

Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

Étude à partir des registres
des cancers du réseau Francim

Volume 2 - Hémopathies malignes

Auteurs

Sandra Le Guyader-Peyrou
Gautier Defossez
Emmanuelle Dantony
Morgane Mounier
Edouard Cornet
Zoé Uhry
Anne Cowppli-Bony
Marc Maynadié
Xavier Troussard
Patricia Delafosse
Pascale Grosclaude
Marc Colonna
Anne-Sophie Woronoff
Laurent Remontet
Nadine Bossard
Alain Monnereau

SOMMAIRE

Glossaire	4
Abréviations.....	5
Editorial	6
Avertissements	7
Contexte de l'étude	8
Introduction	9
Matériel et méthode	10
DONNEES PAR ENTITE	
Lymphome de Hodgkin	23
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	30
Lymphome folliculaire	37
Lymphome diffus à grandes cellules B	44
Lymphome à cellules du manteau.....	51
Lymphome / leucémie de Burkitt.....	55
Myélome multiple et plasmocytome.....	60
Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström	67
Lymphome T/NK à cellules matures.....	73
Leucémie / lymphomes lymphoblastiques à cellules précurseurs (B, T ou SAI)	82
Leucémie à tricholeucocytes	87
Lymphome de la zone marginale	91
Leucémies aiguës myéloïdes.....	98
Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire	104
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	107
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	115
Syndromes myélodysplasiques.....	130
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres syndromes myélodysplasiques myéloprolifératifs.....	136
Annexes.....	140

ESTIMATIONS NATIONALES DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITÉ PAR CANCER EN FRANCE MÉTROPOLITAINE DE 1990 À 2018

VOLUME 2 - HÉMOPATHIES MALIGNES

Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim

ETUDE COLLABORATIVE

Réseau français des registres des cancers (Francim), Service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé publique France, Institut national du cancer (INCa), dans le cadre du programme de travail partenarial relatif à la surveillance et à l'observation épidémiologiques des cancers à partir des registres.

AUTEURS

Sandra Le Guyader-Peyrou (Registre des hémopathies malignes de la Gironde)
Gautier Defossez (Registre général des cancers de Poitou-Charentes)
Emmanuelle Dantony (Hospices civils de Lyon)
Morgane Mounier (Registre des hémopathies malignes de la Côte-d'Or)
Edouard Cornet (Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie)
Zoé Uhry (Santé publique France, Hospices civils de Lyon)
Anne Cowppli-Bony (Registre des tumeurs de Loire-Atlantique et de Vendée)
Marc Maynadié (Registre des hémopathies malignes de la Côte-d'Or)
Xavier Troussard (Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie)
Patricia Delafosse (Registre du cancer de l'Isère)
Pascale Grosclaude (Registre des cancers du Tarn)
Marc Colonna (Registre du cancer de l'Isère)
Anne-Sophie Woronoff (Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort)
Laurent Remontet (Hospices civils de Lyon)
Nadine Bossard (Hospices civils de Lyon)
Alain Monnereau (Registre des hémopathies malignes de la Gironde)

RÉALISATION DE L'ÉTUDE

Collecte des données, interprétation et commentaires : registres des cancers du réseau Francim

Méthode et analyse statistique : Zoé Uhry (Santé publique France, Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL), Emmanuelle Dantony (Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL), Laurent Roche (Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL), Edouard Chatignoux (Santé publique France), Marc Colonna (Registre du cancer de l'Isère), Nadine Bossard (Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL), Laurent Remontet (Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL)

Coordination de la rédaction : Sandra Le Guyader-Peyrou (Registre des hémopathies malignes de la Gironde), Gautier Defossez (Registre général des cancers de Poitou-Charentes)

COORDINATION DE LA PUBLICATION

Santé publique France : Camille Lecoffre, Florence de Maria
Institut national du cancer : Lionel Lafay, Philippe-Jean Bousquet

ONT PARTICIPÉ À LA RÉDACTION (PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE)

Nadine Bossard (Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL)
Édouard Chatignoux (Santé publique France)
Marc Colonna (Registre du cancer de l'Isère)
Edouard Cornet (Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie)
Anne Cowpli-Bony (Registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée)
Emmanuelle Dantony (Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL)
Gautier Defossez (Registre général des cancers de Poitou-Charentes)
Patricia Delafosse (Registre du cancer de l'Isère)
Pascale Grosclaude (Registre des cancers du Tarn)
Sandra Le Guyader-Peyrou (Registre des hémopathies malignes de la Gironde)
Marc Maynadié (Registre des hémopathies malignes de la Côte-d'Or)
Morgane Mounier (Registre des hémopathies malignes de la Côte-d'Or)
Alain Monnereau (Registre des hémopathies malignes de la Gironde)
Laurent Remontet (Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL)
Xavier Troussard (Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie)
Zoé Uhry (Santé publique France, Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL)
Anne-Sophie Woronoff (Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort)

COORDINATION DE L'ÉDITION DU RAPPORT

Unité de valorisation scientifique de la Direction de la communication et du dialogue avec la société (Santé publique France)

REMERCIEMENTS

Toutes les sources de données qui contribuent à l'enregistrement des cancers par les registres : les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques, les départements de l'information médicale (DIM) des établissements de santé publics et privés, les échelons locaux des services de l'Assurance maladie, les médecins généralistes et spécialistes.

Le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc-Inserm).
L'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee).

FINANCEMENT

Santé publique France, Institut national du cancer

Citation suggérée : Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, et al. *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes.*

Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 169 p.

Disponible à partir des URL :

<http://www.santepubliquefrance.fr/>;

<https://geodes.santepubliquefrance.fr> ;

<http://lesdonnees.e-cancer.fr/> ;

<https://www.e-cancer.fr/>

GLOSSAIRE

Personnes-années d'observation

Produit du nombre de personnes suivies dans une population ou une cohorte par la durée moyenne d'observation de ces personnes (voir chapitre Matériel et méthode).

Incidence brute (taux par personne et par an)

Nombre de cas survenant dans une population divisé par le nombre de personnes-années d'observation de cette population. Elle est souvent calculée en divisant le nombre de cas survenant dans l'année par la taille de la population observée au milieu de l'année.

Incidence spécifique par âge (taux par personne et par an)

Même définition que ci-dessus pour une population à un âge ou une classe d'âge donnée.

Incidence standardisée (taux par personne et par an)

Moyenne pondérée des incidences spécifiques de plusieurs classes d'âge. Les poids sont les pourcentages de personnes dans ces classes d'âge dans une population-type (standard). C'est donc l'incidence qu'on observerait dans la population d'étude si elle avait la structure d'âge de la population standard (voir chapitre Matériel et méthode).

Sexe-ratio

Taux standardisés hommes divisé par le taux standardisé femmes.

ABRÉVIATIONS

CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (centre de l'Inserm)
CIM	Classification internationale des maladies (8 ^e , 9 ^e et 10 ^e révision)
CIM-03	Classification internationale des maladies pour l'oncologie (3 ^e révision)
Circ	Centre international de recherche sur le cancer (<i>International agency for research on cancer</i> , IARC)
EBV	Epstein Barr virus
Francim	Réseau français des registres de cancers
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i>
HCL	Hospices civils de Lyon
HCL	<i>Hairy Cell Leukemia</i> (leucémie à tricholeucocytes)
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
INCa	Institut national du cancer
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
L/LL	Leucémies/lymphomes lymphoblastiques
LAL	Leucémies aiguës lymphoblastiques
LAM	Leucémies aiguës myéloïdes
LCM	Lymphome à cellules du manteau
LDGCB	Lymphome diffus à grandes cellules B
LF	Lymphome folliculaire
LH	Lymphome de Hodgkin
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LMMC	Leucémie myélomonocytaire chronique
LNH	Lymphomes non hodgkiniens
LT/NK	Lymphome T/NK à cellules matures
LZM	Lymphome de la zone marginale
MM	Myélome multiple
MW	Macroglobulinémie de Waldenström
PA	Personnes-années
PV	Polyglobulie de Vaquez
SEER	<i>Surveillance, epidemiology and end results</i> (program)
SMD	Syndromes myélodysplasiques
SMC	Syndromes myéloprolifératifs chroniques
SMM	Syndromes myélodysplasiques myéloprolifératifs
TE	Trombocythémie essentielle
TSM	Taux (d'incidence) standardisé sur la population mondiale
VAM	Variation annuelle moyenne

EDITORIAL

La publication, tous les cinq ans, de données de référence sur l'incidence et la mortalité par cancer en France métropolitaine contribue à l'orientation, au suivi et à l'évaluation des politiques de santé publique dans le domaine de la lutte contre les cancers. Elle permet aussi d'informer les professionnels de santé et le grand public sur le contexte actuel. La présente édition concerne la période 1990-2018 et contribuera notamment au bilan du troisième plan cancer qui s'achève en 2019. Comme pour les éditions précédentes, ce travail est le fruit d'un partenariat entre le Réseau des registres des cancers Francim, le Service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon, Santé publique France et l'Institut national du cancer.

Pour la première fois, les évolutions de l'incidence sont présentées en fonction des caractéristiques histologiques de certains cancers (poumon, œsophage, testicule...) ou selon le siège anatomique précis (côlon-rectum-anus, lèvre-bouche-pharynx...). L'incidence de certaines sous-entités d'hémopathies malignes (lymphome de Burkitt, polyglobulie de Vaquez...) est également présentée pour la première fois. Cette édition propose également une description plus approfondie des évolutions temporelles, en fournissant notamment des tendances par âge.

Le développement de nouveaux indicateurs de surveillance des cancers contribue à une connaissance plus fine de l'épidémiologie des cancers constituant le fondement en matière de choix et décisions des stratégies et actions en santé publique dans les domaines du diagnostic, du dépistage, de l'accompagnement thérapeutique ou de la prévention.

Riche en enseignements, cette nouvelle édition fait apparaître des évolutions défavorables pour plusieurs localisations cancéreuses

comme le poumon : chez la femme, les taux d'incidence et de mortalité continuent d'augmenter ; chez l'homme, l'apparente stabilité de l'incidence masque une augmentation de la part des adénocarcinomes pulmonaires. Pour le cancer du sein, le taux d'incidence tend, après une période de stabilité, à repartir à la hausse, hormis chez les femmes de 55 à 64 ans. L'augmentation du taux d'incidence des cancers du col de l'utérus et de l'anus chez la femme de 50-60 ans soulève l'hypothèse préoccupante d'une augmentation récente des cancers imputables à l'infection persistante par le *papillomavirus humain* (HPV). D'autres localisations cancéreuses, comme le pancréas, le foie et certaines hémopathies malignes doivent également retenir toute notre attention.

A l'inverse, le constat d'une tendance à la baisse, d'une part, du taux d'incidence du cancer colorectal chez l'homme depuis 2010, et, d'autre part, du taux de mortalité d'une majorité de localisations, laisse envisager des perspectives plus favorables.

Ces nouvelles estimations d'incidence et de mortalité constituent un point de départ pour la nouvelle stratégie décennale de lutte contre les cancers qui succèdera à dix-sept années de plans cancer. Les évolutions ainsi observées et les précisions apportées par type histologique ou selon le siège anatomique permettent d'évaluer les actions menées depuis plusieurs années dans le cadre de la lutte contre les cancers. Ce sont des informations indispensables pour orienter les actions de cette nouvelle stratégie, d'une part d'un point de vue de l'évitabilité par la mise en place d'interventions en prévention comme pour les cancers du poumon ou des voies aéro-digestives supérieures, mais aussi le cancer du col de l'utérus, le mélanome de la peau ; d'autre part d'un point de vue de la recherche par la mise en place d'études par exemple sur le cancer du pancréas ou les hémopathies malignes.

Pr Norbert Ifrah

Président de l'Institut national du cancer



François Bourdillon

Directeur général de Santé publique France



AVERTISSEMENTS

1/ La lecture du chapitre Matériel et méthode est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des données présentées dans cet ouvrage

Les estimations d'incidence pour la France métropolitaine ont été réalisées à partir des données de registres couvrant environ 20 % de la population, selon une méthodologie commune aux tumeurs solides et aux hémopathies malignes.

Cette seconde partie de ce rapport concerne 17 entités d'hémopathies malignes, 6 sous-entités et l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens. (LNH). L'ensemble des cancers, c'est-à-dire l'ensemble des tumeurs solides invasives et des hémopathies malignes, est présenté dans la première partie du rapport consacrée aux tumeurs solides.

Sauf mention contraire, les taux indiqués dans les chapitres relatifs à chaque localisation sont des taux standardisés sur la population mondiale, exprimés pour 100 000 personnes-années.

2/ Les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données d'incidence et de mortalité allant jusqu'en 2015

Ces estimations 2018, comme toutes projections, comportent donc une part irréductible d'incertitude.

3/ Période d'étude

Pour chacune des entités d'hémopathies malignes, une « période d'incidence analysable » a été préalablement définie : elle 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 la période 1990-2018, 1995-2018 ou 2003-2018. La période d'étude est précisée au début de chaque entité (avec les codes morphologiques).

4/ Mortalité

Le codage des données de mortalité issues des certificats de décès ne permet pas de classer les décès selon la classification des hémopathies malignes adoptée dans cette étude pour la plupart des entités étudiées. Par conséquent, les données de mortalité ne sont pas présentées, excepté en annexe pour l'ensemble des LNH.

5/ Analyses par sous-sites

Les analyses par sous-site (sous-entité) ont été réalisées séparément des analyses par sites, et chacune des estimations présente une certaine variabilité. Par conséquent : 1) dans le cas d'une partition, la somme des estimations des sous-sites diffère légèrement de celle du site ; 2) lorsque les sous-sites ne couvrent pas l'ensemble du site, leur somme peut dépasser parfois celle du site pour certaines classes d'âge et années.

6/ Restriction des résultats présentés pour certaines hémopathies malignes

Pour certaines entités, du fait d'un faible nombre de cas observés, les tendances par âge ne sont pas présentées (taux d'incidence standardisé < 1 pour 100 000), ni les indicateurs par cohorte (année) de naissance. De plus, pour les hémopathies malignes analysables depuis 1995 ou 2003, les indicateurs par cohorte de naissance, qui nécessitent un long recul de données, ne sont pas présentés.

CONTEXTE DE L'ETUDE

L'observation et la surveillance épidémiologique des cancers reposent sur l'enregistrement continu et exhaustif des nouveaux cas de cancer survenant sur une zone géographique donnée, par les registres des cancers, dispositif de référence. En France, dans le domaine du cancer, la production d'indicateurs utiles à la décision en santé publique est portée par quatre partenaires complémentaires que sont le Réseau français des registres des cancers Francim, le Service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé publique France et l'Institut national du cancer (INCa).

Créé en 1997, le réseau Francim est une association de loi 1901 qui fédère l'ensemble des registres des cancers français, métropolitains et ultra-marins, généraux et spécialisés d'organe, évalués régulièrement par le Comité d'évaluation des registres (CER). Il réalise, coordonne et publie des travaux réalisés à partir des données collectées par les registres et contribue au développement de recherches coopératives en santé publique et en épidémiologie descriptive, analytique et évaluative, dans le domaine du cancer.

Le Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL gère la base de données commune, créée en 1999, qui regroupe les données de l'ensemble des registres du réseau Francim. Il développe des méthodes statistiques spécifiques à l'épidémiologie des cancers, produit des indicateurs de surveillance et contribue à leur valorisation.

De par leurs missions, Santé publique France et l'Institut national du cancer définissent les besoins en matière de surveillance

et d'observation épidémiologique des cancers, soutiennent et financent les registres et le Service de Biostatistique-Bioinformatique des HCL. Ils contribuent également à la production et à la valorisation des indicateurs.

Le cadre de travail et les objectifs communs de ces partenaires ont été structurés et formalisés dès 2008 dans un programme de travail partenarial (PTP) scientifique. Le programme 2014-2019 répond à plusieurs objectifs du plan cancer 2014-2019, notamment l'objectif 15 « Appuyer les politiques publiques sur des données robustes et partagées ».

La production périodique d'indicateurs nationaux d'incidence, de mortalité et de survie est une des actions majeures du PTP. Ces productions quinquennales sont complétées par des estimations régionales et départementales de l'incidence et de la mortalité, permettant d'accroître les connaissances utiles à la décision en santé publique. Les résultats de ces travaux sont disponibles en ligne à travers des rapports scientifiques ou sur des portails permettant de télécharger les indicateurs.

La présente étude repose sur les données de la base commune dont la profondeur d'enregistrement (depuis 1975 pour certains registres) et l'élargissement au cours du temps des zones couvertes par un registre, en font un outil unique et incontournable. Cette nouvelle édition est marquée par une révision majeure de la méthode qui a permis d'enrichir la publication de tendances par sous-types (histologiques et topographiques) et de restituer des tendances par âge. Cette nouvelle méthode a été validée par le conseil scientifique indépendant du partenariat.

INTRODUCTION

Cette nouvelle édition des estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018, présente pour la première fois en France des estimations de l'incidence pour un total de 74 types et sous-types de cancers. Fruit d'un travail partenarial entre le Réseau français des registres des cancers Francim, le Service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices Civils de Lyon (HCL), Santé publique France et l'Institut national du cancer (INCa), cette étude apporte des informations attendues pour évaluer le plan cancer 2014-2019 et permet notamment « d'appuyer les politiques publiques sur des données robustes et partagées » (objectif 15). Ce volume consacré aux hémopathies malignes constitue un ensemble avec le volume¹ portant sur les tumeurs solides et les tendances tous cancers confondus.

Dans cette édition, les estimations de l'incidence des hémopathies malignes et des tumeurs solides ont été produites à partir de l'analyse des seules données d'incidence observées dans les départements couverts par un registre de cancers. La révision de la modélisation statistique des données a permis une meilleure restitution des tendances temporelles de l'incidence. La

mortalité des hémopathies malignes n'est pas décrite car les entités étudiées ne sont pas identifiables dans cette base de données.

La définition des groupes d'hémopathies malignes est très comparable à celle utilisée dans la précédente étude portant sur la période 1980-2012 et publiée en 2013. Plusieurs entités d'hémopathies malignes sont néanmoins décrites pour la première fois comme le lymphome de Burkitt, les lymphomes T/NK (cutanés ou non cutanés), les différents syndromes myéloprolifératifs (la polyglobulie de Vaquez, la myélolofbrose ou la thrombocytémie essentielle). L'apparition des nouvelles entités d'hémopathies malignes n'étant pas homogène dans le temps, des périodes de durées différentes ont été considérées pour l'étude des tendances de l'incidence des hémopathies malignes. De plus, dans cette édition, des tendances temporelles par âge ont été ajoutées pour mieux décrire l'incidence de chaque maladie.

Ainsi, ce volume présente les estimations de l'incidence et des tendances pour 24 entités d'hémopathies malignes.

¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs Solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019, 372 p.

Alain Monnereau,
Président de Francim

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Auteurs : Z. Uhry, E. Dantony, L. Roche, E. Chatignoux, M. Colonna, N. Bossard, L. Remontet

Cette étude présente l'analyse détaillée de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine de 1990 à 2018, pour 74 types et sous-types de cancers, à partir de données observées allant jusqu'en 2015. Elle présente également des indicateurs par cohorte de naissance, et en particulier les tendances du risque d'être atteint ou de décéder d'un cancer avant l'âge de 74 ans selon la cohorte de naissance, appelé risque cumulé 0-74 ans. Ce rapport présente le second volet de cette étude, consacré à l'incidence des hémopathies malignes (17 entités et 6 sous-entités). La mortalité n'a pas été exploitée pour les hémopathies malignes car les entités étudiées ne sont en général pas identifiables dans les données de mortalité.

Les données d'incidence proviennent des registres de cancer, qui couvrent entre 19 et 22 départements selon le cancer étudié, avec un début de recueil variant de 1975 pour les plus anciens à 2008 pour les plus récents. L'incidence en France entre 1990 et 2018 a été estimée partir d'une analyse des seules données d'incidence observées dans les départements avec registre, selon une méthodologie commune aux hémopathies malignes et aux tumeurs solides.

Les indicateurs d'incidence par cohorte de naissance, qui nécessitent un recul des données le plus long possible, ont en revanche été estimés à partir des données de registres anciens uniquement (données depuis 1982, 7 départements couverts pour les hémopathies malignes) et ne peuvent pas être considérés comme un indicateur « France ».

Enfin, en termes de modélisation, des splines multidimensionnelles pénalisées ont été utilisées pour l'ensemble des analyses. Ceci constitue une avancée méthodologique importante

et, à notre connaissance, le recours à ce type d'outil est une première dans une étude analysant systématiquement les différents types de cancers. Ces modèles ont également permis de projeter l'incidence jusqu'en 2018 (la dernière année observée étant 2015).

1. Matériel

1.1 Incidence

Les données d'incidence ont été extraites de la base commune des registres de cancer du réseau Francim, avec des données allant jusqu'en 2015. Tous les registres métropolitains ont été inclus dans cette étude, soit 14 registres généraux et 3 registres spécialisés hémopathies malignes pour le volet hémopathies malignes (cf. liste en Annexe 1). Ces données sont codées selon la classification internationale des maladies en oncologie, 3^{ème} révision (CIM-O3). Le tableau 1 ci-dessous précise les départements couverts par un registre et la période disponible (en année d'incidence) pour les hémopathies malignes.

1.2 Mortalité par cancer

La mortalité n'a pas été exploitée pour les hémopathies malignes car les entités étudiées ne sont en général pas identifiables (cf. section 1.4) ; elle est toutefois présentée en complément pour l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens. Les données de mortalité par cancer de 1975 à 2015 proviennent du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc-Inserm). Ces données sont codées selon la classification internationale des maladies 8^{ème} révision (CIM-8) de 1975 à 1978, selon la CIM-9 de 1979 à 1999 et selon la CIM-10 de 2000 à 2015.

TABLEAU 1 | Départements avec registre et période disponible pour les hémopathies malignes

Département	Période disponible	Département	Période disponible
14- Calvados	1978-2015	67- Bas-Rhin	1975-2013
16- Charente	2008-2015	68- Haut-Rhin	1988-2015
17- Charente-Maritime	2008-2015	79- Deux-Sèvres	2008-2015
21- Côte-d'Or	1980-2015	80- Somme	1982-2015
25- Doubs	1978-2015	81- Tarn	1982-2015
33- Gironde	2002-2015	85- Vendée	1998-2015
34- Hérault	1987-2015	86- Vienne	2008-2015
38- Isère	1979-2015	87- Haute-Vienne	2009-2015
44- Loire-Atlantique	1998-2015	90- Territoire de Belfort	2007-2015
50- Manche	1994-2015	LIL- Lille-Métropole ¹	2008-2015
61- Orne	2002-2015		

¹ Registre infra-départemental

1.3 Données de populations et calcul des personnes-années

Les personnes-années (PA) 1975-2018 ont été calculées pour l'âge défini en âge révolu, à partir des données de population au 1^{er} janvier de 1975 à 2018 publiées par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) en janvier 2018 (source estimations de population [ELP] 1975-2018, populations par département, sexe, année et âge annuel). Les PA 2018 ont été estimées en supposant que les populations 2019 étaient identiques aux populations 2018. Pour Lille-Métropole, les données de population utilisées pour calculer les PA proviennent des projections Insee 2007-2041.

1.4 Définition des entités pour les hémopathies malignes

Pour les hémopathies malignes, 17 entités et 6 sous-sites ont été analysés en incidence pour cette étude (Tableaux 2 à 3). La mortalité n'a pas été analysée, ces entités et sous-entités n'étant pas repérables, pour la plupart, dans les données de mortalité. Toutefois, l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens (LNH) a été analysé en complément en incluant la mortalité (Tableau 4).

TABLEAU 2 | Hémopathies malignes, définition des entités principales

Entité	Morphologie (CIM-03)	Analysable depuis
Lymphome de Hodgkin	9650-9655, 9659, 9661-9667	1975
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	9670, 9823	1975
Lymphome folliculaire	9690-9698, 9597	1995
Lymphome diffus à grandes cellules B	9678-9684, 9688, 9712, 9735, 9737, 9738	1995
Lymphome à cellules du manteau	9673	2003
Lymphome / Leucémie de Burkitt*	9687, 9826	1995
Lymphome de la zone marginale	9689, 9699	2003
Myélome multiple et plasmocytome	9731-9734	1995
Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström	9761, 9671	1995
Lymphome T/NK à cellules matures (LNH-T)	9700-9719, 9827, 9831, 9834, 9948, 9724-9726	2003
Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)	9727-9729, 9835-9837, 9811-9818	1995
Leucémie à tricholeucocytes*	9940	1975
Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	9840, 9860, 9861, 9866, 9867, 9870-9874, 9891-9931, 9984, 9805 9806-9809, 9865, 9869, 9911, 9898	1975
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	9863, 9875	1975
Syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMC), autres que LMC (autres SMC)	9950, 9960-9964	2003
Syndromes myélodysplasiques	9980-9983, 9985-9986, 9989, 9991-9992	2003
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM ¹	9876, 9945-9946, 9975	2003

¹ Anciennement appelé syndrome myélodysplasique myéloprolifératif.
* Nouvelle entité par rapport à la précédente étude.

TABLEAU 3 | Hémopathies malignes, définition des sous-entités

Entité*	Topographie / Morphologie (CIM-03)	Analysable depuis
Lymphome T/NK à cellules matures (LNH-T)		2003
Lymphome T/NK à cellules matures, cutané	Topographie C44 ¹	2003
Lymphome T/NK à cellules matures, non cutané	Topographie ≠C44 ¹	2003
Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)		
Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire	9866	2003
Autre syndrome myéloprolifératif chronique		
Myélofibrose primitive	9961	2003
Polyglobulie de Vaquez	9950	2003
Thrombocytémie essentielle	9962	2003

¹ Les sous-entités du lymphome T/NK à cellules matures sont définies sur la topographie (pas de sélection sur la morphologie).
* Nouvelles sous-entités par rapport à la précédente étude (à l'exception de la leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire).

TABLEAU 4 | Lymphome non hodgkinien, définition en incidence et mortalité

Entité	Incidence		Mortalité ¹			Analysable depuis
	Morphologie (CIM-03)		1975-1978 (CIM-8)	1979-1999 (CIM-9)	2000-15 (CIM-10)	
Lymphome non hodgkinien*	9590-9591, 9670-9699, 9700-9719, 9727-9729, 9731-9734, 9760-9764, 9768, 9831-9837, 9820, 9823, 9826, 9827, 9940, 9948, 9688, 9712, 9597, 9724-9726, 9735, 9737, 9738, 9811-9818		200, 202, 203, 2041	200, 202, 203, 2041, 2386	C82-C88, C90, C911	1975

¹ Les données de mortalité par cancer de 1975 à 2015 proviennent du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) ; elles sont codées selon la classification internationale des maladies 8^{ème} révision (CIM-8) de 1975 à 1978, selon la CIM-9 de 1979 à 1999 et selon la CIM-10 de 2000 à 2015.

* Nouvelle entité par rapport à la précédente étude.

TABLEAU 5 | Poids utilisés pour la standardisation des taux sur l'âge (Doll et al. 1966)

Classe d'âge (années)	Référence Européenne	Référence Mondiale
[00 ; 04]	0,08	0,12
[05 ; 09]	0,07	0,10
[10 ; 14]	0,07	0,09
[15 ; 19]	0,07	0,09
[20 ; 24]	0,07	0,08
[25 ; 29]	0,07	0,08
[30 ; 34]	0,07	0,06
[35 ; 39]	0,07	0,06
[40 ; 44]	0,07	0,06
[45 ; 49]	0,07	0,06
[50 ; 54]	0,07	0,05
[55 ; 59]	0,06	0,04
[60 ; 64]	0,05	0,04
[65 ; 69]	0,04	0,03
[70 ; 74]	0,03	0,02
[75 ; 79]	0,02	0,01
[80 ; 84]	0,01	0,005
[85 ; ++]	0,01	0,005

Remarque : l'étude précédente utilisait l'âge atteint dans l'année et des poids modifiés [Binder et al. 2013, page 12] ; ce changement de définition de l'âge explique des différences mineures pour les taux standardisés de mortalité observée présentés dans cette étude par rapport à l'étude précédente.

1.5 Définition de l'âge et poids utilisés pour la standardisation des taux sur l'âge

L'âge est défini dans cette étude comme l'âge révolu au moment du diagnostic (ou du décès). Les poids utilisés pour la standardisation des taux sur l'âge sont ceux utilisés par le Centre international de recherche contre le cancer (Doll et al. 1966) (Tableau 5).

2. Méthode

Ce chapitre « Méthode » est composé de différentes sections. La section 2.1 présente une introduction aux splines multidimensionnelles pénalisées qui sont au cœur de la méthode. Les sections 2.2 à 2.4 présentent les différentes analyses réalisées par site et par sexe :

- La section 2.2 présente la méthodologie utilisée pour estimer la mortalité en France métropolitaine à partir des données observées dans l'ensemble du pays (seul le lymphome non hodgkinien est concerné pour le volet hémopathie malignes) ;

- La section 2.3 présente la méthodologie utilisée pour estimer l'incidence en France métropolitaine, les données de l'ensemble des registres contribuant à cette estimation ;
- La section 2.4 présente la méthodologie pour estimer les indicateurs d'incidence par cohorte de naissance à partir des données des registres anciens (avec un recueil depuis 1982) ;

La section 2.5 présente le calcul des indicateurs et de leur intervalle de confiance. La section 2.6 présente un avertissement concernant la cohabitation des estimations par site/entité et par sous-sites/sous-entités, pour les sites/entités faisant l'objet d'une déclinaison par sous-site/sous-entité. La section 2.7 résume le choix des nœuds utilisés pour les splines.

Principe général de la méthode :

Les données sont analysées agrégées par année et âge annuel, pour chaque site/entité et sexe séparément. Pour chacune des trois analyses évoquées ci-dessus, **trois modèles de complexité décroissante ont été ajustés :**

- Un modèle basé sur des splines multidimensionnelle pénalisées, appelé « tensor(a,p) » par la suite. Ce modèle permet de modéliser des effets non-linéaires de l'âge et de l'année, ainsi que des interactions âge-année : **ce modèle permet donc de modéliser des tendances différentes selon l'âge** ;
- Un modèle « âge-période », qui permet de modéliser des effets non-linéaires de l'âge et de l'année. En revanche, il n'intègre pas d'interaction âge-année : autrement dit, **il suppose que les tendances sont les mêmes quel que soit l'âge** ;
- Un modèle sans effet de l'année, qui permet de modéliser des effets non-linéaires de l'âge. L'hypothèse d'absence d'effet de l'année se traduit par des taux (bruts, standardisés ou par âge) constants dans le temps et donc une variation annuelle moyenne égale à zéro.

Parmi ces 3 modèles, **le modèle final a été retenu en utilisant un critère d'Akaike (AIC) corrigé** pour prendre en compte l'incertitude des paramètres de lissage (Wood 2017).

Remarques :

- Pour les sites à très faible incidence (taux standardisé monde observé < 1 pour 100 000 personnes-années), seuls les deux modèles les plus simples ont été ajustés, et les tendances par âge ainsi que les indicateurs par cohorte de naissance ne sont pas présentés ;
- Pour les hémopathies malignes analysables seulement depuis 1995 ou 2003, les indicateurs par cohorte de naissance, qui nécessitent un long recul des données, ne sont pas présentés.

Il faut noter que les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données disponibles jusqu'en 2015, et présentent donc un niveau d'incertitude inhérente à toute projection.

Implémentation

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R 3.4.3 en utilisant la fonction *gam* du package *mgcv* 1.8-23 (Wood 2017) et la fonction *te* pour le tensor. La fonction *gam* permet d'intégrer des effets aléatoires simples dans le modèle (Wood 2017, p.157) ; cette possibilité a été utilisée pour le modèle présenté en section 2.3.

2.1 Introduction aux splines multidimensionnelles pénalisées

Les splines multidimensionnelles pénalisées (Wood 2017) peuvent être introduites en prenant comme exemple la modélisation de la mortalité observée en France. Soit les notations suivantes :

- a : l'âge révolu, p : l'année de décès
- $D_{a,p}^{FR}$: nombre de décès France observés à l'âge a et l'année p
- $PA_{a,p}^{FR}$: personnes-années France âge a et année p
- $\mu_{a,p}^{FR}$: taux de mortalité France âge a et année p

Le modèle utilisé pour décrire les variations du taux selon l'âge et l'année est un modèle de Poisson :

$$D_{a,p}^{FR} \sim \text{Poisson}(\mu_{a,p}^{FR} PA_{a,p}^{FR})$$

avec le taux de mortalité qui s'écrit : $\log(\mu_{a,p}^{FR}) = \sum_k \beta_{k,l} f_k(a) g_l(p)$ où

- $\beta_{k,l}$ sont les $k \times l$ paramètres à estimer
- $f = \{f_k\}$ la base marginale pour l'âge
- $g = \{g_l\}$ la base marginale pour l'année

Cette double somme montre que le taux est obtenu en effectuant un produit « tensoriel » des bases marginales (i.e. une multiplication terme à terme de chacune des bases). Par la suite, par simplicité, ce modèle sera donc noté « **tensor(a,p)** ».

Des splines cubiques restreintes (ou *natural spline*) ont été utilisées comme base marginale pour l'âge et l'année. Les splines cubiques sont de polynômes de degré 3 par morceau, dont les points de jonctions sont appelés *nœuds*. Les splines restreintes ont comme particularité d'être linéaires au-delà des nœuds extérieurs.

L'estimation des paramètres β se fait par optimisation d'une **vraisemblance pénalisée** : cette dernière correspond à un compromis entre l'adéquation aux données et la complexité de la fonction estimée. La sélection des paramètres de lissage a été faite en utilisant le critère *REML* (Wood 2017).

Principes généraux guidant le choix des nœuds (nombre et position)

Le nombre et la position des nœuds sont choisis *a priori* par l'utilisateur. Un principe général est de prendre un nombre un peu supérieur à ce qu'il semble « raisonnablement nécessaire » et de laisser ensuite la pénalisation « jouer son rôle » en évitant des sur-ajustements : si ce principe est respecté, le choix des nœuds n'est plus déterminant ce qui est un avantage important comparé aux splines non pénalisées. Dans notre contexte, un nœud tous les 10 ans et tous les 5 ans respectivement pour l'âge et pour l'année, semble raisonnable et suffisant (voir toutefois les cas du cancer du sein, de la prostate et de « tous cancers » pour lesquels une flexibilité plus grande est nécessaire). Le détail du choix de nœuds est résumé en Tableau 7 (section 2.7).

Utilisation des splines restreintes pour la projection

La linéarité des splines restreintes au-delà des nœuds extérieurs en font un outil utile pour les projections. Pour cela, les nœuds extérieurs sont positionnés à l'intérieur des données observées afin de stabiliser les projections (généralement 5 ans avant la dernière observée), la pente de projection étant basée sur un nombre choisi de points observés (Heuer *et al.* 1997) : par exemple, pour la mortalité France, les données étant observées de 1975 à 2015, les nœuds extérieurs ont été positionnés en 1980 et 2010 du fait de la

nécessité de projections (jusqu'en 2018) et de rétroprojections pour le calcul du risque cumulé 0-74 ans par cohorte de naissance. Ainsi, pour la projection de la mortalité en 2018, le taux est supposé évoluer de façon log-linéaire de 2010 et 2018, et les années de 2010 à 2015 contribueront à estimer cette pente. Notons toutefois que tout ceci est réalisé à âge fixé et que cette pente diffère donc selon l'âge.

Une introduction à l'utilisation des splines multidimensionnelles pénalisées dans le cadre de l'analyse des tendances peut aussi être trouvée dans Remontet *et al.* 2018.

A RETENIR :

Les splines multidimensionnelles pénalisées permettent :

- de conserver l'âge et l'année en variables continues (évitant la perte d'information inhérente à tout regroupement en classe) ;
- de modéliser des effets complexes de ces deux variables (non-linéarité et interactions entre ces variables), **l'interaction permettant à chaque âge d'avoir sa propre tendance** ;
- d'éviter les difficultés habituelles des approches de type « âge-période-cohorte » (colinéarité, spécification de modèle pour des effets complexes) ;
- **de lisser les variations aléatoires révélant ainsi distinctement les tendances** ;
- lorsque la base marginale de l'année est une spline restreinte, de réaliser des projections ou des rétroprojections « stables » en positionnant les nœuds extérieurs à l'intérieur de la période observée.

2.2 Estimation de la mortalité en France métropolitaine

Pour le lymphome non-hodgkinien, les trois modèles présentés au début de la section « Méthode » ont été ajustés sur les données de mortalité de la France métropolitaine de 1975 à 2015. Ces modèles correspondent chacun à des régressions de Poisson où les effets de l'âge et de l'année sont modélisés par des splines pénalisées.

Notations

a : âge (révolu), p : année de diagnostic

$D_{a,p}^{FR}$: nombre de décès France observés pour l'âge a et l'année p

$PA_{a,p}^{FR}$: personnes-années France, pour l'âge a et l'année p

$\mu_{a,p}^{FR}$: taux de mortalité France pour l'âge a et l'année p

Modélisation

$$D_{a,p}^{FR} \sim \text{Poisson}(\mu_{a,p}^{FR} PA_{a,p}^{FR})$$

Les 3 modèles ajustés sont :

$$\text{Log}(\mu_{a,p}^{FR}) = te(a,p)$$

$$\text{Log}(\mu_{a,p}^{FR}) = f(a) + g(p)$$

$$\text{Log}(\mu_{a,p}^{FR}) = f(a)$$

où te est un tensor de l'âge et de l'année de décès, et f et g correspondent aux bases marginales utilisées dans le tensor pour l'âge et l'année respectivement.

