



HAL
open science

Epidémiologie des principales hémopathies malignes dans le département de l'Isère : incidence et survie

André Arnoux

► **To cite this version:**

André Arnoux. Epidémiologie des principales hémopathies malignes dans le département de l'Isère : incidence et survie. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03081769

HAL Id: dumas-03081769

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03081769v1>

Submitted on 18 Dec 2020

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine
Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

**ÉPIDÉMIOLOGIE DES PRINCIPALES HÉMOPATHIES
MALIGNES DANS LE DÉPARTEMENT DE L'ISÈRE :
INCIDENCE ET SURVIE**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

André ARNOUX

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 16/12/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Georges WEIL

Membres :

M. Bastien BOUSSAT

Mme Patricia DELAFOSSE

M. Arnaud SEIGNEURIN (directeur de thèse)

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEO Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOU Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine

PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale

MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Table des matières

Remerciements	12
Abréviations	14
1 Introduction	16
1.1 Généralités	16
1.2 Objectif de l'étude	18
2 Physiopathologie	21
2.1 Homéostasie tissulaire	21
2.2 Hématopoïèse	23
2.3 Hémopathie maligne	26
3 Matériel et méthode	32
3.1 Données de diagnostic	32
3.2 Données de population	33
3.3 Données de mortalité	34
3.4 Calcul de l'âge et imputation de dates	34
3.5 Estimation des taux d'incidence	35
3.6 Analyses de survie	37
3.7 Logiciels utilisés	42
4 Résultats	43
4.1 Généralités	43
5 Myélome multiple et plasmocytome	47
5.1 Généralités	47
5.2 Incidence	52

5.3	Survie	54
5.4	Conclusion	59
6	Leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire	60
6.1	Généralités	60
6.2	Incidence	64
6.3	Survie	66
6.4	Conclusion	72
7	Lymphome diffus à grandes cellules B	74
7.1	Généralités	74
7.2	Incidence	78
7.3	Survie	80
7.4	Conclusion	84
8	Lymphome de Hodgkin	86
8.1	Généralités	86
8.2	Incidence	90
8.3	Survie	91
8.4	Conclusion	97
9	Leucémie aiguë myéloïde	99
9.1	Généralités	99
9.2	Incidence	104
9.3	Survie	105
9.4	Conclusion	111
10	Discussion	112
10.1	Limites et points forts	112
10.2	Synthèse des résultats	116
10.3	Comparaisons spatiales	118
10.4	Éléments d'interprétation concernant l'évolution de l'incidence et de la survie	121

Liste des tableaux

2.1	Classification des hémopathies malignes	28
3.1	Observations avec date de diagnostic imprécise	35
5.1	MM/P : Description de l'entité	50
5.2	MM/P : Codes CIM-0	50
5.3	MM/P : Répartition par sexe	50
5.4	MM/P : Age au diagnostic	51
5.5	MM/P : Taux d'incidence en 2016	54
5.6	MM/P : Taux de survie relative	58
6.1	LLC/LL : Description de l'entité	62
6.2	LLC/LL : Codes CIM-0	62
6.3	LLC/LL : Répartition par sexe	62
6.4	LLC/LL : Age au diagnostic	63
6.5	LLC/LL : Taux d'incidence en 2016	66
6.6	LLC/LL : Taux de survie observée	70
6.7	LLC/LL : Taux de survie nette	71
7.1	LDGCB : Description de l'entité	76
7.2	LDGCB : Codes CIM-0	76
7.3	LDGCB : Répartition par sexe	76
7.4	LDGCB : Age au diagnostic	77
7.5	LDGCB : Taux d'incidence en 2016	80
7.6	LDGCB : Taux de survie relative	83
8.1	LH : Description de l'entité	88
8.2	LH : Codes CIM-0	88
8.3	LH : Répartition par sexe	89

8.4	LH : Age au diagnostic	89
8.5	LH : Taux d'incidence en 2016	91
8.6	LH : Taux de survie relative	96
9.1	LAM : Description de l'entité	102
9.2	LAM : Codes CIM-0	103
9.3	LAM : Répartition par sexe	103
9.4	LAM : Age au diagnostic	103
9.5	LAM : Taux d'incidence en 2016	104
9.6	LAM : Taux de survie relative	110
10.1	Taux d'incidence standardisé sur la population mondiale standard, en 2016	118
10.2	Taux de survie nette standardisé à 5 ans	120

Table des figures

2.1	Description des lignées hématopoïétiques et pathologies associées.	25
3.1	Pyramide des âges de la population type.	40
3.2	Pyramide des âges de la population de l'Isère, période 1979-2016.	40
3.3	Pyramide des âges de la population de l'Isère, en 1979 et 2016.	41
4.1	Age au diagnostic pour l'ensemble des hémopathies malignes, et densité selon la lignée et la période.	44
4.2	Age au diagnostic pour chacune des hémopathies malignes et nombre de cas.	45
5.1	MM/P : Age au diagnostic selon le sexe.	51
5.2	MM/P : Incidence brute.	52
5.3	MM/P : Incidence standardisée.	53
5.4	MM/P : Modèle de Cox.	54
5.5	MM/P : Survie relative.	55
5.6	MM/P : Survie relative selon l'âge.	56
5.7	MM/P : Survie relative selon la date de diagnostic.	56
6.1	LLC/LL : Age au diagnostic selon le sexe.	63
6.2	LLC/LL : Incidence brute.	64
6.3	LLC/LL : Incidence standardisée.	65
6.4	LLC/LL : Modèle de Cox.	66
6.5	LLC/LL : Survie relative.	67
6.6	LLC/LL : Survie relative selon l'âge.	68
6.7	LLC/LL : Survie relative selon la date de diagnostic.	68
6.8	LLC/LL : Survie relative selon le type histologique.	69

7.1	LDGCB : Age au diagnostic selon le sexe.	77
7.2	LDGCB : Incidence brute.	78
7.3	LDGCB : Incidence standardisée.	79
7.4	LDGCB : Modèle de Cox.	81
7.5	LDGCB : Survie relative.	81
7.6	LDGCB : Survie relative selon l'âge.	82
7.7	LDGCB : Survie relative selon la date de diagnostic.	82
8.1	LH : Age au diagnostic selon le sexe.	90
8.2	LH : Incidence brute.	91
8.3	LH : Incidence standardisée.	92
8.4	LH : Modèle de Cox.	93
8.5	LH : Survie relative.	94
8.6	LH : Survie relative selon l'âge.	94
8.7	LH : Survie relative selon la date de diagnostic.	95
9.1	LAM : Age au diagnostic selon le sexe.	104
9.2	LAM : Incidence brute.	105
9.3	LAM : Incidence standardisée.	106
9.4	LAM : Modèle de Cox.	107
9.5	LAM : Survie relative.	108
9.6	LAM : Survie relative selon l'âge.	108
9.7	LAM : Survie relative selon la date de diagnostic.	109
10.1	Départements français couverts par un registre des hémopathies malignes.	114
10.2	Région d'Europe disposant d'un registre et incluses dans l'étude EURO CARE.	115

Remerciements

Aux membres du jury,

Professeur Georges Weil,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour le temps que vous y accordez et pour l'intérêt que vous portez à ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Docteur Patricia Delafosse,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'y poser un regard expert. Merci pour ton accueil lors de mon semestre au Registre.

Docteur Bastien Bousat,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ton accueil lorsque je suis arrivé, nouvellement interne, à Grenoble.

Docteur Arnaud Seigneurin,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour l'expertise que tu as apportée, ton calme et ta bienveillance.

A mes enseignants,

Formels et informels qui m'ont transmis leurs savoirs, que ce soit à travers leur rôle universitaire, hospitalier, médical, statisticien, technicien, amical, familial. Merci d'être sources de curiosité et de stimulation.

A mes amis,

A ma famille,

A Rose, Norah et Raphaël...

Abréviations

- CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
- CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
- CIM-O 3 : Classification internationale des maladies pour l'oncologie, 3^e édition
- CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
- Francim : Réseau français des registres de cancers
- INCa : Institut national du cancer
- Insee : Institut de statistique et des études économiques
- Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- LAM : Leucémie aiguë myéloïde
- LDGCB : Lymphome diffus à grandes cellules B
- LH : Lymphome de Hodgkin

- LLC/LL : Leucémie lymphoïde / lymphome lymphocytaire
- MM/P : Myélome multiple / plasmocytome
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- REAL : Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms

Chapitre 1

Introduction

1.1 Généralités

Les registres de morbidité contiennent des informations d'ordre clinique et administratif concernant les personnes ayant contracté une maladie donnée, dans le but de mieux comprendre la pathologie ciblée. Toutes les tumeurs malignes diagnostiquées chez des patients résidant dans le département de l'Isère sont enregistrées pour constituer le Registre du cancer du département de l'Isère.

Cette collecte de données est nécessairement nominative, afin de permettre

le suivi des patients. Elle s'effectue dans un but de santé publique, et vise à une meilleure prévention médicale, individuelle ou collective.

Il est logique de craindre qu'une mauvaise utilisation de ces données puisse porter atteinte aux libertés et droits individuels. Cet état de fait impose d'une part le respect du secret médical, et d'autre part d'avoir le consentement des personnes concernées. Un avis a été rendu le 6 mai 1985 par le comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, alors dirigé par le professeur Jean Bernard, reconnaissant ce double aspect éthique pour les registres, lié aux autorités de la CNIL et des Conseils de l'Ordre.

Afin de répondre à ces considérations, le registre est un organisme évalué et qualifié par le Comité d'évaluation des registres (CER), rassemblant l'agence nationale de santé publique (Santé publique France), l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et l'Institut national du cancer (INCa). Il est structuré pour répondre aux exigences du secret médical et de la protection des données personnelles, et fait l'objet d'une autorisation par la CNIL.

1.2 Objectif de l'étude

Le présent travail est une étude épidémiologique observationnelle à visée descriptive.

Son intérêt est de fournir des données en population générale : l'ensemble des cas de cancers du département de l'Isère sont recueillis, et l'incidence et la survie sont calculés sur les données de l'ensemble de la population de ce même département. Ceci permet d'avoir les estimations les plus précises pour la zone géographique et la période donnée, en minimisant les possibles biais, et ainsi d'avoir une appréciation précise de l'efficacité globale du système de soins dans la zone considérée.

Un biais est une erreur inhérente à la conception d'une étude, responsable d'une modification de l'association entre une exposition (hémopathie maligne) et un critère de jugement (décès). Toute étude comporte nécessairement des biais, il est alors important de les limiter.

Dans les analyses d'incidence ou de survie effectuées à partir d'une cohorte de patients, les résultats peuvent être fortement influencés par trois principaux biais : biais de sélection lié à la constitution de l'échantillon (et à la gestion des censures pour la survie), biais de classement, et biais de confusion.

Le système des registres permet de réduire drastiquement les biais de sélection et d'être exhaustif pour le recueil des cas sur la période et la zone géographique ciblée, en multipliant les sources de données :

- identification de tous les cas de cancer pris en charge dans les établissements de santé du département, idéalement via leur système d'information hospitalier,
- bases de données des laboratoires.

Le biais de censure est lié au fait que le critère d'étude (le décès) ne sera pas forcément observé pour tous les patients au terme choisi (date de point). Certains patients sont toujours vivants à la date de point, ce sont les exclus vivants. D'autres sont perdus de vue, c'est à dire qu'ils étaient toujours vivants à une date antérieure mais leur statut à la date de point est inconnu (déménagement). Ces patients sont supposés avoir la même probabilité de survie que les patients non censurés, la censure est dite "non informative" et l'évaluation de la probabilité de décès n'est pas biaisée. Ces censures sont prises en compte dans les estimations de survie grâce à la méthode de Kaplan-Meier.

Les biais de classement, dans notre cas, portent sur le critère de jugement

principal à savoir la survenue du décès. Le risque d'erreur est faible, en raison de la simplicité du critère (décédé ou non décédé), et le recueil exhaustif du fait de l'existence des registres d'état civils. Les certificats de décès rédigés par les médecins alimentent les données du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc, Inserm). Cependant, l'analyse des causes de décès ne nous permettrait pas de différencier les diverses hémopathies malignes étudiées, raison pour laquelle nous ne calculerons pas les taux spécifiques de mortalité.

Les principaux biais de confusion dans notre analyse sont représentés par l'âge et le sexe. Afin de s'en affranchir, nous ajusterons la survie et l'incidence selon ces variables.

Après un bref rappel de physiopathologie, nous analyserons l'incidence et la survie pour les entités d'hémopathies malignes les plus fréquentes, puis les résultats seront discutés et comparés avec les données actuellement disponibles dans la littérature.

Chapitre 2

Physiopathologie

2.1 Homéostasie tissulaire

Les tissus de l'organisme adulte sont le résultat de différents phénomènes agissant sur les cellules souches lors du développement : multiplication, résorption par apoptose, différenciation en cellules spécialisées.

Chaque tissu adulte comporte des cellules différenciées, qui assurent la fonction du tissu mais ont une durée de vie limitée, et des cellules de réserve, indifférenciées. Ces cellules, appelées cellules souches, ont la faculté de se diviser par mitose pour assurer le renouvellement tissulaire : chaque cellule

souche forme alors deux cellules filles, dont une subira un phénomène de différenciation pour devenir spécialisée. Ce phénomène, appelé homéostasie tissulaire, permet la régulation de la taille et de la fonction du tissu.

Un trouble du renouvellement tissulaire peut avoir des conséquences sur le nombre de cellules, entraînant prolifération (on parle alors d'hyperplasie) ou au contraire diminution (hypoplasie, jusqu'à son extrême l'aplasie). Ces conséquences peuvent aussi porter sur la taille des cellules (hypertrophie ou atrophie) ou sur leur différenciation (métaplasie ou au contraire dédifférenciation).

Une tumeur ou néoplasie est un tissu nouvellement formé. Il est le résultat d'une multiplication de cellules anormales qui se divisent par mitose, et est lié à des lésions de l'ADN de ces cellules tumorales. Ce nouveau tissu est partiellement autonome par rapport aux facteurs régulant normalement l'homéostasie tissulaire, et présente un caractère expansif illimité aux dépens du tissu où il se développe.

2.2 Hématopoïèse

L'hématopoïèse est le processus physiologique de différenciation et de renouvellement des cellules sanguines matures, à partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) multipotente.

La mise en place de ce processus commence dès le 21^e jour de vie intra-utérine, initialement au niveau d'îlots sanguins dérivant du mésoderme du sac vitellin. Les premières cellules souches hématopoïétiques coloniseront progressivement le foie, puis la rate et enfin la moelle osseuse vers le quatrième mois. Dès ce moment, l'hématopoïèse se déroule uniquement à l'intérieur de la moelle osseuse, de tout type d'os. A partir de quatre ans, ce processus se déroule exclusivement dans la moelle osseuse des os courts et plats : sternum, côtes, bassin, crânes, vertèbres.

Dans la moelle osseuse, des cellules appelées hémangioblastes peuvent se différencier :

- en angioblastes puis en cellules endothéliales, ou
- en CSH de longue durée puis en CSH de courte durée, qui se différencient en un progéniteur multipotent. La cellule multipotente se différencie en 2 types de progéniteurs primitifs (figure 2.1) :

- Progéniteur commun myéloïde (ou CMP, ou Colony Forming Unit), qui se différencie en :
 - * Progéniteur commun granulocytaire monocytaire, ou en
 - * Progéniteur commun mégacaryocytaire érythroblastique.

Ces deux types de progéniteurs produiront des progéniteurs tardifs ou différenciés (CFU - Granulocyte, Erythroblaste, Megakaryocyte, Monocyte) qui formeront les précurseurs, premières cellules morphologiquement identifiables.

- Progéniteur commun lymphoïde (ou CLP), qui produira le progéniteur des cellules T/NK, celui des cellules B et celui des cellules dendritiques.

CSH → progéniteurs → précurseurs → éléments figurés matures.

- Le progéniteur myéloïde est à l'origine de différents types cellulaires :
 - thrombocytes
 - érythrocytes
 - mastocytes
 - granulocytes (qui, par différenciation, donneront leucocytes et monocytes/macrophages).
- Le progéniteur lymphoïde donnera des lymphocytes :

- lymphocytes NK (natural killer, ou grands lymphocytes granuleux)
- lymphocytes T
- lymphocytes B/plasmocytes

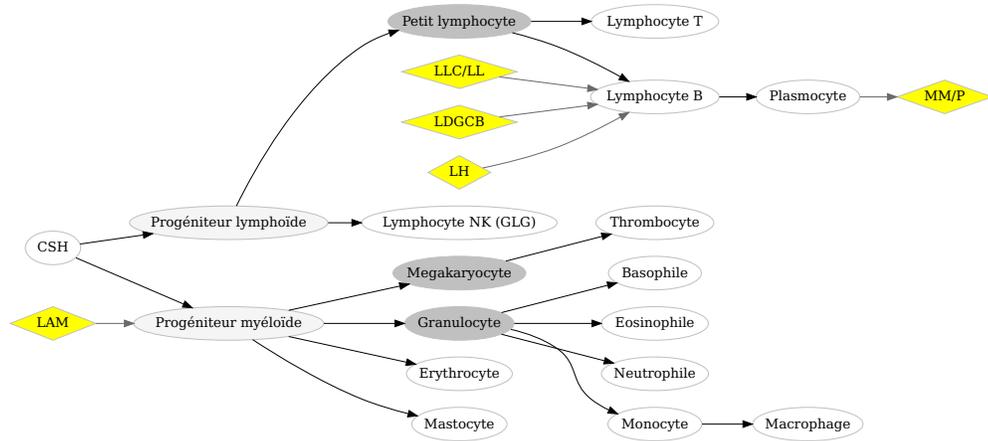


FIG. 2.1 : Description des lignées hématopoïétiques et pathologies associées.

2.3 Hémopathie maligne

2.3.1 Classification

Les tumeurs sont classées selon le type histologique à partir duquel elles se développent. Les hémopathies malignes appartiennent au groupe des tumeurs non épithéliales.

Une hémopathie maligne est une néoplasie développée à partir de cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse et du système lymphoïde. Ce terme nosologique rassemble donc un groupe hétérogène de cancers des cellules sanguines et de leurs précurseurs.

Parmi celles-ci, on distingue les leucémies, les lymphomes et les syndromes myélodysplasiques.

Les leucémies sont des tumeurs de la moelle osseuse. Elles peuvent être aiguës d'évolution rapide (LAL, LAM) ou bien chroniques (LLC, LMC).

Les syndromes myélodysplasiques sont caractérisés par le dysfonctionnement d'un précurseur hématopoïétique, engendrant des cellules clonales avec trouble de la maturation et avortement intra-médullaire. Il en résulte une cytopénie touchant une ou plusieurs lignées sanguines, et un risque de

transformation en LAM.

Les lymphomes sont caractérisés par la prolifération maligne de cellules lymphoïdes et réticulaires : lymphocyte B pour le lymphome de Hodgkin et 85% des lymphomes non hodgkiniens, ou bien lymphocyte T/cellule NK.

La classification des hémopathies malignes est en évolution constante en raison de l'évolution des connaissances scientifiques.

Dès la fin du XIX^e siècle, des premières descriptions morphologiques ont été rapportées par les pionniers de la méthode anatomo-clinique : Hodgkin, Virchow, Sternberg, Reed. Peu après les premières classifications, basées sur la morphologie cellulaire, la classification de Rappaport en 1956 constitua un premier aboutissement avec la séparation d'entités selon leur degré de différenciation.

L'arrivée de l'immuno-histochimie et la découverte des différentes lignées de lymphocytes vont amener à la révision des classifications dans les années 1960-1980 et à l'émergence de différentes classifications : celle de Lukes et Collins aux USA et celle de Kiel-Lennert en Europe.

En 1994, la Revised European-American classification of Lymphoid neoplasms (REAL) permet d'unifier le paysage des classifications, grâce aux

TAB. 2.1 : Classification des hémopathies malignes

Groupe	Principaux syndromes
Lignée myéloïde	
Leucémies aiguës myéloïdes	8 catégories (LAM0 à LAM7). Leucémie myéloïde chronique, leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles, maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, myélofibrose primitive.
Syndromes myéloprolifératifs	
Syndromes myéodysplasiques	Anémie réfractaire, anémie réfractaire sidéroblastique, anémie réfractaire avec excès de blastes.
Lignée lymphoïde	
Hémopathies lymphoïdes matures B	Leucémie lymphoïde chronique B/Lymphome lymphocytaire, macroglobulinémie de Waldenström, le lymphome lymphoplasmocytaire, lymphomes B de la zone marginale, lymphomes du manteau, lymphomes folliculaires, lymphomes diffus à grandes cellules B, lymphomes de Burkitt, myélome multiple.
Hémopathies lymphoïdes matures T ou à cellules NK	
	Leucémies ou lymphomes T ou à cellules NK. Lymphome de Hodgkin.

avancées majeures en immunologie et en génétique.

