur l'âge, le sexe, le statut marital, la comorbidité, score pronostique (IPI), période et zone registre
† Autres centres : Cliniques & CHG – Autres spécialités: services autres que hémato/oncologie.
Abréviations : IC : Intervalle de confiance. EHR : Excess Hazard Ratio.

4.4.4.3. Notion de "seuil d'expertise"

Nous avons réalisé un troisième modèle où nous avons introduit ni la notion de lieu de prise en charge, ni de spécialité médicale, mais uniquement la notion de « seuil d'expertise ».
Ajusté sur toutes les autres variables du modèle A, le fait d'être pris en charge dans un établissement avec un seuil d'expertise élevé améliorait significativement la survie relative à

5 ans (EHR = 0,39 IC95% [0,29-0,54]) avec un gradient des estimateurs entre les différentes modalités.

Tableau 21 : Facteurs associés au taux de mortalité en excès à 5 ans des LDGCB, modèle d'Estève avec méthode MICE. Etude ISOLYMPH.

Caractéristiques	Modèle multivarié (Estève avec MICE)		
	EHR*	IC 95%	p-value
Seuil d'expertise LNH			**$<10^{-3}$**
Centres expertise basse	1		
Centres expertise intermédiaire basse	0,53	[0,35-0,79]	
Centres expertise intermédiaire haute	0,51	[0,36-0,73]	
Centres expertise haute	0,39	[0,29-0,54]	

*Ajusté sur l'âge, le sexe, le statut marital, la comorbidité, score pronostique (IPI), période et zone registre
Abréviations : EHR : Excess Hazard Ratio, IC : Intervalle de confiance, LNH : Lymphome Non Hodgkinien.

4.4.5. Spécificités des patients âgés

4.4.5.1. Survie des patients âgés LNH diffus à grandes cellules B

Durant la période de suivi d'étude (médiane 4,8 ans, 1 jour-11,5 ans), on observait 513 patients décédés (68,4%) à la date de point du 30/06/2013.
La survie nette à 5 ans était de 47,6% chez les patients de 65 ans et plus. Si on regarde par groupe d'âge, la survie nette pour les 65-74 ans, les 75-84 et les 85 ans et plus étaient respectivement de 63,6%, 42,8% et 29,5%. En comparaison la survie chez les moins de 65 ans était de 79,6%.
On note aussi que la période des 6 premiers mois est une période où la survie diminue fortement avec un effet plus marqué chez les patients les plus âgés.

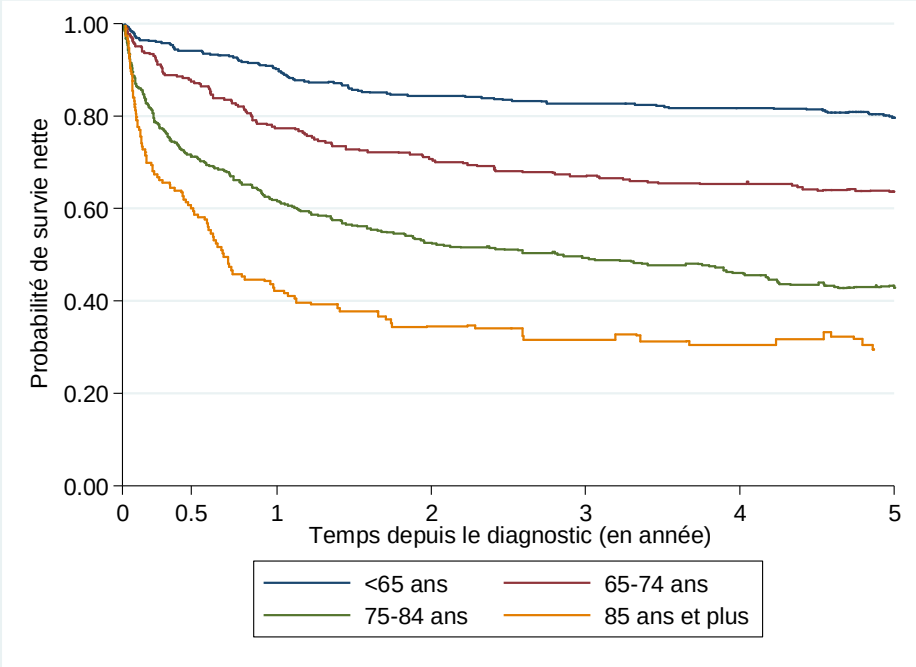


Figure 25 : Courbe de survie nette selon le groupe d'âge au diagnostic.

Un autre résultat intéressant montrait que la survie nette augmentait entre les périodes d'étude et ce, pour toutes les classes d'âges exceptées pour les 85 ans et plus : + 9 points pour les patients jeunes, + 5 points pour les patients âgés de 65-74 ans, la plus forte progression était observée pour les 75-84 ans (+ 20 points) alors que les 85 ans avaient une survie stable compte tenu des intervalles de confiances très larges (effectifs faibles dans cette catégorie).

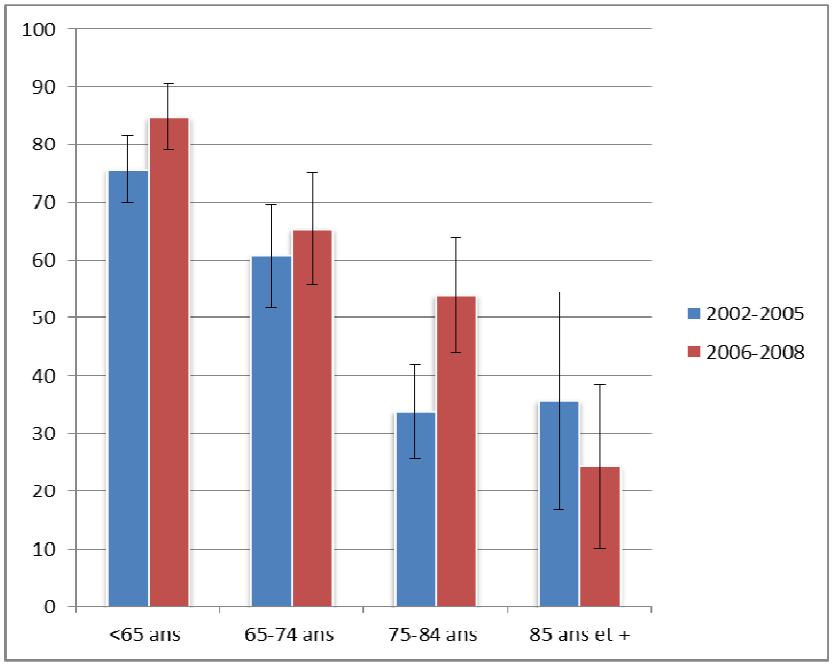


Figure 26 : Survie nette des patients atteints de LDGCB selon la période et le groupe d'âge.

4.4.5.2. Facteurs associés au taux de mortalité en excès des patients âgés LNH diffus à grandes cellules B

Ajustés sur le score pronostique IPIaa, les facteurs associés au taux de mortalité en excès à 5 ans étaient le lieu et la spécialité médicale, le temps de déplacement et le traitement :
Les patients âgés traités dans un service d'hémato-oncologie au sein d'un centre de référence avaient une survie presque deux fois meilleure que ceux traités dans un CHG ou cliniques dans un service non spécialisé (EHR = 0,59 IC95% [0,35-0,98]).

Tableau 22 : Facteurs associés au taux de mortalité en excès à 5 ans des patients LDGCB de 65 ans et plus- étude ISOLYMPH cohorte 2002-2008.

Caractéristiques	Modèle multivarié (Estève avec MICE)		
	EHR	IC 95%	p-value
Groupe de risque (IPIaa)			**$<10^{-3}$**
Faible	1		
Intermédiaire Faible	4,79	[1,84-12,47]	
Intermédiaire Elevé	9,57	[3,74-24,49]	
Elevé	14,90	[5,48-40,71]	
Lieu de prise en charge et spécialités			**$<10^{-3}$**
Autres centres / autres spécialités	1		
Hôpitaux universitaires / autres spécialités	1,37	[0,71-2,67]	
Autres centres / hémato-oncologie	0,66	[0,38-1,12]	
Hôpitaux universitaires / hémato-oncologie	0,59	[0,35-0,98]	
Durée de trajet domicile-centres de référence (en min)			
≤16,2	1		**0,002**
16,3-47	1,43	[1,01-2,04]	
47,1-118	1,33	[0,95-1,87]	
Traitement			**$<10^{-3}$**
Pas de chimiothérapie	1		
Chimiothérapie non ABC	0,49	[0,26-0,91]	
Chimiothérapie ABC	0,48	[0,27-0,86]	
Chimiothérapie non ABC + Rituximab	0,36	[0,21-0,65]	
Chimiothérapie ABC + Rituximab	0,12	[0,08-0,20]	

Abréviations : ABC Anthracycline Based Chemotherapy

Pour le traitement, on observait un gradient entre les estimateurs qui souligne l'importance d'être traités avec du rituximab chez les patients âgés.
Ajustés sur les autres facteurs, on constate que le meilleur traitement était l'association chimiothérapie avec anthracyclines et rituximab (EHR = 0,12 IC95% [0,08-0,20]) même chez les 65 ans et plus.
Par rapport à la cohorte totale, on ne retrouvait plus l'association avec la comorbidité, le statut marital et le passage en RCP initiale avec la survie relative à 5 ans.

Si l'on met séparément dans l'analyse le pôle de Cancérologie et la spécialité médicale, le Pole de Cancérologie n'était pas associé à la survie relative alors que le fait d'être traité en

services hémato-oncologie était associé aussi chez les personnes âgées à une meilleure survie relative à 5 ans (EHR = 0,56 IC95% [0,38-0,83]) ajustés sur les autres facteurs.
Les analyses utilisant comme critère de jugement le taux de mortalité en excès à 2 ans apportait des résultats comparables chez les personnes âgées.

4.5. Facteurs associés aux délais longs de prise en charge et impact des délais sur la survie des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B.

4.5.1. Description des délais de prise en Charge

Le traitement de LNH folliculaires fait appel à l'abstention thérapeutique (25,6%). Il n'était donc pas possible de calculer le délai d'initiation au traitement initial pour un quart des patients. D'autre part, si la notion de délai est importante, son impact sera d'abord visible dans le contexte de maladies agressives. Nous avons donc décidé de focaliser notre analyse sur les LDGCB (2% de patients en abstention).

4.5.1.1. Délais du parcours de soins des LNH diffus à grandes cellules

Huit délais du parcours de soins ont été mesurés dans l'étude et sont représentés dans la figure 27.
Sur les 1165 patients LDGCB étudiés, 1085 avaient une date précise du J1 de traitement une fois les patients décédés prématurément et en abstention exclus.

Chaque valeur extrême dans les délais (inférieure à 0 ou bien supérieure à des délais qu'on pourrait attendre) a été vérifiée et reflétait la réalité des prises en charges de cas de patients très particuliers.
Deux exemples précis de l'étude : un patient qui est venu de lui-même directement aux urgences pour des douleurs violentes survenues depuis le matin (péritonite), le lymphome a été découvert fortuitement lors de l'opération (le 1er contact médical est les urgences et le diagnostic a été fait le même jour donc le délai d'accès au diagnostic est égal à 0.
Un autre cas extrême est un patient qui avaient des adénopathies qui fluctuaient mais qui a refuser de consulter le corps médical pendant 10 ans ; le 1er contact médical a donc bien eu lieu 10 ans après le début de la maladie, les cliniciens ayant relié les anciennes adénopathies à la maladie actuelle, ce délai d'accès au 1er contact médical est donc de 3591 jours. Pour ce patient on aura donc un délai global de prise en charge de 3752 jours.

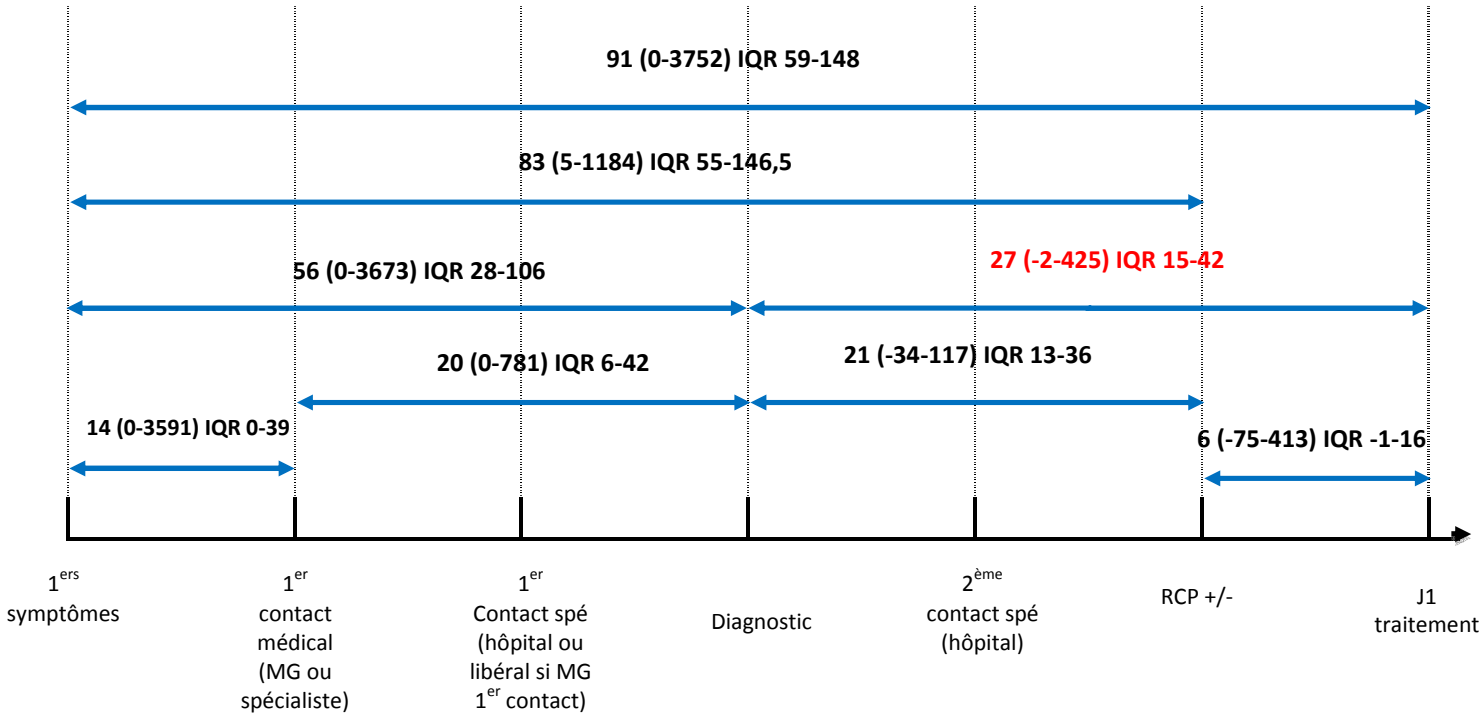


Figure 27 : Délais de prise en charge dans le parcours de soins des patients atteints de LDGCB. Les délais sont exprimés en jours avec la médiane (extrêmes) interquartiles 25-75% (IQR).

Le délai médian global de prise en charge (date premiers symptômes – date premier traitement) était de 91 jours, le délai médian global d'accès à la proposition thérapeutique (date premiers symptômes – date RCP) était de 83 jours, le délai d'accès global au diagnostic médian (date premiers symptômes – date diagnostic) était de 56 jours, le délai d'accès au diagnostic médian (date 1ere consultation – date diagnostic) était de 20 jours, le délai d'accès à la proposition thérapeutique médian (date diagnostic – date RCP) était de 21 jours, le délai d'accès médian au 1er contact médical (date premiers symptômes – date consultation MG ou spécialiste) était de 14 jours.

Nous avons été confronté malheureusement à un grand nombre de données manquantes sur les différents délais calculés : de 22% à 47% selon le délai. Nous avons donc essentiellement travaillé dans ce chapitre sur le délai entre le diagnostic et le J1 du traitement que nous avons appelé : délai d'initiation au traitement (ITT).
Sur l'ensemble de la cohorte, le délai médian du délai ITT était de 27 jours, (IQR : 15-42 jours). Dix pour cent des cas avaient un délai supérieur à 63 jours.

Le tableau 23 montre la distribution des caractéristiques des 1085 patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en fonction du délai d'initiation au traitement à 42 jours (75ème percentile).

Tableau 23 : Descriptif des caractéristiques des 1085 patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en fonction du délai d'initiation au traitement à 42 jours (75eme percentile). Cohorte 2002-2008.

Caractéristiques	TTI≤42 jours		TTI>42 jours		Total		p-value
	N= 822	(%)	N= 263	(%)	N= 1085	(%)	
Groupe d'âge							**0,128**
9-57	224	27,2	61	23,2	285	26,3	
58-72	234	28,5	72	27,4	306	28,2	
73-80	189	23,0	79	30,0	268	27,7	
81-99	175	21,3	51	19,4	226	20,8	
Sexe Masculin	438	53,3	135	51,3	573	52,8	**0,581**
Statut marital							**0,993**
Seul (célibataire, veuf ou divorcé)	248	30,2	75	28,5	323	29,8	
Inconnu	115	14,0	49	18,6	164	15,1	
Comorbidité (ACE-27)							**0,341**
Modérée & sévère	215	26,2	71	26,2	286	26,4	
Inconnu	19	2,3	5	1,9	24	2,2	
Etat général ≥ 2	275	33,5	49	18,6	324	29,9	**<10^{-3}**
Inconnu	38	4,6	13	4,9	51	4,7	
Présence de Symptômes B	309	37,6	51	19,4	360	33,2	**<10^{-3}**
Inconnu	156	19,0	43	16,3	198	18,3	
Stade d'Ann Arbor au diagnostic							**0,019**
III ou IV (disséminé)	448	54,5	122	46,4	570	52,5	
Inconnu	2	0,2	0	0,0	2	0,2	
Présence de sites extra-nodaux	516	66,8	165	62,7	680	62,8	**0,992**
Nombre d'atteinte extra-nodale >1	147	17,9	38	14,4	185	17,1	**0,231**
Inconnu	22	2,7	11	4,2	33	3,0	
Lactate déshydrogénase Elevée	420	51,1	85	32,3	505	46,5	**<10^{-3}**
Inconnu	132	16,0	48	18,2	180	16,6	
Haute densité médicale de MG							**0,048**
11,147- 15,85	407	49,5	115	43,7	522	48,1	
APL (en ETP MG)							**0,063**
Q4 (le plus élevé)	299	36,4	98	37,3	397	36,6	
Période de diagnostic 2006-2008	361	43,9	132	50,2	493	45,4	**0,075**
Premier contact médical avec MG	561	68,3	177	67,3	738	68,0	**0,537**
Inconnu	60	7,3	29	11,0	89	8,2	
Zone registre							**<10^{-3}**
Gironde	408	49,7	93	35,4	501	46,2	
Côte d'Or	158	19,2	24	9,1	182	16,8	
Basse Normandie	256	31,1	146	55,5	402	37,0	
Spécialités médicales							**0,004**
Hémato/oncologie	732	89,0	250	95,1	982	90,5	
Lieu de prise en charge							**0,015**
Centre de référence	481	58,5	176	66,9	657	60,5	
Temps jusqu'au centre de référence							
≤15	284	34,5	74	28,1	358	33,0	**0,005**
16-44	280	34,1	78	29,7	358	33,0	
45-118	257	31,3	111	42,2	368	33,9	
Inconnu	1	0,2	0	0	1	0,1	
Zones urbaines et rurales							**0,464**
Rurales	238	29,0	70	26,6	308	28,4	
Statut socio-économique (score national EDI)							**0,983**
Plus défavorisé	386	47,1	124	47,1	510	47,0	
Inconnu	2	0,0	0	0,0	2	0,2	
Nombre d'hôpital							**<10^{-3}**
≥ deux hôpitaux	386	47,0	162	61,6	548	50,5	
Passage en RCP initiale	266	32,4	95	36,1	361	33,3	**0,038**
Inconnu	147	17,9	60	22,8	207	19,1	
Inclusion essai clinique (oui)	141	17,1	26	9,9	167	15,4	**0,015**
Inconnu	9	1,1	2	0,8	11	1,1	

Abréviations : ACE : Adult comorbidity Evaluation. APL : Accessibilité Potentielle Localisée, MG : Médecin généraliste, RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. TTI : Temps d'Initiation au traitement

Des caractéristiques médicales comme un état général altéré du patient, la présence de signes généraux, un stade disséminé, un taux de LDH élevé diminue significativement le temps de prise en charge.
On retrouve aussi des différences significatives de délai selon la zone registre, le lieu et le service de prise en charge. De plus, le passage rapide du dossier du patient en RCP témoigne d'une prise en charge plus rapide.

4.5.1.2. Analyses descriptives complémentaires

- Analyse de sensibilité

Nous avons décidé de refaire l'analyse descriptive en excluant les patients jeunes (0-18 ans n=14), les patients en traitement palliatif et les patients qui étaient déjà pris en charge pour un autre cancer au moment du diagnostic du lymphome (n=9). Les délais étaient comparables à l'analyse principale en terme de (médiane, IQR, moyenne).

- Analyse par zone registre

Le tableau 24 met en évidence des délais différents selon les zones registres concernant le délai d'initiation au traitement. C'est en basse Normandie que ce délai était le plus long et va jusqu'à 78 jours pour le 90ème percentile.

Tableau 24 : Temps d'initiation au traitement selon la zone registre. Etude ISOLYMPH.

Délais en jours	Zone registre			
	Basse Normandie	Côte d'Or	Gironde	TOTAL
Moyenne	31	25	40	33
Médiane	34	23	25	27
Interquartile (IQR)	17-52	14-35	15-37	16-42
Délai 75ème percentile	52	35	37	42
Délai 90ème percentile	78	48	52	63

Afin de vérifier que ce délai était significativement différent entre les 3 zones registres, nous avons utilisé les moyennes plutôt que les médianes et nous avons pu conclure par comparaison de moyennes que le temps d'initiation au traitement était significativement différent entre les 3 zones registres ($p<10^{-3}$).

- **Analyse selon le score de précarité, la période de diagnostic et lieu de prise en charge**

Nous avons refait les comparaisons de moyennes du délai d'initiation au traitement selon trois indicateurs (EDI, période et Pôle de cancérologie). Les délais présentés ici ne

montraient pas de différence significative selon le score de précarité (p=0,47) ou la période de diagnostic (p=0,24) alors qu'ils étaient significativement différents si l'on regardait par le lieu de prise en charge (p= 0,015) avec un délai plus long au sein du Pôle de Cancérologie (35 jours *vs* 30 jours en CHG/Cliniques).

4.5.2. Facteurs associés aux délais longs de prise en Charge

4.5.2.1. Facteurs associés aux délais longs pour les patients LDGCB

Le tableau ci-dessous montre les facteurs associés à un délai de traitement de plus de 42 jours (75ème percentile) en analyse multivariée.
Ajusté sur l'âge et le sexe, les patients présentant des symptômes B, un état général altéré et des LDH élevées avaient deux fois plus de risque d'avoir des délais longs de prise en charge >42 jours (75ème percentile) ; on retrouve le même résultat si le patient est inclus dans un essai ou que son dossier passe en RCP initiale (jusqu'à 3 fois moins de risque).
On retrouve toujours des disparités liées à la zone géographique (registre).

Tableau 25 : Facteurs associés à un délai de traitement de plus de 42 jours (75ème percentile)

Caractéristiques	MICE		
	RC	95% IC	p-value
Groupe d'âge			**0,07**
9-57	1		
58-72	0,99	[0,64-1,54]	
73-80	1,59	[1,02-2,49]	
81-99	0,98	[0,61-1,59]	
Sexe			**0,47**
Féminin	1		
Masculin	0,89	[0,65-1,22]	
Symptômes B			**$<10^{-3}$**
Absent	1		
Présent	0,49	[0,35-0,76]	
Etat général			**0,01**
< 2	1		
≥ 2	0,58	[0,38-0,88]	
Lactate déshydrogénase sérique			**$<10^{-3}$**
Normale	1		
Elevée	0,53	[0,36-0,98]	
Zone registre			**$<10^{-3}$**
Gironde	1		
Côte d'Or	0,5	[0,30-0,85]	
Basse Normandie	2,66	[1,89-3,75]	
Provenance			**$<10^{-3}$**
Même établissement	**1**		
Etablissement extérieur	1,82	[1,33-2,50]	
Période			**$<10^{-3}$**
2002-2005	1		
2006-2008	1,87	[1,35-2,58]	
Inclusion essai clinique			**0,04**
Non			
Oui	0,32	0,36-0,98	
RCP initiale			**$<10^{-3}$**
Non	1		
Oui	0,32	[0,21-0,50]	

Abréviations : IC : Intervalle de confiance. RC : rapport de côtes. RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

4.5.2.2. Analyses complémentaires

Quatre types d'analyses complémentaires ont été réalisés :
1/ Délai d'initiation au traitement 63 jours (90ème percentile), 2/Sur une base de LDGCB plus restreinte comme évoqué au 4.5.1.2., 3/ Par zone registre et 4/ Avec la variable délai d'initiation au traitement en continu.
Pour les 2 premières, on retrouve exactement les mêmes résultats que l'analyse principale.
Par zone registre, dans les trois analyses multivariées recherchant les facteurs associés à un délai long (ici le 75ème percentile), le temps de déplacement entre le domicile et le centre de référence et les facteurs socioéconomiques contextuels (EDI, zonage, APL ou densité médiale) n'ont jamais été associés quel que soit le département testé individuellement. Même en réalisant la même analyse en régression linéaire avec le délai diagnostic – traitement en continu : les facteurs SES n'étaient pas associés avec le délai.
Pour chacune d'elles, aucun facteur de confusion ni interaction positive n'a été retrouvé.

4.5.3. Impact des délais longs sur la survie

Il n'a pas été retrouvé d'association entre un délai d'initiation au traitement considéré comme long 75ème percentile ou même 90ème percentile et la survie relative des patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules, que ce soit sur la cohorte totale des 1165 patients ou même sur la Basse Normandie qui avait des délais ITT plus longs : 52 jours pour le 75ème percentile et 78 jours pour le 90ème percentile.

4.5.4. Spécificité des délais chez les patients âgés

4.5.4.1. Descriptif des délais patients âgés LNH diffus

Cette partie décrit les différents délais du parcours de soins du patient âgé (65 ans et plus) atteints de LNH diffus soit une population de 750 patients. Parmi ceux-là, 683 avaient reçu un traitement et le délai d'initiation au traitement a pu être calculé.
Si l'on compare avec la cohorte totale des patients atteints de lymphome diffus soit 1165 patients, on pouvait remarquer que les délais du parcours de soins étaient comparables avec la cohorte totale (ex le délai médian 1er contact-diagnostic à 20 jours, le délai médian d'initiation au traitement à 27 jours dans les deux situations, le délai diagnostic-RCP initiale à 21 jours dans les deux cas…)
Il peut y avoir néanmoins des différences significatives au sein des 3 groupes d'âges avec une augmentation des délais pour la tranche d'âges 75-84 ans ex 1ers symptômes-j1 traitement mais cela reste très anecdotique.

4.5.4.2. Facteurs associés aux délais longs chez les patients âgés LNH diffus

On a donc utilisé pour cette analyse le délai d'initiation au traitement (ITT) à 43 jours (75ème percentile).
Les facteurs associés à un délai entre le diagnostic et le premier traitement supérieur au 75ème percentile (43 jours) étaient quasiment identiques à ceux trouvés à la cohorte totale. Avoir des signes généraux au diagnostic était associé à un délai court, être diagnostiqué en Basse Normandie était associé à un délai plus long que le 75ème percentile. Le fait que le patient soit adressé par un autre établissement (plutôt que d'être diagnostiqué dans l'établissement puis traité était associé à un délai plus long (tableau 26).

A la différence de l'analyse en cohorte totale, le type d'établissement fréquenté était associé à un délai long. En prenant comme référence le fait d'être traité en CLCC, le fait d'être traité au CHU ou en clinique était associé à de plus longs délais. On note l'inverse lorsque le patient était traité dans un hôpital local (mais non significatif).

Tableau 26 : Facteurs associés aux délais longs chez les patients âgés atteints de LDGCB.

Caractéristiques	MICE		
	RC*	95% IC	p value
Lieu de prise en charge			**0,026**
CLCC	**1**		
CHU	2,03	[1,09-3,79]	
CHG	0,65	[0,27-1,57]	
Cliniques	1,92	[1,02-3,59]	

*ajustés sur âge, sexe, signes généraux, zone registre, nombre établissement

Abréviations : CHG : Centres Hospitaliers Généraux. CLCC : Centres de lutte contre le cancer. CHU : Centre Hospitalier Universitaire

4.5.4.3. Impact des délais sur la survie des patients âgés LNH diffus

Comme sur la cohorte totale, nous n'avons pas trouvé d'association entre un délai d'initiation au traitement considéré comme long 75ème percentile (43 jours) ou même 90ème percentile (65 jours) et la survie relative des patients de 65 ans et plus atteints de lymphomes diffus à grandes cellules.

DISCUSSION

5. DISCUSSION

5.1. Principaux résultats

A notre connaissance, cette étude en population générale qui décrit de façon précise le parcours de soins, le bilan initial, la prise en charge et les facteurs associés à la survie des patients atteints de lymphomes non hodgkiniens pour différents groupes d'âge, est la première réalisée en France à ce jour.

Nous n'avons pas trouvé d'association entre le score de défavorisation (EDI) et le lieu de prise en charge, les délais, ou la survie des patients quel que soit leur âge. L'analyse de sensibilité avec le score de Townsend a donné les mêmes résultats et le fait que l'EDI soit étudié en quintiles, en deux classes ou en continu n'a pas modifié les résultats. De la même façon, aucun autre facteur socio-économique agrégé (indicateur d'accessibilité potentielle localisée, densité médicale, zonage) n'était associé au choix du lieu de prise en charge, aux délais de prise en charge ou à la survie.

En revanche, nous avons mis en évidence des inégalités territoriales marquées entre les 3 zones registres que ce soit pour l'accès au lieu de prise en charge, sur les délais du parcours de soins et la survie des patients atteints de LNH. Ces résultats persistaient après ajustement sur les caractéristiques démographiques (âge, sexe), cliniques (stade de la maladie, comorbidité). Les patients résidant en Basse-Normandie au moment du diagnostic étaient trois fois plus souvent traités en centre de référence comparé aux patients girondins. On observe qu'être suivi en Basse-Normandie est associé à une survie 1,5 fois moins élevée que les patients girondins, ajusté sur les autres facteurs pronostiques. Le délai d'initiation au traitement y est aussi le plus long (78 jours pour le 90ème percentile), les patients diagnostiqués et traités dans cette région ont 2,6 fois plus de risque d'avoir un délai d'initiation au traitement situé au-delà du 75ème percentile (>42 jours). Le délai médian entre le diagnostic et le J1 du traitement des LDGCB est relativement court (27 jours (IQR 15-42)) avec une disparité régionale forte. Par contre, un délai long entre le diagnostic et le J1 du traitement (75ème percentile) n'était pas associé à la survie des patients à 5 ans, quel que soit l'âge y compris en Basse-Normandie.

Dans nos différentes analyses, ce sont surtout des facteurs médicaux qui sont associés aux évènements étudiés : les patients ayant une comorbidité modérée ou sévère, avec un stade Ann Arbor disséminé au diagnostic sont plus souvent adressés vers le Pôle de Cancérologie (centre hospitalier universitaire ou centre de lutte contre le cancer). Ces associations sont plus marquées si l'on considère les services non spécialisés des centres de référence

(régression polytomique). Pour les patients plus âgés (de 65 ans et plus), ceux avec un état général altéré sont trois fois moins souvent traités en service spécialisé.

L'âge des patients au diagnostic est un facteur important dans toutes nos analyses : on remarque ainsi dès la 1ère analyse sur le lieu de prise en charge que plus les patients sont âgés plus ils vont être pris en charge par des centres hospitaliers généraux ou cliniques (RC : 0,5 [0,35-0,71] pour les sujets >79 ans) et deux fois moins dans les centres de références, tandis que les patients jeunes (<55 ans) vont plus souvent vers des centres de référence. L'analyse sur la population des patients de 65 ans et plus montre les mêmes résultats : les patients de 85 ans et plus vont 1/3 fois moins au sein du Pôle de Cancérologie que les patients de 65-74 ans. On a observé aussi que plus les patients sont âgés, plus ils sont traités dans des services non spécialisés.

Dans notre étude le temps de déplacement est associé au lieu de prise en charge. Au-delà de 15 minutes de trajet, les patients privilégient une prise en charge dans les CHG ou les cliniques plutôt que les centres de référence (jusqu'à deux fois plus). De même, le temps de déplacement est associé à la survie, avec un meilleur pronostic des patients résidant à moins de 15 minutes du centre de référence. Les résultats sont comparables quel que soit l'âge.