Parmi ces 3 modèles, un modèle final, appelé « **modèle 1** » par la suite, est retenu en utilisant le critère AIC corrigé pour la pénalisation (Wood 2017). Les estimations France métropolitaine 1990-2018 sont alors obtenues par la formule 1 suivante (selon le modèle retenu) :

Estimation de la mortalité en France métropolitaine

$$\text{Formule 1 : } \hat{\mu}_{a,p}^{FR} = \exp(\hat{te}(a,p)) \quad \text{ou}$$

$$\hat{\mu}_{a,p}^{FR} = \exp(\hat{f}(a) + \hat{g}(p)) \quad \text{ou}$$

$$\hat{\mu}_{a,p}^{FR} = \exp(\hat{f}(a))$$

Estimation des indicateurs de mortalité France métropolitaine par cohorte de naissance

Ce modèle 1 et cette formule 1 sont aussi utilisés pour estimer les indicateurs de mortalité par cohorte de naissance (courbe longitudinale de l'âge et risque cumulé 0-74 ans).

Le choix du nombre et de la position des nœuds pour les bases marginales est présenté dans un tableau de synthèse en section 2.7 (tableau 7).

2.3 Estimation de l'incidence en France métropolitaine

L'incidence en France métropolitaine de 1990 à 2018 est estimée à partir des données d'incidence provenant de tous les registres Francim, quel que soit leur début d'enregistrement. Le modèle est ajusté sur les données observées depuis 1985 afin de stabiliser les estimations obtenues en 1990. Les trois modèles ajustés correspondent à des régressions de Poisson à effets mixtes où les effets de l'âge et de l'année sont modélisés par des splines pénalisées, avec le département en effet aléatoire.

Notations

a : âge (révolu), p : année de diagnostic, j : département

$K_{j,a,p}$: nombre de cas observés dans le département j , à l'âge a , l'année p

$PA_{j,a,p}$: personnes-années du département j pour l'âge a et l'année p

$\lambda_{a,p}^{FR}$: taux d'incidence France âge a et année p

Modélisation

$$K_{j,a,p} \sim \text{Poisson}(\lambda_{j,a,p} \cdot PA_{j,a,p})$$

Les 3 modèles ajustés sont :

$$\text{Log}(\lambda_{j,a,p}) = te(a,p) + u_j$$

$$\text{Log}(\lambda_{j,a,p}) = f(a) + g(p) + u_j$$

$$\text{Log}(\lambda_{j,a,p}) = f(a) + u_j$$

où te est un tensor de l'âge et de l'année de diagnostic, f et g correspondent aux bases marginales utilisées dans le tensor, et $u_j \sim N(0, \sigma^2)$ l'effet aléatoire départemental.

Une fois le modèle final retenu par le critère d'AIC corrigé, appelé « **modèle 2** » par la suite, les estimations France métropolitaine de 1990 à 2018 sont alors obtenues par la formule 2.1 suivante :

Estimation France métropolitaine (=estimation marginale)

$$\text{Formule 2.1} \quad \hat{\lambda}_{a,p}^{FR} = \exp(\hat{te}(a,p)) \cdot \exp\left(\frac{\sigma^2}{2}\right) \quad \text{ou}$$

$$\hat{\lambda}_{a,p}^{FR} = \exp(\hat{f}(a) + \hat{g}(p)) \cdot \exp\left(\frac{\sigma^2}{2}\right) \quad \text{ou}$$

$$\hat{\lambda}_{a,p}^{FR} = \exp(\hat{f}(a)) \cdot \exp\left(\frac{\sigma^2}{2}\right)$$

La formule 2.1 correspond à une estimation « marginale » (i.e. moyenne), obtenue après intégration sur l'ensemble des valeurs possibles de l'effet aléatoire.

A partir de ce modèle 2, une estimation pour la zone registre (ZR) a également été effectuée, estimation qui servira comme élément de validation du modèle (cf. guide de lecture). Cette estimation a été obtenue en sommant les estimations par département :

Formule 2.2

$$\hat{\lambda}_{a,p}^{ZR} = \left(\sum_j \hat{K}_{j,a,p} \right) / PA_{a,p}^{ZR}, \quad \text{avec}$$

$$\hat{K}_{a,j,p} = \exp(\hat{te}(a,p) + \hat{u}_j) \cdot PA_{j,a,p} \quad \text{ou}$$

$$\hat{K}_{a,j,p} = \exp(\hat{f}(a) + \hat{g}(p) + \hat{u}_j) \cdot PA_{j,a,p} \quad \text{ou}$$

$$\hat{K}_{a,j,p} = \exp(\hat{f}(a) + \hat{u}_j) \cdot PA_{j,a,p}$$

Le choix du nombre et de la position des nœuds pour les bases marginales est présenté dans un tableau de synthèse en section 2.7 (tableau 7).

Hypothèses du modèle et validité des estimations nationales

Les modèles utilisés pour estimer l'incidence nationale reposent sur deux hypothèses :

- i) Les départements analysés sont représentatifs, en termes d'incidence des cancers, des départements métropolitains. En particulier, les modèles supposent que le niveau d'incidence moyen sur l'ensemble des départements analysés est proche de celui de la France ;
- ii) *Stricto sensu*, les modèles supposent de plus une évolution d'incidence parallèle entre les départements. Toutefois, pour que ce modèle restitue correctement les tendances globales sur l'ensemble des départements, et ce malgré l'historique variable de données, il suffit que les évolutions d'incidence des départements avec un historique long soient en moyenne similaires à celles des départements avec un historique court.

Afin d'évaluer la validité des estimations nationales obtenues, ces deux hypothèses ont fait l'objet d'un processus de validation dont les résultats ont été approuvés par le conseil scientifique du programme partenarial pour la surveillance épidémiologique des cancers. Notons ici que c'est la validation de la seconde hypothèse qui a conduit à prendre l'année 1990 comme début de période d'étude. L'ensemble de ce processus de validation sera publié prochainement sous forme d'un article dans une revue scientifique.

2.4 Estimation des indicateurs d'incidence par cohorte de naissance à partir des données des registres anciens uniquement

Pour calculer les indicateurs d'incidence par cohorte de naissance, il est nécessaire d'avoir un historique des données le plus long possible. Pour cette raison, seuls les registres anciens, collectant des données depuis au moins 1982 ont été utilisés pour ce calcul (6 à 8 registres selon le cancer étudié). L'incidence ainsi estimée correspond donc à une zone « Registres anciens » et non à une estimation « France ».

Notations

ZAR : Zone Anciens Registres (1982-2015) - 6 à 8 départements selon le site

a : âge (révolu), p : année, c : la cohorte de naissance, $p=a+c$

$K_{a,p}^{ZAR}$: nombre de cas observés dans la zone anciens registres pour l'âge a et l'année p

$PA_{a,p}^{ZAR}$: personnes-années dans la zone anciens registres pour l'âge a et l'année p

$\lambda_{a,p}^{ZAR}$: taux incidence dans la zone anciens registres pour l'âge a et l'année p

Modélisation

$$K_{a,p}^{ZAR} \sim \text{Poisson}(\lambda_{a,p}^{ZAR} PA_{a,p}^{ZAR})$$

Les 3 modèles ajustés sont :

$$\text{Log}(\lambda_{a,p}^{ZAR}) = te(a,p)$$

$$\text{Log}(\lambda_{a,p}^{ZAR}) = f(a) + g(p)$$

$$\text{Log}(\lambda_{a,p}^{ZAR}) = f(a)$$

Une fois le modèle final retenu par le critère d'AIC corrigé, appelé « **modèle 3** » par la suite, les estimations sont alors obtenues par la formule 3 suivante :

Estimation zone anciens registres, avec extrapolation au-delà des périodes d'observation

$$\begin{aligned} \text{Formule 3} \quad \hat{\lambda}_{a,c}^{ZAR} &= \exp(\hat{te}(a,p-a)) && \text{ou} \\ \hat{\lambda}_{a,c}^{ZAR} &= \exp(\hat{f}(a) + \hat{g}(p-a)) && \text{ou} \\ \hat{\lambda}_{a,c}^{ZAR} &= \exp(\hat{f}(a)) \end{aligned}$$

Le choix du nombre et de la position des nœuds pour les bases marginales est présenté dans un tableau de synthèse en section 2.7 (tableau 7).

2.5 Calcul des indicateurs et de leur intervalle de confiance

Taux

Les taux d'incidence (respectivement mortalité) sont exprimés en nombre de nouveaux cas (respectivement décès) pour 100 000 personnes-années. Ils sont présentés par âge, classe d'âge ou tous âges (taux bruts et taux standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale ou européenne, cf. poids présentés en section 1.5).

Variations annuelles moyennes

Pour les taux standardisés comme pour les taux par âge, la variation annuelle moyenne (VAM) entre les taux de 1990 et de 2018 (notés λ_1 et λ_2 respectivement) est définie comme : $\lambda_2 = (1 + \text{VAM})^{28} \times \lambda_1$, soit $\text{VAM} = (\lambda_2/\lambda_1)^{1/28} - 1$. Exprimée en pourcentage, elle s'écrit : $\text{VAM} = 100 \times [(\lambda_2/\lambda_1)^{1/28} - 1]$.

Par exemple, pour l'incidence des leucémies aiguës myéloïdes chez la femme âgée de 70 ans, $\lambda_1 = 7,315542$; $\lambda_2 = 9,985764$, soit une VAM de 1,117 % (arrondie à 1,1 %). A noter que ces variations annuelles moyennes sont calculées à partir des taux exacts (non arrondis).

Intervalle de confiance

Les variances des effectifs et des taux bruts ou standardisés ainsi que celles des variations annuelles moyennes, ont été estimées par la delta-méthode [Casella *et al.* 2002] à partir de la matrice de variance-covariance des paramètres du modèle retenu (matrice bayésienne V_p du package *mgcv*). Pour les taux par âge, le calcul de la variance à partir de V_p est immédiat et ne nécessite pas de delta-méthode.

Les intervalles de confiance à 95 % (IC) ont ensuite été construits :
- en supposant une loi log-normale pour les effectifs et les taux ;
- en supposant une loi log-normale pour $1 + \text{VAM}$ [i.e. pour le rapport des taux λ_2/λ_1] pour les variations annuelles moyennes.

Risque cumulé d'incidence ou de mortalité 0-74 ans par cohorte de naissance

Le risque cumulé 0-74 ans pour une cohorte de naissance donnée c représente la probabilité qu'une personne née l'année c développe le cancer étudié avant l'âge de 74 ans (ou en décède pour la mortalité) en l'absence d'autres causes de décès. Ce risque résume ainsi la force d'incidence ou de mortalité du cancer étudié subie par les personnes au cours de leur vie jusqu'à 74 ans. Il est donc essentiel que les risques cumulés soient calculés par cohorte de naissance. Ce risque est calculé à partir des taux d'incidence (ou de mortalité) par âge pour les personnes nées l'année c ($\lambda_{[a,c]}$) :

$$RC_{0-74}(c) = 1 - \exp\left(-\sum_{a=0}^{74} \lambda_{a,c}\right)$$

Le risque cumulé est habituellement calculé jusqu'à l'âge de 74 ans car au-delà de cet âge, les causes compétitives de décès commencent à jouer un rôle important (Estève *et al.* p. 61-62).

Évolution du nombre de cas et de décès : parts attribuables aux évolutions des facteurs démographiques et du risque

L'évolution du nombre de cas (ou de décès) entre 1990 et 2018 est décomposée en parts attribuables à l'évolution des facteurs démographiques (vieillesse et accroissement de la population) et en parts attribuables à l'évolution du risque (Bashir *et al.* 2000). Cette décomposition est présentée dans les annexes de ce rapport.

Pour illustration, le nombre de cas de leucémie aiguë myéloïde chez l'homme a augmenté de +114 % entre 1990 et 2018, augmentation qui se décompose en +26 % dus à l'accroissement de la population, +36 % dus à son vieillissement et +52 % dus à l'augmentation du risque de cancer (114=26+36+52). Le nombre de cas de leucémie myéloïde chronique chez l'homme a lui augmenté de +11 %, dont +14 % dus à l'accroissement de la population, +28 % dus à son vieillissement et -31 % dus à la diminution du risque de cancer (11=14+28-31). Autrement dit, le nombre de cas aurait diminué de 31 % à population constante.

2.6 Avertissement : estimations par site et sous-sites

Pour la première fois dans une étude d'incidence nationale en France, des sites ont fait l'objet de déclinaisons par sous-sites, qu'ils soient histologiques ou topographiques, ce qui a été rendu possible par la nouvelle méthodologie adoptée. Le tableau 6 ci-après résume les hémopathies malignes pour lesquelles des analyses par sous-entités sont réalisées.

Dans l'approche adoptée, les estimations du site/de l'entité et de chacun de ses sous-sites/sous-entités sont issues **d'analyses séparées** en reprenant la même méthodologie (*i.e.* modèle 2 de la section 2.3 de Méthode). Chaque estimation des sites et sous-sites présentant une certaine variabilité (reflétée par les intervalles de confiance), cela entraîne que :

i) dans le cas d'une partition, la somme des effectifs des sous-sites n'est jamais strictement égale à celle du site, même si les différences sont en général faibles ;

ii) dans le cas où les sous-sites ne couvrent pas tout le site, la somme des sous-sites peut parfois être tout de même supérieure au site. Ceci arrive d'autant plus fréquemment qu'on est proche d'une partition, que les effectifs sont faibles (les estimations ayant une plus forte variabilité) et qu'on est en projection ; ce phénomène est rare dans l'ensemble mais se produit pour certains âges pour les hémopathies malignes « Autres SMC » et LNH.

Ainsi, du fait des analyses séparées, aucune contrainte ne garantit que la somme des effectifs des sous-sites soit égale à celle du site (ou inférieure), contrainte qu'il est méthodologiquement difficile d'imposer. **Cette approche reposant sur des analyses séparées a néanmoins été retenue car :**

i) elle permet de fournir des estimations pour le plus grand nombre d'entités possible, selon une méthodologie commune (et notamment pour des sous-sites à faibles effectifs) ;
ii) pour chaque entité, il s'agit de la « meilleure » estimation possible en l'état actuel de nos possibilités méthodologiques.

TABLEAU 6 | Entités avec des analyses par sous-entités pour les hémopathies malignes

Entité	Sous-entités	Part des sous-entités dans l'entité ¹
Partition		
LNH-T	Cutané, non-cutané	100 %
Sous-ensemble		
Autres SMC	Myélofibrose primitive, Vaquez, Thrombocytémie	91 %
LNH	Toutes les entités de type LNH	96 % ²

¹ Sur 1982-2015, sur les données des 6 départements couverts (tous cancers) depuis 1982.

² Sur 2003-2015, sur les données des 16 départements couverts (hémopathies malignes) depuis 2003.

LNH-T : Lymphome T/NK à cellules matures.

SMC : Syndromes myéloprolifératifs chroniques.

LNH : Lymphome non hodgkinien.

2.7 Tableau de synthèse des choix de nœuds selon les analyses

TABLEAU 7 | Synthèse des choix de nœuds selon les analyses pour les hémopathies malignes

	Plage de données utilisées	Choix de nœuds (k=nombre de nœuds)
INCIDENCE FRANCE MÉTROPOLITAINE 1990-2018 (MODÈLE 2)		
Entité analysable depuis 1975	1985-2015	Âge ¹ : tous les 10 ans Année : k=5, de 1990 à 2010 tous les 5 ans
Entité analysable depuis 1995	1995-2015	Âge ¹ : tous les 10 ans Année : k=3 : 2000, 2005, 2010
Entité analysable depuis 2003	2003-2015	Âge ¹ : tous les 10 ans Année : k=3 : 2003, 2008, 2013
INDICATEURS PAR COHORTE, ANCIENS REGISTRES² (MODÈLE 3)		
Entité analysable depuis 1975	1982-2015	Âge ¹ : tous les 10 ans Année : k=6, de 1987 à 2010, répartis uniformément

¹ Pour l'âge, les nœuds extérieurs sont toujours à 0 et à 99 ans. Le premier nœud intérieur correspond au percentile 0,1 de la distribution de l'âge (au décès pour la mortalité, au diagnostic pour l'incidence), arrondi à la dizaine inférieure. Le dernier nœud intérieur est positionné à 90 ans. L'espacement entre les nœuds intérieurs est de 10 ans, sauf pour les sites sein, prostate et « tous cancers », pour lesquels il est de 5 ans.

² Les indicateurs par cohorte de naissance ne sont pas estimés pour les hémopathies malignes analysables depuis 1995 ou 2003, car ils nécessitent un historique des données important (cf. section 2.3).

3. Fiche de résultats et compléments : guide de lecture

La fiche de résultats contient les principaux résultats de façon standardisée pour tous les cancers étudiés ; son contenu est décrit ci-dessous en section 3.1 et un guide de lecture est présenté en section 3.2. Par ailleurs, pour chaque cancer, une fiche « compléments » est également disponible en téléchargement. Cette fiche compléments est présentée en section 3.3 ; elle contient des résultats supplémentaires et des graphiques d'adéquation des différents modèles utilisés.

3.1 Fiche de résultats

Structure de la fiche de résultats

La fiche-type est organisée comme suit :

Section 1 : Indicateurs en 2018, France métropolitaine	Tableaux 1-3 et figure 1
Section 2 : Tendances tous âges et par âge, France métropolitaine	Tableaux 4-6 et figures 2-3
Section 3 : Indicateurs par cohorte de naissance ; Incidence registres anciens, Mortalité France métropolitaine	Tableau 7 et figures 4-5

Le guide de lecture en section 3.2 détaille les différents indicateurs et leur interprétation.

Remarque

Dans les sections 2 et 3, les âges et les cohortes présentés dépendent du type de distribution d'âge du cancer étudié (type « standard », « jeune » ou « intermédiaire »).

- Les tendances par âge sont présentées de 40 à 80 ans pour les sites « standards », de 20 à 60 ans pour les sites de type « jeune », et de 20 à 80 ans pour les sites de type « intermédiaire » ;
- La courbe longitudinale de l'âge est présentée pour la cohorte 1930 pour les sites de type « standard » ou « intermédiaire » et pour la cohorte 1960 pour les sites de type « jeune » ;
- Les tendances du risque cumulé par cohorte sont présentées de 1920 à 1950 pour les sites de type « standard » ou « intermédiaire » et de 1940 à 1980 pour les sites de type « jeune ».

Restrictions

i) Pour les sites ayant une incidence très faible (*i.e.* taux standardisé monde observé sur l'ensemble des registres inférieur à 1 pour 100 000 personnes-années), il a été jugé que la quantité d'information disponible n'était pas suffisante pour estimer les tendances par âge et les indicateurs par cohorte de naissance : ces deux informations ne sont donc pas présentées dans la fiche de résultats.

ii) Pour les sites hématologiques présentant une période utilisable restreinte, les indicateurs par cohorte de naissance ne sont pas présentés.

Provenance des résultats des tableaux et figures

Pour le lymphome non hodgkinien, les résultats en mortalité proviennent du modèle 1 et de la formule 1 (*cf.* section 2.2).

Les résultats d'incidence des tableaux 1 à 6 et des figures 1 à 3 proviennent du modèle 2 et de la formule 2.1 (*cf.* section 2.3).

Les résultats d'incidence du tableau 7 et des figures 4 à 5 proviennent du modèle 3 et de la formule 3 (*cf.* section 2.4).

3.2 Guide de lecture de la fiche de résultats

Incidence en France métropolitaine en 2018 (tableaux 1-3 et figure 1)

Cette section présente les estimations détaillées pour l'année 2018. Ces estimations sont toutefois issues de projections à partir de données observées jusqu'en 2015, et présentent donc une incertitude inhérente à toute projection.

Par ailleurs, il faut garder à l'esprit que la courbe transversale de l'âge (figure 1) ne reflète pas le risque d'incidence d'un cancer subi par les personnes au cours de leur vie : il faut pour cela se reporter à la courbe longitudinale de l'âge (figure 4) qui présente les taux d'incidence selon l'âge pour une cohorte de naissance fixée (*cf.* paragraphe en fin de cette section 3.2).

Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1990 et 2018 (tableaux 4-6 et figures 2-3)

Cette section présente tout d'abord des évolutions tous âges entre 1990 et 2018, en effectifs et en taux standardisés monde (TSM), ainsi que les variations annuelles moyennes (VAM) des TSM sur l'ensemble de la période (1990 à 2018) et sur une période récente (2010 à 2018). Ces premiers éléments permettent d'avoir une vision synthétique des évolutions de l'incidence et de la mortalité chez l'homme et chez la femme. La figure 2 (tendances des TSM selon l'année) est en échelle logarithmique, afin de permettre une comparaison visuelle immédiate des évolutions entre l'incidence et la mortalité. En effet, l'incidence et la mortalité ayant très souvent des niveaux différents, seule une échelle logarithmique permet d'obtenir des courbes parallèles en cas d'évolution identique.

Les variations annuelles moyennes sont des indicateurs résumés très utiles, mais il faut garder à l'esprit qu'elles décrivent mal les évolutions du TSM lorsque celles-ci ne sont pas monotones sur la période étudiée (en particulier en cas d'inversion de tendances). Par ailleurs, si les tendances varient selon l'âge, les VAM de taux standardisés sont sensibles à la population de référence utilisée pour la standardisation.

Afin d'affiner la description des tendances, celles-ci sont ensuite déclinées par âge (tableau 6, figure 3) : ceci constitue **une information épidémiologique majeure**, qu'il a été possible de restituer grâce à la méthodologie statistique utilisée (cf. section 2.1 présentant les splines multidimensionnelles pénalisées). A noter que les courbes des tendances par âge seront parallèles si le modèle ap a été retenu (cf. sections 2.2 et 2.3). La figure 3 est également en échelle logarithmique afin de pouvoir comparer visuellement les tendances pour les différents âges. Les échelles sont différentes pour chacun des sous-graphiques, pour une meilleure visibilité. A noter que pour un âge donné, **la figure 3 peut également se lire en termes de cohorte** (cf. remarque ci-après).

Remarque importante

Du fait de la relation « année = cohorte + âge », **pour un âge donné, une courbe du taux selon l'année, est parfaitement identique à une courbe du taux selon la cohorte** (par exemple, le taux à 50 ans en 2000 est égal au taux à 50 ans pour la cohorte née en 1950). La figure A ci-dessous illustre ce phénomène pour la mortalité du cancer du poumon chez la femme à 50 ans (1^{ère} ligne) et à 70 ans (2^{ème} ligne). Ainsi, à 50 ans, on observe une mortalité qui augmente de 1990 à 2008 puis diminue légèrement jusqu'en 2018 ; cela veut dire qu'à cet âge, la mortalité a augmenté pour les cohortes de 1940 (1990-50) à 1958 (2008-50), puis a diminué légèrement pour les cohortes plus récentes, jusqu'à la cohorte 1968 (2018-50).

Courbe longitudinale de l'âge pour la cohorte de référence (figure 4)

Comme évoqué plus haut, les courbes transversales et longitudinales de l'âge ont des interprétations différentes et peuvent ne pas avoir la même forme. La différence entre ces deux courbes est illustrée ci-après sur l'exemple de l'incidence du cancer du col de l'utérus (figure B).

Sur la courbe transversale de l'âge en 2000, on observe un pic d'incidence vers 40 ans, une légère diminution jusqu'à 60 ans puis le taux croît de nouveau pour atteindre sa valeur maximale vers 85 ans. En revanche, sur la courbe longitudinale de l'âge, pour la cohorte 1930, on observe un unique pic vers 45 ans, le taux d'incidence décroissant rapidement ensuite jusqu'à 90 ans.

Cette différence s'explique par le fait que, dans la courbe transversale de l'âge, les taux à 40 ans proviennent de femmes nées en 1960 alors que les taux à 70 ans, par exemple, proviennent de femmes nées en 1930 ; or la cohorte 1930 a subi un niveau d'incidence du cancer du col de l'utérus bien plus élevé que la cohorte 1960. Ainsi les **courbes transversales de l'âge résultent du mélange** de forces d'incidence (ou de mortalité) d'un cancer subi au cours de la vie provenant de différentes cohortes. A l'inverse, la **courbe longitudinale de l'âge représente bien la force d'incidence (ou de mortalité) d'un cancer subie au cours de la vie** par une cohorte donnée. Ainsi, au vu de la courbe longitudinale, on peut conclure que pour

FIGURE A | Taux d'incidence selon l'année ou selon la cohorte

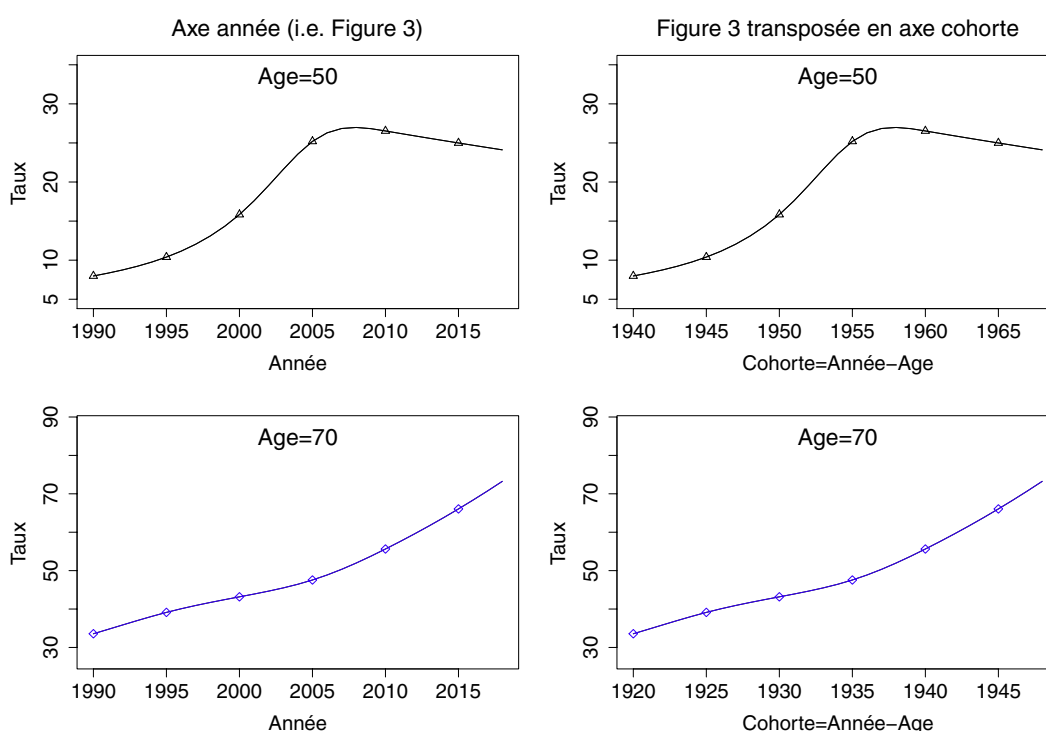
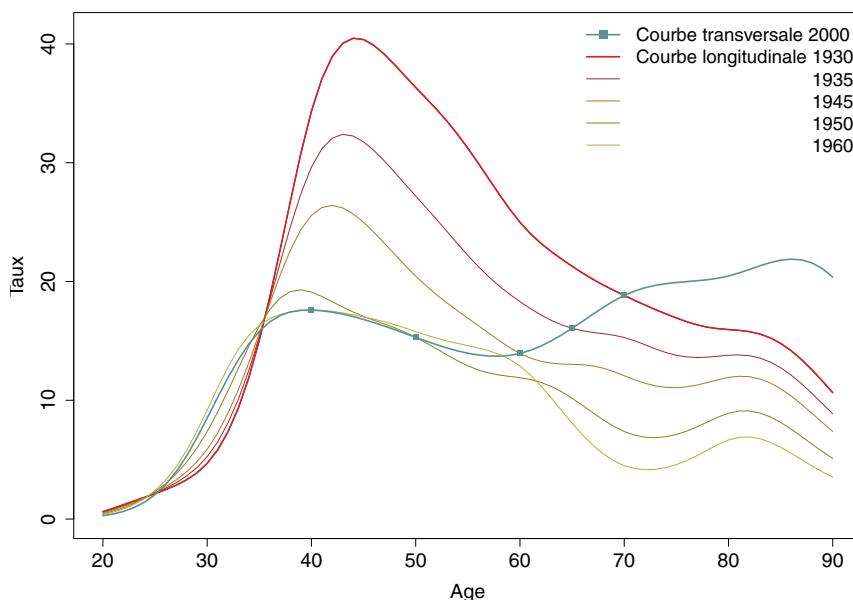


FIGURE B | Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus selon l'âge : courbe transversale en 2000 et courbes longitudinales pour les cohortes 1930 à 1960 (anciens registres)

une femme donnée, son risque d'être atteinte d'un cancer du col augmente jusqu'à environ 45 ans puis diminue fortement (contrairement à ce que pourrait laisser penser la courbe transversale).

Tendances du risque cumulé 0-74 ans selon la cohorte de naissance (tableau 7 et figure 5)

Les tendances du risque cumulé 0-74 ans par cohorte de naissance résument l'évolution du risque de développer un cancer (ou d'en décéder) avant l'âge de 74 ans pour les différentes générations.

3.3 Compléments à la fiche de résultats

Les compléments permettent de :

- compléter la fiche de résultats par des estimations/graphiques pour des années ou cohortes non présentées dans cette fiche ;
- visualiser les rétroprojections et projections nécessaires au calcul du risque cumulé par cohorte de naissance, afin de juger de leur plausibilité ;
- juger de la qualité de l'ajustement des modèles ;
- visualiser la variabilité départementale de l'incidence.

Structure des compléments à la fiche résultats

Section 1 : Compléments à la section « Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1990 et 2018 » - tableaux T1-T2 et figure C1 ;

Section 2 : Compléments à la section « Indicateurs par cohorte de naissance : incidence registres anciens et mortalité France métropolitaine » - figures C2-C3 ;

Section 3 : Adéquations des différents modèles - Mortalité France (figures C4*), Incidence France (figures C5*), Incidence registres anciens (figure C6*).

Provenance des résultats des tableaux et figures

Les résultats d'incidence des tableaux T1 et T2 et des figures C1 proviennent du modèle 2 et de la formule 2.1. Les résultats d'incidence des figures C2 et C3 proviennent du modèle 3 et de la formule 3. Les estimations présentées en figures C5* proviennent du modèle 2 (voir détail au paragraphe ci-dessous), tandis que les estimations présentées en figures C6* proviennent du modèle 3.

Contenu des tableaux et figures

Section 1 :

Le tableau T1 complète les tableaux 4 et 5 de la fiche type en donnant les résultats pour chaque année de 1990 à 2018.

Le tableau T2 complète le tableau 6 en donnant les résultats pour un plus grand nombre d'années.

La figure C1 complète la figure 1 en donnant les résultats pour plusieurs années.

Section 2 :

La figure C2 complète la figure 4 en donnant les résultats pour plusieurs cohortes.

La figure C3 montre les projections et les rétroprojections (en pointillés) qui ont été nécessaires pour réaliser la figure 5 du risque cumulé.

Section 3 :

Les figures C4a.*, C4b.*, C4c.*, C4d.* permettent de juger de l'adéquation du modèle 1 en mortalité et ne concernent donc pas les hémopathies malignes à l'exception du lymphome non hodgkinien.

Les figures C5a.*, C5b.*, C5c.* permettent de juger de l'adéquation du modèle 2. Du fait que les registres ont des années de début de recueil différentes, l'adéquation du modèle 2 ne peut être jugée qu'en se basant sur des périodes où l'on peut faire correspondre « observés » et « estimés ». Les figures C5 présentent donc l'adéquation pour 3 périodes 1985-1997, 1998-2008, 2009-2015. Dans ces figures :

- l'estimation « France » provient de la formule 2.1. Il est à noter que cette estimation est souvent indiscernable de l'estimation « ZR 2009-2015 » ;

- l'estimation « ZR 1985-1997 » provient de la formule 2.2 en utilisant uniquement les registres couvrant l'ensemble de la période 1985-1997 ; les points observés (en vert) concernent aussi uniquement ces registres.

- l'estimation « ZR 1998-2008 » provient de la formule 2.2 en utilisant uniquement les registres couvrant l'ensemble de la période 1998-2008 ; les points observés (étoile * en orange) concernent aussi uniquement ces registres ;

- l'estimation « ZR 2009-2015 » provient de la formule 2.2 en utilisant les registres couvrant complètement la période 2009-2015,

soit tous les registres ; les points observés (en violet) concernent aussi uniquement ces registres (le Bas-Rhin ne contribue pas toujours aux observés des années 2014 et 2015).

Ces graphiques montrent les données utilisées pour ajuster le modèle, qui débutent donc en 1985 (cf. section 2.3).

Les figures C5d.* permettent de juger de l'adéquation du modèle 2 selon la classe d'âge en fin de période (2013-2015). Les points observés correspondent aux données observées dans l'ensemble des registres et la courbe estimée provient de la formule 2.2. Cette figure a été réalisée en agrégeant les données (observés et prédits) des années 2013 à 2015.

Les figures C5e.* présentent dans chaque cellule l'estimation d'incidence en France (formule 2.1) ainsi que l'incidence observée dans chaque registre.

Les figures C6a.*, C6b.*, C6c.* permettent de juger de l'adéquation du modèle 3. Les données observées proviennent de l'agrégation des données des registres ayant un début d'enregistrement depuis 1982 (6 à 8 registres selon le site). Les courbes estimées proviennent de la formule 3 (estimation par âge annuel puis agrégation par groupe ou classe d'âge).

Remarque : comme pour la fiche « résultats », les âges et cohortes présentés dépendent du type de distribution d'âge du site.

RÉFÉRENCES

Bashir S, Estève J. Analysing the difference due to risk and demographic factors for incidence or mortality. *Int J Epidemiol*. Oct 2000;29(5):878-84.

Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P. *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1: Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2013. Disponible à partir de l'URL : http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV11619

Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P. *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. Avr 2014;62(2):95-108. doi: 10.1016/j.respe.2013.11.073. Publication en ligne le 7 mars 2014.

Casella G, Berge RL. *Statistical Inference, Second Edition* ; Wadsworth & Brooks/Col, Pacific Grove, California; 2002. p. 243.

Charvat H, Bossard N, Daubisse L, Binder F, Belot A, Remontet L. Probabilities of dying from cancer and other causes in French cancer patients based on an unbiased estimator of net survival : A study of five common cancers. *Cancer epidemiology*. 2013;37(6):857.

Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L. *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2016. Disponible à partir de l'URL : http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV12817

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

Esteve J, Benhamou E, Raymond L. *Statistical Methods in Cancer Research Volume IV: Descriptive Epidemiology*, IARC Scientific Publication No. 128, Lyon, 1994.

Heuer C. Modeling of time trends and interactions in vital rates using restricted regression splines. *Biometrics*. Mars 1997;53(1):161-77.

Human Mortality Database. University of California, Berkeley (USA), and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). Disponible à partir des URL : www.mortality.org ou www.humanmortality.de [Consulté le 22 mars 2018].

Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M. *et al.* Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological

- malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique*. Avr 2016;64(2):103-12. doi: 10.1016/j.respe.2015.12.017.
- Monnereau A, Remontet L, Maynadié M. *et al.* Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 88 p. Disponible à partir de l'URL : http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV11741
- Remontet L, Uhry Z, Bossard N. *et al.* Flexible and structured survival model for a simultaneous estimation of non-linear and non-proportional effects and complex interactions between continuous variables: Performance of this multidimensional penalized spline approach in net survival trend analysis. *Stat Methods Med Res*. Janv 2018;962280218779408. doi: 10.1177/0962280218779408.
- Rogel A, Belot A, Suzan F. *et al.* Reliability of recording uterine cancer in death certification in France and age-specific proportions of deaths from cervix and corpus uteri. *Cancer Epidemiol* 2011;35(3):243-9.
- Rutherford MJ, Thompson JR, Lambert PC. Projecting cancer incidence using age-period-cohort models incorporating restricted cubic splines. *Int J Biostat*. Nov 2012;8(1):33. doi: 10.1515/1557-4679.1411.
- Wood SN. Low-rank scale-invariant tensor product smooths for generalized additive mixed models. *Biometrics*. 2006;62:1025-36.
- Wood SN. *Generalized additive models: an introduction with R*. 2nd ed. London: Chapman and Hall/CRC, 2017.

LYMPHOME DE HODGKIN

Auteurs : S. Le Guyader-Peyrou, A. Monnereau

Morphologie (CIM-03)	Période d'incidence utilisable
9650/3-9655/3, 9659/3, 9661/3-9667/3	1990-2018

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Cette analyse présente l'estimation de l'incidence de tous les lymphomes de Hodgkin (LH). Dans le précédent rapport, les LH à prédominance lymphocytaire nodulaire avaient été exclus.

Le lymphome de Hodgkin (LH) représente environ 10 % des lymphomes et rassemble environ 80 000 nouveaux cas dans le monde en 2018. Son incidence est plus élevée dans les pays développés [1]. Le diagnostic repose sur un examen histologique tissulaire montrant des proliférations monoclonales de cellules B composées en proportions variables de cellules mononuclées de Hodgkin, de cellules plurinuclées de Reed-Sternberg, au sein d'un infiltrat réactionnel composite. Le LH atteint des ganglions superficiels ou profonds sur lesquels l'histologie affirme le diagnostic. Un bilan systématique permet d'évaluer l'extension de la maladie et de classer chaque patient selon un groupe pronostique auquel est associé un traitement adapté. Le plus souvent, les localisations ganglionnaires sont cervicales et médiastinales. Dans deux tiers des cas, elles sont sus-diaphragmatiques. La survie nette à 5 ans sur la période 2005-2010 est estimée à 83 % chez les hommes et 88 % chez les femmes [2].