L'évolution continue des sciences et technologies a par la suite amené à la publication d'une première classification par l'OMS en 2001, qui fut vite dépassée et amena à la classification actuelle, publiée par l'OMS en 2008 (Tableau 2.1).

2.3.2 Epidémiologie

L'augmentation au cours de ces 30 dernières années de l'incidence des lymphomes non-hodgkiniens a posé la question d'éventuels facteurs de risque dont la prévalence aurait augmenté. Dernièrement, des études de vaste ampleur ont été initiées afin d'explorer les liens entre facteurs environnementaux et hémopathies malignes chez l'adulte :

- L'étude ENGELA vise à étudier les facteurs de risque environnementaux,

professionnels et génétiques des lymphomes de l'adulte ;

- L'étude AGRICAN étudie les risques de cancer au sein d'une vaste cohorte de 180 000 agriculteurs en France.

De nombreux facteurs de risque environnementaux de développement d'une hémopathie maligne sont connus ou suspectés. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) établit un classement des substances depuis 1971, selon leur cancérogénicité :

- Groupe 1 : agent cancérogène (parfois appelé cancérogène avéré ou cancérogène certain (120 agents)
- Groupe 2A : agent probablement cancérogène (82 agents)
- Groupe 2B : agent peut-être cancérogène (parfois appelé cancérogène possible, 311 agents)
- Groupe 3 : agent inclassable quant à sa cancérogénicité (499 agents)
- Groupe 4 : agent probablement pas cancérogène (1 agent : caprolactame).

Certains facteurs peuvent constituer :

- des expositions professionnelles, comme :
 - le benzène pour la leucémie aiguë non lymphoïde (chimie),

- le butadiène 1,3 (industrie du caoutchouc et du latex),
- les rayons X et rayons gamma (secteur médical, industrie nucléaire),
- le lindane (insecticide et antiparasitaire),
- le pentachlorophénol (fongicide) ;
- des composés ubiquitaires :
 - le formaldéhyde (combustion incomplète de substances carbonées - dont tabac -, production atmosphérique par action des rayons solaires et de l'oxygène sur le méthane ou d'autres hydrocarbures, décomposition des matière organiques, émission par divers types de colles, métabolisme de la plupart des organismes - dont l'humain -)
- des agents infectieux : Helicobacter pylori, Herpes simplex virus associé au sarcome de Kaposi, Virus d'Epstein-Barr, Virus de l'hépatite C, Virus de l'immunodéficience humaine de type 1, Virus lymphotrope T humain de type 1 ;
- des composés radioactifs : Phosphore-32, Produits de fission dont le strontium-90, Thorium-232 et produits de désintégration ;
- Le tabac constitue un facteur de risque de développement d'une

leucémie myéloïde.

- Enfin, il existe un facteur de risque nosocomial lié à l'exposition aux agents anti-cancéreux (chimiothérapie, radiothérapie).

Chapitre 3

Matériel et méthode

3.1 Données de diagnostic

Les données de diagnostic sont issues du Registre du cancer du département de l'Isère. Un registre du cancer est une structure assurant le recueil continu de tous les cas incidents de tumeurs malignes, dans un but de recherche et de santé publique.

Le registre des cancers de l'Isère couvre l'ensemble du département dont il dépend, et a été ouvert en 1979.

Les entités morphologiques considérées sont celles retenues par le réseau

francim dans leur rapport sur l'estimation nationale de l'incidence des cancers, et définies selon la classification internationale des maladies pour l'oncologie, 3^e édition (CIM-O).

L'évolution des classifications, et l'identification au fil du temps de nouvelles entités anatomo-pathologiques, ont pour conséquence une durée variable de la période utilisable selon les diagnostics considérés.

- Lorsque la terminologie n'a pas évolué, la période d'incidence utilisable commence à l'ouverture du registre en 1979. Pour notre étude il s'agit du lymphome de Hodgkin classique, de la leucémie lymphoïde chronique et de la leucémie aiguë myéloïde.
- Pour certaines hémopathies lymphoïdes, elle commence en 1995, soit un an après la publication de la REAL (Revised European-American classification of Lymphoid neoplasm). C'est le cas du myélome multiple, du lymphome diffus à grandes cellules B.

3.2 Données de population

Les données de population utilisées sont celles de l'Institut de statistique et des études économiques (Insee) pour le département de l'Isère, annuelles et

sur la période 1979-2016.

3.3 Données de mortalité

Les données de mortalité sont issues des certificats de décès, recensés par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc). Ces certificats ne permettent pas de classer les causes de décès selon les entités que nous considérons dans ce travail, raison pour laquelle les taux spécifiques de mortalité ne seront pas calculés. Les tables de mortalités sont stratifiées par âge, sexe, année, région et département.

3.4 Calcul de l'âge et imputation de dates

L'âge au diagnostic a été calculé comme la différence en jours entre la date de diagnostic et la date de naissance. Pour les standardisations des taux d'incidence, l'âge défini était l'âge révolu au moment du diagnostic, rapporté à la classe d'âge correspondante (18 classes de 5 ans, de 0 à 85+ ans).

Lorsque le jour de naissance n'était pas connu précisément, il leur a été imputé le jour du premier janvier de l'année de naissance.

TAB. 3.1 : Observations avec date de diagnostic imprécise

Label du code CIM-O	Date du diagnostic	Date des dernières nouvelles
Leucémie aiguë myéloïde, SAI (type FAB ou OMS non précisé)	1991x-x	1991-06-23
Leucémie aiguë myéloïde, SAI (type FAB ou OMS non précisé)	1991x-x	1991-02-16
Mycosis fongoïde	1995x-x	1995-05-12
Lymphome malin non-hodgkinien, SAI	1995x-x	1995-05-16

Lorsque le jour de diagnostic n'était pas connu précisément, l'année du diagnostic était toujours la même que l'année des dernières nouvelles. Il leur a été imputé le jour et le mois des dernières nouvelles. Les observations concernées sont listées dans le tableau 3.1.

3.5 Estimation des taux d'incidence

L'incidence I d'une maladie est définie comme étant le nombre de nouveaux cas sur une période donnée Δt .

Le taux d'incidence TI représente la vitesse moyenne d'apparition de nouveaux cas dans une population non malade, et est défini comme suit :

$$TI = \frac{I}{PT}$$

I = Nombre de nouveaux cas PT = Nombre de "personnes-temps" : somme des temps d'exposition de chaque sujet pendant Δt .

En supposant un taux de renouvellement constant de la population, c'est à dire autant d'entrées (naissances, immigrations) que de sorties (décès, émigrations), le nombre de personnes-temps peut être estimé par : $\widehat{PT} = N \times \Delta t$. Nous disposons de l'estimation du nombre moyen de sujets *pop* par sexe et par âge sur chaque année calendaire par les données de l'Insee.

Afin d'éviter d'avoir un trop grand nombre de décimales nulles, les taux d'incidence pour les maladies rares sont exprimés pour 100000 Personnes-Années.

En supposant que la survenue de la maladie est uniforme, on estime le taux d'incidence brute par :

$$\widehat{TIB} = \frac{I}{\widehat{PT}} = \frac{I}{pop} \times 10^5$$

Le TIB est calculé pour chaque classe d'âge de 5 ans (18 classes au total : de 0 à 85+) et pondéré par la proportion de cette même classe d'âge dans une population standard mondiale, celle utilisée par le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) et proposée en 1966 par Doll, Payne et Waterhouse. Le taux d'incidence standardisé *TIS* sur une période x est la

somme de ces taux d'incidence spécifiques pondérés :

$$\widehat{TIS}_x = \frac{\sum_{i=classe_1}^{classe_{18}} [\widehat{TIB}_i \times pop.std_i]}{\sum_{i=classe_1}^{classe_{18}} pop.std_i}$$

Les TIS pour chaque période donnée sont analysés avec le logiciel joinpoint afin de modéliser, avec une régression par morceaux, l'espérance du TIS permettant d'identifier d'éventuels points de rupture dans la tendance. Le choix du modèle se fera selon la méthode du weighted BIC (Bayesian information criterion) et permettra d'estimer des taux moyens d'évolution.

3.6 Analyses de survie

La durée de survie correspond au temps écoulé entre la date de diagnostic (date d'origine) et le décès. La date de point est la date de fin de l'étude, à partir de laquelle on ne tiendra plus compte des observations. Il s'agit du 31 décembre 2016. La date des dernières nouvelles correspond à la dernière date où le critère de jugement a été recueilli pour un patient (décédé/vivant).

La fonction de survie S est la probabilité que la durée de survie X soit au moins égale à l'instant t considéré :

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

avec $X \geq 0$ et $t \geq 0$.

Pour les sujets perdus de vue et exclus vivants, la durée de vie ne sera pas observée entièrement. Sur une frise chronologique, la partie de droite pour ces sujets ne serait pas connue et ils sont dits censurés à droite. Nous sommes dans le cas où la censure est indépendante de l'évènement : les sujets ne sont pas censurés en raison d'un arrêt de traitement ou d'un arrêt de suivi pour guérison, mais à cause d'un déménagement (perdus de vue) ou de la fin de l'étude et la période censurée est donc non informative. Il s'agit d'une censure à droite aléatoire de type I.

L'estimateur de Kaplan-Meier permet d'estimer la fonction de survie lorsqu'aucun modèle n'est supposé (non paramétrique) et en présence d'une censure aléatoire de type I.

Pour évaluer l'effet de l'âge, du sexe ou de la sous-entité sur la survie, nous utiliserons le modèle de Cox. Il s'agit d'un modèle à hasards (ou risques) proportionnels, qui exprime un effet multiplicatif des covariables sur une fonction de hasard de base commune à tous les individus. Il est dit à risques

proportionnels car pour deux individus, le rapport des fonctions de hasard ne dépend pas du temps. Ce modèle utilise pour la fonction de hasard la fonction exponentielle. Il s'exprime comme suit :

$$\lambda(t | Z) = \lambda_0(t)\exp(\beta' Z)$$

où $\lambda(t | Z)$ est le risque d'un individu de caractéristiques Z à un instant t , Z est le vecteur de covariables, et $\beta' Z$ est l'effet résumé des différentes covariables. Comme le risque de base à l'instant t $\lambda_0(t)$ est inconnu, ce modèle est dit semi-paramétrique.

La survie observée correspond à la proportion de personnes survivantes au terme considéré (1, 3, 5, 10 ou 15 ans de la date de diagnostic).

La survie nette est la survie qui serait observée si la pathologie étudiée était la seule cause possible de décès. Elle permet donc de soustraire l'influence des autres causes de décès à la survie observée, permettant notamment la comparaison entre deux zones géographiques différentes, ou entre deux périodes différentes.

La survie nette permet de prendre en compte le taux de mortalité toutes

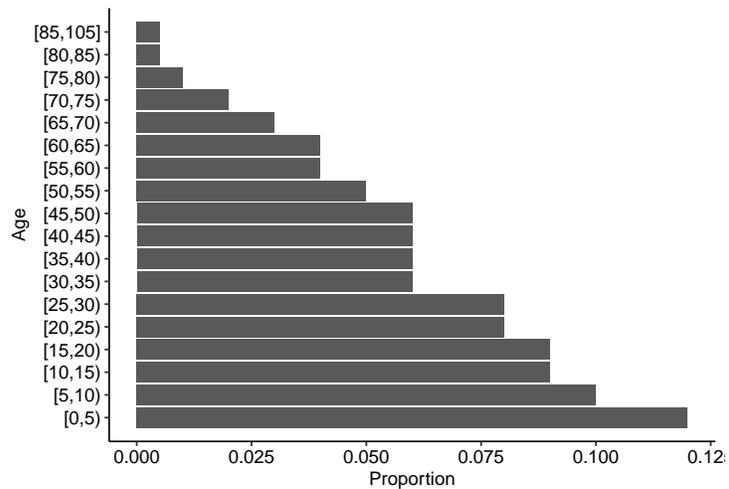


FIG. 3.1 : Pyramide des âges de la population type.

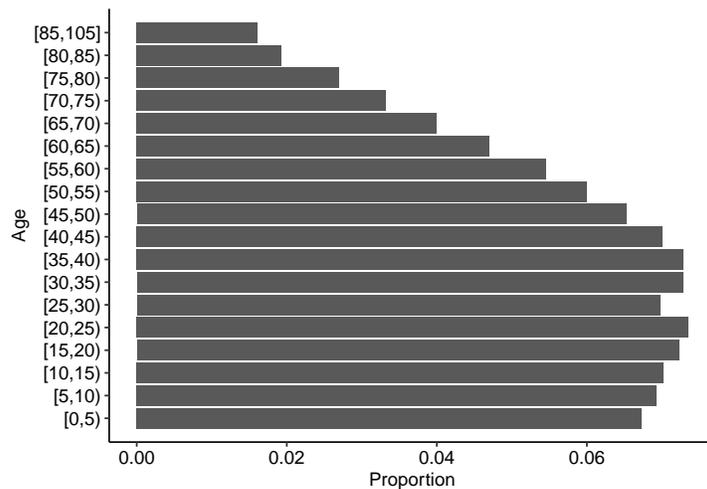


FIG. 3.2 : Pyramide des âges de la population de l'Isère, période 1979-2016.

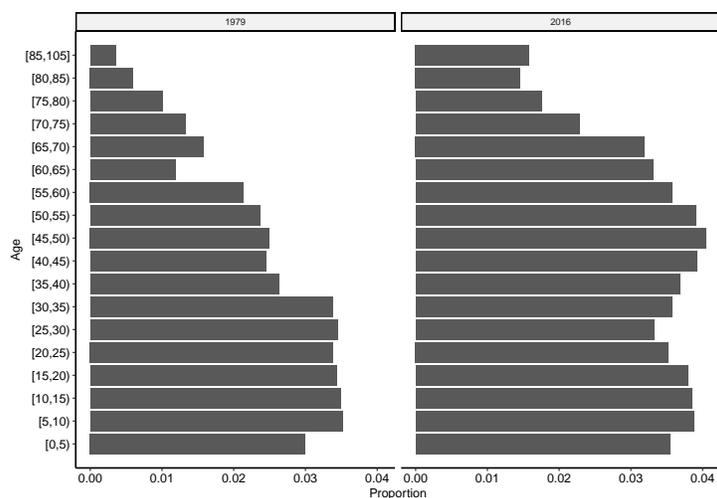


FIG. 3.3 : Pyramide des âges de la population de l'Isère, en 1979 et 2016.

causes, dans chaque strate de la population. Elle suppose que la mortalité autres causes des sujets atteints est la même que la mortalité toutes causes de la population générale. Les taux de mortalité des différentes strates de la population sont ceux fournis par l'Insee.

Nous utiliserons l'estimateur de Pohar-Perme (2012), qui permet de corriger un biais de surmortalité dans les catégories d'âge les plus avancées entraînant une surestimation de la survie nette avec les méthodes classiques. La comparaison des différences entre les courbes de survie est effectuée avec un test type log-rank, qui attribue à chaque décès le même poids quel que soit l'instant où il se produit, et compare le nombre de décès observés au nombre de décès attendus.

3.7 Logiciels utilisés

La quasi-totalité de ce travail est effectuée en langage R avec le logiciel RStudio : gestion des données, calculs des taux d'incidence, analyses de survie, tableaux, graphiques, rédaction du document.

Les packages suivants ont été utilisés : bookdown, cowplot, ggpubr, ggpubr, kableExtra, lubridate, prettyR, readr, relsurv, rgdal, scales, tidyverse.

Seule l'analyse de l'évolution des taux d'incidence standardisés est effectuée à l'aide du logiciel Joinpoint, développé par le National Cancer Institute aux Etats-Unis.

Chapitre 4

Résultats

4.1 Généralités

La survenue des hémopathies malignes chez l'enfant est rare : 95% des patients sont diagnostiqués après 22 ans. Pour cette raison, l'analyse des survies portera sur les patients de 15 ans ou plus.

La médiane des âges au diagnostic pour l'ensemble des hémopathies est de 68 ans. La moyenne est à 64 ([63.4-64.1]) ans.

Lorsqu'on analyse la densité des âges au diagnostic par période, on observe une diminution du nombre de diagnostics chez les sujets de moins de 40

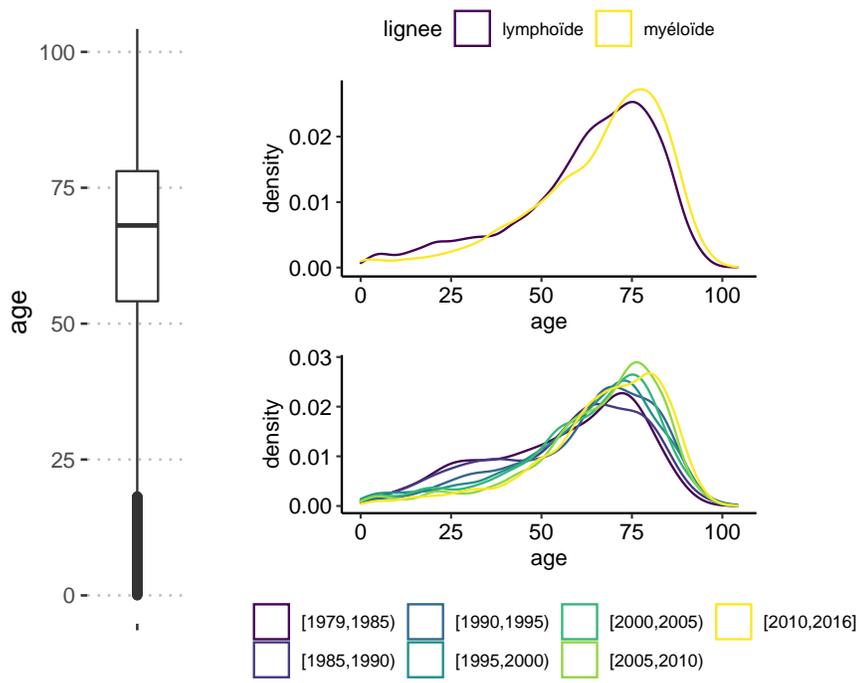


FIG. 4.1 : Age au diagnostic pour l'ensemble des hémopathies malignes, et densité selon la lignée et la période.

ans, pour les périodes postérieures à 1990. Ceci est probablement dû d'une part à l'évolution des classifications et méthodes diagnostiques, et d'autre part à l'augmentation observée de l'incidence des cancers de l'adulte faisant suspecter une part environnementale.

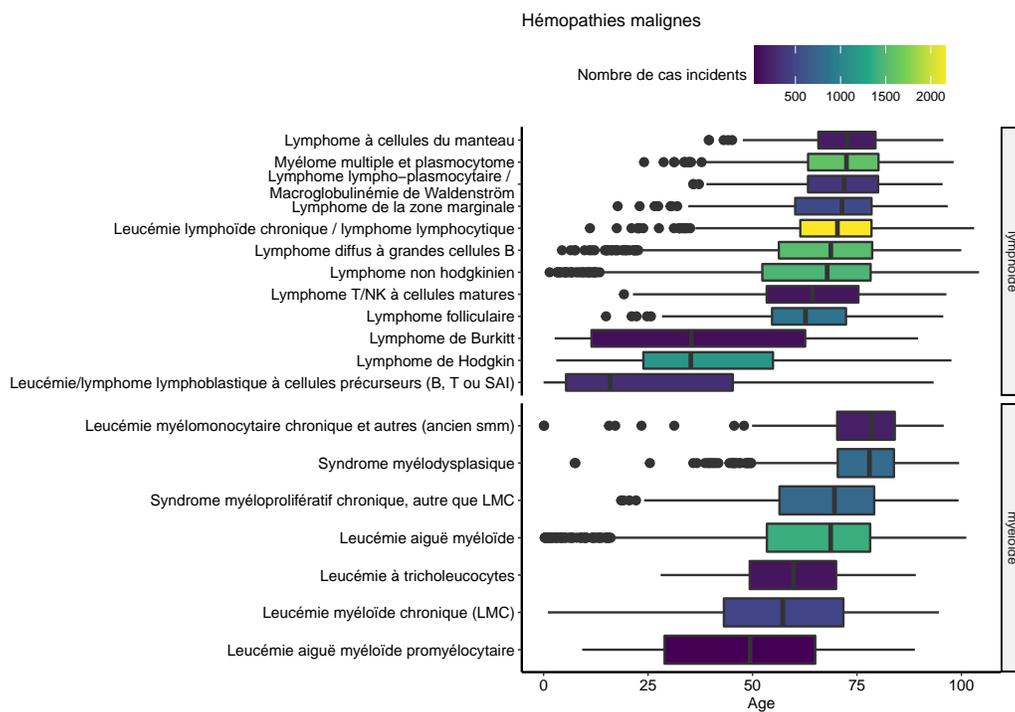


FIG. 4.2 : Age au diagnostic pour chacune des hémopathies malignes et nombre de cas.

