

Avertissements

Il est particulièrement utile de prendre connaissance de la partie Matériel et méthode avant la lecture des résultats. En effet, cette étude présente de nombreuses particularités par rapport aux précédentes estimations publiées pour les hémopathies malignes.

1/ La définition des entités étudiées est différente de celle utilisée dans l'ouvrage précédent [1] portant sur la période 1980-2005, **ce qui rend impossible toute comparaison.**

2/ Pour chacune des entités, une « période d'incidence utilisable » a été préalablement définie : cette période correspond aux années pour lesquelles l'ensemble des registres (spécialisés ou généraux) du réseau Francim a recueilli de façon homogène l'entité correspondante. **En conséquence, en fonction des entités, l'estimation de la tendance porte sur des périodes de longueur différente.** Celle-ci est précisée au début de chaque localisation (avec les codes morphologiques).

3/ Le codage des données de mortalité issues des certificats de décès ne permet pas de classer les décès selon la classification adoptée dans ce travail. **Il en résulte deux conséquences :**

- il n'a pas été possible d'utiliser la méthodologie basée sur le rapport incidence/mortalité pour estimer l'incidence nationale (comme cela est le cas pour l'estimation de l'incidence des tumeurs solides [2]). **Il a donc été décidé d'estimer l'incidence nationale directement à partir de l'incidence de la zone registre. L'hypothèse sous-jacente est donc ici que la zone registre est représentative de la France en termes d'incidence pour les hémopathies malignes ;**
- **les données de mortalité ne sont pas présentées.**

4/ Pour certaines entités comme la leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire, les taux d'incidence sont très faibles. De ce fait, les graphiques des tendances (figure 2) ainsi que le taux annuel moyen d'évolution (tableau 5) peuvent faire apparaître des variations qui ne sont pas restituées dans les différents taux d'incidence (également présentés dans le tableau 5), car ces taux d'incidence sont arrondis à la première décimale.

5/ Présentation des résultats :

- les taux sont rapportés pour 100 000 personnes-années ;
- sur la figure 2, les pointillés terminant chaque courbe permettent d'indiquer la période de projection.

Références

- [1] Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, *et al.* Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2008. 132 p.
- [2] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2013. 122 p.

Lymphome diffus à grandes cellules B

Auteurs : A. Monnereau, M. Maynadié, P. Delafosse, M. Mounier, S. Le Guyader-Peyrou, X. Troussard

Lymphome diffus à grandes cellules B

Codes morphologiques CIM-O-3

Période d'incidence utilisable

96783, 96793, 96803, 96843

1995-2009

Les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) représentent la forme la plus fréquente des lymphomes non hodgkiniens. Leur diagnostic est réalisé par examen anatomo-pathologique d'une biopsie. Ces lymphomes sont caractérisés par une prolifération diffuse de grandes cellules effaçant l'architecture ganglionnaire normale et par une évolution spontanément agressive. Ils présentent une hétérogénéité histologique avec onze variantes décrites dans la dernière mise à jour de la classification OMS (Organisation mondiale de la santé) en 2008 [1]. De même, ils présentent une hétérogénéité clinique car si la plupart des LDGCB sont primitifs, ils peuvent également se développer durant l'évolution d'un lymphome indolent (lymphomes folliculaire, lymphomes de la zone marginale ou leucémie lymphoïde chronique). Cette transformation histologique peut également être constatée d'emblée au diagnostic avec la coexistence des deux types de lymphome. Les LDGCB se présentent sous la forme d'adénopathies périphériques ou profondes mais atteignent également fréquemment les territoires extra-ganglionnaires (tube digestif, tissu cutané, système nerveux central, etc.) Le choix du traitement des LDGCB repose sur une évaluation systématique des principaux critères pronostiques de ses maladies (âge, état général au diagnostic, stade de la maladie, nombre de sites extra-ganglionnaires envahis et taux de LDH). La poly-chimiothérapie reste le traitement de référence dont le type et le nombre de cycles dépendront du score pronostique. Cependant, depuis le début des années 2000, le traitement initial de référence des LDGCB associe un anticorps monoclonal anti-CD20 à une chimiothérapie de type CHOP suivie par une radiothérapie des sites envahis pour les stades localisés. En France, la survie nette à 5 ans des LDGCB estimée en population générale est de 53 % pour la période 2001-2004 ce qui correspond à une augmentation de 8 % par rapport à la période précédente (*i.e.* 1998-2000) [2].