La survie s'est améliorée durant la période d'étude quelle que soit la catégorie d'âge au diagnostic. Nos données montrent que cette tendance positive peut être expliquée par l'introduction de l'immunothérapie associée à la chimiothérapie avec anthracyclines en 1ère ligne (agrément officiel en 2002). De plus, la zone géographique où le patient est diagnostiqué, la spécialité médicale (l'onco-hématologie *versus* les autres services) et dans une moindre mesure le lieu de traitement (CHU-CLCC *vs* CHG-cliniques) sont indépendamment associés à une meilleure survie à 5 ans.
Enfin, la présence d'une comorbidité modérée ou sévère et le fait de vivre seul sont indépendamment associés à un moins bon pronostic à 5 ans. Ajustés sur le traitement de 1ère ligne, l'inclusion dans un essai clinique et la discussion du dossier en RCP sont aussi associés à une meilleure survie.

Si la fréquence de la réalisation des examens du bilan d'extension diminue systématiquement lorsque l'âge augmente, nous montrons que le scanner est quasi systématiquement réalisé et que le recours au TEP scanner est bien plus fréquent depuis l'émergence du rituximab, chez les jeunes patients. Ce recours amélioré au TEP scanner est également observable chez les sujets âgés bien qu'à un niveau d'utilisation toujours plus bas comparé aux patients plus jeunes. Une conséquence de la plus grande utilisation du TEP scanner dans le bilan d'extension est l'augmentation de la fréquence des stades disséminés (III/IV) dans la seconde période d'étude (+10 points entre 2002-2005 et 2006-2008), c'est-à-dire un phénomène "d'upstaging". Dans le sous-groupe des patients traités par RCHOP, nous

avons constaté le même phénomène avec une survie des stades III/IV nettement augmentée entre les périodes 2002-2005 et 2006-2008.

5.2. Forces et faiblesses

- **Forces**

Ce travail de thèse a été réalisé à partir des données de l'étude ISOLYMPH qui collecte les informations issues des trois registres spécialisés sur l'enregistrement des hémopathies malignes en France. Il s'agit à ce jour de la plus grande cohorte de lymphomes folliculaires et diffus à grandes cellules B en France en population générale.

L'atout principal de cette étude vient précisément de son schéma d'étude qui repose sur l'inclusion de tous les patients résidant dans l'une des trois zones d'étude chez lesquels un diagnostic de lymphome d'un des deux sous-types a été posé. Cette approche élimine tout biais de sélection et rend possible la généralisation des résultats à la population des patients atteints de lymphome non hodgkiniens. En effet, la spécificité du travail de surveillance des registres de cancer est basée sur un recueil actif reposant sur une multiplicité des sources de notification ce qui garantit l'exhaustivité de l'inclusion des patients atteints de lymphome dans les zones d'étude.

Les trois registres ayant contribué à cette étude ont été favorablement évalués par le Comité d'évaluation des registres qui certifie la qualité (et la complétude) de l'enregistrement des cas. Celui-ci impose une preuve histologique documentée par le compte rendu anatomopathologique réalisé au diagnostic (dans 100% des cas). Nous avons par ailleurs procédé à une revue centralisée systématique de tous les comptes rendus histopathologiques avec une attention particulière portée sur les LNH dont le diagnostic de sous-type n'a pu être porté (4% des cas) et la transformation des lymphomes folliculaires pour éviter toute erreur de classification.

Parmi les informations collectées par les trois registres, nous avons recueilli l'adresse précise du lieu de résidence de tous les patients au moment de leur diagnostic ce qui nous permis de calculer la distance et le temps de déplacement des patients pour se rendre sur le lieu de leur traitement (ou la distance théorique jusqu'au pôle de référence le plus proche). Grâce à cette information il a été possible d'associer le lieu de résidence à l'IRIS (la plus fine unité géographique statistique en France) permettant ainsi d'attribuer à chaque patient le score de précarité (EDI ou score de Townsend). Comme Woods l'a souligné, il est nécessaire afin de réduire le biais écologique de choisir un niveau géographique très fin et celui-ci peut permettre de révéler certains déterminismes sociaux (Woods *et al.,* 2005). Le score de

précarité utilisé est un indice écologique de défavorisation, combinant des données individuelles issues d'une enquête européenne sur la pauvreté et, des données agrégées à l'échelle de l'IRIS issues du recensement. L'existence d'un score de précarité valide est un atout pour les équipes de recherche qui travaillent sur la thématique des inégalités sociales en France et l'EDI s'avère être un très bon proxi des données individuelles comparé aux autres scores de défavorisation [Bryere *et al.*, 2017]. Nous avons été une des premières équipes à utiliser ce score de précarité français adapté à notre système économique dans une étude épidémiologique.
D'autre part, pour ce score EDI, les données du recensement de 2007 ont été utilisées limitant ainsi les changements liés aux flux migratoires dans les départements étudiés (surtout pour la Gironde qui donne lieu à une attractivité migratoire très forte).

Pour compléter l'étude du rôle des facteurs socio-économiques dans la prise en charge des LNH, nous avons également enrichi notre recueil d'informations d'autres indicateurs géographiques comme le zonage urbain/rural, la densité médicale de médecins généralistes à l'IRIS et le nouvel indicateur de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques : l'accessibilité potentielle localisée qui permet une meilleure approche de l'accès aux soins aux médecins généralistes car il prend en compte l'offre et la demande de soins à l'échelle de la commune. L'ensemble de ces variables explicatives permet d'approcher au mieux l'étude des facteurs socioéconomiques et donne une certaine robustesse à nos résultats.

Malgré un nombre limité d'informations manquantes, une attention particulière a été portée à la gestion des données manquantes. En effet, cette proportion devenait non négligeable lorsque nous souhaitions faire des analyses multivariées. Notre choix s'est porté vers la méthode d'imputation multiple et plus particulièrement vers la méthode MICE basée sur l'algorithme de Monte Carlo par Chaînes de Markov sous l'hypothèse de données aléatoires. Cette méthode est utilisée pour gérer des observations incomplètes, évitant des estimations biaisées et améliorant leurs précisions [Falcaro *et al.,* 2015]. Utilisée convenablement, celle-ci se révèle être une méthode fiable tout en étant d'une utilisation abordable. Nos analyses multivariées n'ont donc pas été restreintes à une partie de la base de données comme c'est le cas avec une analyse en cas complet (45% des patients du dataset auraient été exclus si analyse en cas complet cf. annexes 3 et 4). En ce qui concerne l'analyse sur les délais, le pourcentage de données manquantes était trop élevé pour imputer sur certains délais de prise en charge, nous avons préféré travailler sur le délai d'initiation au traitement qui n'avait pas de donnée manquante. Celui-ci correspond à celui le plus utilisé dans la littérature et par de nombreux auteurs que ce soit sur les tumeurs solides ou les hémopathies [Brooks *et al.,* 2015, Murphy *et al.,* 2016]. En 2016 Bowell va jusqu'à suggérer que ce délai soit intégré dans la pratique courante de prise en charge des cancers [Bolwell *et al.,* 2016].

Une autre force de cette étude est le choix de l'indicateur de survie. L'estimation de la survie nette est le plus souvent utilisée dans le cadre d'études menées en population générale dans la mesure où c'est le seul indicateur qui permet de comparer la mortalité en excès liée au cancer étudié, selon les pays et/ou selon différentes périodes de diagnostic. La méthode de Pohar-Perme utilise un nouvel estimateur non paramétrique de la survie nette. C'est un estimateur non biaisé de la survie nette qui devient aujourd'hui la référence internationale pour les études de survie en population [Pohar *et al.,* 2016], comme par exemple l'étude CONCORD (estimation et comparaison de la survie après diagnostic de cancer dans le monde). Dans notre étude, la survie nette à 5 ans des LDGCB (58%), est proche de celle estimée au niveau national par l'étude du réseau Francim (57%), [Monnereau *et al., 2013*]. Notre étude a par ailleurs l'avantage d'avoir peu de perdus de vue (<2%).
Afin d'estimer les variables associées à la survie des patients (plus précisément à l'excès de mortalité due à la maladie lymphome), nous avons choisi d'utiliser le modèle d'Estève qui est à ce jour le modèle le plus adapté. Nous avons pu analyser simultanément grâce à ce modèle un grand nombre de variables pronostiques potentiellement associées à la survie des LDGCB, ajustés sur les facteurs pronostiques connus (l'âge, le sexe et l'IPI en particulier).

Une autre force de cette étude a été d'aller le plus loin possible dans les analyses complémentaires (pôlytomiques, multiniveaux, de sensibilité…) qui a chaque fois nous ont conforté en montrant des résultats comparables aux analyses principales de l'étude.

- **Faiblesses**

Cette étude présente néanmoins un certain nombre de limites.
Compte tenu de notre objectif principal qui portait sur le rôle des inégalités sociales, la limite principale est certainement le fait qu'aucune information individuelle n'était disponible pour caractériser le niveau socioéconomique des sujets de l'étude telle que les revenus ou le taux d'imposition. Pour pallier à l'absence de données individuelles, nous avons eu recours à des informations agrégées ou contextuelles du domicile du patient. L'utilisation d'un indicateur agrégé peut entrainer un biais écologique aboutissant à une erreur d'estimation du degré de l'association. Cela requiert donc une attention particulière compte tenu de la non-indépendance des observations due à la structure hiérarchique des données. Dans cette situation, un modèle logistique multiniveaux était nécessaire. Après avoir testé ce type de modèle dans la 1ère analyse sur le lieu de prise en charge, nous avons observé que peu de patients étaient regroupés (en moyenne) par IRIS. L'application d'un tel modèle ne modifiait pas les résultats. Cependant, il ne nous a pas été possible d'estimer un modèle multiniveaux dans l'analyse de la survie relative car ce sont des modèles en cours de développement et nous ne disposions pas des compétences ou ressources nécessaires pour les mettre en œuvre durant la durée de la thèse.

Pour les analyses en survie relative nous avons utilisé le modèle d'Estève. Cependant, certains auteurs suggèrent d'utiliser une fonction de B-splines pour mieux ajuster ce modèle. Cela pourrait permettre d'élargir l'hypothèse de constance des intervalles de temps (risques non proportionnels), et cela permettrait de travailler avec des variables dépendantes du temps. Malheureusement, le package qui permet de réaliser ce type d'analyse avec le logiciel Stata® n'était pas disponible lors de l'analyse mais pourra être réalisé dans les suites de la thèse. Pour autant, il y a peu de raison de penser que cela puisse modifier la conclusion de nos résultats.

Les travaux de Graffeo [Grafféo *et al.,* 2012] ont montré que l'absence de stratification pour un facteur pronostique que l'on souhaite étudier, peut biaiser les estimations des effets de cette variable sur la mortalité en excès mais aussi les estimations des effets des autres variables. Or nous ne disposons pas aujourd'hui des tables de mortalité stratifiées sur des facteurs comme le niveau socio-économique (bien qu'en développement) ou la comorbidité. Il serait souhaitable à l'avenir de disposer en France de ce type de tables pour corriger ainsi les biais potentiellement induits par ce manque d'information. Ce travail méthodologique s'intègre dans un axe de recherche du projet CENSUR. De telles tables de mortalité avec l'index de précarité existent déjà au Royaume-Uni.

Dans notre analyse sur les facteurs associés à la survie, nous avons ajusté sur les facteurs pronostiques connus (âge, sexe, IPI etc.). Pour autant tous les facteurs pronostiques potentiels des LDGCB n'ont pas pu être mesurés. Certains facteurs individuels (comme par exemple ceux liés au mode de vie comme la consommation d'alcool ou de tabac), certains biomarqueurs ou même certains facteurs génétiques pourraient avoir un impact pronostique. De même, nous n'avons pas été en mesure de collecter l'information histopathologique que les lymphomes étaient constitués soit de cellules B des centres germinatifs (type CG), soit de lymphocytes activées (type ABC).
Ces marqueurs pourraient avoir un impact chez les patients atteints d'un LDGCB et expliquer au moins en partie les résultats obtenus en termes d'analyse de la survie et des facteurs qui y sont associés. Ils feront l'objet d'études ultérieures dans le cadre d'un projet de cohorte nommé REALYSA dont nous parlerons dans les perspectives.

De même, nous avons réalisé cette étude en population générale ce qui permet d'extrapoler nos résultats à l'ensemble de la population étudiée. Cependant, celle-ci portait sur 3 zones géographiques bien circonscrites en France dont on peut poser la question de leur représentativité si on les compare à la France entière. Il y a deux niveaux de discussion de cette question : 1) la population couverte par les registres participants (celle dont sont issus les sujets de l'étude) est-elle comparable à celle de la population française ? De ce point de vue, il est assez difficile de répondre. En termes de répartition par sexe et âge, la zone étudiée est comparable à la population française. Du point de vue socioéconomique, ces trois régions sont très différentes les unes des autres et il n'est pas du tout certain que l'on

puisse extrapoler nos résultats, 2) la population des lymphomes étudiée est-elle représentative des lymphomes diagnostiqués en France ? Pour répondre à cette question, on peut évoquer la survie nette estimée à 5 ans sur la zone registre (tous les registres Francim) qui est très proche de celle estimée dans la zone d'étude. Par ailleurs, notre étude a montré un certain nombre d'inégalités territoriales entre les différentes zones géographiques dont sont issus les cas. Enfin, la population des lymphomes étudiée est légèrement moins favorisée socialement que la population française (les quintiles 4 et 5, soit les plus défavorisés représentent 45% du total comparé à la distribution en quintiles au niveau national). Il nous parait nécessaire de répliquer ce type d'analyse sur une zone plus étendue en France pour conforter nos résultats.

Nous avions collecté les délais de chaque étape du parcours de soins des patients atteints de LNH mais malgré un recueil spécifique et standardisé mis en place pour cette étude, nous avons été confrontés à de nombreuses informations manquantes sur les délais définis par la présence par exemple des premiers symptômes. Nous avons restreint notre analyse sur le délai diagnostic - J1 du traitement dont la complétude était maximale. Cette difficulté a été retrouvée dans d'autres études françaises et explique peut-être le peu d'études sur cette thématique [Dejardin *et al.,* 2004]. Cependant, l'indicateur utilisé donne une bonne indication de la qualité de la prise en charge, surtout lorsque l'on compare ces délais avec les mêmes définitions aux résultats des études internationales (Cf. chapitre validité externe). Un autre point à souligner pour les hémopathies malignes est qu'il n'y a pas comme pour certaines tumeurs solides dont la prise en charge première est chirurgicale, d'indicateur de notion de délais trop long référencés. Nous sommes donc tournés vers le 75ème et/ou le 90ème percentile largement utilisé dans la littérature [Hansen *et al.,* 2011].

Notre étude présente une description limitée des traitements. En effet, nous n'avons pas collecté les doses précises des chimiothérapies pour déterminer la dose-intensité. Cependant, il faut noter que peu de données sont présentes dans la littérature sur le sujet et aucune recommandation de pratiques n'existe sur la dose intensité dans le sous-groupe des patients âgés pour lesquels l'équilibre entre efficacité et toxicité est systématiquement recherché.
Enfin, nous souhaitions intégrer le statut CMU comme covariable dans les modèles. Après une longue procédure administrative pour établir une convention avec l'Institut des Données de Santé, nous avons pu récupérer le statut pour les patients diagnostiqués entre 2006 et 2008 mais pas avant. La prévalence de la CMU (n=14 /380 soit 3,7%) était trop faible pour être exploitée dans une analyse. Il serait intéressant néanmoins d'intégrer cette variable dans la fiche de recueil d'études sur des années plus récentes.

5.3. Validité externe

Nous n'avons pas retrouvé dans l'analyse quantitative du lieu de prise en charge d'association avec le score de précarité comme on peut le retrouver dans des études réalisées dans des pays dit « à système de santé universel », même si ces études s'intéressent plus souvent au stade d'extension de la maladie, à l'observance aux traitements ou à la survie des patients [Menvielle *et al*., 2008 ; Darmawikarta *et al*., 2012 ; Erdmann *et al*., 2014 ; Borel *et al*., 2015]. A la suite de certains auteurs (Jambon *et al*., 2010), nous observons que la densité de médecins généralistes n'exerce aucune influence significative sur la prise en charge dans un centre spécialisé et l'indice de précarité n'est pas associé non plus à la fréquentation d'un centre de soins particulier.

Contrairement à certaines études réalisées aux Etats-Unis [Keegan *et al.,*2009 ; Loberiza *et al.*,2009] nous n'avons pas observé d'association entre les facteurs socio-économiques, le lieu de prise en charge et la survie des patients quel que soit leur âge (patients jeunes ou âgés). L'absence d'association entre les facteurs socio-économiques et la survie des LDGCB est en accord avec une étude française sur la mortalité. Bien que réalisée pendant l'ère pré-rituximab, celle-ci ne montre pas d'indice d'inégalité lié à l'éducation statistiquement significatif avec la mortalité des LNH [Menvielle *et al*., 2007]. Une seule étude publiée en 2014 a évalué le rôle des facteurs SES sur la survie spécifique des lymphomes diffus à grande cellule B [Tao *et al.,* 2014]. Les auteurs ont rapporté des taux de survie moins élevés chez les patients de bas niveau socio-économique, plus prononcés dans l'ère post-rituximab et chez des patients plus jeunes. Comme les auteurs l'ont suggéré, une couverture d'assurance santé inadéquate avec la charge financière supplémentaire liée aux traitements innovants mais couteux peut être associée à l'augmentation de la mortalité observée des LDGCB. Les différences de système de santé pourraient alors expliquer nos résultats différents. Des rapports antérieurs suggèrent que les facteurs socio-économiques ne sont pas des facteurs prédictifs de l'évolution des patients atteints de LNH, en particulier de LDGCB [Smith *et al*., 2015].

En effet, le système de soins universel français serait peut-être plus apte à réduire les contraintes d'accès aux soins dans les LNH, comme cela a été montré au Canada par Darmawilarta [Darmawilarta *et al*., 2013] et plus récemment, en Allemagne pour des patients atteints de LAM [Erdmann *et al*., 2014].

Une étude scandinave a aussi rapporté une relation entre SES bas (spécifiquement le niveau d'éducation) et une survie plus basse pour les LNH en général sans aucune analyse par sous-type [Roswell *et al*., 2008]. Dans cette étude réalisée dans l'ère pré-rituximab, les auteurs ont observé une différence dans la survie principalement en raison des différences de taux de mortalité en excès dans la première année après le diagnostic de LNH. Ils ont aussi observé une relation entre la comorbidité et une survie faible, mais n'ont pas analysé ces variables simultanément, bien que ce dernier puisse en partie expliquer l'association entre l'éducation et la survie des LDGCB. Cependant, notre observation de l'effet persistant de la

« zone registre » sur la survie des LDGCB pourrait être interprétée comme un effet indirect résiduel du statut SES du patient sur la survie puisque les patients vivant dans la région Basse-Normandie sont plus défavorisés, vivent plus dans des zones rurales, loin de l'hôpital régional comparé aux autres régions examinées.

D'un autre côté, le fait que les patients de cette zone soient moins fréquemment traités avec du rituximab ou d'une chimiothérapie avec anthracyclines avec rituximab (quel que soit la période d'étude) et moins inclus fréquemment dans des essais cliniques comparés aux autres départements étudiés, suggère aussi un retard de la mise en œuvre de ces traitements dans certaines régions comme l'a aussi démontré Flowers [Flowers *et al.,* 2012].

Une autre explication des disparités de survie des LDGCB serait l'existence de facteurs de de risque liés avec une survie plus faible non-mesurés, comme le tabagisme ou d'autres facteurs de risque avec des fréquences plus élevées en Basse-Normandie comparées à celles d'autres régions [Battaglioli *et al*., 2006].

À côté du bénéfice des nouveaux traitements pour expliquer une meilleure survie dans la période la plus récente, d'autres améliorations de la prise en charge des patients ont pu, dans le temps avoir une conséquence comme un meilleur bilan initial, une meilleure évaluation du pronostic, une meilleure décision de traitement. Ces facteurs pourraient être contenus dans l'effet des facteurs tels que "être inclus dans l'essai clinique" ou "la décision de traitement discutée en RCP". Des rapports antérieurs suggèrent que les deux facteurs sont reliés à de meilleurs taux de survie [Pillay *et al.,* 2016]. Les RCP ont officiellement été mise en place en tant que mesure du premier plan de cancer en France, en 2002.

Un point important de cette étude était de retrouver une meilleure survie nette durant la période d'étude la plus récente, chez le jeune comme chez le sujet âgé. Monnereau et al. ont observé la même amélioration de la survie nette chez les patients jeunes et âgés dans une récente étude en population. Dans notre étude, la survie nette à 5 ans était de 58%, ce qui est très proche d'un taux observé à un niveau national à partir des données collectées des registres sur le cancer (57%).

Cette tendance récente à l'amélioration de la survie des LDGCB s'explique donc probablement en partie par l'introduction de l'immunothérapie dans les protocoles avec anthracyclines en thérapie de première ligne (autorisation officielle en France depuis 2002). Etre traité par l'association d'une chimiothérapie ABC et d'une immunothérapie par rituximab augmentait aussi considérablement la survie relative dans notre étude à tout âge et ces résultats sont en accord avec des études antérieures. Pour les patients en bon état général, le protocole R-CHOP reste encore le traitement de choix quel que soit l'âge [Ghielmini *et al.*, 2013].

Néanmoins, il reste à établir que les patients âgés peuvent être traités par les mêmes doses thérapeutiques et les mêmes stratégies que celles établies pour la population plus jeune. Ceci est d'autant plus vrai pour le rituximab comme en témoigne le nombre d'études de plus en plus importantes sur ce sujet [Peyrade *et al.,* 2017 ; Link *et al.,* 2011]. De plus, des auteurs ont montré des disparités d'intensité de dose relative selon les types de centres [Lamy *et al.*, 2016]. Nos résultats soulignent également l'importance de l'effet de l'âge au

diagnostic sur la survie nette. Comme attendu et déjà décrit [Thieblemont *et al.,* 2008], nous avons montré une diminution du taux de survie avec l'âge, à caractéristiques histologiques et cliniques égales. Plusieurs facteurs pourraient expliquer ce résultat. Bien que nous ayons mis en évidence une progression de la pratique du bilan d'extension chez les patients âgés, ceux-ci restent néanmoins sous-bilantés. Pour autant, la pratique du TEP scanner a considérablement augmenté chez les patients âgés comme la pratique de la BOM... Cependant, le Tep Scanner a pu entrainer un surclassement du stade. Nos résultats étaient en accord avec ceux d'autres études [Rai *et al.,* 2016 ; Shah *et al.,* 2017] malgré le manque de consensus d'expert concernant le rôle de la TEP-scanner dans la prise en charge initiale des LNH à cette période. La survie des patients âgés (et en particulier les patients âgés de 75 à 84 ans) a fortement augmenté durant la période d'étude (+20 points). Cette amélioration de la survie peut être la traduction des facteurs évoqués plus haut (innovation diagnostique ou générale de la prise en charge) mais peut également être la conséquence d'un traitement plus agressif des patients ayant un stade III/IV (par l'effet "d'upstaging" du TEP scanner). De même, la survie par stade est plus élevée dans la seconde période de temps, surtout pour les stades disséminés.

Dans le modèle de survie relative portant sur les patients âgés, nous n'avons pas pu ajouter la notion d'inclusion dans un essai clinique car dans notre étude, seuls 8% des patients âgés comparés à 25,8% des jeunes étaient inclus dans un essai clinique. Il est bien admis que la présence d'un trop grand nombre de critères d'exclusion, rend souvent inéligible les patients au-delà d'un âge compris entre 65 et 70 ans. [Bellera *et al.*, 2013]
Le dernier plan Cancer national recommande d'augmenter le nombre d'essais cliniques et de promouvoir les études collaboratives sur le cancer concernant les personnes âgées [INCa, 2015].

Dans notre étude, la distance entre le domicile et le centre de référence étaient associés négativement. Dejardin a ainsi montré sur les cancers digestifs que l'éloignement géographique limitait fortement la fréquentation d'un centre de référence [Dejardin *et al.*, 2005]. En 2006 Blais renforce cette idée et montre que les patients habitant à plus de 45 kms allaient 4 fois moins se faire traiter en centre de référence (RC = 0,25 IC95% [0,17–0,35]). Pour les patientes atteintes de cancer du sein, la distance est un déterminant indépendant d'accès à un centre d'expertise de chirurgie du sein à haut volume (RC= 0,38 IC95% [0,29-0,50]) pour les patients habitant à plus de 35 min de trajet [Gentil *et al*., 2012].
Nous avons trouvé peu d'études s'intéressant à la relation distance et le choix du centre de référence et elles ne prennent pas en compte forcement le degré de gravité de la maladie. Les études américaines ou anglo-saxonnes s'intéressent plus aux différences avec l'éloignement dans la survie et dans la nature du traitement reçu par le patient qu'au niveau de spécialisation de l'établissement.
En 2015, Ambroggi réalise une revue sur 27 études regroupant plus de 716 000 patients. Le message important est que dans la plupart des études analysées, « les patients qui vivent

loin des hôpitaux et qui ont plus de 50 miles soit 80 kms à parcourir sont diagnostiqués à des stades plus avancés, ont une moindre adhérence au traitement, une moins bonne survie et une moins bonne qualité de vie ».
Dans notre étude, nos résultats suggèrent qu'un temps de trajet élevé pour atteindre le centre de référence le plus proche était associé de façon indépendante avec une moins bonne survie chez les patients jeunes ou âgés. L'accès à des centres spécialisés ou même l'accès au soin doivent donc être pris en considération comme des facteurs pronostiques de survie [Ambroggi *et al*., 2015].

Dans notre étude, l'âge des patients de plus de 65 ans était défini comme recommandé par le National Institute of Aging, en 3 catégories : « jeune vieux » (âgée de 65 à 74 ans), « vieux vieux » (de 75 à 84 ans) et « très vieux » pour les plus de 85 ans. L'utilisation de l'âge chronologique est importante mais peut ne pas représenter la condition médicale actuelle d'un patient et beaucoup d'auteurs suggèrent l'utilisation d'un âge biologique comme indicateur de traitement [Exterman *et al.*, 2007]. Dans cette étude, nous avons donc aussi collecté le statut de performance et les comorbidités.
Il est bien connu que la prévalence des comorbidités augmente avec l'âge [Coebergh *et al*., 1998] et nous avons retrouvé la même tendance. Donc, en vie réelle, la présence d'une comorbidité pourrait influencer la prise de décision en pratique clinique quotidienne pour le traitement dans la mesure où les comorbidités sont reconnues comme étant des facteurs prédictifs de la survie globale.
Nous avons choisi d'utiliser l'Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27). En effet, plusieurs instruments ont été développés pour évaluer l'effet des comorbidités sur la survie des patients mais à ce jour aucun score idéal n'a été validé en Oncologie. Dans une revue systématique, De Groot *et al.* ont identifié 13 méthodes différentes pour mesurer les comorbidités. Les plus utilisés en évaluation oncologique étaient le Cumulative Illness Rating Scale Geriatrics (CIRS-G), l'indice de Charlson et l'ACE-27. Aucun n'a fait la preuve de sa supériorité sur les deux autres [De Groot *et al.*, 2003].

Indépendamment des autres caractéristiques, être traité dans un service d'hématologie/oncologie d'un hôpital universitaire était associé à une meilleure survie chez les patients jeunes ou âgés. Cette question quant à l'importance de la spécialité médicale comme un facteur influençant la survie de patients atteints de cancer a déjà été montrée par quelques auteurs comme un facteur positif significatif sur la survie [Engelen et al., 2006]. Les auteurs ont suggéré que dans un futur proche, le nombre de cas de LNH chez les patients âgés pourrait augmenter et les services d'hématologie/oncologie ne seront pas en mesure d'assurer la prise en charge de ces nouveaux patients. A l'inverse, on peut au contraire recommander un certain renforcement de la coopération entre les services d'hématologie/oncologie et les autres services prenant en charge des patients atteints d'un LNH, quel que soit le statut de l'hôpital. L'implémentation d'unités d'onco-gériatrie créées sur tout le territoire français durant ces cinq dernières années, va dans cette direction.

Enfin, notre résultat sur le rôle du statut marital sur la survie suggérant que les patients célibataires ont une survie moins élevée que les patients mariés ou en couple (indépendamment des autres facteurs pronostiques), est en accord avec d'autres études [Aizer *et al.*, 2013]. Ces résultats mettent en évidence l'impact potentiellement significatif que le support social peut avoir sur la détection de cancer, le traitement et la survie.

Une étude française a réalisée en 2013 sur les 5 types de tumeurs solides les plus fréquentes (n=969) retrouve comme dans notre étude, une absence d'association entre le niveau socioéconomique évalué par l'EDI et la notion de délai. Les auteurs ne retrouvent aucun effet du score de précarité avec les délais évalués suivant : 1ers symptômes-diagnostic et le délai entre le diagnostic et le traitement. La médiane du délai entre le diagnostic et le traitement était d'ailleurs très proche de celle évaluée dans notre étude : 27,2 jours *vs* 27 jours pour ISOLYMPH [Moriceau *et al.,* 2015]. Certaines caractéristiques médicales ont été retrouvées comme facteurs associés à un délai long, nos résultats sont comparables à ces études. Le fait d'être une femme semble augmenter les délais dans notre étude, c'est ce qu'ont retrouvé d'autres auteurs [Hansen *et al.,* 2008 ; Din et al., 2015]. Ceci a été confirmé par une équipe canadienne qui rajoute aussi les signes généraux B [Nassur *et al.*, 2006] comme facteur associé au délai de traitement.

Les analyses menées sur les délais en cancérologie à la demande de l'INCa [INCa 2013, 2015] ont toutes confirmés la persistance de variations importantes entre régions même une fois pris en compte les éléments comme l'âge, le sexe et le stade de la maladie.
Nous retrouvons cette même disparité entre les 3 zones registres étudiées dans notre étude, en effet, les délais de la Basse-Normandie sont plus élevés et les patients de cette zone ont jusqu'à 3 fois plus de risque d'atteindre un délai >63 jours avant de recevoir le 1er traitement. Cela reflète plus une offre et une organisation des soins différentes selon les départements.

Concernant l'impact des différents délais sur la survie des patients atteints de LDGCB, nous n'avons pas retrouvé d'association entre les délais (médiane, 4ème quartile, 90ème percentile) et la survie relative des patients. Ces résultats sont comparables à ceux d'autres auteurs qui ont travaillé sur les hémopathies en particulier, le myélome [Goldshmidt *et al.*, 2016], le lymphome de Hodgkin [Parikh *et al.*, 2015] et plus particulièrement le LDGCB récemment [Nikovona *et al.,* 2015].
Certains retrouvent néanmoins une association inverse pour les LDGCB : un temps d'initiation au traitement >8 semaines (soit 56 jours) était associé avec une survie moins élevée RR : 1,20 IC95% [1,03-1,41] [Hay *et al.,* 2015]. En revanche, cet auteur ne retrouvait aucune association avec les variables socio-économiques (revenu, distance domicile-lieu de chimiothérapie le plus proche).

Les études anglo-saxonnes rapportent souvent un effet négatif des délais longs sur la survie des cancers et même pour les LNH. Dans notre étude les délais observés étaient en moyenne plus court que ceux observés dans les autres pays ce qui peut expliquer en partie ces résultats

En effet, en 2013, un rapport du Haematological malignancy research network anglais [Howell *et al.,* 2013] fait état à partir des données provenant de patients atteints de LDGCB diagnostiqués entre 2004 et 2011, d'un délai médian entre les 1ers symptômes et le diagnostic de 98 jours (IQR 53-192) alors qu'il n'est que de 56 jours sur l'ensemble des trois registres en Français. Griffiths en 2010 avait déjà montré à partir des données du SEER que la médiane d'initiation au traitement pour les lymphomes diffus était de 42 jours (27 jours pour notre étude) et que 92 % des patients recevaient un traitement sous 180 jours après le diagnostic comparé aux 63 jours (90ème percentile) dans notre étude [Griffiths et al., 2010]. Pour des maladies agressives comme le LDGCB, ces différences de temps d'initiation du traitement peuvent donc avoir un impact sur la survie du patient. Une politique est d'ailleurs menée au Royaume-Uni depuis quelques années pour réduire ces délais de prise en charge.

5.4. Conclusion

Quand nous avons commencé la thèse, aucune étude de ce type n'avait été publiée en France concernant les hémopathies lymphoïdes et peu de travaux avaient été publiés sur des données Européennes ou Américaines. Identifier le rôle des facteurs socioéconomiques dans la prise en charge de maladies rares et donc évaluer l'accès à l'innovation thérapeutique en population était pour nous une retombée importante de ce travail.

Contrairement aux pays Anglo-saxons, notre système de protection sociale en France est destiné à donner un accès libre aux patients à tous les types de centres hospitaliers dispensant des traitements novateurs. Notre étude apporte des résultats ne montrant aucune association entre l'indice de précarité et le lieu de prise en charge ou la survie, et ne remettent donc pas en question cette organisation. Cependant, des inégalités territoriales ont été mises en évidence dans la prise en charge des patients par une mise en œuvre retardée des traitements innovants (ici le R-CHOP) dans certaines régions. Cette observation pourrait expliquer la différence de survie entre les zones étudiées. D'autre part, notre étude démontre l'importance de la spécialisation et de l'expertise en hématologie. Dans chaque région, en termes d'organisation des soins, la coopération devrait être renforcée entre les services d'hématologie/oncologie et les autres services prenant en charge des patients atteints d'un LNH, quel que soit le statut de l'hôpital plutôt de que proposer une centralisation de la prise en charge dans les services spécialisés. Compte tenu de la file active importante de nouveaux patients atteints de ce type de lymphome dont la prévalence augmente, en particulier dans les classes d'âge élevé, cela augmenterait probablement les

délais de prise en charge et obligerait les patients âgés à des déplacements systématiques vers les centres de référence.