Les hémopathies affectant les adultes jeunes sont le lymphome de Burkitt, le lymphome de Hodgkin et la leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI). Ces trois pathologies, de la lignée lymphoïde, ont

une médiane d'âges inférieure à 40 ans. Les autres entités ont une médiane d'âges autour de 50 ans ou supérieure, allant jusqu'à environ 75 ans.

Les hémopathies les plus fréquentes sont de la lignée lymphoïde et sont représentées par la LLC/Lymphome lymphocytaire, le MM/Plasmocytome, et le Lymphome diffus à grandes cellules B.

Chapitre 5

Myélome multiple et plasmocytome

5.1 Généralités

Cette entité représente les tumeurs développées à partir des plasmocytes, cellules productrices d'immunoglobulines. Il existe un état "prémyélomateux", la dysglobulinémie monoclonale d'origine indéterminée.

Le tableau peut comporter altération de l'état général, cytopénie (anémie le plus souvent), atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, syndrome

infectieux, risque thrombo-embolique, syndrome d'hyperviscosité, atteinte neurologique.

Le diagnostic est posé sur un taux excessif de plasmocytes médullaires et le dosage d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang ou les urines.

Lorsque ces tumeurs sont localisées à un os ou à un autre organe, on parle de plasmocytome osseux solitaire ou de tumeur plasmocytaire extra-osseuse. La forme disséminée est le myélome multiple, ou maladie de Kahler. La leucémie à plasmocytes est rare et de mauvais pronostic. Elle peut être primitive ou survenir dans l'évolution d'un myélome multiple et est caractérisée par un taux de plasmocytes sanguins circulants supérieur à $2 \times 10^9 \text{ .L}^{-1}$.

Le pronostic des patients s'est considérablement amélioré depuis les années 2000 et la découverte de nouveaux traitements immunomodulateurs et inhibiteurs du protéasome. Le traitement est recommandé pour les cas symptomatiques. Chez les patients éligibles à un traitement intensif (moins de 65 ans sans comorbidité majeure), il consiste en une auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques précédée d'un traitement d'induction (dexaméthasone + thalidomide/bortézomib), associée à une chimiothérapie par melphalan. Pour les autres, il s'agit d'une association de melphalan, de

prednisone et d'un immunomodulateur (thalidomide, lénalidomide) ou d'un inhibiteur du protéasome (bortézomib).

Epidémiologie connue du MM :

- L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes. Les trois-quarts des cas ont 65 ans ou plus au moment du diagnostic.
- Les personnes atteintes de myélome multiple / plasmocytome sont représentées à 52% par des hommes.
- L'incidence brute est d'environ 5442 nouveaux cas en 2018 en France. Cette entité représente 2% des cancers et 10 à 12% des hémopathies malignes. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 4,2 pour 100 000 chez l'homme et 2,9 pour 100 000 chez la femme.
 - On observe une augmentation annuelle du taux d'incidence entre 1980 et 2012, de 1,1% chez l'homme et 0,6% chez la femme.
 - Cette tendance est moins importante sur la période 2005-2012.
- La survie nette standardisée dans la zone registre entre 2005 et 2010 est de 54% à 5 ans.
- Les facteurs de risque connus sont représentés par les radiations ionisantes.

TAB. 5.1 : MM/P : Description de l'entité

Entite	Myélome multiple et plasmocytome
Analysable depuis	1995
Sous-groupe	tumeurs à plasmocytes
Groupe	Lymphome non hodgkinien

TAB. 5.2 : MM/P : Codes CIM-0

Code CIM-O	Libelle
97313	Plasmocytome, SAI
97323	Myélome multiple
97333	Leucémie à plasmocytes
97343	Plasmocytome extramédullaire (ne survenant pas dans l'os)

5.1.1 Sexe-Ratio

Nous retrouvons dans l'Isère une part équivalente d'hommes et de femmes, avec un sexe ratio proche de 1. Il n'y a pas de différence avec la répartition décrite au niveau national.

TAB. 5.3 : MM/P : Répartition par sexe

Sexe	Nombre	Pourcent	IC95	Ratio
Homme	811	51.5%	[49.0% - 54.0%]	1.06
Femme	765	48.5%	[46.0% - 51.0%]	0.94

TAB. 5.4 : MM/P : Age au diagnostic

Hemopathie	Min	Q25	Mediane	Moyenne	Q75	Max
Myélome multiple et plasmocytome	24	63	72	71	80	98

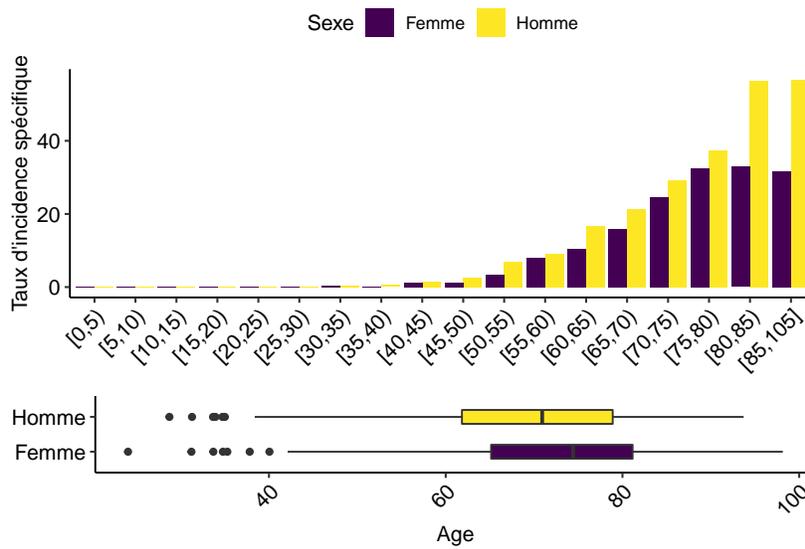


FIG. 5.1 : MM/P : Age au diagnostic selon le sexe.

5.1.2 Age

L'âge au diagnostic est similaire aux valeurs nationales, pour les deux sexes.

L'âge médian est de 74 ans pour les femmes et de 71 ans pour les hommes.

Trois quart des patients ont 63 ans ou plus.

5.2 Incidence

5.2.1 Incidence brute

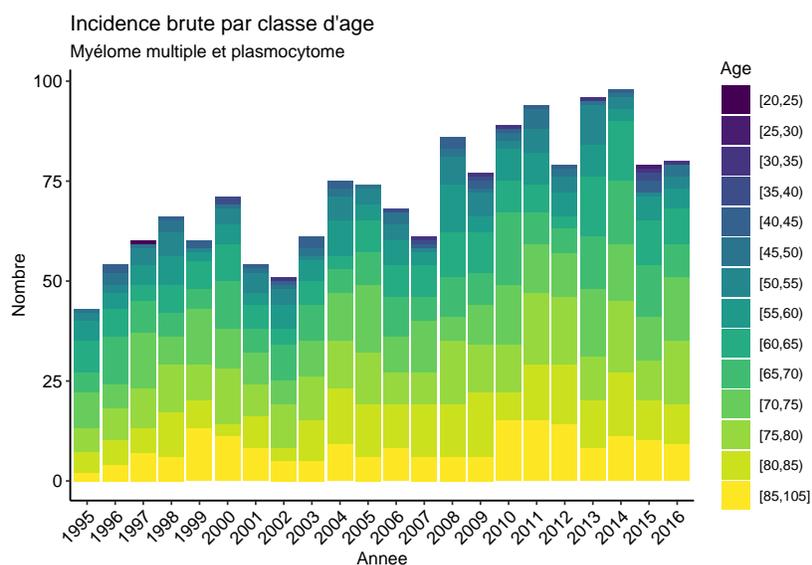


FIG. 5.2 : MM/P : Incidence brute.

80 cas de myélome multiple ou plasmocytome ont été diagnostiqués en 2016

dans le département de l'Isère.

5.2.2 Incidence standardisée

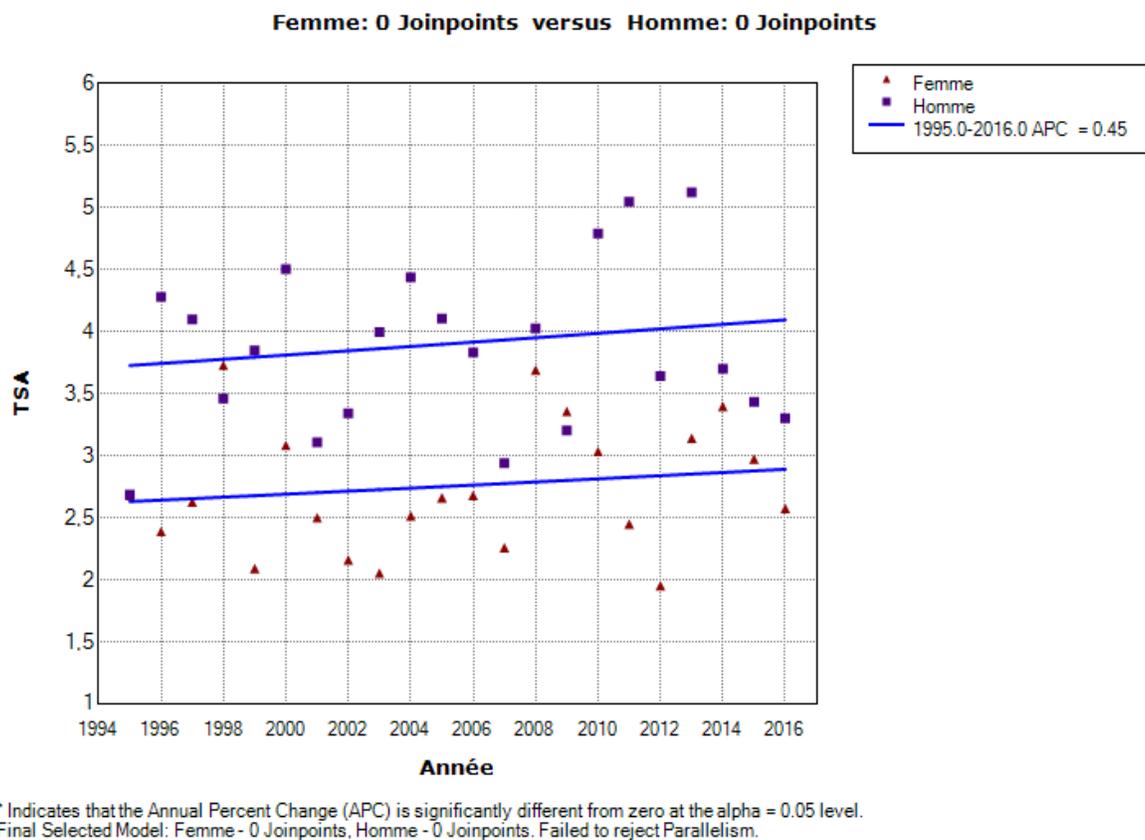


FIG. 5.3 : MM/P : Incidence standardisée.

Le modèle retrouve une augmentation du taux d'incidence standardisée de 0,43% par an pour les deux sexes depuis 1995, soit une augmentation légèrement inférieure à la moyenne nationale et non significative. Le taux d'incidence standardisée était de 3,3 pour les hommes et 2,6 pour les femmes en 2016. Ces taux sont comparables à ceux retrouvés au niveau national.

TAB. 5.5 : MM/P : Taux d'incidence en 2016

Sexe	Nombre	Taux brut	Taux standardisé monde
Femme	40	8.7 [2.1-15.3]	2.6 [1.7-3.5]
Homme	40	10.5 [3-18.1]	3.3 [2.2-4.4]

5.3 Survie

Population d'étude :

- Nombre : 1576 sujets (765 femmes et 811 hommes).
- 53 % décédés après cinq années de suivi et 3.7 % perdus de vue.

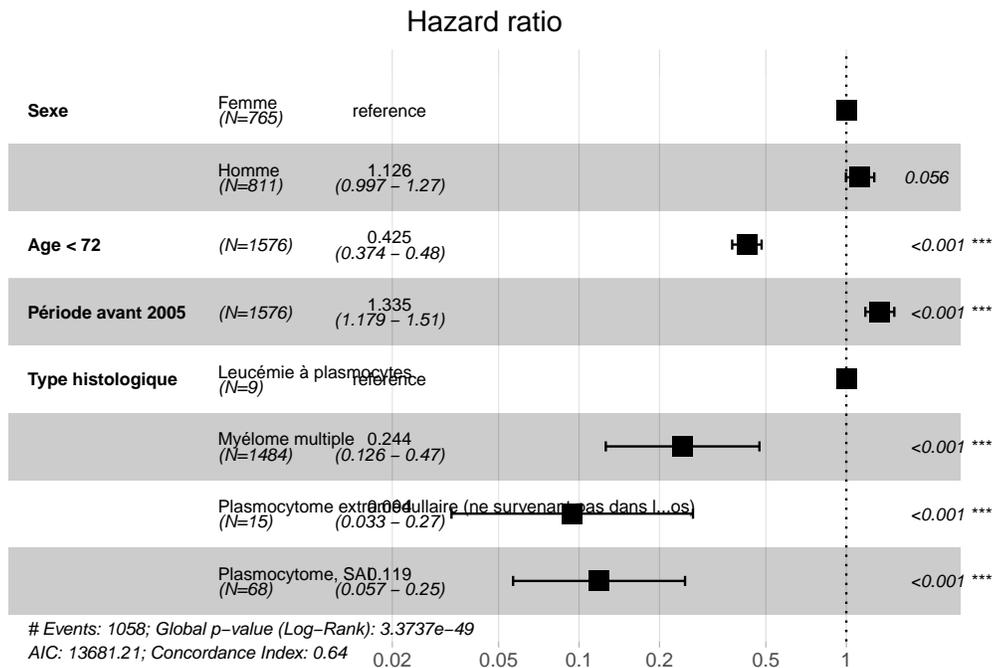


FIG. 5.4 : MM/P : Modèle de Cox.

Les facteurs associés à une survie moins importante sont un âge au diagnostic supérieur à l'âge médian, une date de diagnostic antérieure à 2005, et le diagnostic de leucémie à plasmocytes.

5.3.1 Survie relative

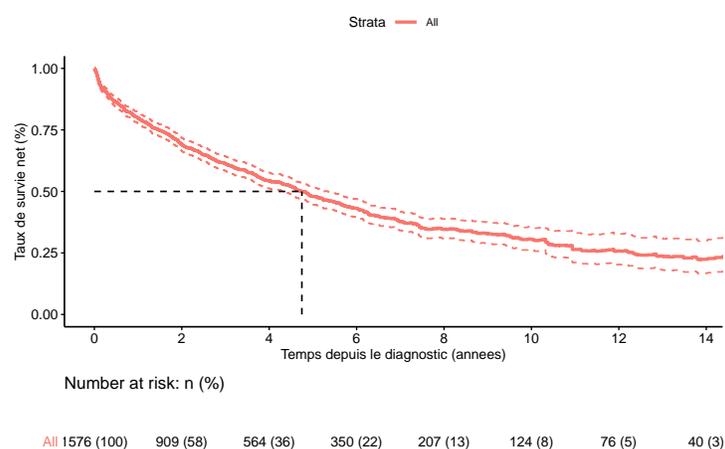


FIG. 5.5 : MM/P : Survie relative.

Il n'y a pas de différence significative de survie entre les deux sexes. La médiane de survie relative se situe à environ 5 ans.

La leucémie à plasmocytes est rare et de pronostic péjoratif : 8 des 9 sujets de notre cohorte sont décédés avant la deuxième année suivant le diagnostic. Le plasmocytome extra-médullaire est de bon pronostic (78,3% de survie à 5 ans dans notre cohorte). La grande majorité des diagnostics est constituée par le

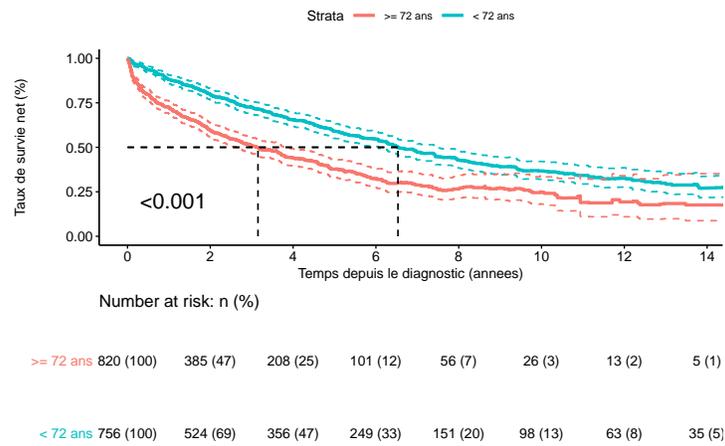


FIG. 5.6 : MM/P : Survie relative selon l'âge.

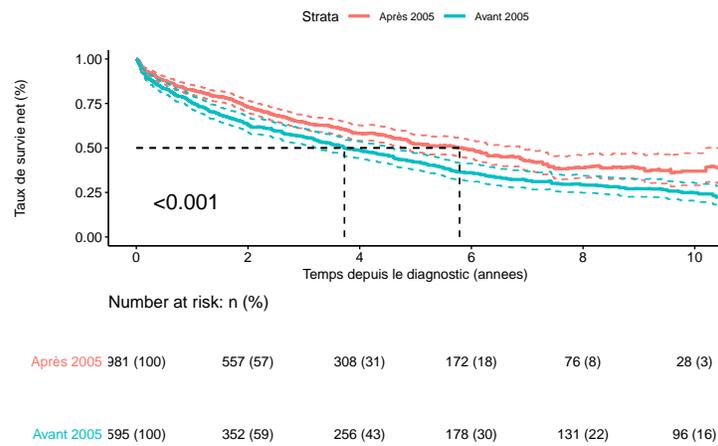


FIG. 5.7 : MM/P : Survie relative selon la date de diagnostic.

myélome multiple. La survie pour l'ensemble de cette entité progresse sur les différentes périodes depuis 1995 : la survie à 5 ans est passée de 42,1% à 52,2% entre les périodes 1995-2004 et 2005-2016. Cette augmentation notable de la survie sur les périodes les plus récentes coïncide avec l'arrivée des nouvelles thérapeutiques : thalidomide (2009), lénalidomide (2007), bortézomib (2004).

TAB. 5.6 : MM/P : Taux de survie relative

Catégorie	1 an		3 ans		5 ans		10 ans		15 ans	
	% 1 an	[IC95%].1	% 3 ans	[IC95%].3	% 5 ans	[IC95%].5	% 10 ans	[IC95%].10	% 15 ans	[IC95%].15
Tous	80%	[77.6-82]	61%	[58.3-64.2]	48%	[44.6-51.5]	30%	[26.2-35.5]	25%	[18.4-33.3]
Age										
>= 72 ans	72%	[68.8-75.8]	51%	[46.6-55.5]	38%	[32.8-43.2]	25%	[18.1-33.9]	23.8%	[11.9-47.6]
< 72 ans	88%	[85.6-90.6]	72%	[68.9-76.1]	59%	[55-63.4]	37%	[32.1-42]	26.9%	[21.3-34.1]
Période										
[2005-2016]	82.6%	[79.9-85.4]	64.4%	[60.7-68.4]	52%	[47.5-57.3]	37%	[29-47.1]	NA	[NA-NA]
[1995-2004]	75.4%	[71.7-79.2]	56.1%	[51.7-60.9]	42%	[37.6-47.1]	25%	[20.2-30.3]	19%	[13.3-26.7]
Entité CIM-O										
Leucémie à plasmocytes	33.7%	[14.7-77.3]	11.8%	[2.8-49.4]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]
Plasmocytome, SAI	98.6%	[93.4->100]	92.5%	[82.6->100]	72.2%	[57.1-91.2]	57.2%	[39-83.9]	71%	[41.9->100]
Plasmocytome extramédullaire (ne survenant pas dans l'os)	93.6%	[82.1->100]	84.0%	[62.7->100]	78.3%	[49.8->100]	50.9%	[23.3->100]	NA	[NA-NA]
Myélome multiple	79.0%	[76.7-81.4]	59.7%	[56.7-62.8]	46.7%	[43.3-50.4]	29.0%	[24.6-34.1]	21%	[14.9-29.4]

La survie globale sur la période 2005-2016 est de 83% à 1 an, 52% à 5 ans et 37% à 10 ans. Ces valeurs sont similaires aux valeurs nationales pour la période 2005-2010 (84% à 1 an et 54% à 5 ans). Les valeurs de la survie à 10 ans sont similaires pour la période 1995-2004, en France et en Isère. L'estimation de cette valeur n'est pas disponible à l'échelon national pour les années postérieures à 2004.