Le LH fait partie des premiers cancers à avoir été traité avec succès avec des poly-chimiothérapies suivies ou non d'une radiothérapie limitée aux stades localisés. Comme la grande majorité des patients atteints de LH ont un pronostic favorable, les effets secondaires à long terme des traitements sont une préoccupation importante et les protocoles thérapeutiques ont été construits pour réduire les séquelles des traitements sans compromettre le pronostic de la maladie. L'épidémiologie du LH est complexe [3] et distingue au moins quatre maladies différentes sur le plan étiologique [4]. L'incidence par âge varie entre les pays industrialisés du monde occidental et les pays en développement. De plus, le taux d'incidence par sous-type de LH varie selon l'âge et l'association des cellules de Hodgkin / Reed Sternberg avec le virus d'Epstein Barr (EBV).

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

Le nombre de nouveaux cas estimé du LH en 2018 est de 2 127 cas dont 58 % chez l'homme. Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont respectivement de 3,7 et 2,7 pour 100 000 personnes-années (rapport hommes/femmes égal à 1,4) (Tableau 1). L'âge médian de survenue des LH est de 33 ans chez la femme et de 38 ans chez l'homme (Tableau A1.5 - Annexe 2).

La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre un double pic d'incidence, aspect bimodal caractéristique de LH : le premier pic d'incidence se situe au même niveau pour les deux sexes, 6,9 pour 100 000, mais survient un peu plus tard chez l'homme (25-29 ans) que chez la femme (20-24 ans). Le second pic d'incidence est observé entre 80 et 84 ans dans les deux sexes, plus élevé chez l'homme (5,4) que chez la femme (2,6) (Figure 1, Tableaux 2 et 3). Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes. A titre de complément (cf. section 3.2, Figure D - Matériel et méthode), la courbe longitudinale des taux d'incidence selon l'âge est fournie pour la cohorte 1960 en Figure 4, et représente le risque lié à l'âge pour un individu donné au cours de sa vie (pour une cohorte donnée).

L'évolution des courbes transversales selon l'année d'incidence est également décrite (Figure C1 - Compléments) : on observe au cours de la période d'étude une augmentation du niveau du premier pic d'incidence qui se situe entre 20-30 ans pour les deux sexes avec un léger décalage vers un âge plus jeune du premier pic chez la femme.

2. Tendances entre 1990 et 2018 et indicateurs par cohorte de naissance

Les taux d'incidence (TSM) augmentent entre 1990 et 2018 de 1,2 % en moyenne par an chez l'homme et de 1,7 % chez la femme, avec des taux qui passent de 2,7 en 1990 à 3,7 en 2018 chez l'homme et de 1,7 à 2,7 chez la femme, (Tableau 5, Figure 2).

La variation annuelle moyenne est légèrement plus élevée chez l'homme durant la période la plus récente 2010-2018 (1,7 % par an) alors qu'elle est moins forte chez la femme (0,6 % par an), (Tableau 5, Figure 2). L'augmentation des taux d'incidence est constante depuis 1995 chez l'homme alors qu'elle débute dès 1990 chez la femme puis se stabilise à partir de 2005.

On observe une augmentation du nombre de cas entre 1990 et 2018 de 50 % chez l'homme (829 à 1 240) et 64 % chez la femme

(541 à 887) dont une partie est attribuable aux changements démographiques (21 % chez l'homme et 17 % la femme) mais dont la majeure partie est attribuable à une augmentation du risque (29 % chez l'homme et 47 % la femme) (Tableaux A1.3-H et F - Annexe 2).

Les tendances par âge montrent une augmentation plus marquée des taux l'incidence chez les jeunes de 20 ou 30 ans pour les deux sexes (Tableau 6, Figure 3). Cette observation se confirme sur la Figure C2 - des Compléments qui montre une augmentation des taux d'incidence dans les cohortes récentes (1980) entre 20 et 30 ans pour les deux sexes.

Le risque d'être atteint de ce cancer entre 0 et 74 ans est stable : 0,2 % chez l'homme et 0,1 % chez la femme selon la cohorte de naissance, (Figure 5, Tableau 7).

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Lymphome de Hodgkin

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	3,9 [3,6 ; 4,4]	3,9 [3,5 ; 4,3]	3,7 [3,3 ; 4,1]	1 240 [1 123 ; 1 372]
Femme	2,6 [2,4 ; 3,0]	2,7 [2,5 ; 3,1]	2,7 [2,4 ; 3,1]	887 [796 ; 989]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Lymphome de Hodgkin

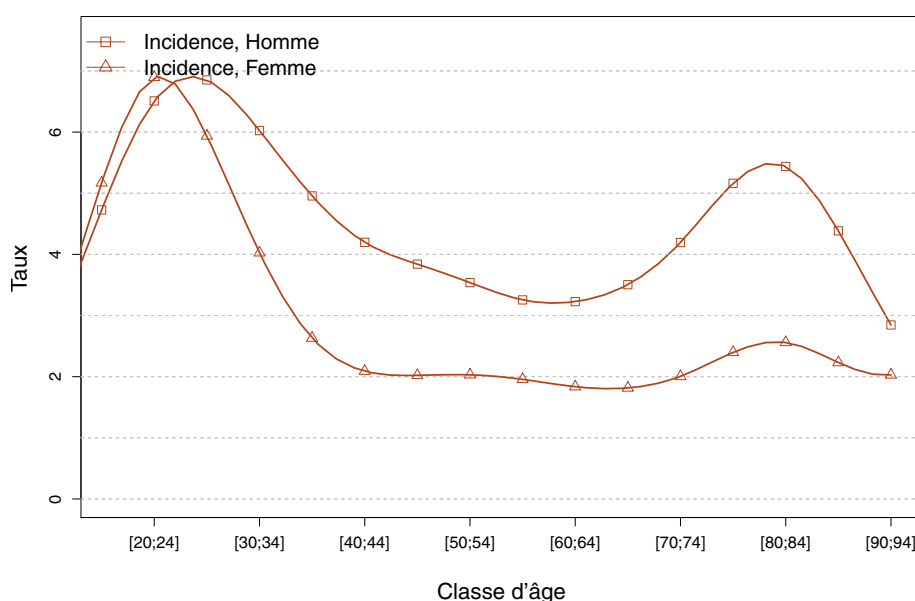


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome de Hodgkin

Âge (années)	[0;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	71	97	120	128	116	100	85	84	76	66	61	64	58	48	40	20	5	1
Femme	44	101	124	113	81	55	43	45	45	42	38	37	32	28	28	19	9	3

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome de Hodgkin

Âge (années)	[0;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	1,2	4,7	6,5	6,9	6,0	5,0	4,2	3,8	3,5	3,3	3,2	3,5	4,2	5,2	5,4	4,4	2,8	2,6
Femme	0,8	5,2	6,9	5,9	4,0	2,6	2,1	2,0	2,0	2,0	1,8	1,8	2,0	2,4	2,6	2,2	2,0	2,1

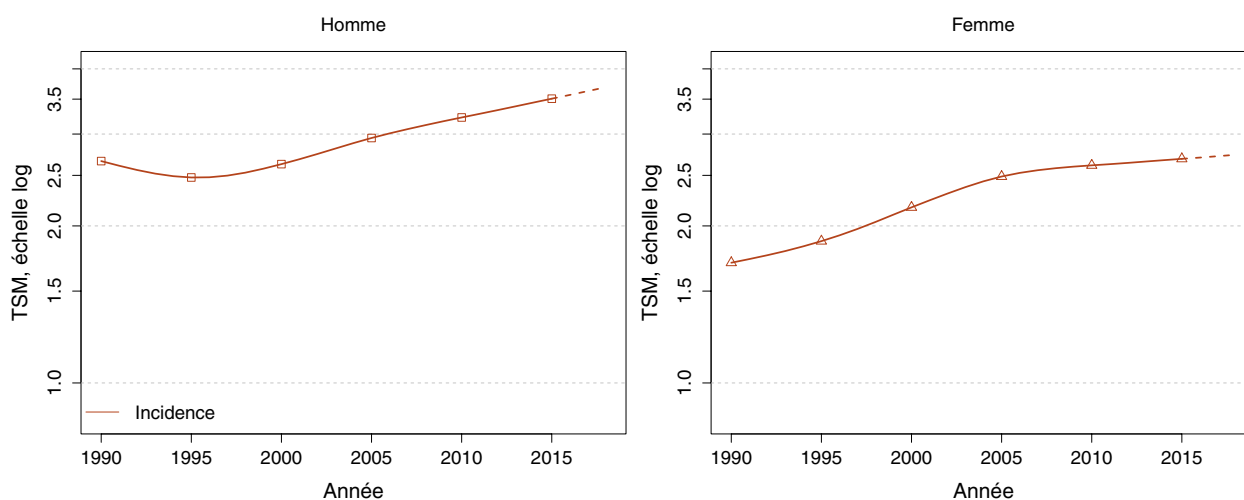
❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1990 et 2018

*Tendances tous âges***TABLEAU 4** | Nombre de cas en France selon l'année - Lymphome de Hodgkin

	Année						
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE							
Homme	829	787	848	976	1 082	1 179	1 240
Femme	541	598	690	801	841	868	887

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Lymphome de Hodgkin

	Année							Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1990 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE									
Homme	2,7	2,5	2,6	2,9	3,2	3,5	3,7	1,2 [0,7 ; 1,6]	1,7 [0,5 ; 2,9]
Femme	1,7	1,9	2,2	2,5	2,6	2,7	2,7	1,7 [1,2 ; 2,2]	0,6 [-0,7 ; 1,9]

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Lymphome de Hodgkin

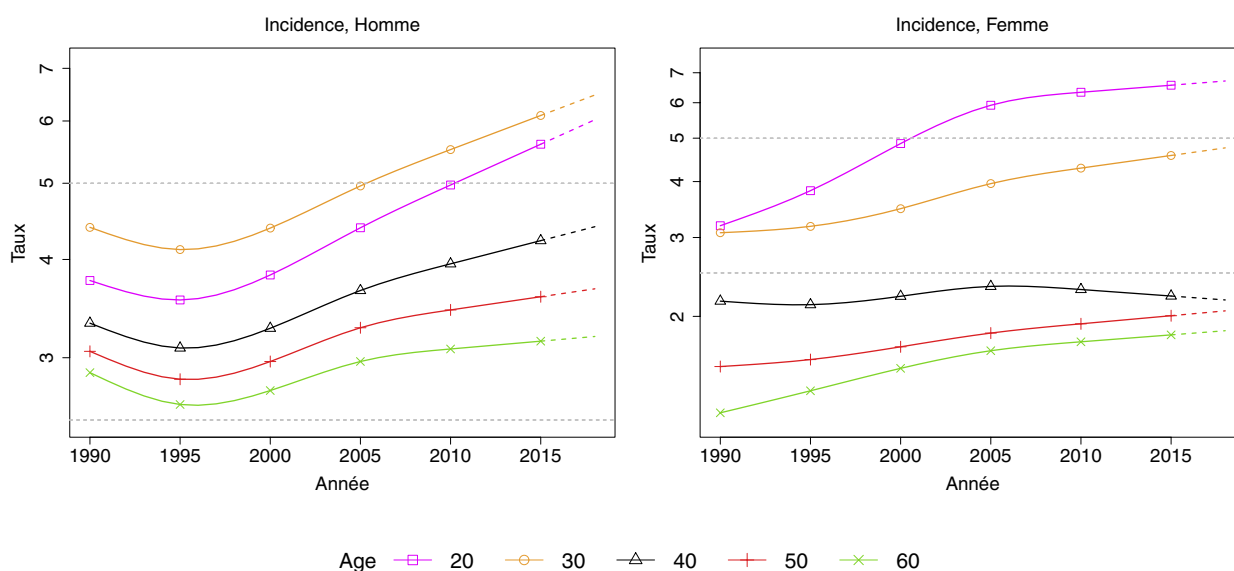
Tendances par âge

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Lymphome de Hodgkin

Âge (années)	Homme			Femme		
	1990	2018	VAM ^a (%)	1990	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE						
20	3,8	6,0	1,7 [1,1 ; 2,3]	3,2	6,7	2,7 [1,8 ; 3,6]
30	4,4	6,5	1,4 [0,9 ; 1,9]	3,1	4,8	1,6 [0,7 ; 2,5]
40	3,3	4,4	1,0 [0,5 ; 1,5]	2,2	2,2	0,0 [-1,0 ; 1,1]
50	3,1	3,7	0,7 [0,1 ; 1,2]	1,5	2,1	1,0 [-0,2 ; 2,2]
60	2,9	3,2	0,4 [-0,2 ; 1,0]	1,2	1,9	1,5 [0,2 ; 2,8]

^a : Variation Annuelle Moyenne

FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Lymphome de Hodgkin



3. Commentaires

Les estimations de l'incidence du lymphome de Hodgkin en France en 2018 sont parmi les plus élevées d'Europe [5]. Elles sont également un peu plus élevées que celles publiées par le *SEER program* américain (3,9 *versus* 3,0 chez l'homme et 2,7 *versus* 2,3 chez la femme pour 100 000 personnes-années sur la période 2006-2015), bien que les populations de référence (Europe pour les estimations françaises et population US-2000 pour le SEER) ne soient pas entièrement superposables [6].

Comme dans le précédent rapport, on observe une augmentation de l'incidence pour les deux sexes. Celle-ci est plus marquée chez les jeunes adultes (20 à 30 ans). L'augmentation du nombre de cas est expliquée en grande partie par une augmentation du risque et plus accessoirement par les changements démographiques. Une analyse des tendances par sexe et sous-type histologique réalisée en Europe du Nord [4] et à Singapour [7] confirme une tendance récente à l'augmentation des LH du jeune adulte pour les deux sexes en particulier pour le sous-type scléronodulaire. Il est intéressant de noter que cette augmentation d'incidence correspond dans nos résultats au LH du jeune adulte dont l'étiologie

est différente de celle des LH des patients plus âgés qui est plus souvent associée au virus d'Epstein Barr (EBV). En effet, le LH du jeune adulte est le plus souvent un LH scléronodulaire EBV négatif survenant plus fréquemment dans un pays à hauts revenus, préférentiellement chez des jeunes ayant été mis en crèche tardivement et moins souvent exposés aux autres enfants (faible rang de naissance, fratrie peu nombreuse, enfant unique...) [3]. Cette tendance à l'augmentation de l'incidence chez les jeunes adultes a été jusqu'à aujourd'hui peu étudiée et reste donc peu ou pas expliquée.

D'autre part, plusieurs études sur le risque familial montrent un risque élevé de LH chez les proches des patients atteints de LH ce qui suggère également une origine génétique [8]. Des études d'association pangénomiques ont montré un recouvrement entre les polymorphismes de susceptibilité génétique mis en évidence dans le LH (dans et en dehors de la région codant pour le complexe HLA) et dans les maladies auto-immunes [9]. Enfin, une étude récente montre que les polymorphismes de susceptibilité surreprésentent des facteurs de transcription entrant dans le développement des lymphocytes B et de la réponse immunitaire [10]. Une initiative du consortium InterLymph permettra d'apporter des éléments sur ce point à court terme.

Références

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* Nov 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Publication en ligne le 12/09/2018.
- [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] Hjalgrim H. On the aetiology of Hodgkin lymphoma. *Dan Med J.* 2012; 59(7):B4485
- [4] Hjalgrim H, Askling J, Pukkala E, Hansen S, Munksgaard L, Frisch M. Incidence of Hodgkin's disease in Nordic countries. *Lancet.* Juill 2001. 358(9278):297-8.
- [5] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* Nov 2018;103:356-387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005. Publication en ligne le 09/08/2018.
- [6] Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à partir de l'URL : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, données (SEER) soumises en novembre 2017, mises en ligne sur le site internet (SEER) en avril 2018.
- [7] Hjalgrim H, Seow A, Rostgaard K, Friborg J. Changing patterns of Hodgkin lymphoma incidence in Singapore. *Int J Cancer.* 2008. 123(3):716-9.
- [8] Goldin LR; Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol.* 2009;146(1):91-4.
- [9] Khankhanian P, Cozen W, Himmelstein DS, Madireddy L, Din L, van den Berg A, *et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies reveals genetic overlap between Hodgkin lymphoma and multiple sclerosis. *Int J Epidemiol.* Juin 2016. 45(3):728-40.
- [10] Sud A, Thomsen H, Orlando G, Försti A, Law PJ, Broderick P, *et al.* Genome-wide association study implicates immune dysfunction in the development of Hodgkin lymphoma. *Blood.* Sept 2018. pii: blood-2018-06-855296.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUES / LYMPHOME LYMPHOCYTIQUE

Auteurs : X. Troussard, E. Cornet, P. Delafosse, A. Monnereau

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9670/3, 9823/3	1990-2018

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

La leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire (LLC/LL) est une entité bien définie dans la CIM-03 (9823/3) et dans la quatrième édition révisée de la classification OMS 2016 des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes [1].

Les critères du diagnostic ont changé en 2008 et se basent dorénavant sur la présence de petits lymphocytes à chromatine mature et dense à l'examen du frottis sanguin avec plus de $5 \times 10^9/l$ lymphocytes B clonaux [2]. Cette définition impose pour retenir le diagnostic de LLC d'avoir un examen des lymphocytes sanguins par cytométrie en flux (CMF). La présence de moins de $5 \times 10^9/l$ lymphocytes B clonaux définit la lymphocytose B monoclonale (MBL) (9823/1), une étape qui précède systématiquement la survenue de la LLC/LL [3].

Compte tenu d'une identité clinique (malgré une présentation différente) commune de la LLC avec le lymphome lymphocytaire (9670/3), les deux entités sont analysées de façon simultanée. Les données épidémiologiques présentées de ces deux entités sont celles obtenues entre les années 1990 et 2018.

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 4 674 le nombre de nouveaux cas de Lymphome LLC/LL en 2018 dont 59 % chez l'homme. Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont respectivement de 4,0 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 2,1 chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 1,9) (Tableau 1). L'âge médian des patients au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2).

Le taux d'incidence de la LLC/LL augmente avec l'âge chez l'homme et la femme : elle est chez l'homme de 1,3 à 40 ans et de 45,9 à 80 ans. Chez la femme, les taux sont respectivement

de 0,5 et de 23,8. La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une constante et nette progression des taux dans les deux sexes (Figure 1), pour atteindre une valeur maximale de 59,8 pour 100 000 chez les hommes entre 90 et 94 ans et de 28,2 chez les femmes entre 85 et 89 ans (Tableaux 2 et 3). Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes. L'évolution des courbes transversales selon l'année d'incidence est également décrite (Figure C1 - Compléments). A partir de l'année 2000, on observe au cours de la période d'étude des courbes transversales d'incidence qui se décalent vers les classes les plus âgées chez l'homme et la femme, notamment après 60 ans. A titre de complément (cf. section 3.2, Figure D - Matériel et méthode), la courbe longitudinale des taux d'incidence selon l'âge est fournie pour la cohorte 1930 en Figure 4, et représente le risque lié à l'âge pour une personne née en 1930 au cours de sa vie.

2. Tendances entre 1990 et 2018

Le taux d'incidence (TSM) de la LLC/LL entre 1990 et 2018 est stable chez l'homme et la femme. En revanche, durant la période la plus récente (2010-2018) on observe une diminution, avec une variation annuelle moyenne de -2,2 % et -2,1 % respectivement (Tableau 5, Figure 2).

L'augmentation du nombre de cas incidents entre 1990 et 2018 est de même ampleur chez l'homme (1 600 cas à 2 770) et la femme (1 167 cas à 1 904) et correspond à une augmentation de 73 % et 63 % respectivement (Tableaux A1.3-H et F - Annexe 2). Cette augmentation s'explique en grande partie par les changements démographiques (accroissement et vieillissement de la population). Une faible partie de cette augmentation est expliquée par un accès plus facile aux examens de diagnostic (notamment la CMF).

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	8,8 [8,1 ; 9,5]	6,1 [5,6 ; 6,6]	4,0 [3,7 ; 4,4]	2 770 [2 554 ; 3 002]
Femme	5,7 [5,1 ; 6,3]	3,2 [2,9 ; 3,6]	2,1 [1,9 ; 2,4]	1 904 [1 715 ; 2 112]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire

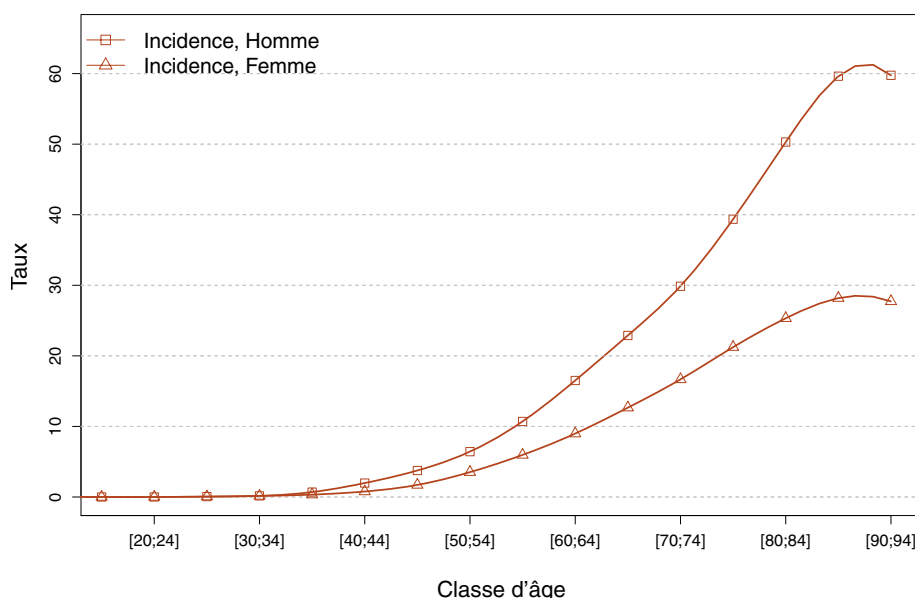


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire

Âge (années)	[0;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	0	0	1	3	14	40	82	138	217	312	418	413	366	370	272	105	19
Femme	0	0	0	1	3	7	16	38	78	128	186	258	266	248	277	240	123	35

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire

Âge (années)	[0;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	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,7	2,0	3,7	6,4	10,7	16,5	22,9	29,9	39,4	50,3	59,6	59,8	49,3
Femme	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,3	0,8	1,7	3,5	6,0	9,0	12,7	16,7	21,2	25,3	28,2	27,7	24,6

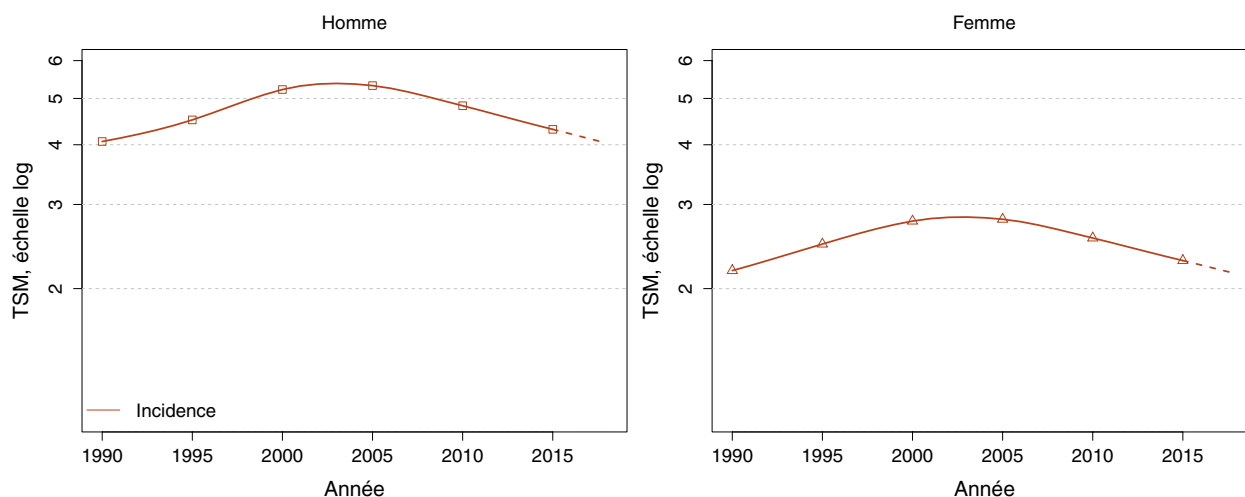
❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1990 et 2018

*Tendances tous âges***TABLEAU 4** | Nombre de cas en France selon l'année - Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire

	Année						
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE							
Homme	1 600	1 938	2 474	2 788	2 806	2 803	2 770
Femme	1 167	1 435	1 741	1 936	1 945	1 928	1 904

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire

	Année							Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1990 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE									
Homme	4,1	4,5	5,2	5,3	4,8	4,3	4,0	0,0 [-0,3 ; 0,3]	-2,2 [-3,0 ; -1,4]
Femme	2,2	2,5	2,8	2,8	2,6	2,3	2,1	-0,1 [-0,4 ; 0,3]	-2,1 [-3,0 ; -1,3]

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire

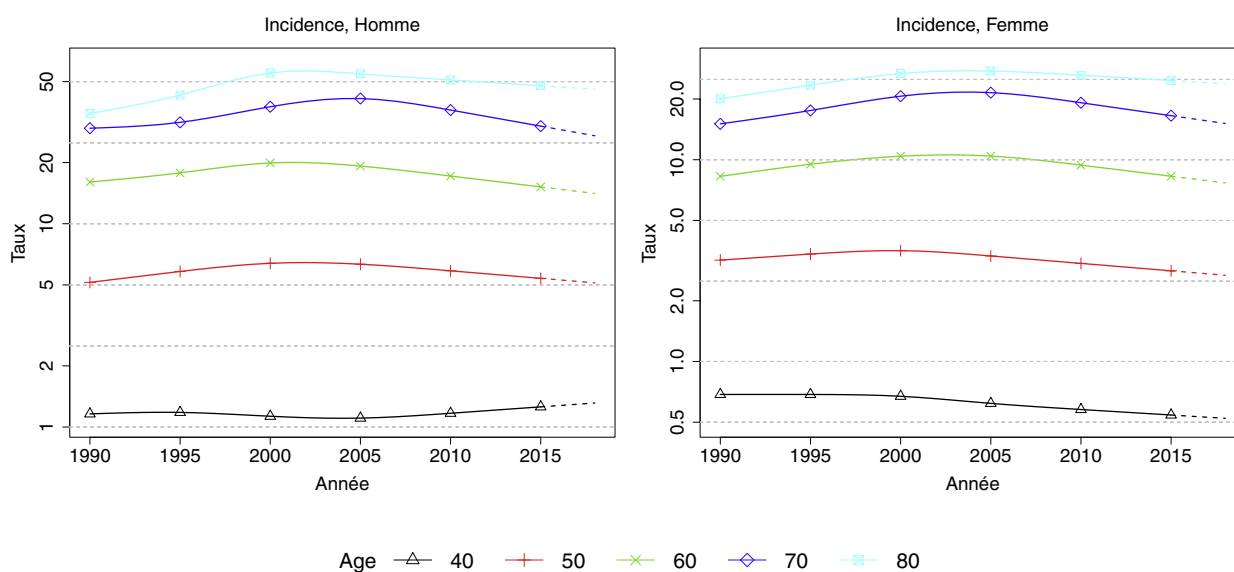
Tendances par âge

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire

Âge (années)	Homme			Femme		
	1990	2018	VAM ^a (%)	1990	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE						
40	1,2	1,3	0,4 [-1,1 ; 2,0]	0,7	0,5	-1,0 [-2,9 ; 1,0]
50	5,1	5,1	0,0 [-0,9 ; 0,9]	3,2	2,7	-0,6 [-1,7 ; 0,5]
60	16,0	14,1	-0,5 [-1,1 ; 0,2]	8,3	7,7	-0,3 [-1,0 ; 0,5]
70	29,5	27,1	-0,3 [-0,9 ; 0,3]	15,1	15,1	0,0 [-0,7 ; 0,7]
80	34,9	45,9	1,0 [0,4 ; 1,6]	20,0	23,8	0,6 [0,0 ; 1,3]

^a : Variation Annuelle Moyenne

FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire



3. Commentaires

La LLC/LL est une hémopathie maligne du sujet âgé. Les données de 290 registres montrent sur la période 2003-2007 des différences importantes d'incidence de la LLC dans les 68 pays du monde analysés. L'incidence de la LLC la plus élevée est observée au Canada et la plus faible au Japon, la France se situant en cinquième position [4]. Les études américaines montrent des variations de l'incidence de la LLC en fonction de l'origine ethnique des patients, avec l'incidence la plus élevée chez les caucasiens non hispaniques et la plus faible chez les asiatiques [5, 6]. Les raisons de ces différences ethniques restent peu connues. En Europe, il n'existe pas de variation significative d'incidence en fonction de l'origine géographique des patients [Europe Centrale et de l'Est, Europe de l'Ouest, Europe du Nord et du Sud] [7].

En France, les études de tendance sur la période 2010-2018 montrent une diminution moyenne annuelle d'environ 2 % du taux d'incidence, ce dernier restant relativement stable sur la période 1990-2018. Les études américaines montrent le même phénomène [8]. La diminution de l'incidence est probablement expliquée par les modifications des critères de diagnostic de la LLC, ces derniers devenant de plus en plus précis.

La majorité des enquêtes cas témoins ne permettent pas de démontrer un rôle éventuel des principaux facteurs environnementaux analysés et notamment celui de la radioactivité. Plus récemment, des travaux de recherche collaboratifs ont été menés au niveau international par le consortium InterLymph. Ces travaux ont permis notamment un examen détaillé des facteurs de risque spécifiques des différents sous-types d'hémopathies lymphoïdes

dont la LLC/LL et ont permis de confirmer les associations inverses avec la notion d'antécédent d'atopie et d'exposition aux ultraviolets (UV) solaires [9, 10]. Ce travail a également confirmé les associations élevées antérieurement mises en évidence par la taille à l'âge adulte, la séropositivité au virus de l'hépatite C, le fait de vivre ou de travailler dans une ferme, et la notion d'antécédent familial d'hémopathie maligne. Des nouvelles associations ont été identifiées en particulier dans l'exercice de la profession de coiffeur. Toutes ces associations étaient étudiées simultanément et indépendamment les unes des autres. En bref, plusieurs facteurs de risque indépendants de LLC/LL suggèrent un rôle de la génétique dans la survenue de la LLC/LL (rôle des antécédents familiaux), la fonction immunitaire (en lien avec l'allergie et le soleil), l'infection (par le virus de l'hépatite C) et la stature de la personne, ainsi que d'autres voies de la réponse immunitaire.

En effet, le risque de LLC est plus élevé en cas d'antécédents de LLC dans la famille : le risque relatif est 8,5 fois plus élevé chez les descendants de patients avec une LLC, 9,9 fois plus élevé s'il s'agit d'hommes et 6,7 fois plus élevé s'il s'agit de femmes [11, 12]. Des facteurs de prédisposition génétique ont été aussi identifiés dans certains cas de LLC. Maria Chiara Di Bernardo *et al.* ont étudié le génotype (299.983 SNPs) de patients avec une LLC et de sujets contrôles : six snips ont pu ainsi être repérées [13]. Au total plus de 30 polymorphismes ont été identifiés et expliqueraient près de 50 % du risque familial [14-16].

Des études évaluant l'interaction entre facteurs génétiques et non génétiques sont en cours dans le cadre du consortium InterLymph.

Références bibliographiques

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4ème édition révisée). IARC: Lyon 2017.
- [2] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, *et al.* iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. Juin 2018. 131(25):2745-2760.
- [3] Landgren O, Albitar M, Ma W, Abbasi F, Hayes RB, Ghia P, *et al.* B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. Févr 2009. 360(7):659-67.
- [4] Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol*. Janv 2018. 5(1):e14-e24.
- [5] Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. Sept 2016.
- [6] Kirtane K, Lee SJ. Racial and ethnic disparities in hematologic malignancies. *Blood*. Oct 2017. 130(15):1699-1705.
- [7] Sant M, Allemani C, Tereanu C, *et al.* HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. Nov 2010. 116(19):3724-34.
- [8] Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. Mai 2009. 94(5):647-53.
- [9] Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, *et al.* Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. Août 2014. 2014(48):130-44.
- [10] Slager SL, Benavente Y, Blair A, Vermeulen R, Cerhan JR, Costantini AS. *et al.* Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/

small lymphocytic lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* Août 2014. 2014(48):41-51.

[11] Rebora P, Lee M, Czene K, Valsecchi MG, Reilly M. High risks of familial chronic lymphatic leukemia for specific relatives: signposts for genetic discovery? *Leukemia.* Nov 2012. 26(11):2419-21

[12] Di Bernardo MC, Crowther-Swanepoel D, Broderick P, Webb E, Sellick G, Wild R, *et al.* A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet.* Oct 2008. 40(10):1204-10.

[13] Brewer JD, Shanafelt TD, Otley CC, Roenigk RK, Cerhan JR, Kay NE, Weaver AL, Call TG. Chronic lymphocytic leukemia is associated with decreased survival of patients with malignant

melanoma and Merkel cell carcinoma in a SEER population-based study. *J Clin Oncol.* Mars 2012. 30(8):843-9.

[14] Berndt SI, Skibola CF, Joseph V, Camp NJ, Nieters A, Wang Z, *et al.* Genome-wide association study identifies multiple risk loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet.* Août 2013. 45(8):868-76.

[15] Sampson JN, Wheeler WA, Yeager M, Panagiotou O, Wang Z, Berndt SI, *et al.* Analysis of Heritability and Shared Heritability Based on Genome-Wide Association Studies for Thirteen Cancer Types. *J Natl Cancer Inst.* Oct 2015. 107(12):djv279.

[16] Berndt SI, Camp NJ, Skibola CF, Vijai J, Wang Z, Gu J, Nieters A, *et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies discovers multiple loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun.* Mars 2016.7:10933. doi: 10.1038/ncomms10933.

LYMPHOME FOLLICULAIRE

Auteurs : A. Monnereau, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	incidence utilisable
9690/3, 9691/3, 9695/3, 9698/3, 9597/3	1995-2015

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Selon les règles de codage appliquées au sein du réseau Francim, les lymphomes folliculaires qui ont une transformation en lymphome diffus à grandes cellules B durant leur suivi sont inclus en tant que cas incidents dans cette analyse.

Le lymphome folliculaire (LF) est un des sous-types histologiques le plus fréquent des hémopathies lymphoïdes. Comme dans la plupart des lymphomes, son diagnostic repose sur une biopsie, la plupart du temps ganglionnaire, qui permet d'étudier l'architecture typique (en follicules) de cette prolifération lymphocytaire faite de petits centrocytes et/ou de cellules de plus grande taille ou centroblastes [1, 2]. Le LF constitue une entité parmi les mieux caractérisées sur le plan histologique. Bien que le LF soit défini par la translocation t(14;18) qui entraîne une surexpression de la protéine anti-apoptotique BCL2, cette translocation a été identifiée dans des cellules B apparemment saines d'individus sains, ce qui implique que la translocation seule n'est pas suffisante pour induire la lymphomagenèse. Le LF est d'évolution lente (lymphome indolent) mais dans certains cas, il peut évoluer vers des formes plus agressives (transformation en lymphome diffus à grandes cellules B). La présentation clinique du LF se traduit dans la majorité des cas par des adénopathies superficielles ou profondes évoluant lentement dans le temps. A l'issue du bilan d'extension initial, les patients sont classés selon un score pronostique (associant des critères cliniques et biologiques évaluant le volume tumoral et la dissémination de la maladie) permettant une décision thérapeutique adaptée. Selon le score pronostique, il est initialement proposé au patient une surveillance systématique et rapprochée ou bien une mono- ou poly-chimiothérapie. Ces quinze dernières années, le traitement initial a été modifié par l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD20 associés ou non à la chimiothérapie. En France, la survie nette à 5 ans des LF estimée en population générale est de 87 % pour la période 2005-2010 [3].

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 3 066 le nombre de nouveaux cas de LF en 2018 dont 1 658 chez l'homme (54 %). Les taux d'incidence standardisés

monde sont respectivement de 2,9 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 2,0 chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 1,5) (Tableau 1). L'âge médian des LF au diagnostic est de 65 ans chez l'homme et de 68 ans chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2).

L'incidence du LF augmente avec l'âge. En effet, la courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une constante et nette progression des taux dès l'âge de 35 ans dans les deux sexes (Figure 1), pour atteindre une valeur maximale de 17,1 pour 100 000 chez les hommes entre 70 et 74 ans et de 14,6 chez les femmes entre 75 et 79 ans (Tableaux 2 et 3). Les taux diminuent ensuite avec l'augmentation de l'âge, pour les deux sexes. Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes. L'évolution des courbes transversales selon l'année d'incidence est également décrite (Figure C1 - Compléments) : on observe au cours de la période d'étude des courbes transversales d'incidence se décalant vers le haut chez l'homme et la femme.

2. Tendances entre 1995 et 2018

Les taux d'incidence (TSM) ont également fortement augmenté durant la période d'étude chez l'homme et la femme avec une variation annuelle moyenne de +2,8 % chez l'homme et +1,8 % chez la femme (Tableau 5, Figure 2). L'incidence standardisée monde est ainsi passée de 1,6 à 2,9 chez l'homme et de 1,4 à 2,0 chez la femme entre 1995 et 2018 (Tableau 5). Cette augmentation s'est légèrement renforcée chez l'homme au cours de la période la plus récente (2010-2018) avec une variation annuelle moyenne de +3,0 % par an alors qu'elle s'est atténuée chez la femme (+0,8 % par an).