Indépendamment des caractéristiques cliniques de la maladie et des facteurs pronostiques reconnus, le temps de déplacement vers les centres de référence apparait dans cette étude comme un critère de choix du lieu de prise en charge, et donc dans le parcours de soins du patient atteint de lymphome non hodgkinien. Cette étude a aussi mis en évidence l'importance pour les patients atteints de lymphome, d'être inclus dans un essai clinique et que la décision thérapeutique soit prise en réunion de concertation pluridisciplinaire. La coordination des acteurs dans la prise en charge du cancer, en ville et à l'hôpital, la mise en place des réseaux de cancérologie et des référentiels de prise en charge constituent une dimension fondamentale des différents plans cancers, puisque cette coordination doit être garante de la qualité et de l'équité des soins sur le territoire quelle que soit la distance qui les sépare de leur domicile.

Au total, si le niveau socioéconomique ne semble pas être associé à la survie des lymphomes non hodgkiniens, notre étude met en évidence des inégalités territoriales qui doivent être prise en compte dans l'organisation des soins. Une des réponses consiste à améliorer l'offre de soins comme cela est le cas en Basse-Normandie avec la création d'un Institut d'Hématologie inauguré au printemps 2016. Ce type d'étude doit être répliqué à distance pour savoir si ces inégalités territoriales sont contextuelles ou structurelles.

Dans notre étude, les délais de prise en charge des LDGCB sont assez courts comparés à ceux retrouvés dans la littérature dans d'autres pays. Ce résultat peut expliquer l'absence de relation entre le délai d'initiation au traitement et les facteurs socio-économiques ainsi qu'avec la survie, ce qui a pu être observé ailleurs. Si ces délais ne semblent pas déterminants dans les mécanismes de formation des inégalités sociales, ils constituent un excellent indicateur de la performance d'un système de soins et les résultats de ce type d'étude sur les délais de prise en charge des LNH peuvent constituer un « référentiel » pour les praticiens en hématologie. En France, une des ambitions du 3ème plan cancer est d'inscrire les délais de prise en charge parmi les indicateurs de qualité rendus publics par les établissements.
Une des difficultés sera d'arriver à séparer les délais trop longs qui pourraient être néfastes à la prise en charge et à la survie du patient et qui nécessiterait d'être raccourcis à ceux qui sont incompressibles car indispensables à une meilleure prise en charge du patient (ex : réalisation des examens complémentaires, passage en RCP…)

La taille des effectifs de l'étude ISOLYMPH nous a ainsi permis d'effectuer des analyses de sous-groupe selon l'âge des patients et toutes les questions de l'étude soient abordées de façon spécifique chez les patients âgés. Avec une population de plus de 75 ans qui va tripler et de plus de 85 ans qui va doubler d'ici 2030, la survenue des lymphomes non hodgkiniens

dans cette population de personnes âgées va poser un problème. La population gériatrique représente un groupe hétérogène de patients qui va nécessiter des prises de décisions tant sur les diagnostics souvent complexes que sur les traitements. Notre étude montre que les cliniciens sont de plus en plus interventionnistes pour les patients âgés sur l'ensemble de la prise en charge (bilan d'extension utilisant plus largement le tep scanner, utilisation plus large du traitement standard des jeunes (R-CHOP). Il est bien connu que la prise en compte des données du TEP entraine le changement de stade chez 10-30% des cas comparé à l'utilisation du scanner seul [Cheson, 2011].

Nos données montrent que la survie des 75-84 ans se rapproche de la survie des patients de moins de 65 ans dans la période la plus récente (2006-2008). Pour autant, nous ne pouvons pas exclure un effet du phénomène de migration des stades (phénomène dénommé "Will Rogers" [Feinstein *et al.,* 1985]). Avec le TEP scanner, la proportion de stades disséminés augmente ce qui se traduit par une augmentation artificielle de la survie dans tous les groupes si le pronostic des patients qui "migrent" est moins favorable que le groupe dans lequel ils étaient (stade I/II) et meilleur que celui dans lequel ils sont affectés (stade III/IV). En effet, les patients dont le stade est passé d'I/II à III/IV sont vraisemblablement des patients dont le pronostic est intermédiaire. Ainsi, la survie s'est vue améliorée de façon artificielle y compris chez les patients les plus âgés.

Le défi pour les cliniciens est donc de bien évaluer l'équilibre entre le bénéfice et le risque en lien avec la toxicité des traitements. Les données concernant la prise en charge des patients âgés sont limitées et souvent extrapolées d'études de patients plus jeunes..
L'implémentation d'outils gériatriques tels que le score CGA, dans la prise en charge clinique des patients âgés, pourrait aider à adapter le traitement afin de répondre aux besoins individuels des patients [Peyrade *et al.,* 2012 ; Ramjaun *et al.,* 2013 ; Soubeyran *et al.,* 2014]. Le but principal étant d'aider les cliniciens à atteindre le traitement optimal chez ces patients spécifiques [Soubeyran *et al.,* 2013 ; Bron et al., 2016].
Avoir des données précises sur la prise en charge des patients âgés atteints de lymphomes non hodgkinien issues d'études en population devient donc un atout pour les cliniciens et nous souhaitons continuer dans cet axe de recherche comme nous l'évoquerons dans les perspectives…

PERSPECTIVES

6. PERSPECTIVES

A l'issue de ce travail de thèse les perspectives sont nombreuses tant pour continuer d'analyser la base de données ISOLYMPH (en particulier sur les L. Folliculaires), que réaliser la même étude sur une période plus récente et "pooler" nos résultats dans le cadre d'une étude Européenne (ISOLYMPH2) ou participer activement à la création d'une étude de cohorte prospective à visée pronostique au niveau national avec le groupe LYSA en intégrant des données épidémiologiques sur les facteurs de risque et des données biologiques. Une attention particulière sera portée sur les patients âgés de même que des travaux collaboratifs réalisés à partir de croisements avec le réseau LYMPHOPATH (réseau de relecture des diagnostics anatomopathologique des hémopathies lymphoïdes).

6.1. Etude ISOLYMPH : survie des lymphomes folliculaires.

Le sous-groupe des lymphomes folliculaires (LF) a moins été étudié dans cette thèse principalement car ces maladies indolentes évoluent plus lentement et le recul de notre étude était encore un peu insuffisant. Dans le cadre de l'étude ISOLYMPH, nous avons décidé initialement de confier une partie de l'analyse sur les risques de transformation à Morgane Mounier, Biostatisticienne qui travaille avec nous dans la cadre du réseau REPIH.

L'hypothèse de départ était que malgré une amélioration de la survie nette des patients, les LF connaissent une évolution souvent caractérisée par des rechutes récurrentes ou par une évolution clinique accélérée par la survenue d'une transformation histologique en un lymphome d'évolutivité plus agressive (Ducassou *et al.*, 2011). Plusieurs études rapportent également un risque augmenté de développer une seconde tumeur à la suite d'un diagnostic de LNH. La toxicité des traitements des lymphomes en est souvent la cause principale (Mudie *et al.,* 2006), (Sacchi *et al ,* 2008). Le décès n'apparaît alors pas comme le seul évènement d'intérêt.
L'objectif de cette sous-partie d'ISOLYMPH est d'estimer les effets de diverses variables cliniques sur les évènements évolutifs du patient (rechutes, transformation, second cancer, décès dû au cancer) à la suite d'un diagnostic de LF à l'aide d'une méthodologie adaptée : les modèles multi-états. Cette étude ne pouvait pas démarrer trop tôt car nous souhaitions avoir une date de point au 01/01/2017 pour avoir suffisamment d'évènements. Les analyses sont prévues 3eme trimestre 2017.

6.2. Evolutions récentes de la prise en charge des Lymphomes non hodgkiniens diffus à grandes cellules B et folliculaires en France (ISOLYMPH-2)

L'Etude ISOLYMPH 2 est une extension dans le temps du projet éponyme. Il s'agit d'un recueil identique des cas 2012 à 2014 (LNH diffus à grandes cellules B et folliculaires). L'objectif principal de cette étude est de décrire et de comparer entre ces deux périodes de temps (2002-2008 étude ISOLYMPH) versus 2012-2014, la prise en charge de ces 2 sous types en France (n=1450 pour la période 2012-2014).
Un sous objectif de cette étude est de pouvoir collecter de nouveaux indicateurs précoces comme le « Event Free survival » à 12 ou 24 mois (EFS24) pour les LDGCB et la notion de CR30 (« Complete Remission » à 30 mois) ou le POD (« Progression Of Disease ») pour le LNH folliculaire [Casulo et al, 2015 ; Maurer *et al*, 2016].
En effet, une étude internationale récente a montré l'importance d'utiliser de nouveaux critères précoces d'évaluation de la survie des patients atteints de LDGCB. Les patients en rémission complète à 24 mois auraient une survie globale à long terme comparable à celle de la population générale. A l'inverse ceux qui ont rechuté, progressé dans ce délai ont un risque plus élevé de décéder [Maurer *et al*, 2014 ; Jakobsen *et al*, 2017].
De même, pour les LNH folliculaires, un indicateur pronostic à 30 mois est en cours d'étude [Shi *et al.,*2016].
Ces résultats proviennent d'essais cliniques donc de populations sélectionnées. Il est donc important de tester ces indicateurs en population générale. L'utilisation en population générale de nouveaux indicateurs de survie à 24 ou 30 mois permettra d'affiner les prédictions de survie des patients concernés et pourra aider le clinicien dans la conduite à tenir.

6.3. Etude européenne sur les patients âgés atteints de LNH

Dans la continuité de ce que nous avons fait pour la partie de la thèse sur les personnes âgées, nous avons proposé à EUROCARE (EUROpean CAncer REgistry, projet porté par l'Institut Tumori, Milan depuis 1989) de coordonner les analyses des données de la dernière étude haute résolution des registres européens sur les hémopathies lymphoïdes.
L'objectif sera de décrire les différences de prise en charge en comparant les jeunes patients (<65 ans) aux patients de 65 ans et plus atteints de lymphomes diffus et folliculaires diagnostiqués entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2014 et d'estimer la survie relative à 5 ans en fonction de l'âge, du sexe et de la zone géographique du registre en Europe (date de point au 31/12/2017). En particulier, nous essaierons de mieux comprendre les différences de la prise en charge globale du bilan initial, des délais de prise en charge, des traitements en analysant les différences par groupes d'âge (<65 comparé aux 65 ans et plus), par pays, par zone registre et pas sous type histologique (LNH folliculaire *vs* LDGCB).

6.4. Projet REALYSA

Compte tenu de l'amélioration de la survie des LNH et parallèlement d'une meilleure connaissance des facteurs de risque, nous souhaitons mettre en oeubre une étude de cohorte prospective à visée pronostique avec prélèvements biologiques et suivi des patients sur une période longue (9 ans) appelée REALYSA pour "REal world dAta in Lymphoma and Survival in Adults qui inclura les patients atteints de LNH des cinq sous-types les plus fréquent à partir de zones couvertes par des registres de population en France et ailleurs en France dans les centres LYSA. Le but de cette cohorte sera de soutenir un programme ambitieux de recherche visant à identifier de nouveaux facteurs cliniques, épidémiologiques, génétiques liées à l'hôte, ou à la tumeur, et aux traitements, qui influencent significativement le pronostic des LNH. Cette étude concernera tous les lymphomes diffus à grandes cellules B, lymphomes folliculaires, lymphomes de la zone marginale, lymphomes à cellules du manteau, lymphomes de Hodgkin et lymphomes T.

Cette cohorte sera développée en collaboration entre les registres de cancer du réseau Francim et le LYSA (groupe coopérateur français travaillant en recherche clinique sur les lymphomes de l'adulte). Un partenariat avec la Mayo Clinic (Minnesota, US) est déjà en cours avec l'équipe du Pr J. Cerhan qui entreprend un travail comparable. Il permettra d'examiner les interactions entre ces différents facteurs et leur impact en termes de survie, qualité de vie pour mieux comprendre l'épidémiologie clinique et moléculaire des lymphomes.

6.5. LYMPHOPATH

Dans notre travail de thèse, un grand soin a été apporté à vérifier le diagnostic histologique de tous les cas de lymphomes inclus dans l'étude ISOLYMPH afin d'éviter toutes erreurs de classification.
En effet, depuis 2015, nous avons démarré un travail collaboratif avec le réseau LYMPHOPATH, réseau national d'experts anatomopathologiques. Nous avons ainsi testé la faisabilité de croiser nos deux bases sur les années incidentes 2010 à 2012. Pour l'année 2012, 642 cas incidents de lymphomes été enregistrés dans notre registre. Sur ces 642, 345 étaient diagnostiqués sur une base histologique et potentiellement inclus dans LYMPHOPATH.
Le travail va se poursuivre par des croisements réguliers de notre base registre et de la base LYMPHOPATH et par des projets collaboratifs transversaux sur les thématiques inégalités sociales de santé et prise en charge du patient soulevant des questions comme à quel type de patient s'adresse réellement la relecture histologique ? ou en en quoi la relecture apporte un plus en terme de prise en charge ?

6.6. Projets dans le cadre de l'équipe EPICENE ET du SIRIC BRIO

Le thème N°1 des axes de recherches de L'équipe EPICENE est sur les déterminants de l'accès aux soins et des disparités de prise en charge ainsi que les critères de jugement dans la prise en charge et la prédiction d'évènements (ex survie). Ce thème développe de façon complémentaire une recherche spécifique chez les personnes âgées et pour certains cancers (hémopathies, sarcomes…), il est soutenu depuis 2013 par le SIRIC (Sites de Recherche Intégrée sur le Cancer : Bordeaux Recherche Intégrée Oncologie).

Dans ce cadre, une coopération a déjà réalisée pour l'étude INCAPAC (doctorante A. Galvin - Dir S. Mathoulin- Pélissier) donc l'objectif est d'étudier dans une population de sujets âgés atteints d'un cancer les déterminants socio-démographiques et cliniques de l'accès aux soins, de la prise en charge et du pronostic.
D'autres projets sont en cours ou à venir avec le SIRIC BRIO exemple dans le cadre du programme PrIME (Program for Improved Management of Elders with Cancer), notre équipe aura la coordination de l'axe 4 : « Ensure that older patients get access to standard of care wherever he/she lives ».

RÉFÉRENCES

Advani RH, Chen H, Habermann TM, Morrison VA, Weller EA, Fisher RI, et al. Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI). Br J Haematol. 2010 Oct;151(2):143-51.

Aiach P, Carr-Hill R, Curtis S. Les inégalités sociales de santé en France et en Grande Bretagne. Analyse et étude comparative. Paris : Inserm 1988. 205p.

Aizer A, Chen MH, McCarthy EP, et al. Marital status and survival in patients with cancer. J Clin Oncol. 2013;31(31):3869-3876.

Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000;403:503–11.

Alston RD, Rowan S, Eden TO, Moran A, Birch JM. Cancer incidence patterns by region and socioeconomic deprivation in teenagers and young adults in England. Br J Cancer. 2007 Jun 4; 96(11):1760-6. Epub 2007 May 15.

Ambroggi M, Biasini C, Del Giovane C, Fornari F, Cavanna L. Distance as a Barrier to Cancer Diagnosis and Treatment: Review of the Literature. Oncologist. 2015 Dec;20(12):1378-85.

Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2007 Jul 1;110(1):29-36.

Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2017 Jan 30.

Aukema SM, Siebert R, Schuuring E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma EJ et al. Double-hit B-cell lymphomas. Blood. 2011 Feb 24;117(8):2319-31.

Balducci L. Management of cancer in the elderly. Oncology (Williston Park). 2006; 20:135-48. Plan cancer 2009-2013 annoncé par le Président de la République le 2 novembre 2009. Mesure 23. Disponible à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr

Battaglioli T, Gorini G, Costantini AS, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption as determinants of survival in non-Hodgkin's lymphoma: a population-based study. Ann Oncol. 2006; 17(8):1283-9.

Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. JAMA 1998; 280(20):1747-1751.

Bellera C, Praud D, Petit-Monéger A, McKelvie-Sebileau P, Soubeyran P, Mathoulin-Pélissier S. Barriers to inclusion of older adults in randomised controlled clinical trials on Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2013 Nov;39(7):812-7.

Berkson J. The calculation of survival rates. In Carcinoma and Other Malignant Lesions of the Stomach, pages 467–484. Walters W, Gray HK, Priestley JT, Philadelphia, 1942.

Birkmeyer NJ, Goodney PP, Stukel TA, Hillner BE, Birkmeyer JD. Do cancer centers designated by the National Cancer Institute have better surgical outcomes? Cancer 2005; 103(3):435-441.

Black D, Morris J.N, Smith C, Townsend P. "Inequalities in Health: A Report of a Research Working Group. The Black report", London: Pelican 1982.

Blais S, Dejardin O, Boutreux S, Launoy G. Social determinants of access to reference care centres for patients with colorectal cancer - A multilevel analysis. Eur J Cancer 2006; 42(17):3041-3048.

Bolwell BJ, Khorana AA. Enhancing Value for Patients With Cancer: Time to Treatment as a Surrogate for Integrated Cancer Care. J Natl Compr Canc Netw. 2016 Jan;14(1):115-6.

Borate UM, Mineishi S, Costa LJ. Nonbiological factors affecting survival in younger patients with acute myeloid leukemia. Cancer. 2015 Nov 1;121(21):3877-84.

Borel C, Lamy S, Compaci G, Récher C, Jeanneau P, Nogaro JC et al. A longitudinal study of non-medical determinants of adherence to R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma: implication for survival. BMC Cancer.2015;15:288.

Bradley CJ, Clement JP, and Lin C. Absence of Cancer Diagnosis and Treatment in Elderly Medicaid-Insured Nursing Home Residents.' Journal of the National Cancer Institute 2008;100(1): 21–31.

Bron D, Soubeyran P, Fulop T; SWG "Aging and Hematology" of the EHA. Innovative approach to older patients with malignant hemopathies. Haematologica. 2016 Aug;101(8):893-5.

Brooks EG, Connors JM, Sehn LH, Gascoyne RD, Savage KJ, Shenkier TN, et al. Impact of time from diagnosis to initiation of curative-intent chemotherapy on clinical outcomes in patients with classical Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2016;57(4):872-9

Bryere J, Pornet C, Copin N, Launay L, Gusto G, Grosclaude P, et al. Assessment of the ecological bias of seven aggregate social deprivation indices. BMC Public Health. 2017 Jan 17;17(1):86.

Bugeja G, Kumar A, Banerjee AK. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. BMJ. 1997 Oct 25;315(7115):1059.

Campbell NC, Elliott AM, Sharp L, Ritchie LD, Cassidy J, Little J. Impact of deprivation and rural residence on treatment of colorectal and lung cancer. Br J Cancer 2002; 87(6):585-590.

Campbell NC, Elliott AM, Sharp L, Ritchie LD, Cassidy J, Little J. Rural factors and survival from cancer: analysis of Scottish cancer registrations. Br J Cancer 2000; 82(11):1863-1866.

Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H and Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 117: 5019-5032.

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW and Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res 1971; 31: 1860-1.

Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin,Vincristine, and Prednisone Defines

Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2015 Aug 10;33(23):2516-22.

Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. J Clin Oncol 2011;29:1844-1854.

Chaix B, Chauvin P. The contribution of multilevel models in contextual analysis in the field of social epidemiology: a review of literature. Rev Epidemiol Sante Publique 2002; 50(5):489-499.

Challier B, Viel JF. Relevance and validity of a new French composite index to measure poverty on a geographical level. Rev Epidemiol Sante Publique 2001; 49(1):41-50.

Chaudhry R, Goel V, Sawka C. Breast cancer survival by teaching status of the initial treating hospital. CMAJ 2001; 164(2):183-188.

Cherubini A, Pierri F, Gasperini B, Zengarini E, Cerenzia A, Bonifacio E et al. Are ongoing trials on hematologic malignancies still excluding older subjects? Haematologica. 2013 Jul;98(7):997-1000.

Clement JP, Bradley CJ, Lin C. Organizational characteristics and cancer care for nursing home residents. Health Serv Res. 2009 Dec;44(6):1983-2003.

Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Razenberg PP. Prevalence of co-morbidity in newly diagnosed patients with cancer: a population-based study. Crit Rev Oncol Hematol. 1998 Feb;27(2):97-100. Review.

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(4):235-42.

Coleman MP, Babb P, Sloggett A, Quinn M, De Stavola B. Socioeconomic inequalities in cancer survival in England and Wales. Cancer. 2001 Jan 1;91(1Suppl):208-16.

Coleman MP, Rachet B, Woods LM, Mitry E, Riga M, Cooper N, et al. Trends and socioeconomic inequalities in cancer survival in England and Wales up to 2001. Br J Cancer. 2004 Apr 5;90(7):1367-73.

Coscarelli Schag C, Heinrich RL and Ganz PA. Karnofsky Performance Status Revisited: Reliability, Validity and Guidelines, J Clin Oncol, Vol. 2, No. 3 1984.

Dalton SO, Ross L, During M, Carlsen K, Mortensen PB, Lynch J, et al. Influence of socioeconomic factors on survival after breast cancer--a nationwide cohort study of women diagnosed with breast cancer in Denmark 1983-1999. Int J Cancer 2007; 121(11): 2524-2531.

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):775-86.

Darmawikarta D, Pole JD, Gupta S, Nathan PC, Greenberg M. The association between socioeconomic status and survival among children with Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in a universal health care system. Pediatr Blood Cancer.2013; 60(7): 1171-1177.

Dahlgren G, Whitehead M. Policies and Strategies to Promote Social Equity in Health. Stockholm, Sweden: Institute for Futures Studies. 1991.

De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis G, et al. EUROCARE-5 Working Group. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: Results of EUROCARE-5 population-based study. Eur J Cancer. 2015 Sep 6.

Decoster L, Kenis C, Van Puyvelde K, Flamaing J, Conings G, De Grève J et al .The influence of clinical assessment (including age) and geriatric assessment on treatment decisions in older patients with cancer J Geriatr Oncol. 2013 Jul;4(3):235-41.

Dejardin O, Herbert C, Velten M, Buemi A, Ménégoz F, Maarouf N, et al. Social and geographical factors influencing the delay in treatment for colorectal cancer. Br J Cancer. 2004 Nov 1;91(9):1751-2.

Dejardin O, Bouvier AM, Herbert C, Velten M, Buemi A, Delafosse P, et al. Social and geographic disparities in access to reference care site for patients with colorectal cancer in France. Br J Cancer. 2005 May 23;92(10):1842-5.

Dejardin O, Remontet L, Bouvier AM, Danzon A, Tretarre B, Delafosse P, et al. Socioeconomic and geographic determinants of survival of patients with digestive cancer in France. Br J Cancer 2006; 95(7): 944-949.

Dejardin O, Jones AP, Rachet B, Morris E, Bouvier V, Jooste V, et al. The influence of geographical access to health care and material deprivation on colorectal cancer survival: evidence from France and England. Health Place. 2014 Nov;30:36-44.

De Groot V, Berckerman H, Lanlhorst GJ, et al.. How to measure comorbidity ? A critical review of available methods. J Clin Epidemiol 2003 ;56(3):221-229.

De Jonge AV, Roosma TJ, Houtenbos I, Vasmel WL, van de Hem K, de Boer JP, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with MYC gene rearrangements: Current perspective on treatment of diffuse large B-cell lymphoma with MYC gene rearrangements; case series and review of the literature. Eur J Cancer. 2016 Mar;55:140-6.

Delva F, Marien E, Fonck M, Rainfray M, Demeaux J-L, Moreaud P, et al. Factors influencing general practitioners in the referral of elderly cancer patients. BMC Cancer. 2011;11:5.

Delva F, Soubeyran P, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S. Referral of elderly cancer patients to specialists: action proposals for general practitioners. Cancer Treat . Rev. 2012 Nov;38(7):935–41.

Dickman PW, Adami HO, Interpreting trends in cancer patient survival. Journal of Internal Medicine 2006; 260: 103–117

Diderichsen F, Evans T, Whitehead M. The social basis of disparities in health. In: EvansT., Whitehead M., Diderichsen F., Bhuiya A., Wirth M., dir. Challenging inequities in health: from ethics to action. NewYork: Oxford University Press, 2001: p. 13-23.

Din NU, Ukoumunne OC, Rubin G, Hamilton W, Carter B, Stapley S, Neal RD. Age and Gender Variations in Cancer Diagnostic Intervals in 15 Cancers: Analysis of Data from the UK Clinical Practice Research Datalink. PLoS One. 2015 May 15;10(5):e0127717

Ducassou S, Ferlay C, Bergeron C, Girard S, Laureys G, Pacquement H, et al. Clinical presentation, evolution, and prognosis of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in trials LMT96, EORTC 58881, and EORTC 58951. Br J Haematol. 2011;152(4):441-51.

Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. Cancer. 2006;106(3):589- 598.

Erdmann F, Kaatsch P, Zeeb H, Roman E, Lightfoot T, Schüz J. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia in West Germany: does socio-demographic background matter? Eur J Cancer.2014; 50(7):1345-1353.

Estève J, Benhamou E, Croasdale M, and L Raymond. Relative survival and the estimation of net survival : elements for further discussion. Stat Med 1990; 9(5): 529–538.

Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. J Clin Oncol. 2007 May 10;25(14):1824-31.

Falcaro M, Nur U, Rachet B, Carpenter JR. Estimating excess hazard ratios and net survival when covariate data are missing: strategies for multiple imputation. Epidemiology. 2015;26(3):421-8.

Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. In : Kogevinas, International Agency for Research on Cancer. Social inequalities and cancer. IARC Sci Publ. 1997;(138):65-176.

Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. N Engl J Med 1985;312:1604-8.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr (link is external), vérifié le 13/05/17.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013 49, 1374-1403.

Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. J Clin Oncol 2009; 27: 4555-62.

Flowers CR, Fedewa SA, Chen AY, Nastoupil LJ, Lipscomb J, Brawley OW, et al. Disparities in the early adoption of chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; 21(9):1520-1530.

Flowers CR, Nastoupil LJ. Socioeconomic disparities in lymphoma. Blood. 2014 Jun 5;123(23):3530-1.

Friedberg JW. Using the pathology report in initial treatment decisions for diffuse large B-cell lymphoma: time for a precision medicine approach. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:618-24.

Gallagher CJ, Gregory WM, Jones EA, Stansfeld AG, Richards MA, Dhaliwal HS et al. Follicular lymphoma: prognostic factors for response and survival. J Clin Oncol 1986;4:1470-80.

Gentil-Brevet J, Colonna M, Danzon A, Grosclaude P, Chaplain G, Velten M, et al. The influence of socio-economic and surveillance characteristics on breast cancer survival: a French population-based study. Br J Cancer 2008; 98(1):217-224.

Gentil J, Dabakuyo TS, Ouedraogo S, Poillot ML, Dejardin O, Arveux P. For patients with breast cancer, geographic and social disparities are independent determinants of access to specialized surgeons. A eleven-year population-based multilevel analysis. BMC Cancer. 2012 Aug 13;12:351.

Giorgi R, Abrahamowicz M, Quantin C, Bolard P, Esteve J, Gouvernet J, et al. A relative survival regression model using B-spline functions to model non-proportional hazards. Stat Med. 2003;22(17):2767-84.

Giorgi R, Belot A, Gaudart J, Launoy G; French Network of Cancer Registries FRANCIM. The performance of multiple imputation for missing covariate data within the context of regression relative survival analysis. Stat Med. 2008 Dec30;27(30):6310-31.

Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1:diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ann Oncol. 2013; 24 (3): 561-576.

Ghesquieres H, Slager SL, Jardin F, Veron AS, Asmann YW, Maurer MJ, et al. Genome-Wide Association Study of Event-Free Survival in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. J Clin Oncol. 2015 Nov 20;33(33):3930-7

Goldberg M, Melchior M, Leclerc A, Lert F. Epidemiology and social determinants of health inequalities. Rev Epidemiol Sante Publique 2003; 51(4):381-401.

Goldschmidt N, Zamir L, Poperno A, Kahan NR, Paltiel O. Presenting Signs of Multiple Myeloma and the Effect of Diagnostic Delay on the Prognosis. J Am Board Fam Med. 2016 11/12;29(6):702-709.

Grafféo N, Jooste V, Giorgi R. The impact of additional life-table variables on excess mortality estimates. Stat Med. 2012;31(30):4219-30.

Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol. 2012 Oct 1;30(28):3460-7.

Griffiths R, Gleeson M, Knopf K, Danese M. Racial differences in treatment and survival in older patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). BMC Cancer. 2010 Nov 12;10:625.

HAEMACARE Working Group, Manual for Coding and Reporting Haematological Malignancies. Tumori, 2010 Jul-Aug;96(4):i-A32.

Hansen RP, Vedsted P, Sokolowski I, Søndergaard J, Olesen F. Time intervals from first symptom to treatment of cancer: a cohort study of 2,212 newly diagnosed cancer patients. BMC Health Serv Res. 2011 Oct 25;11:284.

Hansen RP, Olesen F, Sørensen HT, Sokolowski I, Søndergaard J. Socioeconomic patient characteristics predict delay in cancer diagnosis: a Danish cohort study.BMC Health Serv Res. 2008 Feb 28;8:49.

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Clearly ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. Blood 1994; 84: 1361-1392.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J , et al. 1999. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues : report of the clinical Advisory Meeting ¬ Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999;17: 3835-3849.

Hay K, Lee B, Goktepe O, Connors JM, Sehn LH, Savage KJ, Klasa R, Shenkier T, Gerrie A, Villa D. Impact of time from diagnosis to initiation of curative chemotherapy on survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2015 Jun 19:1-7.

Havard S, Deguen S, Bodin J, Louis K, Laurent O, Bard D. A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. Soc Sci Med. 2008 Dec;67(12):2007-16.

HCSP, 2013. Groupe de travail présidé par T Lang. Indicateurs de suivi de l'évolution des inégalités sociales de santé dans les systèmes d'information en santé. La Doc. Française. Paris, 2013.

HCSP Les Inégalités sociales de santé : sortir de la fatalité. Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique.12/11/2009. Disponible à l'adresse suivante : http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=113 (vérifié le 12/05/17).

Herbert C, Lefevre H, Gignoux M, Launoy G. Influence of social and occupational class and area of residence on management and survival in patients with digestive tract cancer: a population study in the Calvados area (France). Rev Epidemiol Sante Publique 2002; 50(3):253-264.

Hodgson DC, Zhang W, Zaslavsky AM, Fuchs CS, Wright WE, Ayanian JZ. Relation of hospital volume to colostomy rates and survival for patients with rectal cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95(10):708-716.

Horn H, Staiger AM, Vöhringer M, Hay U, Campo E, Rosenwald A, et al. Diffuse large B-cell lymphomas of immunoblastic type are a major reservoir for MYC-IGH translocations. Am J Surg Pathol. 2015 Jan;39(1):61-6.

Howell DA, Smith AG, Roman E. Lymphoma: variations in time to diagnosis and treatment. Eur J Cancer Care (Engl). 2006 Jul;15(3):272-8.

Howell DA, Warburton F, Ramirez AJ, Roman E, Smith AG, Forbes LJ. Risk factors and time to symptomatic presentation in leukaemia, lymphoma and myeloma. Br J Cancer. 2015 Sep 29;113(7):1114-20.

Hosmer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 2nd ed. New York:John Wiley & Sons; 2000.

Hutchings M, Specht L. PET/CT in the management of haematologica malignancies. Eur J Heamatol 2008; 80:369-80.

International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):987-94.

INCa. La situation du cancer en France en 2011. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2011.

INCa. Etude sur les délais de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents dans plusieurs régions de France : sein, poumon, colon et prostate. INCa - Juin 2013. Disponible à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr (vérifié le 13/05/17)

INCa. Etude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon. INCa - Juin 2012. Disponible à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr (vérifié le 13/05/17)

INCa. Etude sur les délais de prise en charge des cancers du côlon et de la prostate. INCa - juin 2013. Disponible à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr (vérifié le 13/05/17)

INCa. Du diagnostic au premier traitement : délais de prise en charge des cancers enregistrés par les registres spécialisés du réseau Francim 1999-2008. INCa - Novembre 2012.
Disponible à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr (vérifié le 13/05/17)

INCa. Suivi du dispositif de prise en charge et de recherche clinique en oncogériatrie / État des lieux au 1er janvier 2015, appui à la décision, INCa, mars 2015. Disponible à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr (vérifié le 13/05/17)

InVS. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 – Synthèse des résultats. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2011. 2 p. Disponible à l'adresse suivante: http://invs.santepubliquefrance.fr (vérifié le 13/05/17)

Jakobsen LH, Bøgsted M, Brown PN, Arboe B, Jørgensen J, Larsen TS, et al. Minimal Loss of Lifetime for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Remission and Event Free 24 Months After Treatment: A Danish Population-Based Study. J Clin Oncol. 2017 Mar;35(7):778-784.

Jambon C, Dejardin O, Morlais F, Pornet C, Bouvier V, Launoy G. Social and geographical determinants of cancer care management in France - colorectal cancer incidence in Calvados from 1997 to 2004. Rev Epidemiol Sante Publique. 2010 Jun; 58(3):207-16.

Jerusalem G, Beguin Y. The place of positron emission tomography imaging in the management of patients with malignant lymphoma. Haematologica 2006;91:442-4.