5.4 Conclusion

L'âge au diagnostic (médiane : 72 ans) de myélome multiple ou de plasmocytome et le sexe-ratio (ratio H/F : 1,06) sont les mêmes en Isère et dans le reste de la France. De même, les taux d'incidence standardisés (3,3 chez les hommes et 2,6 pour 100 000 chez les femmes) et les taux de survie (83% à 1 an, 52% à 5 ans et 37% à 10 ans sur la période la plus récente, depuis 2005). L'évolution des taux d'incidence standardisés est de +0,43% par an depuis 1995. Cette augmentation discrète, légèrement inférieure à l'augmentation moyenne sur la zone registre, n'est pas significative.

Chapitre 6

Leucémie lymphoïde chronique

/ lymphome lymphocytaire

6.1 Généralités

Ces deux termes recouvrent un type de tumeur dont le point de départ est le lymphocyte B, pouvant être indolent. Leur différence se situe dans le lieu de colonisation du lymphome : sang et moelle osseuse pour la leucémie lymphoïde chronique (LLC), ganglions lymphatiques et rate pour le lymphome à petits lymphocytes (LPL). Cette tumeur peut évoluer en un

type de lymphome agressif (syndrome de Richter) ou, rarement, en leucémie polymphocytaire B.

Le traitement peut constituer en une surveillance pour les cas asymptomatiques. Viennent ensuite la chimiothérapie, les anticorps monoclonaux (rituximab, alemtuzumab, obinutuzimab, ofatumumab) ou les thérapies ciblées (idélalisib, ibrutinib), qui peuvent être associés. Enfin, on peut avoir très rarement recours à l'allogreffe de cellules souches.

Epidémiologie connue de la LLC :

- L'âge médian au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme.
- L'incidence en France en 2018 est d'environ 4674 nouveaux cas, dont 59% chez l'homme.
 - L'incidence standardisée sur la population mondiale est de 4 pour 100 000 chez l'homme et 2,1 pour 100 000 chez la femme. Elle augmente avec l'âge.
 - Le taux d'incidence est stable entre 1990 et 2018, chez l'homme et chez la femme. On observe en revanche une diminution de ce taux de l'ordre de 2% par an depuis 2010.

TAB. 6.1 : LLC/LL : Description de l'entité

Entite	Leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire
Analysable depuis	1975
Sous-groupe	leucémies lymphoïdes
Groupe	Lymphome non hodgkinien

TAB. 6.2 : LLC/LL : Codes CIM-0

Code CIM-O	Libelle
96703	Lymphome malin à petits lymphocytes B, SAI
98233	Leucémie lymphoïde chronique à cellules B/lymphome à petits lymphocytes

- La survie nette standardisée est d'environ 85% à 5 ans.

6.1.1 Sexe-Ratio

Nous retrouvons dans notre cohorte une proportion plus importante d'hommes, avec un ratio hommes / femmes à 1,4. Ce rapport est le similaire à celui retrouvé dans les estimations nationales.

TAB. 6.3 : LLC/LL : Répartition par sexe

Sexe	Nombre	Pourcent	IC95	Ratio
Homme	1261	59%	[56% - 61%]	1.41
Femme	894	41%	[39% - 44%]	0.71

TAB. 6.4 : LLC/LL : Age au diagnostic

Hemopathie	Min	Q25	Mediane	Moyenne	Q75	Max
Leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire	11	61	70	69	78	103

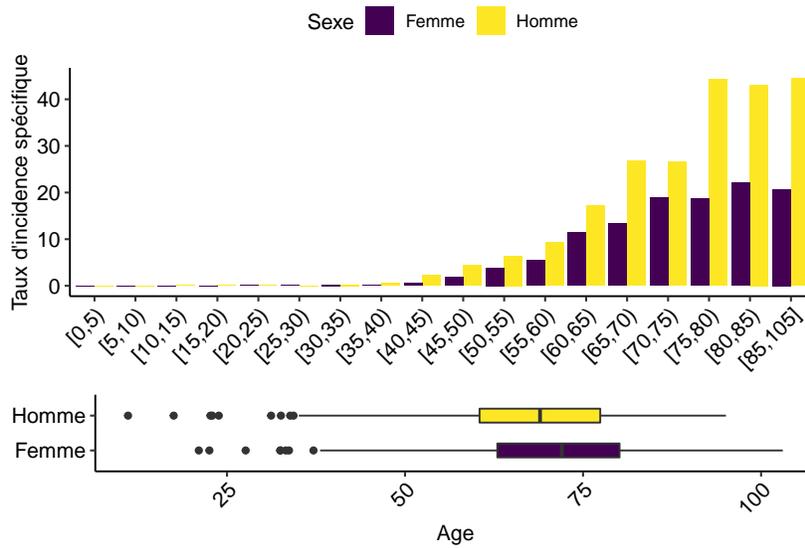


FIG. 6.1 : LLC/LL : Age au diagnostic selon le sexe.

6.1.2 Age

L'âge médian est un peu inférieur à la valeur sur l'ensemble de la zone registre, en particulier chez les hommes puisqu'il est de 72 ans pour les femmes et de 69 ans pour les hommes.

6.2 Incidence

6.2.1 Incidence brute

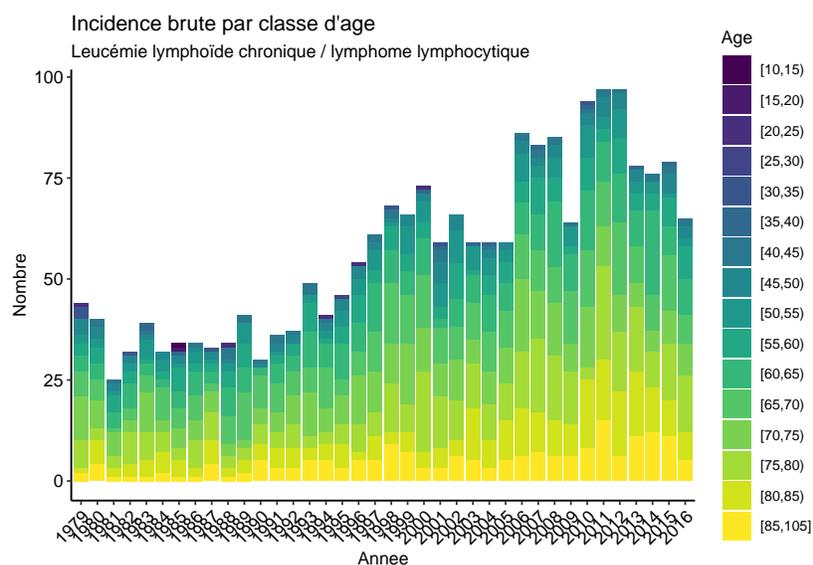
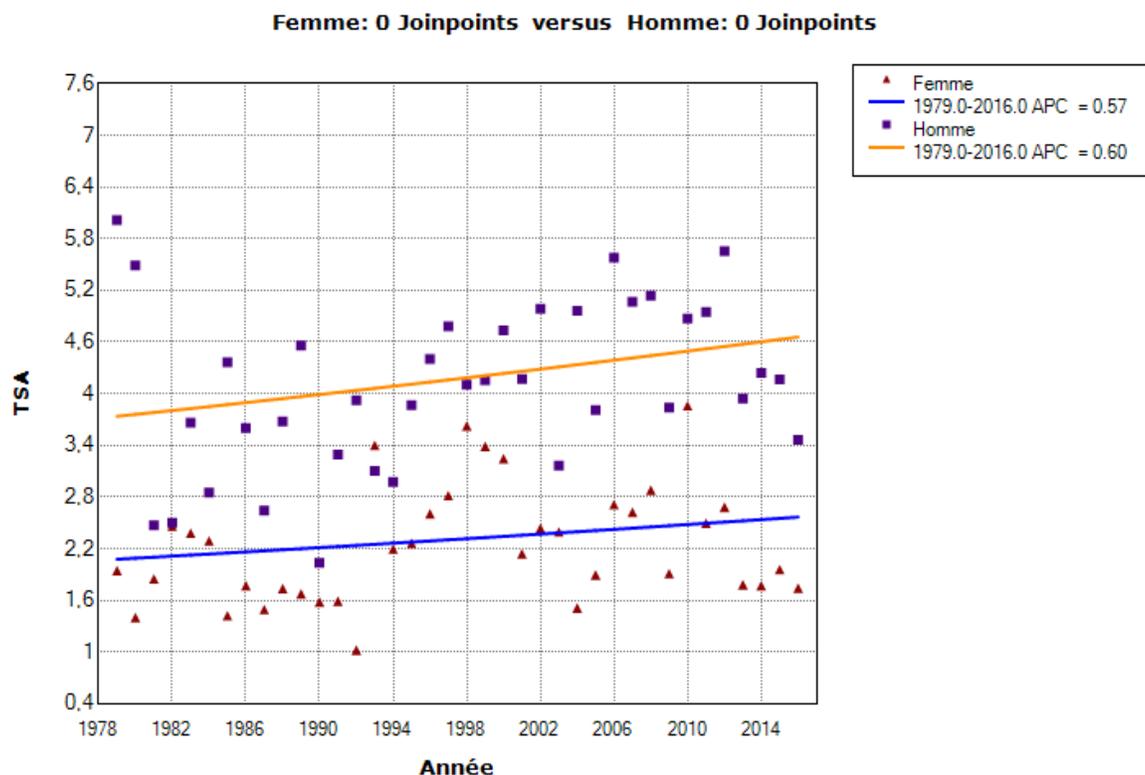


FIG. 6.2 : LLC/LL : Incidence brute.

65 cas ont été recensés en Isère pour l'année 2016.

6.2.2 Incidence standardisée



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
Final Selected Model: Femme - 2 Joinpoints, Homme - 2 Joinpoints. Failed to reject Parallelism.

FIG. 6.3 : LLC/LL : Incidence standardisée.

Le taux d'incidence standardisée était de 3,5 pour les hommes et 1,7 pour les femmes en 2016. Le modèle retrouve une augmentation moyenne du taux d'incidence standardisée de +0,6% par an non significative, entre 1979 et 2016. En Isère, cette augmentation est un peu supérieure mais non significativement pour les hommes par rapport aux femmes.

TAB. 6.5 : LLC/LL : Taux d'incidence en 2016

Sexe	Nombre	Taux brut	Taux standardisé monde
Femme	25	5.1 [1.2-9.1]	1.7 [1-2.5]
Homme	40	10.1 [3.2-17]	3.5 [2.3-4.6]

6.3 Survie

Population d'étude :

- Nombre : 2154 sujets (894 femmes et 1260 hommes).
- 28 % décédés après cinq années de suivi et 5.1 % perdus de vue.

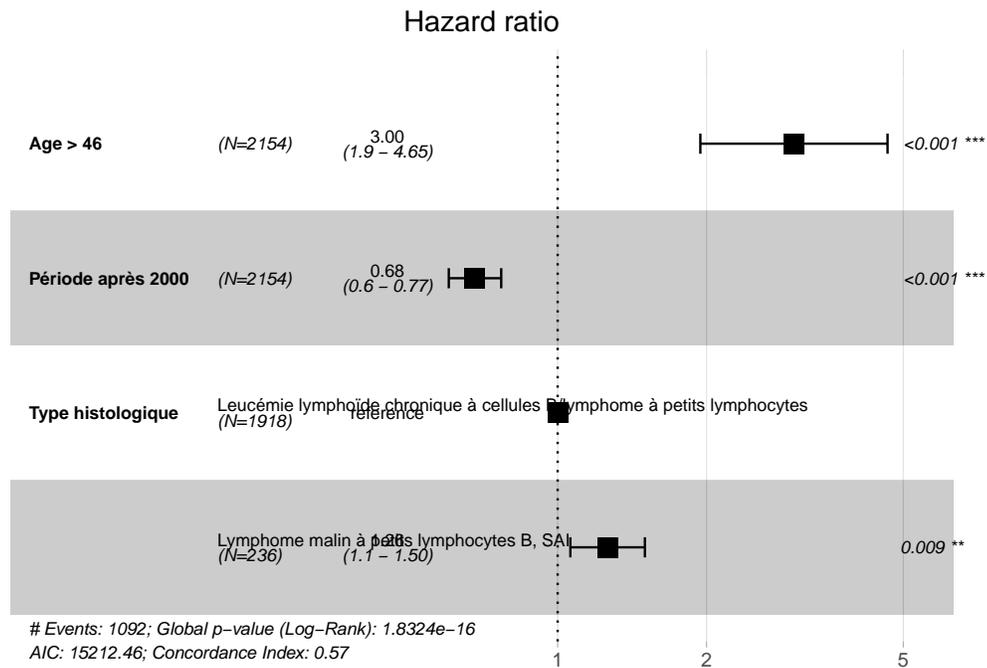


FIG. 6.4 : LLC/LL : Modèle de Cox.

Les périodes de diagnostic les plus récentes et l'âge jeune sont associés à un risque moins élevé. L'entité CIM-O *Lymphome malin à petites cellules B*, *SAI* est associé à un risque relatif plus élevé.

6.3.1 Survie observée et survie nette

La survie dans cette pathologie étant élevée, et la mortalité relative inférieure à celle de la population générale particulièrement pour les sujets âgés, les graphiques représentés correspondront aux courbes de Kaplan-Meier de la survie observée et non à la survie relative.

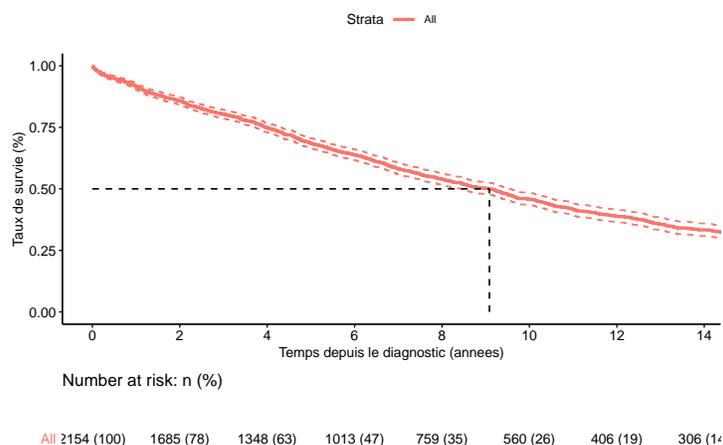


FIG. 6.5 : LLC/LL : Survie relative.

Il n'y a pas de différence entre la survie des femmes et celle des hommes. La classe d'âge la plus basse est associée à une survie plus faible que les classes

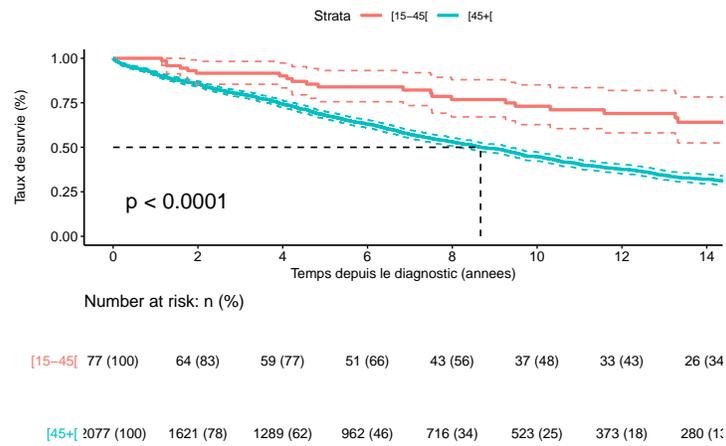


FIG. 6.6 : LLC/LL : Survie relative selon l'âge.

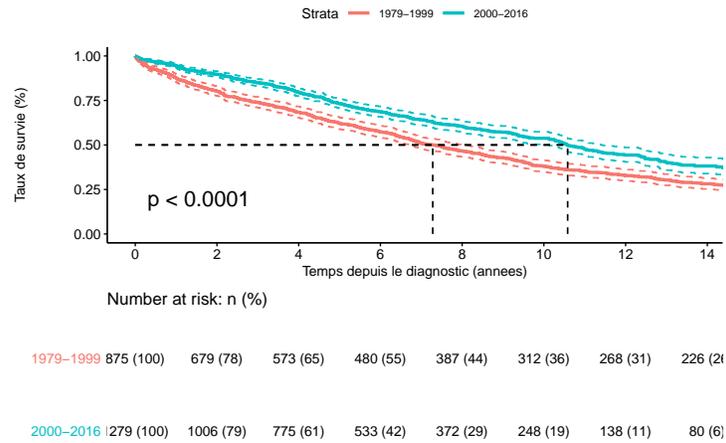


FIG. 6.7 : LLC/LL : Survie relative selon la date de diagnostic.

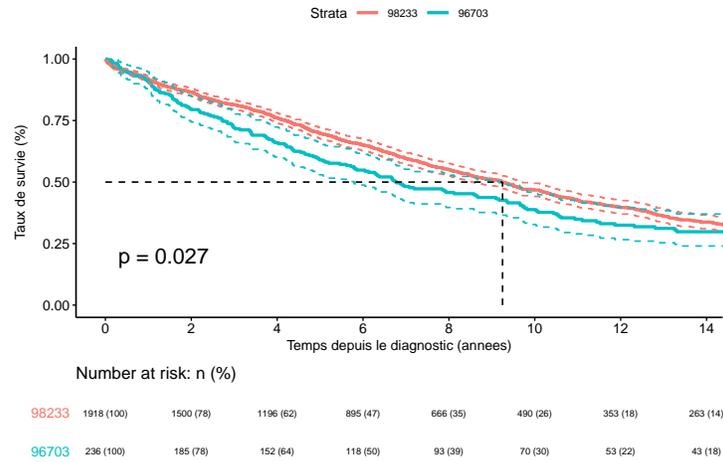


FIG. 6.8 : LLC/LL : Survie relative selon le type histologique.

supérieures. Elle est d'environ 83% à 5 ans pour les 15-44 ans, et monte à plus de 90% pour les plus âgés.

Là encore, on observe un écart significatif entre les courbes de survie selon l'époque du diagnostic, avec une amélioration sur les périodes les plus récentes. La survie à 5 ans était à environ 75% entre 1979 et 1989, 85% entre 1990 et 1999. Elle est proche de 100% sur les deux décennies depuis 2000.

Le diagnostic CIM-O de Lymphome malin à petits lymphocytes B, SAI est associé à une survie plus faible, correspondant à des formes moins bien caractérisées et donc avec des possibilités thérapeutiques plus limitées.

TAB. 6.6 : LLC/LL : Taux de survie observée

Catégorie	1 an		3 ans		5 ans		10 ans		15 ans	
	% 1 an	[IC95%].1	% 3 ans	[IC95%].3	% 5 ans	[IC95%].5	% 10 ans	[IC95%].10	% 15 ans	[IC95%].15
Tous	92%	[90.5-92.9]	80%	[78.6-82.1]	69%	[66.5-70.6]	46%	[43.4-48.3]	31%	[28.4-33.6]
Age										
[15-45] ans	100.0%	[100-100]	92%	[85.4-98.3]	84%	[75.6-93.1]	73%	[62.7-85.1]	64%	[52.4-78.3]
[46+] ans	91.4%	[90.2-92.6]	80%	[78.2-81.8]	68%	[65.8-70.1]	45%	[42.3-47.3]	29%	[27-32.2]
Période										
1979-1999	87.5%	[85.3-89.8]	74%	[71.1-77]	62%	[59-65.6]	38%	[34.9-41.5]	26%	[23.1-29.1]
2000-2016	94.6%	[93.4-95.9]	85%	[82.9-87]	73%	[70.5-75.9]	54%	[50.3-57.4]	36%	[31.9-41.4]
Entité CIM-O										
LLC/LPL	91.79%	[90.5-93.1]	81.5%	[79.7-83.3]	70%	[67.6-72.1]	46.8%	[44.2-49.5]	31.0%	[28.3-34]
LmPL, SAI	91.03%	[87.4-94.8]	72.1%	[66.5-78.1]	59%	[53-65.7]	38.8%	[32.8-46]	29.1%	[23.3-36.3]

TAB. 6.7 : LLC/LL : Taux de survie nette

Catégorie	1 an		3 ans		5 ans		10 ans		15 ans	
	% 1 an	[IC95%].1	% 3 ans	[IC95%].3	% 5 ans	[IC95%].5	% 10 ans	[IC95%].10	% 15 ans	[IC95%].15
Tous	97%	[95.9-98.4]	96%	[93.5-98.1]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]
Age										
[15-455] ans	NA	[NA-NA]	92.4%	[86.2-99.1]	85%	[76.8-94.4]	76%	[65.2-88.1]	69%	[56.3-83.4]
[46+] ans	97%	[95.7-98.4]	95.9%	[93.5-98.3]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]
Période										
1979-1999	92%	[89.5-94.2]	85%	[81.5-88.9]	82%	[77.3-87.4]	NA	[29.3-NA]	NA	[NA-NA]
2000-2016	NA	[99.4-NA]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]
Entité CIM-O										
LLC/LPL	97.3%	[96-98.7]	97%	[95-99.8]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]
LmPL, SAI	95.9%	[92-99.9]	84%	[76.6-91.6]	75%	[66-85.5]	76%	[62.8-92.8]	NA	[92.3-NA]

La survie nette standardisée est de 98% à 1 an, 91% à 5 ans et supérieure à 80% au-delà de 10 ans.