Incidence en France en 2012

On estime à 4 096 le nombre de nouveaux cas de LDGCB en France en 2012, dont 60 % survenant chez l'homme. Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont de 4,5 chez l'homme et de 2,2 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 2 (tableau 1). La médiane d'âge de survenue d'un LDGCB est de 69 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme. Les taux d'incidence dépassent 5 pour 100 000 personnes-années dès l'âge de 50 ans chez l'homme et plus tardivement, autour de 60 ans chez la femme, pour atteindre au maximum respectivement 45 et 25 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et la femme entre 85 et 89 ans. Ainsi, environ deux tiers des cas ont 65 ans ou plus, au moment de leur diagnostic (figure 1).

Tendances entre 1995 et 2012

Bien que le LDGCB représente un sous-type de lymphome non hodgkinien bien identifié et individualisé par les anatomo-pathologistes depuis longtemps, il est néanmoins considéré comme une entité hétérogène (OMS 2008) dont le classement a peu évolué depuis 1995 [1]. En conséquence, nous présentons ici les tendances à partir de cette date. En effet, la classification Revised European-American Lymphoma (REAL) a été publiée en 1994. Ce choix permet d'éviter d'introduire un biais lié aux changements de classification ou de codage de cette maladie avant cette période [3-5].

L'incidence des LDGCB varie peu entre 1995 et 2012 (tableau 5, figure 2). On note néanmoins une tendance à l'augmentation chez l'homme plutôt dans les catégories d'âge élevé avec des taux progressant de 3,5 à 4,5 alors que l'on observe une légère diminution de l'incidence chez les femmes après 2005 avec des taux diminuant de 2,9 à 2,2 pour 100 000 personnes-années correspondant à une augmentation de 1,4 % par an entre 1995 et 2012 chez les hommes et une diminution de 3,3 % par an chez les femmes au cours de la période la plus récente (2005-2012).

Références

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Fourth edition. Lyon: IARC Press; 2008.
- [2] Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard AV, Woronoff AS, Bara S, *et al.* Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer* 2013;132(10):2378-87.
- [3] Pileri SA, Agostinelli C, Sabattini E, Bacci F, Sagranso C, Pileri A, Jr., *et al.* Lymphoma classification: the quiet after the storm. *Semin Diagn Pathol* 2011;28(2):113-23.
- [4] Clarke CA, Glaser SL, Dorfman RF, Bracci PM, Eberle E, Holly EA. Expert review of non-Hodgkin's lymphomas in a population-based cancer registry: reliability of diagnosis and subtype classifications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(1):138-43.
- [5] Turner JJ, Hughes AM, Krickler A, Milliken S, Grulich A, Kaldor J, *et al.* WHO non-Hodgkin's lymphoma classification by criterion-based report review followed by targeted pathology review: an effective strategy for epidemiology studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2213-9.
- [6] Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, *et al.* Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116(19):3724-34.

Commentaires

Le LDGCB représente une entité bien définie de lymphome non hodgkinien dont le diagnostic et le classement sont relativement robustes [4,5]. Une étude européenne (Haemacare) réalisée sur la période 2000-2002 [6], rapporte des taux moins élevés que ceux estimés en France en 2012 avec de fortes variations selon la région de l'Europe considérée. Ce résultat peut être expliqué, au moins en partie, par la différence des périodes d'étude, mais aussi par un taux élevé de lymphomes non hodgkiniens codés de façon non spécifique (4,8 pour 100 000) dans l'étude européenne dont il faut tenir compte pour interpréter les résultats par sous type. Bien que portant également sur une période plus ancienne que la nôtre, l'incidence standardisée sur la population européenne estimée au Royaume-Uni entre 2004 et 2009 [7] est un peu plus élevée qu'en France en 2012 dans les deux sexes (7,3 *versus* 6,3 chez l'homme et 5,5 *versus* 3,2 chez la femme). L'incidence publiée par les registres du SEER program aux États-Unis est également plus élevée qu'en France (incidence standardisée sur la population US sur la période 2001-2009) avec des taux respectivement de 8,3 et 5,7 pour 100 000 personnes années chez l'homme et la femme [8]. Les taux du SEER program sont standardisés sur la population US (proche de la population Européenne) et sur une période relativement proche de notre période d'étude (2001-2009) ce qui rend ces taux comparables mais n'exclut pas que les différences dans la méthode soient à l'origine (au moins en partie) des différences observées. Dans ces deux dernières études ainsi que dans les données françaises, la proportion de cas codés de façon non spécifique est minime et correspond à 4,9 % des lymphomes non hodgkiniens aux États-Unis sur la période 2001-2009 et 4,3 % en France sur la même période. Ces différences d'incidence ne s'expliquent donc pas par une utilisation différente des codes non spécifiques.