On observe une forte et constante augmentation du nombre de nouveaux cas de LF entre 1995 et 2018 qui passe de 589 à 1 658 chez les hommes et 635 à 1 408 chez les femmes (Tableau 4). Cette augmentation, de 181 % chez l'homme et 122 % chez la femme, est attribuable pour respectivement 51 % et 44 % aux changements démographiques alors que 130 % et 78 % est attribuable au risque (Tableaux A1.3-H et F - Annexe 2).

La tendance globale de l'incidence entre 1995 et 2018 est hétérogène selon l'âge chez l'homme et la femme avec des variations annuelles moyennes un peu plus élevées lorsque l'âge augmente (Tableau 6). Globalement, l'augmentation est continue selon l'âge chez l'homme, alors qu'elle augmente chez la femme de 1995 à 2005 puis ralentit après dans toutes les classes d'âge sauf la femme de 80 ans ou plus (Figure 3, Tableau T2, Figure C1 - Compléments).

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Lymphome folliculaire

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	5,3 [4,8 ; 5,8]	4,1 [3,8 ; 4,5]	2,9 [2,7 ; 3,2]	1 658 [1 511 ; 1 822]
Femme	4,2 [3,7 ; 4,7]	2,9 [2,6 ; 3,3]	2,0 [1,8 ; 2,3]	1 408 [1 248 ; 1 592]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Lymphome folliculaire

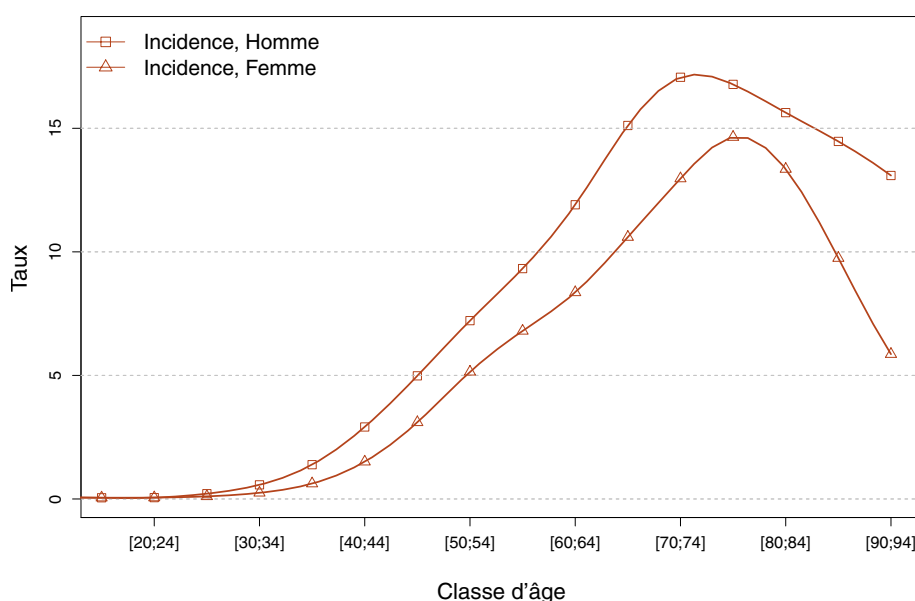


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome folliculaire

Âge (années)	[0;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	1	1	4	11	28	59	109	155	189	225	276	236	156	115	66	23	4
Femme	0	1	1	2	5	13	31	69	114	146	173	216	207	171	146	83	26	4

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome folliculaire

Âge (années)	[0;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	0,0	0,0	0,1	0,2	0,6	1,4	2,9	5,0	7,2	9,3	11,9	15,1	17,1	16,8	15,6	14,5	13,1	10,4
Femme	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,6	1,5	3,1	5,1	6,8	8,4	10,6	13,0	14,6	13,4	9,7	5,9	2,8

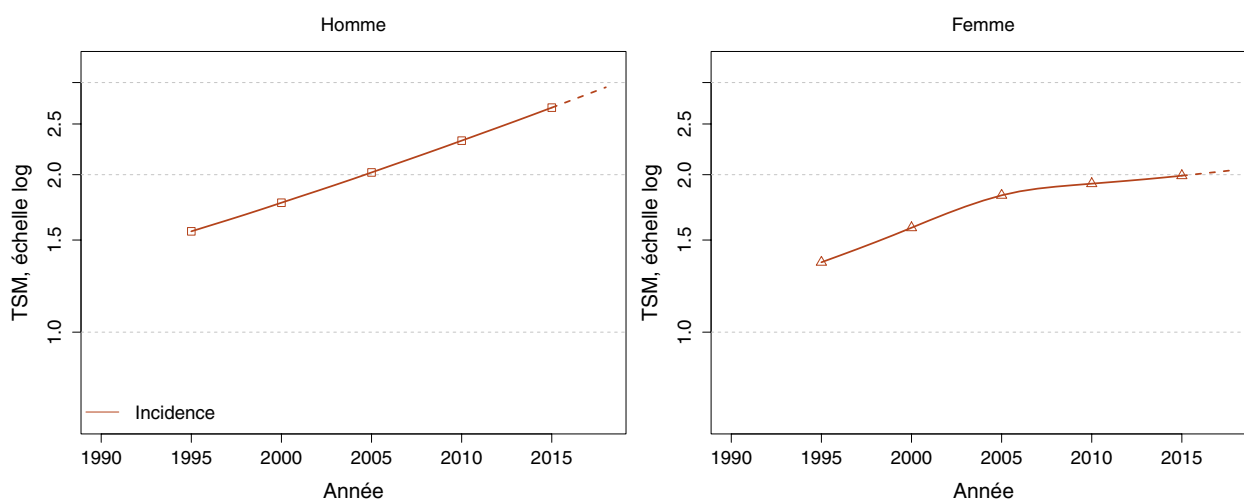
❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1995 et 2018

*Tendances tous âges***TABLEAU 4** | Nombre de cas en France selon l'année - Lymphome folliculaire

	Année					
	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE						
Homme	589	728	910	1 142	1 446	1 658
Femme	635	781	967	1 120	1 295	1 408

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Lymphome folliculaire

	Année						Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1995 à 2018	De 2010 à 2018
	INCIDENCE							
Homme	1,6	1,8	2,0	2,3	2,7	2,9	2,8 [2,2 ; 3,4]	3,0 [2,3 ; 3,6]
Femme	1,4	1,6	1,8	1,9	2,0	2,0	1,8 [1,1 ; 2,5]	0,8 [-0,4 ; 2,0]

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Lymphome folliculaire

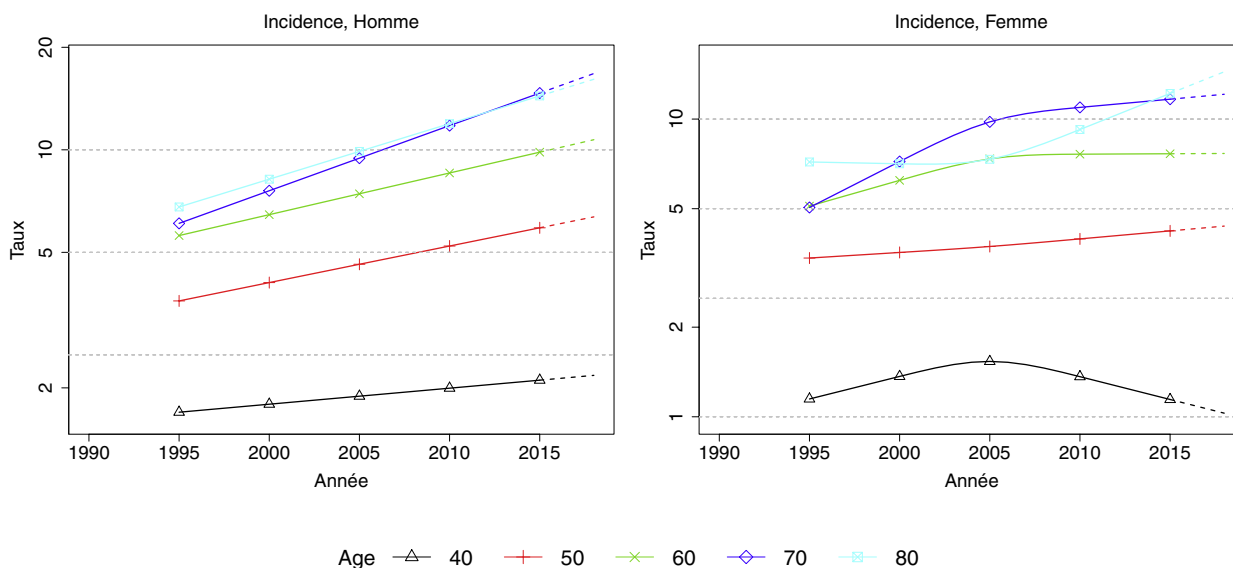
Tendances par âge

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Lymphome folliculaire

Âge (années)	Homme			Femme		
	1995	2018	VAM ^a (%)	1995	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE						
40	1,7	2,2	1,1 [-0,8 ; 3,0]	1,1	1,0	-0,5 [-2,6 ; 1,7]
50	3,6	6,4	2,5 [1,2 ; 3,9]	3,4	4,4	1,1 [-0,4 ; 2,5]
60	5,6	10,7	2,9 [1,7 ; 4,1]	5,1	7,7	1,8 [0,6 ; 3,0]
70	6,1	16,7	4,5 [3,3 ; 5,8]	5,0	12,1	3,9 [2,7 ; 5,1]
80	6,8	16,1	3,8 [2,2 ; 5,5]	7,2	14,4	3,1 [1,7 ; 4,5]

^a : Variation Annuelle Moyenne

FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Lymphome folliculaire



3. Commentaires

Le LF représente une entité bien définie de lymphome non hodgkinien dont le diagnostic par les pathologistes est reproductible et fiable [1, 4]. Peu d'études provenant de registres de population détaillent l'incidence des différents sous-types histologiques et son évolution dans le temps sur une période récente. Les taux d'incidence ajustés sur l'âge (population US) du *SEER program* aux États-Unis sur la période 2011-2015 [5] ou ceux du réseau de recherche sur les hémopathies malignes au Royaume-Uni observés entre 2004 et 2012 (standard : population européenne) [6] sont moins élevés chez l'homme (respectivement 2,8 et 2,6 pour 100 000 versus 4,1 en France pour l'année 2018) mais sensiblement équivalents chez la femme (respectivement 3,2 et 2,8 pour 100 000 versus 2,9 en France pour l'année 2018). Les taux du *SEER program* sont standardisés sur la population US (proche de la population européenne). La médiane d'âge de survenue du LF chez l'homme et la femme est plus élevée en France que dans les données du *SEER program* américain (médiane 63 ans dans les deux sexes alors qu'elle est de 65 ans chez l'homme et 68 ans chez la femme dans les données françaises). Cette différence est plus faible voire nulle lorsque l'on compare aux données de l'étude du Royaume-Uni (65 ans chez l'homme et 66 ans chez la femme).

Chez l'homme et la femme, l'incidence du LF augmente durant toute la période d'étude y compris au cours de la période la plus récente (2010-2018). Chez la femme, l'augmentation de l'incidence ralentit à partir de 2005 sauf chez les femmes de 80 ans ou plus. Par ailleurs, l'augmentation de l'incidence intéresse toutes les classes d'âge chez l'homme et la femme mais de façon plus marquée chez la femme à partir de 70 ans. Cette tendance de l'incidence n'est pas associée à une diminution des autres sous-types ce qui aurait été un élément plaidant en faveur d'un transfert de code entre deux sous-types histologiques provenant d'un meilleur diagnostic par les pathologistes ou d'un meilleur codage par les registres. Ce n'est pas non plus un effet lié à une diminution de la fréquence des codes non spécifiques car leur proportion reste faible et stable (6 à 8 %) durant la période d'étude. A l'inverse des données françaises, celles du *SEER program* américain montrent une diminution de l'incidence du LF chez l'homme (variation annuelle -1,9 %) et la femme (variation annuelle -2,6 %) [5]. Une différence de règle de codage pourrait en expliquer une partie dans la mesure où les cas de « LF transformés » sont codés en France comme étant des cas de LF incidents et non des lymphomes diffus à grandes cellules B (le lymphome transformé). Cependant cette hypothèse explique qu'une partie de ce phénomène car on n'observe peu ou pas de différence d'incidence chez la femme.

La part attribuable aux changements démographiques (augmentation et vieillissement de la population) explique environ un tiers de la hausse du nombre de cas estimé par cette étude (soit environ

600 nouveaux cas de LF supplémentaires diagnostiqués entre 1995 et 2018) alors qu'une augmentation du risque explique deux tiers de cette augmentation de l'incidence (soit environ 1 300 nouveaux cas supplémentaires diagnostiqués entre 1995 et 2018). Il y a deux explications possibles à cette augmentation du risque : 1) Cette augmentation d'incidence des LF pourrait au moins en partie être associée à un meilleur accès au diagnostic. Le fait que l'incidence augmente un peu plus fortement dans les classes les plus âgées le suggère. 2) L'autre hypothèse est l'impact de facteurs de risque dont la prévalence aurait augmenté durant la période.

Au cours des dix dernières années d'importants travaux de recherche collaboratifs ont été menés au niveau international pour comprendre les facteurs qui pourraient expliquer les taux d'incidence et leur évolution. Les initiatives du consortium InterLymph ont permis notamment un examen détaillé des facteurs de risque spécifiques des différents sous-types de lymphomes non hodgkiniens (LNH) et ont mis en évidence la notion d'hétérogénéité étiologique entre sous-types [7-11]. Ils ont également abordé le rôle d'expositions peu fréquentes. Un risque accru de LF est associé à la présence d'un antécédent familial au premier degré de LNH, à un indice de masse corporelle élevé. Il a été décrit un risque plus élevé de LF chez les peintres. Le risque de LF est également plus élevé chez les fumeurs de cigarette et les femmes ayant un syndrome de Sjögren [7, 8, 11]. Peu d'études existent sur les associations spécifiques entre les pesticides et les sous-types de LNH. Cependant, les lymphomes à cellules B, dont fait partie le LF, sont associés positivement aux phénoxy-herbicides et l'herbicide organophosphoré glyphosate [12]. Rappelons ici que les LNH liés aux expositions professionnelles aux pesticides en milieu agricole peuvent être reconnus en maladie professionnelle grâce à un tableau correspondant [13].

D'autres études provenant du consortium InterLymph fournissent également des éléments de preuve substantiels de la prédisposition génétique du LF. En 2014, InterLymph a publié une étude pangénomique (GWAS) à grande échelle incluant 4 523 cas de LF et 13 344 témoins identifiant des polymorphismes de susceptibilité dans la région HLA et dans 5 locus non HLA [14]. Celles-ci incluaient des régions proches des gènes codant pour *BCL2*, suggérant un rôle pour les SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) dans la prédisposition à l'acquisition de la translocation caractéristique (14,18), et *CXCR5*, un récepteur exprimé sur les cellules B matures, certaines cellules T et les cellules dendritiques impliquées dans la migration et l'activation des cellules B.

Les études émergentes commencent à intégrer des données d'expositions environnementales, d'enquêtes épidémiologiques et des mesures génétiques pour examiner les interactions entre la génétique de l'hôte et l'environnement dans le développement des sous-types de LNH.

Références

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4^{ème} édition révisée). IARC: Lyon 2017.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. Mai 2016. 127(20):2375-90.
- [3] Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 144 p. Disponible à partir des URL : http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV12818
- [4] Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, *et al.* Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients from the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol*. Juin 2017. 35(18):2008-2017.
- [5] Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à partir de l'URL : https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/, données (SEER) soumises en novembre 2017, mises en ligne sur le site internet (SEER) en avril 2018.
- [6] Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, *et al.* Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. Avr 2015. 112(9):1575-84.
- [7] Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, de Roos AJ, Skibola CF, Boffetta P, *et al.* Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. Août 2014. 2014(48):26-40.
- [8] Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, *et al.* Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. Août 2014. 2014(48):130-44.
- [9] Koff JL, Chihara D, Phan A, Nastoupil LJ, Williams JN, Flowers CR. To Each Its Own: Linking the Biology and Epidemiology of NHL Subtypes. *Curr Hematol Malig Rep*. Sept 2015. 10(3):244-55.
- [10] Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res*. 2015;165:1-25.
- [11] 't Mannetje A, De Roos AJ, Boffetta P, Vermeulen R, Benke G, Fritschi L, Brennan P, *et al.* Occupation and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Its Subtypes: A Pooled Analysis from the InterLymph Consortium. *Environ Health Perspect*. Avr 2016. 124(4):396-405.
- [12] Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. Avr 2014. 11(4):4449-527.
- [13] Lasfargues G. Les lymphomes non hodgkiniens et les pesticides. *Bull. Acad. Natle Méd*. 2017, n°7-8-9, 161-1173.
- [14] Skibola CF, Berndt SI, Vijai J, Conde L, Wang Z, *et al.* Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for follicular lymphoma outside the HLA region. *Am J Hum Genet*. Oct 2014. 95(4):462-71.

LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B

Auteurs : A. Monnereau, S. Le Guyader-Peyrou, A. Cowppli-Bony

Morphologie (CIM-03)	Période utilisable
9678/3, 9679/3, 9680/3, 9684/3, 9688/3, 9712/3, 9735/3, 9737/3, 9738/3	1995-2015

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Selon les règles de codage appliquées au sein du réseau Francim, les lymphomes diffus à grandes cellules B correspondant à la transformation du lymphome indolent ne sont pas considérés comme des cas incidents mais comme des transformations de lymphomes indolents et ne sont donc pas inclus dans cette analyse.

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 avec plusieurs variantes histologiques et deux variantes moléculaires décrites dans la dernière mise à jour de la classification OMS en 2016 [1, 2]. 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 (lymphome folliculaire, lymphome 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 lactates déshydrogénases). La poly-chimiothérapie reste le traitement de référence dont le type et le nombre de cycles dépendent 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 standardisée à 5 ans des LDGCB estimée en population générale est de 58 % pour la période 2005-2010 ce qui correspond à une augmentation de 18 points par rapport à la période 1995-1998 [3].

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 5 071 le nombre de nouveaux cas de LDGCB en 2018 dont 2 778 chez l'homme (55 %). Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont de 4,7 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 3,2 pour 100 000 personnes-années chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 1,5) (Tableau 1).

L'âge médian des LDGCB au diagnostic est de 69 ans chez l'homme et de 71 ans chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2). L'incidence du LDGCB augmente avec l'âge. En effet, la courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une constante et nette progression des taux après l'âge de 50 ans dans les deux sexes (Figure 1), pour atteindre une valeur maximale de 49,3 chez les hommes de 95 ans ou plus et de 32,4 chez les femmes entre 85 et 89 ans (Tableaux 2 et 3). Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes.

L'évolution des courbes transversales selon l'année d'incidence est également décrite (Figure C1 - Compléments) : on observe au cours de la période d'étude des courbes transversales d'incidence d'amplitude plus élevée dans les classes d'âge les plus âgées. Un décalage des courbes vers les classes d'âges les plus élevées est également observé chez les femmes au cours de la période d'étude.

2. Tendances entre 1995 et 2018

Chez l'homme et la femme, les taux d'incidence (TSM) des LDGCB sont en augmentation sur la période d'étude. La variation annuelle moyenne est de +1,1 % par an entre 1995 et 2018 chez l'homme

(3,6 en 1995 contre 4,7 en 2018) et de +1,5 % chez la femme (2,3 en 1995 et 3,2 en 2018) (Tableau 5, Figure 2). Cette augmentation s'est légèrement atténuée au cours de la période la plus récente (2010-2018) avec une variation annuelle moyenne de +0,9 % par an chez l'homme et de +1,0 % chez la femme.

Les tendances par âge montrent que cette augmentation concerne toutes les tranches d'âge chez l'homme et la femme (Tableau 6, Figure 3). Globalement, l'augmentation est régulière et continue quel que soit l'âge chez l'homme, alors qu'elle ralentit chez les

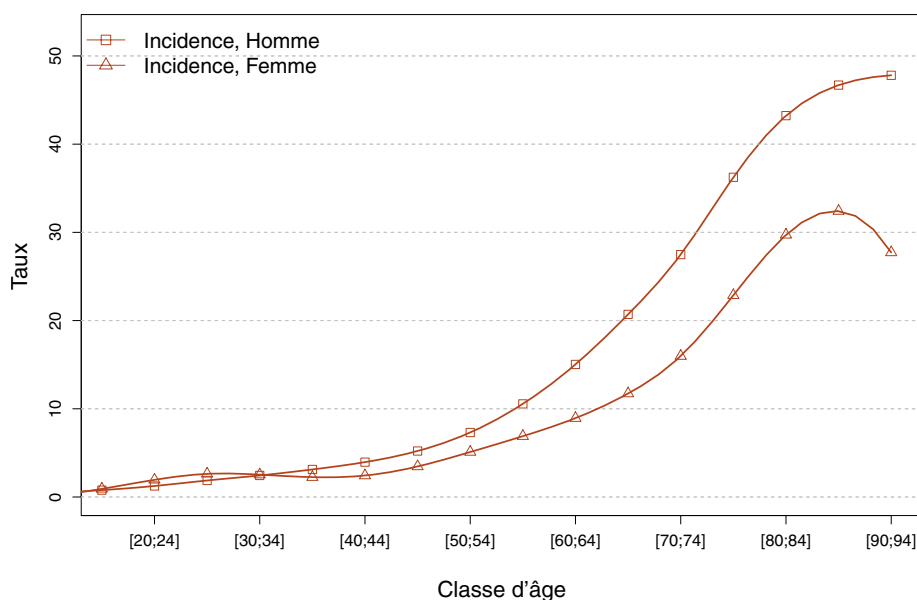
femmes de 60 ans à partir de l'année 2005 puis diminue légèrement chez les femmes de 70 ans et plus à partir de l'année 2010 (Figure 3, Tableau T2, Figure C1 - Compléments).

Entre 1995 et 2018, le nombre de nouveaux cas de LDGCB a augmenté de 86 % chez l'homme et 82 % chez la femme. Cette évolution est attribuable pour respectivement 49 % et 41 % aux changements démographiques alors que 37 % et 41 % de cette augmentation est attribuables au risque (Tableaux A1.3-H et F - Annexe 2).

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Lymphome diffus à grandes cellules B

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	8,8 [8,3 ; 9,4]	6,5 [6,1 ; 7,0]	4,7 [4,4 ; 5,0]	2 778 [2 602 ; 2 967]
Femme	6,8 [6,4 ; 7,3]	4,4 [4,1 ; 4,7]	3,2 [3,0 ; 3,5]	2 293 [2 140 ; 2 458]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Lymphome diffus à grandes cellules B**TABLEAU 2** | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome diffus à grandes cellules B

Âge (années)	[0;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	16	16	23	35	47	63	80	114	157	214	284	378	380	337	318	213	84	19
Femme	7	18	35	50	51	47	50	77	113	148	185	239	255	267	325	276	123	27

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome diffus à grandes cellules B

Âge (années)	[0;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	0,3	0,8	1,2	1,9	2,4	3,1	4,0	5,2	7,3	10,6	15,0	20,7	27,5	36,2	43,2	46,7	47,8	49,3
Femme	0,1	0,9	1,9	2,6	2,5	2,2	2,4	3,5	5,1	6,9	8,9	11,7	16,0	22,9	29,7	32,4	27,7	18,9

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1995 et 2018

Tendances tous âges

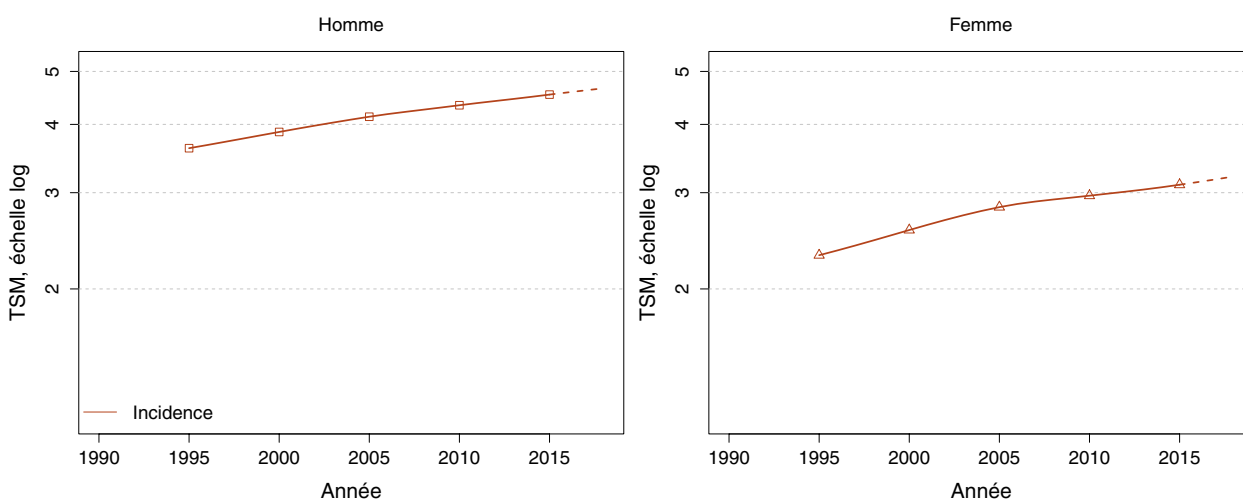
TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Lymphome diffus à grandes cellules B

	Année					
	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE						
Homme	1 490	1 715	1 993	2 283	2 597	2 778
Femme	1 263	1 531	1 860	2 055	2 212	2 293

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Lymphome diffus à grandes cellules B

	Année						Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1995 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE								
Homme	3,6	3,9	4,1	4,3	4,5	4,7	1,1 [0,7 ; 1,5]	0,9 [0,3 ; 1,5]
Femme	2,3	2,6	2,8	3,0	3,1	3,2	1,5 [0,9 ; 2,0]	1,0 [0,1 ; 1,9]

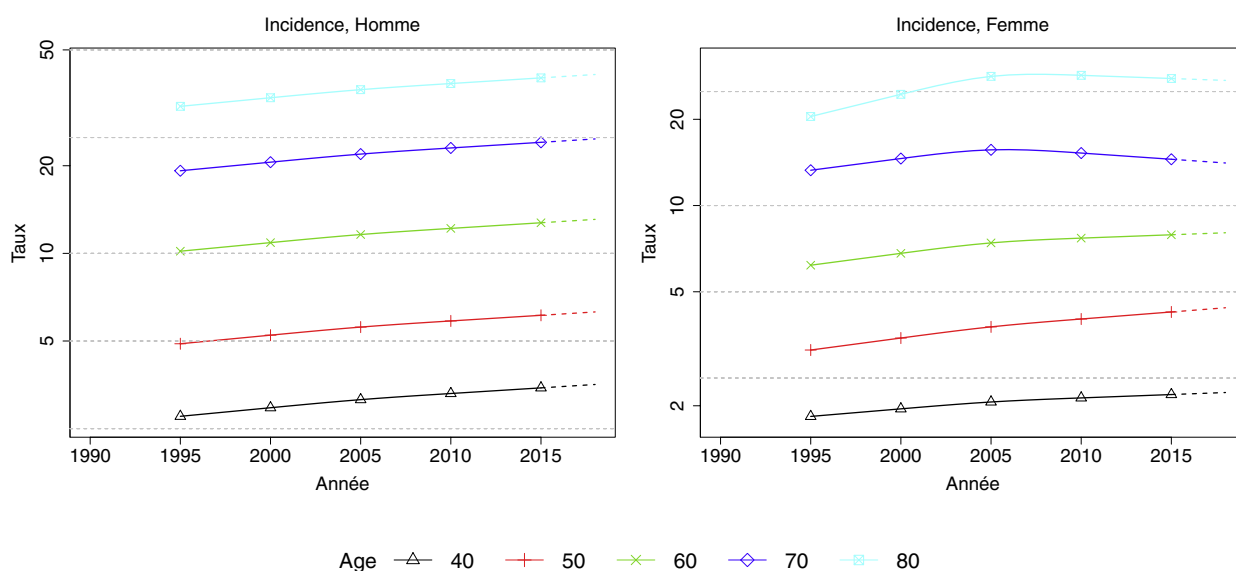
FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Lymphome diffus à grandes cellules B



Tendances par âge

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Lymphome diffus à grandes cellules B

Âge (années)	Homme			Femme		
	1995	2018	VAM ^a (%)	1995	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE						
40	2,8	3,5	1,1 [0,7 ; 1,5]	1,8	2,2	0,8 [-1,0 ; 2,7]
50	4,9	6,3	1,1 [0,7 ; 1,5]	3,1	4,4	1,5 [0,0 ; 3,0]
60	10,2	13,1	1,1 [0,7 ; 1,5]	6,2	8,0	1,1 [0,0 ; 2,3]
70	19,2	24,7	1,1 [0,7 ; 1,5]	13,3	14,1	0,3 [-0,7 ; 1,2]
80	32,0	41,2	1,1 [0,7 ; 1,5]	20,5	27,3	1,3 [0,4 ; 2,2]

^a : Variation Annuelle Moyenne**FIGURE 3** | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Lymphome diffus à grandes cellules B

3. Commentaires

Le LDGCB représente le sous-type histologique le plus fréquent de lymphome non hodgkinien. Il s'agit d'une entité dont le diagnostic est bien défini et le classement fiable [1, 4]. Peu d'études publiées sur une période comparable à partir de registres détaillent l'incidence des différents sous-types histologiques et son évolution dans le temps. L'incidence publiée par les registres du *SEER program* aux États-Unis pour la période 2011-2015 est très proche de nos résultats avec des taux respectivement de 6,6 et 4,5 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et la femme (comparés à des taux standardisés Europe de 6,5 et 4,4 dans notre étude) [5]. Les taux du *SEER program* sont standardisés sur la population US (proche de la population européenne). En revanche, une publication de 2015 du réseau de recherche sur les hémopathies malignes au Royaume-Uni décrit une incidence standardisée sur la population européenne un peu plus élevée qu'en France dans les deux sexes (7,9 chez l'homme et 5,6 chez la femme) [6]. L'étude du Royaume-Uni portait sur les données observées entre 2004 et 2012 donc une période un peu plus ancienne que l'estimation nationale produite en France pour l'année 2018. Pour autant, les médianes d'âge de survenue du LDGCB chez l'homme et la femme sont équivalentes entre la France et le Royaume-Uni alors qu'elle est de 65 ans dans les données du *SEER program* (contre 69 ans et 71 ans dans les données françaises et anglaises).

Chez l'homme et la femme, l'incidence des LDGCB augmente durant toute la période d'étude y compris la période la plus récente (2010-2018) chez l'homme. Chez la femme, l'augmentation de l'incidence ralentit un peu à partir de 2005. Les données du *SEER program* américain montrent une légère augmentation de l'incidence chez l'homme, significative uniquement chez les sujets de 65 ans ou plus. Un résultat important et nouveau de notre étude est le fait que l'augmentation de l'incidence affecte toutes les classes d'âge chez l'homme et la femme avec la même variation annuelle moyenne chez l'homme. Cette tendance de l'incidence n'est pas associée à une diminution des autres sous-types et en particulier du sous-type de lymphome folliculaire, ce qui aurait été un élément en faveur d'un transfert de code entre les deux sous-types histologiques provenant des modifications des règles instaurées depuis 2006. Ce n'est pas non plus un effet lié à une diminution des codes non spécifiques (amélioration du diagnostic par les pathologistes) dont la proportion est faible et varie de 6 à 8 % durant la période. Il n'est également pas ou peu vraisemblable que cette augmentation d'incidence des LDGCB soit liée à des hémopathies lymphoïdes chroniques qui se seraient plus fréquemment transformées en LDGCB (lymphome folliculaire, leucémie lymphoïde chronique...) car nos règles de codage affectent le code de la pathologie chronique à la maladie incidente et retiennent le code de LDGCB uniquement pour les LDGCB primitifs. Cependant, cette différence de codage peut expliquer une partie de la différence observée avec les taux d'incidence au Royaume-Uni qui eux

comptabilisent les LDGCB secondaires en lymphome LDGCB et pas en lymphome indolent.

La part attribuable aux changements démographiques (augmentation et vieillissement de la population) explique environ la moitié de la tendance à la hausse observée dans cette étude (soit environ 1200 nouveaux cas de LDGCB supplémentaires diagnostiqués entre 1995 et 2018) alors qu'une augmentation du risque explique l'autre moitié de cette augmentation de l'incidence (soit environ 1000 nouveaux cas supplémentaires diagnostiqués entre 1995 et 2018). Il y a deux explications possibles à cette augmentation du risque : 1) elle pourrait provenir d'un meilleur accès au diagnostic, mais l'impact de cette hypothèse, si elle était vraie et prépondérante, n'affecterait pas de façon équivalente les différentes classes d'âge en affectant plutôt les classes les plus âgées, ce qui n'est pas observé sur ces données ; 2) L'autre hypothèse est l'impact de facteurs de risque dont la prévalence aurait augmenté durant la période. En effet, au cours dix dernières années, d'importants travaux de recherche collaboratifs ont été menés au niveau international pour comprendre les facteurs qui pourraient expliquer les taux d'incidence et leur évolution. Les initiatives du consortium InterLymph ont permis notamment un examen détaillé des facteurs de risque spécifiques des différents sous-types de lymphome non hodgkiniens (LNH) et ont mis en évidence la notion d'hétérogénéité étiologique entre sous-types [7-11]. Ils ont également abordé le rôle d'expositions peu fréquentes. Un risque accru de LDGCB est associé à la présence d'antécédents de maladie auto-immune à activation cellulaire, à une séropositivité au virus de l'hépatite C (VHC), à un antécédent familial au premier degré de LNH et à un indice de masse corporelle élevé (IMC). Certaines professions sont associées à un risque accru de LDGCB comme la profession d'agriculteur/maraîcher, coiffeur ou conducteur/opérateur de matériel de manutention [7, 8, 11]. Peu d'études existent sur les associations spécifiques entre les pesticides et les sous-types de LNH. Les lymphomes à cellules B sont associés positivement aux phénoxy-herbicides et l'herbicide organophosphoré glyphosate. Le lymphome diffus à grandes cellules B est positivement associé à l'exposition aux phénoxy-herbicides [12]. Rappelons ici que les LNH liés aux expositions professionnelles aux pesticides en milieu agricole peuvent être reconnus en maladie professionnelle grâce à un tableau correspondant [13].

D'autres études provenant du consortium InterLymph fournissent des éléments de preuve substantiels de la prédisposition génétique du LDGCB et indiquent des voies impliquées dans la reconnaissance immunitaire et la fonction immunitaire dans la pathogénèse du LDGCB [14, 15].

Les études émergentes commencent à intégrer des données d'expositions environnementales, d'enquêtes épidémiologiques et des mesures génétiques pour examiner les interactions entre la génétique de l'hôte et l'environnement dans le développement des sous-types de LNH.

Références

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4e édition révisée). IARC: Lyon 2017.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. Mai 2016. 127(20):2375-90.
- [3] Monnereau A, Uhry Z, Bossard A, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 144 p. Disponible à partir des URL : http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV12818 et <http://www.e-cancer.fr>
- [4] Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, *et al.* Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol*. Juin 2017. 35(18):2008-2017.
- [5] Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, *et al.* (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à partir de l'URL : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, données (SEER) soumises en novembre 2017, mises en ligne sur le site internet (SEER) en avril 2018.
- [6] Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, *et al.* Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. Avr 2015. 112(9):1575-84.
- [7] Cerhan JR, Krickler A, Paltiel OB, Flowers CR, Wang SS, Monnereau A, *et al.* Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): The InterLymph NHL Subtypes Project. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr*.2014: 15-25.
- [8] Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, *et al.* Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. Août 2014. 2014(48):130-44.
- [9] Koff JL, Chihara D, Phan A, Nastoupil LJ, Williams JN, Flowers CR. To Each Its Own: Linking the Biology and Epidemiology of NHL Subtypes. *Curr Hematol Malig Rep*. Sept 2015. 10(3):244-55.
- [10] Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res*. 2015;165:1-25.
- [11] 't Mannetje A, De Roos AJ, Boffetta P, Vermeulen R, Benke G, Fritschi L, Brennan P, *et al.* Occupation and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Its Subtypes: A Pooled Analysis from the InterLymph Consortium. *Environ Health Perspect*. Avr 2016. 124(4):396-405.
- [12] Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. Avr 2014. 11(4):4449-527.
- [13] Lasfargues G. Les lymphomes non hodgkiniens et les pesticides. *Bull Acad Natle Méd*. 2017, n°7-8-9, 161-1173.
- [14] Cerhan JR, Berndt SI, Vijai J, Ghesquières H, McKay J, Wang SS, *et al.* Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma. *Nat Genet*. Nov 2014. 46(11):1233-8.
- [15] Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*. Nov 2015. 126(20):2265-73.

LYMPHOME À CELLULES DU MANTEAU

Auteurs : E. Cornet, X. Troussard, A. Monnereau, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9673/3	2003-2018

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une entité de description relativement récente (code CIM-O 9673/3), justifiant une analyse des cas incidents à partir de 2003. Le diagnostic de ce lymphome non hodgkinien repose sur une analyse histologique mettant en évidence dans sa forme classique une infiltration tumorale de la zone ganglionnaire du manteau nodulaire, diffuse ou plus rarement folliculaire. D'un point de vue oncogénique et moléculaire, ce lymphome non hodgkinien est caractérisé par une translocation t(11;14)(q13;q32) dans plus de 95 % des cas, impliquant le proto-oncogène CCND1 codant pour la cycline D1 [1].