Le taux relatif de survie est plus péjoratif pour les sujets jeunes, sauf dans la première année du diagnostic où il est de 100%. Le pronostic à court et long terme s'est considérablement amélioré au cours des décennies. Une amélioration spectaculaire de la survie s'observe à partir des années 2000. La survie dans le lymphome malin à petits lymphocytes B est de 93% à 1 an, 74% à 5 ans et 55% à 10 ans.

Le taux de survie est un peu supérieur en Isère, comparé aux estimations nationales de l'INCa de 2013. Ceci se vérifie pour toutes les périodes de temps.

6.4 Conclusion

Sur le département de l'Isère, la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire touche les femmes et les hommes en même proportion qu'au niveau national, avec un ratio homme/femme à environ 1,4. L'âge au diagnostic est un peu inférieur à la situation au niveau national, surtout pour les hommes. Le taux d'incidence standardisé est un peu inférieur en

Isère : 3,5 pour les hommes et 1,7 pour les femmes, contre respectivement 4 et 2,1 pour 100 000. L'augmentation du taux au cours du temps, de +0,6% par an en moyenne, n'est pas significative, ce qui est similaire à la situation au niveau national. La survie nette standardisée est un peu supérieure en Isère (91% à 5 ans) par rapport à la zone registre (85% à 5 ans).

Chapitre 7

Lymphome diffus à grandes cellules B

7.1 Généralités

Il s'agit du sous-type de lymphome non hodgkinien le plus fréquent (25 à 30%).

Il se manifeste initialement par la croissance rapide d'une ou plusieurs masses localisées au niveau de nœuds lymphatiques ou d'autres organes, pouvant être associées à une fièvre, à des sueurs nocturnes et à une perte de poids.

Son évolution est agressive et le pronostic est moins bon pour les personnes âgées. Les récurrences sont fréquentes.

Epidémiologie connue du LDGCB :

- La médiane de l'âge au diagnostic est de 69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme.
- 60% des cas sont des hommes.
- L'incidence en France est de 5071 nouveaux cas en 2018.
 - Le taux d'incidence standardisé est de 4,5 chez l'homme et 2,2 chez la femme.
 - On observe une tendance à l'augmentation chez l'homme entre 1995 et 2012, avec passage de 3,5 à 4,5. Légère diminution observée chez la femme après 2005, de 2.9 à 2.2
- Le taux de survie à 5 ans en France est de 60% pour la période comprise entre 2005 et 2010.
- Les facteurs de risque identifiés sont des infections (VIH, VHC, EBV), certains facteurs environnementaux (pesticides), la greffe d'organe (déficit immunitaire).

TAB. 7.1 : LDGCB : Description de l'entité

Entite	Lymphome diffus à grandes cellules B
Analysable depuis	1995
Sous-groupe	lymphomes matures à cellules b
Groupe	Lymphome non hodgkinien

TAB. 7.2 : LDGCB : Codes CIM-0

Code CIM-O	Libelle
96793	Lymphome médiastinal à grandes cellules B
96803	Lymphome malin diffus à grandes cellules B, SAI
96843	Lymphome malin immunoblastique diffus à grandes cellules B, SAI

TAB. 7.3 : LDGCB : Répartition par sexe

Sexe	Nombre	Pourcent	IC95	Ratio
Homme	825	54.3%	[51.7% - 56.8%]	1.19
Femme	695	45.7%	[43.2% - 48.3%]	0.84

TAB. 7.4 : LDGCB : Age au diagnostic

Hemopathie	Min	Q25	Mediane	Moyenne	Q75	Max
Lymphome diffus à grandes cellules B	4	56	69	66	79	100

7.1.1 Sexe-Ratio

Cette pathologie touche plus d'hommes que de femmes : environ 54% d'hommes en Isère, entre 1995 et 2016. Le ratio homme/femme est à 1,19. Cette proportion d'hommes est un peu inférieure à celle retrouvée au niveau national, qui est de 60%.

7.1.2 Age

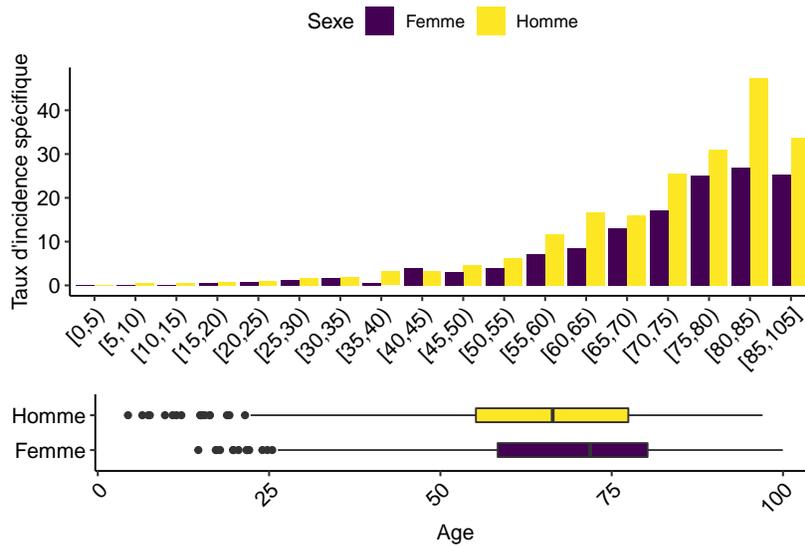


FIG. 7.1 : LDGCB : Age au diagnostic selon le sexe.

Comme au niveau national, le lymphome diffus à grandes cellules B survient plus tôt dans le groupe des hommes que dans celui des femmes. L'âge de survenue est cependant un peu inférieur à la description pour la zone registre. L'âge médian est de 72 ans pour les femmes et de 66 ans pour les hommes.

7.2 Incidence

7.2.1 Incidence brute

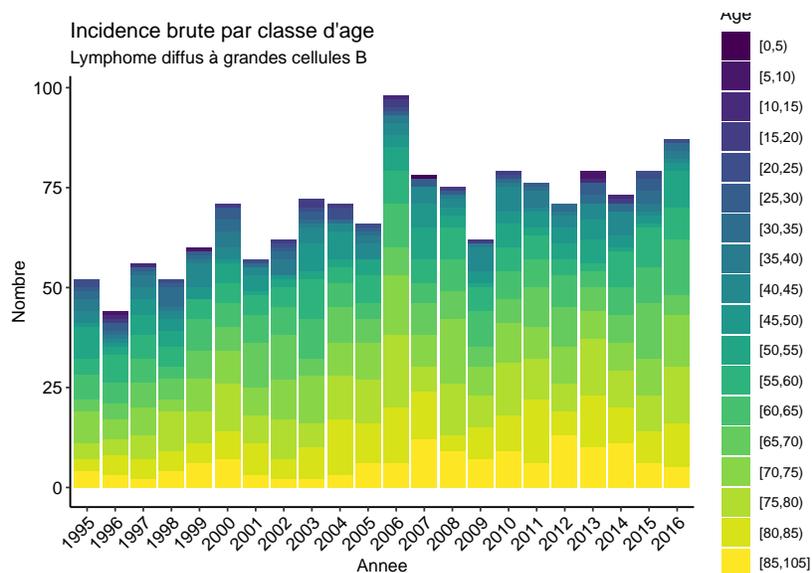


FIG. 7.2 : LDGCB : Incidence brute.

Il a été recensé 87 cas de lymphomes diffus à grandes cellules B en Isère pour l'année 2016.

7.2.2 Incidence standardisée

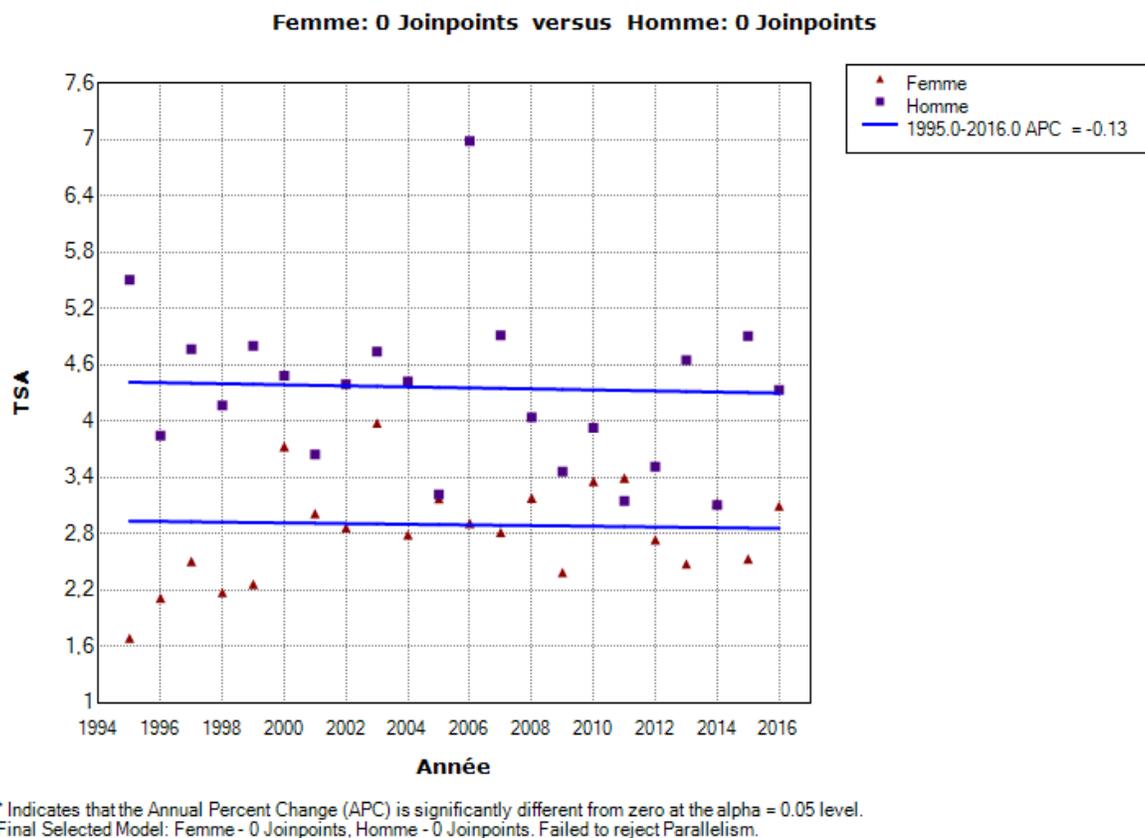


FIG. 7.3 : LDGCB : Incidence standardisée.

Le taux d'incidence standardisé était de 3,1 pour les femmes et de 4,3 pour les hommes en 2016. Il est similaire à la valeur de la zone registre pour les hommes, et légèrement supérieur pour les femmes mais de façon non significative. Concernant son évolution, nous retrouvons en moyenne -0,13% par an sur la période 1995-2016, ce qui représente une discrète diminution,

TAB. 7.5 : LDGCB : Taux d'incidence en 2016

Sexe	Nombre	Taux brut	Taux standardisé monde
Femme	40	8 [2.7-13.2]	3.1 [2-4.2]
Homme	47	11.1 [3.5-18.6]	4.3 [3-5.7]

non significative.

7.3 Survie

Population d'étude :

- Nombre : 1510 sujets (694 femmes et 816 hommes).
- 44 % décédés après cinq années de suivi et 4.2 % perdus de vue.

La survie dans notre population dépend de l'âge et de la date de diagnostic.

Les facteurs de moins meilleur pronostic sont l'âge jeune au moment du diagnostic et la période de diagnostic la plus récente, depuis 2002.

7.3.1 Survie relative

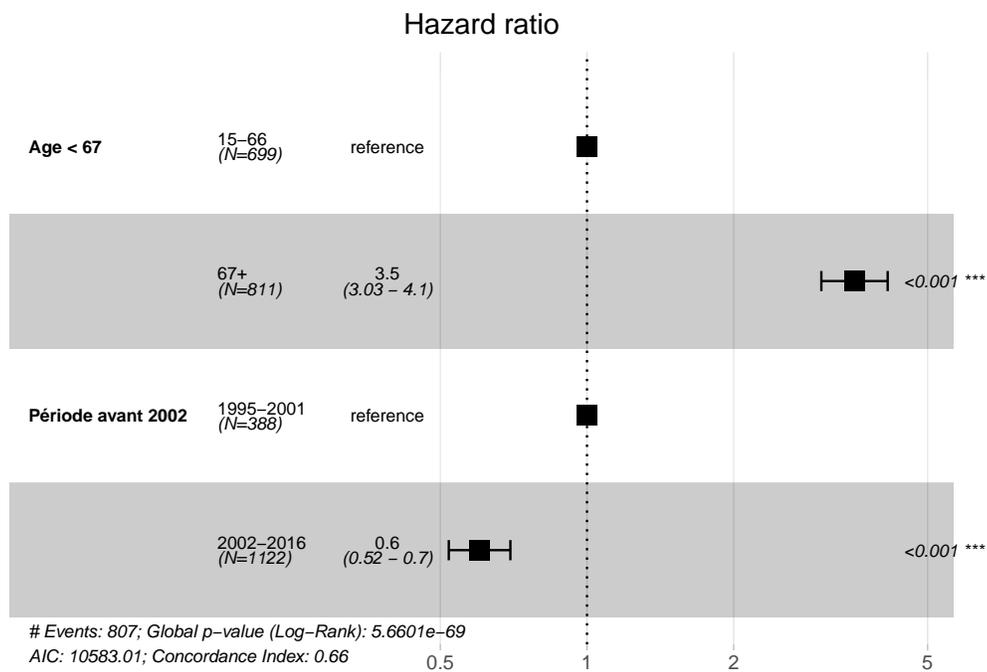


FIG. 7.4 : LDGCB : Modèle de Cox.

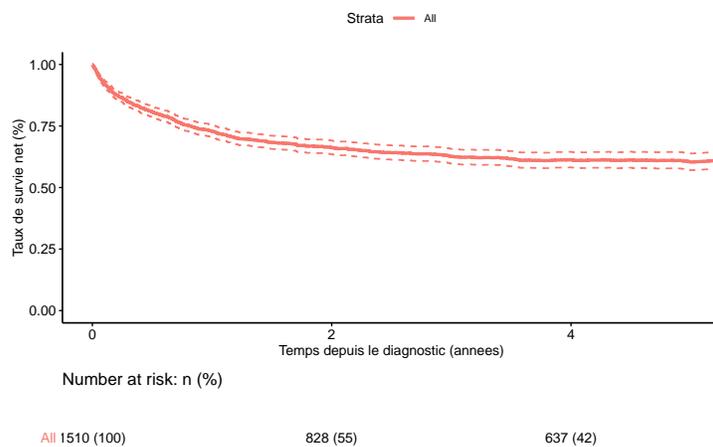


FIG. 7.5 : LDGCB : Survie relative.

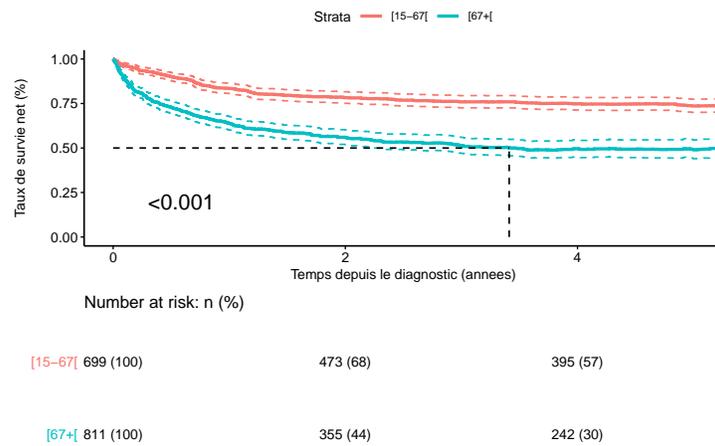


FIG. 7.6 : LDGCB : Survie relative selon l'âge.

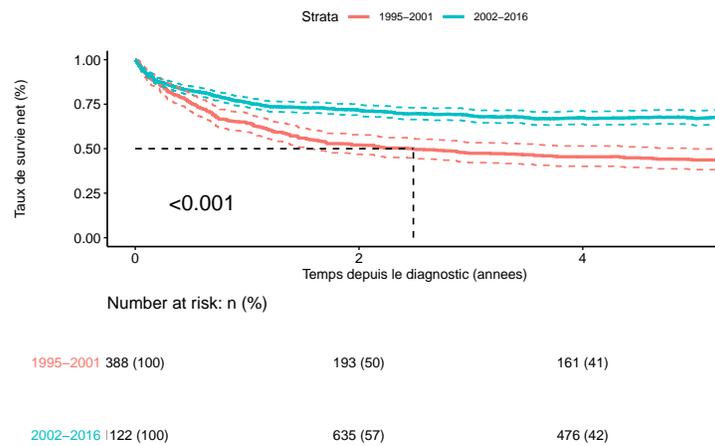


FIG. 7.7 : LDGCB : Survie relative selon la date de diagnostic.

TAB. 7.6 : LDGCB : Taux de survie relative

cat	1 an		3 ans		5 ans		10 ans		15 ans	
	pct.1	IC.1	pct.3	IC.3	pct.5	IC.5	pct.10	IC.10	pct.15	IC.15
Tous										
Tous	72.8%	[70.3-75.3]	62.6%	[59.7-65.7]	60.3%	[57-63.8]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]
Age										
[15-67)	83.4%	[80.6-86.3]	75.9%	[72.6-79.4]	73.6%	[70-77.4]	70.1%	[65.8-74.6]	66.6%	[60.7-73.1]
[67+[63.7%	[60-67.6]	51.3%	[47-56]	49.0%	[44-54.5]	NA	[NA-NA]	NA	[NA-NA]
Période										
1995-2001	64.3%	[59.2-69.8]	47.4%	[42.2-53.3]	43.7%	[38.2-49.9]	36.9%	[30.4-44.9]	30.7%	[23.3-40.3]
2002-2016	75.9%	[73.1-78.7]	68.5%	[65.1-72]	66.9%	[63-71.1]	NA	[NA-NA]	NA	NA

∞

La survie nette standardisée à 1 an est similaire aux estimations nationales, autour de 70%. La survie à 5 ans toutes périodes confondues est supérieure en Isère à 60% contre 53% au niveau national. Cette augmentation relative de survie est plus importante dans les périodes les plus récentes. Là encore, une amélioration dans la survie s'observe après l'arrivée des immunothérapies dans le panel thérapeutique. Notre échantillon étant trop faible, nous ne pouvons pas affirmer une amélioration significative de la survie à 10 et 15 ans. La survie des patients de moins de 67 ans est la plus importante, supérieure à 85% à 1 an et supérieure à 74% à 15 ans. Au-delà de 67 ans, la survie est significativement diminuée dès la première année du diagnostic.

7.4 Conclusion

La proportion de femmes avec diagnostic de lymphome diffus à grandes cellules B, ainsi que leur taux d'incidence standardisé, sont plus importants en Isère que dans la zone registre. L'âge au diagnostic est un peu plus faible d'environ deux ans, pour les deux sexes. Les tendances d'augmentation du taux d'incidence standardisé chez l'homme et de diminution chez la femme ne sont pas retrouvées dans notre population, dont les taux restent stables.

Le taux de survie en Isère est supérieur aux moyennes sur l'ensemble de la zone registre, particulièrement pour les périodes les plus récentes.