Chez l'homme, les tendances de l'incidence des LDGCB et du lymphome folliculaire ne sont pas inversées, ce qui aurait été un élément plaidant en faveur d'un transfert de code entre les deux sous-types histologiques provenant des modifications des règles instaurées depuis 2006. Même si cela pourrait être le cas chez la femme (*i.e.* l'incidence des LDGCB diminue légèrement depuis 2005 alors qu'elle augmente dans le même temps pour le lymphome folliculaire), il est peu vraisemblable que cet effet soit différent selon le sexe. Son amplitude plutôt faible pourrait cependant expliquer les tendances à la diminution observées chez la femme pour le LDGCB, laissant penser par ailleurs, que

l'incidence augmente peu ou reste stable chez l'homme. De plus, le fait que le niveau des taux d'incidence soit inversé entre les estimations réalisées en France et au Royaume-Uni (*i.e.* incidence des LDGCB plus élevée au Royaume-Uni et celle des lymphomes folliculaires plus élevée en France) peut entrer dans le cadre de différences de règles de codage de ces hémopathies dont l'histoire naturelle est émaillée de transformations histologiques de lymphomes folliculaires vers des LDGCB. Néanmoins cela n'explique pas complètement les différences observées avec les États-Unis où les deux sous-types histologiques ont une incidence plus élevée qu'en France. Un défaut d'exhaustivité est peu probable pour des sous-types histologiques reconnus depuis longtemps par les anatomopathologistes et les registres. De plus, la médiane d'âge au diagnostic en France est comparable à celle observée aux États-Unis ce qui invalide un éventuel défaut d'exhaustivité dans les classes d'âge les plus âgées et la proportion de codes non spécifiques est équivalente. On pourrait alors évoquer une distribution différente des facteurs de risque qui affecterait les deux sous-types dont on sait qu'ils ne partagent qu'en partie seulement leur étiologie [9]. Selon des données récemment publiées, les tendances récentes de l'incidence, relativement stables pour le LDGCB, observées aux États-Unis (comme en France d'ailleurs) seraient indépendantes de l'infection par le VIH [10].