Des formes variantes, blastoïdes ou pléomorphes de LCM ont été identifiées, rendant particulièrement difficile le diagnostic. Certaines formes leucémiques [2], sans atteinte ganglionnaire, sont caractérisées par la présence de cellules lymphoïdes tumorales habituellement CD5+CD23- et exprimant fortement la cycline D1 secondaire à la présence de la translocation t(11;14)(q13;q32). Ces formes ont été souvent classées, en absence de preuve histologique, dans les lymphomes non spécifiés (NOS). Le diagnostic du LCM est aussi parfois rendu difficile dans certaines formes inhabituelles CD5 négatif ou cycline D1 négative [3]. Néanmoins, la mise en évidence en 2008 du rôle de la surexpression du facteur de transcription Sox11 permet aujourd'hui de mieux identifier ces formes de LCM difficiles à diagnostiquer [4].

Le LCM est un lymphome agressif. La survie nette à 5 ans sur la période 2005-2010 est estimée à 48 % dans les deux sexes et peut diminuer jusqu'à 32 % chez les patients de 75 ans ou plus [5]. De nouvelles stratégies à l'étude dans le traitement du LCM sont aujourd'hui porteuses d'espoir et pourraient accroître les taux de rémission et de survie de ces patients.

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

En France, le nombre de cas incidents de LCM est estimé à 887 en 2018, dont 76 % chez l'homme. Le taux d'incidence standardisé

monde (TSM) est de 1,0 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 0,2 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes égal à 5 (Tableau 1). L'âge médian des patients au diagnostic est de 70 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2).

La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une progression marquée des taux à partir de l'âge de 40-44 ans dans les deux sexes (Figure 1) pour atteindre une valeur maximale chez les personnes de 80-84 ans, de 10,3 chez l'homme et de 3,0 chez la femme (Tableaux 2 et 3). Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes.

L'évolution des courbes transversales selon l'année d'incidence est également décrite (Figure C1 - Compléments) : on n'observe au cours de la période d'étude aucun décalage des courbes transversales d'incidence chez l'homme ni chez la femme.

2. Tendances entre 2003 et 2018

Les taux d'incidence (TSM) augmentent entre 2003 et 2018 chez l'homme, avec des taux qui passent de 0,7 en 2003 à 1,0 en 2018. Chez la femme, les taux restent stables à 0,2. La variation annuelle moyenne est constante chez l'homme quelle que soit la période étudiée (Tableau 5, Figure 2).

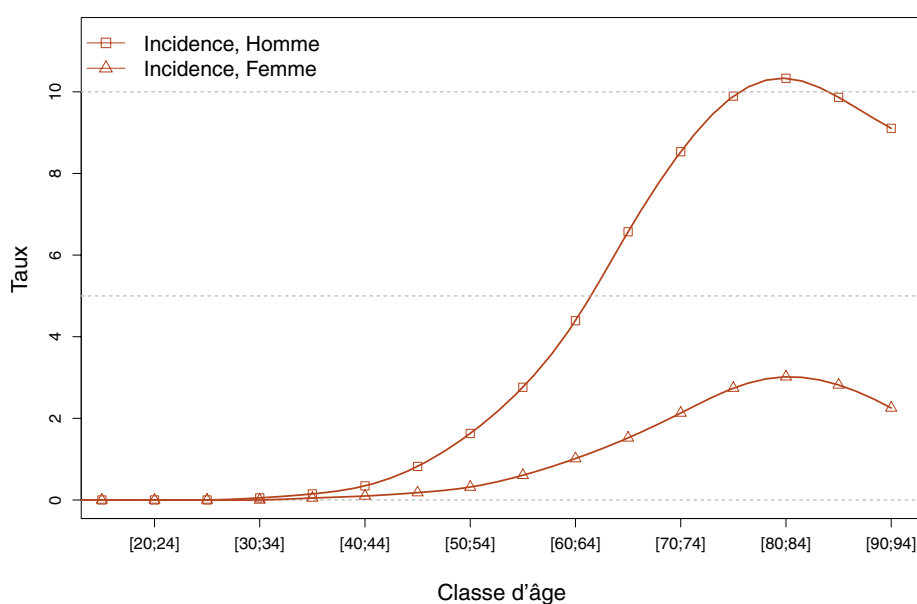
On observe une augmentation du nombre de cas entre 2003 et 2018 de 85 % chez l'homme (364 à 673) et 22 % chez la femme (175 à 214) dont une partie est attribuable aux changements démographiques (37 % chez l'homme et 22 % la femme) mais dont la majeure partie est attribuable à une augmentation du risque (48 % chez l'homme (Tableaux A1.3-H et F - Annexe 2).

Les tendances par âge ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant.

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Lymphome à cellules du manteau

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	2,1 [1,9 ; 2,4]	1,5 [1,3 ; 1,7]	1,0 [0,9 ; 1,2]	673 [585 ; 769]
Femme	0,6 [0,6 ; 0,7]	0,4 [0,3 ; 0,4]	0,2 [0,2 ; 0,3]	214 [194 ; 236]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Lymphome à cellules du manteau**TABLEAU 2** | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome à cellules du manteau

Âge (années)	[0;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	0	0	0	1	3	7	18	35	56	83	120	118	92	76	45	16	3
Femme	0	0	0	0	0	1	2	4	7	13	21	31	34	32	33	24	10	2

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome à cellules du manteau

Âge (années)	[0;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	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,3	0,8	1,6	2,8	4,4	6,6	8,5	9,9	10,3	9,9	9,1	7,8
Femme	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,6	1,0	1,5	2,1	2,7	3,0	2,8	2,3	1,4

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 2003 et 2018

Tendances tous âges

TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Lymphome à cellules du manteau

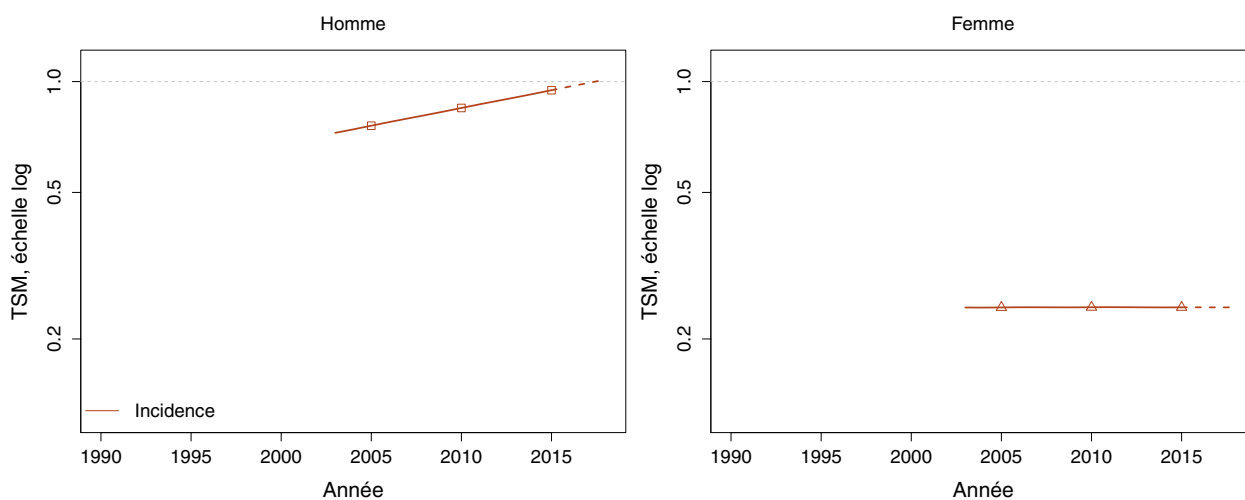
	Année				
	2003	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE					
Homme	364	397	485	597	673
Femme	175	179	195	208	214

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Lymphome à cellules du manteau

	Année					Variation Annuelle Moyenne (%)	
	2003	2005	2010	2015	2018	De 2003 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE							
Homme	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	2,2 [0,7 ; 3,8]	2,2 [0,7 ; 3,8]
Femme	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0 [NC*]	0 [NC*]

* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Lymphome à cellules du manteau



Tendances par âge

Les tendances par âge ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

3. Commentaires

Les estimations du lymphome du manteau en France en 2018 (taux d'incidence standardisés monde) sont similaires à celles observées dans des registres à l'étranger : REPIH [6], *North American Association of Central Cancer Registries* (NAACCR) [7] et *UK's Haematological Malignancy Research Network* (HMRN) [8].

Elles sont également comparables à celles publiées par le *SEER program* américain (1,5 versus 1,3 chez l'homme et 0,4 versus 0,4 chez la femme pour 100 000 personnes-années sur la période 2006-2015), bien que les populations de référence (Europe pour les estimations françaises et population US-2000 pour le SEER) ne soient pas entièrement superposables [9]. Une tendance à l'augmentation de l'incidence des LCM est également observée aux États-Unis [3], avec des variations géographiques importantes. Cette tendance reste mal expliquée.

Le LCM est un lymphome du sujet âgé. C'est aussi le sous-type d'hémopathies lymphoïdes avec la prédominance masculine la plus marquée.

L'augmentation du nombre de cas est expliquée en grande partie par une augmentation du risque chez l'homme. Une meilleure classification diagnostique grâce aux nouveaux marqueurs aurait pu expliquer en partie cette augmentation mais cette tendance de l'incidence n'est pas associée à une diminution des autres sous-types ce qui aurait été un élément plaidant en faveur d'un transfert de code entre deux sous-types histologiques provenant d'un meilleur diagnostic par les pathologistes ou d'un meilleur codage par les registres. Ce n'est pas non plus un effet lié à une diminution de fréquence des codes non spécifiques car leur proportion reste faible et stable (6 à 8 %) durant la période d'étude. De plus, ce phénomène n'existe que chez l'homme et n'est pas retrouvé chez la femme.

Les études étiologiques sur le LCM sont limitées. Une initiative récente du consortium InterLymph [10] a permis d'apporter des éléments sur ce point : l'étude a montré un possible rôle des atopies et des allergies et a confirmé un risque accru de LCM associé à un antécédent familial au premier degré de lymphome non hodgkinien (LNH) et ou lié à l'habitat rural (vie à la ferme). Cette étude montre qu'il faut poursuivre les recherches sur les facteurs de risque environnementaux, la prédisposition génétique et la fonction immunitaire dans la pathogenèse du LCM.

Références bibliographiques

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. (4^{ème} édition révisée). 2016.
- [2] Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, Villamor N, Rozman M, Beà S, *et al.* Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2007;109(12):2473-80.
- [3] Seto M. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(8):1249-50.
- [4] Ek S, Dictor M, Jerkeman M, Jirstrom K, Borrebaeck CA. Nuclear expression of the non-B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008; 111:800-805.
- [5] 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.
- [6] Leux C, Maynadié M, Troussard X, Cabrera Q, Herry A, Le Guyader-Peyrou S, *et al.* Epidemiology of Mantle Cell Lymphoma: A population based study in France. *ASH Annu Meet Abstr* 8(21):5222.
- [7] Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US Lymphoid Malignancy Statistics by World Health Organization Subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66:443-459.
- [8] Smith AG, Crouch S, Lax SJ, Li J, Painter DE, Howell D, *et al.* Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *BJC*. 2015;112:1575-1584.
- [9] Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à partir de l'URL : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, données (SEER) soumises en novembre 2017, mises en ligne sur le site internet (SEER) en avril 2018.
- [10] Smedby KE, Sampson JN, Turner JJ, Slager SL, Maynadié M, Roman E, *et al.* Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Mantle Cell Lymphoma: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. Août 2014. 2014(48):76-86. doi: 10.1093/jncimonographs/lgu007.

LYMPHOME / LEUCÉMIE DE BURKITT

Auteurs : M. Mounier, M. Maynadié, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9687/3, 9826/3	1995-2015

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Le précédent rapport d'incidence de 2013 en France présentait les estimations pour les grands sous-types de lymphomes malins non hodgkiniens. Il s'agit donc des premières estimations d'incidence en France pour le lymphome de Burkitt.

Le lymphome de Burkitt (LB) est une sous-entité de lymphome à cellules B matures. Il s'agit d'une pathologie assez agressive avec une évolution très rapide qui touche davantage les sujets jeunes [1]. Alors qu'il ne représente que 2 % de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens chez l'adulte, le lymphome de Burkitt est le lymphome non hodgkinien le plus fréquent chez les enfants dans le monde et représente le premier cancer pédiatrique en Afrique Sub-Saharienne [2]. Il se caractérise par la présence de réarrangements du chromosome 8 touchant l'oncogène c-MYC et responsable de la prolifération massive des cellules B. Il s'agit de la première pathologie maligne humaine dans laquelle le rôle étiologique d'un virus a été fortement suspecté. Trois sous-types cliniques sont connus : la forme endémique, sporadique et la forme associée à une immunodéficience [3]. Ces sous-types ont de nombreuses caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques communes mais elles se distinguent dans leur présentation clinique et géographique. La forme dite « endémique » est très fortement liée à la présence du virus Epstein Barr et se caractérise par une localisation au niveau des maxillaires mais peut également se présenter dans d'autres sites nodulaires. Cette forme se retrouve principalement chez les enfants africains, avec une distribution géographique coïncidant à l'endémie palustre sur ce continent [4]. La forme sporadique se développe dans différents sièges extra ganglionnaires, majoritairement au niveau de l'abdomen mais plus rarement d'autres régions du système nerveux central peuvent être atteintes. Elle domine chez les enfants en occident mais peut également être diagnostiquée chez des jeunes adultes [5]. Enfin, la forme liée à la présence d'immunodéficience se manifeste généralement chez les personnes affectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [6]. Dans ce cas, le développement du lymphome est

notamment la conséquence du traitement antirétroviral associé à l'infection au VIH. Le diagnostic du lymphome de Burkitt est histologique, reposant sur une biopsie de masse cellulaire ou de la moelle osseuse, complétée par de l'imagerie médicale.

Les progrès importants et anciens dans son traitement confèrent à cette prolifération un excellent pronostic avec une survie nette à 5 ans de 84 %. Malheureusement, la toxicité liée au traitement et la rareté des options thérapeutiques en cas de récurrence restent problématiques [7, 8].

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 220 le nombre de nouveaux cas de LB en 2018 dont 149 chez l'homme (68 %). L'incidence est plus élevée chez l'homme avec un taux d'incidence standardisé monde de 0,5 et de 0,2 chez la femme pour 100 000 personnes-années (rapport hommes/femmes égal à 2,5) (Tableau 1). Cette différence d'incidence est retrouvée pour toutes les classes d'âge (Figure 1). L'âge médian au diagnostic des patients atteint d'un LB varie en fonction du sexe, passant de 40 ans chez l'homme à 57 ans chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2).

La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre un taux plus élevé chez les moins de 15 ans comparé aux jeunes adultes. Puis le taux augmente de façon modérée pour atteindre 0,7 et 0,5 entre 80 et 84 ans chez l'homme et la femme respectivement (Figure 1, Tableaux 2 et 3). Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes.

2. Tendances entre 1995 et 2018

Entre 1995 et 2018, le taux d'incidence (TSM) des lymphomes de Burkitt chez l'homme augmente légèrement jusqu'en 2005 pour revenir à son taux initial en 2018 (Tableau 5, Figure 2). En revanche, chez la femme, aucun effet de l'année de diagnostic n'a été retrouvé sur le taux d'incidence durant la période d'étude (Tableau 5).

L'augmentation des effectifs était globalement de +11 % sur la période chez l'homme. La part attribuable aux changements démographiques est de 16 % et la part attribuable au risque est de -5 % (Tableaux A1.3-H Annexe 2).

Du fait d'un faible nombre de cas observé, les tendances par âge n'ont pu être présentées.

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Lymphome / Leucémie de Burkitt

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	0,5 [0,4 ; 0,6]	0,5 [0,4 ; 0,6]	0,5 [0,4 ; 0,6]	149 [114 ; 196]
Femme	0,2 [0,2 ; 0,2]	0,2 [0,1 ; 0,2]	0,2 [0,1 ; 0,2]	71 [58 ; 83]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Lymphome / Leucémie de Burkitt

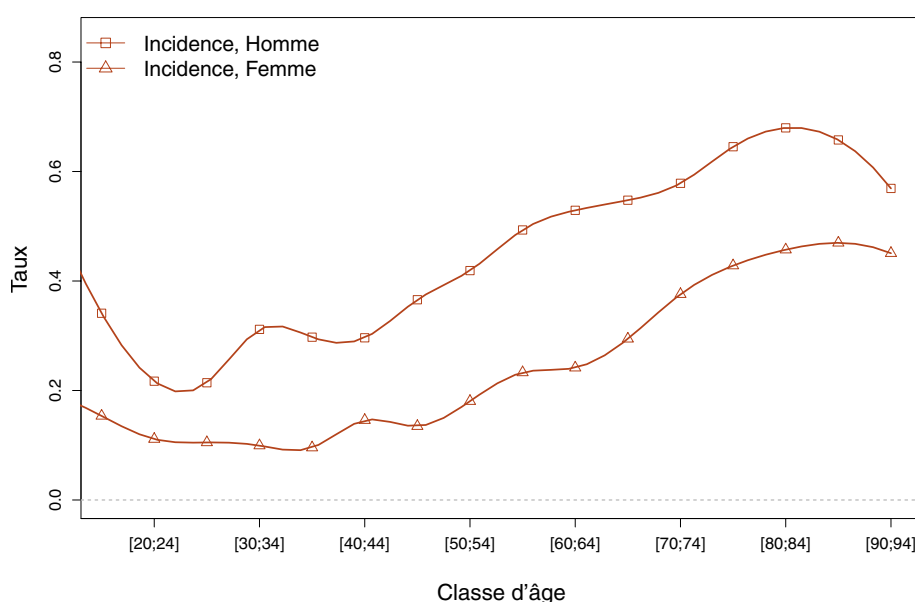


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome / Leucémie de Burkitt

Âge (années)	[0;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	46	7	4	4	6	6	6	8	9	10	10	10	8	6	5	3	1	0
Femme	11	3	2	2	2	2	3	3	4	5	5	6	6	5	5	4	2	1

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome / Leucémie de Burkitt

Âge (années)	[0;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	0,8	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,6	0,0
Femme	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,7

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1995 et 2018

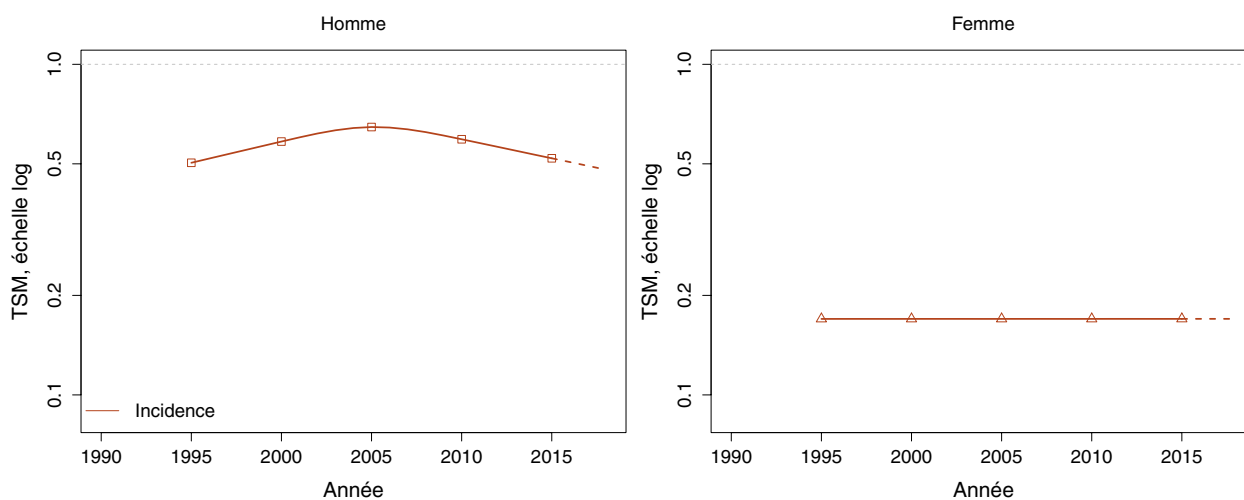
*Tendances tous âges***TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Lymphome / Leucémie de Burkitt**

	Année					
	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE						
Homme	134	160	186	177	160	149
Femme	58	59	61	65	69	71

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Lymphome / Leucémie de Burkitt

	Année						Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1995 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE								
Homme	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	-0,2 [-1,6 ; 1,2]	-2,6 [-5,3 ; 0,2]
Femme	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0 [NC*]	0 [NC*]

* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Lymphome / Leucémie de Burkitt*Tendances par âge*

Les tendances par âge ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

3. Commentaires

En France, le lymphome de Burkitt reste une maladie rare avec un taux d'incidence monde inférieur à 0,6 pour 100 000 personnes-années et qui reste stable depuis 1995. Une tendance similaire est retrouvée également aux États-Unis avec un taux d'incidence standardisé monde de 0,6 chez l'homme et de 0,2 chez la femme [9]. En revanche, il existe des disparités géographiques avec un risque plus faible de lymphome de Burkitt en Asie de l'Est [10] et un risque plus élevé en Afrique de Sud [11].

Les facteurs de risque du lymphome de Burkitt sporadique ont été peu étudiés. La pathologie affecte principalement les personnes en situation d'immunodépression. Différentes situations peuvent être à l'origine d'une baisse des défenses immunitaires comme une infection par le virus de l'immunodéficience humaine, le virus Epstein-Barr ou encore le virus de l'hépatite B ou C [12, 13]. D'autres facteurs de risque de développer un lymphome de Burkitt ont été mis en évidence tels que des antécédents de traitement par prednisone ou la présence d'eczéma [14].

Références

- [1] Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *British Journal of Haematology*. Mars 2012;156(6):744-56.
- [2] Kelly GL, Rickinson AB. Burkitt Lymphoma: Revisiting the Pathogenesis of a Virus-Associated Malignancy. *Hematology*. Janv 2007;2007(1):277-84.
- [3] Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. Nov 2004;104(10):3009-20.
- [4] Brady G, MacArthur GJ, Farrell PJ. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *Postgraduate Medical Journal*. Juill 2008;84(993):372-7.
- [5] El-Mallawany NK, Day N, Ayello J, Van de Ven C, Conlon K, Fermin D, *et al*. Differential proteomic analysis of endemic and sporadic Epstein-Barr virus-positive and negative Burkitt lymphoma. *European Journal of Cancer*. Janv 2015;51(1):92-100.
- [6] Danilov AV, Pilichowska M, Danilova OV, Sprague KA. AIDS-related Burkitt lymphoma—A heterogeneous disease? *Leukemia Research*. Déc 2008;32(12):1939-41.
- [7] Casulo C, Friedberg J. Treating Burkitt Lymphoma in Adults. *Curr Hematol Malig Rep*. Sept 2015;10(3):266-71.
- [8] Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, *et al*. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. Déc 2014;124(26):3870-9.
- [9] Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. Nov 2016;66(6):443-59.
- [10] Bassig BA, Au W-Y, Mang O, Ngan R, Morton LM, Ip DKM, *et al*. Subtype-specific incidence rates of lymphoid malignancies in Hong Kong compared to the United States, 2001-2010. *Cancer Epidemiology*. Juin 2016;42:15-23.
- [11] Perry AM, Perner Y, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, *et al*. Non-Hodgkin lymphoma in Southern Africa: review of 487 cases from The International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *British Journal of Haematology*. Mars 2016;172(5):716-23.
- [12] Bornkamm GW. Epstein-Barr virus and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: More questions than answers. *International Journal of Cancer*. Avr 2009;124(8):1745-55.
- [13] Karimi P, Birmann BM, Anderson LA, McShane CM, Gadalla SM, Sampson JN, *et al*. Risk factors for Burkitt lymphoma: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Br J Haematol*. Mai 2018;181(4):505-14.
- [14] Mbulaiteye SM, Morton LM, Sampson JN, Chang ET, Costas L, de Sanjosé S, *et al*. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for sporadic Burkitt lymphoma/leukemia: the Interlymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monographs*. Août 2014;2014(48):106-14.

MYÉLOME MULTIPLE ET PLASMOCYTOME

Auteurs : A. Monnereau, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	Période utilisable
9731/3, 9732/3, 9733/3, 9734/3	1995-2015

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

Le myélome multiple (MM) ou myélome à plasmocytes est caractérisé par la présence d'une protéine monoclonale non IgM sérique et/ou urinaire, d'une infiltration de la moelle osseuse (plasmocytose médullaire) et de lésions osseuses à type de lacunes à l'emporte-pièce ou d'une déminéralisation osseuse [1]. Il existe plusieurs variantes cliniques de MM (toutes codées 9732/3) dont : le myélome à plasmocytes asymptomatique ("smoldering" ou indolent ou inactif) : la moelle osseuse est atteinte, mais aucune déficience d'organe ou tissu associé n'est observée. Le myélome multiple asymptomatique est comparable à une gammopathie de signification indéterminée (ou MGUS) dans cette absence de manifestation clinique ou biologique, mais beaucoup plus susceptible d'évoluer vers un myélome à plasmocytes symptomatique. Environ 8 % des patients atteints de myélome à plasmocytes sont initialement asymptomatiques. Le myélome non sécrétant se rencontre lorsque l'on observe une absence de protéine M sur l'électrophorèse réalisée par immunofixation ; on observe une altération (ou non) de la sécrétion des immunoglobulines dans le sang ou les urines. Cette forme de myélome représente environ 3 % des cas de myélome à plasmocytes. Le diagnostic de leucémie à plasmocytes (LP) est posé lorsque 20 % de plasmocytes ou plus sont présents, dans le sang périphérique, sur la numération des leucocytes. Celle-ci représente 2 à 5 % des myélomes [1].

Il a été montré aussi que le MGUS précédait dans tous les cas le diagnostic de MM, avec un risque de progression de MGUS en MM évalué à environ 1 % par an [2]. Le plasmocytome solitaire est défini par une localisation plasmocytaire tissulaire et se rencontre beaucoup moins fréquemment que le MM [3].

Le traitement du MM a progressé ces dernières années, avec l'introduction de nouvelles molécules. L'*International Staging System* (ISS) est la classification pronostique actuelle [4] : le pronostic est également étroitement associé aux anomalies cytogénétiques initiales et acquises lors des rechutes. En France, les cas incidents de MM diagnostiqués durant la période 2005-2010 et recensés par les registres du réseau Francim ont une survie nette à 5 ans de 47 % [5].

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 5 442 le nombre de nouveaux cas de myélome multiple et plasmocytome (MM/P) en 2018 dont 2 822 chez l'homme (52 %). Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont respectivement de 4,2 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 2,9 chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 1,4) (Tableau 1). L'âge médian du MM/P au diagnostic est de 70 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2).

En effet, la courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une constante et nette progression des taux après l'âge de 50 ans dans les deux sexes (Figure 1), pour atteindre une valeur maximale entre 85 et 89 ans, de 53,5 pour 100 000 chez l'homme et de 41,6 chez la femme (Tableaux 2 et 3). Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes

L'évolution des courbes transversales selon l'année d'incidence est également décrite (Figure C1 - Compléments) : on observe dans les classes d'âge les plus âgées des courbes transversales d'incidence d'amplitude de plus en plus élevée sur les années les plus récentes.

2. Tendances entre 1995 et 2018

Les taux d'incidence (TSM) ont également augmenté durant la période d'étude chez l'homme et la femme avec une variation annuelle moyenne de +1,1 % chez l'homme et +0,6 % chez la femme (Tableau 5, Figure 2). L'incidence standardisée est ainsi passée de 3,3 à 4,2 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 2,6 à 2,9 chez la femme entre 1995 et 2018 (Tableau 5). Au cours de la période la plus récente (2010-2018), on observe une stabilisation de cette augmentation avec une variation annuelle moyenne de +0,1 % par an chez l'homme.

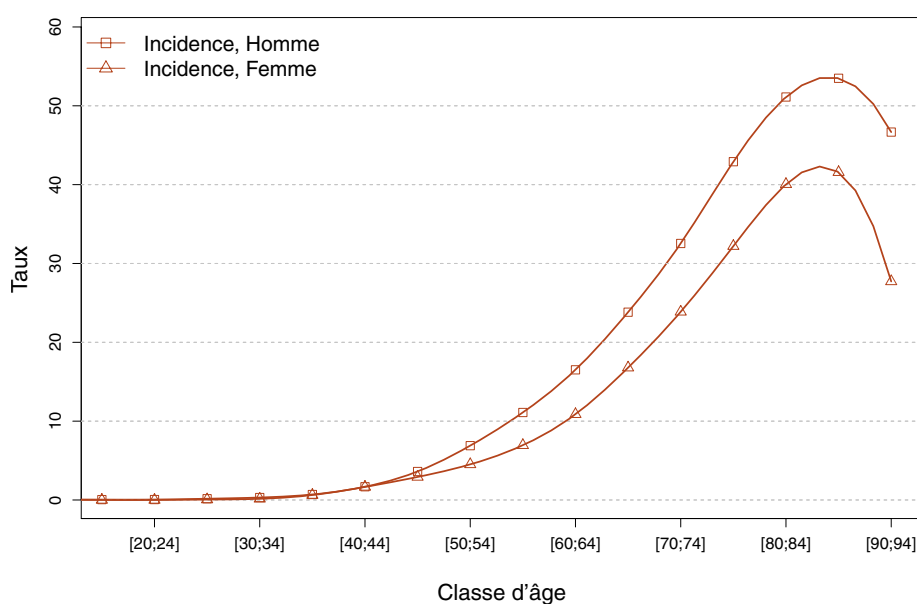
On observe une augmentation constante du nombre de nouveaux cas de MM/P entre 1995 et 2018 qui passe de 1 440 à 2 822 chez les hommes et 1 510 à 2 620 chez les femmes (Tableau 4). Cette augmentation, de 96 % chez l'homme et 74 % chez la femme, est attribuable aux changements démographiques pour respectivement 58 % et 43 % alors que 38 % et 31 % de l'augmentation est attribuable au risque (Tableaux A1.3-H et F - Annexe 2).

La tendance globale de l'incidence entre 1995 et 2018 est homogène selon l'âge chez l'homme : l'augmentation est régulière et continue selon l'âge entre 1995 et 2005 puis se stabilise après 2005. Chez la femme, les tendances selon l'âge varie avec une augmentation chez les femmes âgées qui se retrouve beaucoup moins chez les femmes jeunes (Tableau 6, Figure 3).

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Myélome multiple et plasmocytome

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	9,0 [8,3 ; 9,7]	6,2 [5,8 ; 6,7]	4,2 [3,9 ; 4,5]	2 822 [2 619 ; 3 041]
Femme	7,8 [7,3 ; 8,3]	4,4 [4,1 ; 4,7]	2,9 [2,7 ; 3,2]	2 620 [2 451 ; 2 796]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Myélome multiple et plasmocytome**TABLEAU 2** | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Myélome multiple et plasmocytome

Âge (années)	[0;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	1	1	3	6	14	34	79	148	225	312	435	450	399	376	244	82	13
Femme	0	0	0	1	3	13	34	65	100	149	225	342	381	376	438	354	123	16

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Myélome multiple et plasmocytome

Âge (années)	[0;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	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,7	1,7	3,6	6,9	11,1	16,5	23,8	32,5	42,9	51,1	53,5	46,7	33,8
Femme	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,6	1,7	2,9	4,5	6,9	10,9	16,8	23,9	32,2	40,1	41,6	27,7	11,2

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1995 et 2018

Tendances tous âges

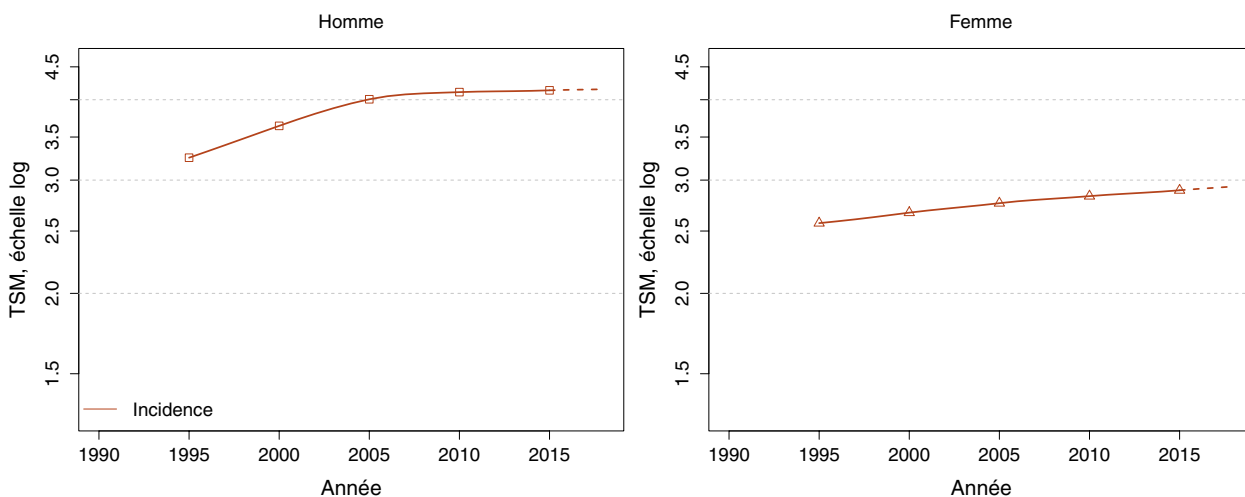
TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Myélome multiple et plasmocytome

	Année					
	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE						
Homme	1 440	1 757	2 140	2 419	2 682	2 822
Femme	1 510	1 707	1 965	2 213	2 472	2 620

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Myélome multiple et plasmocytome

	Année						Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1995	De 2010
							à 2018	à 2018
INCIDENCE								
Homme	3,3	3,6	4,0	4,1	4,1	4,2	1,1 [0,7 ; 1,5]	0,1 [-0,7 ; 0,9]
Femme	2,6	2,7	2,8	2,8	2,9	2,9	0,6 [0,1 ; 1,0]	0,4 [-0,2 ; 1,1]

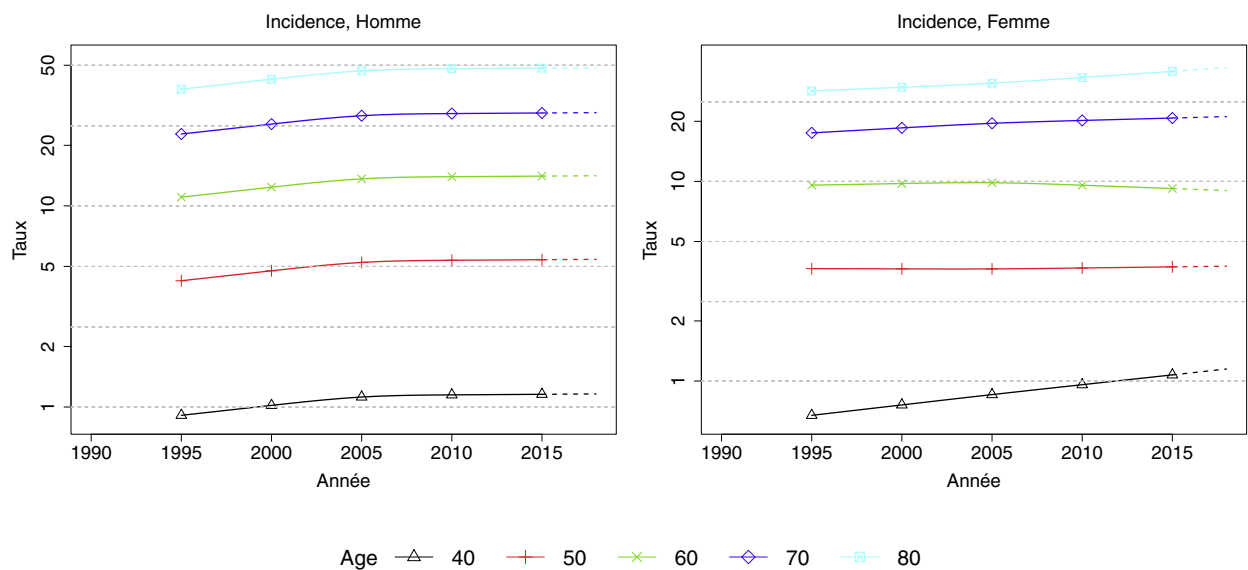
FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Myélome multiple et plasmocytome



Tendances par âge

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Myélome multiple et plasmocytome

Âge (années)	Homme			Femme		
	1995	2018	VAM ^a (%)	1995	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE						
40	0,9	1,2	1,1 [0,7 ; 1,5]	0,7	1,1	2,4 [-0,4 ; 5,2]
50	4,2	5,4	1,1 [0,7 ; 1,5]	3,7	3,8	0,1 [-1,4 ; 1,6]
60	11,1	14,1	1,1 [0,7 ; 1,5]	9,6	9,0	-0,3 [-1,3 ; 0,8]
70	22,8	29,1	1,1 [0,7 ; 1,5]	17,5	21,1	0,8 [0,0 ; 1,7]
80	38,0	48,6	1,1 [0,7 ; 1,5]	28,4	37,1	1,2 [0,4 ; 2,0]

^a : Variation Annuelle Moyenne**FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Myélome multiple et plasmocytome**

3. Commentaires

Le myélome multiple et plasmocytome (MM/P) est une maladie dont l'identification est assez bien reconnue et ancienne pour que les tendances puissent être décrites depuis 1995 [1]. L'estimation de l'incidence du MM/P en 2018 en France se situe légèrement au-dessus de la moyenne européenne [6] mais dans des taux comparables à ceux des pays scandinaves [7] et est un peu moins élevée qu'aux États-Unis [8] (bien que ce dernier taux soit standardisé sur la population US et non pas européenne mais dont les structures par âge sont proches). Cette dernière observation est en partie liée à une proportion plus élevée de personnes d'origine afro-américaine aux États-Unis chez lesquelles l'incidence du myélome est presque deux fois plus élevée que chez les caucasiens [9]. Cependant, les taux d'incidence du *SEER program* dans la population d'origine caucasienne entre 2011 et 2015 (7,5 pour 100 000 personnes années chez l'homme et 4,7 chez la femme) restent encore légèrement supérieurs à ceux estimés en France pour l'année 2018 chez l'homme (6,2 pour 100 000 personnes années chez l'homme et 4,4 chez la femme).