Jooste V, Dejardin O, Bouvier V, Arveux P, Maynadie M, Launoy G, Bouvier AM. Pancreatic cancer: Wait times from presentation to treatment and survival in a population-based study. Int J Cancer. 2016 Sep 1;139(5):1073-80.

Keegan TH, McClure LA, Foran JM, Clarke CA. Improvements in survival after follicular lymphoma by race/ethnicity and socioeconomic status: a population-based study. J Clin Oncol. 2009 Jun 20;27(18):3044-51.

Keegan TH, Clarke CA, Chang ET, Shema SJ, Glaser SL. Disparities in survival after Hodgkin lymphoma: a population-based study. Cancer Causes Control. 2009 Dec;20(10):1881-92.

Kent EE, Morris RA, Largent JA, Ziogas A, Sender LS, Anton-Culver H. Socioeconomic Impacts on Survival Differ by Race/Ethnicity among Adolescents and Young Adults with Non-Hodgkin's Lymphoma. J Cancer Epidemiol. 2010; 2010:824691.

Kimby E, Lenz G, Thieblemont C, Zinzani L. Advances in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: exploring new frontiers. Presented at 21Th European Hematology Association annual meeting, 9 june 2016.

Koff JL, Chihara D, Phan A, Nastoupil LJ, Williams JN, Flowers CR. To Each Its Own: Linking the Biology and Epidemiology of NHL Subtypes. Curr Hematol Malig Rep. 2015 Sep;10(3):244-55.

Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffeta P. Social inequalities and cancer. IARC Sci Publ. 1997.

Kravdal O. The impact of marital status on cancer survival. Soc Sci Med. 2001 Feb;52(3):357-68.

Kurtz JE, Heitz D, Enderlin P, Imbert F, Nehme H, Bergerat JP et al. Geriatric oncology, general practitioners and specialists:current opinions and unmet needs. Crit Rev Oncol Hematol 2010;75:47–57.

Lalloué B, Monnez JM, Padilla C, Kihal W, Le Meur N, Zmirou-Navier D, Deguen S. A statistical procedure to create a neighborhood socioeconomic index for health inequalities analysis. Int J Equity Health. 2013 Mar 28;12:21.

Lamy S, Bettiol C, Grosclaude P, Compaci G, Albertus G, Récher C, et al. The care center influences the management of lymphoma patients in a universal health care system: an observational cohort study. BMC Health Serv Res. 2016;16(a):336-346.

Launoy G. La recherche en épidémiologie dans les registres de cancer. Bulletin de l'ADELF 18, 4-6. 2000.

Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of expert pathological review on the clinical management of lymphoma: study of 42,145 patients from the French Lymphopath Network. JCO 2017 accepted

Leclerc A, Fassin D, Grandjean H, Kaminski M and Lang T. Les inégalités sociales de santé. Ed. INSERM, Syros, La Découverte. Coll. Santé et société. 2000. 448p.

Lee B, Goktepe O, Hay H, Connors J, Sehn L, Savage K, et al. Effect of Place of Residence and Treatment on Survival Outcomes in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma in British Columbia. Oncologist. 2014;19(3):283-290.

Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. Haematologica. 2011 Aug;96(8):1128-35.

Le Guyader-Peyrou S, Orazio S, Dejardin O, Maynadié M, Troussard X, Monnereau A. Factors related to the relative survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study in France: does socio-economic status have a role? Haematologica. 2017 Mar;102(3):584-592.

Link BK, Brooks J, Wright K, Pan X, Voelker M, Chrischilles E. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: diffusion of treatment with rituximab and survival advances with and without anthracyclines. Leuk Lymphoma. 2011 Jun; 52(6):994-1002.

Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer C, Budman D, Morrison VA, et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients--an analysis of the medical literature. J. Clin. Oncol. 2007 May 10;25(14):1832–43.

Little RJA and Rubin DB. Statistical Analysis with Missing Data. Second Edition John Wiley & Sons: New York, 1987.

Loberiza FR, Cannon AJ, Weisenburger DD, et al. Survival disparities in patients with lymphoma according to place of residence and treatment provider: a population-based study. J Clin Oncol. 2009;27(32):5376-5382

Mackenbach J, Junst A, Stirbu, et al. Tackling health inequalities in Europe: an integrated approach – Eurothine, final report. Rotterdam, Erasmus Medical Centre, Department of public health, 2007.

Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al. European Union Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health.. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. N Engl J Med. 2008 Jun 5;358(23):2468-81.

Mahboubi A, Abrahamowicz M, Giorgi R, Binquet C, Bonithon-Kopp C, Quantin C. Flexible modeling of the effects of continuous prognostic factors in relative survival. Stat Med. 2011;30(12):1351-65

Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. J Clin Oncol. 2014 Apr 1;32(10):1066-73

Maurer MJ, Bachy E, Ghesquières H, Ansell SM, Nowakowski GS, Thompson CA, et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. Am J Hematol. 2016 Nov;91(11):1096-1101

Menvielle G, Luce D, Geoffroy-Perez B, Chastang JF, Leclerc A. Social inequalities and cancer mortality in France, 1975-1990. Cancer Causes Control. 2005 Jun; 16(5):501-13.

Menvielle G, Chastang J, Luce D, Leclerc A, Lert F. Changing social disparities and mortality in France (1968-1996): cause of death analysis by education level. Rev Epidemiol Sante Publique 2007; 55(2): 97-105.

Menvielle G, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Leinsalu M, Kunst AE, Mackenbach JP. Socioeconomic inequalities in mortality in Europe. Med Sci (Paris). 2009 Feb; 25(2):192-6.

Miura K, Konishi J, Miyake T, Makita M, Hojo A, Masaki Y, et al. A Host-Dependent Prognostic Model for Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Oncologist. 2017 Apr 13.

Monnereau A, Remontet l, Maynadié M, Binder F, Belot A, Troussard X, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 88 p. Disponible à partir des URl : http://www.santepubliquefrance.fr et http://www.e-cancer.fr. (vérifié le 13/05/17)

Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard AV, Woronoff AS, Bara S, 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):2378-87.

Monnereau A, Uhry Z, Bossard n, Cowppli-Bony a, Voirin n, Delafosse P, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989- 2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 144 p. Disponible à partir des URl : http://www.santepubliquefrance.fr et http://www.e-cancer.fr. (vérifié le 13/05/17)

Moriceau G, Bourmaud A, Tinquaut F, Oriol M, Jacquin JP, Fournel P, et al. Social inequalities and cancer: can the European deprivation index predict patients' difficulties in health care access? a pilot study. Oncotarget. 2016 Jan 5;7(1):1055-65.

Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, Linet MS, Treseler PA, Clarke CA, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). Blood 2007 Jul 15;110(2):695-708.

Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr. 2014; 2014(48):130-44.

Mudie NY, Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Qiao Z, Hancock BW, *et al.* Risk of Second Malignancy After Non-Hodgkin's Lymphoma: A British Cohort Study. J Clin Oncol. 2006;24(10):1568-74.

Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Egleston BL, Wang LS, Mehra R, et al. Survival Impact of Increasing Time to Treatment Initiation for Patients With Head and Neck Cancer in the United States. J Clin Oncol. 2016 Jan10;34(2):169-78.

National Cancer Intelligence Network. Routes to Diagnosis, 2006-2008: NCIN information supplement (link is external). London: NCIN; 2012.

Neal RD, Allgar VL. Sociodemographic factors and delays in the diagnosis of six cancers: analysis of data from the "National Survey of NHS Patients: Cancer" (link is external). Brit J Cancer 2005;92:1971-5.

Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. Br J Cancer. 2015 Mar 31;112 Suppl 1:S92-107.

Nelson CP, Lambert PC, Squire IB, Jones DR. Flexible parametric models for relative survival, with application in coronary heart disease. Stat Med. 2007;26(30):5486-98.

Nikonova A, Guirguis HR, Buckstein R, Cheung MC. Predictors of delay in diagnosis and treatment in diffuse large B-cell lymphoma and impact on survival. Br J Haematol. 2015 Feb;168(4):492-500.

Niedhammer I. Les facteurs psychosociaux et la violence psychologique au travail. Actualité et Dossier en Santé Publique 2006; 57: 50-52.

OMS. Principaux concepts relatifs aux déterminants sociaux de la santé, 2008. Accessible sur http://www.who.int/social_determinants/thecommission/finalreport/key_concepts/fr/, (vérifié le 13/05/2017).

Osborne C, Ostir GV, Du X, Peek MK, Goodwin JS. The influence of marital status on the stage at diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2005 Sep;93(1):41-7.

Parikh RR, Grossbard ML, Harrison LB, Yahalom J. Impact of delays in definitive treatment on overall survival: a National Cancer Database study of patients with Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2016 May;57(5):1074-82.

Perme MP, Stare J, Estève J. On estimation in relative survival. Biometrics. 2012 Mar;68(1):113-20.

Peyrade F, Gastaud L, Ré D, Pacquelet-Cheli S, Thyss A. Treatment decisions for elderly patients with haematological malignancies: a dilemma. Lancet Oncol. 2012 Aug;13(8):e344-52.

Peyrade F, Bologna S, Delwail V, Emile JF, Pascal L, Fermé C, et al. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80 years or older: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial from the LYSA group. Lancet Haematol. 2017 Jan;4(1):e46-e55.

Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. JAMA. 2004 May 26;291(20):2441-7.

Pillay B, Wootten AC, Crowe H, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: a systematic review of the literature. Cancer Treat Rev. 2016;42:56-72.

Plan cancer 2003-2007 annoncé par le Président de la République le 24 mars 2003. Disponible à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr (vérifié le 13/05/17).

Plan cancer 2009-2013 annoncé par le Président de la République le 2 novembre 2009. Mesure 19. Disponible à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr (vérifié le 13/05/17).

Plan cancer 2014-2019 annoncé par le Président de la République le 4 février 2014. Mesure 19. Disponible à l'adresse suivante : www.e-cancer.fr (vérifié le 13/05/17).

Pohar Perme M, Estève J, Rachet B. Analysing population-based cancer survival - settling the controversies. BMC Cancer. 2016 Dec 3;16(1):933.

Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. J Epidemiol Community Health. 2012 Nov;66(11):982-9.

Quaglia A, Capocaccia R, Micheli A, Carrani E, Vercelli M. A wide difference in cancer survival between middle aged and elderly patients in Europe. Int. J. Cancer. 2007 May 15;120(10):2196–201.

Rachet B, Ellis L, Maringe C, Chu T, Nur U, Quaresma M,et al. Socioeconomic inequalities in cancer survival in England after the NHS cancer plan. Br J Cancer. 2010 Aug 10;103(4):446-53.

Raghunathan TE. What do we do with missing data? Some options for analysis of incomplete data. Annu Rev Public Health 2004;25:99-117

Rai A, Nastoupil LJ, Williams JN, Lipscomb J, Ward KC, Howard DH, Lee D, Flowers CR. Patterns of use and survival outcomes of positron emission tomography for initial staging in elderly follicular lymphoma patients. Leuk Lymphoma. 2016 Nov 10:1-11.

Ramjaun A, Nassif MO, Krotneva S, Huang AR, Meguerditchian AN. Improved targeting of cancer care for older patients: a systematic review of the utility of comprehensive geriatric assessment. J Geriatr Oncol. 2013 Jul;4(3):271-81.

Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina TJ, Fermé C, Casasnovas O, et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Nov 26;378(9806):1858-67.

Remontet L, Bossard N, Belot A, Estève J, 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. Stat Med. 2007;26(10):2214-28.

Rey G, Jougla E, Fouillet A and Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. BMC Public Health 2009;9:33.

Roswall N, Olsen A, Christensen J, Rugbjerg K, Mellemkjaer L. Social inequality and incidence of and survival from Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma and leukaemia in a population-based study in Denmark, 1994-2003. Eur J Cancer. 2008 Sep; 44(14):2058-73.

Robert-Bobée I, Projections de population 2005-2050 pour la France métropolitaine : méthode etrésultats, Documents de travail de l'Insee, 2006 n° F0603.

S

Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, Marcheselli R, Pozzi S, Luminari S, *et al.* Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study. Haematologica. 2008;93(3):398-404.

Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Geriatr Soc. 2001 Dec;49(12):1691-9.

Salles G, Mounier N, de Guibert S, Morschhauser F, Doyen C, Rossi J-F, *et al.* Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. Blood. 2008;112(13):4824-31.

Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L,et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011 Jan 1;377(9759):42-51. Erratum in: Lancet. 2011 Apr 2;377(9772):1154.

Sansfeld A.G., Diebold J., Noel H., Kapanci Y, Rilke F, Kelényi G et al. 1988. Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet 1988 ;1:292-293.

Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleczek B, *et al.* Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCARE-5, a population-based study. Lancet Oncol.2014;15(9):931-42.

Shah HJ, Keraliya AR, Jagannathan JP, Tirumani SH, Lele VR, DiPiro PJ. Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Era of Precision Oncology: How Imaging Is Helpful. Korean J Radiol. 2017 Jan-Feb;18(1):54-70.

Schafer JL, Graham JW. Missing data: our view of the state of the art. Psychol Methods 2002;7(2):147-77

Shi Q, Flowers CR, Hiddemann W, Marcus R, Herold M, Hagenbeek A, et al. Thirty-Month Complete Response as a Surrogate End Point in First-Line Follicular Lymphoma Therapy: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials. J Clin Oncol. 2016 Dec 28 [Epub ahead of print].

Shipp MA, Harrington DP, Klatt MM, Jochelson MS, Pinkus GS, Marshall JL et al. Identification of major prognostic subgroups of patients with large-cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD. Ann Intern Med, 1986, 104: 757-765.

Shipp *et al*. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lyphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993; 329(14):987-994.

Schoenfeld, DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. Biometrics 1983; 39: 499–503

Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007 Mar 1;109(5):1857-61.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63: 11–30.

Simunovic M, Rempel E, Theriault ME, Coates A, Whelan T, Holowaty E, et al. Influence of hospital characteristics on operative death and survival of patients after major cancer surgery in Ontario. Can J Surg.2006; 49(4):251-258.

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):1684-92.

Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Epidemiol. 2015 Dec;39(6):1103-12.

Société Française d'Hématologie. Traitements des pathologies hématologiques. Version nov 2006.185p.

Société Française d'Hématologie. Traitements des pathologies hématologiques. Version 2009.142 p. accessible sur http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20 VERSION %20FINALE%20SFH20082009(1). Pdf vérifié le 10/05/2017.

Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004; 104(5):1258-1265.

Soubeyran P. From suboptimal to optimal treatment in older patients with cancer. J Geriatr Oncol. 2013 Jul;4(3):291-3.

Soubeyran P, Henriques de Figueiredo B, Soubeyran I, Mertens C, Cazeau AL. Therapeutic strategies in elderly and very elderly patients. Best Pract Res Clin Haematol. 2012 Mar;25(1):91-100.

Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. PLoS One. 2014 Dec 11;9(12):e115060.

Stare J, Pohar M, Henderson R. Goodness of fit of relative survival models. Stat Med. 2005 Dec 30;24(24):3911-25.

Steyerberg EW, Neville B, Weeks JC, Earle CC. Referral patterns, treatment choices, and outcomes in locoregional esophageal cancer: a population-based analysis of elderly patients. J. Clin. Oncol. 2007 Jun 10;25(17):2389–96

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90.

Tao L, Foran JM, Clarke CA, Gomez SL, Keegan TH. Socioeconomic disparities in mortality after diffuse large B-cell lymphoma in the modern treatment era. Blood. 2014;123(23):3553-3562.

Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin. 2016;66:443–459.

The non-Hodgkin's lymphoma classification project. National cancer institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 1982; 49 : 2112-2135.

Thieblemont C, Grossoeuvre A, Houot R, Broussais-Guillaumont F, Salles G, Traullé C, Espinouse D, Coiffier B. Non-Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome. Ann Oncol. 2008 Apr;19(4):774-9.

Townsend P. Deprivation. J Soc Policy 1987; 16 :125-146.

Trebouet A, Marchand T, Lemal R, Gyan E, Broussais-Guillaumot F, Guillermin Y, et al. Lymphoma occurring in patients over 90 years of age: characteristics, outcomes, and prognostic factors. A retrospective analysis of 234 cases from the LYSA. Ann Oncol. 2013 Oct;24(10):2612-8.

Turner JJ, Morton LM, Linet MS, Clarke CA, Kadin ME, Vajdic CM, et al. InterLymph hierarchical classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research based on the WHO classification (2008): update and future directions. Blood 2010 Nov 18;116(20):e90-8.

Turner NJ, Haward RA, Mulley GP, Selby PJ. Cancer in old age: is it inadequately investigated and treated? BMJ. 1999 Jul 31;319(7205):309–12.

Vercelli M, Lillini R, Capocaccia R, Micheli A, Coebergh JW, Quinn M, et al. Cancer survival in the elderly: effects of socio-economic factors and health care system features (ELDCARE project). Eur. J. Cancer. 2006 Jan;42(2):234–42.

Valero S, Migeot V, Bouche G, Raban N, Roullet B, Dreyfus B, et al. Who needs a comprehensive geriatric assessment? A French Onco-Geriatric Screening tool (OGS), S. Journal of Geriatric Oncology. 2011 April;2(2): 130-136.

Volovitch P, observatoire des inégalités 21/12/2010. Accessible sur http://www.inegalites.fr/spip.php?article1365 (vérifié le 13/05/17).

Wang M, Burau KD, Fang S, Wang H, Du XL. Ethnic Variations in Diagnosis, Treatment, Socioeconomic Status, and Survival in a Large Population-based Cohort of Elderly Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. Cancer. 2008 Dec 1;113(11):3231-41.

Williams JN, Rai A, Lipscomb J, Koff JL, Nastoupil LJ, Flowers CR. Disease characteristics, patterns of care, and survival in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Cancer. 2015 Jun 1;121(11):1800-8.

Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, Hegde U, Grant N, Steinberg SM, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. J Clin Oncol. 2008 Jun 1;26(16):2717-24.

Whitehead M, Dahlgren G. What can be done about inequalities in health? Lancet. 1991 Oct 26;338(8774):1059-63.

Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Choice of geographic unit influences socioeconomic inequalities in breast cancer survival. Br J Cancer. 2005 Apr 11;92(7):1279-82

Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced international Prognostic index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era. Blood 2014;123(6):837-42.

ANNEXES

- **Annexe 1 :** Taches spécifiques réalisées par la doctorante.
- **Annexe 2 :** Exemple de modèles d'inégalités sociales.
- **Annexe 3 :** Comparaison des résultats cas complets /data indicator/MICE.
- **Annexe 4 :** Exemple de l'intérêt d'utiliser une méthode d'imputation dans les analyses.
- **Annexe 5 :** Fiche de recueil de l'étude ISOLYMPH.
- **Annexe 6 :** Descriptif des patients exclus de l'étude ISOLYMPH.
- **Annexe 7 :** Descriptif des patients atteints de LDGCB selon la zone géographique.
- **Annexe 8 :** Descriptif des patients atteints de LDGCB selon la zone géographique.
- **Annexe 9 :** Résultats des analyses univariées pour les scores de défavorisation. Etude ISOLYMPH.
- **Annexe 10 :** Complexité des interactions sociales, environnementales, biologiques avec la survie des patients LDGCB, C FLOWERS.
- **Annexe 11 :** Article 1 publié dans Haematologica.
- **Annexe 12 :** Article 2 en soumission.

- Elle a été chargée de la coordination du recueil des données
  - ✓ Préparation des cahiers d'observation et diffusion aux autres équipes
  - ✓ Procédures règlementaires CCTIRS/CNIL
  - ✓ Retour aux dossiers médicaux pour remplir les cahiers d'observation
  - ✓ Centralisation de toutes les observations et contrôle qualité
  - ✓ Création d'une base de données sous Macro® et contrôle qualité (monitoring)
  - ✓ Validation du classement histologique des LNH
  - ✓ Géocodage des adresses pour géolocalisation couple lat/longitude (carte IGN / IRIS)
  - ✓ Récupération des données Insee – scores de précarité
  - ✓ Récupération statut vital du patient
  - ✓ Harmonisation des données et constitution de la base de données à visée d'analyse statistique sous stata® - tableaux croisés - contrôle qualité
- Analyses statistiques : modélisation logistique simple/polytomique/multiniveaux et analyses de survie globale et relative (cas complets/dataindicator/MICE)
- Recherche bibliographique tout au long de la thèse sur la thématique de travail
- Recherche de financements
- Interprétation des résultats et rédaction des manuscrits à soumettre aux revues avec comité de lecture
- Valorisation du travail de thèse à travers communications affichées et orales dans des colloques et congrès

ANNEXE 2 : Exemple de modèles d'inégalités sociales.

Voici quelques exemples de modèles caractérisant les inégalités sociales comme cités dans la partie 1.2.2.

Modèle de Diderichsen et al. 2001.

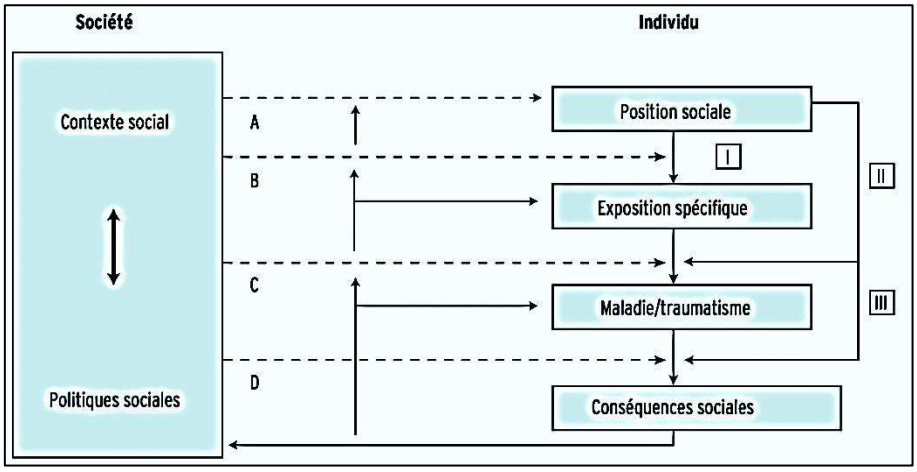


Figure 1 : Stratification sociale et genèse de la maladie adaptée par l'OMS de : Diderichsen et al. (2001) Diderichsen F., Evans T., Whitehead M. The social basis of disparities in health. In: EvansT., Whitehead M., Diderichsen F., Bhuiya A., Wirth M., dir. Challenging inequities in health: from ethics to action. NewYork: Oxford University Press, 2001 : p. 13-23.

Modèle de Mackenbach et Stronks en 2004

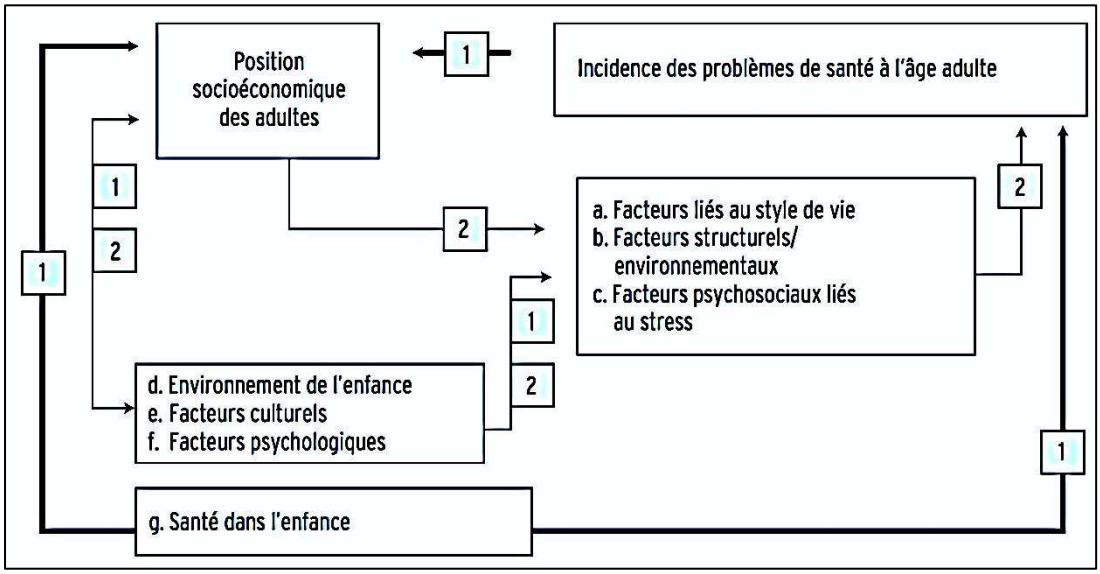
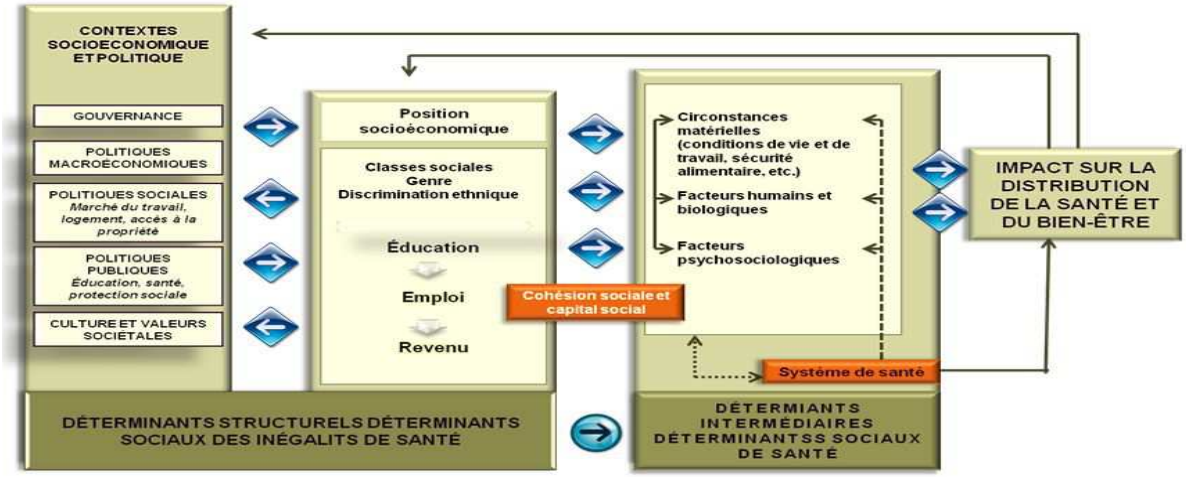


Figure 2 : Modèle des déterminants sociaux de Mackenbach et Stronck. D'après Mackenbach J.P., Stronks K. The development of a strategy for tackling health inequalities in the Netherlands. International Journal for Equity in Health, 2004, vol. 3, n° 11 : 7 p.

Modèle « pathway » 2011 de la Commission sur les Déterminants sociaux de la Santé (OMS)

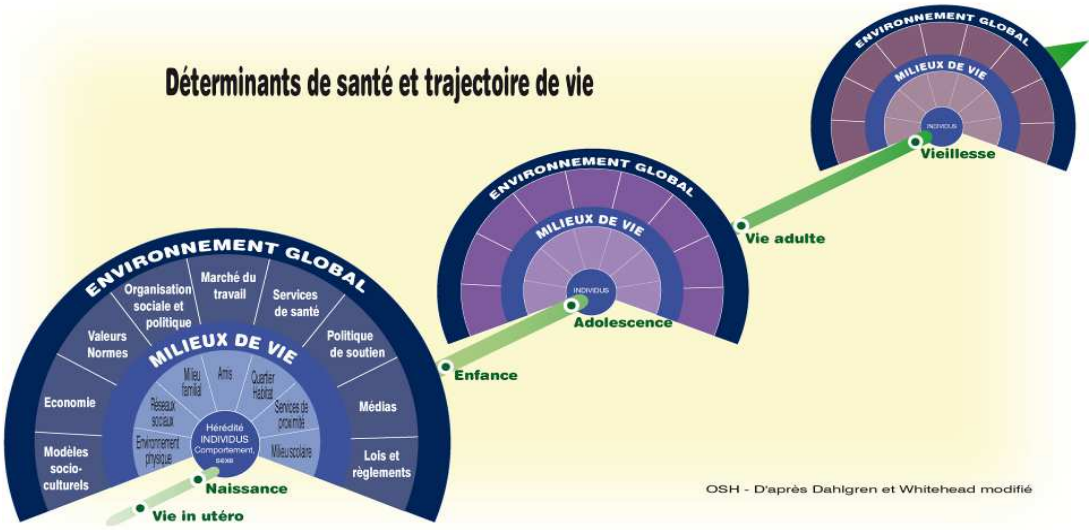


Source : Solar O., Irwin A. (2011) A conceptual framework for action on the social determinants of haelth. Social determinants of Health Discussion Paper 2 (Policy and practice)

Les déterminants structurels de l'état de santé relèvent du contexte politique et socio-économique du pays. Parmi les facteurs qui influent sur la stratification sociale et économique du pays (et donc sur la répartition sociale de la population en fonction du revenu, de l'éducation, de la profession, du sexe, de ses origines ethniques), on trouve : la gouvernance, les politiques macro-économiques, les politiques sociales, les politiques publiques, la culture et les valeurs de la société. Ces facteurs ont un impact sur la distribution inégale des déterminants intermédiaires.

Les déterminants intermédiaires de l'état de santé se rapportent aux conditions matérielles, psychologiques, aux facteurs biologiques et génétiques, aux comportements, ainsi qu'au rôle de l'accès au système de santé. Parmi les éléments pris en compte, on citera pour les conditions matérielles : le logement, la qualité du quartier, la consommation potentielle (c'est-à-dire les moyens financiers d'acheter des aliments sains, des vêtements chauds, etc.), l'environnement physique du travail. Les facteurs psychosociaux renvoient au stress des conditions de vie et de travail, aux relations et au soutien social. Les comportements concernent la nutrition, l'activité physique, la consommation de tabac et d'alcool, qui ont une répartition socialement stratifiée entre les différents groupes sociaux.

On prend de plus en plus en compte que les conditions sociales agissent sur la santé dès le plus jeune âge et tout au long de la vie, modifiant tout autant sa qualité que sa durée. Les inégalités sociales se développent, et souvent s'accentuent, tout au long du parcours de vie des individus. Elles résultent de l'interaction entre les différentes conditions quotidiennes de la vie, qui sont autant de déterminants sociaux de la santé. On parle alors de la notion de **« life course model »** .



ANNEXE 3 :

Comparaison résultats de l'analyse « facteurs associés au lieu de prise en charge » 1978 patients selon les 3 méthodes : cas complets/data indicator/Imputation multiple (MICE)

Tableau 1 : Facteurs associés au lieu de prise en charge » 1798 patients selon les 3 méthodes : cas complets/data indicator/Imputation multiple (MICE)

Caractéristiques	Cas complets*			Data indicator			MICE		
	RC	IC 95%	p-value	RC	IC 95%	p-value	RC	IC 95%	p-value
Groupes d'âge			**0,16**			**<10^{-3}**			**<10^{-3}**
9-55	**1**			**1**			**1**		
56-69	0,76	[0,52-1,21]		0,72	[0,54-0,96]		0,87	[0,61-1,24]	
70-78	0,67	[0,45-0,99]		0.69	[0,51-0,92]		0,52	[0,38-0,73]	
79-99	0.74	[0,50-1,11]		0,54	[0,40-0,72]		0,50	[0,35-0,71]	
Comorbidité (ACE-27)									**0,04**
Aucune							**1**		
Légère							1,02	[0,80-1,31]	
Modérée & sévère							1,36	[1,03-1,81]	
Stade (Ann Arbor)						**<10^{-3}**			**<10^{-3}**
I ou II (localisé)				**1**			**1**		
III ou IV (disséminé)				1,59	[1,29-1,97]		1,46	[1,19-1,79]	
Etat général						**<10^{-3}**			
ECOG 0-1				1					
ECOG ≥ 2				0,84	[0,64-1,08]				
Symptômes B						**0,02**			
Absence				1					
Présence				0,96	[0,75-1,23]				
Temps de déplacement domicile-centre de référence (minutes)			**<10^{-3}**			**<10^{-3}**		**<10^{-3}**	
≤15	**1**			**1**			**1**		
16 - 44	0,53	[0,38-0,75]		0,55	[0,43-0,71]		0,56	[0,42-0,74]	
45-118	0,51	[0,35-0,74]		0,58	[0,45-0,76]		0,52	[0,41-0,68]	
Zone Registre			**<10^{-3}**			**<10^{-3}**			**<10^{-3}**
Gironde	**1**			**1**			**1**		
Côte d'Or	3,24	[2,28-4,60]		2,61	[1,94-3,53]		2,18	[1,63-2,89]	
Basse Normandie	8,06	[5,30-12,2]		3,59	[2,80-4,60]		3,69	[2,89-4,70]	
Période			**0,04**						
2002-2005	1								
2006-2008	1,33	[1,01-1,77]							

*****L'analyse en cas complet été effectuée sur 977 patients ; en data indicator les résultats de la modalité 9 n'ont pas été mis pour harmoniser le tableau.

Abréviations : ACE : Adult Comorbidity Evaluation, IC : Intervalle de confiance, RC : Rapport de Côtes.

ANNEXE 4 : Exemple de l'intérêt d'utiliser une méthode d'imputation dans les analyses.

Ces courbes ont été proposées par R. GIORGI sur l'intérêt du MICE dans le cadre de modèles de survie relative par rapport aux cas complets avec 10% et 40% de données manquantes (données simulées).