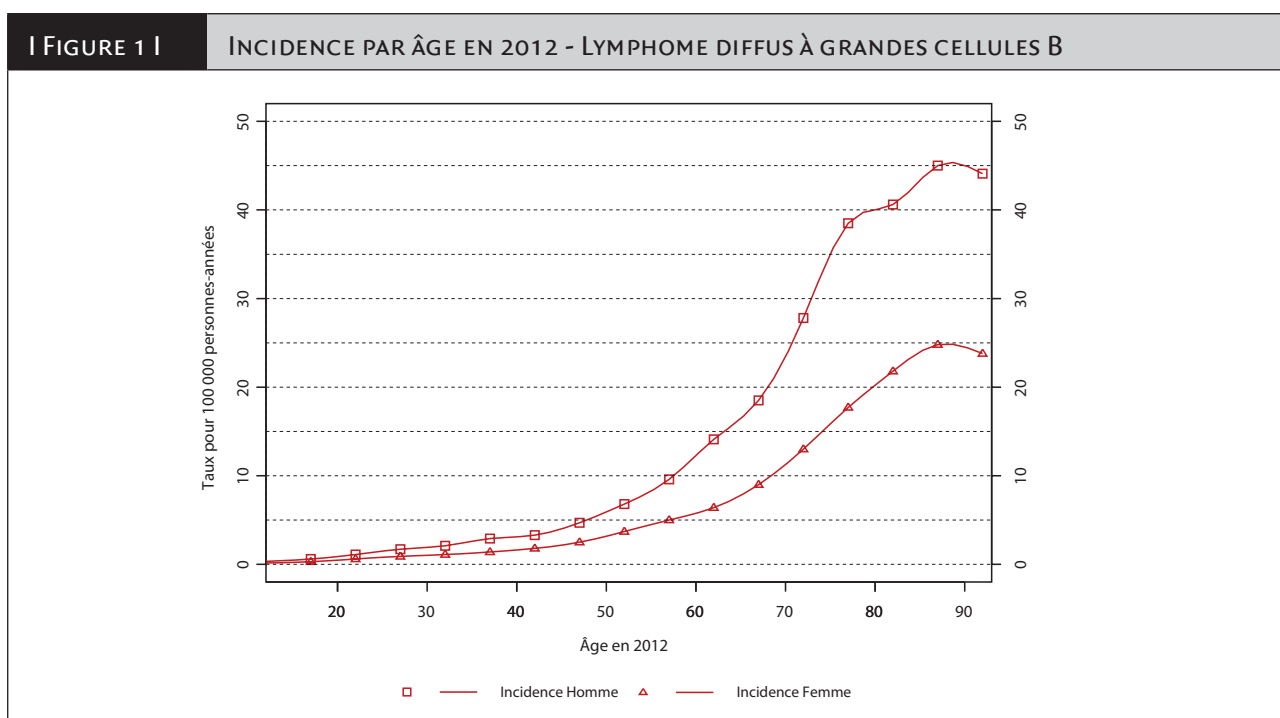
De toute évidence, le fait de distinguer l'incidence selon les sous-types histologiques de lymphome non hodgkinien affine considérablement la connaissance de ces maladies, permet de générer des hypothèses étiologiques et apporte des possibilités de comparaisons sur le plan diagnostic et thérapeutique. Concernant les LDGCB, disposer d'informations par sous types définis par la biologie moléculaire comme les LDGCB du centre germinatif ou lymphocytes activés pourrait aider à clarifier quelles entités devraient être considérées comme des maladies distinctes [11].

Particularité liée à la définition du site

Selon les règles de codage appliquées au sein du réseau Francim, les LDGCB correspondant à la transformation du lymphome indolent ne sont pas considérés comme des cas incidents mais comme des transformations de lymphomes indolents. Ils ne sont donc pas inclus dans ce travail.

- [7] Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011;105(11):1684-92.
- [8] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
- [9] Morton LM, Wang SS, Cozen W, Linet MS, Chatterjee N, Davis S, *et al.* Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Blood* 2008;112(13):5150-60.
- [10] Shiels MS, Engels EA, Linet M, Clarke CA, Li J, Hall HI, *et al.* The Epidemic of Non-Hodgkin Lymphoma in the United States: Disentangling the Effect of HIV, 1992-2009. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(6):1069-78.
- [11] Morton LM. Dissecting lymphoma incidence to inform epidemiologic and clinical research. *Leuk Lymphoma* 2013;54(8):1575-6.

I TABLEAU 1 I		PRINCIPAUX INDICATEURS EN 2012 - LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B			
	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	8,0	6,3	4,5	2 463
	Femme	5,0	3,2	2,2	1 633



I TABLEAU 2 I		NOMBRE DE CAS PAR TRANCHE D'ÂGE ET PAR SEXE EN FRANCE EN 2012 - LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B																	
Âge		[00 ;14]	[15 ;19]	[20 ;24]	[25 ;29]	[30 ;34]	[35 ;39]	[40 ;44]	[45 ;49]	[50 ;54]	[55 ;59]	[60 ;64]	[65 ;69]	[70 ;74]	[75 ;79]	[80 ;84]	[85 ;89]	[90 ;94]	[95 ;++]
Incidence	Homme	13	12	22	34	42	58	71	101	141	190	276	282	298	363	295	187	68	10
	Femme	5	6	12	18	23	29	40	56	80	106	135	150	164	225	255	210	98	21