La tendance à l'augmentation de l'incidence observée en France est retrouvée aux États-Unis [8] mais pas en Scandinavie [7]. D'une part, les changements de définition récents, de critères de diagnostic ou de règle de codage pourraient expliquer une partie de cette augmentation d'incidence. D'autre part, les changements démographiques (accroissement et/ou vieillissement de la population),

expliquent près de deux tiers de l'augmentation du nombre de nouveaux cas (soit environ 1 500 nouveaux cas supplémentaires diagnostiqués entre 1995 et 2018), tandis qu'un tiers de cette augmentation est attribuable au risque (soit environ 1 000 nouveaux cas supplémentaires diagnostiqués entre 1995 et 2018). Dans le cas du MM, cela peut être dû à la définition de la maladie, aux pratiques médicales et aux facteurs de risque. Enfin, cette augmentation de l'incidence pourrait également être la conséquence d'un meilleur diagnostic, en particulier chez la population âgée comme le suggèrent nos données avec une tendance de l'incidence qui augmente davantage dans les catégories les plus âgées.

L'étiologie du MM/P reste en grande partie inconnue en dehors des rôles établis d'un antécédent familial au premier degré d'hémopathie lymphoïde ou de myélome, d'un antécédent de gammopathie monoclonale d'origine indéterminée ou du fait d'être d'origine africaine [10]. L'incidence du myélome multiple est plus élevée dans la cohorte d'agriculteurs (Agrican) comparé à la population générale [11], une association avec les pesticides est observée dans six méta-analyses, dont deux études de cohorte. Ce qui a fait conclure à une forte présomption de lien avec l'exposition aux pesticides chez les agriculteurs dans la dernière expertise collective de l'Inserm [12]. D'autres facteurs de risque sont suspectés comme l'obésité [13]. Enfin, une association avec un polymorphisme génétique situé sur le chromosome 8 a été mis en évidence dans une population caucasienne. Ce locus est impliqué également dans la survenue d'autres cancers [14].

Références

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4^{ème} édition révisée). IARC: Lyon 2017.
- [2] Mailankody S, Mena E, Yuan CM, Balakumaran A, Kuehl WM, Landgren O. Molecular and biologic markers of progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance to multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. Déc 2010. 51(12):2159-70.
- [3] Reed V, Shah J, Medeiros LJ, Ha CS, Mazloom A, Weber DM, *et al*. Solitary plasmacytomas: Outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer*. Oct 2011. 117(19):4468-74.
- [4] The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders; a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology*. 2003, 121 : 749-757.
- [5] Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, *et al*. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 144 p. Disponible à partir des URL : http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV12818 et <http://www.e-cancer.fr>.
- [6] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, *et al*. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. Nov 2018;103:356-387. doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005. Publication en ligne le 09/08/2018.
- [7] Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, *et al*. Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.1 (28.06.2018). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. Disponible à partir de l'URL : <http://www.ancre.nu>. [Consulté le 01/10/2018].
- [8] Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, *et al*. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à partir de l'URL : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, données (SEER) soumises en novembre 2017, mises en ligne sur le site internet (SEER) en avril 2018.
- [9] Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, *et al*. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. Déc 2010. 116(25):5501-6.

- [10] Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM, *et al.* Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:40-61.:40-61.
- [11] Lemarchand C, Tual S, Levêque-Morlais N, Perrier S, Belot A, Velten M, *et al.* AGRICAN group. Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011). *Cancer Epidemiol*. Août 2017. 49:175-185.
- [12] Pesticides – Effets sur la santé. Collection Expertise collective. Editions Inserm. Juill 2013, 1014 pages.
- [13] Sergentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G, Tsagianni A, Tseliou M, Dimopoulos MA, *et al.* Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Oct 2015. 15(10):563-77.e1-3.
- [14] Tewari P, Ryan AW, Hayden PJ, Catherwood M, Drain S, Staines A, *et al.* Genetic variation at the 8q24 locus confers risk to multiple myeloma. *Br J Haematol*. Janv 2012. 156(1):133-6.

LYMPHOME LYMPHOPLASMOCYTAIRE / MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM

Auteurs : X. Troussard, E. Cornet, A. Cowppli-Bony, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9671/3, 9761/3	1995-2018

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

Le lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) est une entité bien définie dans la quatrième édition révisée de la classification OMS 2016 des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes et dans la CIM-0 3 [1]. Quand le LPL atteint la moelle osseuse et est associé à une immunoglobuline monoclonale IgM, le LPL prend le nom de macroglobulinémie de Waldenström (MW) utilisé plus largement en clinique. Nous analyserons ici les données épidémiologiques de l'ensemble des LPL/MW entre les années 1995 et 2018. Il existe un continuum entre le LPL/MW et la gammopathie de signification indéterminée (MGUS) IgM [2].

Le diagnostic du LPL/MW repose actuellement sur la présence d'une IgM monoclonale sérique, quelle que soit sa concentration, une infiltration médullaire par des lymphocytes de petite taille avec une différenciation plasmocytaire et un phénotype des cellules tumorales : IgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+ et CD5-/+ , C10-, CD103- [3]. Cette définition impose pour retenir le diagnostic de LPL/MW un examen histologique médullaire et un examen par cytométrie en flux (CMF). Dans la pratique, l'examen histologique médullaire n'est pas toujours réalisé et l'examen par CMF reste suffisant, surtout si la recherche de la mutation MYD88^{L265P} est présente. Identifiée en 2012 [4], sa présence est une aide au diagnostic dans les situations complexes. Cette mutation est identifiée dans 90 % des cas de LPL/MW.

Il existe néanmoins de véritables cas de LPL/MW sans mutation MYD88^{L265P} : ces formes sont associées à un risque plus élevé de transformation et à une diminution de la survie [5]. Des mutations de CXCR4 sont enregistrées dans environ 30 % des cas de LPL/MW : elles seraient associées à une moins bonne réponse aux traitements. L'enregistrement des cas de LPL/MW est réalisé quand la maladie est symptomatique et nécessite un traitement. Au-delà des manifestations cliniques déjà mentionnées, il convient d'ajouter celles en rapport avec une masse tumorale élevée (adénopathies, splénomégalie, ...) et celles relevant des cytopénies.

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 1 317 le nombre de nouveaux cas incidents en 2018. La prédominance masculine est marquée, avec 892 nouveaux cas incidents chez l'homme (67,7 %). Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont de 1,2 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 0,5 chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 2,4) (Tableau 1).

L'âge médian des patients au diagnostic est de 73 ans chez l'homme et chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2).

La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une progression marquée des taux à partir de l'âge de 50-54 ans dans les deux sexes (Figure 1) pour atteindre une valeur maximale chez les personnes de 80-84 ans, de 19,7 chez les hommes et de 6,0 chez les femmes (Tableaux 2 et 3). Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes. L'évolution des courbes transversales selon l'année d'incidence est également décrite (Figure C1 - Compléments) : on n'observe au cours de la période d'étude aucune modification des courbes transversales d'incidence chez l'homme. Le pic de la courbe transversale selon l'âge chez les femmes se décale vers le bas chez les patients âgés.

2. Tendances entre 1995 et 2018

Chez l'homme et la femme, l'incidence des LPL/MW diminue sur la période d'étude. Chez l'homme, le taux d'incidence (TSM) diminue de 1,7 % par an en moyenne entre 1995 et 2018 et de 1,5 % sur la période plus récente 2010-2018. Chez la femme, la réduction est respectivement de 1,7 % et 2,5 % sur les deux mêmes périodes analysées (Tableau 5, Figure 2). Les tendances par âge montrent que cette diminution est plus marquée chez les hommes jeunes (-6,2 % à -2,7 % par an chez les hommes de 40 à 60 ans contre -0,8 % chez les sujets de 70 ans), chez lesquels les taux d'incidence sont toutefois faibles. Cette diminution n'est pas observée chez les hommes

de 80 ans et plus (Tableau 6, Figure 3). Compte tenu des faibles effectifs, les tendances par âge ne sont pas décrites chez la femme.

Entre 1995 et 2018, on observe une augmentation modérée (+15 %) du nombre de cas incidents chez l'homme (de 773 cas à 892) mais une légère diminution (-6 %) chez la femme (de 450 cas à 425)

(Tableau 4). Ces évolutions s'expliquent par la baisse du risque (respectivement -33 % et -39 %) qui compense partiellement ou totalement les effets des changements démographiques (augmentation et vieillissement de la population), qui eux augmentent mécaniquement le nombre de cas (respectivement +48 % et +33 %) (Tableaux A1.3-H et F - Annexe 2).

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	2,8 [2,3 ; 3,4]	1,9 [1,5 ; 2,2]	1,2 [1,0 ; 1,4]	892 [738 ; 1 078]
Femme	1,3 [1,0 ; 1,6]	0,7 [0,6 ; 0,9]	0,5 [0,4 ; 0,6]	425 [344 ; 524]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström

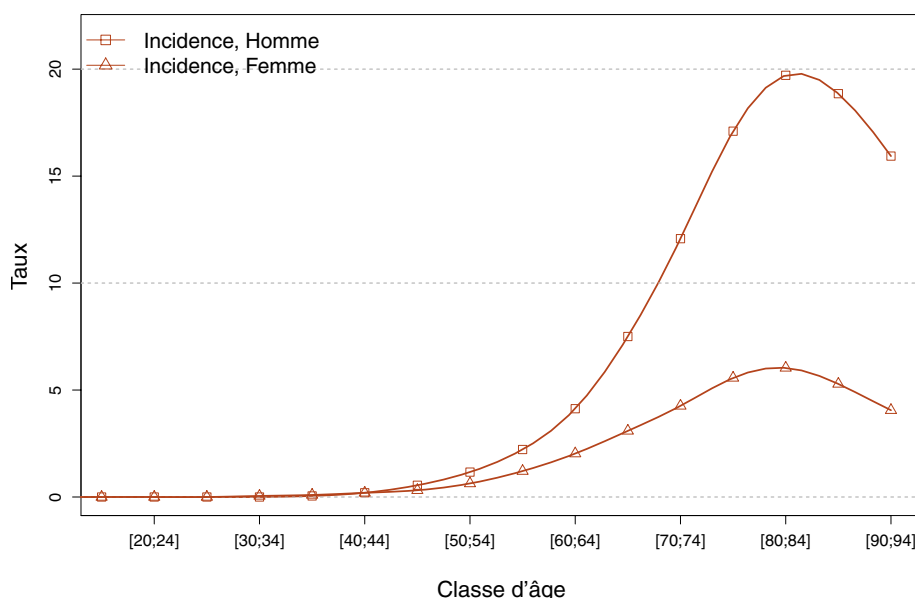


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström

Âge (années)	[0;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	0	0	0	0	1	4	12	25	45	78	137	167	159	145	86	28	5
Femme	0	0	0	0	1	2	4	7	14	26	42	63	68	65	66	45	18	4

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström

Âge (années)	[0;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	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,5	1,2	2,2	4,1	7,5	12,1	17,1	19,7	18,9	15,9	13,0
Femme	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,6	1,2	2,0	3,1	4,3	5,6	6,0	5,3	4,1	2,8

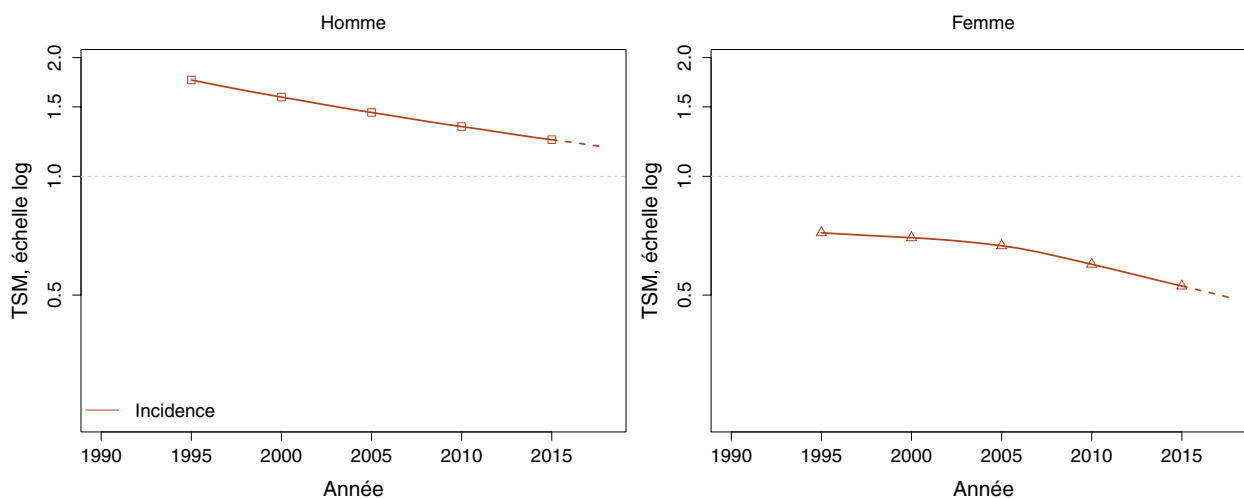
❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1995 et 2018

*Tendances tous âges***TABLEAU 4** | Nombre de cas en France selon l'année - Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström

	Année					
	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE						
Homme	773	775	803	835	873	892
Femme	450	468	489	471	443	425

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström

	Année						Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1995 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE								
Homme	1,8	1,6	1,5	1,3	1,2	1,2	-1,7 [-2,4 ; -1,0]	-1,5 [-2,2 ; -0,8]
Femme	0,7	0,7	0,7	0,6	0,5	0,5	-1,7 [-2,5 ; -0,8]	-2,5 [-4,0 ; -1,0]

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström

Tendances par âge

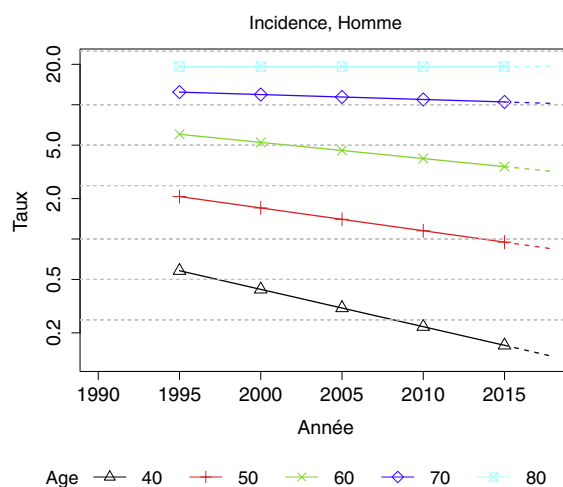
Les tendances par âge pour les femmes ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström

	Âge (années)	Homme		
		1995	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE				
	40	0,6	0,1	-6,2 [-9,9 ; -2,4]
	50	2,1	0,8	-3,8 [-5,9 ; -1,7]
	60	6,0	3,2	-2,7 [-4,2 ; -1,3]
	70	12,4	10,2	-0,8 [-2,0 ; 0,3]
	80	19,2	19,3	0,0 [-1,2 ; 1,3]

^a : Variation Annuelle Moyenne

FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Lymphome lymphoplasmocytaire / Macroglobulinémie de Waldenström



3. Commentaires

Le LPL/MW est une maladie rare (1 317 nouveaux cas estimés en 2018) et, comme la leucémie lymphoïde chronique (LLC), une maladie du sujet âgé.

Les études américaines montrent des variations de l'incidence en fonction des origines ethniques, avec une incidence de la LPL/MW la plus élevée chez les caucasiens non hispaniques (0,8 respectivement chez l'homme et 0,5 chez la femme) et la plus faible chez les hispaniques (0,3 chez l'homme et chez la femme) [6]. La présentation de la maladie serait différente, avec un âge médian au diagnostic de 63 ans chez les Afro-américains et de 73 ans chez les caucasiens [7]. Il n'existe pas d'étude en Europe pour savoir

si l'incidence est différente en fonction de l'origine géographique (Europe de l'Ouest, Europe Centrale, Europe du Nord ou du Sud).

Les études de tendances montrent une diminution de l'incidence chez l'homme et chez la femme entre 1995 et 2018 pouvant s'expliquer par des modalités différentes d'enregistrement mais aussi par des critères plus stricts pour affirmer le diagnostic de LPL/MW.

La majorité des enquêtes cas-témoins ne permettent pas de démontrer un rôle déterminant des principaux facteurs de risque analysés. Il existe une prédisposition familiale [8] et le risque de MW est augmenté en cas d'antécédents de maladie auto-immune ou d'infections [9].

Références

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4^{ème} édition révisée). IARC: Lyon 2017.
- [2] Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, *et al.* Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* Janv 2018. 378(3):241-249.
- [3] Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, Kyle RA, Leleu X, McMaster M, *et al.* Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* Oct 2016. 175(1):77-86.
- [4] Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, *et al.* MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* Août 2012. 367(9):826-33.
- [5] Treon SP, Gustine J, Xu L, Tsakmaklis N, Demos M, Meid K *et al.* MYD88 wild-type Waldenström Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival. *Br J Haematol.* Févr 2018;180(3):374-380.
- [6] Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* Nov 2016. 66(6):443-459. doi: 10.3322/caac.21357. Publication en ligne le 12/09/2016.
- [7] Ailawadhi S, Kardosh A, Yang D, Cozen W, Patel G, Alamgir MA, *et al.* Outcome disparities among ethnic subgroups of Waldenström's macroglobulinemia: a population-based study. *Oncology.* 2014; 86(5-6):253-62.
- [8] Treon SP, Tripsas C, Hanzis C, Ioakimidis L, Patterson CJ, Manning RJ *et al.* Familial disease predisposition impacts treatment outcome in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* Déc 2012. 12(6):433-7.
- [9] Simon L, Baron M, Leblond V. How we manage patients with Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* Juin 2018. 181(6):737-751.

LYMPHOME T/NK À CELLULES MATURES

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9700/3-9719/3, 9827/3, 9831/3, 9834/3, 9948/3, 9724/3-9726/3	2003-2015

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

Le précédent rapport d'incidence de 2013 en France présentait les estimations pour l'ensemble des Lymphomes T/NK à cellules matures. Estimé à 1 777 cas en 2018 dont 56 % chez l'homme, nous avons décidé dans ce nouveau rapport, de commenter les résultats en faisant la distinction entre les lymphomes T cutanés et non cutanés (plus intéressant d'un point de vue clinique et épidémiologique).

A titre informatif, vous trouverez cependant en annexe 3 la fiche « Lymphome T/NK à cellules matures », qui n'est pas commentée.

Vous trouverez donc ci-après deux fiches : l'une spécifique aux lymphomes T/NK à cellules matures **cutanés** c'est-à-dire avec proliférations à point de départ cutané et sans atteintes ganglionnaires et la deuxième spécifique aux lymphomes T/NK **non cutanés**.

1. LNH T/NK À CELLULES MATURES CUTANÉ

Auteurs : M. Mounier, M. Maynadié, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	Topo	Incidence utilisable
9700/3-9719/3, 9827/3, 9831/3, 9834/3, 9948/3, 9724/3-9726/3	= C44	2003-2015

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Cette fiche est spécifique au lymphome T/NK à cellules matures cutané c'est-à-dire qu'il s'agit de proliférations à point de départ cutané et sans atteintes ganglionnaires.

Représentant environ 15 % des lymphomes non hodgkiniens, les lymphomes T/NK sont des pathologies rares et considérées comme de mauvais pronostic [1, 2]. Il s'agit de maladies qui dérivent des cellules T ou *natural killer* (NK). Les lymphomes T incluent une grande diversité de sous-types avec des particularités cliniques, biologiques et évolutives variées. Les avancées dans le développement des outils d'immunophénotypage et de biologie moléculaire ont permis une meilleure classification des cas. Aussi, la classification internationale actuelle compte plus de 25 entités de lymphome T, définies selon leurs caractéristiques histologique, immunologique et génétique [3]. La peau représente en nombre, le deuxième site des lymphomes extra-nodaux, après les lymphomes digestifs. On parle alors de lymphome cutané. Les lymphomes cutanés ont souvent un pronostic plus favorable que les lymphomes systémiques. La majorité des lymphomes cutanés sont des lymphomes T de type mycosis fongoïde, syndrome de Sézary ou encore de type lymphomes T cutanés à grandes cellules CD30+ ou CD30-. A l'exception de quelques entités rares de lymphomes T cutanés très agressifs, la majorité de ces lymphomes sont indolents avec une évolution lente. La PUVAthérapie ou la chimiothérapie par voie topique (Caryolysine ou carmustine) sont habituellement utilisées en traitement de première intention [4, 5]. La caractérisation récente de mécanismes moléculaires pour certains types de lymphome T cutané a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques prometteuses avec l'utilisation des anticorps monoclonaux humanisés dans les traitements de ces patients [6-9].

Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 809 le nombre de nouveaux cas de Lymphome T/NK à cellules matures cutané en 2018 dont 516 cas chez l'homme (64 %). Les taux d'incidence standardisés monde sont de 0,9 chez l'homme et de 0,5 chez la femme pour 100 000 personnes-années (rapport hommes/femmes égal à 1,8) (Tableau 1). L'âge médian au diagnostic des Lymphomes T/NK cutanés est de 65 ans chez l'homme et de 63 ans chez la femme (Tableau A2.5 - Annexe 2).

La courbe transversale du taux d'incidence selon l'âge montre une augmentation selon les classes d'âges. Ce taux franchit la valeur de 1 pour 100 000 personnes-années chez l'homme à partir de 40 ans et chez la femme à partir de 50 ans. Alors que le taux d'incidence est sensiblement identique entre les sexes chez les sujets jeunes, l'écart se creuse à partir de 50 ans avec une incidence plus élevée chez les hommes pour atteindre une valeur maximale de 6,4 et de 2,8 respectivement chez l'homme de 85 ans et chez la femme de 95 ans (Figure 1, Tableaux 2 et 3). Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes.

Tendances entre 2003 et 2018

Entre 2003 et 2018, le taux d'incidence (TSM) est resté constant dans les deux sexes (Tableau 5, Figure 2).

Du fait d'un faible nombre de cas observé, les tendances par âge n'ont pu être présentées.

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Lymphome T/NK à cellules matures cutané

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	1,6 [1,5 ; 1,8]	1,3 [1,2 ; 1,4]	0,9 [0,9 ; 1,0]	516 [467 ; 570]
Femme	0,9 [0,8 ; 1,0]	0,7 [0,6 ; 0,8]	0,5 [0,5 ; 0,6]	293 [261 ; 330]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Lymphome T/NK à cellules matures

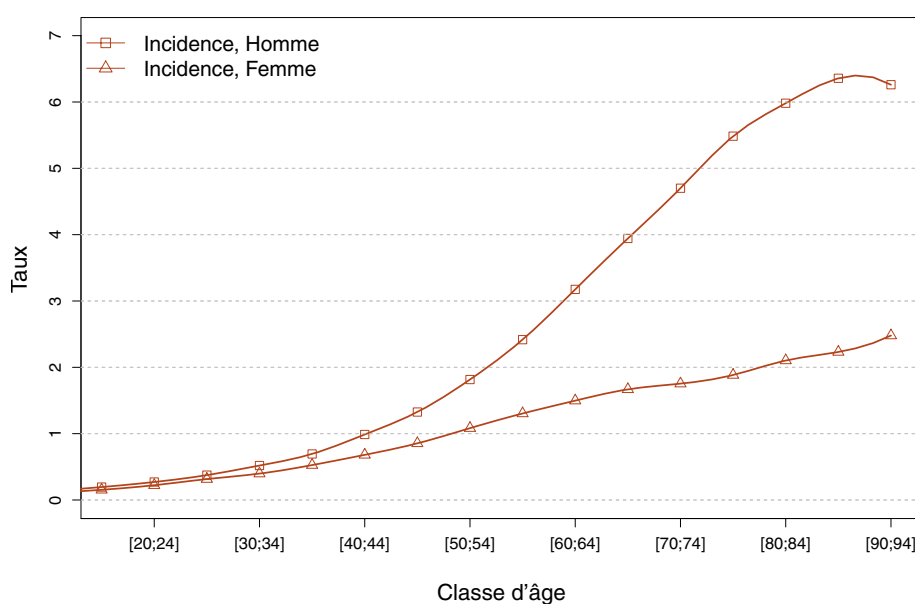


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome T/NK à cellules matures cutané

Âge (années)	[0;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	5	4	5	7	10	14	20	29	39	49	60	72	65	51	44	29	11	2
Femme	4	3	4	6	8	11	14	19	24	28	31	34	28	22	23	19	11	4

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome T/NK à cellules matures cutané

Âge (années)	[0;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	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,7	1,0	1,3	1,8	2,4	3,2	3,9	4,7	5,5	6,0	6,4	6,3	5,2
Femme	0,1	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5	0,7	0,9	1,1	1,3	1,5	1,7	1,8	1,9	2,1	2,2	2,5	2,8

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 2003 et 2018

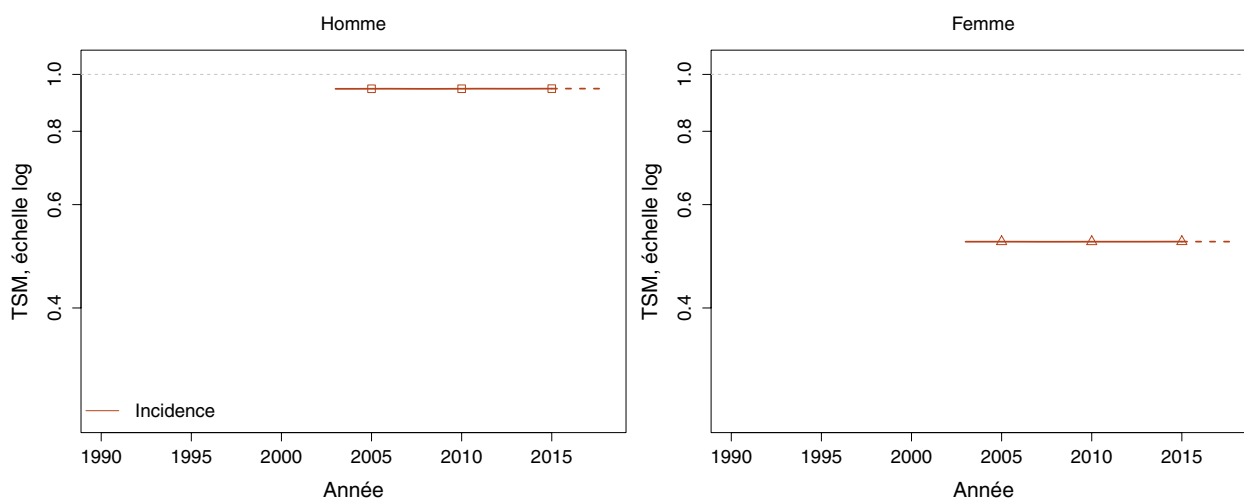
*Tendances tous âges***TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Lymphome T/NK à cellules matures cutané**

	Année				
	2003	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE					
Homme	413	428	460	497	516
Femme	249	257	271	286	293

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Lymphome T/NK à cellules matures cutané

	Année					Variation Annuelle Moyenne (%)	
	2003	2005	2010	2015	2018	De 2003 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE							
Homme	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0 [NC*]	0 [NC*]
Femme	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0 [NC*]	0 [NC*]

* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Lymphome T/NK à cellules matures cutané*Tendances par âge*

Les tendances par âge ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

Commentaires

Le lymphome T cutané reste une maladie rare avec un taux d'incidence monde inférieur à 0,9 pour 100 000 personnes-années en France et qui reste stable depuis 2003. L'incidence est plus élevée que dans d'autres pays européens comme la Norvège où l'incidence est égale à 0,4 dans les deux sexes [10, 11]. Au niveau international, une stabilisation depuis 2003 du nombre de cas de mycosis fongoïdes et des autres lymphomes T cutanés est retrouvée également au Japon [12]. En revanche, aux États-Unis, le nombre de lymphomes T cutanés autres que mycosis fongoïdes semble être à la baisse [13].

Une étude internationale menée dans le cadre du consortium Interlymph a mis en évidence un risque plus élevé de développer un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary chez les fumeurs, les personnes ayant un index de masse corporelle élevé, les personnes ayant un antécédent d'eczéma ou des antécédents familiaux de myélome multiple. Des facteurs environnementaux ont également été retrouvés comme facteurs de risque avec des expositions professionnelles dans certains métiers tels que les agriculteurs, les peintres ou encore les charpentiers [14].

Références

- [1] Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, Nelson BP, Rosen ST. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. Févr 2006;107(4):1255-64.
- [2] Crozier JA, Sher T, Yang D, Swaika A, Foran J, Ghosh R, *et al*. Persistent Disparities Among Patients With T-Cell Non-Hodgkin Lymphomas and B-Cell Diffuse Large Cell Lymphomas Over 40 Years: A SEER Database Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Oct 2015;15(10):578-85.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, *et al*. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. Mai 2016;127(20):2375-90.
- [4] Sutton AM, Hurley MY. Clinical Practice Guidelines for Cutaneous Lymphomas. *Mo Med*. Août 2015;112(4):292-5.
- [5] Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. Juin 2016;127(25):3142-53.
- [6] Gniadecki R. CCR4-targeted therapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. Sept 2018;19(9):1140-1.
- [7] Ibbotson SH. A Perspective on the Use of NB-UVB Phototherapy vs. PUVA Photochemotherapy. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:184.
- [8] Lopez AT, Bates S, Geskin L. Current Status of HDAC Inhibitors in Cutaneous T-cell Lymphoma. *Am J Clin Dermatol*. Sept 2018; 19(6):805-819. doi: 10.1007/s40257-018-0380-7.
- [9] Singer S, Berneburg M. Phototherapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. Sept 2018;16(9):1120-9.
- [10] 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*. Nov 2010;116(19):3724-34.
- [11] Saunes M, Nilsen TIL, Johannesen TB. Incidence of primary cutaneous T-cell lymphoma in Norway. *British Journal of Dermatology*. Févr 2009;160(2):376-9.
- [12] Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, *et al*. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *British Journal of Haematology*. Févr 2014;164(4):536-45.
- [13] Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing Incidence Trends of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *JAMA Dermatol*. Nov 2013;149(11):1295-9.
- [14] Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, Kadin ME, *et al*. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. Août 2014; 2014(48):98-105.

2. LNH T/NK À CELLULES MATURES NON CUTANÉ

Auteurs : M. Mounier, M. Maynadié, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	Topo	Incidence utilisable
9700/3-9719/3, 9827/3, 9831/3, 9834/3, 9948/3, 9724/3-9726/3	≠ C44	2003-2015

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Cette fiche est spécifique aux lymphomes T/Nk à cellules matures non cutanés.

Représentant environ 15 % des lymphomes non hodgkiniens, les lymphomes T/NK sont des pathologies rares et considérées comme étant de mauvais pronostic [1, 2]. Il s'agit de maladies qui proviennent de la transformation des cellules T ou *natural killer* (NK). Les lymphomes T incluent une grande diversité de sous-types avec des particularités cliniques, biologiques et évolutives variées. Les avancées dans le développement des outils d'immunophénotypage et de biologie moléculaire ont permis une meilleure classification des cas. Aussi, la classification internationale actuelle compte plus de 25 entités de lymphome T, définies selon leurs caractéristiques histologique, immunologique et génétique [3]. Les lymphomes T se développent essentiellement dans les ganglions lymphatiques mais ils peuvent s'étendre à la moelle osseuse, la rate, la peau ou à d'autres organes tels que poumons, foie ou à des organes digestifs. En raison d'un pronostic plus favorable, les lymphomes T cutanés sont étudiés séparément des lymphomes T non cutanés dans les études épidémiologiques (cf. chapitre Lymphome T/NK à cellules matures cutané). En effet, à l'exception de quelques formes comme le lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+, les lymphomes T non cutanés se caractérisent par un mauvais pronostic [4]. La majorité des lymphomes T non cutanés sont des lymphomes T de type périphérique dont les entités principales sont le lymphome angio-immunoblastique T, le lymphome T périphérique non précisé et le lymphome anaplasique à grandes cellules [5, 6]. Les traitements actuels basés sur une poly-chimiothérapie avec association à de la radiothérapie ou à une greffe de cellules souches n'ont pas permis une amélioration du pronostic chez ces patients [7, 8]. Une meilleure compréhension des mécanismes cytogénétiques et moléculaires dans ces pathologies ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques basées notamment sur l'utilisation de la thérapie ciblée qui laissent entrevoir des résultats prometteurs [9].

Incidence en France métropolitaine en 2018

En France, on estime à 1 136 le nombre de nouveaux cas de Lymphome T/NK à cellules matures non cutané en 2018 dont

625 cas chez l'homme [55 %]. Les taux d'incidence standardisés monde sont de 1,1 chez l'homme et de 0,8 chez la femme pour 100 000 personnes-années (rapport hommes/femmes égal à 1,4) (Tableau 1). L'âge médian au diagnostic des Lymphomes T non cutanés est de 67 ans chez l'homme et de 69 ans chez la femme (Tableau A2.5 - Annexe 2).

La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre un taux d'incidence faible (<1 pour 100 000 personnes-années) chez les adultes âgés de moins de 45 ans, ce taux étant comparable entre les deux sexes. Une progression marquée des taux s'observe au-delà de 45 ans pour atteindre une valeur maximale de 8,1 chez les hommes entre 85 et 89 ans et de 5,9 chez les femmes entre 80 et 84 ans (Figure 1, Tableaux 2 et 3). Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes.

Tendances entre 2003 et 2018

Entre 2003 et 2018, l'incidence augmente avec les années de diagnostic. Chez l'homme, le taux d'incidence (TSM) passe de 0,9 à 1,1 pour 100 000 personnes-années (variation annuelle moyenne +1,8 % sur l'ensemble de la période) et de 0,4 à 0,8 chez la femme (variation annuelle moyenne +4,3 % sur l'ensemble de la période) (Tableau 5, Figure 2). Entre 2010 et 2018, l'augmentation de l'incidence est, chez l'homme, plus marquée avec une variation annuelle moyenne égale à 3,7 %.

On observe une augmentation importante du nombre de cas dans les deux sexes. La part attribuable aux changements démographiques explique 29 % chez l'homme et 26 % chez la femme tandis que l'évolution du risque explique 36 % de cette augmentation chez l'homme et 96 % chez la femme (Tableaux A2.3-H et F - Annexe 2).

Du fait d'un faible nombre de cas observés, les tendances par âge ne sont pas présentées.