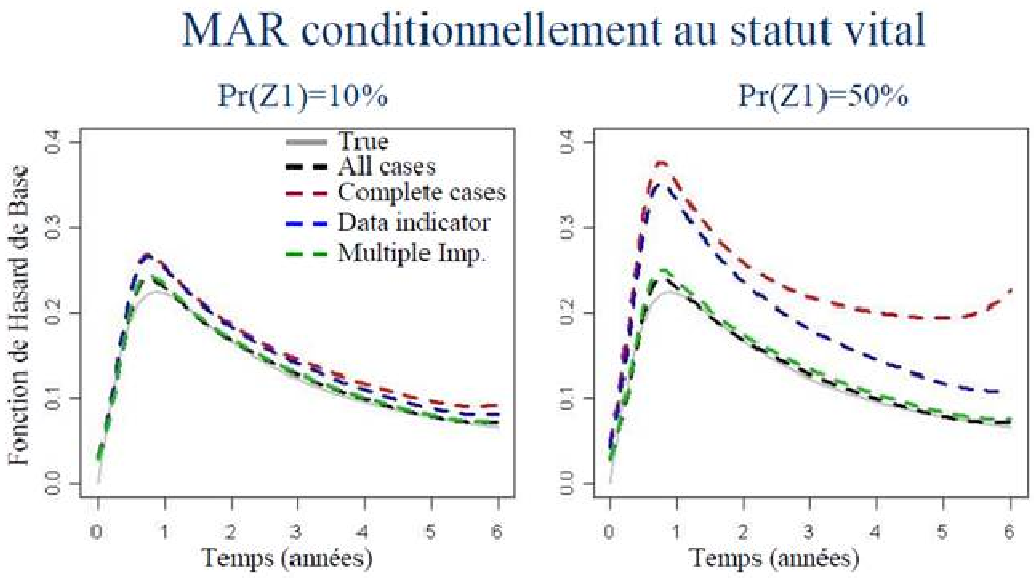


Figure 1 : Taux de base de l'excès de mortalité selon la méthode d'imputation multiple (sous hypothèse MAR des données manquantes conditionnellement au statut vital). La proportion de données manquantes a été fixée dans un premier temps à 10 % puis à 50%.
D'après l'article Giorgi R, Belot A, Gaudart J, Launoy G; French Network of Cancer Registries FRANCIM. The performance of multiple imputation for missing covariate data within the context of regression relative survival analysis. Stat Med. 2008 Dec30;27(30):6310-31

ANNEXE 5 : Fiche de recueil de l'étude ISOLYMPH

❑ Registre Gironde

❑ Registre Basse Normandie

❑ Registre Côte d'Or

Date __ __ / __ __ / __ __ __ __

Codeur ……

Etude ISO-LYMPH
Fiche de recueil des données

IDENTIFICATION DU PATIENT

Identité

1. CODE PATIENT /__/__/__/__/__/__/__/__/

2. NUMERO MACRO /__/__/__/__/__/__/

3. SEXE ☐ Homme ☐ Femme

4. DATE DE NAISSANCE __ __ /__ __ / __ __ __ __

5. STATUT MARITAL ☐ célibataire ☐ concubin/marié ☐ séparé/divorcé ☐ veuf ☐ ND

Adresse au moment du diagnostic

6. N°, LIBELLE VOIE ……

……

7. LIEU-DIT OU BP……

8. CODE POSTAL __ __ / __ __ __

9. COMMUNE ……**MDR** : ☐ oui ☐ non

10. CODE INSEE __ __ / __ __ __

ANTECEDENTS PERSONNELS

11. ANTECEDENT DE CANCER OU D'HEMOPATHIE MALIGNE N°1

☐ oui ☐ non ☐ ND

Si oui, précisez ☐ cancer ☐ hémopathie

12. TYPE DE CANCER OU D'HM

……

13. CODE TOPO CIM O 3 (si cancer) C __ __ /__

14. CODE MORPHO CIM O 3 (si HM) __ __ __ __ / __

15. TRAITEMENT

☐ oui ☐ non ☐ ND

16. 17. TYPE DE TRAITEMENT ET SEQUENCE

__ radiothérapie __ immunothérapie
__ chimiothérapie __ autre traitement
__ chirurgie __ ND
__ hormonothérapie

18. ANTECEDENT DE CANCER OU D'HEMOPATHIE MALIGNE N°2

☐ oui ☐ non ☐ ND

Si oui, précisez ☐ cancer ☐ hémopathie

19. TYPE DE CANCER OU D'HM

……

20. CODE TOPO CIM O 3 (si cancer) C __ __ /__

21. CODE MORPHO CIM O 3 (si HM) __ __ __ __ / __

22. TRAITEMENT

☐ oui ☐ non ☐ ND

23. 24. TYPE DE TRAITEMENT ET SEQUENCE

__ radiothérapie __ immunothérapie
__ chimiothérapie __ autre traitement
__ chirurgie __ ND
__ hormonothérapie

25. ANTECEDENT DE GREFFE D'ORGANE

☐ oui ☐ non ☐ ND

26. SI OUI, TYPE D'ORGANE

☐ cœur ☐ foie ☐ poumon ☐ rein ☐ autre organe ☐ ND

27. ANTECEDENT DE GREFFE DE MOELLE OSSEUSE

☐ oui ☐ non ☐ ND

28. SI OUI, TYPE DE GREFFE

☐ autogreffe ☐ mini-allogreffe ☐ allogreffe ☐ ND

29. SI AUTOGREFFE

☐ CSP ☐ MOH ☐ ND

30. CONSOMMATION DE TABAC

☐ non fumeur ☐ ancien fumeur ☐ fumeur actuel ☐ ND

MALADIES PREDISPOSANTES ET COMORBIDITES

31. MALADIE(S) PREDISPOSANTE(S)
☐ oui ☐ non ☐ ND

32. TYPE DE MALADIE(S)
…… / __ __ /
…… / __ __ /
…… / __ __ /

33. CO-MORBIDITE(S)
☐oui ☐ non ☐ ND

34. TYPE DE MALADIE(S)
……
……

35. SCORE |___|

ANTECEDENTS FAMILIAUX

36. ANTECEDENTS FAMILIAUX D'HEMOPATHIES MALIGNES (1ER et 2èME DEGRES)
☐ oui ☐ non ☐ ND

37. ANTECEDENTS FAMILIAUX DE CANCERS (1ER et 2èME DEGRES)
☐ oui ☐ non ☐ ND

DIAGNOSTIC

38. DATE D'INCIDENCE __ __ / __ __ / __ __ __ __

39. BASE DE CERTITUDE DIAGNOSTIQUE |___|

MORPHOLOGIE

40. DIAGNOSTIC ……

41. CODE CIM O 3 __ __ __ __ / __

TOPOGRAPHIE

42. CODE CIM O 3 C __ __ / __

43. LOCALISATION DU LYMPHOME
☐ ganglionnaire ☐ extra-ganglionnaire

codes topo C __ __ / __ C __ __ / __ C __ __ / __
C __ __ / __ C __ __ / __ C __ __ / __

FACTEURS PRONOSTIQUES ET STADE / SCORE

44. ETAT GENERAL DOSSIER (OMS, ECOG, PS ou CV) |___| ☐ ND

44'. ETAT GENERAL EVALUE PAR LE MEDECIN DU REGISTRE (si non présent dans le dossier) |___| ☐ ND

45. PRESENCE DE SIGNES B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids) ☐ oui ☐ non ☐ ND

46. STADE ANN ARBOR DANS LE DOSSIER |___| ☐ ND

47. STADE CALCULE PAR LE MEDECIN DU REGISTRE (si non présent dans le dossier) |___| ☐ NA

48. SCORE PRONOSTIQUE RECUPERE DANS LE DOSSIER IPI / FLIPI /FLIPI 2 |___| ☐ ND

BILAN D'EXTENSION INITIAL (au diagnostic avant tout traitement)

49. DOSAGE DE L'HEMOGLOBINE
☐ oui ☐ non ☐ ND

50. TAUX D'HEMOGLOBINE
☐ <12 ☐ ≥ 12 ☐ ND

51. DOSAGE BETA 2 MICROGLOBULINE
☐ oui ☐ non ☐ ND

52. TAUX BETA 2 MICROGLOBULINE
☐ > normale ☐ ≤ normale ☐ ND

53. DOSAGE DES LDH
☐ oui ☐ non ☐ ND

54. TAUX LDH
☐ > normale ☐ ≤ normale ☐ ND

55. SCANNER THORACO ABDOMINO PELVIEN
☐ oui ☐ non ☐ ND

56. TEP-SCANNER
☐ oui ☐ non ☐ ND

57. NOMBRE DE SITES GANGLIONNAIRES ENVAHIS
☐ > 4 ☐ ≤4 ☐ ND

58. NOMBRE DE SITES EXTRAGANGLIONNAIRES ENVAHIS
☐ > 1 ☐ ≤1 ☐ ND

59. DIAMETRE DES NODULES ENVAHIS (la plus grosse masse)
☐ > 6 cm ☐ ≤ 6 cm ☐ ND

60. BOM OU MYELOGRAMME EFFECTUE
☐ oui ☐ non ☐ ND

61. AVIS SPECIALISE (relecture histologique)
☐ oui ☐ non ☐ ND

FILIERES DE SOINS (avant rechute)

62. PREMIER CONTACT …….. / __ __ /

63. DATE DE LA PREMIERE CONSULTATION (Méd Gen)

__ __ / __ __ / __ __ __ __

64. DATE DE LA PREMIERE CONSULTATION (Spécialiste)

__ __ / __ __ / __ __ __ __

65. DATE DES PREMIERS SYMPTOMES (Patient)

__ __ / __ __ / __ __ __ __

66. PARCOURS DE SOINS

1/……2/……

67. TYPE ETABLISSEMENT

1/ CLCC CHG ESPIC CHU PRIVE (cabinet ou clinique)

2/ CLCC CHG ESPIC CHU PRIVE (cabinet ou clinique)

68. SPECIALITE MEDICALE **DATE CS/ HOSPIT**

1/……/ __ __ / __ __ / __ __ / __ __ __ __

2/…… / __ __ / __ __ / __ __ / __ __ __ __

TRAITEMENT

69. DISCUSSION DU DOSSIER EN RCP

☐ oui ☐ non ☐ ND

70. DATE DE LA RCP __ __ / __ __ / __ __ __ __

71. AVIS ONCOGERIATRIQUE

☐ oui ☐ non ☐ ND

72. INCLUSION DANS UN ESSAI THERAPEUTIQUE

☐ oui ☐ non ☐ ND

73. NOM DE L'ESSAI ……

74. TRAITEMENT INITIAL

☐ oui, avec précision du traitement
☐ oui, sans précision du traitement
☐ non (abstention thérapeutique)
☐ décès prématuré
☐ ND

75. TYPE DE TRAITEMENT PAR SEQUENCE THERAPEUTIQUE

	Médicament Protocole Nb de cycles ou Dosage (Rx)	Classe	Dates	Meilleure réponse	Evaluation finale
1	……. |___| ……. |___|	☐Radiothérapie ☐Chimiothérapie avec anthracyclines ☐Chimiothérapie sans anthracyclines ☐Immunothérapie ☐Greffe de cellules souches ☐Soins palliatifs ☐Autres, précisez ……	Date de début __ __ / __ __ / __ __	☐RC ☐RP ☐ST ☐PR ☐NE ☐AT ☐ND	☐Examen des cibles cliniques ☐Scanner ☐TEP-scan ☐BOM ☐Autres (IRM…) ☐ND
2	……. |___| ……. |___|	☐Radiothérapie ☐Chimiothérapie avec anthracyclines ☐Chimiothérapie sans anthracyclines ☐Immunothérapie ☐Greffe de cellules souches ☐Soins palliatifs ☐Autres, précisez ……	Date dedébut __ __ / __ __ / __ __	☐RC ☐RP ☐ST ☐PR ☐NE ☐AT ☐ND	☐Examen des cibles cliniques ☐Scanner ☐TEP-scan ☐BOM ☐Autres (IRM…) ☐ND
3	……. |___| ……. |___|	☐Radiothérapie ☐Chimiothérapie avec anthracyclines ☐Chimiothérapie sans anthracyclines ☐Immunothérapie ☐Greffe de cellules souches ☐Soins palliatifs ☐Autres, précisez ……	Date de début __ __ / __ __ / __ __	☐RC ☐RP ☐ST ☐PR ☐NE ☐AT ☐ND	☐Examen des cibles cliniques ☐Scanner TEP-scan ☐BOM ☐Autres (IRM…) ☐ND

RC= réponse complète; RP= réponse partielle ; ST= stabilisation ; PR= progression ; NE= non évaluable ; AT= arrêt pour toxicité; ND= non disponible(selon les critères de Cheson et al.Révision 2007).

SUIVI DU PATIENT

EVENEMENTS MEDICAUX

76. DATE DE LA DERNIERE CONSULTATION MEDICALE

__ __ / __ __ / __ __ __ __

77. TRANSFORMATION (concerne uniquement les folliculaires)

☐ oui
☐ non
☐ ND

78. DATE DE LA TRANSFORMATION

__ __ / __ __ / __ __ __ __

79. BASE DE CERTITUDE DIAGNOSTIQUE |__|

80. MORPHOLOGIE ……
……
……

81. CODE CIM O 3 __ __ __ __ / __

82.TOPOGRAPHIE CIM O 3 C __ __ / __

83. MORPHOLOGIE PRISE EN COMPTE POUR LE TRAITEMENT

☐ folliculaire
☐ diffus

84. PATIENT EN RECHUTE

☐ oui ☐ non ☐ ND

85. BASE DE CERTITUDE	86. DATE RECHUTE

87. NOUVEAU CANCER OU NOUVELLE HEMOPATHIE MALIGNE

☐ oui ☐ non ☐ ND

Si oui, précisez ☐ cancer ☐ hémopathie

88. DATE __ __ / __ __ / __ __ __ __

89. TYPE DE CANCER OU D'HM

……

90. CODE TOPO CIM O 3 (si cancer) C __ __ / __

91. CODE MORPHO CIM O 3 (si HM) __ __ __ __ / __

STATUT VITAL

92. DATE DES DERNIERES NOUVELLES (date la plus récente)

__ __ / __ __ / __ __ __ __

93. SOURCE D'INFORMATION DE L'ETAT DU PATIENT AUX DERNIERES NOUVELLES

☐ RNIPP
☐ mairie de naissance
☐ certificat de décès
☐ dossier médical ou administratif
☐ lettre de déclaration du médecin
☐ mairie de résidence
☐ autre (CPAM …)

94. ETAT AUX DERNIERES NOUVELLES

☐ en vie
☐ décédé
☐ perdu de vue
☐ ND

95. DATE DU DECES __ __ / __ __ / __ __ __ __

96. LIEU DU DECES

…… ☐ ND

97. CODE INSEE __ __ / __ __ __

98. CAUSE DE DECES

☐ décédé de la maladie
☐ décédé d'une autre cause
☐ cause de décès déclarée inconnue par le médecin
☐ ND

99. POUR LA GIRONDE, NOM DU MEDECIN TRAITANT ET ADRESSE COMPLETE

……
……
……

ANNEXE 6 : Descriptif des 179 patients exclus par lieu de prise en charge. Etude ISOLYMPH.

Caractéristiques	Hôpitaux locaux ou cliniques		Pôle de Cancérologie		Total		p-value
	N=29	%	N=15	%	N=179	%	
Groupes d'âge							**0,005**
9-55	4	13,8	47	31,3	51	28,5	
56-69	5	17,2	44	29,3	49	27,4	
70-78	7	24,1	34	22,7	41	22,9	
79-99	13	44,8	25	16,7	38	21,2	
Sexe masculin	12	41,4	76	50,7	88	49,2	**0,36**
Statut marital : seul (célibataire, veuf ou divorcé)	8	27,6	46	30,7	54	30,2	**0,76**
Inconnu	9	31,0	24	16,0	33	18,4	
Comorbidité modérée ou sévère *(ACE-27)*	7	14,1	42	28,0	49	27,4	**0,75**
Inconnue	0	0,0	5	3,3	5	2,8	
Etat général altéré *(≥ 2)*	11	37,9	52	34,7	63	35,2	**0,45**
Inconnu	5	17,2	12	8,0	17	9,5	
Présence de symptômes B	3	10,3	17	11,3	20	11,2	**0,70**
Inconnu	14	48,3	44	29,3	58	32,4	
Stade III ou IV d'Ann Arbor au diagnostic *(disséminé)*	2	6,9	26	17,3	28	15,6	**0,33**
Inconnu	14	48,3	45	30,0	59	33,0	
LDH élevé	3	10,3	36	24,0	39	21,8	**0,39**
Inconnu	16	55,2	47	31,3	63	35,2	
Morphologie LDGCB	27	93,1	116	77,3	143	79,9	**0,052**
Période de diagnostic 2006-2008	8	27,6	56	37,3	64	35,8	**0,32**
Zone registre							**0,69**
Gironde	14	48,3	74	49,3	88	49,2	
Côte d'Or	4	13,8	29	19,3	33	18,4	
Basse Normandie	11	37,9	47	31,3	58	32,4	
Très haute densité médicale (Q4)	6	20,7	43	28,7	49	27,4	**0,66**
Premier contact médical avec MG	8	27,6	73	48,7	81	45,3	**0,03**
Inconnu	2	6,9	11	7,3	13	7,3	
Spécialité médicale Hémato/Oncologie	20	69,0	81	54,0	101	56,4	**0,14**
Durée du trajet jusqu'au centre de référence le plus proche (en minutes)							**0,58**
≤15	10	34,5	55	36,7	65	36,3	
16-44	7	21,1	47	31,3	54	30,2	
45-118	12	41,4	48	32,0	60	33,5	
Zones rurales	19	65,5	112	74,7	131	73,2	**0,31**
Statut socio-économique (Score national EDI)							**0,58**
Plus défavorisés (2 derniers quintiles)	14	48,3	64	42,7	78	43,6	

On observe que la distribution des caractéristiques socio-économiques et médicales est comparable selon le lieu de prise en charge. Seul l'âge diffère : les patients exclus âgés allaient beaucoup plus se faire traiter en CHG ou cliniques et le 1er contact médical était plus un MG quand le patient allait en CHU/CLCC. On retrouvait ces deux résultats sur la cohorte des inclus

Il n'y a pas de différence significative sur la distribution de l'EDI.

Les 179 patients ont été suivis durant une période médiane de 2,1 années (5j-11,2 années).
A la date de point du 30/06/2013, 117 patients soit 65,4% de patients étaient décédés.

ANNEXE 7 : Descriptif des 1165 patients atteints de LDGCB selon la zone géographique.

Caractéristiques	Gironde		Côte d'Or		Basse-Normandie		Total		p-value
	N=532	%	N=189	%	N=444	%	N=1165	%	
Groupes d'âge									
<65	138	31,1	88	46,6	189	35,5	415	35,6	**0,005**
65 – 74	93	21,0	40	21,2	126	23,7	259	22,2	
75 – 84	152	34,2	42	22,2	160	30,1	354	30,4	
85+	61	13,7	19	10,0	57	10,7	137	11,8	
Sexe masculin	283	53,2	105	55,6	222	50,0	610	52,4	**0,38**
Statut marital : seul (célibataire, veuf ou divorcé)	167	31,4	59	31,2	120	27,0	346	29,7	**0,15**
Inconnu	41	7,7	9	4,8	145	32,7	*195*	*16,7*	
Comorbidité modérée & sévère *(ACE-27)*	158	29,7	34	18,0	122	27,5	314	26,9	**0,007**
Inconnu	8	1,5	0	0,0	22	4,9	*30*	*2,6*	
Etat générale altéré *(≥ 2)*	165	31,0	42	22,2	170	38,3	377	32,4	**0,002**
Inconnu	26	4,9	21	11,1	15	3,6	*62*	*5,3*	
Présence de symptôme B	178	33,5	86	45,5	116	26,1	380	32,6	**$<10^{-3}$**
Inconnu	154	29,0	7	3,70	68	15,3	*229*	*19,6*	
Stade III ou IV d'Ann Arbor au diagnostic (disséminé)	273	51,3	99	52,4	242	54,5	614	52,7	**0,605**
Inconnu	1	0,2	1	0,5	8	0,3	*3*	*0,3*	
Envahissement extra-nodal >1	77	14,5	30	15,9	93	21,0	200	17,2	**0,003**
Inconnu	4	0,7	0	0,0	41	9,2	*45*	*3,9*	
LDH élevée	254	47,7	82	43,4	193	43,5	529	45,4	**0,053**
APL élevée (Q4)	?		?		?		424	36,7	
Premier contact médical avec MG	301	56,6	145	76,7	340	76,6	786	67,5	**$<10^{-3}$**
Inconnu	2	0,4	24	12,7	78	17,6	*104*	*8,8*	
Lieu de prise en charge									**$<10^{-3}$**
Hôpitaux généraux ou cliniques	289	54,3	64	33,9	122	27,5	475	40,8	
Hôpitaux universitaires	243	45,7	125	66,1	322	75,5	690	59,2	
Spécialités médicales									**0,956**
Autres spécialités	68	12,8	25	13,2	55	12,4	148	12,7	
Onco/hématologie	464	87,2	164	86,8	389	87,6	1017	87,3	
Durée du trajet jusqu'au centre de référence le plus proche (en minutes)									**$<10^{-3}$**
≤15	215	40,4	83	43,9	90	21	388	33,3	
16-44	206	38,7	62	32,8	120	27	388	33,3	
45-118	111	20,9	42	22,2	234	52,7	387	33,2	
Inconnu	0	0	2	1,1	0	0	*2*	*0,2*	
Zones rurales	94	17,7	68	36,00	169	38,1	331	28,4	**$<10^{-3}$**
Statut socio-économique (score national EDI)									**$<10^{-3}$**
Plus défavorisé (2 derniers quintiles)	225	42,3	80	42,3	244	55	549	47,1	
Inconnu	1	0,2	2	1,1	0	0	*3*	*0,3*	
Inclusion en essai clinique (oui)*	66	12,4	57	30,2	44	9,9	167	14,3	**$<10^{-3}$**
Inconnu	2	0,4	0	0,0	11	2,5	*13*	*1,1*	
RCP (<90 jours)(oui)	247	46,4	11	5,8	81	18,2	339	29,1	**$<10^{-3}$**
Inconnu	0	0,0	22	11,6	234	52,7	*256*	*21,9*	
Chimiothérapie ABC & immunothérapie en 1ère ligne*	352	66,2	147	77,8	262	59	761	65,3	**$<10^{-3}$**
Inconnu	1	0,2	0	0,0	1	0,2	*2*	*0,2*	

*Calculé sur les 1111 patients traités

ANNEXE 8 : Descriptif des patients atteints de LDGCB selon le score de défavorisation EDI.

Tableau : Descriptif des patients atteints de LDGCB selon le score de défavorisation EDI en deux classes (les deux derniers quintiles correspondent à l'EDI le plus défavorisé).

Caractéristiques	EDI (favorisé)		EDI (défavorisé)		Total*		p-value
	N=613	%	N=549	%	N=1162	%	
Groupes d'âge							**0,75**
<65	224	36,5	189	34,4	413	35,5	
65 – 74	130	21,2	129	23,5	259	22,3	
75 – 84	185	30,2	169	30,8	354	30,5	
85+	74	12,1	62	11,3	136	11,7	
Sexe masculin	327	53,3	282	51,4	609	52,4,	**0,50**
Statut marital : seul (célibataire, veuf ou divorcé)	185	30,2	160	29,1	345	29,7	**0,92**
Inconnu	96	15,7	98	17,8	194	16,7	
Comorbidité modérée ou sévère *(ACE-27)*	164	26,7	150	27,0	314	27,0	**0,49**
Inconnue	18	2,9	12	2,2	5	2,8	
Etat général altéré *(≥ 2)*	202	32,9	175	31,9	377	32,4	**0,56**
Inconnu	34	5,5	27	4,9	61	5,2	
Présence de symptômes B	215	35,1	164	29,9	379	32,6	**0,02**
Inconnu	125	20,4	102	18,6	227	19,5	
Stade III ou IV d'Ann Arbor au diagnostic *(disséminé)*	326	53,0	289	52,6	614	52,8	**0,87**
Inconnu	2	0,3	1	0,2	6	0,3	
LDH élevé	282	46,0	246	44,8	528	45,4	**0,77**
Inconnu	117	19,1	109	19,8	226	19,4	
Période de diagnostic 2006-2008	283	46,2	248	45,2	531	45,7	**0,73**
Zone registre							**$<10^{-3}$**
Gironde	306	49,9	225	41,0	531	45,7	
Côte d'Or	107	17,5	80	14,6	187	161	
Basse Normandie	200	32,6	244	44,4	444	38,2	
APL élevée (Q4)	167	27,2	256	46,6	423	36,4	**$<10^{-3}$**
Premier contact médical avec MG	415	67,7	379	69,0	794	68,3	**0,17**
Inconnu	2	6,9	11	7,3	13	7,3	
Lieu de prise en charge							**0,25**
Hôpitaux universitaires	355	57,9	336	61,2	691	59,5	
Spécialité médicale Hémato/Oncologie	540	88,1	476	86,7	1016	87,4	**0,48**
Durée du trajet jusqu'au centre de référence le plus proche (en minutes)							**$<10^{-3}$**
≤15	205	33,4	183	33,3	388	33,3	
16-44	252	41,1	136	24,8	388	33,3	
45-118	156	25,5	230	419	386	33,2	
Zones rurales	204	33,3	127	23,1	331	28,5	**$<10^{-3}$**

*L'EDI n'a pas pu être calculés pour 3 patients donc l'effectif est de 1162 LDGCB

La distribution des caractéristiques médicales est assez comparable selon le score EDI excepté pour les symptômes B. On observe une disparité territoriale avec une proportion d' EDI plus défavorisé en Basse Normandie, ainsi que des différences significatives avec l'APL, le temps de trajet et la ruralité des patients.

ANNEXE 9 : Résultats des analyses univariées pour les scores de défavorisation. Etude ISOLYMPH.

ANALYSES UNIVARIEES	Effectif patients	P value EDI en deux classes Ŧ	P value EDI en quintiles	P value Townsend en quintiles
LIEU DE PRISE EN CHARGE FL & LDGCB				
A. lieu de prise en charge « cohorte totale »	1798	0,54	0,15*	0,08*
A. lieu de prise en charge « Basse Normandie »	659	0,86	0,74	0,23*
A. lieu de prise en charge « Côte d'Or »	301	0,76	0,73	0,98
A. lieu de prise en charge « Gironde »	838	0,74	0,29	0,32
A. lieu de prise en charge « patients âgés »	1057	0,50	0,74	0,43
A. spécialité médicale « patients âgés »	1057	0,54	0,69	0,73
DELAIS DE PRISE EN CHARGE LDGCB				
A. Délai de prise en charge 75ème percentile « cohorte totale »	1085	0,30	0,75	0,89
A. Délai de prise en charge variable en continu « cohorte totale »	1085	0,10*	0,36	0,37
A. Délai de prise en charge 75ème percentile « Basse Normandie »	402	0,64	0,55	0,49
A. Délai de prise en charge 75ème percentile « 65 ans et plus «	683	0,89	0,42	0,11*
BILAN INITIAL LDGCB				
A. Facteurs associés au TEP scan « cohorte totale »	1078	0,45	0,20*	0,99
TAUX DE MORTALITE EN EXCES LDGCB				
A. survie relative à 5 ans « cohorte totale »	1165	0,08*	0,27	0,31
A. survie relative à 5 ans « patients âgés »	750	0,49	0,69	0,58

Ŧ Favorisés versus plus défavorisés (2 derniers quintiles).
*les variables avec p value<0,25 ont été introduites dans les modèles multivariés mais quel que soit la forme du score de défavorisation (EDI en deux classes, EDI en quintiles, Townsend en quintiles), celui-ci a toujours été une variable exclus du modèle final car avec une p value>0,05.

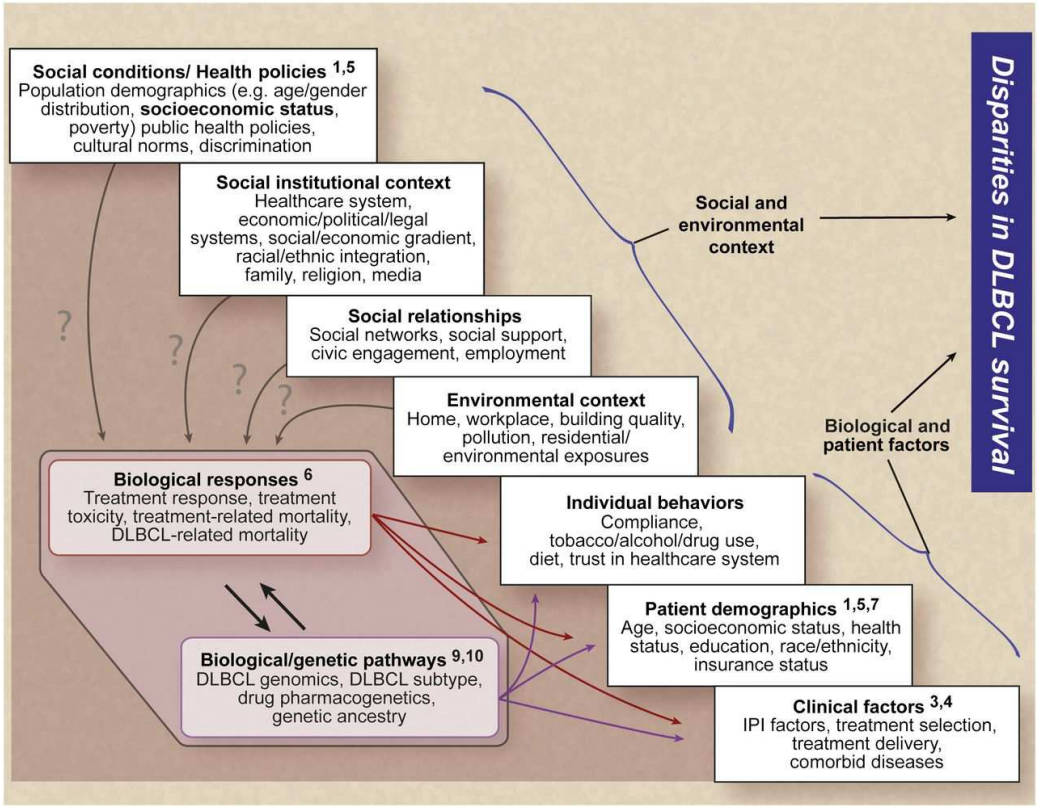
ANNEXE 10 :

Complexité des interactions sociales, environnementales, biologiques avec la survie des patients LDGCB.

Récemment, Flowers JC, dans la revue Blood en 2014 a souligné la complexité des relations entre facteurs sociaux, environnementaux, biologiques, médicaux et la survie des patients atteints de LNH diffus. Selon lui, optimiser l'impact des résultats de la recherche fondamentale et translationnelle va nécessiter une compréhension des interactions entre les facteurs de risques biologiques, cliniques et socio-économiques

Ces interactions doivent être prises en considération afin d'identifier la meilleure stratégie pour combattre les disparités chez les patients atteints de LNH. Il utilise pour caractériser son propos un schéma développé par le the National Institutes of Health Centers for Population Health and Health Disparities décrivant comment tous ces facteurs interagissent et impactent sur la survie des patients atteints de LNH.

Figure : d'après Flowers CR, Nastoupil LJ. Socioeconomic disparities in lymphoma. Blood. 2014 Jun 5;123(23):3530-1.



ANNEXE 11 : Article 1 publié

Le Guyader-Peyrou S, Orazio S, Dejardin O, Maynadié M, Troussard X, Monnereau A,
Factors related to the relative survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study in France: does socio-economic status have a role?
Haematologica, 2017 Mar;102(3):584-592,

EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION

Ferrata Storti Foundation

Haematologica 2017
Volume 102(3):584-592

Factors related to the relative survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study in France: does socio-economic status have a role?

Sandra Le Guyader-Peyrou,[1,2] Sébastien Orazio,[1,2] Olivier Dejardin,[3] Marc Maynadié,[4] Xavier Troussard[5,6] and Alain Monnereau[1,2]

[1]Registre des Hémopathies Malignes de la Gironde, Institut Bergonie, Bordeaux; [2] University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team EPICENE, UMR 1219, F-33000; [3]University Hospital of Caen, U1086 INSERM UCBN «Cancers & Préventions»; [4]Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or, EA4184, Université de Bourgogne, Dijon; [5]Registre des Hémopathies Malignes de Basse Normandie, Caen and [6]Laboratoire d'Hématologie, CHU de Caen, France

ABSTRACT

The survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma has increased during the last decade as a result of addition of anti-CD20 to anthracycline-based chemotherapy. Although the trend is encouraging, there are persistent differences in survival within and between the USA and European countries suggesting that non-biological factors play a role. Our aim was to investigate the influence of such factors on relative survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. We conducted a retrospective, multicenter, registry-based study in France on 1165 incident cases of diffuse large B-cell lymphoma between 2002 and 2008. Relative survival analyses were performed and missing data were controlled with the multiple imputation method. In a multivariate analysis, adjusted for age, sex and International Prognostic Index, we confirmed that time period was associated with a better 5-year relative survival. The registry area, the medical specialty of the care department (onco-hematology *versus* other), the time to travel to the nearest teaching hospital, the place of treatment (teaching *versus* not-teaching hospital - borderline significance), a comorbidity burden and marital status were independently associated with the 5-year relative survival. Adjusted for first-course treatment, inclusion in a clinical trial and treatment discussion in a multidisciplinary meeting were strongly associated with a better survival outcome. In contrast, socio-economic status (determined using the European Deprivation Index) was not associated with outcome. Despite therapeutic advances, various non-biological factors affected the relative survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma. The notion of lymphoma-specific expertise seems to be essential to achieve optimal care management and reopens the debate regarding centralization of these patients' care in hematology/oncology departments.