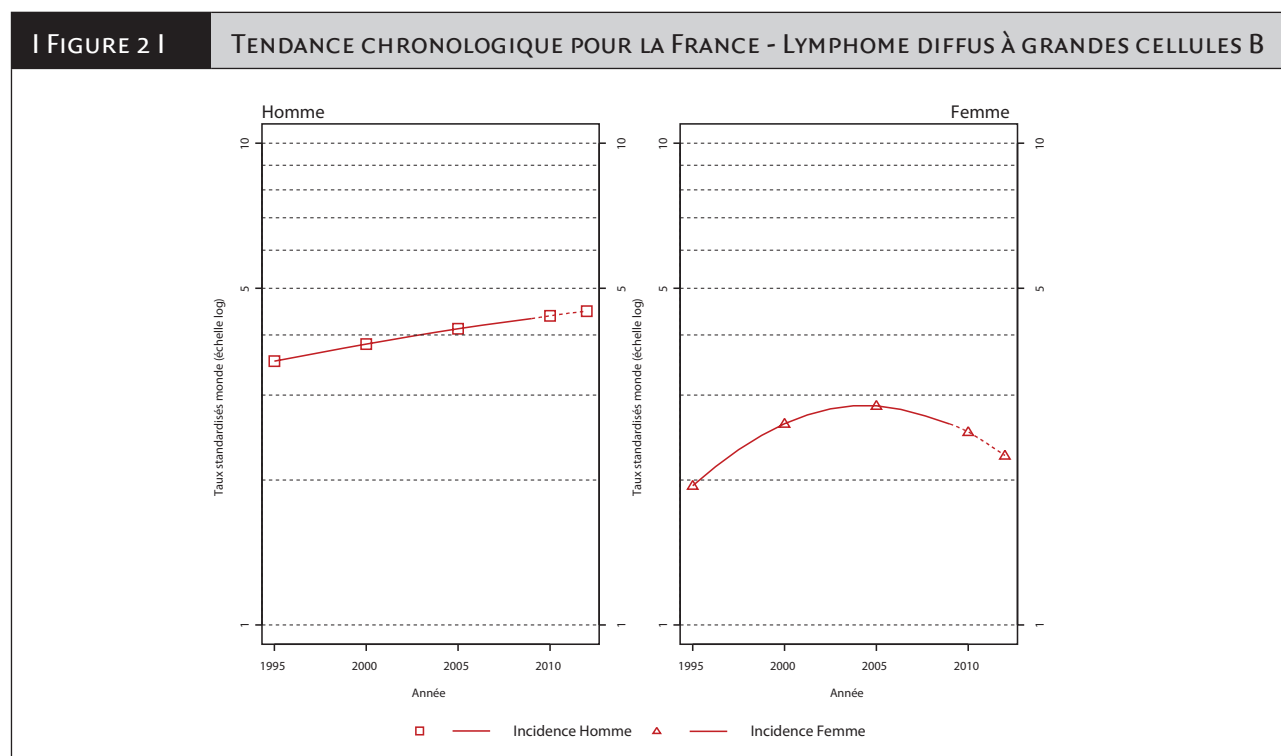
I TABLEAU 3 I		TAUX POUR 100 000 PERSONNES-ANNÉES PAR TRANCHE D'ÂGE ET PAR SEXE EN FRANCE EN 2012 - LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B																	
Âge		[00 ;14]	[15 ;19]	[20 ;24]	[25 ;29]	[30 ;34]	[35 ;39]	[40 ;44]	[45 ;49]	[50 ;54]	[55 ;59]	[60 ;64]	[65 ;69]	[70 ;74]	[75 ;79]	[80 ;84]	[85 ;89]	[90 ;94]	[95 ;++]
Incidence	Homme	0,2	0,6	1,1	1,7	2,1	2,9	3,3	4,7	6,8	9,6	14,1	18,5	27,8	38,5	40,6	45,0	44,1	40,4
	Femme	0,1	0,3	0,6	0,9	1,1	1,4	1,8	2,5	3,7	5,0	6,4	9,0	13,0	17,7	21,8	24,8	23,8	18,8

ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE EN FRANCE ENTRE 1995 ET 2012

Tendance chronologique

I TABLEAU 4 I		NOMBRE DE CAS EN FRANCE SELON L'ANNÉE - LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B				
		Année				
		1995	2000	2005	2010	2012
Incidence	Homme	1 409	1 665	1 976	2 320	2 463
	Femme	1 057	1 546	1 855	1 774	1 633

I TABLEAU 5 I		TAUX D'INCIDENCE EN FRANCE SELON L'ANNÉE (STANDARDISÉS MONDE POUR 100 000 PERSONNES-ANNÉES) - LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B						
		Année					Taux annuel moyen d'évolution (%)	
		1995	2000	2005	2010	2012	De 1995 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	Homme	3,5	3,8	4,1	4,4	4,5	1,4	1,2
	Femme	1,9	2,6	2,9	2,5	2,2	0,9	-3,3



Lymphome diffus à grandes cellules B