Chapitre 8

Lymphome de Hodgkin

8.1 Généralités

Le lymphome de Hodgkin a été le premier lymphome à être bien caractérisé. Il résulte de la production de cellules lymphoïdes B anormales, de type Reed-Sternberg. Il affecte le système lymphatique, provoquant hyperplasie lymphoïde, granulome ou sclérose.

La classification de Lukes-Rye, à valeur pronostique, admet quatre variétés histologiques :

- Type 1 (5%) : forme diffuse à prédominance lymphocytaire, peu de

cellules de Sternberg

- Type 2 (60%) : sclérose nodulaire, fibrose collagène, composition cellulaire variable
- Type 3 (30%) : cellularité mixte : granulome, lymphocytes, cellules de Sternberg nombreuses
- Type 4 (5%) : déplétion lymphocytaire, nombreuses cellules de Sternberg, fibrose disséquante.

La forme localisée aux ganglions lymphatiques périphériques peut disséminer par voie lymphatique, puis plus tardivement par voie hématogène. Le classement anatomoclinique d'Ann Arbor permet d'identifier quatre stades d'évolution en fonction du nombre de sites atteints. Le traitement consiste en une polychimiothérapie suivie d'une radiothérapie sur le lit tumoral (IFI : Involved field irradiation).

Le lymphome de Hodgkin peut survenir à tout âge, mais il existe deux pics d'incidence, chez l'adulte jeune (25-29 ans chez l'homme, 20-24 ans chez la femme) et chez l'adulte d'âge avancé (80 à 84 ans pour les deux sexes).

Epidémiologie connue du LH :

- L'âge médian au diagnostic est de 38 ans chez l'homme, 33 ans chez la

TAB. 8.1 : LH : Description de l'entité

Entite	Lymphome de Hodgkin
Analysable depuis	1975
Sous-groupe	lymphome de hodgkin
Groupe	Lymphome de Hodgkin

TAB. 8.2 : LH : Codes CIM-0

Code CIM-O	Libelle
96503	Lymphome de Hodgkin, SAI
96513	Lymphome de Hodgkin riche en lymphocytes
96523	Lymphome de Hodgkin, à cellularité mixte, SAI
96533	Lymphome de Hodgkin, à déplétion lymphoïde, SAI
96543	Lymphome de Hodgkin, à déplétion lymphoïde, type fibrose diffuse
96553	Lymphome de Hodgkin, à déplétion lymphoïde, type réticulaire
96593	Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire, forme nodulaire
96633	Lymphome de Hodgkin, sclérose nodulaire, SAI
96643	Lymphome de Hodgkin, sclérose nodulaire, phase cellulaire
96653	Lymphome de Hodgkin, sclérose nodulaire, grade 1
96673	Lymphome de Hodgkin, sclérose nodulaire, grade 2

femme.

- L'incidence en France en 2018 est de 2127 nouveaux cas, dont 58% chez l'homme.
 - L'incidence standardisée sur la population mondiale est de 3,7 pour 100 000 chez l'homme et 2,7 pour 100 000 chez la femme.
 - Le taux d'incidence augmente entre 1990 et 2018, de 1,2% chez l'homme et 1,7% chez la femme.
- Le taux de survie nette standardisée est d'environ 86% à 5 ans.

TAB. 8.3 : LH : Répartition par sexe

Sexe	Nombre	Pourcent	IC95	Ratio
Homme	663	57%	[55% - 60%]	1.35
Femme	491	43%	[40% - 45%]	0.74

TAB. 8.4 : LH : Age au diagnostic

Hemopathie	Min	Q25	Mediane	Moyenne	Q75	Max
Lymphome de Hodgkin	3	24	35	40	55	98

8.1.1 Sexe-Ratio

Le lymphome de Hodgkin touche une part plus importante d'hommes que de femmes, avec un ratio H/F à 1,35. Ce rapport est équivalent à celui rapporté pour la zone registre.

8.1.2 Age

L'âge médian est de 33 ans pour les femmes et de 36 ans pour les hommes. Nous pouvons observer l'aspect caractéristique de la courbe avec un pic aux alentours de 25 ans, et un deuxième vers 80-85 ans pour les deux sexes.

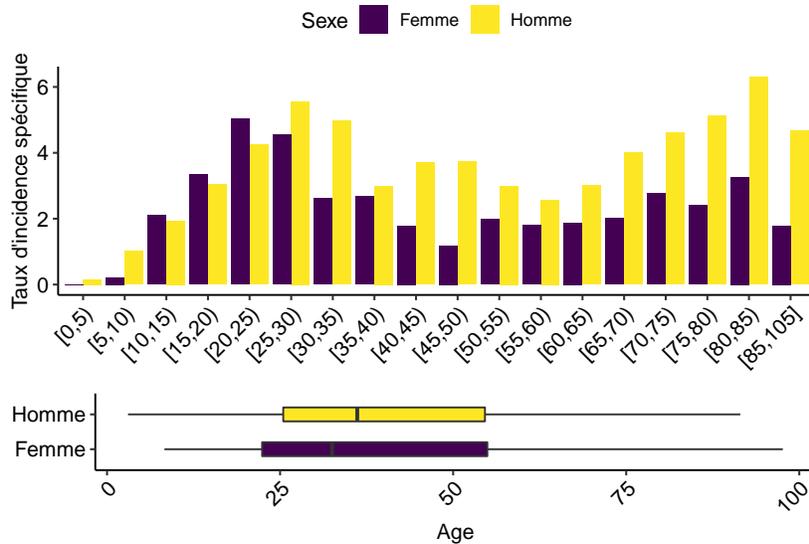


FIG. 8.1 : LH : Age au diagnostic selon le sexe.

8.2 Incidence

8.2.1 Incidence brute

39 cas ont été dénombrés en 2016.

8.2.2 Incidence standardisée

Le taux d'incidence standardisée est proche entre les hommes et les femmes.

On observe une discrète augmentation de 1979 à 2016, de 0,9% pour les hommes, non significative. Chez les femmes, l'augmentation d'incidence est de 1,92% par an en moyenne. Cette augmentation est légèrement supérieure

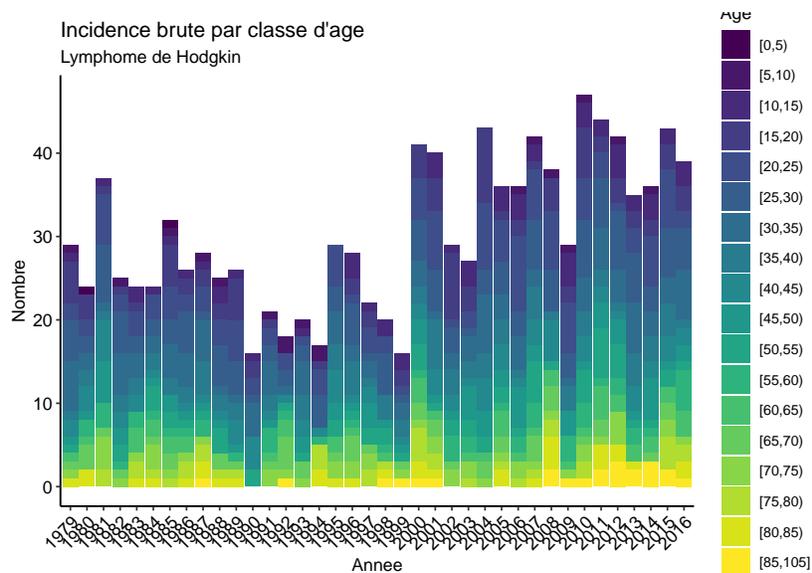


FIG. 8.2 : LH : Incidence brute.

TAB. 8.5 : LH : Taux d'incidence en 2016

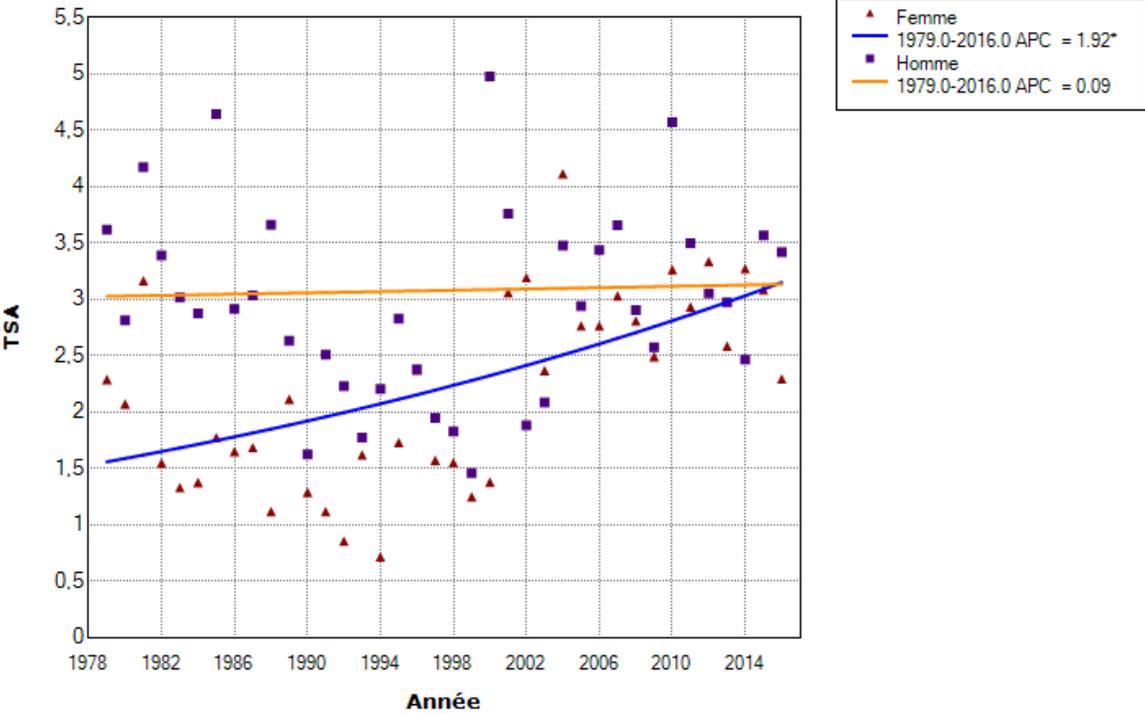
Sexe	Nombre	Taux brut	Taux standardisé monde
Femme	16	2.6 [1.3-4]	2.3 [1-3.5]
Homme	23	3.9 [1.8-6]	3.4 [1.9-4.9]

à celle retrouvée au niveau national, qui est de +1,72% par an. Le taux d'incidence en 2016 était de 3,4 pour les hommes et 2,3 pour 100 000 pour les femmes.

8.3 Survie

Population d'étude :

Femme: 0 Joinpoints versus Homme: 0 Joinpoints



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
 Final Selected Model: Femme - 2 Joinpoints, Homme - 0 Joinpoints. Rejected Parallelism.

FIG. 8.3 : LH : Incidence standardisée.

- Nombre : 1075 sujets (458 femmes et 617 hommes).
- 16 % décédés après cinq années de suivi et 8.7 % perdus de vue.

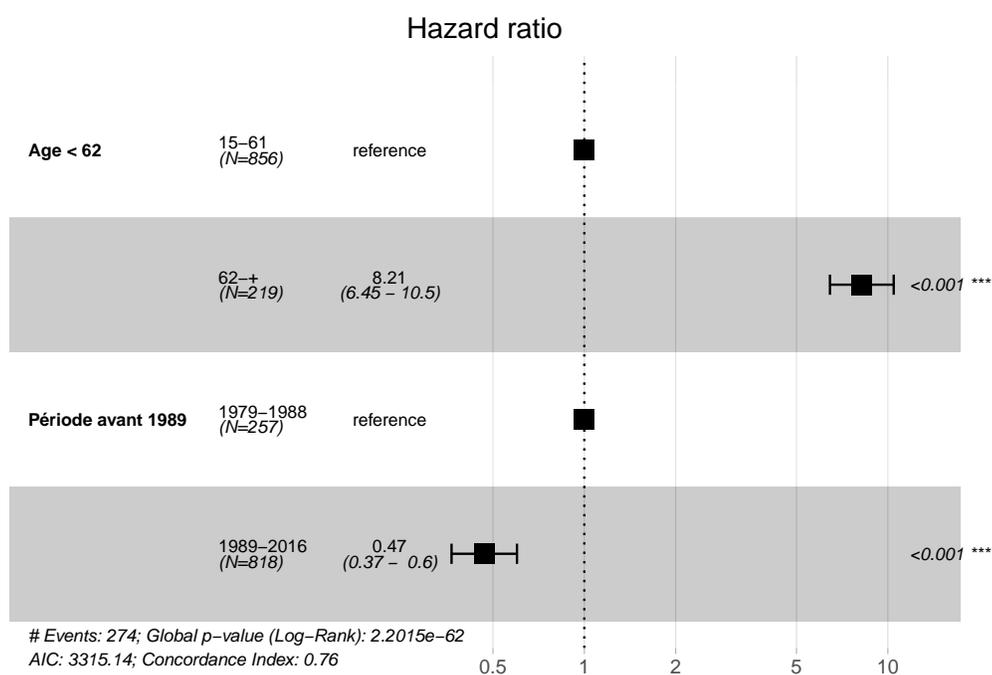


FIG. 8.4 : LH : Modèle de Cox.

Les facteurs associés à une survie diminuée sont l'âge avancé et la période la plus ancienne, avant 1989.

8.3.1 Survie relative

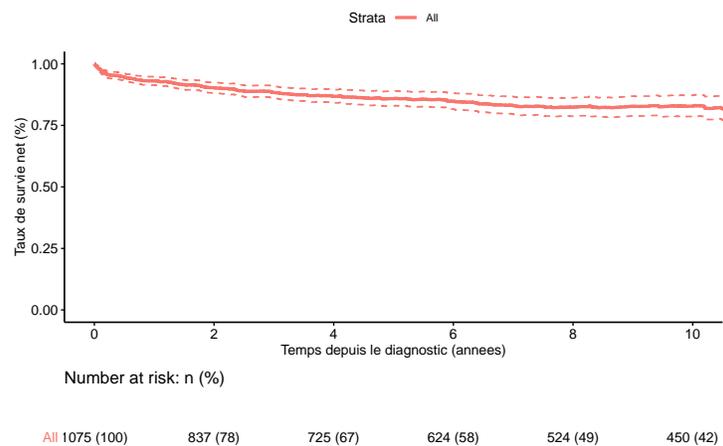


FIG. 8.5 : LH : Survie relative.

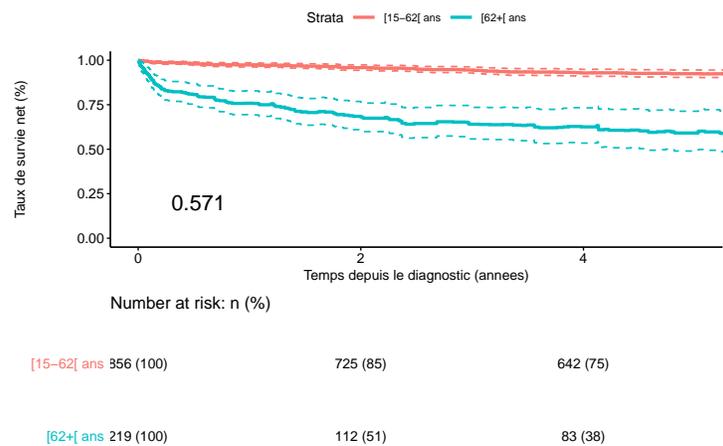


FIG. 8.6 : LH : Survie relative selon l'âge.

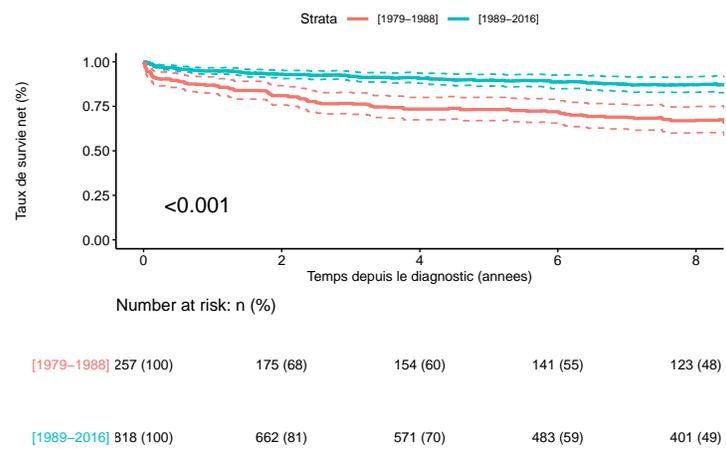


FIG. 8.7 : LH : Survie relative selon la date de diagnostic.

TAB. 8.6 : LH : Taux de survie relative

Catégorie	1 an		3 ans		5 ans		10 ans		15 ans	
	% 1 an	[IC95%].1	% 3 ans	[IC95%].3	% 5 ans	[IC95%].5	% 10 ans	[IC95%].10	% 15 ans	[IC95%].15
Tous										
Tous	93%	[91.3-94.8]	88%	[86-90.9]	86%	[82.9-88.9]	83%	[78.6-87.2]	88%	[79.6-97.8]
Age										
[15-61]	97%	[96.2-98.5]	95%	[92.8-96.2]	92%	[90.4-94.5]	87%	[84.2-90.1]	84%	[80.1-87.5]
[62+]	76%	[69.4-82.8]	64%	[55.8-73.5]	59%	[49-71.3]	65%	[48.6-86.5]	96%	[59-156.9]
Période										
1979-1988	86.9%	[82.5-91.5]	77%	[70.9-82.8]	73%	[67-80]	66%	[58.4-74.1]	59%	[50.7-68.4]
1989-2016	94.9%	[93.1-96.7]	92%	[89.4-94.4]	90%	[86.3-92.9]	88%	[83.3-93.3]	100%	[87.8-113.9]

La survie à 1 an est similaire à celle décrite au niveau national, soit environ 93%. A 10 ans, elle est discrètement supérieure, à 83% en Isère contre 78% pour l'ensemble de la zone registre. Elle est plus faible pour les classes d'âge les plus avancées, ainsi que pour les diagnostics les plus anciens, avant 1989.

8.4 Conclusion

En Isère, l'âge médian de survenue du lymphome de Hodgkin est similaire au niveau national pour les femmes, légèrement plus précoce pour les hommes. Le rapport hommes / femmes est un peu plus élevé dans notre département. Le taux d'incidence standardisé est légèrement plus faible en Isère que la moyenne nationale, la différence observée étant non significative. L'augmentation d'incidence décrite au niveau national est retrouvée chez les femmes mais pas chez les hommes. Le taux de survie est similaire à 1 an, aux alentours de 93%. Au-delà, le taux en Isère est plus important qu'au niveau national.

L'observation d'une amélioration significative de la survie pour les diagnostics posés à partir des années 1990 permet de mettre en évidence l'importance d'un phénomène lié à l'évolution des connaissances médicales, autre que cette

avancée majeure que fut l'invention des immunothérapies dans les années 2000. Il s'agit des avancées dans le diagnostic soutenues par la cytogénétique et la découverte des anticorps monoclonaux. L'individualisation de différents types de tumeurs hématopoïétiques a mené à la classification de la REAL en 1994, où la vaste entité de maladie de Hodgkin s'est vue renommée en lymphome de Hodgkin grâce à la confirmation de l'origine lymphoïde de ses cellules.

Chapitre 9

Leucémie aiguë myéloïde

9.1 Généralités

Cette entité représente un ensemble de néoplasies développées aux dépens de myéloblastes, qui envahissent la moelle osseuse. L'évolution est rapide en l'absence de traitement.

Les signes physiques sont principalement la conséquence de l'insuffisance médullaire, et représentés par des syndromes anémique, infectieux et hémorragique. On peut observer un syndrome tumoral, avec des adénopathies, une splénomégalie, une hyperplasie gingivale, des localisations

cutanées (leucémides), ou des signes neurologiques.

Le diagnostic est obtenu par l'examen cytomorphologique du sang et de la moelle, et par l'étude cytogénétique. On effectue aussi, à visée pronostique et thérapeutique, un immunophénotypage des blastes et une étude moléculaire. Il en existe huit types selon la classification FAB, de la LAM-0 à la LAM-7, basée sur la définition morphologique et cytochimique des anomalies du sang et de la moelle osseuse. En 2016, la classification OMS évolue par le rajout des données d'anamnèse, phénotypiques, cytogénétiques et moléculaires.