Correspondence:
s.leguyaderpeyrou@bordeaux.unicancer.fr

Received: July 19, 2016.
Accepted: November 24, 2016.
Pre-published: December 1, 2016.

doi:10.3324/haematol.2016.152918

Check the online version for the most updated information on this article, online supplements, and information on authorship & disclosures: www.haematologica.org/content/102/3/584

©2017 Ferrata Storti Foundation

Material published in Haematologica is covered by copyright. All rights are reserved to the Ferrata Storti Foundation. Use of published material is allowed under the following terms and conditions: https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode. Copies of published material are allowed for personal or internal use. Sharing published material for non-commercial purposes is subject to the following conditions: https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode, sect. 3. Reproducing and sharing published material for commercial purposes is not allowed without permission in writing from the publisher.

© Ferrata Storti Foundation

Introduction

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the most frequent hematologic malignancy in the world and comprises a heterogeneous group of more than 40 different subtypes.[1] Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of NHL, accounting for up to 25-30% of all cases globally, with an age-adjusted incidence rate of 5.0 cases per 100,000 person-years in both sexes worldwide.[2-4]

© Ferrata Storti Foundation

Although DLBCL is curable in many cases, it remains an aggressive disease and fatal if left untreated or treated improperly. DLBCL usually affects adults over 60 years old, although it occurs in patients of all ages, including children, and needs many courses of curative treatments (polychemotherapy associated or not with immunotherapy followed by radiotherapy for localized disease). Recent data from the USA[5] show a significant reduction in DLBCL mortality, reflecting a better survival. Positive trends in DLBCL survival were also observed in population-based studies in France and Europe beginning in the early 2000s.[6-8] However, if these trends in DLBCL survival are due to clinical advances in the treatment of the disease (i.e., the introduction of rituximab), they may not be equally distributed in the population. Indeed, persistent differences in DLBCL survival are observed within and between countries (USA and European countries) suggesting the role of variations in access to/quality of care and availability of new drugs.

Moreover, a growing body of literature suggests a persistent relationship between non-biological factors such as socio-economic status (SES) and health status that may influence survival of patients with various common cancers. Individual characteristics (e.g., age, sex, marital status),[9,10] contextual data such as a high Deprivation Index (living in a poorer district),[11,12] living in a rural area,[13,14] living far away from the referral center,[15,16] being treated in a community hospital[17,18] and low hospital volume[19] have been associated with poorer outcome.

However, only a few studies assessing the impact of non-biological factors on NHL survival have been reported and most of them focused on the influence of SES or place of residence on NHL survival[20-22] or, more recently, specifically DLBCL survival.[23-25] These latest studies took into account, in their analyses, the introduction of rituximab in DLBCL treatment in 2002.

The aim of this study was to investigate the influence of socio-economic determinants, care management and place of care on relative survival of DLBCL patients during the early rituximab era.

Methods

Data source

Our study concerns all DLBCL cases diagnosed between 01/01/2002 and 12/31/2008 and collected in three population-based registries of hematologic malignancies in France (Basse-Normandie, Côte d'Or and Gironde). The cases were classified according to the International Classification of Diseases for Oncology 3rd edition using morphology codes: 9678/3, 9679/3, 9680/3, and 9684/3.[26,27] All pathology reports were reviewed to ascertain the diagnosis of DLBCL. The study was approved by the French national consultative committee.

Individual data of the study population

We collected socio-demographic details, medical data and information about care management. Place of care was classified as the reference center, being either a "teaching hospital" (university or specialized oncology hospital) or "not-teaching hospital" (private clinic or community hospital). First medical contact (general practitioner or specialist) and medical specialty (hematology/oncology *versus* other specialties) for care management were also noted. Distances between the place of residence and the nearest reference care center were calculated with ArcGis10© combined with a roadmap database (Multinet TéléAtlas©), and expressed as travel time in minutes.

Vital status was determined from the date of diagnosis to the death or until 30th June, 2013 using the *Repertoire National d'Identification des Personnes Physiques* (RNIPP). Loss to follow-up was <2%.

Aggregate data of the study population

Residential address at diagnosis was geocoded and allocated to an *Ilôts Regroupés pour l'Information Statistique* (IRIS) the smallest geographical area for which census data are available. We used the French ecological European Deprivation Index (EDI),[28] which attributes a social deprivation score to each IRIS,[29] as a proxy measure of individual SES at the time of diagnosis. Residential address at diagnosis was defined according to the rural or urban commuting area code. Care provision was determined by the density of general practitioners per IRIS.

Statistical analysis

Patients' characteristics were compared with the *t* test or χ^2 test, as appropriate. The percentage of missing values was also provided.

We first estimated net survival using the Pohar Perme unbiased method for descriptive analyses.[30] To evaluate the impact of prognostic factors on relative survival, we used the Esteve approach.[31] Data were missing for a few variables in our dataset, with more than 10% of values missing for three variables. In this context, a complete-case method multivariate analysis would have dropped 35% of the subjects from the dataset. We, therefore, used a multiple imputations by chained equations (MICE) method to estimate supplementary variability of the Esteve model parameters due to the missing data.[32-34]

Finally, we fitted two multivariate analyses: in model A, the date of origin was the date of diagnosis; in model B, the date of origin was the date of the first treatment and care management variables were added into the model.

The stability of the results regarding SES was also tested by conducting the same analyses using the Townsend score.[35] Finally, we described the proportion of patients treated with anthracycline-based chemotherapy (ABC) and immunotherapy over time by study region. To comfort assumptions regarding type of hospital and medical specialty, we conducted two sensitive analyses on survival with different criteria to characterize the level of lymphoma-specific expertise. One analysis involved the case volume as the total number of DLBCL treated by each center during the period of the study with three cutoffs determined by fitting segmented regression. The second analysis was based on combinations of two variables "type of hospital" and "medical specialties" (4 modalities).

As we were using ecological data, we used a hierarchical model. However, since the number of patients per IRIS was 1.7 on average, hierarchical models did not bring any supplementary information to residual variability (*data not shown*).

The statistical analyses were performed with Stata® 14 and R® (version 3.2.2).

Results

Patients' characteristics

A total of 1,312 DLBCL were diagnosed between 2002 and 2008 in the three regions (Figure 1). After applying exclusion criteria, the population analyzed was composed of 1,165 subjects. Table 1 shows the distribution of patients' characteristics according to the period of diagno-

© Ferrata Storti Foundation

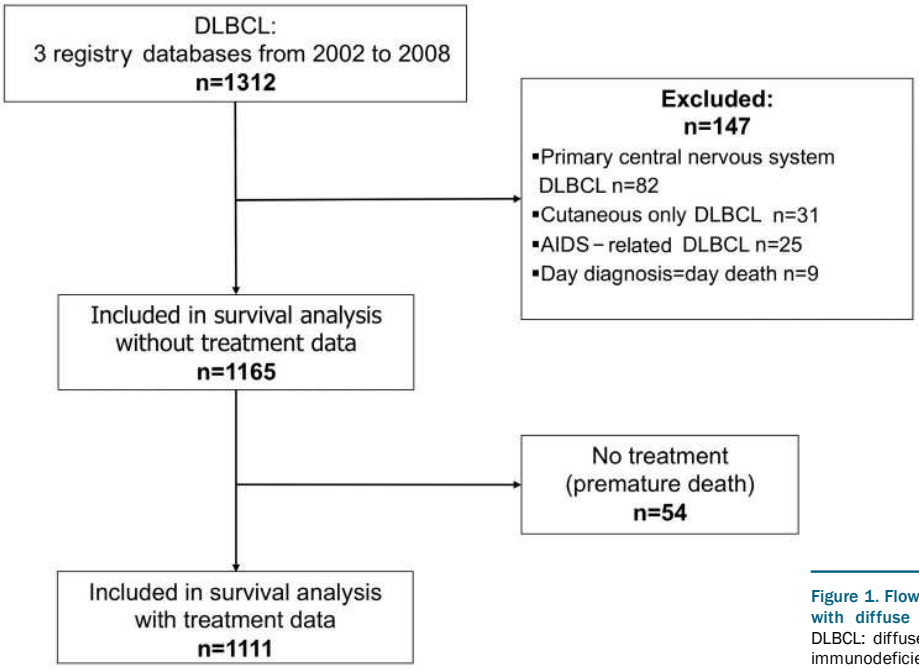


Figure 1. Flowchart of the survival analysis of patients with diffuse large B-cell lymphoma (2002-2008). DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome.

sis (2002-2005 *versus* 2006-2008). Eighty-seven percent of patients (1017/1165) were treated in oncology/hematology departments. Fifty-nine percent of DLBCL patients (690/1165) were referred to teaching hospitals for their management.

The median of age at diagnosis was 72 years (range, 9 - 99) and the sex ratio (male/female) was 1.1 (610/556).

Clinical outcome and factors associated with relative survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma

The 5-year net survival for the entire cohort was 59%. Figure 2 shows the plots of net survival probability according to groups of patients divided by period of diagnosis, marital status, medical specialty, and registry area.

The final models are shown in Tables 2 and 3. Adjusted for age, sex and International Prognostic Index (IPI) score, living alone [adjusted excess hazard ratio (adjusted EHR): 1.41; 95% confidence interval (95% CI): 1.01-1.99], having mild or severe comorbidity (adjusted EHR: 1.64; 95% CI: 1.22-2.22) and having been diagnosed and treated in Basse-Normandie county (adjusted EHR: 1.49; 95% CI: 1.19-1.85) were independently associated with unfavorable relative survival in model A (Table 2). Conversely, having been diagnosed during the later study period (2006-2008 compared to 2002-2005) (adjusted EHR: 0.71; 95% CI: 0.58-0.88) and treated in an oncohematology department (adjusted EHR: 0.34; 95% CI: 0.27-0.43) were factors independently associated with a favorable relative survival in model A. The results were comparable in the final multivariate model B, with treatment information incorporated, as reported in Table 3, except for the period of diagnosis that was no longer associated with relative survival. First-course treatment with a combination of ABC and rituximab was strongly associated with a better survival outcome (adjusted EHR: 0.32; 95% CI: 0.25-0.41), together with inclusion in a clinical trial (adjusted EHR: 0.44; 95% CI: 0.28-0.69), or having treatment discussed in a multidisciplinary meeting (adjusted EHR: 0.69; 95% CI: 0.50-0.96). Patients treated in a teaching hospital had a better outcome (adjusted EHR: 0.82; 95% CI: 0.66-1.01) although the association was of borderline statistical significance (P=0.05) in model A, and no longer statistically significant after introduction of treatment information (model B, Table 3). SES variables (French EDI, urban/rural area also used as means of considering issues of accessibility or medical density) were not associated with relative survival of DLBCL patients in either model A or B.

Using other cutoff points of EDI, splitting in quintiles or as a continuous variable did not change the results. We observed comparable results with the introduction of the Townsend index (a common deprivation measure used in the UK) in the place of the EDI. We refined our adjustment on prognostic factors by using each item of information contained in the IPI score (i.e., Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, age, Ann Arbor stage, serum lactate dehydrogenase level, number of extranodal sites of disease) rather than the score itself and found comparable results. Adjusting for age as a continuous variable also gave similar results. Our results were stable when each center was excluded in turn from the analyses, except for the association with marital status that became non-significant after exclusion of the Gironde center.

Our sensitive analysis on lymphoma-specific expertise showed that, adjusted for age, sex, IPI, living alone, comorbidity, registry area and period, patients treated in "high-volume centers" had a better relative survival (adjusted EHR: 0.42; 95% CI: 0.31-0.57) than those treated in "low-volume centers" with a trend between the four modalities. Moreover, a multivariate survival analysis including a variable mixing the medical specialties and types of hospital suggested that specialty was more important than type of hospital: patients treated in hematology/oncology departments had a better survival than

© Ferrata Storti Foundation

patients treated in other specialty departments whether or not these were in teaching hospitals (adjusted EHR: 0.28; 95% CI 0.20-0.39 for treatment in a hematology/oncology department in a not-teaching hospital, and adjusted EHR: 0.24; 95% CI 0.18-0.33 for treatment in a hematology/oncology department in a teaching hospital) *versus* adjust-

Table 1. Socio-demographics and clinical characteristics of diffuse large B-cell lymphoma patients at diagnosis, divided by study period.

Characteristic	2002-2005		2006-2008		Total		P-value†
	N=634	%	N=531	%	N=1165	%	
Age group							0.18
9-57 years	170	26.8	121	22.8	291	25.0	
58-72 years	170	26.8	143	26.9	313	26.9	
73-80 years	161	25.4	130	24.5	291	25.0	
81-99 years	133	22.0	137	25.8	270	23.2	
Male sex	337	53.1	273	51.4	610	52.4	0.55
Marital status: alone (single, widower or divorced)	181	28.5	165	31.1	346	29.7	0.09
Unknown	96	15.1	99	18.6	195	16.7	
Moderate or severe comorbidity (ACE-27)	174	27.4	140	26.4	314	26.9	0.15
Unknown	22	3.5	8	1.5	30	2.6	
Poor Performance Status (ECOG ≥ 2)	210	33.1	167	31.4	377	32.4	0.56
Unknown	30	4.7	32	6.0	62	5.3	
Presence of B symptoms	196	30.9	184	34.6	380	32.6	0.37
Unknown	130	20.5	99	18.6	229	19.6	
Ann Arbor stage at diagnosis III or IV (disseminated)	306	48.3	308	58.0	614	52.7	0.004
Unknown	2	0.3	1	0.2	3	0.3	
Involvement of extranodal sites > 1	87	13.7	113	21.3	200	17.2	0.003
Unknown	25	3.9	20	3.8	45	3.9	
Elevated lactate dehydrogenase	288	45.4	241	45.4	529	45.4	0.97
International Prognostic Index score							0.01
Low (0-1)	182	28.7	137	25.8	319	27.4	
Intermediate (2-3)	210	33.1	145	27.3	355	30.5	
High (4-5)	234	36.9	237	44.6	471	40.4	
Unknown	8	1.3	12	2.3	20	1.7	
Registry area							0.94
Gironde	289	45.6	243	45.8	532	45.7	
Côte d'Or	101	15.9	88	16.6	189	16.2	
Basse-Normandie	244	38.5	200	37.6	444	38.1	
High GP density	305	48.1	257	48.4	293	48.2	0.49
GP as first medical contact	400	63.1	386	72.7	786	67.5	< 10^{-3}
Unknown	63	9.9	41	7.7	104	8.8	
Place of care							0.67
Private or community hospital	262	41.3	213	40.1	475	40.8	
Teaching hospital	372	58.7	318	59.9	690	59.2	
Medical specialty							0.43
Other specialties	85	13.4	63	11.9	148	12.7	
Onco/hematology	549	86.6	468	88.1	1017	87.3	
Travel time to nearest reference center							0.25
≤ 15 minutes	221	34.9	167	31.4	388	33.3	
16-44 minutes	212	33.4	176	33.1	388	33.3	
45-118 minutes	199	31.4	188	35.4	387	33.2	
Unknown	2	0.3	0	0	2	0.2	
Rural area	171	27.0	160	30.1	331	28.4	0.23
Socioeconomic status (EDI national score)							0.27
More deprived (last two quintiles)	301	47.5	248	46.7	549	47.1	
Unknown	3	0.5	0	0	3	0.3	
Inclusion in clinical trial (yes)*	68	10.7	99	18.6	167	14.3	< 10^{-3}
Unknown	10	1.6	3	0.6	13	1.1	
Multidisciplinary meeting (< 90 days)*	107	16.9	232	43.7	339	29.1	< 10^{-3}
Unknown	155	24.4	101	19.0	256	21.9	
ABC chemotherapy & immunotherapy at 1st line*	366	57.7	395	74.4	761	65.3	< 10^{-3}
Unknown	1	0.2	1	0.2	2	0.2	

ACE27: Adult Comorbidity Evaluation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: lactate dehydrogenase; GP: general practitioner. EDI: European Deprivation Index; ABC: anthracycline-based. * Information collected only for patients treated (n=1111). †P-value calculated without unknown data.

© Ferrata Storti Foundation

ed EHR: 0.60; 95% CI: 0.39-0.92 for patients treated in teaching hospitals in other specialty departments (Table 4).

Regarding the use of rituximab, and more specifically ABC with immunotherapy, as first-line treatment, we observed that the implementation of this regimen was less frequent in Basse-Normandie than in the other two regions: 78.9% of DLBCL patients in Basse-Normandie were given ABC with immunotherapy during the study period 2006-2008, compared with 92.2% of the patients in the two other regions in the same time period. This difference is comparable to that during the first study period (2002-2005) although the proportions were lower (i.e., 60.3% *versus* 70.2%).

Discussion

To our knowledge, this study assessing the impact of social disparities, care management and place of care on DLBCL patients' survival is the first performed in France to date. After adjusting for age, sex and IPI, our results suggest that SES (measured by the EDI) is not associated with relative survival of DLBCL patients. However, we observed a better survival during the later study period. This positive trend in survival is likely to be explained by the addition of immunotherapy to ABC regimens in front-line therapy (official agreement in France in 2002): study period was no longer associated with DLBCL survival when treatment variables were entered into the model. Moreover, the area in which a patient is diagnosed, his or her medical care team (onco-hematology *versus* other) and to a lesser extent the type of treatment center (teaching *versus* not-teaching hospital) are independently associated with better 5-year relative survival. Lastly, a higher comorbidity burden and being single are independently associated with poorer survival.

The result on SES and DLBCL survival is consistent with a French study on mortality which did not find any statistically significant relative indices of inequality related to education for NHL mortality, although the study was conducted in the pre-rituximab era.[36,37] Only one study published in 2014 evaluated the role of SES in specific DLBCL survival.[23] In contrast to our results, the authors reported lower DLBCL survival in patients with a lower SES, with the association being more pronounced in the modern treatment era after the introduction of rituximab and in younger patients. As the authors stated, inadequate insurance coverage with additional financial burden due to modern treatments may be associated with increased DLBCL mortality. Differences in health care systems could, therefore, explain our different results, as the

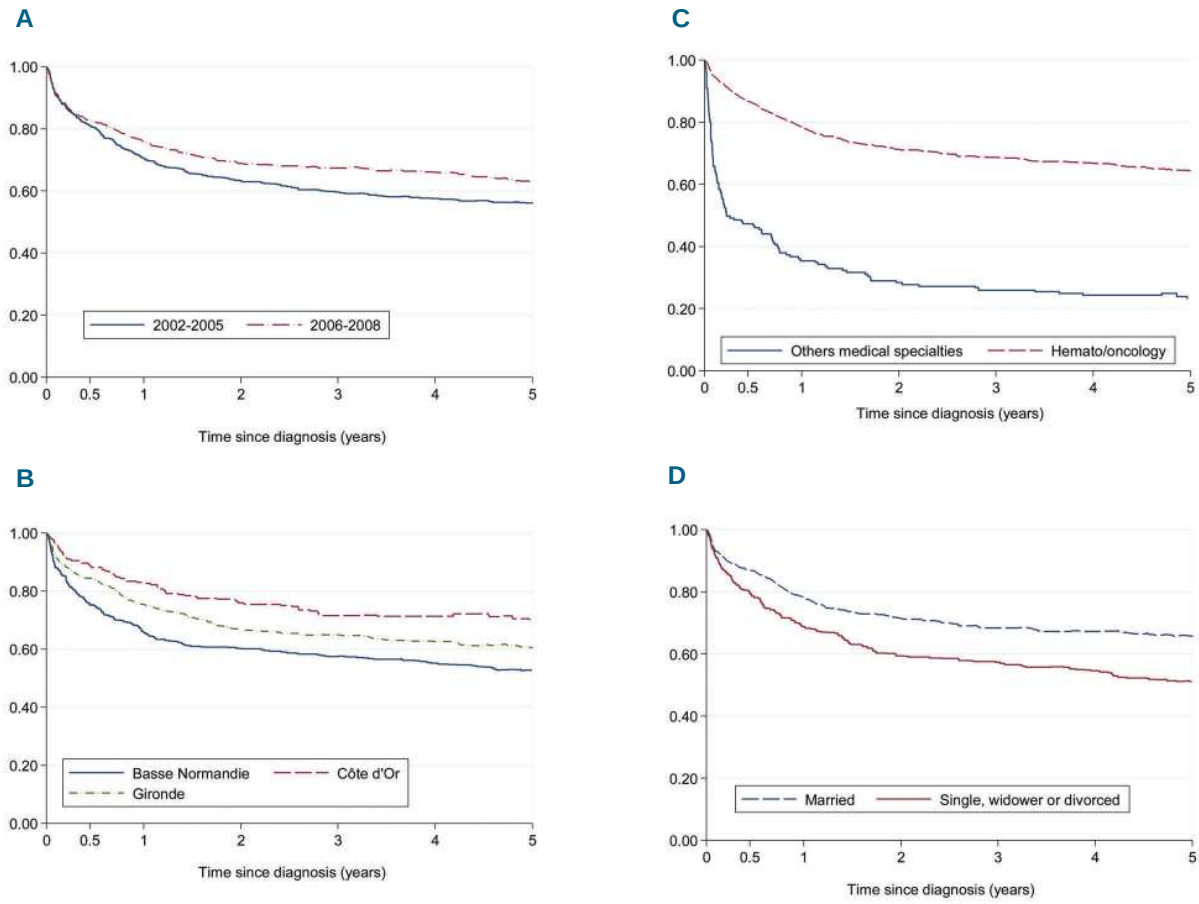


Figure 2. Unadjusted net survival in the 5 years after diagnosis for patients with diffuse large B-cell lymphoma (2002-2008). Patients are divided by: (A) period of diagnosis; (B) registry area; (C) treatment department (oncohematology *vs.* other medical specialities); and (D) marital status.

French universal health care system may be better able to obviate barriers to access necessary NHL care, as demonstrated in Canada by Darmawilarta *et al.*[38] and more recently, in Germany for patients with acute myeloid leukemia.[39] A Scandinavian study also found a relationship between low SES (specifically, educational level) and poor relative survival outcome of NHL patients overall, without any subtype analysis.[40] In this study, performed in the pre-rituximab era, the authors observed a difference in survival mainly due to differences in excess mortality rates within the first year after diagnosis of NHL. They also observed a relationship between comorbidity and poor survival but did not analyze variables simultaneously, although the latter could partly explain the association between education and DLBCL survival.

Our result suggesting that unmarried people have lower DLBCL relative survival than married people, independently of other prognostic factors, is in agreement with findings of other recent studies.[41] Kravdal *et al.* also reported a 15% excess of all-cause mortality in never-married men or women and divorced male cancer patients, compared to married people of the same sex.[42] These results highlight the potentially significant impact that social support can have on cancer detection, treatment, and survival.

However, our observation of a persistent "registry area effect" on DLBCL survival could be interpreted as a residual indirect effect of patients' SES on survival since patients living in the Basse-Normandie area were more deprived, more likely to live in rural areas, and further from the regional hospital compared to patients living in the other regions investigated. These patients were older (median age: 73.5 years), more frequently had a Performance Status ≥ 2, and more frequently had disseminated disease at diagnosis (i.e. Ann Arbor stage III/IV) than those in other registry areas. On the other hand, the fact that patients from this area were less frequently treated with rituximab or ABC with rituximab (whatever the study period), and less frequently included in clinical trials

Table 2. Factors related to the relative survival of diffuse large B-cell lymphoma patients in the 5 years following diagnosis in a multivariate Esteve model with MICE; model A (no information on treatment) (n=1165).

Characteristics	Multivariate Esteve model with MICE		
	EHR	95%CI	P-value
Age group			$P<10^{-3}$
9-57 years	1		
58-72 years	1.06	[0.72-1.55]	
73-80 years	1.77	[1.22-2.57]	
81-99 years	2.68	[1.84-3.92]	
Sex			0.001
Male	1		
Female	0.72	[0.56-0.93]	
Marital status			0.002
Married	1		
Alone (single, widower or divorced)	1.41	[1.01-1.99]	
Comorbidity (ACE-27)			$P<10^{-3}$
None	1		
Mild	1.49	[1.12-1.98]	
Moderate & severe	1.64	[1.22-2.22]	
Risk group (IPI)			$P<10^{-3}$
Low	1		
Intermediate	3.42	[2.18-5.38]	
High	5.77	[3.69-9.03]	
Registry area			$P<10^{-3}$
Gironde	1		
Côte d'Or	0.84	[0.60-1.18]	
Basse-Normandie	1.49	[1.19-1.85]	
Year of diagnosis			0.005
2002-2005	1		
2006-2008	0.71	[0.58-0.88]	
Medical specialties			$P<10^{-3}$
Other specialties	1		
Onco-hematology	0.34	[0.27-0.43]	
Place of treatment			0.055
Private or community hospital	1		
Teaching hospital	0.82	[0.66-1.01]	

MICE: multiple imputation by chained equation; EHR: excess hazard ratio; ACE27: Adult Comorbidity Evaluation; IPI: International Prognostic Index.

Table 3. Factors related to the relative survival of diffuse large B-cell lymphoma patients in the 5 years following diagnosis in a multivariate Esteve model with MICE; model B (information on treatment) (n=1111).

Characteristics	Multivariate Esteve model with MICE		
	EHR	95%CI	P-value
Age group			$P<10^{-3}$
9-57 years	1		
58-72 years	1.18	[0.78-1.78]	
73-80 years	1.61	[1.08-2.41]	
81-99 years	2.09	[1.39-3.16]	
Sex			0.004
Male	1		
Female	0.74	[0.57-0.96]	
Marital status			0.001
Married	1		
Alone (single. widower or divorced)	1.52	[1.10-2.08]	
Comorbidity (ACE-27)			0.002
None	1		
Mild	1.51	[1.10-2.07]	
Moderate & severe	1.67	[1.21-2.31]	
Risk group (IPI)			$P<10^{-3}$
Low	1		
Intermediate	2.78	[1.72-4.47]	
High	6.47	[4.04-10.38]	
Registry area			0.047
Gironde	1		
Côte d'Or	0.95	[0.66-1.36]	
Basse-Normandie	1.32	[1.03-1.69]	
Time to travel to nearest reference center			0.016
≤15 minutes	1		
16-44 minutes	1.42	[1.07-1.87]	
45-118 minutes	1.11	[0.82-1.49]	
Medical specialties			$P<10^{-3}$
Other specialties	1		
Onco-hematology	0.45	[0.34-0.61]	
Inclusion in trial			$P<10^{-3}$
No	1		
Yes	0.44	[0.28-0.69]	
Multidisciplinary meeting (<90 days)			0.001
No	1		
Yes	0.69	[0.50-0.96]	
ABC chemotherapy & immunotherapy			$P<10^{-3}$
No	1		
Yes	0.32	[0.25-0.41]	

Note: model B applied only to patients treated (n=1111), patients who died prematurely without treatment are excluded from the analysis. MICE: multiple imputation by chained equation; EHR: excess hazard ratio; ACE27: Adult Comorbidity Evaluation; IPI: International Prognostic Index; ABC: anthracycline-based chemotherapy.

© Ferrata Storti Foundation

© Ferrata Storti Foundation

compared to patients in the other areas also suggests a delay in the implementation of these treatments in this specific region, as shown by Flowers *et al.*[43]

Thus, lower survival in Basse-Normadie than in other areas could be interpreted as a consequence of a poorer care provision in hematology. This interpretation is in agreement with the lower number of hematologists per inhabitant in Basse-Normadie and may have contributed to the creation in 2016 of a hematology Institute in Caen to reinforce care provision in this region.

Another explanation of DLBCL survival disparities would be the existence of discrepancies in other non-measured risk factors linked to poorer survival such as cigarette smoking or other risk factors with a higher prevalence in Basse-Normandie than in the other areas.[44]

Beside the benefit of new treatments, other improvements in patients' management, such as better work-up, better prognostication, better treatment decisions that could be aggregated in concepts such as "included in a clinical trial" or " treatment discussed by a multidisciplinary team", could also have led to better survival. Prior reports suggest that both factors are related to better survival outcomes.[45]

In our study, we found a borderline association with teaching/not-teaching hospital. It has been demonstrated, in a large panel of cancer survival studies, that patients treated in teaching hospitals have a better survival than patients treated in community hospitals. The effect of centralizing operative treatment might improve survival but these results always concerned solid tumors treated first by surgery and were correlated with increased hospital procedure volume.[19] Regarding hematologic malignancies, few studies have explored the role of the care provider in a universal health care system setting in which each patient can choose his/her place of care management. The type of care center has been linked to survival, with a benefit being shown for patients with acute myeloid leukemia and DLBCL being treated in high volume hospitals.[37,46] More recently, Lamy *et al.*[47] suggested that even in a universal health care system, disparities in the management of DLBCL patients still exist depending on the type of care center, even after adjustment for differences between patients.

The first explanation of such a small difference that we found in survival between patients treated in teaching or not-teaching hospitals could be related to training and the hematology/oncology network: all hematologists/oncologists are trained in teaching hospitals and they continue to maintain strong relationships and collaborate together after their training when they work in private clinics through multidisciplinary discussion of treatment decisions and clinical trial participation. In France, there is a single cooperative group, named the Lymphoma Study Association (LYSA), which has the mission of bringing together professionals specializing in the field of lymphoma in both public and private hospitals in order to promote basic and clinical research, improve prevention, management, and treatment of lymphoma patients, and share their knowledge on lymphoma. This collaborative system works well in hematology/oncology and created a strong network all over the country. However, this type of cooperation could be reinforced between hematology/oncology and other departments (mostly internal medicine) that also treat NHL patients in teaching or private hospitals.

More broadly speaking, this result could be organizational and may also be an effect of the last two French cancer plans (2003-2013) that implemented several actions aimed to reinforce the quality of care throughout the country. Several measures were taken to ensure all patients access to medical expertise whatever his/her place of treatment (better access to clinical trials and innovative treatment, panel review of tumor samples by expert pathologists and systematic discussion of medical records by clinical experts thereby promoting multidisciplinary management). Each NHL patient's treatment must be discussed in a multidisciplinary meeting with the strict application of latest guidelines regardless of whether the patient is being treated in a teaching or not-teaching hospital and all patients must have better access to targeted treatment and clinical trials.

The major strengths of our study are related to its population-based design that limits selection bias making the results generalizable to a larger DLBCL patient population. In our study, the 5-year net survival was 58%, which is very close to the rate observed at the national level with data from all cancer registries in a recent population-based study (57%).[48] Secondly, we simultaneously analyzed a large set of variables in relation to DLBCL survival, adjusting for major known prognostic factors (age, sex and IPI). Moreover, a senior registrar performed a systematic centralized review of all the pathology reports with particular attention to cases of 'not otherwise specified' NHL and transformation from follicular lymphoma.

This study had some limitations: we did not have access to information regarding individual risk factors, biomarkers that could be used for prognostication or official thresholds of hospitals' expertise as for solid tumors. The last lack may explain why we did not find a clear relationship between the type of the hospital and survival outcomes. However, we did bring to light the importance of being treated in a specialized hematology or oncology department rather than in another type of department (internal medicine, polyvalent medicine, pneumology, etc.). This issue regarding the importance of medical specialty as a factor influencing survival of cancer patients has already been shown by other authors.[49]

As we mentioned above, we observed differences in the characteristics of patients treated in teaching hospitals and

Table 4. Effect of volume of cases and diffuse large B-cell lymphoma expertise on relative survival in the 5 years following diagnosis in a multivariate Esteve model with MICE.

Characteristics	Multivariate Esteve model with MICE		
	EHR*	95%CI	P-value
Volume of cases			$<10^{-3}$
Low volume centers	1		
Low intermediate volume centers	0.53	[0.35-0.79]	
High intermediate volume centers	0.51	[0.36-0.73]	
High volume centers	0.39	[0.29-0.54]	
Hospital status & medical specialties†			
Not-teaching/other specialties	1		$<10^{-3}$
Teaching/other specialties	0.60	[0.39-0.92]	
Not-teaching/onco-hematology	0.28	[0.20-0.39]	
Teaching/onco-hematology	0.24	[0.18-0.33]	

MICE: multiple imputation by chained equation; EHR: excess hazard ratio; * adjusted for age, sex, marital status, comorbidity, risk group (IPI), period and registry area. †Not teaching: private and community hospitals – other specialties: not hematology or oncology department.

© Ferrata Storti Foundation

those treated in not-teaching hospitals and between those treated in onco-hematology departments and those treated in other departments (e.g., internal medicine). However, these characteristics (age, sex, Performance Status, comorbidity, etc.) were taken into account in the multivariate survival models.

This study suggests that type of specialty care is more important than type of hospital. All our findings, together with the need to treat patients (at least the elderly) near their place of residence and the observation of a recent increase in the number of survivors with NHL (positive trends in survival), reinforce the authors' opinion that the implementation of hematology networks (combining routine, guidelines and clinical research) is a better solution than centralizing the care of NHL patients in teaching hospitals. The organization of different levels of expertise over the territory (whatever the hospital status) is helpful to prevent delays and give access to the cutting edge of hematology instead of triggering the bottleneck that would be created in teaching hospitals if all NHL patients were to be referred to such structures.