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Lymphome T/NK à cellules matures non cutané

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	2,0 [1,6 ; 2,4]	1,5 [1,2 ; 1,9]	1,1 [0,9 ; 1,4]	625 [509 ; 765]
Femme	1,5 [1,3 ; 1,8]	1,0 [0,9 ; 1,2]	0,8 [0,7 ; 0,9]	511 [436 ; 603]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Lymphome T/NK à cellules matures non cutané

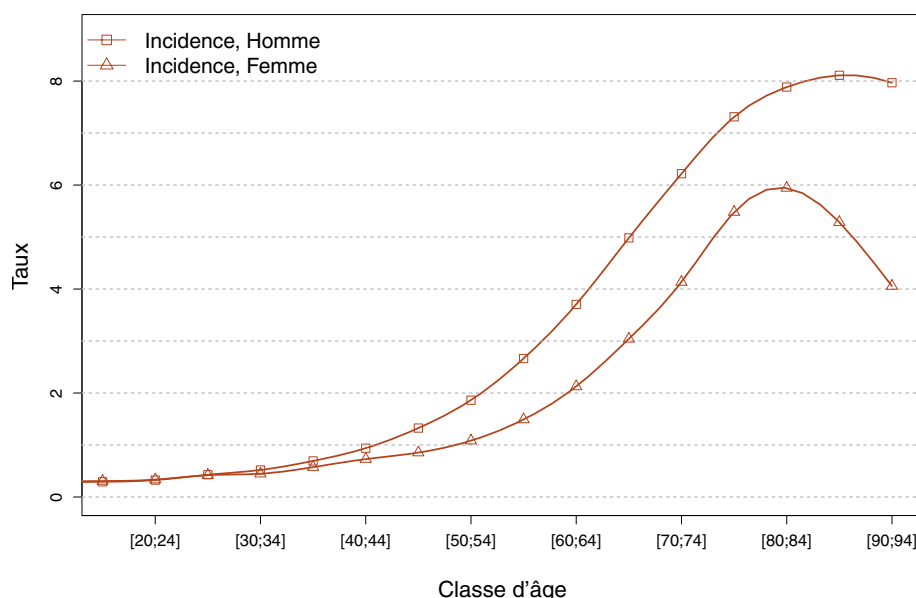


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome T/NK à cellules matures non cutané

Âge (années)	[0;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	12	6	6	8	10	14	19	29	40	54	70	91	86	68	58	37	14	3
Femme	12	6	6	8	9	12	15	19	24	32	44	62	66	64	65	45	18	4

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome T/NK à cellules matures non cutané

Âge (années)	[0;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	0,3	0,3	0,4	0,5	0,7	0,9	1,3	1,9	2,7	3,7	5,0	6,2	7,3	7,9	8,1	8,0	7,8
Femme	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,6	0,7	0,9	1,1	1,5	2,1	3,0	4,1	5,5	5,9	5,3	4,1	2,8

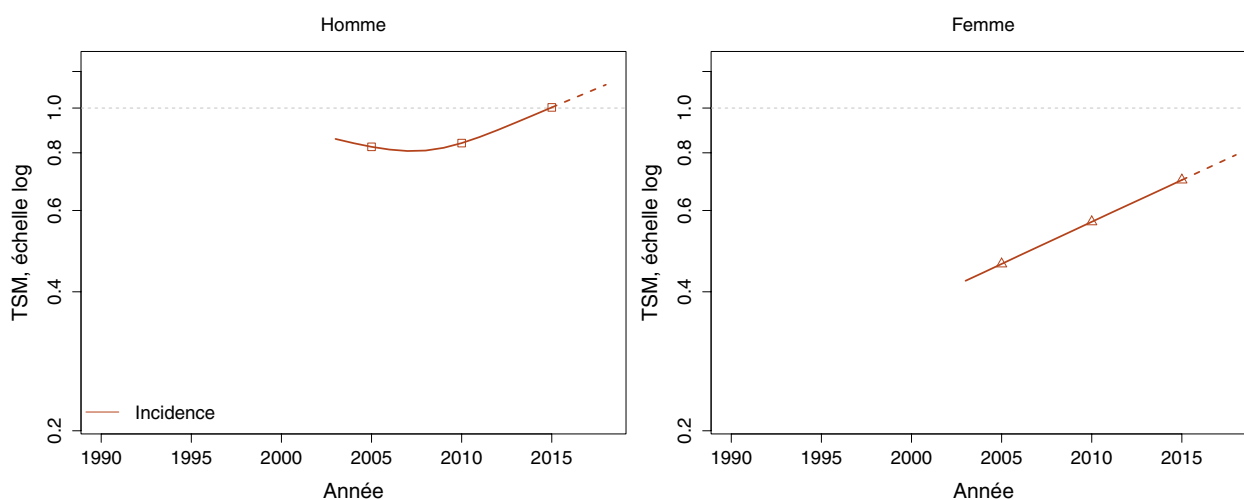
❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 2003 et 2018

*Tendances tous âges***TABLEAU 4** | Nombre de cas en France selon l'année - Lymphome T/NK à cellules matures non cutané

	Année				
	2003	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE					
Homme	379	375	412	536	625
Femme	230	259	339	439	511

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Lymphome T/NK à cellules matures non cutané

	Année					Variation Annuelle Moyenne (%)	
	2003	2005	2010	2015	2018	De 2003 à 2018	De 2010 à 2018
	INCIDENCE						
Homme	0,9	0,8	0,8	1,0	1,1	1,8 [0,2 ; 3,5]	3,7 [0,7 ; 6,8]
Femme	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	4,3 [2,3 ; 6,2]	4,3 [2,3 ; 6,2]

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Lymphome T/NK à cellules matures non cutané*Tendances par âge*

Les tendances par âge ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

Commentaires

Le lymphome T/NK à cellules matures non cutané reste une maladie rare avec un taux d'incidence monde inférieur à 1,1 pour 100 000 personnes-années en France. Les seuls résultats disponibles en Europe portent sur la période 2000-2002 et montrent une incidence comparable à 0,7 et 0,5 pour 100 000 personnes-années respectivement chez l'homme et chez la femme [10]. Alors que sur la période récente en France, l'incidence est relativement similaire entre homme et femme, une différence a été retrouvée au Royaume-Uni avec une incidence des lymphomes T périphériques significativement plus élevée chez les hommes [11]. Au niveau international, il existe des disparités entre pays avec une incidence de lymphome T périphérique plus élevée aux États-Unis qu'au Japon, à l'exception des lymphomes angio-immunoblastiques pour lesquels l'incidence était identique [12]. Outre des différences par sexe et par zone géographique, des différences d'incidence selon l'origine ethnique sont également perceptibles [13]. Entre 1993 et 2008, une augmentation significative de l'incidence des lymphomes T/NK non cutanés pris dans leur ensemble, était observée au Japon et

aux États-Unis. L'étude par sous-type montrait tout de même une diminution d'incidence des lymphomes anaplasiques à grandes cellules T après 1997 aux États-Unis.

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs de risque du lymphome T/Nk non cutanés. Une étude internationale menée dans le cadre du consortium Interlymph a mis en évidence un sur-risque de développer un lymphome T périphérique chez les personnes intolérante au gluten, ayant un statut tabagique ou atteinte d'eczéma ou de psoriasis ou encore chez les personnes ayant des antécédents familiaux d'hémopathie maligne. Des facteurs environnementaux liés aux expositions professionnelles ont également été retrouvés avec un sur-risque de développer un lymphome T périphérique dans les métiers de la peinture, du bois et du textile [14].

Les lymphomes T/NK à cellules matures non cutané représentent un groupe hétérogène et il sera intéressant par la suite de pouvoir disposer d'indicateurs épidémiologiques spécifiques à chacune des sous-entités telles que le lymphome angio-immunoblastique, le lymphome T périphérique non spécifié et le lymphome anaplasique à grandes cellules.

Références

- [1] Rizvi MA, Evens AM, Tallman MS, Nelson BP, Rosen ST. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. Févr 2006;107(4):1255-64.
- [2] Crozier JA, Sher T, Yang D, Swaika A, Foran J, Ghosh R, *et al*. Persistent Disparities Among Patients With T-Cell Non-Hodgkin Lymphomas and B-Cell Diffuse Large Cell Lymphomas Over 40 Years: A SEER Database Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Oct 2015;15(10):578-85.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, *et al*. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. Mai 2016;127(20):2375-90.
- [4] William BM, Armitage JO. International analysis of the frequency and outcomes of NK/T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*. Mars 2013;26(1):23-32.
- [5] Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2017. *American Journal of Hematology*. Juill 2017;92(7):706-15.
- [6] Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, *et al*. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol*. Nov 2012;30(32):3939-46.
- [7] d'Amore F. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Sept 2015;26 Suppl 5:v108-15.
- [8] Fossard G, Broussais F, Coelho I, Bailly S, Nicolas-Virelizier E, Toussaint E, *et al*. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers. *Ann Oncol*. Mars 2018;29(3):715-23.
- [9] Laribi K, Alani M, Truong C, Baugier de Materre A. Recent Advances in the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. *Oncologist*. Sept 2018;23(9):1039-53.
- [10] 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*. Nov 2010;116(19):3724-34.
- [11] Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, *et al*. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *British Journal of Cancer*. Avr 2015;112(9):1575-84.
- [12] Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, *et al*. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *British Journal of Haematology*. Févr 2014;164(4):536-45.
- [13] Adams SV, Newcomb PA, Shustov AR. Racial Patterns of Peripheral T-Cell Lymphoma Incidence and Survival in the United States. *J Clin Oncol*. Mars 2016;34(9):963-71.
- [14] 't Mannetje A, De Roos AJ, Boffetta P, Vermeulen R, Benke G, Fritschi L, *et al*. Occupation and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Its Subtypes: A Pooled Analysis from the InterLymph Consortium. *Environmental Health Perspectives*. Avr 2016;124(4):396-405.

LEUCÉMIE / LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE À CELLULES PRÉCURSEURS (B, T OU SAI)

Auteurs : S. Le Guyader-Peyrou, A. Monnereau

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9727/3-9729/3, 9835/3-9837/3, 9811/3-9818/3	1995-2015

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre Matériel et méthode est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Le lymphome lymphoblastique est une entité identique à la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) mais caractérisée par une atteinte médullaire moins marquée avec souvent moins de 20 % de lymphoblastes dans la moelle contrastant avec une atteinte nodale et extra-nodale plus importante. Il est donc justifié d'analyser la LAL et le lymphome lymphoblastique de façon conjointe

Les leucémies et lymphomes lymphoblastiques (L/LL) à cellules précurseurs (B, T ou sans autre indication - SAI) représentent moins de 5 % de l'ensemble des hémopathies lymphoïdes [1] et sont les hémopathies malignes les plus fréquemment rencontrées chez l'enfant. Qu'elle soit de nature T ou B, leur origine est commune et provient des précurseurs lymphoïdes engagés dans la différenciation lymphoïde et situés au niveau des organes lymphoïdes centraux (moelle osseuse et thymus pour les L/LL T et moelle osseuse pour les L/LL B). Le phénotype B est le plus fréquemment rencontré. Depuis 2001, la classification OMS rassemble les lymphomes et les leucémies lymphoblastiques dans le même groupe car ces maladies partagent certaines caractéristiques biologiques [2]. Il est justifié de les analyser conjointement. La classification OMS 2008 a continué à bien différencier ces entités par leurs anomalies cytogénétiques [3].

Les L/LL sont des maladies agressives et en France, la survie nette à 5 ans des patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 est de 48 % [4].

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 900 le nombre de nouveaux cas de L/LL en 2018 dont 517 chez l'homme (57 %). Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont respectivement de 2,0 et 1,5 pour 100 000 personnes-années (rapport hommes/femmes égal à 1,35) (Tableau 1).

Même si la LL/L peut toucher toutes les classes d'âge, 45,2 % des personnes concernées ont moins de 15 ans et la particularité de cette hémopathie maligne est un âge médian au diagnostic très jeune, respectivement de 17 ans chez l'homme et 18 ans chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2).

La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une diminution marquée des taux chez les sujets jeunes entre 0 et la tranche 35-39 ans : en effet, une valeur maximale est atteinte pour les deux sexes entre 0 et 14 ans (3,8 pour 100 000 chez l'homme et 3,0 chez la femme) puis les courbes diminuent pour stagner autour de 0,5 et 0,6 dans les deux sexes. Chez l'homme, la courbe des taux progresse ensuite jusqu'à 2,6 chez ceux âgés de 95 ans, ce que l'on ne retrouve pas chez la femme avec un taux qui stagne et diminue à partir de la tranche 70-74 ans (Figure 1, Tableaux 2 et 3). Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes.

2. Tendances entre 1995 et 2018

Les taux d'incidence (TSM) sont stables chez l'homme et chez la femme entre 1995 et 2018, (Tableau 5).

On observe une très légère augmentation du nombre de nouveaux cas de L/LL entre 1995 et 2018 qui passe de 464 à 517 chez l'homme et de 346 à 383 chez la femme (Tableau 4). Cette augmentation est totalement attribuable aux changements démographiques (augmentation et vieillissement de la population) pour les deux sexes (Tableaux A1.3-H et F - Annexe 2).

Les tendances par âge montrent également une stabilité de l'évolution de l'incidence entre 1995 et 2018 quelle que soit la classe d'âge (Tableau 6, Figure 3). Toutefois, compte tenu du faible effectif de patients par année, l'interprétation des résultats doit être faite de manière prudente.

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	1,6 [1,5 ; 1,7]	1,7 [1,6 ; 1,8]	2,0 [1,9 ; 2,1]	517 [485 ; 551]
Femme	1,1 [1,1 ; 1,2]	1,3 [1,2 ; 1,3]	1,5 [1,4 ; 1,6]	383 [364 ; 405]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)

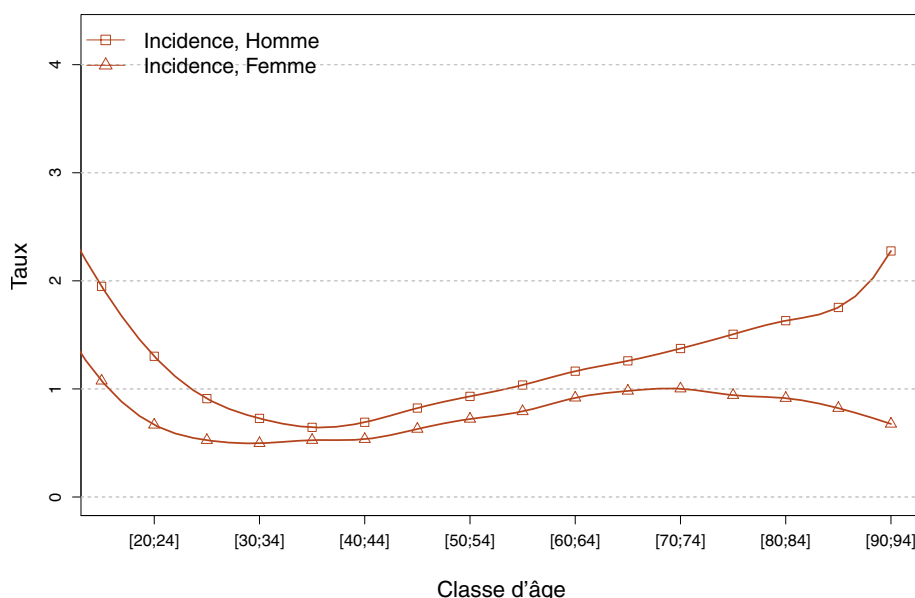


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)

Âge (années)	[0;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	233	40	24	17	14	13	14	18	20	21	22	23	19	14	12	8	4	1
Femme	174	21	12	10	10	11	11	14	16	17	19	20	16	11	10	7	3	1

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)

Âge (années)	[0;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	3,9	1,9	1,3	0,9	0,7	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,8	2,3	2,6
Femme	3,0	1,1	0,7	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,0	0,9	0,9	0,8	0,7	0,7

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1995 et 2018

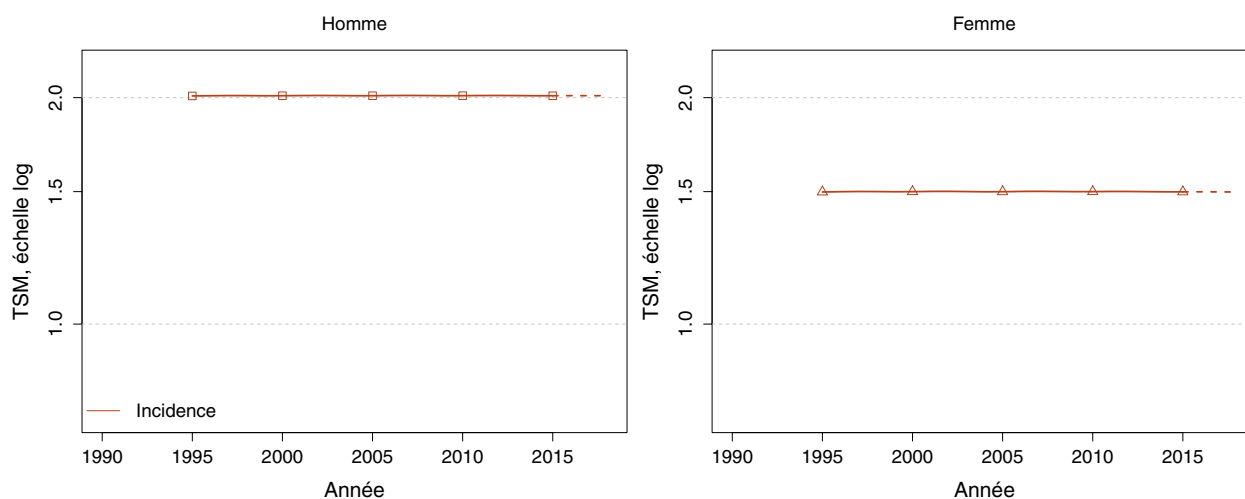
*Tendances tous âges***TABLEAU 4** | Nombre de cas en France selon l'année - Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)

	Année					
	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE						
Homme	464	472	486	503	513	517
Femme	346	351	363	375	381	383

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)

	Année						Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1995 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE								
Homme	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	0 [NC*]	0 [NC*]
Femme	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	0 [NC*]	0 [NC*]

* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TMS) - Échelle logarithmique - Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)

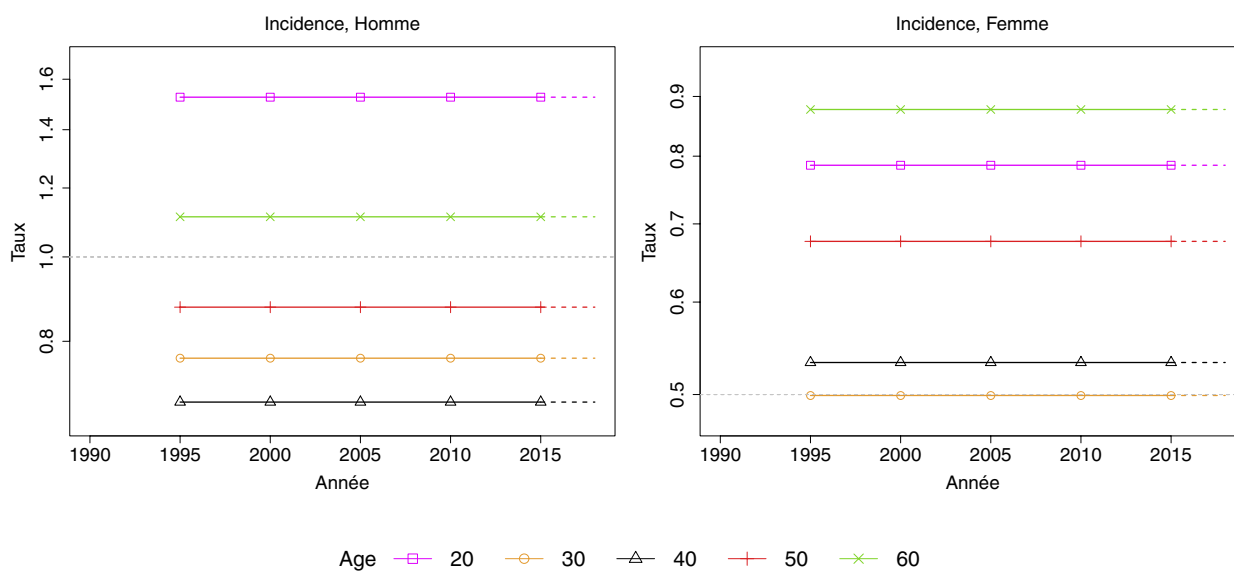
Tendances par âge

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)

Âge (années)	Homme			Femme		
	1995	2018	VAM ^a (%)	1995	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE						
20	1,5	1,5	0 [NC*]	0,8	0,8	0 [NC*]
30	0,8	0,8	0 [NC*]	0,5	0,5	0 [NC*]
40	0,7	0,7	0 [NC*]	0,5	0,5	0 [NC*]
50	0,9	0,9	0 [NC*]	0,7	0,7	0 [NC*]
60	1,1	1,1	0 [NC*]	0,9	0,9	0 [NC*]

^a : Variation Annuelle Moyenne
 * : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Leucémie / Lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI)



3. Commentaires

Pour les deux sexes, les taux d'incidence sont bas et relativement stables sur l'ensemble de la période étudiée.

Les chiffres internationaux sur la L/LL sont peu nombreux mais les chiffres français semblent comparables à ceux des États-Unis (Incidence chez les moins de 20 ans : 3,1 chez la femme à 3,6 chez l'homme pour 100 000 personnes-années sur la période 2006-2015) [5].

Les nouvelles classifications, en particulier la classification OMS 2008, identifient les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) avec des anomalies cytogénétiques récurrentes, notamment les LAL avec t(9;22)(q34;q11.2) ou BCR-ABL, les LAL avec réarrangements

en 11q23, les LAL avec t(12;21)(p13;q22) ou TEL-AML1, les LAL avec t(1;19) (q23 ;p13.3) ou E2A-PBX1, les LAL avec t(5;14) (q31 ;q32) ou IL3-IGH, les LAL avec hyperdiploïdie ou les LAL avec hypodiploïdie. Il conviendra d'individualiser dans l'avenir ces formes de LAL.

Au cours des dix dernières années, d'importants travaux de recherche collaboratifs ont été menés au niveau international pour comprendre les facteurs qui pourraient expliquer les taux d'incidence et leur évolution. Les initiatives du consortium InterLymph ont permis notamment un examen détaillé des facteurs de risque spécifiques des différents sous-types de lymphome non hodgkiniens dont une méta-analyse sur les L/LL [6] en enquêtant sur l'histoire familiale, les habitudes de vie, les expositions professionnelles... Au final, peu d'associations sont réellement significatives et il est donc nécessaire de poursuivre les études sur ce sous-type.

Références

- [1] Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 88 p. Disponible à partir de l'URL : http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV11741
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* (eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. (4^{ème} édition révisée) Lyon : IARC Press; 2008. 439 p.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. Mai 2016. 127(20):2375-90.
- [4] Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 144 p. Disponible à partir des URL : http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV12818 et <http://www.e-cancer.fr>
- [5] Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à partir de l'URL : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, données (SEER) soumises en novembre 2017, mises en ligne sur le site internet (SEER) en avril 2018.
- [6] Skibola CF, Slager SL, Berndt SI, Lightfoot T, Sampson JN, Morton LM, *et al.* Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for adult acute lymphocytic leukemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. Août 2014. 2014(48):125-9. doi: 10.1093/jncimonographs/lgu009.

LEUCÉMIE À TRICHOLEUCOCYTES

Auteurs : X. Troussard, E. Cornet, A. Monnereau, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9940/3	1990-2018

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

La leucémie à tricholeucocytes, communément appelée HCL pour *Hairy Cell Leukemia*, est une entité bien définie dans la CIM-03 (9940/3) et dans la quatrième édition révisée de la classification OMS 2016 des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes [1].

Les critères du diagnostic de la HCL sont basés sur l'identification de cellules chevelues sanguines et/ou médullaires, nommées tricholeucocytes. L'examen par cytométrie en flux (CMF) des tricholeucocytes peut être nécessaire, les tricholeucocytes exprimant les marqueurs CD11c, CD25, CD103 et CD123 [2, 3]. En 2011, la mutation du gène BRAF (BRAFV600E) a été mise en évidence dans presque 80 % des cas de HCL, apportant une aide au diagnostic dans les cas difficiles [4]. Si cette mutation est très fréquente dans la HCL, elle n'est pas spécifique puisqu'elle est aussi identifiée chez des patients présentant une tumeur solide (telle que : mélanome, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de l'ovaire, cholangiocarcinome, cancer de la thyroïde, de la prostate, de la vessie, sarcome/GIST) et plus rarement chez des patients avec une hémopathie maligne (HM) : leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple ou autres localisations présentant une altération activatrice de BRAF comme l'histiocytose langerhansienne de l'adulte. Les modifications mineures des critères du diagnostic de la HCL au cours du temps justifient une analyse de cette entité entre les années 1990 et 2018. Nous présenterons pour la première fois les données épidémiologiques exclusivement de la forme classique de la HCL, sans prendre en compte les données de la forme variante de la HCL (9591/3) ni les autres proliférations à cellules chevelues comme le lymphome diffus de la pulpe rouge de la rate ou le lymphome splénique de la zone marginale avec cellules villeuses circulantes.

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

Avec un total de 304 nouveaux cas incidents estimés en 2018, la HCL est la plus rare des hémopathies malignes à cellules B matures décrites dans ce rapport. Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont de 0,5 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 0,1 pour 100 000 personnes-années chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 5 montrant la forte prédominance masculine de cette hémopathie) (Tableau 1).

L'âge médian des patients atteints de HCL est de 63 ans chez l'homme et de 59 ans chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2).

Bien que faible, l'incidence de la HCL augmente avec l'âge chez l'homme. En effet, la courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une progression des taux après 50 ans (Figure 1), pour atteindre une valeur maximale de 2,2 pour 100 000 chez l'homme de 70 à 79 ans (Tableaux 2 et 3). Le taux d'incidence selon l'âge est compris entre 0,3 à 0,5 pour 100 000 chez la femme entre 45 et 94 ans. Contrairement à d'autres hémopathies malignes, seulement 19,5 % des patients sont âgés de plus de 75 ans. Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes. A titre de complément (cf. section 3.2, Figure D – Matériel et méthode), la courbe longitudinale des taux d'incidence selon l'âge est fournie pour la cohorte 1930 en Figure 4, et représente le risque lié à l'âge pour une personne née en 1930 au cours de sa vie.

L'évolution des courbes transversales selon l'année d'incidence est également décrite (Figure C1 - Compléments). Chez l'homme, on observe à partir de 2010 des courbes transversales d'incidence parfaitement superposables.

2. Tendance entre 1990 et 2018

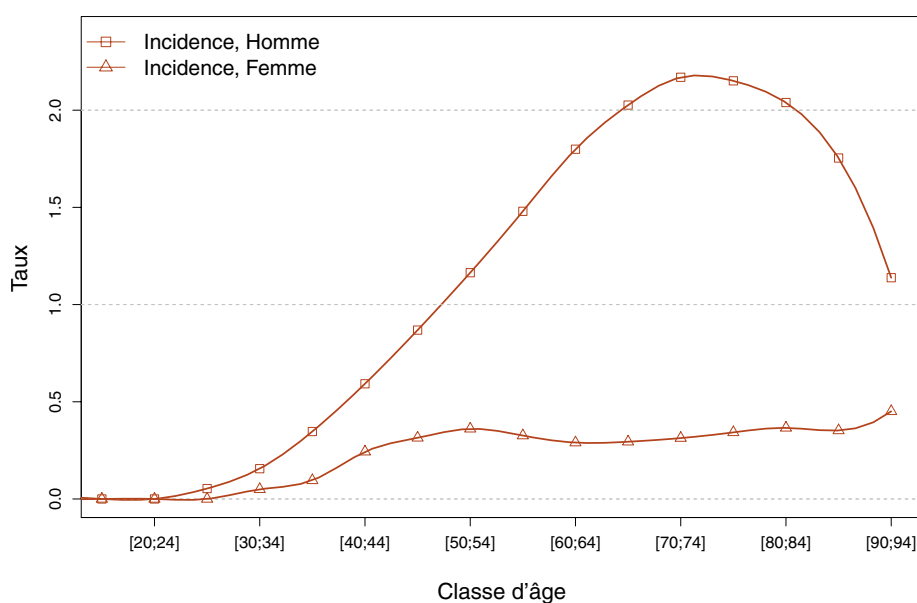
Les taux d'incidence (TSM) restent parfaitement stables chez la femme entre 1990 et 2018 (0,1 pour 100 000 en 1990 et en 2018) alors qu'ils augmentent très modérément chez l'homme passant de 0,3 en 1990 à 0,5 en 2018 ce qui correspond à une variation annuelle moyenne de 1,2 % entre 1990 et 2018 (Tableau 5, Figure 2). Entre 2010 et 2018 l'incidence est stable chez l'homme.

On observe une augmentation du nombre de nouveaux cas de HCL entre 1990 et 2018, de 108 % chez l'homme (117 cas à 243) et 39 % que chez la femme (44 cas à 61). Cette évolution est attribuable aux changements démographiques : accroissement et vieillissement de la population en totalité chez la femme et partiellement chez l'homme (55 %) (Tableaux A1.3-H et F - Annexe 2).

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Leucémie à tricholeucocytes

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	0,8 [0,6 ; 1,0]	0,6 [0,5 ; 0,8]	0,5 [0,4 ; 0,6]	243 [195 ; 305]
Femme	0,2 [0,2 ; 0,2]	0,1 [0,1 ; 0,2]	0,1 [0,1 ; 0,1]	61 [53 ; 74]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Leucémie à tricholeucocytes**TABLEAU 2** | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Leucémie à tricholeucocytes

Âge (années)	[0;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	0	0	1	3	7	12	19	25	30	34	37	30	20	15	8	2	0
Femme	0	0	0	0	1	2	5	7	8	7	6	6	5	4	4	3	2	1

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Leucémie à tricholeucocytes

Âge (années)	[0;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	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,0	2,2	2,2	2,0	1,8	1,1	0,0
Femme	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,7

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1990 et 2018

Tendances tous âges

TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Leucémie à tricholeucocytes

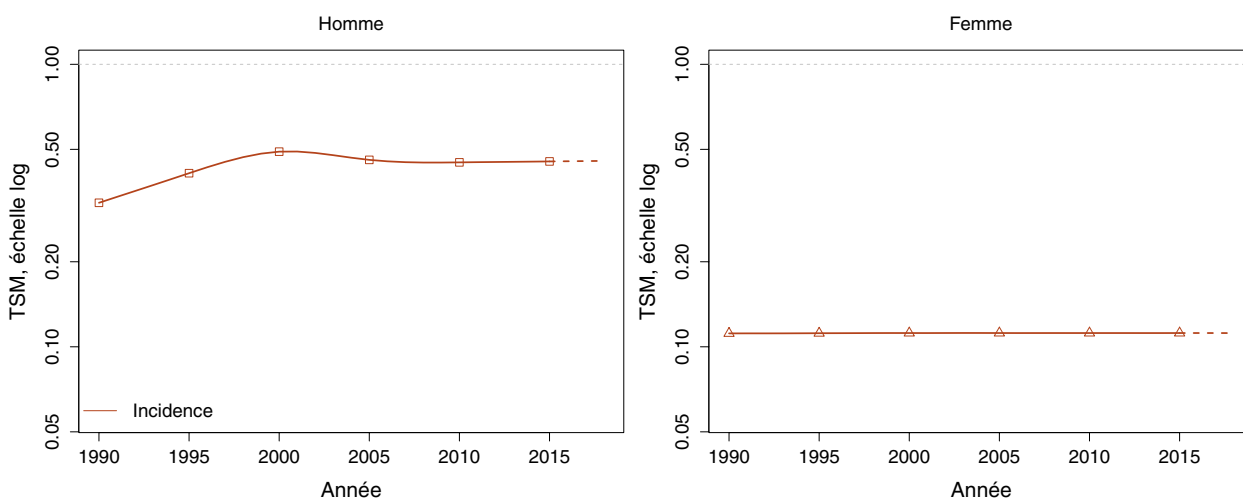
	Année						
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE							
Homme	117	159	202	204	216	234	243
Femme	44	47	52	56	58	59	61

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Leucémie à tricholeucocytes

	Année							Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1990 à 2018	De 2010 à 2018
	INCIDENCE								
Homme	0,3	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	1,2 [0,2 ; 2,3]	0,1 [-2,4 ; 2,7]
Femme	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0 [NC*]	0 [NC*]

* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Leucémie à tricholeucocytes



Tendances par âge

Les tendances par âge ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

❖ Indicateurs par cohorte de naissance : incidence dans les registres anciens

Les indicateurs par cohorte de naissance ne sont pas présentés car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

3. Commentaires

La leucémie à tricholeucocytes (HCL) est une hémopathie maligne rare : 304 nouveaux cas incidents sont estimés en 2018 en France métropolitaine et 1 100 nouveaux cas aux États-Unis en 2016 [5]. En Europe, l'estimation pour 2013 est de 1 417 nouveaux cas incidents et l'incidence est de 0,28 pour 100 000 [6]. Il n'existe pas de données en Europe pour savoir s'il existe des variations en fonction de la zone géographique. En revanche, des variations du taux d'incidence sont présentes dans les études américaines en fonction de l'origine ethnique, avec l'incidence de la HCL la plus élevée chez les populations blanches non hispaniques et la plus faible chez les populations d'origine asiatique [5, 7]. On observe une augmentation du nombre de nouveaux cas de HCL entre 1990 et 2018 : un accès plus facile aux examens de diagnostic, notamment la CMF et la recherche de la mutation BRAFV600E pourrait également expliquer cette évolution.

Les études étiologiques de type cas-témoins ont montré un rôle possible de certains facteurs : notamment un risque augmenté en cas d'exposition à la radioactivité, à certains pesticides et aux produits dérivés du pétrole et un risque inversement associé chez les fumeurs [7-10]. Plus récemment, une initiative du consortium InterLymph a permis un examen détaillé des facteurs de risque spécifiques de la HCL. Elle portait sur 154 cas de HCL et 8 834 témoins provenant de cinq études cas-témoins menées en Europe et en Australie. Ce travail a montré un risque accru de HCL chez les agriculteurs et une diminution du risque chez les fumeurs, indépendamment l'une de l'autre. Ces observations corroborent une origine multifactorielle et une spécificité étiologique de la HCL par rapport aux autres sous-types d'hémopathies lymphoïdes [11, 12].

Références bibliographiques

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4^{ème} édition révisée). IARC: Lyon. 2017.
- [2] Matutes E, Morilla R, Owusu-Ankomah, Houliham A, Meeus P, Catovsky D. The immunophenotype of hairy cell leukemia (HCL). Proposal for a scoring system to distinguish HCL from B-cell disorders with hairy or villous lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 1994; 14(Suppl1):57-61.
- [3] Cornet E, Delmer A, Feugier P, Garnache-Ottou F, Ghez D, Leblond V, *et al.* Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol.* Déc 2014. 93(12):1977-83.
- [4] Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, *et al.* BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med.* Juin 2011. 364(24):2305-15.
- [5] Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* Nov 2016;66(6):443-459. doi: 10.3322/caac.21357. Publication en ligne le 12/09/2016.
- [6] Gatta G, Capocaccia R, Botta L *et al.* RARECAREnet working group. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol.* Août 2017.18(8):1022-1039.
- [7] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006. 107, 265-276.
- [8] Orsi L, Delabre L, Monnereau A, Delval P, Berthou C, Fenaux P, *et al.* Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med.* Mai 2009. 66(5):291-8.
- [9] Clavel J, Mandereau L, Cordier S, Le Goaster C, Hémon D, Conso F, Flandrin G. Hairy cell leukaemia, occupation, and smoking. *Br J Haematol.* Sept 1995. 91(1):154-61.
- [10] Tadmor T, Polliack A. Epidemiology and environmental risk in hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* Déc 2015. 28(4):175-9.
- [11] Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, *et al.* Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* Août 2014. 2014(48):130-44.
- [12] Monnereau A, Slager SL, Hughes AM, Smith A, Glimelius B, Habermann TM, *et al.* Medical history, lifestyle, and occupational risk factors for hairy cell leukemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* Août 2014. 2014(48):115-24.

LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE

Auteurs : A. Cowpli-Bony, A. Monnereau, S. Le Guyader-Peyrou,

Morphologie (CIM-03)	Période utilisable
9689/3, 9699/3	2003-2015

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

Entité bien définie dans la classification OMS 2008 et la CIM-03, les lymphomes de la zone marginale (LZM) représentent un groupe hétérogène comprenant par ordre de fréquence décroissant les lymphomes des tissus associés aux muqueuses (MALT), suivis des formes ganglionnaires (NMZL) et des formes spléniques (SMZL) avec ou sans cellules villeuses circulantes. Parmi les formes extra-ganglionnaires, les localisations les plus fréquentes sont l'estomac, la rate, l'œil et ses annexes, le poumon, la peau et enfin les glandes salivaires.

Le diagnostic du LZM nécessite un examen histologique. Il existe des formes exclusivement leucémiques (et la présence inconstante dans le sang de cellules villeuses chevelues peut faire discuter le diagnostic de la forme variant de leucémie à tricholeucocytes HCL-V [1]) ou une forme de phénotype inhabituel CD5+ [2]. En absence d'histologie (la splénectomie n'est pas réalisée de façon systématique), les aspects morphologiques associés aux aspects phénotypiques peuvent permettre de retenir le diagnostic de LZM [3].

De plus en plus d'arguments sont en faveur d'une association entre les LZM (MALT, splénique et ganglionnaire) et des stimulations antigéniques chroniques, soit par des auto-antigènes dans le cadre de maladies telles que la thyroïdite de Hashimoto, le syndrome de Gougerot-Sjögren et la pneumopathie interstitielle lymphoïde, soit par des pathogènes microbiens tels que *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psittaci* et le virus de l'hépatite C (VHC). La prise en charge des LZM passe par le traitement adapté des agents infectieux impliqués et le recours à l'immunochimiothérapie. Les LZM sont de bon pronostic. En France, la survie nette standardisée à 5 ans des LZM estimée en population générale est de 87 % chez des patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 [4].

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 2 790 le nombre de nouveaux cas de LZM en 2018 dont 1 457 chez l'homme (52 %). Les taux d'incidence standardisés

monde (TSM) sont de 2,3 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 1,7 pour 100 000 personnes-années chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 1,3) (Tableau 1).

L'âge médian des LZM au diagnostic est de 69 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2). La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une constante et nette progression des taux après l'âge de 50 ans dans les deux sexes (Figure 1), pour atteindre une valeur maximale de 23,0 pour 100 000 chez l'homme après 80 ans et de 17,5 chez les femmes entre 85 et 89 ans (Tableaux 2 et 3). Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes. L'évolution des courbes transversales selon l'année est également décrite (Figure C1 - Compléments) : on observe au cours de la période d'étude des courbes transversales d'incidence d'amplitude plus élevée dans les classes d'âge les plus âgées. Un décalage des courbes vers les classes d'âges les plus élevées est également observé chez les femmes sur la période étudiée.

A titre de complément (cf. section 3.2, Figure D – Matériel et méthode), la courbe longitudinale des taux d'incidence selon l'âge est fournie pour la cohorte 1930 en Figure 4, et représente le risque lié à l'âge pour une personne née en 1930 au cours de sa vie.