Les diagnostics différentiels sont les pathologies au cours desquelles on peut observer des blastes dans le sang :

- syndromes myélodysplasiques,
- leucémie aiguë lymphoïde,
- syndromes myéloprolifératifs (LMC en phase d'accélération ou en phase blastique, splénomégalie myéloïde, transformation en LAM des thrombocytémies essentielles et maladies de Vaquez),
- lymphomes diffus à grandes cellules B (phase de dissémination).

Le diagnostic différentiel concerne aussi les situations où on retrouve des blastes uniquement lors du myélogramme : agranulocytoses ou aplasies en

phase de réparation, certains syndromes myélodysplasiques et certaines tumeurs solides (rhabdomyosarcome, cancer broncho-pulmonaire à petites cellules).

Le traitement est basé sur la chimiothérapie pour les patients de pronostic bon à intermédiaire. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être utilisée chez les patients au pronostic défavorable. On peut parfois y associer des traitements plus spécifiques (inhibiteurs de la farnésyltransférase, perturbateurs de molécules de transduction du signal, inhibiteurs du protéasome, agents hypométhylants, anticorps monoclonaux).

Epidémiologie connue des LAM :

- L'âge médian au diagnostic est de 69 ans chez l'homme et 72 ans chez la femme.
- 52% des cas sont des hommes.
- L'incidence en France est de 3428 nouveaux cas en 2018.
 - Le taux d'incidence standardisé est de 3,1 chez l'homme et 2,3 chez la femme.
 - On observe une augmentation entre 1990 et 2018, de +1,2% chez l'homme et +0,9% chez la femme.

TAB. 9.1 : LAM : Description de l'entité

Entite	Leucémie aiguë myéloïde
Analysable depuis	1975
Sous-groupe	leucémies myéloïdes
Groupe	Leucémie aiguë myéloïde

- Le taux de survie à 5 ans en France est de 22% entre 2005 et 2010.
- Les facteurs de risque identifiés sont les radiations ionisantes, l'exposition au benzène, le tabagisme chronique, et certaines chimiothérapies (agents alkylants, inhibiteurs des topoisomérase II).

9.1.1 Sexe-Ratio

Nous retrouvons un ratio homme/femme à 1,2 soit 54% d'hommes, ce qui est comparable avec la valeur retrouvée au niveau national.

9.1.2 Age

L'âge médian est de 68 ans pour les femmes et de 69 ans pour les hommes. Cet âge est plus précoce pour les femmes, par rapport à l'estimation nationale.

TAB. 9.2 : LAM : Codes CIM-0

Code CIM-O	Libelle
98053	Leucémie biphénotypique aiguë
98403	Leucémie myéloïde aiguë, type M6
98603	Leucémie myéloïde, SAI
98613	Leucémie aiguë myéloïde, SAI (type FAB ou OMS non précisé)
98673	Leucémie aiguë myélomonocytaire
98703	Leucémie aiguë à basophiles
98713	Leucémie myéloïde aiguë avec éosinophiles médullaires anormaux
98723	Leucémie aiguë myéloïde, à différenciation minimale
98733	Leucémie aiguë myéloïde sans maturation
98743	Leucémie aiguë myéloïde avec maturation
98913	Leucémie aiguë monocytaire
98953	Leucémie myéloïde aiguë avec dysplasie de plusieurs lignées
98963	Leucémie myéloïde aiguë, t(8;21)(q22;q22)
98973	Leucémie myéloïde aiguë, anomalies 11q23
99103	Leucémie mégacaryoblastique aiguë
99203	Leucémie myéloïde aiguë secondaire à une thérapie, SAI
99303	Sarcome myéloïde
99313	Panmyélose aiguë avec myélofibrose
99843	Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation [obs]

TAB. 9.3 : LAM : Répartition par sexe

Sexe	Nombre	Pourcent	IC95	Ratio
Homme	750	54.3%	[51.6% - 56.9%]	1.19
Femme	632	45.7%	[43.1% - 48.4%]	0.84

TAB. 9.4 : LAM : Age au diagnostic

Hemopathie	Min	Q25	Mediane	Moyenne	Q75	Max
Leucémie aiguë myéloïde	0	53.25	69	63	78	101

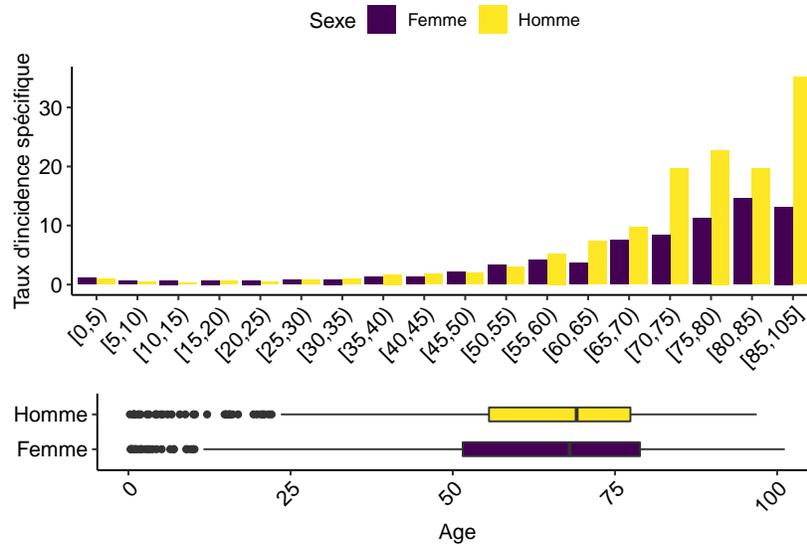


FIG. 9.1 : LAM : Age au diagnostic selon le sexe.

TAB. 9.5 : LAM : Taux d'incidence en 2016

Sexe	Nombre	Taux brut	Taux standardisé monde
Femme	22	4.4 [1.5-7.2]	1.8 [0.9-2.7]
Homme	30	7.3 [1.9-12.8]	2.7 [1.6-3.7]

9.2 Incidence

9.2.1 Incidence brute

52 cas ont été dénombrés en 2016.

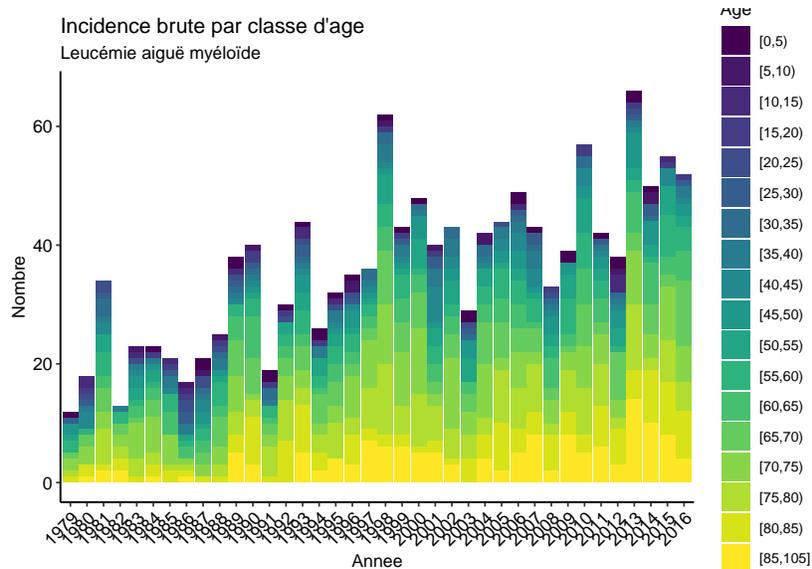


FIG. 9.2 : LAM : Incidence brute.

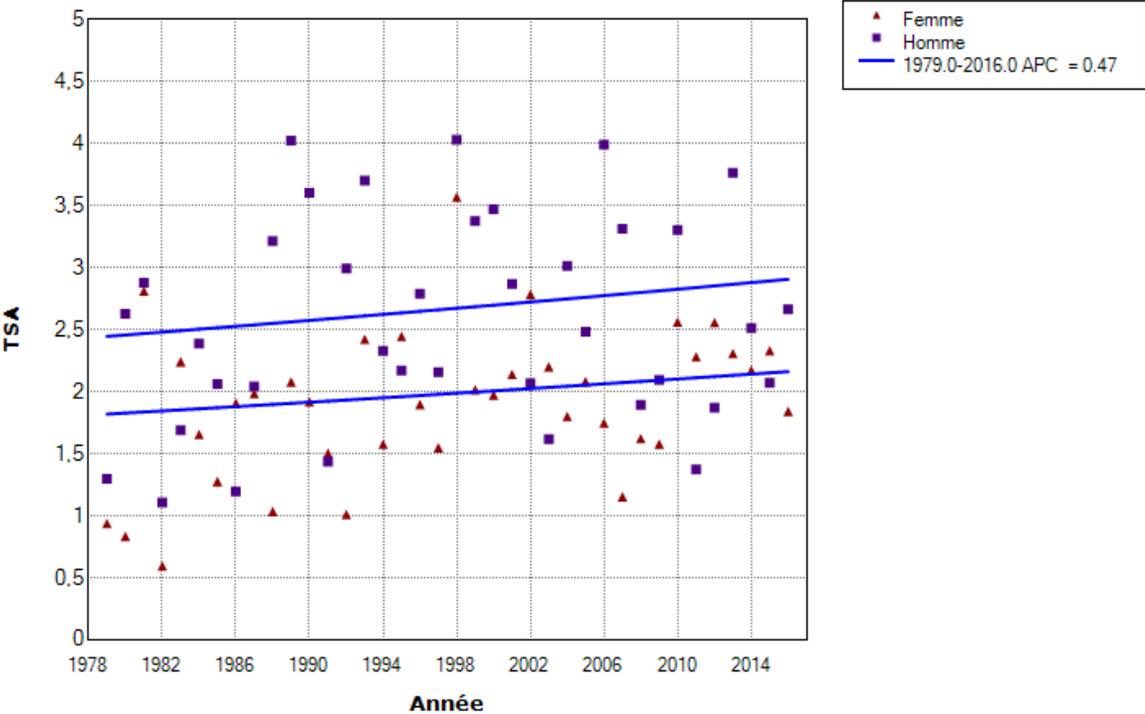
9.2.2 Incidence standardisée

Le taux d'incidence standardisée était de 2,7 pour les hommes et 1,8 pour 100 000 pour les femmes en 2016. Le modèle retrouve une augmentation du taux d'incidence standardisée de 0,47% par an depuis 1981, non significative. Cette augmentation est inférieure à la valeur estimée à partir de l'ensemble de la zone registre.

9.3 Survie

Population d'étude :

Femme: 0 Joinpoints versus Homme: 0 Joinpoints



* Indicates that the Annual Percent Change (APC) is significantly different from zero at the alpha = 0.05 level.
 Final Selected Model: Femme - 0 Joinpoints, Homme - 0 Joinpoints. Failed to reject Parallelism.

FIG. 9.3 : LAM : Incidence standardisée.

- Nombre : 1324 sujets (598 femmes et 726 hommes).
- 77 % décédés après cinq années de suivi et 3 % perdus de vue.

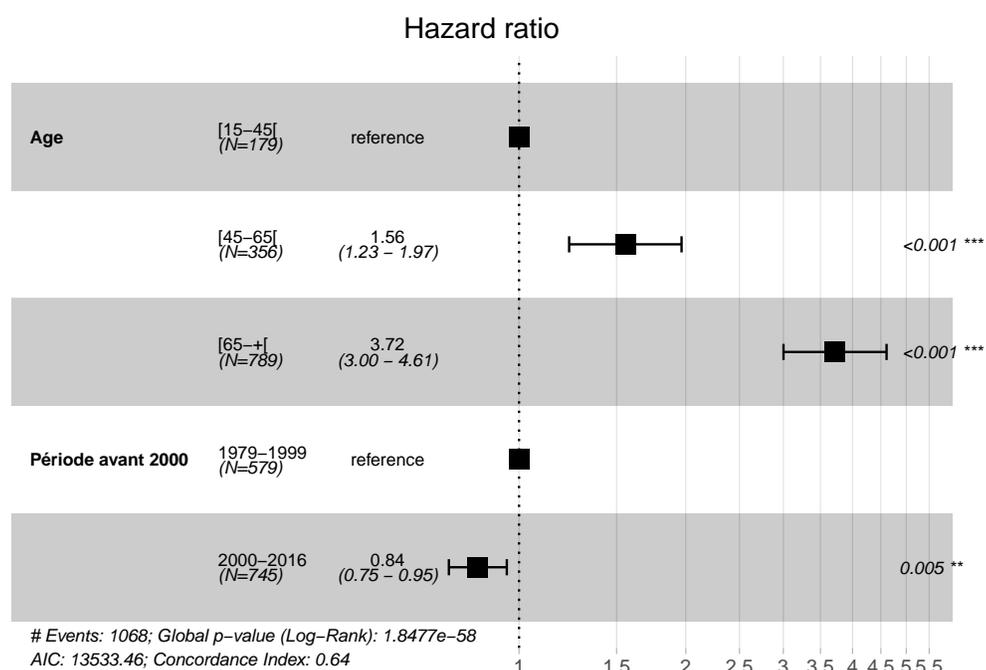


FIG. 9.4 : LAM : Modèle de Cox.

Le risque de décès augmente avec l'âge. Les sujets diagnostiqués dans la période la plus récente, depuis 2000, ont un risque diminué.

9.3.1 Survie relative

Le pronostic de la leucémie aiguë myéloïde est sévère. Pour l'ensemble des sujets ayant été diagnostiqués en Isère entre 1979 et 2016, la médiane de

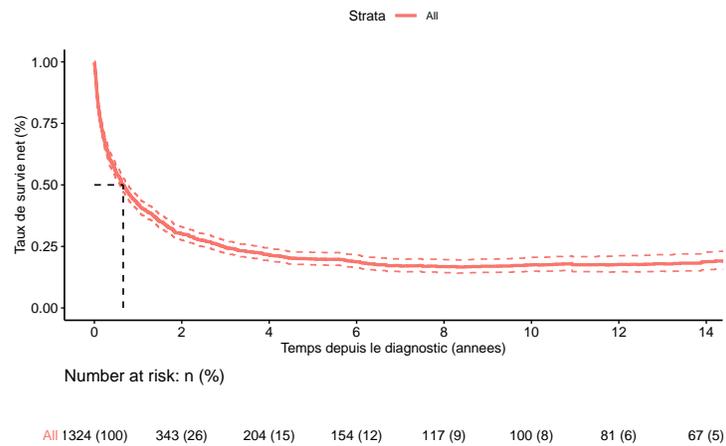


FIG. 9.5 : LAM : Survie relative.

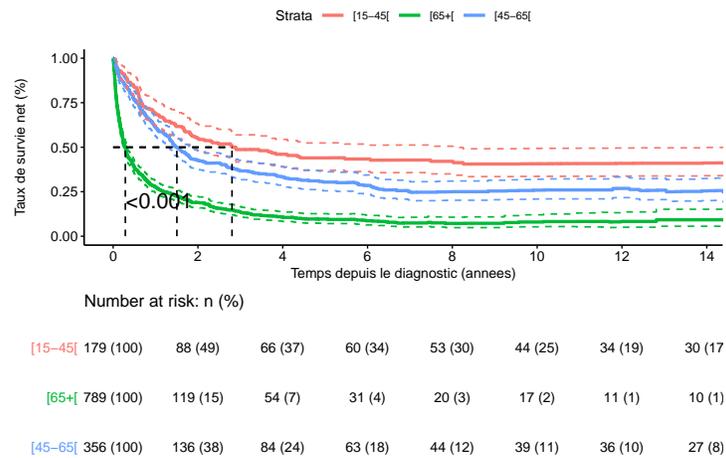


FIG. 9.6 : LAM : Survie relative selon l'âge.

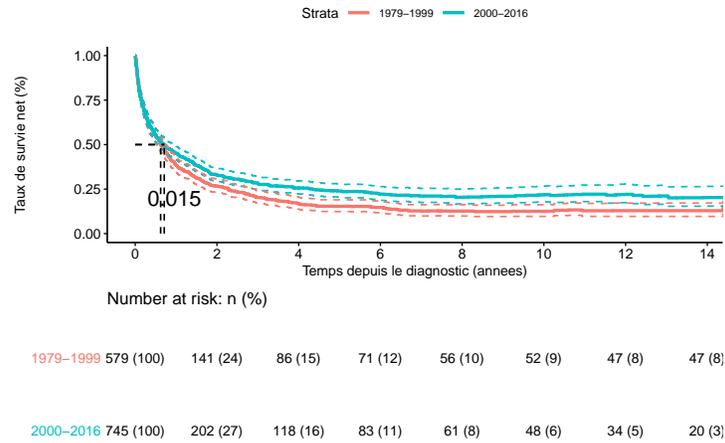


FIG. 9.7 : LAM : Survie relative selon la date de diagnostic.

survie se situe avant la première année suivant le diagnostic, et il y a environ 25% de survie à 3 ans. On n'observe pas de différence significative selon le sexe. Le pronostic s'est légèrement amélioré depuis le début des années 2000 mais reste péjoratif.

En revanche, l'âge définit des différences importantes. Au delà de 65 ans, la survie à 1 an chute en-dessous de 50% (moins de 20% après 75 ans) alors qu'elle est à plus de 60% chez les plus de 45 ans. Trois ans après le diagnostic, la survie est aux alentours de 50% pour les sujets de moins de 45 ans, et descend jusqu'à 8% pour les plus de 75 ans.

TAB. 9.6 : LAM : Taux de survie relative

cat	1 an		3 ans		5 ans		10 ans		15 ans	
	pct.1	IC.1	pct.3	IC.3	pct.5	IC.5	pct.10	IC.10	pct.15	IC.15
Tous										
Tous	42.1%	[39.4-45]	24.7%	[22.2-27.4]	19.9%	[17.5-22.6]	17.5%	[14.9-20.6]	19.3%	[15.8-23.6]
Age										
[15-45)	68.8%	[62.2-76.1]	48.7%	[41.6-56.9]	44.0%	[37-52.4]	40.7%	[33.6-49.3]	41.3%	[34.1-50]
[45-65[61.1%	[56.1-66.5]	37.0%	[32-42.7]	30.4%	[25.5-36.2]	25.9%	[20.9-32]	25.2%	[19.6-32.5]
[65+[27.5%	[24.4-31.1]	13.7%	[11.1-16.8]	9.6%	[7.3-12.7]	8.0%	[5.3-12]	11.7%	[6.9-19.7]
Période										
1979-1999	38.5%	[34.5-42.9]	20.3%	[17.1-24.1]	15.3%	[12.4-19]	12.5%	[9.7-16.2]	14.9%	[11.1-20.1]
2000-2016	45.0%	[41.4-49]	28.3%	[24.9-32.3]	23.9%	[20.5-27.9]	21.8%	[17.8-26.7]	20.4%	[15.6-26.8]

9.4 Conclusion

Le ratio hommes/femmes est similaire à ce qui a été décrit pour l'ensemble de la "zone registre" en France, soit pour l'Isère 54% (IC95% : [52 - 57]). La médiane de l'âge au diagnostic est de même identique pour les hommes, à 69 ans. Chez les femmes en Isère, l'âge au moment du diagnostic est plus précoce que la médiane française, à 68 ans. Le taux d'incidence standardisé est un peu inférieur à ce qui est estimé pour l'ensemble de la France, mais de façon non significative. L'augmentation non significative des taux d'incidence standardisés est inférieure à la valeur estimée à partir de l'ensemble de la zone registre. La survie à 5 ans en France est légèrement inférieure à la moyenne nationale mais de façon non significative.

Chapitre 10

Discussion

10.1 Limites et points forts

Les limites de notre étude sont représentées par un double aspect lié à l'évolution des classifications.

D'une part, l'évolution constante des classifications entraîne un biais dans les comparaisons temporelles. Le nombre d'entités ayant augmenté depuis les premières nosographies, une partie cohérente des cas appartenant à une entité donnée se retrouvent dans une autre entité à partir d'un instant t . Ceci est particulièrement vrai pour les entités les plus anciennes, comme le

lymphome de Hodgkin.

D'autre part, l'augmentation du nombre d'entités au fil du temps entraîne une limitation du nombre de diagnostics associés à une entité donnée. De fait, même en considérant une population aussi large que celle de l'Isère, il peut être difficile de recenser un nombre suffisant de cas pour être assez précis dans la description des sous-types histologiques.

Une des limites concerne la comparaison spatiale : les données de comparaison dont nous disposons pour la France sont issues des rapports du réseau Francim sur les registres français couvrant les hémopathies malignes. Les registres du réseau Francim couvrent les 14 départements suivants : Calvados, Côte-d'Or, Doubs, Gironde, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Orne, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme, Tarn et Vendée. Ces rapports présentent les données de façon agrégée pour l'ensemble de la zone et non par département (figure 10.1).