In the near future, we may expect an increase in elderly NHL cases and hematology/oncology departments will not be able to take care all these new patients. Alternatively, cooperation could be reinforced between hematology/oncology departments and other departments taking care of NHL patients, in all types of hospital. The onco-geriatric units that have been created all over France during the last 5 years are a step in that direction.

Since information was missing for a limited but not negligible number of cases regarding marital status, B symptoms, multidisciplinary teamwork and other health care behaviors, we used the MICE method, based on a Monte Carlo Markov chain algorithm under a missing random data hypothesis. This method is used to manage incomplete observations, avoiding biased estimates and improving their precision.[50]

The social welfare system in France is intended to give free access to all types of hospital and innovative treatments. Our results showing no association between an aggregate SES index and survival outcome do not call into question this organization. However, heterogeneity in care management and later introduction of the use of innovative drugs in some regions could explain survival differences between registry areas, as could other non-measured risk factors that should be prospectively collected in new cohorts, together with genetic factors.

The notion of lymphoma-specific expertise seems to be essential for the best DLBCL management and raises the question of centralization of NHL patients' care in hematology/oncology departments. However, the expected number of new NHL cases for the next 20 years (due to demographic variations in the elderly and improved NHL survival) argues more for the implementation of collaborative networks with close communication between hematology/oncology departments and other medical departments rather than centralization of NHL care.

Acknowledgments

The authors would like to thank all those who contributed to recording cancer data in the registries, in particular the laboratories and departments of anatomy, cytology, and pathology; the medical informatics departments of the public and private hospitals and general practitioners and specialists. The authors also express their gratitude to J.M. Poncet, Dr. A. Collignon, S. Boulanger, H. Rachou and A. Viale for collecting data; L. Launay of INSERM U1086 for geocoding addresses and applying the EDI and Dr. R. Nookala of the Institut Bergonié for the medical writing service.

Funding

This work was supported by the French "Institut National du Cancer" (INCa).

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on October 10th, 2016.
2. Stewart B, Wild CP (eds.), International Agency for Research on Cancer, WHO. (2014) World Cancer Report 2014 [Online]. Available at: http://www.thehealthwell.info/node/725845 , accessed on 10th October 2016.
3. 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.
4. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006;107(1):265-276.
5. Howlader N, Morton LM, Feuer EJ, Besson C, Engels EA. Contributions of subtypes of non-Hodgkin lymphoma to mortality Trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(1):174-179.
6. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCARE-5, a population-based study. Lancet Oncol. 2014;15(9):931-942.
7. Mounier M, Bossard N, Belot A, et al. Trends in excess mortality in follicular lymphoma at a population level. Eur J Haematol. 2015;94(2):120-129.
8. 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.
9. Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. IARC Sci Publ. 1997;138:65-176.
10. Borate UM, Mineishi S, Costa LJ. Non biological factors affecting survival in younger patients with acute myeloid leukemia. Cancer. 2015;121(21):3877-3884.
11. Coleman MP, Rachet B, Woods LM, et al. Trends and socioeconomic inequalities in cancer survival in England and Wales to 2001. Br J Cancer. 2004;90(7):1367-1373.
12. Eggleston KS, Coker AL, Williams M, Tortolero-Luna G, Martin JB, Tortolero SR. Cervical cancer survival by socioeconomic status, race/ethnicity, and place of residence in Texas, 1995-2001. J Women Health. 2006;15(8):941-945.
13. Meilleur A, Subramanian SV, Plascak J, Fisher JL, Paskett ED, Lamont EB. Rural residence and cancer outcomes in the US: issues and challenges. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(10):1657-1667.
14. Parikh-Patel A, Bates JH, and Campleman S. Colorectal cancer stage at diagnosis by socioeconomic and urban/rural status in California, 1988-2000. Cancer. 2006;107(5 Suppl):1189-1195.
15. Dejardin O, Jones AP, Rachet B, et al. The influence of geographical access to health care and material deprivation on colorectal cancer survival: evidence from France and England. Health Place. 2014;30:36-44.
16. Ambroggi M, Biasini C, Del Giovane C, Fornari F, Cavanna L. Distance as a barrier to cancer diagnosis and treatment: review of the literature. Oncologist. 2015;20(12):1378-1385.
17. Birkmeyer NJ, Goodney PP, Stukel TA,

Hillner BE, Birkmeyer JD. Do cancer centers designated by the National Cancer Institute have better surgical outcomes? Cancer. 2005;103(3):435-441.
18. Chaudhry R, Goel V, Sawka C. Breast cancer survival by teaching status of the initial treating hospital. CMAJ. 2001;164(2):183-188.
19. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Cohen AM, Warren JL, Begg CB. Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. JAMA. 2000;284 (23):3028-3035.
20. Keegan TH, McLure LA, Foran JM, Clarke CA. Improvements in survival after follicular lymphoma by race/ethnicity and socioeconomic status: a population-based study. J Clin Oncol. 2009;27(18):3044-3051.
21. Keegan TH, Clarke CA, Chang ET, Shema SJ, Glaser SL. Disparities in survival after Hodgkin lymphoma: a population-based study. Cancer Causes Control. 2009;20(10): 1881-1892.
22. Loberiza FR, Cannon AJ, Weisenburger DD, et al. Survival disparities in patients with lymphoma according to place of residence and treatment provider: a population-based study. J Clin Oncol. 2009;27(32):5376-5382.
23. Tao L, Foran JM, Clarke CA, Gomez SL, Keegan TH. Socioeconomic disparities in mortality after diffuse large B-cell lymphoma in the modern treatment era. Blood. 2014;123(23):3553-3562.
24. Lee B, Goktepe O, Hay H, et al. Effect of place of residence and treatment on survival outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. Oncologist. 2014;19(3):283-290.
25. Flowers CR, Nastoupil LJ. Socioeconomic disparities in lymphoma. Blood. 2014;123 (23):3530-3531.
26. 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.
27. Fritz A, Percy C, Jack A, et al. International classification of diseases for oncology, 3rd edition. World Health Organisation, 2000.
28. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. J Epidemiol Community Health. 2012;66(11):982-989.
29. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Choice of geographic unit influences socioeconomic inequalities in breast cancer survival. Br J Cancer. 2005;92(7):1279-1282.
30. Pohar Perme M, Stare J, Esteve J. On estimation in relative survival. Biometrics. 2012;68(1):113-120.
31. Estève J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival. Stat Med.1990;9(5): 529-538.
32. Giorgi R, Belot A, Gaudart J, Launoy G, French Network of Cancer Registries FRANCIM. The performance of multiple imputation for missing covariate data within the context of regression relative survival analysis. Stat Med. 2008;27(30):6310-6331.
33. White IR, Royston P, Wood A. Tutorial in biostatistics: multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. Stat Med. 2011;30(4):377-399.
34. Nur U, Shack LG, Rachet B, Carpenter JR, Coleman MP. Modelling relative survival in the presence of incomplete data: a tutorial. Int J Epidemiology. 2010;39(1):118-128.
35. Townsend P. Deprivation. J Soc Policy. 1987;16:125-146.
36. Menvielle G, Chastang JF, Luce D, Leclerc A, Groupe EDISC. Changing social disparities and mortality in France (1968-1996): cause of death analysis by educational level. Rev Epidemiol Sante Publique. 2007;55(2):97-105.
37. Borel C, Lamy S, Compaci G, et al. A longitudinal study of non-medical determinants of adherence to R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma: implication for survival. BMC Cancer.2015;15:288-299.
38. Darmawikarta D, Pole JD, Greenberg M. The association between socioeconomic status and survival among children with Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in a universal health care system. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60(7):1171-1177.
39. Erdmann F, Kaatsch P, Zeeb H, Roman E, Lightfoot T, Schüz J. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia in West Germany: does socio-demographic background matter? Eur J Cancer. 2014; 50(7):1345-1353.
40. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Rugbjerg K, Mellemkjaer L. Social inequality and incidence of and survival from Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma and leukaemia in a population-based study in Denmark, 1994-2003. Eur J Cancer. 2008;44(14):2058-2073.
41. Aizer A, Chen MH, McCarthy EP, et al. Marital status and survival in patients with cancer. J Clin Oncol. 2013;31(31):3869-3876.
42. Kravdal O. The impact of marital status on cancer survival. Soc Sci Med. 2001;52(3): 357-368.
43. Flowers CR, Fedewa SA, Chen AY, et al. Disparities in the early adoption of chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(9): 1520-1530.
44. Battaglioli T, Gorini G, Costantini AS, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption as determinants of survival in non-Hodgkin's lymphoma: a population-based study. Ann Oncol. 2006;17(8):1283-1289.
45. Pillay B, Wootten AC, Crowe H, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: a systematic review of the literature. Cancer Treat Rev. 2016;42:56-72.
46. Giri S, Pathak R, Aryal MR, Karmacharya P, Bhatt VR, Martin MG. Impact of hospital volume on outcomes of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia: a matched cohort study. Blood. 2015;125 (21):3359-3360.
47. Lamy S, Bettiol C, Grosclaude P, et al. The care center influences the management of lymphoma patients in a universal health care system: an observational cohort study. BMC Health Serv Res. 2016;16(a):336-346.
48. Monnereau A, Urhy Z, Bossard N, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2015. Available at: http://www.invs.sante.fr or http://www.e-cancer.fr. Accessed on 10th October 2016.
49. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. Cancer. 2006;106(3):589-598.
50. Falcaro M, Nur U, Rachet B, Carpenter JR. Estimating excess hazard ratios and net survival when covariate data are missing: strategies for multiple imputation. Epidemiology. 2015;26(3):421-428.

© Ferrata Storti Foundation

ANNEXE 12 : Article 2 en soumission.

Le Guyader-Peyrou S, Orazio, Soubeyran P, Troussard X, Maynadie M, Monnereau A. Disease characteristics, care management and survival in a population-based cohort of elderly patients (<65 compared to 65y+ old) with non-Hodgkin lymphoma. En soumission.

Attention : ce document est confidentiel.

Disease characteristics, care management and survival in a population-based cohort of elderly patients (<65 compared to 65y+ old) with non-Hodgkin lymphoma.

Running head: Care management & survival in elderly DLBCL patients.

Corresponding author

Le Guyader-Peyrou Sandra

Registre des Hémopathies malignes de la Gironde

228 cours de l'Argonne

33076 Bordeaux cedex

(+33)5 56 33 32 55

(+33)5 47 30 60 72

S.LeGuyaderPeyrou@bordeaux.unicancer.fr

Conflict of interest:

Maynadié M**:** scientific expert for Roche and Janssen.
Soubeyran P: scientific expert for **XXXXXX**

The others authors do not have any conflict of interest to declare.

Word count:

Word count for the abstract:

Word count for the main text:

How many tables and figures: tables and figures

Confidentiel

Acknowledgements:

The authors would like to thank all those who contributed to recording cancer data in the registries notably, the laboratories and departments of anatomy, cytology, and pathology; the medical informatics departments of the public and private hospitals and general practitioners and specialists. The authors also express their gratitude to JM. Poncet, Collignon, S. Boulanger, H. Rachou and A. Viale for collecting data; O. Dejardin and [illegible]unay of INSERM U1086 for geocoding addresses and EDI apply and Dr R. Noo[illegible], Institut Bergonié for the medical writing service.

This work was supported by French "SIRIC BRIO" and French "Institut National du Cancer" (INCa).

Process de soumission proposé suivant :

Titre	2015	
	IF	Cat.
Leukemia	12.104	A
J Hematol Oncol	6.263	A
Br. J. Haematol.	5.401	B
Lancet Haematol	4.889	B
Leuk. Lymphoma	3.093	C

Confidentiel

ABSTRACT:

Diffuse large B-cell patient's survival increased during the latest decade for elderly patients than younger. Incidence of this disease increases with age and management of DLBCL [illegible] represents a major challenge for the future.

We retrospectively analyzed a registry-based study in France on 1165 patie[illegible]gnosed with diffuse large B cell lymphoma between 2002-2008 to describe i[illegible]rk up and [illegible]e management of elderly DLBCL patient compared to younger (<65 compared to [illegible] and investigate factors associated on elderly DLBCL survival. Relat[illegible] su[illegible]analysis was performed and data missing were controlled with multiple imputa[illegible]ethod.

Median age was 72 years (9-99) and 750 patients aged 65 [illegible]over are included.

For initial work up, TEP scan use increased con[illegible]derably b[illegible] 200[illegible]005 and 2006-2008 even at elderly patients, leading to a possible [illegible]ing and therefore an aggressive treatment.

In a multivariate analysis, adjusted on inte[illegible]ational [illegible]sis index (age adjusted (stage, LDH and PS), first course treatm[illegible] a con[illegible]on ABC and Rituximab was strongly associated with a better survival o[illegible]HR: 0.12, 95%CI: 0.08-0.20) with a trend highlighting the importance [illegible]mab, and to be treated in hemato-oncology departments (EHR: 0.59, 9[illegible] 0.35-0.98) for teaching hospitals were independently associated with a favor[illegible]elative [illegible]vival in the model. Inversely, living far from a reference center (E[illegible] 1.43, [illegible]CI: 1.01-2.03) was independently associated with unfavorabl[illegible]ative surv[illegible] information about elderly management are limited and often ex[illegible]oled from s[illegible]dies with younger patients. Having precise data of care management [illegible] based study is become necessary.

Confidentiel

INTRODUCTION

Although cancer occurs at all ages, it disproportionately strikes individuals aged 65 years and over. This proportion is growing as life expectancy increases and the population ages. In 2012, 14.1 million new cancer cases were diagnosed worldwide including more than 900,000 individuals with haematological malignancies (HMs). Currently, over 30% of HMs patients are older than 70 years. With the aging of population, optimal management of HMs in elderly patients poses a major challenge for the future.

Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common Non-Hodgkin lymphoma (NHL) subtype accounting for up to 25-30% of cases globally, with an age-adjusted incidence rate of 5.0 per 100,000 person-years in both sexes worldwide and a median age of 70 years.[2-4]

Incidence rates increase dramatically with advanced age exceeding 85/100,000 per year in patients over 80 years. Although DLBCL is curable in many cases, it remains an aggressive disease which can lead to death if untreated or treated improperly. DLBCL usually affects adults over 60 years old and needs 4 to 8 courses of curative treatment (polychemotherapy associated with immunotherapy) followed by radiotherapy for localized stages. Anthracycline based chemotherapy (ABC) remained the standard for around 30 years with recent introduction of rituximab currently even for the oldest patient. [5] But the chance of receiving CHOP-like chemotherapy may be as low as 40% for those >60 years when compared to younger patients after adjustment for gender, stage and comorbidity.[6]

Indeed, symptoms and disease course for a specific NHL subtype might not be the same in older patients and in younger patients.[7] Indeed, management of older patients is limited by multiple hurdles that preclude them from receiving optimal treatment.

Confidentiel

Among them, comorbidities, increasing with age adversely affect outcomes in cancers[8], lymphoma[9] and specifically DLBCL[10-12], as shown in several studies. Indeed, Janssen-Heijnen *et al.* estimated that 80% of lymphoma patients ≥ 60 years have comorbid conditions compared to 48% in younger people.[13]

Sparse data about elderly patients exist because these patients are generally excluded from clinical trials precluding any extrapolation to the whole ageing population. Baseline work-up such as the use of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) has not been explored in the elderly. Soubeyran *et* al. suggested such studies should be performed in this setting.[15]

The introduction of anti-CD20 monoclonal antibodies in ABC chemotherapy has dramatically improved DLBCL survival during the last decade. Positive trends in DLBCL 5-year survival, even in elderly patients, were observed in population-based studies in France, Europe and USA beginning in the early 2000s.

Although these trends are encouraging, there are still persistent differences and geographical variations in survival across Europe. Poor survival in elderly patients could be a result of persisting inequalities[19] partly due to non-biological factors (NBF) such as socio-economic status (SES). Individual characteristics (e.g. age, sex, marital status)[20,21], contextual data such as high deprivation index (living in a poorer district)[22,23], living in rural area[24,25], living far away from the referral center[26], being treated in a community hospital[27,28] with non-specialist departments and low hospital volume[29] have been associated with a poorer outcome of cancers and NHL.

Our main aim was to better describe precise care management (work-up, treatment) of NHL patients, analysing differences by age group (<65 compared to 65y+ old), and to understand

Confidentiel

the influence of socio-economic determinants, management and place of care on relative survival of elderly DLBCL patients during the early rituximab era.

METHODS

Data source

Our study concern all DLBCL cases collected in three hematological malignancies population-based registries in France (Basse-Normandie, Côte d'Or and Gironde), diagnosed between 01/01/2002 and 12/31/2008, classified according to the International Classification of Diseases for Oncology 3rd edition using morphology codes: 9678/3, 9679/3, 9680/3, 9684/3.[30,31] All pathology reports were reviewed to ascertain the DLBCL diagnosis. The study was approved by the French national consultative committee.

Study population

Individual data

We collected socio-demographic, medical data and information on management. Age group was defined as "younger" patients (<65 y) versus "elderly" (≥65). Elderly patients were divided in 3 subgroups aged 65-74, 75-84 and 85 + years. Place of care was classified as reference center i.e. "Teaching hospitals" (university or specialized oncology hospital) or as "Not-teaching" (private clinics or community hospitals). First medical contact (general practitioner's (GP's) or specialist) and medical specialty (Hematology/Oncology *vs* others specialties) for management were also noted. A mixing variable based on place of care and medical specialty was created. Distance between the place of residence and the nearest reference care center were calculated with ArcGis10© combined with a roadmap database (Multinet TéléAtlas©), expressed as travel time (in minutes).

Variables of work-up at diagnosis were collected: bone marrow exam (BM), computed tomography (CT) and PET-CT. Inclusion in controlled clinical trial and multidisciplinary team consulting meeting (MDT) will also notify.

Vital status was performed from the date of diagnosis to death or until 30 June 2012 using national RNIPP (*Repertoire National d'Identification des Personnes Physiques*). Loss to follow-up was <2%.

Aggregate data

Residential address at diagnosis was geocoded and allocated to an IRIS (*Ilôts regroupés pour l'Information Statistique),* the smallest geographical area for which census data are available. We used the French ecological European Deprivation Index (EDI)[32] as a proxy measure of individual SES at time of diagnosis, each attributing a score of deprivation score to each IRIS.[33] Residential address at diagnosis was classified according to the rural or urban commuting area code. Care provision was supplied by the medical density per IRIS.

Statistical analysis

Patient characteristics were compared with the t test or χ^2 test, as appropriate. The percentage of missing values was also provided.

We first estimated Net Survival (NS) using Pohar-Perme unbiased method for descriptive analyses by age group.[34]

To evaluate the impact of prognostic factors on relative survival, we used the Esteve approach.[35] Although a few variables with missing data were present in our dataset, three variables had more than 10% missing values. In this context, a complete-case method multivariate analysis would have dropped 35% of the subjects from the dataset. So, we used

a multiple imputations by chained equations (MICE) method to estimate supplementary variability of the Esteve model parameters due to the missing data.[36-38]

We fitted multivariate analysis with date of origin was the date of the first treatment because care management variables were added into the model for elderly patients.

Finally, we described the proportion of patients treated by ABC not ≥ immunotherapy overtime by age group by a mixing variable of 5 modalities. Comfort assumptions regarding work-up at diagnosis, we did logistic regression analysis on factors associated on PET-CT use by age.

In sensitive analysis, we estimated net survival to patient treated by RCHOP, by age group and period (date origin was date of treatment).

The statistical analyses were performed with Stata software (version 3.2.2).

RESULTS

Patient characteristics

A total of 1,312 DLBCL were diagnosed between 2002 and 2008 in the three regions (Figure 1). After applying exclusion criteria, the population analyzed was composed of 1,165 subjects.

Table 1 shows the distribution of patients' characteristics according to age groups (<65, 65-74, 75-84 & 85 and more). Median age at diagnosis was 72 years (range 9 - 99) and sex ratio (M/F) was 1.[illegible] (610/556). The proportion of patients' ≥ 65 years was 64.4% *vs* 35.6% for <65 years. The oldest age was 11.7% of cohort.

As expected, older patients had more moderate or severe comorbidity: 36.4 % for 75-84 years compared to younger patients (16.4%). In the same way, 48.2% of patient's ≥ 85 years had poor performance status, compared to younger patients (15.9%) with a marked trend between age groups.

Confidentiel

Sixty six percent of young patients were referred to teaching hospitals for their management compared to 48.2% for ≥ 85 years and 94% of young patients were treated in oncology/hematology departments compared to 76.6% for ≥ 85 years with a marked trend between age groups.

Patient aged 75+ were rarely included in clinical trials (a[illegible]7%). Only 4% of the population was living in a nursing home corresponding to [illegible] of total elderly and half of them was 85 years or older.

Comparison of work-up at diagnosis by age group and trend during the study period

Across the study period, the baseline work-up was [illegible] frequently suboptimal in elderly patients. Only 18.9% of these patients [illegible] from complete work-up (BM, CT and PET CT): only 4.9% of 85+y patients compared to [illegible]7% for <65y with an increased trend between age groups.

Although CT scan was done [illegible] very high proportion of patients aged below 85 years old (i.e. nearly 90%), patients aged 85y [illegible] significantly less CT scan at diagnosis (81.8%), (Figure 2). The proportion of [illegible] marrow biopsy decreased with age, from 86.3% in patients younger than [illegible] 40.5% over 85y. For PET CT, proportion of patients decreases dramatically with age (Figure 2) with a great variability during the second part of the study period (62% [illegible] patients [illegible] than 65y vs 10% patients aged 85+y).

[illegible] trends over the study period show a higher proportion of elderly patients with complete work-up between 2006-2008 compared to 2002-2005: +8.6% CT scan in older old patients (ie 85+y); respectively +10%, +2% and +7% of patients with a BM biopsy in patients aged 65-74, 75-84 and 85+ years old. Regarding PET CT, overall use increased from 9.4% to 38.3% over the study period with a greater increase in younger patients (+47%), compared to older patients (respectively +31%, +18%, +9% in patients aged 65-74, 75-84 and 85+ years old).

Confidentiel

During the last study period (2006-2008), only 10% of patients aged 85 or more had a PET at diagnosis (compared to 62% in patients aged lower 65).

As expected, proportion of complete work-up (three exams) increased in [illegible] group between 2002-2005 vs 2006-2008 (+29 pts for 65-74 years) and +28.1 pts [illegible] the youngest patients.

Regardless of age, use of PET CT was not associated with [illegible]S (EDI, rural urban area, medical density). In contrast, patients who had PET CT were more frequently diagnosed during the last study period 2006-2008 (adj OR: 7.8, 95% [illegible] 5.2[illegible] 10.8[illegible]) were younger, had a better performance status, were more frequently treated [illegible] teaching hospitals and more specifically in hemato-oncology. Geographical disparities were highlighted: patients diagnosed in Cote d'Or had two fold more access to PET-CT for the initial work-up compared to Gironde whereas Basse Normandie had 25% less access to PET CT compared to Gironde.

As a consequence of the increasing use of PET-CT during the last study period (2006-2008), the proportion of patients with disseminated stages (stage III-IV) increased in all age groups (the strongest growth was up to [illegible] in patients aged 85+). As expected high IPI prognostic score increased particularly in older old patients (85+ y: 13.4% for IPI 4-5 in 2002-2005 *vs* 23.2 % in 2006-2008, *data not shown)*.

Comparison of first line treatment between <65 compared to 65y+ old

Table 2 describes first line treatment according to age group and period of diagnosis.

During the study period, R-ABC was the most commonly prescribed treatment for DLBCL regardless of age at diagnosis. However, we observed downward trends in the proportion of patients treated with this standard regimen with increasing age at diagnosis (66.9% to 24.5%) during the period 2002-2005. This trend was even greater in the last study period

Confidentiel

2006-2008 (91.4% to 44.4%) although the proportion of patients treated wi[illegible]ABC increased significantly in all age groups (+20% after 75y).

During the first study period, 25% of patients (n=150) were treated ei[illegible] without [illegible]ximab (ABC) or without any anthracycline (No ABC). Fifty seven pe[illegible] them we[illegible]ged 65+y. However, this proportion dropped to 5.5% during the last study peri[illegible]08).

Lastly, eighty-four patients (7.7%) didn't receive any cher[illegible]ut were treated either with radiotherapy or palliative care. Most of them (80%, [illegible]aged 75+y.

Clinical outcome and factors associated to relat[illegible] su[illegible]val o[illegible]LBCL patients in elderly

During the follow-up period (median 4.8 [illegible] 1 day [illegible] years), 111 deaths (26.7%) were observed in patients aged less than 65 [illegible]nd 513 [illegible]s (68.4%) in elderly patients. The 5-year net survival for the ent[illegible] cohort w[illegible].6% in younger compared to 47.6% in elderly patients. By age [illegible]up, [illegible] year [illegible]rvival for 65-74, 75-84 and 85 years and over, was respectively 63.6%, 4[illegible] 29.5%. Figure 3 shows the plot of NS probability according to patient gro[illegible]ge group and study period.

The final model is sh[illegible]n table 3 [illegible] elderly patients. After adjustment on age-adjusted IPI, two factors were associate[illegible]h better survival outcome: first course treatment with a combination [illegible]C and R[illegible]imab (adj EHR: 0.12, 95%CI: 0.08-0.20) with a trend highlighting th[illegible]portanc[illegible]ab, and to be treated in hemato-oncology departments (adj EHR: [illegible], 95%CI: 0.35[illegible]0.98) of teaching hospitals independently associated with a favorable rela[illegible]rvival [illegible]he model. Conversely, living far from a reference center (adj EHR: 1.43, 95%CI: 1.01-2.03) was independently associated with unfavorable relative survival.

Confidentiel

Socio-economic status variables (French EDI, medical density and urban/rural area also used as means of considering issues of accessibility) were not associated with relative survival of elderly DLBCL patients.

We refined our adjustment on prognostic factors by using the standard IPI score rather than aaIPI itself and we found comparable results with two added variables in the final model: age and comorbidity. Being >75 years or >85 years and having a comorbidity were associated with poorer prognosis (adj EHR: 1.65, 95%CI: 1.10-2.48 for the oldest group) and (adj EHR: 1.56, 95%CI: 1.07-2.26 for low comorbidity) *data not shown*.

Net survival of Elderly DLBCL patients treated by R-CHOP

Six hundred and ten patients were treated with R-CHOP (56%). As expected, the 5-year net survival in this patient's subgroup was higher than the entire cohort (73.3% vs 59%) regardless of the age group.

In this subset of patients with comparable treatment, the strongest increase of survival was observed in patients with disseminated disease (stage III/IV) between the two periods: +32.1 points for younger than 75 years and +1[illegible] points for elderly ≥ 65 years. The average number of cycles of RCHOP was slightly increasing with stage: 5.22 for stage I/II *vs* 6.16 for stage III/IV for the period 2000-[illegible] (data not shown).

DISCUSSION

To our knowledge, this population-based study of elderly DLBCL assessing precise description of initial work up, comparison of management and factors associated with survival in different age groups is the first performed in France to date.

Confidentiel

Concerning initial work up, we highlighted increased use of PET CT, more pronounced in the modern treatment era after the emergence of rituximab in younger patients although it increased also for elderly. Our results were consistent with other studies [39-40] despite the lack of expert consensus around the role of PET CT in the initial management of [illegible] in the study period. During the same time period, Ann Arbor stage III/IV at diagnosis increased. In the subgroup of patients treated by RCHOP, we observed the same phenomenon and survival of stage III-IV has a strong increase between the two periods.

After adjusting for aaIPI, mixing variables including medical specialty (onco-hematology *versus* other) and place of treatment (teaching *versus* non teaching hospital) was independently associated with better 5-year relative survival with a trend between the fourth modalities showing importance to be treated in hemato-oncology. Conversely, our results suggest that a higher time travel to nearest referent center was independently associated with poorer survival in elderly patient. Low socio-economic status (measured by European Deprivation index) was not associated with relative survival of DLBCL patients. An important point of this study was that we observed a better net survival during the last study period in both young and old patients. Monnereau et al. have observed the same improve of net survival in young and older patients in a recent population-based study. In our study, the 5-year net survival was [illegible], which is very close to the rate observed at the national level with data from all cancer registries (57%).[18] This positive trend in survival is likely to be explained partly by the introduction of immunotherapy in ABC regimens in front line therapy (official agreement in France in 2002) but not just only by that. In our study, to be treated by association ABC chemotherapy and rituximab improve considerably relative survival whatever age and this finding is consistent with previous studies.

ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma also recommended that standard management of elderly patients should be based on the general health status of patients (comorbidity): for “fit” patients, R-CHOP still remains the standard treatment whatever age group. [41]

Our observations highlighted also the important effect of age at diagnosis on survival. A shorter survival has been found in elderly compared with younger patients when paired for histological and clinical characteristics of NHL as has been shown by Thieblemont [42] . Several factors should explain the results. Although we highlighted an increase of use of initial work up for elderly patient, these still under evaluated. As long as, use of PET CT significantly increased for elderly patients as use of BM biopsy.

It is well known that inclusion of PET finding result in up-staging in 10-30% of cases as compared to CT alone.[43]

Elderly survival (specifically for patients [illegible] years) increased considerably during study period (+20 points) and gets closer to the survival of the young people in recent period. This improve of survival could be a transversion of factors described above (diagnosis innovation or global management). We couldn’t exclude a migratory trend of stages as “Will Rogers Phenomenon”[44]: many patients who previously would have been classified in a "good" stage were assigned to a "bad" stage III/IV with use of Pet CT and were treated more aggressively as a consequence. Consequently, survival is artificially improved in the various categories of patients even without treatment. We observed that survival by stage was higher in second period, especially concerning contaminated stages.

In our study, older age was defined as more than 65 years as recommended by National Institute of Aging with three categories, « young old » 65 to 74 year, « older old » 75 to 84 year and « oldest old » for 85 year and more. Use of chronologic age is important but may

Confidentiel

not represent an individual's actual medical condition and a lot of authors suggested using biological age as an indicator for treatment.[45] So, we collected performance status and comorbidity in this study.

Our result suggesting that patients with comorbidity had lower DLBCL relative survival than no comorbid patients, independent of other prognostic factors and adjusted for IPI, in agreement with other recent studies.[46-47]

However, in the final model with age-adjusted IPI, we didn't find an association. We thought that aaIPI was so strong predictor of survival that it absorbs completely prognosis and absorbs effect of age group and comorbidity.

In a review, De Groot et al identified 13 methods to calculate comorbidities. The most use in oncology were Charlson comorbidity index, CIRS-G and ACE27 and none made the proof of its superiority on the others. [48] We did not use CIRS-G or Charlson comorbidity scales but Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE27) because it is easy to perform, compatible with routine practice, validated in the cancer and reliable.

In relative survival model, we could not include participation to clinical trials because only 8% of elderly compared to 25.8% of young NHL patients were concerned and death events were too low. It is well established that the presence of too many exclusion criteria lead to ineligibility often straightforward patients over specific age (65 or 70 years). [49] Recent national Cancer plan recommend increasing number of clinical trials and promotion of collaboration studies for elderly cancer patients.[50]

We observed a lower survival for elderly patient treated without chemotherapy with a trend according to type of treatment and patients treated by ABC chemotherapy with rituximab had the best 5-year relative survival.

Our study has some limitations: we didn't collect anthracyclines'precise dose in this study to determine dose-intensity. However few data and no guidelines are available for the subgroup of elderly for which balance between efficiency and toxicity. Moreover whether elderly patients can be treated with the same therapeutic doses and strategies developed for younger populations are unclear. Rituximab even more ambiguous studies deals with that aim [51-52] and some authors have shown that disparities in relative dose intensity exist according to type of centers.[53]

Independently of others characteristics, to be treated in a teaching hospital in hematology/oncology departments was associated with a better survival for elderly people. [29] Authors suggested that in the near future, we expect an increase of such elderly NHL cases and hematology/oncology departments cannot be able to take care of all these new patients. Alternatively, cooperation should be reinforced between hematology/oncology departments and other departments taking care of NHL patients between reference centers and community hospitals. The implementation of onco-geriatric units that have been created all over France during this last years goes in that direction.

In our study, we have shown that adjusting to others variables, travel time was associated with relative survival. Previous publications found distance to the cancer center was associated with a higher mortality risk and showed that distance affects treatments modalities: patients living far from hospitals received poorer quality treatment. Access to specialized care or access to care need to be considered as prognosis factors on survival .[54]

In contrast with some studies in USA, we didn't found association between SES factors and survival in elderly patients. Prior reports suggest that socio economic factors are not

Confidentiel

predictive of outcome in patients with NHL and specifically DLBCL.[55-56] Differences in health care systems could then explain our different results, as the French universal health care system may be better able to obviate barriers to access necessary NHL care as demonstrated in Canada by Darmawilarta and more recently, in Germany for patients with AML.[57]

The major strengths of this study are related to its population-based design that limits selection bias making the results generalizable to a larger DLBCL patient population.

Since we had limited but not negligible missing values on marital status, B symptoms, MDTs and other health behavior, we performed MICE method, based on Monte Carlo Markov Chain algorithm under missing a random data hypothesis. This method is used to manage incomplete observations, avoiding biased estimates and improving their precisions.[58]

To help clinicians, the international Society of Geriatric Oncology (SIOG) tries to improve organization of geriatric oncology research and training.

The increasing use of a comprehensive geriatric assessment (CGA) is one example of this effort. Growing evidence demonstrates that variables examined in a CGA can predict morbidity and mortality in older patients with cancer.

The implementation of geriatric tools such as CGA scores, in the clinical management of elderly patients might help adapt treatment to meet individual patient's needs.[59-60] The main aim will be always to reach optimal treatment for this specific patients. [61-62]

With the population >75 years and 85 years of age tripling and doubling, respectively, by 2030, the occurrence of NHL in this older patient population could be an growing problem. The ageing population is represents a heterogeneous group of patients with decisions concerning the often complex diagnosis and treatment. Our study shows that the clinicians are more conservative interventionist for the old patients on the whole management (using

more widely the TEP CT, the wider use of the standard treatment of the young people (R-CHOP). The challenge for clinicians is to well weigh balance between benefit and risk bound to the toxicity of treatments.

Data information about elderly management are limited and often extrapoled from studies with younger patients. Having precise data of management in population based study is becoming necessary.

Note:

Authors contributions:

Conception/design: Le Guyader-Peyrou S/ Monnereau A.

Collection and/or assembly of data: All authors

Data analysis and interpretation: All authors

Manuscript writing: Le Guyader-Peyrou S/ Monnereau A.

Revised and final approved version of manuscript: All authors.

Confidentiel

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1; 136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.

2. Stewart B, Wild CP (eds.), International Agency for Research on Cancer, WHO. (2014) World Cancer Report 2014 [Online]. Available from: http://www.thehealthwell.info/node/725845 , accessed on 10th October 2016.

3. 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.

4. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006; 107(1):265-276.

5. Trebouet A, Marchand T, Lemal R, Gyan E, Broussais-Guillaumot F, Guillermin Y, Monjanel H, Salles G, Le Gouill S, Godmer P, Fruchart C, Damaj G, Feugier P, Thieblemont C, Maynadié M, Monnereau A, Troussard X, Rossille D, Lamy T, Houot R. Lymphoma occurring in patients over 90 years of age: characteristics, outcomes, and prognostic factors. A retrospective analysis of 234 cases from the LYSA. Ann Oncol. 2013 Oct;24(10):2612-8.

6.Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, Stauder R, Wadhwa P, Aapro M, Lichtman SM. Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary. Ann Oncol. 2015 Jan 29.

7. Armitage JO. Is lymphoma occurring in the elderly the same disease? Leuk Lymphoma. 2008 Jan;49(1):14-6.

8. Piccirillo JF1, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry.JAMA. 2004 May 26;291(20):2441-7.

9.Terret C, Albrand G, Rainfray M, Soubeyran P. Impact of comorbidities on the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review.Expert Rev Hematol. 2015 Jun;8(3):329-41.

10. Wieringa A, Boslooper K, Hoogendoorn M, Joosten P, Beerden T, Storm H, Kibbelaar RE, Veldhuis GJ, van Kamp H, van Rees B, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJ, van Roon EN. Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a population-based cohort study. Br J Haematol. 2014 May;165(4):489-96.

11- Kobayashi Y1, Miura K, Hojo A, Hatta Y, Tanaka T, Kurita D, Iriyama N, Kobayashi S, Takeuchi J. Charlson Comorbidity Index is an independent prognostic factor among elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2011 Jul;137(7):1079-84

12. Griffiths RI, Gleeson ML, Mikhael J, Dreyling MH, Danese MD. Comparative effectiveness and cost of adding rituximab to first-line chemotherapy for elderly patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma.Cancer. 2012 Dec 15;118(24):6079-88

13.Janssen-Heijnen ML1, van Spronsen DJ, Lemmens VE, Houterman S, Verheij KD, Coebergh JW. A population-based study of severity of comorbidity among patients with non-Hodgkin's lymphoma: prognostic impact independent of International Prognostic Index. Br J Haematol. 2005 Jun;129(5):597-606.

14. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. N Engl J Med. 1999 Dec 30;341(27):2061-7.

15. Soubeyran P, Henriques de Figueiredo B, Soubeyran I, Mertens C, Cazeau AL. Therapeutic strategies in elderly and very elderly patients. Best Pract Res Clin Haematol. 2012 Mar;25(1):91-100.

16. Howlader N, Morton LM, Feuer EJ, Besson C, Engels EA. Contributions of Subtypes of Non-Hodgkin Lymphoma to Mortality Trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(1):174-179.

17. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCARE-5, a population-based study. Lancet Oncol. 2014;15(9):931-942..

18. 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.

19 Vercelli M, Lillini R, Capocaccia R, Micheli A, Coebergh JW, Quinn M, Martinez-Garcia C, Quaglia A; ELDCARE Working Group. Cancer survival in the elderly: effects of socio-economic factors and health care system features (ELDCARE project). Eur J Cancer. 2006 Jan;42(2):234-42.

20. Faggiano F, Partanen T, Kogevinas M, Boffetta P. Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality. IARC Sci Publ. 1997;138:65-176.

21. Borate UM, Mineishi S, Costa LJ. Non biological factors affecting survival in younger patients with acute myeloid leukemia. Cancer. 2015;121(21):3877-3884.

22. Keegan TH, Clarke CA, Chang ET, Shema SJ, Glaser SL. Disparities in survival after Hodgkin lymphoma: a population-based study. Cancer Causes Control. 2009;20(10):1881-1892.

23. Tao L, Foran JM, Clarke CA, Gomez SL, Keegan TH. Socioeconomic disparities in mortality after diffuse large B-cell lymphoma in the modern treatment era. Blood. 2014;123(23):3553-3562.

24. Meilleur A, Subramanian SV, Plascak J, Fisher JL, Paskett ED, Lamont EB. Rural Residence and Cancer Outcomes in the US: Issues and Challenges. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(10):1657-1667.

25. Parikh-Patel A, J.H. Bates, and S. Campleman. Colorectal cancer stage at diagnosis by socioeconomic and urban/rural status in California, 1988-2000. Cancer. 2006;107(5 Suppl):1189-1195.

26. Dejardin O, Jones AP, Rachet B, et al. The influence of geographical access to health care and material deprivation on colorectal cancer survival: evidence from France and England. Health Place. 2014;30:36-44.

27. Birkmeyer NJ, Goodney PP, Stukel TA, Hillner BE, Birkmeyer JD. Do cancer centers designated by the National Cancer Institute have better surgical outcomes? Cancer. 2005;103(3):435-441.

28. Chaudhry R, Goel V, Sawka C: Breast cancer survival by teaching status of the initial treating hospital. CMAJ. 2001;164(2):183-188.

29. Le Guyader-Peyrou S, Orazio S, Dejardin O, Maynadié M, Troussard X, Monnereau A. Factors related to the relative survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study in France: does socio-economic status have a role? Haematologica. 2017 Mar;102(3):584-592.

30. 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). 2007;110(2):695-708.

31. Fritz A, Percy C, Jack A, et al. International classification of diseases for oncology, 3rd edition. World Health Organisation, 2000.

32. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. J Epidemiol Community Health. 2012;66(11):982-989.

33. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Choice of geographic unit influences socioeconomic inequalities in breast cancer survival. 2005;92(7):1279-1282.

34. Pohar Perme M, Stare J, Esteve J. On estimation in relative survival. Biometrics. 2012;68(1):113-120.

35. Estève J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival. Stat Med.1990;9(5):529-538.

36. Giorgi R, Belot A, Gaudart J, Launoy G, French Network of Cancer Registries FRANCIM. The performance of multiple imputation for missing covariate data within the context of regression relative survival analysis. Stat Med. 2008;27(30):6310-6331.

37. White IR, Royston P, Wood A. Tutorial in biostatistics: Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. Stat Med. 2011;30(4):377-399.

38. Nur U, Shack LG, Rachet B, Carpenter JR, Coleman MP.Modelling relative survival in the presence of incomplete data: a tutorial. Int J Epidemiology. 2010;39(1):118-128.

39. Rai A, Nastoupil LJ, Williams JN, Lipscomb J, Ward KC, Howard DH, Lee D, Flowers CR. Patterns of use and survival outcomes of positron emission tomography for initial staging in elderly follicular lymphoma patients.Leuk Lymphoma. 2016 Nov 10:1-11

40. Shah HJ, Keraliya AR, Jagannathan JP, Tirumani SH, Lele VR, DiPiro PJ. Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Era of Precision Oncology: How Imaging Is Helpful. Korean J Radiol. 2017 Jan-Feb;18(1):54-70.

41. M. Ghielmini et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Ann Oncol (2013) 24 (3): 561-576

42. Thieblemont C, Grossoeuvre A, Houot R, Broussais-Guillaumont F, Salles G, Traullé C, Espinouse D, Coiffier B. Non-Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome. Ann Oncol. 2008 Apr;19(4):774-9.

43. Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma.J Clin Oncol 2011;29:1844-1854.

44. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. N Engl J Med 1985;312:1604-8.

45. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. J Clin Oncol. 2007 May 10;25(14):1824-31.

46. Naqvi K, et al. Association of Comorbidities With Overall Survival in Myelodysplastic Syndrome: Development of a Prognostic Model. Journal of Clinical Oncology 2011; 29;2240-2246.

47. Gutiérrez A1, Mestre F, Pérez-Manga G, Rodríguez J. Diffuse large B-cell lymphoma in the older.Crit Rev Oncol Hematol. 2011 Apr;78(1):59-72

48. De Groot V, Berckerman H, Lanlhorst GJ, et al. How to measure comorbidity ? A critical review of available methods. J Clin Epidemiol 2003 ;56(3):221-229).

49. Bellera C, Praud D, Petit-Monéger A, McKelvie-Sebileau P, Soubeyran P, Mathoulin-Pélissier S. Barriers to inclusion of older adults in randomised controlled clinical trials on Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Cancer Treat Rev. 2013 Nov;39(7):812-7.

50. Suivi du dispositif de prise en charge et de recherche clinique en oncogériatrie / État des lieux au 1er janvier 2015, appui à la décision, INCa, mars 2015.

51. Peyrade F, Bologna S, Delwail V, Emile JF, Pascal L, Fermé C, Schiano JM, Coiffier B, Corront B, Farhat H, Fruchart C, Ghesquieres H, Macro M, Tilly H, Choufi B, Delarue R, Fitoussi O, Gabarre J, Haioun C, Jardin F. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80 years or older: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial from the LYSA group. Lancet Haematol. 2017 Jan;4(1):e46-e55.

52. Link BK, Brooks J, Wright K, Pan X, Voelker M, Chrischilles E. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: diffusion of treatment with rituximab and survival advances with and without anthracyclines. Leuk Lymphoma. 2011 Jun;52(6):994-1002.

53. Borel C, Lamy S, Compaci G, Récher C, Jeanneau P, Nogaro JC et al. A longitudinal study of non-medical determinants of adherence to R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma: implication for survival. BMC Cancer.2015;15:288.

54. Ambroggi M, Biasini C, Del Giovane C, Fornari F, Cavanna L. Distance as a Barrier to Cancer Diagnosis and Treatment: Review of the Literature. Oncologist. 2015;20(12):1378-1385.

55. Darmawikarta D, Pole JD, Greenberg M. The association between socioeconomic status and survival among children with Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in a universal health care system. Pediatr Blood Cancer.2013; 60(7):1171-1177.

56. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Epidemiol. 2015 Dec;39(6):1103-12.

57. Erdmann F, Kaatsch P, Zeeb H, Roman E, Lightfoot T, Schüz J. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia in West Germany: does socio-demographic background matter? Eur J Cancer.2014; 50(7):1345-1353.

58. Falcaro M, Nur U, Rachet B, Carpenter JR. Estimating excess hazard ratios and net survival when covariate data are missing: strategies for multiple imputation. Epidemiology. 2015;26(3):421-428

59. Ramjaun A, Nassif MO, Krotneva S, Huang AR, Meguerditchian AN. Improved targeting of cancer care for older patients: a systematic review of the utility of comprehensive geriatric assessment. J Geriatr Oncol. 2013 Jul;4(3):271-81

60. Peyrade F, Gastaud L, Ré D, Pacquelet-Cheli S, Thyss A. Treatment decisions for elderly patients with haematological malignancies: a dilemma. Lancet Oncol. 2012 Aug;13(8):e344-52.

61. Soubeyran P. From suboptimal to optimal treatment in older patients with cancer. J Geriatr Oncol. 2013 Jul;4(3):291-3.

62. Bron D, Soubeyran P, Fulop T; SWG "Aging and Hematology" of the EHA. Innovative approach to older patients with malignant hemopathies. Haematologica. 2016 Aug;101(8):893-5.

Table 1: Socio-demographics and clinical characteristics at diagnosis, according to age group of diffuse large B-cell lymphoma patients (2002-2008)

Characteristic	<65		65-74		75-84		85+		Total		p value
	N= 415	(%)	N= 259	(%)	N= 354	(%)	N= 137	(%)	N= 1165	(%)	
Male sex	248	59.8	137	52.9	175	49.4	50	36.5	610	52.4	[illegible]
Moderate & severe comorbidity *(ACE-27)*	68	16.4	69	26.7	129	36.4	48	35.0	314	26.9	**p<[illegible]**
Unknown	6	1.4	5	1.9	14	4.0	5	3.7	30	[illegible]	
Nursing home yes	1	0.2	6	2.3	16	4.5	24	17.5	4[illegible]	4.0	
Poor performance status *(ECOG ≥ 2)*	66	15.9	85	32.8	160	45.2	66	48.2	3[illegible]	32[illegible]	**p<[illegible]**
Unknown	20	4.8	11	4.3	18	5.1	13	9.5	6[illegible]	[illegible]	
Presence of B symptoms	139	33.5	90	34.8	110	31.1	41	[illegible].9	380	[illegible]	**[illegible]1**
Unknown	63	15.2	47	18.2	86	24.3	33	24.[illegible]	229	[illegible]	
Ann Arbor stage at diagnosis III or IV	212	51.1	149	57.5	192	51.2	61	44.5	[illegible]	52.7	**0.372**
(disseminated)	0	0.0	0	0.0	3	0.9	0	[illegible]	[illegible]	[illegible].4	
Unknown											
Extranodal involvement >1	67	16.1	42	16.2	71	20.1	2[illegible]	[illegible]	200	17.2	**0.378**
Unknown	12	2.9	8	3.1	14	3.9	1[illegible]	[illegible]	45	3.8	
Elevated LDH	183	44.1	121	46.7	165	46.6	60	43.8	[illegible]	45.4	**0.001**
Unknown	48	11.6	47	18.1	87	24.6	[illegible]	32.8	227	19.5	
IPI score											**p<10^{-3}**
Low	219	52.8	67	25.9	69	19.5	25	[illegible]	380	32.6	
Low Intermediate	88	21.2	67	25.9	80	[illegible]	39	28.5	274	23.5	
High intermediate	74	17.8	49	18.9	95	26.[illegible]	[illegible]	21.9	248	21.3	
High	21	5.1	71	27.4	92	26.0	[illegible]	[illegible]1.2	213	18.3	
Unknown	13	3.1	5	1.9	[illegible]	[illegible]	14	[illegible].2	50	4.3	
Registry area											**0.005**
Gironde	189	45.5	126	48.7	[illegible]60	[illegible]2	[illegible]	41.6	532	45.7	
Côte d'Or	88	21.2	[illegible]	15.4	[illegible]	1.9	[illegible]	13.9	189	16.2	
Basse-Normandie	138	33.2	[illegible]	35.9	[illegible]	[illegible]	[illegible]1	44.5	444	38.1	
High Medical density of GPs	174	41.9	13[illegible]	[illegible]	173	[illegible]	78	56.9	562	48.2	**0.007**
GP as first medical contact	302	72.8	185	[illegible]	[illegible]21	62.4	87	63.5	795	68.2	**0.222**
Unknown	22	5.3	1[illegible]	[illegible].3	[illegible]	12.4	16	16.0	101	8.7	
Place of care											**p<10^{-3}**
Private or community hospitals	138	[illegible]3.2	10[illegible]	[illegible]2.1	15[illegible]	43.8	71	51.8	473	40.6	
Teaching hospitals	277	[illegible].8	150	[illegible]	[illegible]	56.2	66	48.2	692	59.4	
Medical specialties											**p<10^{-3}**
Other specialties	[illegible]	6.0	[illegible]	11.2	61	17.2	32	23.4	147	12.6	
Onco/hematology	[illegible]	[illegible]	25[illegible]	[illegible]	293	82.8	105	76.6	1018	87.4	
Travel time to nearest reference (in minutes)	156	[illegible]	79	30.5	112	31.6	53	38.7	388	33.3	**0.001**
≤15	152	36.[illegible]	[illegible]	36.3	109	30.8	37	27.0	388	33.3	
16-44	106	25.5	[illegible]	33.2	133	37.6	46	33.6	387	33.2	
45-118	[illegible]	[illegible].2	0	0	0	0	1	0.7	2	0.2	
Unknown											
Rural areas	119	28.[illegible]	72	27.8	106	29.9	34	24.8	331	28.4	**0.882**
Socioeconomic status (EDI national score)	[illegible]	45.5	129	49.8	169	47.7	62	45.3	549	47.1	**0.746**
More deprived (two last quintiles)	2[illegible]	[illegible]	0	0	0	0	1	0.7	3	0.3	
Unknown											
Inclusion on clinical trial (yes	[illegible]07	26.1	28	11.2	24	7.3	8	6.6	167	15.0	**p<10^{-3}**
Unknown	[illegible]	0.9	3	1.2	3	0.9	1	0.9	11	1.0	
Multidisciplinary meeting (<9[illegible]s)*	[illegible]0	34.1	84	33.5	100	30.4	34	28.1	358	32.2	**0.958**
Unknown	[illegible]8	16.6	44	17.5	73	22.2	33	27.3	218	19.6	
ABC chemoth[illegible]y & immunothera[illegible]	315	76.8	214	85.3	191	58	191	58	760	68.4	**p<10^{-3}**
1st line*	0	0	0	0	2	0.6	0	0	2	0.2	
Unknown											

Abb[illegible]ions: ABC, An[illegible]cycline Based Chemotherapy ; ACE27, Adult Comorbidity Evaluation ; ECOG, Easte[illegible]erative [illegible]logy Group; LDH, LactateDehydrogenase; IPI, International Prognostic Index; GP, General [illegible]formation collected only for patient treated or abstention (n=1111).
† p-value calcu[illegible] without unknown data.

Confidentiel

Table 2: Treatment at first line according to age group of diffuse large B-ce[illegible]phoma patients and period (2002-2005 vs 2006-2008) (n=1088*).

Treatment at 1rst line	<65		65-74		75-84		85+		Total		p valu[illegible]
	N= 407	(%)	N= 250	(%)	N= 319	(%)	N= 112	(%)	N= [illegible]8*	[illegible]	
Period 2002-2005											
No chemotherapy	7	3.0	4	2.9	28	15.9	9	[illegible]8.3	48	[illegible]	**p<10^{-3}**
ABC	52	22.3	10	7.3	25	14.2	2	4.1	[illegible]	14.9	
R ABC	156	66.9	110	80.3	88	50.0	12	[illegible]5	[illegible]	61.5	
No ABC	13	5.6	11	8.0	20	11.4	[illegible]	[illegible]	6[illegible]	[illegible]0.3	
R-No ABC	5	2.2	2	1.5	15	8.5	9	[illegible]	31	5.2	
Period 2006-2008											
No chemotherapy	3	1.7	3	2.7	12	8.4	18	28.6	[illegible]	7.3	**p<10^{-3}**
ABC	6	3.5	1	0.9	4	2.8	[illegible]	[illegible]3.2	13	2.7	
R ABC	159	91.4	104	92	104	72.7	28	[illegible]	395	80.1	
No ABC	2	1.1	1	0.9	6	4.2	5	[illegible]	14	2.8	
R-No ABC	4	2.3	4	3.5	17	11.[illegible]	10	15.9	35	7.1	

Abbreviations: ABC; anthracycline-based chemotherapy, R[illegible]

* Note: applied only on patient treated (n=10[illegible]), prematur[illegible] patient[illegible] and patients with no treatment are excluded of analysis but 2 patients with chem[illegible] NOS w[illegible]p of this analysis.

Confidential

Table 3: Factors related to Elderly diffuse large B-cell lymphoma patients relative survival during the five years since diagnosis in a multivariate Esteve model with MICE (n= 683).

Characteristic	MICE		
	EHR	95% CI	p value
Risk group (aaIPI)			**$p<10^{-3}$**
Low	1		
Low intermediate	4.79	[1,84-12.47]	
High intermediate	9.57	[3.74-24.49]	
High	14.90	[5.48-40.71]	
Place of care & specialty			**$p<10^{-3}$**
Others centres others spec	1		
Teaching others specialty	1.37	[0.71-2.67]	
Others centres hemato/onco	0.66	[0.38-1.12]	
Teaching onco/hemato	0.59	[0.35-0.98]	
Time to travel (in mns)			
≤16.2	1		[illegible]
16.3-47	1.43	[1.01-2.04]	
47.1-118	1.33	[0.95-1.87]	
Treatment			**[illegible]0^{-3}**
No chemo	1		
No ABC	0.[illegible]	[0.26-0.[illegible]	
ABC chemo	0.48	[illegible]7-0.86]	
No ABC +Rituximab	0.36	[illegible]5]	
ABC chemo & Rituximab	0.12	[0.08-0.[illegible]	

Note: applied only on patient treat[illegible] remature[illegible] patien[illegible] and patients with no treatment are excluded of analysis.

Abbreviations: MICE, Multiple [illegible]n by Cha[illegible]uation; EHR, excess Hazard Ratio; aaIPI, age adjusted International Prognostic Index; A[illegible]acycline-based chemotherapy.

Confidentiel

Table 4: Factors related to the PET CT diffuse large B-cell lymphoma patients (n=1165)

Characteristics	MICE		
	OR	95% CI	p value
Age group			**$p<10^{-3}$**
<65	1		
65-74	0.54	[0.36-0.82]	
75-84	0.27	[0.17-0.42]	
85+	0.14	[0.06-0.29]	
Performance status			**0.002**
< 2	1		
≥ 2	0.53	[0.35-0.79]	
Place of treatment			**0.006**
Private or community hospitals	1		
Teaching hospitals	1.65	[1.16-2.35]	
Medical specialities			**0.01**
Other specialities	1		
Hemato/ oncology	2.38	[1.18-4.79]	
Registry area			**$p<10^{-3}$**
Gironde	1		
Côte d'Or	2.04	[1.32-3.16]	
Basse Normandie	0.77	[0.52-1.14]	
Year of diagnosis			**$<10^{-3}$**
2002-2005	1		
2006-2008	7.58	[5.2[illegible]	

Confidentiel

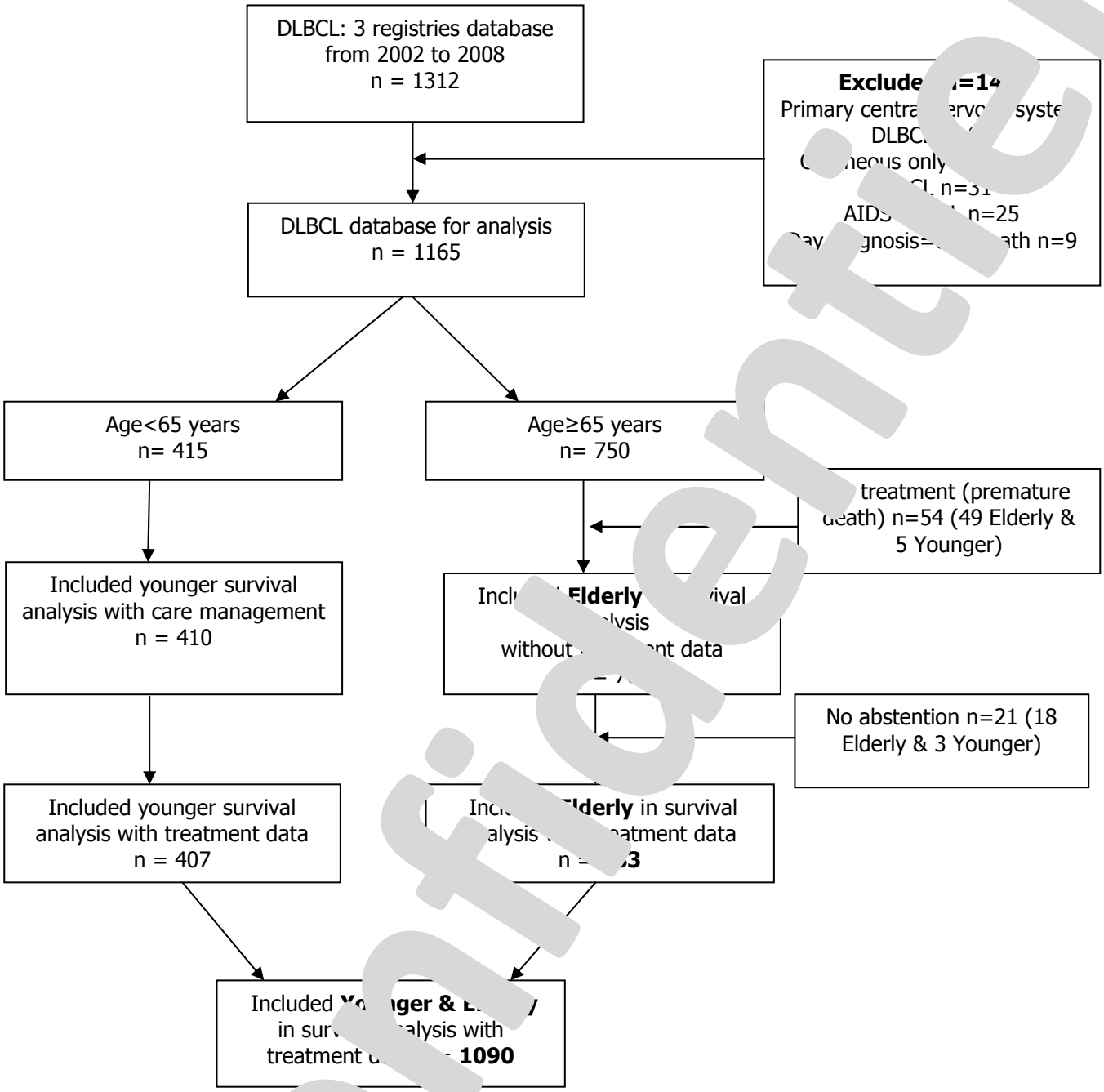


Fig 1: Flowchart study for survival analysis, diffuse large B-cell lymphoma patients younger elderly (2002-2008).

Abbreviations: DLBCL, Diffuse Large B-Cell Lymphoma.

Confidentiel

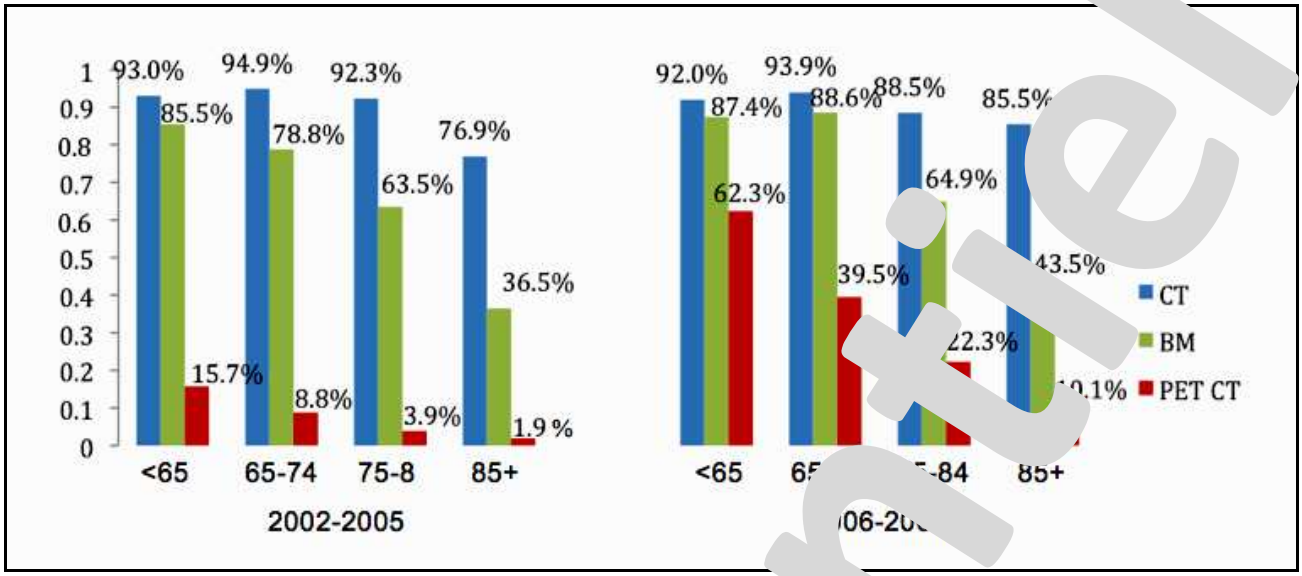


Figure 2: Initial work up (CT, PET CT and BM), by age [illegible] period, diffuse large B-cell lymphoma patients (2002-2008).

CT: computed tomography, PET CT: Positr[illegible]ission [illegible]y–computed tomography

BM: bone narrow

Confidentiel

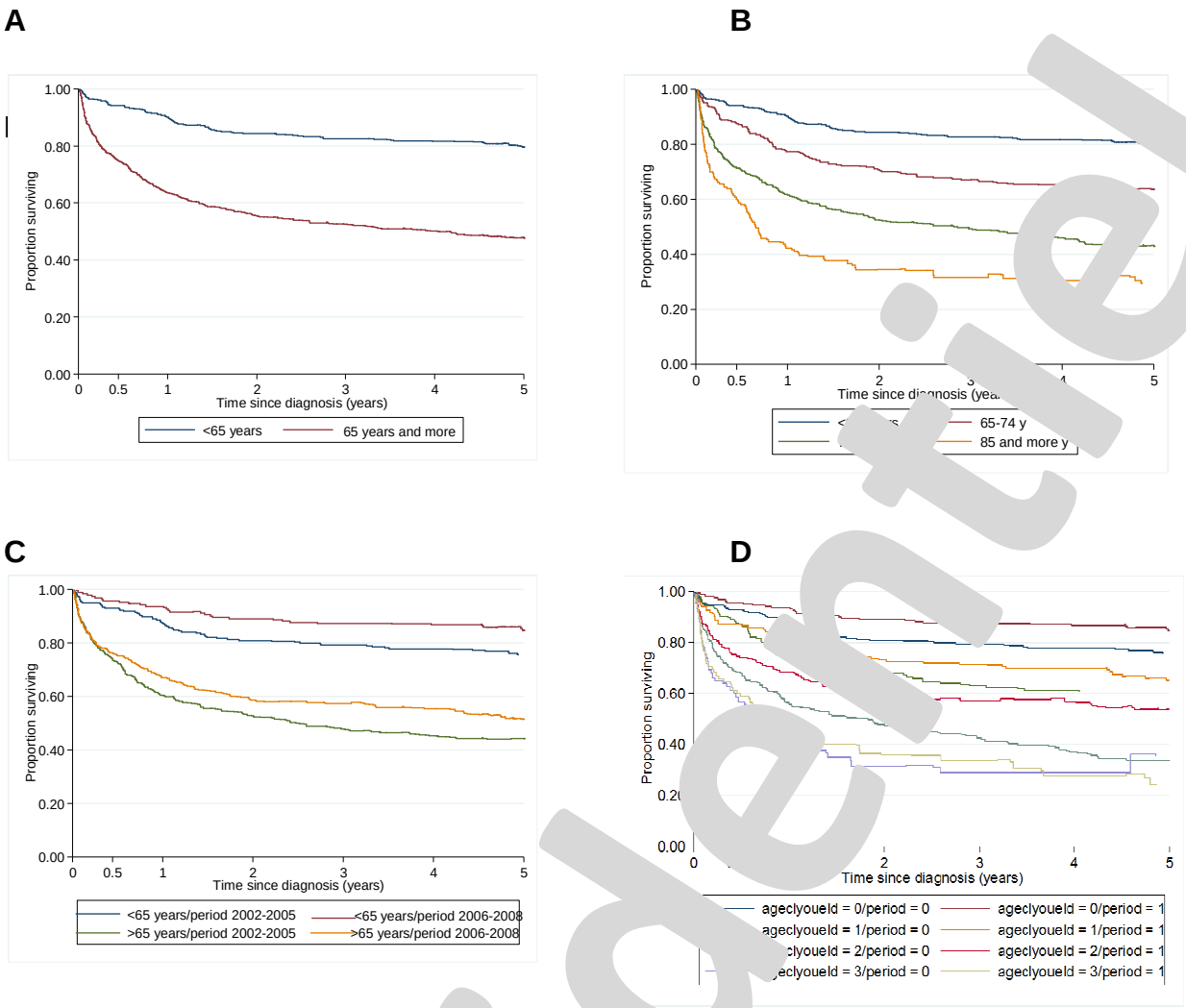


Figure 3: Unadjusted net surviva[illegible] 5 years a[illegible] diagnosis for diffuse large B-cell lymphoma patients by age group d[illegible] (A) <65 y *vs* ≥ 65 (B) age 4 classes (C) period age (D) period age 4 classes

Confidentiel