Cette limite est la même concernant les comparaisons avec l'Europe : l'étude disponible présentait les données pour un ensemble disparate de zones couvertes par un registre : Danemark, Islande, Norvège, Angleterre, Irlande du nord, Ecosse, Pays de Galles, Autriche, France (Côte d'Or), Allemagne (Saarland), Suisse (Basel, Genève, Grisons, St Gallen, Valais), Pays-Bas,

Bulgarie, Estonie, Lituanie, Pologne, Slovaquie, Italie (Ferrara, Modena, Parma, Ragusa, Romagna, Sassari, Torino), Malte, Slovénie (figure 10.2). Enfin, l'utilisation d'une population de référence différente dans certaines études a pu nous limiter dans les comparaisons spatiales.

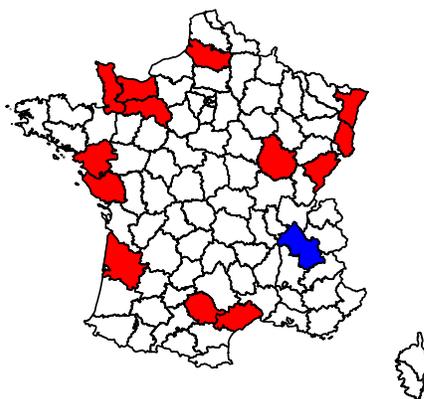


FIG. 10.1 : Départements français couverts par un registre des hémopathies malignes.

Le principal point fort de notre étude est d'être basée sur des données de population générale. L'exhaustivité des diagnostics d'hémopathies malignes est garantie par le système d'information des registres. Les données de

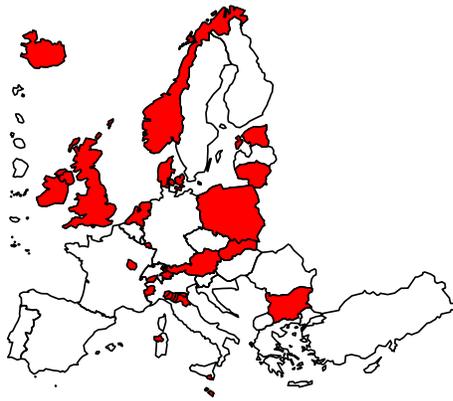


FIG. 10.2 : Région d'Europe disposant d'un registre et incluses dans l'étude EUROCARD.

population et de mortalité ont de même les valeurs les plus proches possibles de la situation réelle car fournies par l'Insee.

Cette analyse exhaustive des cas dans l'ensemble de la population iséroise permet d'avoir notamment une estimation fiable de l'efficacité globale du système de soins dans le département de l'Isère.

10.2 Synthèse des résultats

Les cinq entités d'hémopathies malignes les plus fréquemment diagnostiquées dans le département de l'Isère depuis l'ouverture du registre du cancer en 1979, sont représentées par le lymphome diffus à grandes cellules B, le myélome multiple ou plasmocytome, le lymphome de Hodgkin, la leucémie lymphoïde chronique ou lymphome lymphocytaire, et les leucémies aiguës myéloïdes.

Leurs taux d'incidence standardisés sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Ils vont de 2,7 dans les LAM à 4,3 / 100 000 dans les cas de lymphome diffus à grandes cellules B chez les hommes. Chez les femmes, ces taux vont de 1,7 dans le LLC/LL à 3,1 / 100 000 dans le lymphome diffus à grandes cellules B (tableau 10.1).

Les taux d'incidence standardisés sont stables au cours de la période d'analyse, ou en discrète augmentation non significative. Le seul sous-groupe pour lequel nous retrouvons une augmentation significative est celui des femmes avec lymphome de Hodgkin, dont l'incidence augmente de 1,92% par an sur la période 1979-2016.

Considérant la période la plus récente, après 2000, le taux de survie nette standardisée à 5 ans est très péjoratif dans les LAM, autour de 23%. Il est intermédiaire dans le myélome multiple et le lymphome diffus à grandes cellules B, à respectivement 52% et 67%. Ce taux est bon voire très bon dans le lymphome de Hodgkin (90%) et la leucémie lymphoïde chronique - lymphome lymphocytaire (proche de 100%).

Dans le myélome et la leucémie lymphoïde chronique, ces taux de survie varient en fonction de l'âge, de la période du diagnostic et du type histologique considéré.

Dans le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome de Hodgkin et la LAM, ces taux varient en fonction de l'âge et de la période.

TAB. 10.1 : Taux d'incidence standardisé sur la population mondiale standard, en 2016

Entité	Femmes (38)	Hommes (38)	Femmes (Zone registres)	Hommes (Zone registres)
MM/P	2,6 [1,7 - 3,5]	3,3 [2,2 - 4,4]	2.9	4.2
LLC/LL	1,7 [1 - 2,5]	3,5 [2,3 - 4,6]	2.1	4.0
LDGCB	3,1 [2 - 4,2]	4,3 [3 - 5,7]	2.2	4.5
LH	2,3 [1 - 3,5]	3,4 [1,9 - 4,9]	2.7	3.7
LAM	1,8 [0,8 - 2,7]	2,7 [1,6 - 3,7]	2.3	3.1

10.3 Comparaisons spatiales

Nous retrouvons pour la plupart des entités des taux d'incidence standardisés similaires ou légèrement inférieurs à ceux retrouvés sur l'ensemble de la zone registre, sauf dans le lymphome diffus à grandes cellules B, où ce taux est chez les femmes légèrement plus important en Isère que dans la zone registre mais de façon non significative (tableau 10.1).

Il n'est pas retrouvé d'augmentation significative des taux d'incidence standardisés, hormis pour les femmes avec lymphome de Hodgkin.

La comparaison des taux d'incidence avec les valeurs dans d'autres pays n'a pas pu être faite en raison de l'utilisation d'autres populations types (2000 US standard population, European standard).

Concernant les taux de survie nette standardisée, ils sont pour toutes les entités étudiées similaires ou un peu supérieurs en Isère, par rapport à la

moyenne nationale. Le seul cas où ce taux est inférieur en Isère concerne le myélome, où il est calculé à 52% à 5 ans contre 54% dans l'ensemble de la zone registre, ce qui représente une différence non significative. La différence la plus importante retrouvée entre ces deux zones concerne la leucémie lymphoïde chronique - lymphome lymphocytaire, où le taux calculé est proche de 100% en Isère, contre 85% dans la zone registre. La survie observée était de 71% dans la zone registre, contre 73% en Isère. Les raisons de cette différence peuvent être représentées par une différence dans la répartition par sexe et âge de la population et la mortalité associée. Il pourrait aussi s'agir d'une différence dans l'accès aux traitements innovants selon les différents départements de la zone registre. Une analyse des taux dans les différents départements pourrait permettre d'apprécier cette hypothèse.

La comparaison avec l'estimation sur l'ensemble des zones couvertes par un registre en Europe montre des taux de survie significativement supérieurs dans le département de l'Isère. Ceci met en lumière l'efficacité dans le traitement de ces pathologies en Isère et en France par rapport à l'efficacité moyenne sur l'ensemble de l'Europe. Cette performance n'est pas surprenante, l'hématologie française étant considérée comme pionnière en matière de recherche clinique et fondamentale, grâce notamment aux

TAB. 10.2 : Taux de survie nette standardisé à 5 ans

Entité	Isère	France (2005-2010)	Europe * (2006-2008)
MM/P	52 % [47,5 – 57,3] (2005-2016)	54,00 %	39,60 %
LLC/LL	100 % (2000-2016)	85,00 %	69,00 %
LDGCB	67 % [63 – 71,1] (2000-2016)	60,00 %	55,40 %
LH	90 % [86,3 – 92,9] (1999-2016)	86,00 %	79,30 %
LAM	23 % [20,5 – 27,9] (2000-2016)	22,00 %	14,80 %

Note :

* Pays couverts par un registre :

Danemark, Islande, Norvège, Angleterre, Irlande du nord, Ecosse, Pays de Galles, Autriche, France (Côte d'Or), Allemagne (Saarland), Suisse (Basel, Genève, Grisons, St Gallen, Valais), Pays-Bas, Bulgarie, Estonie, Lituanie, Pologne, Slovaquie, Italie (Ferrara, Modena, Parma, Ragusa, Romagna, Sassari, Torino), Malte, Slovénie.

interactions mises en places entre ces deux mondes scientifiques autour des centres hospitalo-universitaires.

La comparaison avec les valeurs des taux de survie aux USA n'a pas pu être effectuée, bien qu'ils bénéficient aussi de registres pour ces pathologies. En effet, le contexte culturel et social fait que les calculs et analyses sont effectués systématiquement par groupe ethnique. De fait, il est difficile d'établir des comparaisons pertinentes.

10.4 Eléments d'interprétation concernant l'évolution de l'incidence et de la survie

L'augmentation du taux d'incidence de ces pathologies semble globalement inférieure en Isère par rapport à la zone registre.

Dans le myélome multiple, on note une augmentation non significative de l'incidence, inférieure à la moyenne nationale.

Dans la LLC, on observe une augmentation non significative du taux d'incidence standardisé, là où ce taux est décrit comme stable sur l'ensemble de la zone registre.

Dans le lymphome diffus, nous observons une diminution non significative des taux d'incidence, alors qu'une tendance à l'augmentation est décrite chez les hommes.

Dans le lymphome de Hodgkin, on observe une stabilité des taux d'incidence chez l'homme mais une augmentation significative chez la femme (+1,92% par an). La moyenne décrite au niveau national est de +1,2% chez l'homme et +1,7% chez la femme.

Dans la LAM, on observe pour les deux sexes une augmentation discrète et non significative, alors qu'une augmentation de +1,2% par an chez l'homme

est décrite au niveau national.

Cette moindre augmentation des taux d'incidence pourrait être expliquée par la structure de la pyramide des âges et par des raisons d'ordre environnemental.

Notre étude a mis en évidence pour la plupart des entités étudiées une amélioration de la survie dans la plupart des hémopathies malignes étudiées, depuis le début des années 2000. Concernant le lymphome de Hodgkin, une amélioration de la survie est observable dès les années 1990. Ces périodes charnières ont été le témoin d'avancées majeures dans la caractérisation et la prise en charge des hémopathies malignes.

Dans les années 1990, la compréhension de l'histogenèse de la maladie de Hodgkin permet de mettre en évidence l'origine lymphoïde B des cellules tumorales. Cette évolution, qui a mené à la classification de la REAL en 1994, a été permise par les avancées majeures en génétique et en immunologie de la deuxième moitié du XX^e siècle :

- le séquençage de l'ADN mis au point par Frederick Sanger qui lui vaudra le prix Nobel de chimie en 1980
- la découverte des anticorps monoclonaux par Georges Kohler et César

Milstein (Nobel de physiologie ou médecine 1984)

- la découverte de la recombinaison du gène des immunoglobulines par Susumu Tonegawa (Nobel de physiologie ou médecine 1987)

Ces avancées ont mené au développement des immunothérapies dans le traitement des cancers, utilisées en France depuis le début des années 2000, qui ont valu à Tasuku Honjo et James Allison le prix Nobel de physiologie ou médecine en 2018. Nous sommes actuellement toujours au cœur d'une évolution majeure des immunothérapies, avec le développement en cours des cellules CAR-T pour le traitement des cancers.

THÈSE SOUTENUE PAR : André ARNOUX

TITRE :

**EPIDEMOLOGIE DES PRINCIPALES HEMOPATHIES MALIGNES DANS LE
DEPARTEMENT DE L'ISERE : INCIDENCE ET SURVIE.**

CONCLUSION :

Les cinq entités d'hémopathies malignes les plus fréquemment diagnostiquées dans le département de l'Isère depuis l'ouverture du registre du cancer en 1979, sont représentées par le lymphome diffus à grandes cellules B, le myélome multiple ou plasmocytome, le lymphome de Hodgkin, la leucémie 107 lymphoïde chronique ou lymphome lymphocytaire, et les leucémies aiguës myéloïdes.

Leurs taux d'incidence standardisés sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Ils vont de 2,7 dans les LAM à 4,3 / 100 000 dans les cas de lymphome diffus à grandes cellules B chez les hommes. Chez les femmes, ces taux vont de 1,7 dans le LLC/LL à 3,1 / 100 000 dans le lymphome diffus à grandes cellules B. Les taux d'incidence standardisés sont stables au cours de la période d'analyse, ou en discrète augmentation non significative. Le seul sous-groupe pour lequel nous retrouvons une augmentation significative est celui des femmes avec lymphome de Hodgkin, dont l'incidence augmente de 1,92% par an sur la période 1979-2016.

Considérant la période la plus récente, après 2000, le taux de survie nette standardisée à 5 ans est très péjoratif dans les LAM, autour de 23%. Il est intermédiaire dans le myélome multiple et le lymphome diffus à grandes cellules B, à respectivement 52% et 67%. Ce taux est bon voire très bon dans le lymphome de Hodgkin (90%) et la leucémie lymphoïde chronique - lymphome lymphocytaire (proche de 100%). Dans le myélome et la leucémie lymphoïde chronique, ces taux de survie varient en fonction de l'âge, de la période du diagnostic et du type histologique considéré.

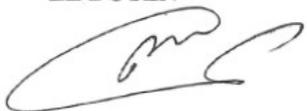
Dans le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome de Hodgkin et la LAM, ces taux varient en fonction de l'âge et de la période.

Nous retrouvons pour la plupart des entités des taux d'incidence standardisés similaires ou légèrement inférieurs à ceux retrouvés sur l'ensemble de la zone registre, sauf dans le lymphome diffus à grandes cellules B, où ce taux est chez les femmes légèrement plus important en Isère que dans la zone registre mais de façon non significative. Il n'est pas retrouvé d'augmentation significative des taux d'incidence standardisés, hormis pour les femmes avec lymphome de Hodgkin. Concernant les taux de survie nette standardisée, ils sont pour toutes les entités étudiées similaires ou un peu supérieurs en Isère, par rapport à la moyenne nationale. Le seul cas où ce taux est inférieur en Isère concerne le myélome, où il est calculé à 52% à 5 ans contre 54% dans l'ensemble de la zone registre, ce qui représente une différence non significative. La différence la plus importante retrouvée entre ces deux zones concerne la leucémie lymphoïde chronique - lymphome lymphocytaire, où le taux calculé est proche de 100% en Isère, contre 85% dans la zone registre. La survie observée était de 71% dans la zone registre, contre 73% en Isère. La comparaison avec l'estimation sur l'ensemble des zones couvertes par un registre en Europe montre des taux de survie significativement supérieurs dans le département de l'Isère. Ceci met en lumière l'efficacité dans le traitement de ces pathologies en Isère et en France par rapport à l'efficacité moyenne sur l'ensemble de l'Europe.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : *AM 16*

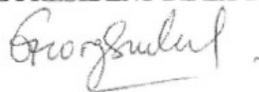
LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Georges WEIL

Bibliographie

(1985). Avis sur les registres médicaux pour études épidémiologiques et de prévention. *Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé*, 4.

(1995). Arrêté du 6 novembre 1995 relatif au comité national des registres. *Journal Officiel de la République Française*.

Bruch, J.-F., Duprez-Paumier, R., Sizaret, D., Kervarrec, T., and Maître, F. (2014). Étude historique des lymphomes et de leurs classifications. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2014(458) :59–65.

Chihara, D., Ito, H., Matsuda, T., Shibata, A., Katsumi, A., Nakamura, S., Tomotaka, S., Morton, L. M., Weisenburger, D. D., and Matsuo, K. (2014). Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *British journal of haematology*, 164(4) :536–

545.

Couchoud, C. and Villar, E. (2011). Sources d'erreur dans les analyses de survie : spécificités des patients insuffisants rénaux chroniques terminaux. *Néphrologie & Thérapeutique*, 7(1) :27–31.

Doll, R. (1966). Payne P Waterhouse J (eds). Cancer incidence in five continents : A technical report. *Berlin, Germany : Springer-Verlag (for UICC)*.

Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L. H., Parkin, D. M., Whelan, S. L., Organization, W. H., et al. (2008). Classification internationale des maladies pour l'oncologie. *Genève : Organisation Mondiale de la Santé*.

Girardet, C., Baur, A., and Delacrétaz, F. (2001). Nouvelle classification OMS des lymphomes : est-elle utile pour le clinicien et son patient ? *Revue Médicale Suisse*, 2367.

Graffeo, N. (2014). *Méthodes d'analyse de la survie nette : utilisation des tables de mortalité, test de comparaison et détection d'agrégats spatiaux*. PhD thesis, Aix-Marseille.

IARC (2016). Sources d'information pour les registres du cancer basés sur la

population. Technical report.

Le Guyader-Peyrou, S., Defossez, G., Dantony, E., Mounier, M., Cornet, E., Uhry, Z., Cowppli-Bony, A., Maynadié, M., Troussard, X., Delafosse, P., et al. (2019). Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. *Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim*, 2 :169.

Monnereau, A., Uhry, Z., Bossard, N., Cowppli-Bony, A., Voirin, N., Delafosse, P., Remontet, L., Troussard, X., and Maynadié, M. (2016). Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine entre 1989 et 2013.

Perme, M. P., Stare, J., and Estève, J. (2012). On estimation in relative survival. *Biometrics*, 68(1) :113–120.

Saint Pierre, P. (2015). Introduction à l'analyse des durées de survie. *Université Pierre et Marie Curie*.

Sant, M., Minicozzi, P., Mounier, M., Anderson, L. A., Brenner, H., Holleczeck, B., Marcos-Gragera, R., Maynadié, M., Monnereau, A., Osca-Gelis, G., et al. (2014). Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age : results of EURO CARE-5, a population-

based study. *The Lancet Oncology*, 15(9) :931–942.

Smith, A., Howell, D., Patmore, R., Jack, A., and Roman, E. (2011). Incidence of haematological malignancy by sub-type : a report from the Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer*, 105(11) :1684–1692.

Teras, L. R., DeSantis, C. E., Cerhan, J. R., Morton, L. M., Jemal, A., and Flowers, C. R. (2016). 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA : a cancer journal for clinicians*, 66(6) :443–459.

*L*e serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”

André ARNOUX

ÉPIDÉMIOLOGIE DES PRINCIPALES HÉMOPATHIES MALIGNES

DANS LE DÉPARTEMENT DE L'ISÈRE

-

INCIDENCE ET SURVIE

RÉSUMÉ :

Objectifs : Cette étude en population générale vise à analyser l'incidence standardisée et la survie nette des sujets du département de l'Isère avec diagnostic d'hémopathie maligne, et à les comparer avec les données disponibles pour d'autres zones géographiques.

Méthode : Les pathologies étudiées sont le myélome multiple/plasmocytome (myélome), la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire (LLC), le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), le lymphome de Hodgkin (LH) et la leucémie aiguë myéloïde (LAM). Les données de diagnostic sont celles du registre des cancers du département de l'Isère. La population d'étude est constituée par les habitants du département de l'Isère ayant eu un diagnostic d'une des pathologies citées, depuis 1979 (1995 pour le LDGCB et le myélome) et jusqu'au 31 décembre 2016. Les données de population sont celles fournies par l'Insee, et les données de mortalité proviennent du CépiDC.

Résultats : Nous retrouvons des taux d'incidence similaires à ce qui a été décrit dans de précédentes études portant sur douze départements français dans lesquels existe un registre des cancers.

La seule augmentation significative de l'incidence a été retrouvée chez les femmes atteintes de LH. Elle était de +1,9 % par an en moyenne depuis 1975 et une augmentation similaire a été décrite sur l'ensemble de la zone registres (+1,7 % par an). Pour les autres pathologies l'évolution a été stable sur la période étudiée.

La survie à 5 ans est supérieure en Isère comparativement à la zone registre, dans le LDGCB, la LLC et dans le LH. Elle est similaire dans le myélome et la LAM.

Conclusion : L'incidence des hémopathies malignes étudiées est dans la moyenne nationale estimée à partir des 12 départements de la zone registre. Son évolution au cours du temps est stable, sauf pour les femmes avec LH dont l'augmentation d'incidence au cours du temps est comparable avec l'augmentation moyenne au niveau national. La survie dans ces pathologies est identique ou supérieure à la moyenne nationale. On remarque une amélioration significative de la survie à partir des années 2000 (1990 pour le LH), qui peut être rapportée à l'apport majeur de l'immunogénétique à partir des années 1990, ayant amené à l'utilisation de l'immunothérapie dans le traitement des cancers à partir des années 2000.

Mots-clés : myélome multiple et plasmocytome, leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire, lymphome diffus à grandes cellules b, lymphome de hodgkin, leucémie aiguë myéloïde, incidence, survie.