2. Tendances entre 2003 et 2018

Chez l'homme et la femme, l'incidence des LZM est en forte augmentation entre 2003 et 2018. Le taux d'incidence (TSM) augmente en moyenne de +4,7 % par an entre 2003 et 2018 chez l'homme (1,2 en 2003 contre 2,3 en 2018) et de +4,5 % chez la femme (0,9 en 2003 et 1,7 en 2018) (Tableau 5, Figure 2). Sur la période la plus récente (2010-2018), cette augmentation persiste chez l'homme mais s'est légèrement atténuée chez la femme avec une variation annuelle moyenne de +4 % par an.

Entre 2003 et 2018, le nombre de nouveaux cas de LZM a augmenté de 157 % chez l'homme et 168 % chez la femme (Tableau 4).

Cette évolution est essentiellement attribuable à l'évolution du risque (respectivement 118 % et 136 %) (Tableau A1.3-H et F - Annexe 2).

Les tendances par âge montrent que cette augmentation concerne toutes les tranches d'âge chez l'homme et la femme. On observe

cependant que l'augmentation moyenne est plus faible chez les femmes de 60 et 70 ans et très marquée chez la femme de 80 ans (Tableau 6, Figure 3). L'augmentation de l'incidence est régulière et continue chez l'homme quel que soit l'âge, alors qu'elle ralentit chez les femmes de 70 ans à partir de l'année 2010 (Figure 3, Tableau T2- Compléments).

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Lymphome de la zone marginale

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	4,6 [3,9 ; 5,5]	3,3 [2,8 ; 3,9]	2,3 [1,9 ; 2,7]	1 457 [1 238 ; 1 717]
Femme	4,0 [3,4 ; 4,7]	2,4 [2,1 ; 2,9]	1,7 [1,4 ; 2,0]	1 333 [1 130 ; 1 568]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Lymphome de la zone marginale

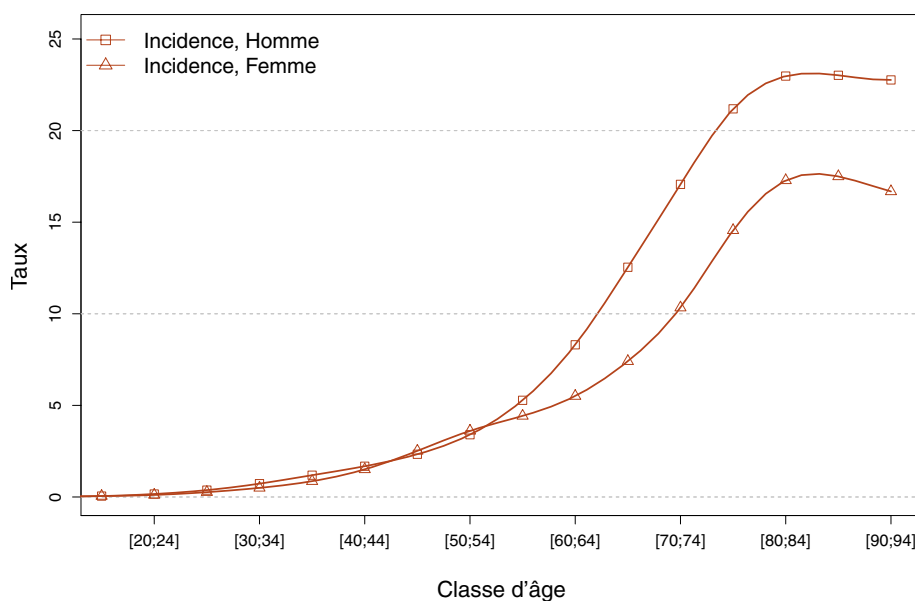


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome de la zone marginale

Âge (années)	[0;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	1	1	3	7	14	24	34	51	73	107	157	229	236	197	169	105	40	9
Femme	0	1	2	5	10	18	31	56	80	95	114	151	165	170	189	149	74	23

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome de la zone marginale

Âge (années)	[0;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	0,0	0,0	0,2	0,4	0,7	1,2	1,7	2,3	3,4	5,3	8,3	12,5	17,1	21,2	23,0	23,0	22,8	23,4
Femme	0,0	0,1	0,1	0,3	0,5	0,9	1,5	2,5	3,6	4,4	5,5	7,4	10,3	14,6	17,3	17,5	16,7	16,1

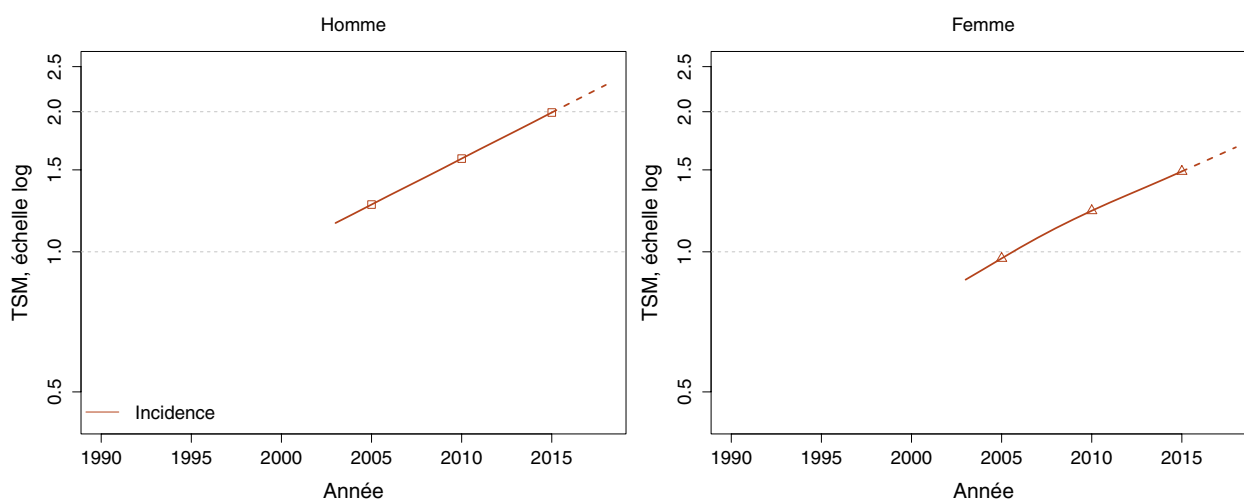
❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 2003 et 2018

*Tendances tous âges***TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Lymphome de la zone marginale**

	Année				
	2003	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE					
Homme	566	645	883	1 214	1 457
Femme	497	583	834	1 122	1 333

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Lymphome de la zone marginale

	Année					Variation Annuelle Moyenne (%)	
	2003	2005	2010	2015	2018	De 2003 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE							
Homme	1,2	1,3	1,6	2,0	2,3	4,7 [3,4 ; 5,9]	4,7 [3,4 ; 5,9]
Femme	0,9	1,0	1,2	1,5	1,7	4,5 [3,0 ; 5,9]	4,0 [2,0 ; 6,0]

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Lymphome de la zone marginale

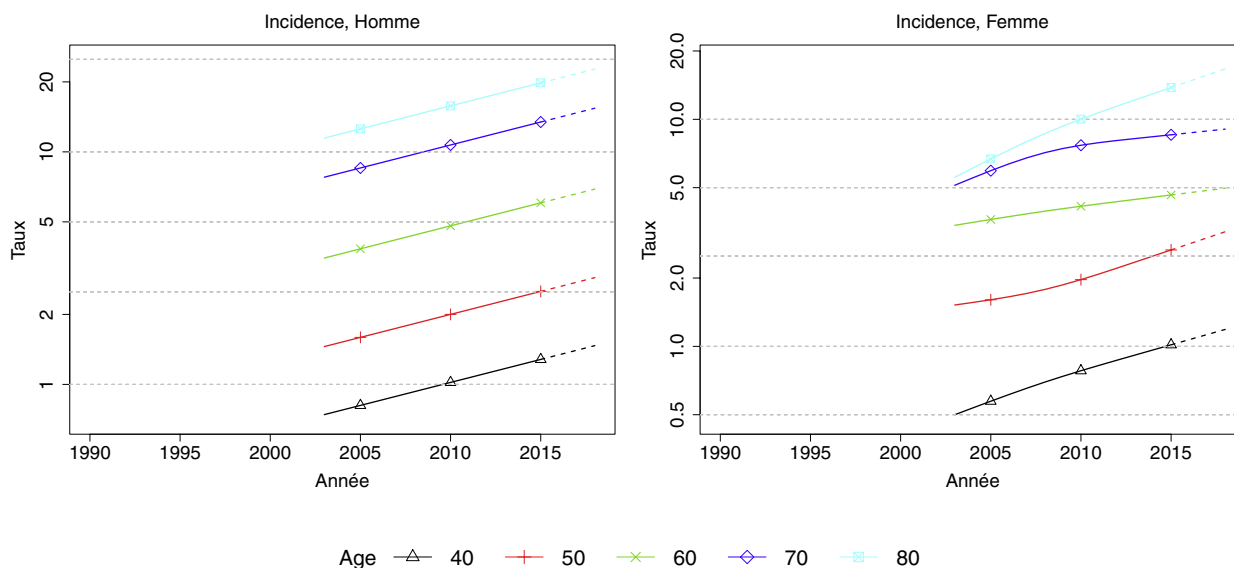
Tendances par âge

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Lymphome de la zone marginale

Âge (années)	Homme			Femme		
	2003	2018	VAM ^a (%)	2003	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE						
40	0,7	1,5	4,7 [3,4 ; 5,9]	0,5	1,2	5,9 [1,3 ; 10,8]
50	1,5	2,9	4,7 [3,4 ; 5,9]	1,5	3,2	5,1 [1,9 ; 8,3]
60	3,5	6,9	4,7 [3,4 ; 5,9]	3,4	5,0	2,5 [0,1 ; 5,1]
70	7,8	15,4	4,7 [3,4 ; 5,9]	5,1	9,1	3,9 [1,6 ; 6,1]
80	11,5	22,7	4,7 [3,4 ; 5,9]	5,6	16,7	7,6 [5,3 ; 10,0]

^a : Variation Annuelle Moyenne

FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Lymphome de la zone marginale



3. Commentaires

Peu d'études publiées sur une période comparable à partir de registres détaillent l'incidence des différents sous-types histologiques de lymphomes non hodgkiniens (LNH) et son évolution dans le temps. Aux États-Unis, les registres du *SEER program* publient régulièrement des taux d'incidence des hémopathies standardisés sur la population US 2000, population proche de la population européenne. Les taux d'incidence estimés pour la période 2011-2015 sont inférieurs à ceux de notre étude chez l'homme (2,1 contre un taux standardisé Europe de 3,3 dans notre étude) mais comparables chez la femme (2,0 contre 2,4 dans notre étude) [5]. Une étude menée au Royaume-Uni rapporte également des incidences standardisées sur la population européenne en 2004-2012 comparables aux nôtres dans les deux sexes (3,3 *versus* 3,3 chez l'homme et 2,1 *versus* 2,4 chez la femme) [6].

L'incidence des différentes entités de LZM a également été estimée dans ces deux études. A partir des données du *SEER program*, les incidences étaient de 1,2 pour les deux sexes pour le lymphome du MALT, 0,7 chez l'homme et 0,6 chez la femme pour le NMZL et 0,2 pour les deux sexes pour le SMZL [5]. L'étude anglaise rapportait une incidence respectivement de 2,6 et 1,6 pour les LZM systémiques et 0,7 et 0,5 pour les LZM extra-ganglionnaires chez l'homme et la femme.

En France métropolitaine, l'incidence des LZM augmente durant toute la période d'étude quels que soient l'âge et le sexe. Les données du *SEER program* américain montrent une stabilité de l'incidence chez l'homme et la femme entre 2006 et 2015. Cependant l'incidence évolue différemment selon le sous-type histologique et le sexe. Une augmentation de l'incidence pour le MALT et une baisse pour le NMZL sont observées pour les deux sexes tandis que pour le SMZL, on observe une légère hausse chez l'homme et une baisse chez la femme. Des différences d'évolution existent également chez la femme selon l'âge avec une forte hausse des LZM (notamment des MALT) chez les sujets de moins de 65 ans et

une baisse des LZM (liée à une baisse des NMZL) chez les sujets plus âgés.

Cette tendance de l'incidence s'explique principalement par l'augmentation du risque, avec une probable augmentation de la prévalence des facteurs de risque durant la période. Ces dernières années, les travaux du consortium international InterLymph ont permis un examen détaillé des facteurs de risque spécifiques des différents sous-types de LNH et ont mis en évidence une hétérogénéité étiologique entre sous-types [7, 8]. Avoir un antécédent de maladie auto-immune est un facteur de risque commun à tous les LZM [7, 8]. Une séropositivité au virus de l'hépatite C ou l'existence d'un ulcère gastrique traduisant une infection à *Helicobacter Pylori* sont associés au risque de lymphome du MALT tandis que l'asthme et l'utilisation de teinture capillaire permanente favorisent la survenue de SMZL. Les antécédents familiaux de lymphome (notamment de LNH) étaient également liés au risque de lymphomes du MALT et de NMZL. Un risque réduit est observé en cas de consommation alcoolique (NMZL et MALT) et le métier de professeur (MALT). Des associations existent entre LNH et expositions professionnelles aux pesticides [9]. Cependant peu d'études examinent les associations spécifiques entre les pesticides et les sous-types de LNH [10]. Aucune étude évaluant le rôle des pesticides ne concerne les LZM.

Enfin, une étude d'association pan-génomique (GWAS) réalisée spécifiquement sur les LZM a identifié deux polymorphismes indépendants dans la région HLA qui sont fortement associés au risque de LZM [11]. Outre la diversité connue de l'étiologie des LNH, il existe de plus en plus de preuves d'une hétérogénéité génétique parmi les sous-types. Cependant, la région HLA semble être généralement associée à plusieurs sous-types de LNH.

Des études complémentaires sont nécessaires pour identifier les mécanismes biologiques sous-jacents à ces relations et faire progresser nos connaissances concernant leurs interactions avec les facteurs environnementaux associés susceptibles de moduler les risques de maladie et d'en expliquer l'évolution.

Références

- [1] Hockley SL, Else M, Morilla A, Wotherspoon A, Dearden C, Catovsky D, *et al.* The prognostic impact of clinical and molecular features in hairy cell leukaemia variant and splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol.* 2012;158(3):347-54.
- [2] Baseggio L, Traverse-Glehen A, Petinataud F, Callet-Bauchu E, Berger F, French M, *et al.* CD5 expression identifies a subset of splenic marginal zone lymphomas with higher lymphocytosis: a clinico-pathological, cytogenetic and molecular study of 24 cases. *Haematologica.* 2010;95(4):604-12.
- [3] Matutes E, Oscier D, Montalban C, Berger F, Callet-Bauchu E, Dogan A, *et al.* Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia.* 2008;22(3):487-95.
- [4] Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 144 p. Disponible à partir des URL : http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV12818 et <http://www.e-cancer.fr>
- [5] Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à partir de l'URL : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, données (SEER) soumises en novembre 2017, mises en ligne sur le site internet (SEER) en avril 2018.
- [6] Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, *et al.* Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type

analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. Avr 2015. 112(9):1575-84.

[7] Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, *et al*. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. Août 2014. 2014(48):130-44.

[8] Bracci PM, Benavente Y, Turner JJ, Paltiel O, Slager SL, Vajdic CM, *et al*. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for marginal zone lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014;2014(48):52-65. doi: 10.1093/jncimonographs/lgu011. PMID:25174026

[9] Lasfargues G. Les lymphomes non hodgkiniens et les pesticides. *Bull Acad Natle Méd*. 2017, n^{os} 7-8-9, 1161-73.

[10] Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. Avr 2014. 11(4):4449-527.

[11] Vijai J, Wang Z, Berndt SI, Skibola CF, Slager SL, de Sanjose S, *et al*. A genome-wide association study of marginal zone lymphoma shows association to the HLA region. *Nat Commun*. Janv 2015. 6:5751.

LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOÏDES

Auteurs : M. Mounier, M. Maynadié, P. Delafosse, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	incidence utilisable
9840/3, 9860/3, 9861/3, 9866/3, 9867/3, 9870/3-9874/3, 9891/3-9931/3, 9984/3, 9805/3, 9806/3-9809/3, 9865/3, 9869/3, 9911/3, 9898/3.	1990-2015

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Cette étude inclut tous les codes morphologiques définis pour les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) dans la classification OMS publiée en 2008, y compris la LAM promyélocytaire qui fait l'objet d'un chapitre spécifique.

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) se définissent comme une maladie rare, majoritairement du sujet âgé. Ce groupe inclut des affections diverses dans leur présentation, leurs caractéristiques biologiques mais surtout dans leur prise en charge liée de plus en plus à leurs caractéristiques moléculaires [1]. Il s'agit de proliférations plus ou moins rapides de cellules malignes développées à partir des cellules médullaires avec un niveau de différenciation variable. Le diagnostic de LAM repose principalement sur l'examen de la moelle osseuse [2]. Les LAM restent des pathologies de mauvais pronostic en dehors de rares sous-types comme la leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) qui bénéficie d'une prise en charge spécifique [3, 4].

Dans les années 1980, la classification FAB (*French-American-British*) définissait les LAM en 8 sous-types en se basant sur des critères d'immunophénotypage et cytologique [5]. Le développement des techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire a permis d'identifier et d'inclure d'autres sous-types de LAM dans la classification OMS actuelle [6]. Les données présentées ici sont des données globales. L'incidence par sous-type n'est possible que pour la LAM promyélocytaire (9866/3) en raison de son identification depuis plusieurs années dans les classifications hématologiques (cf. chapitre LAM promyélocytaire). Pour les autres sous-types, il faudra attendre quelques années afin d'obtenir le recul suffisant pour obtenir une évaluation fiable de l'incidence.

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 3428 le nombre de nouveaux cas de LAM en 2018 dont 1787 chez l'homme (52 %). Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont de 3,1 chez l'homme et de 2,3 chez la femme pour 100 000 personnes-années (rapport hommes/femmes égal à 1,35) (Tableau 1). L'âge médian au diagnostic des LAM est de 69 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2).

L'incidence de la LAM augmente avec les classes d'âges de façon non linéaire. La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre un taux d'incidence faible (< 3 pour 100 000 personnes-années) chez les adultes âgés de moins de 50 ans, ce taux étant comparable entre les deux sexes. Une progression des taux s'observe au-delà de 50 ans pour atteindre une valeur maximale de 34,4 chez les hommes entre 85 et 89 ans et de 26,1 chez les femmes entre 90 et 94 ans (Figure 1, Tableaux 2 et 3).

Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes. À titre de complément (section 3.2, Figure D – Matériel et méthode), la courbe longitudinale des taux d'incidence selon l'âge est fournie pour la cohorte 1930 en Figure 4, et représente le risque liée à l'âge, au cours de sa vie, pour une personne née en 1930.

2. Tendances entre 1990 et 2018

Entre 1990 et 2018, l'incidence selon les années de diagnostic est en légère augmentation. Chez l'homme, le taux d'incidence (TSM) passe de 2,2 à 3,1 pour 100 000 personnes-années (+1,2 % sur l'ensemble de la période) et de 1,8 à 2,3 chez la femme (+0,9 % sur l'ensemble de la période) (Tableau 5). Après 2010, l'incidence se stabilise avec une variation annuelle moyenne entre 2010 et 2018 égale à 0,8 chez l'homme et à 0,7 chez la femme. Pour les deux sexes, plus de la moitié de cette augmentation est attribuable aux évolutions des facteurs de risque (Tableaux A1.3-H et F - Annexe 2).

La variation de l'incidence entre 1990 et 2018 est similaire pour tous les âges chez l'homme. En revanche chez la femme, nous observons une augmentation plus importante de l'incidence chez celles âgées de 80 ans avec une variation annuelle moyenne de 2 % contre 1,1 % chez les plus jeunes (Tableau 6, Figure 3).

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Leucémies aiguës myéloïdes

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	5,7 [5,2 ; 6,2]	4,2 [3,8 ; 4,6]	3,1 [2,8 ; 3,4]	1 787 [1 626 ; 1 963]
Femme	4,9 [4,5 ; 5,3]	3,1 [2,8 ; 3,3]	2,3 [2,1 ; 2,5]	1 641 [1 516 ; 1 776]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Leucémies aiguës myéloïdes

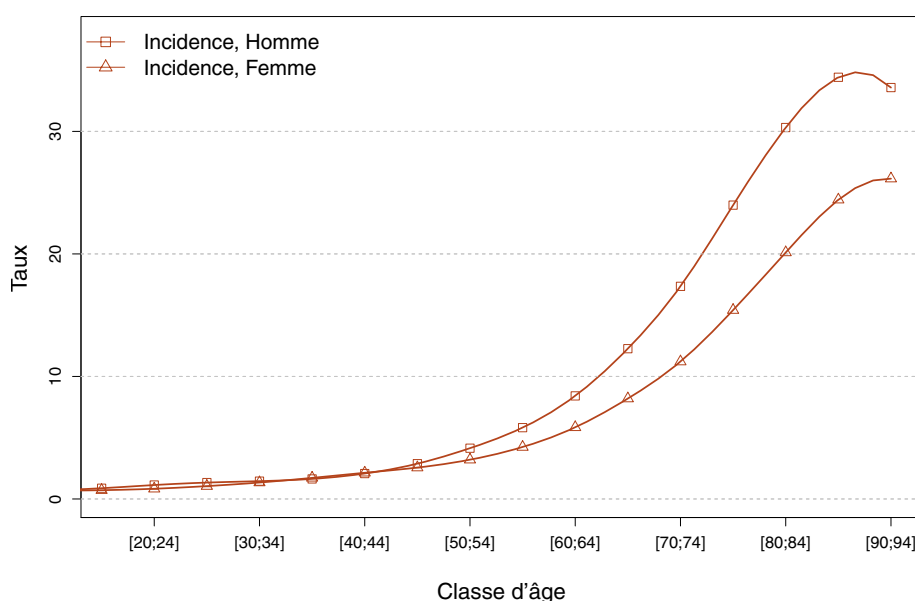


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Leucémies aiguës myéloïdes

Âge (années)	[0;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	54	18	21	25	28	33	42	63	89	118	159	224	240	223	223	157	59	11
Femme	40	14	15	20	27	36	44	57	71	91	121	167	179	180	220	208	116	35

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Leucémies aiguës myéloïdes

Âge (années)	[0;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	0,9	0,9	1,1	1,3	1,5	1,6	2,1	2,9	4,1	5,8	8,4	12,3	17,4	24,0	30,3	34,4	33,6	28,6
Femme	0,7	0,7	0,8	1,1	1,3	1,7	2,1	2,6	3,2	4,2	5,8	8,2	11,2	15,4	20,1	24,4	26,1	24,6

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1990 et 2018

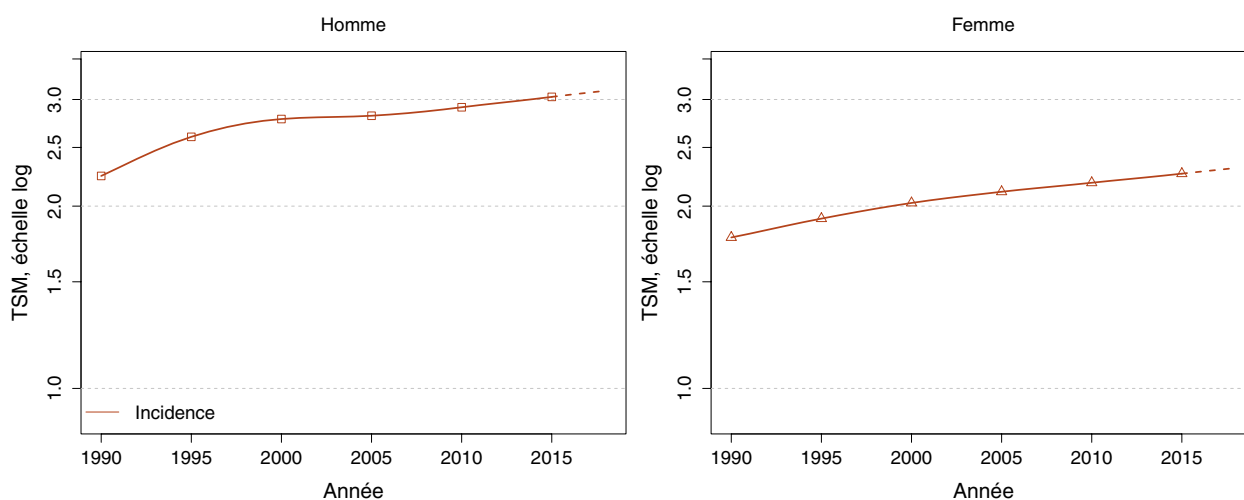
Tendances tous âges

TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Leucémies aiguës myéloïdes

	Année						
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE							
Homme	837	1 034	1 189	1 312	1 479	1 673	1 787
Femme	764	878	1 009	1 166	1 332	1 528	1 641

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Leucémies aiguës myéloïdes

	Année							Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1990 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE									
Homme	2,2	2,6	2,8	2,8	2,9	3,0	3,1	1,2 [0,8 ; 1,6]	0,8 [-0,2 ; 1,8]
Femme	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3	2,3	0,9 [0,5 ; 1,4]	0,7 [0,1 ; 1,4]

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Leucémies aiguës myéloïdes

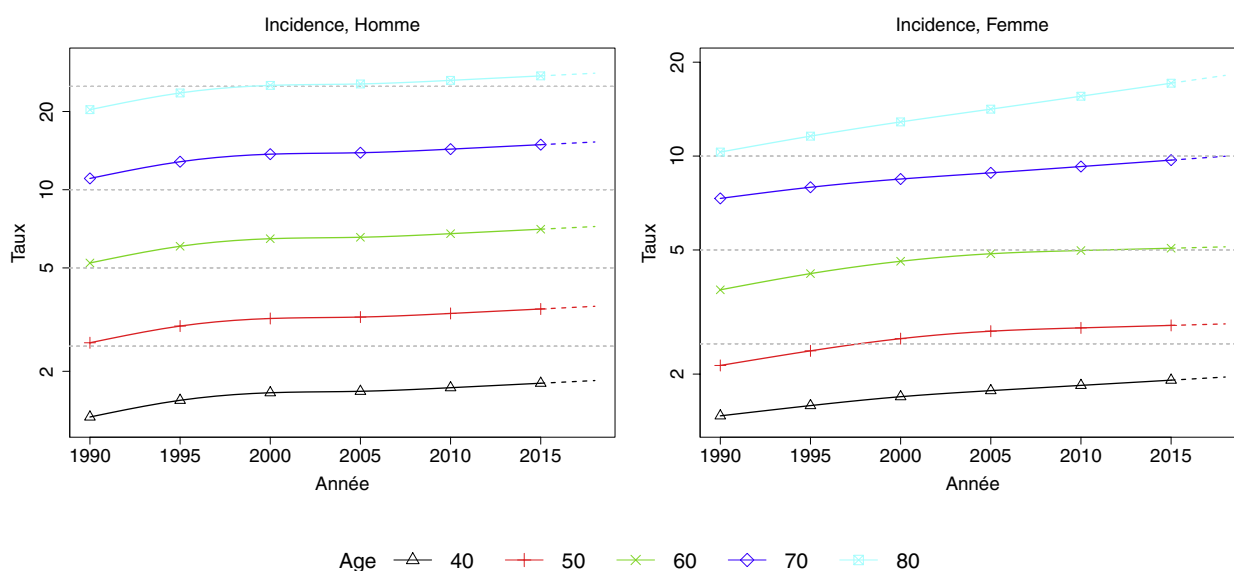
Tendances par âge

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Leucémies aiguës myéloïdes

Âge (années)	Homme			Femme		
	1990	2018	VAM ^a (%)	1990	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE						
40	1,3	1,8	1,2 [0,8 ; 1,6]	1,5	2,0	1,0 [-0,2 ; 2,2]
50	2,6	3,6	1,2 [0,8 ; 1,6]	2,1	2,9	1,1 [0,0 ; 2,2]
60	5,2	7,2	1,2 [0,8 ; 1,6]	3,7	5,1	1,1 [0,3 ; 2,0]
70	11,1	15,3	1,2 [0,8 ; 1,6]	7,3	10,0	1,1 [0,3 ; 1,9]
80	20,3	28,1	1,2 [0,8 ; 1,6]	10,3	18,1	2,0 [1,3 ; 2,8]

^a : Variation Annuelle Moyenne

FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Leucémies aiguës myéloïdes



❖ Indicateurs par cohorte de naissance : incidence dans les registres anciens

AVERTISSEMENT

Pour calculer les indicateurs par cohorte de naissance, il faut avoir un historique des données le plus long possible. Pour cette raison, seuls les registres anciens avec des données depuis au moins 1982 ont été utilisés pour l'incidence dans cette section (6 à 8 registres selon le cancer étudié). L'incidence ainsi estimée correspond donc à une zone « Registres anciens » dans cette section. Par ailleurs, ces indicateurs par cohorte de naissance présentent un niveau élevé d'incertitude car ils nécessitent des projections et rétroprojections à long terme, cf. le chapitre Matériel et méthode.

FIGURE 4 | Taux d'incidence selon l'âge pour la cohorte 1930 (courbe longitudinale de l'âge) - Leucémies aiguës myéloïdes

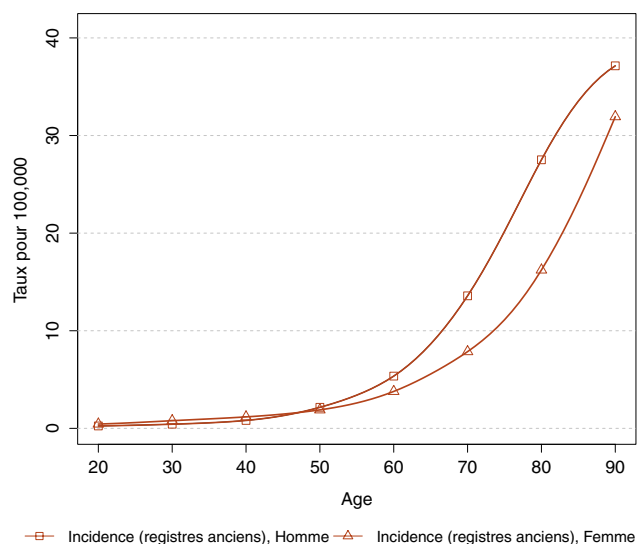


FIGURE 5 | Risque cumulé 0-74 ans (en %) selon la cohorte de naissance - Leucémies aiguës myéloïdes

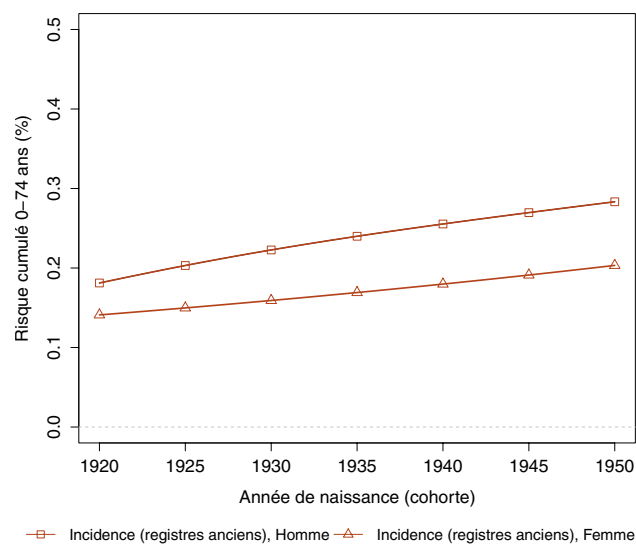


TABLEAU 7 | Risque cumulé 0-74 ans (en %) selon la cohorte de naissance - Leucémies aiguës myéloïdes

	Cohorte de naissance						
	1920	1925	1930	1935	1940	1945	1950
INCIDENCE REGISTRES ANCIENS							
Homme	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3
Femme	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

3. Commentaires

On constate une légère augmentation de l'incidence des LAM en France. Cette pathologie touche majoritairement les sujets âgés. Ces chiffres sont cohérents avec ceux publiés sur la période 2003-2007 à partir de la base GLOBOCAN, qui place la France dans la moyenne des pays développés [7].

On observe cependant quelques éléments particuliers comme l'augmentation plus marquée de l'incidence depuis 1990 chez les femmes les plus âgées, augmentation qui semble indépendante de l'évolution des facteurs démographiques. En effet, la part attribuable aux facteurs de risque s'élève à 69 % chez la femme.

L'origine de la maladie reste souvent inconnue en dehors de quelques facteurs de risque bien identifiés. Il peut s'agir de facteurs environnementaux comme l'exposition à des agents physiques ou chimiques (radiations ionisantes, exposition au benzène), la présence de maladies génétiques (syndrome de Down, anémie de Fanconi...), d'antécédents de cancers solides et d'hémopathies

malignes, ou encore le fait d'avoir reçu un traitement par chimiothérapie ou par radiothérapie [8, 9]. En l'absence d'études spécifiques à grande échelle, il est impossible d'identifier les facteurs pouvant expliquer cette augmentation chez la femme âgée.

L'évolution des classifications internationales permet de distinguer actuellement quatre grandes catégories de LAM mais surtout 30 entités spécifiques souvent liées à des anomalies chromosomiques ou moléculaires [10]. En effet, alors que la classification et le pronostic des LAM étaient basés principalement sur l'étude de l'examen cytogénétique (altération ou non du caryotype et la distinction entre des anomalies dites simples ou complexes), le développement de la biologie moléculaire a permis d'identifier des mutations jouant un rôle dans l'origine de la maladie et ayant un impact sur le pronostic des patients [11]. La classification actuelle intègre désormais par exemple les LAM avec mutation des gènes NPM1 ou FLT-3 [6]. Il sera intéressant par la suite d'ajuster ces estimations d'incidence pour chacune de entités de LAM ce d'autant que le développement des thérapies ciblées sur ces anomalies est en cours.

Références

- [1] Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet*. Août 2018;392(10147):593-606.
- [2] Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, *et al*. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. Janv 2010;115(3):453-74.
- [3] Maynadié M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Visser O, Allemanni C, Tereanu C, *et al*. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica*. Févr 2013;98(2):230-8.
- [4] Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard A-V, Woronoff A-S, Bara S, *et al*. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer*. Mai 2013;132(10):2378-87.
- [5] Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton D a. G, Gralnick HR, *et al*. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *British Journal of Haematology*. Août 1976;33(4):451-8.
- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al*. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. Juin 2016;127(20):2391-405. Mai 2016;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Publication en ligne le 11/04/2016.
- [7] Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *The Lancet Haematology*. Janv 2018;5(1):e14-24.
- [8] Lazarevic VL, Rosso A, Juliusson G, Antunovic P, Derolf ÅR, Deneberg S, *et al*. Incidence and prognostic significance of isolated trisomies in adult acute myeloid leukemia: A population-based study from the Swedish AML registry. *Eur J Haematol*. Mai 2017;98(5):493-500.
- [9] Checkoway H, Dell LD, Boffetta P, Gallagher AE, Crawford L, Lees PS, *et al*. Formaldehyde Exposure and Mortality Risks From Acute Myeloid Leukemia and Other Lymphohematopoietic Malignancies in the US National Cancer Institute Cohort Study of Workers in Formaldehyde Industries. *J Occup Environ Med*. Juill 2015;57(7):785-94.
- [10] International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). - WHO - OMS - [Internet]. [Consulté le 4 oct 2018].
- [11] Döhner K, Döhner H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. Juill 2008;93(7):976-82.

LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOÏDE PROMYÉLOCYTAIRE

Auteurs : M. Mounier, M. Maynadié, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9866/3	2003-2015

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

La leucémie aiguë promyélocytaire représente 7 % des leucémies aiguës myéloïdes en France en 2018. Sa terminologie a évolué au fur et à mesure des classifications hématologiques. Elle est d'abord référencée sous le nom de LAM de type 3 dans la classification FAB (French-American-British) [1] puis LAM t(15 ;17) depuis la classification internationale de 2008 [2]. Elle se caractérise par la présence d'une translocation réciproque entre les chromosomes 15 et 17. Ce remaniement chromosomique entraîne la création d'une protéine de fusion limitant la différenciation cellulaire au stade de promyélocyte dans la moelle osseuse. Ce sous-type a pu bénéficier d'une prise en charge spécifique basée sur une association entre chimiothérapie et l'acide tout trans-rétinoïque et plus récemment avec le trioxyde d'arsenic [3]. Alors qu'elle était considérée comme la forme la plus agressive de LAM, l'utilisation de la thérapie ciblée a permis d'améliorer considérablement le pronostic des patients, à l'inverse des autres sous-types de LAM qui restent de mauvais pronostic. La survie nette standardisée à 5 ans est de 65 % alors que pour les autres sous-types de LAM elle est de 21 % [4]. La leucémie aiguë promyélocytaire est de ce fait étudiée séparément des autres sous-types dans les études épidémiologiques (cf. chapitre LAM).

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 228 le nombre de nouveaux cas de LAM promyélocytaire en 2018 dont 146 chez l'homme (64 %). L'incidence est sensiblement identique entre les deux sexes avec un taux d'incidence standardisé monde de 0,3 chez l'homme et de 0,2 chez la femme pour 100 000 personnes-années (rapport hommes/

femmes égal à 1,5) (Tableau 1). La LAM promyélocytaire touche toutes les classes d'âge avec un âge médian au diagnostic égal à 57 ans chez l'homme et à 54 ans chez la femme (Tableau A2.5 - Annexe 2). La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre un accroissement du risque avec l'augmentation de l'âge. Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes. Chez l'homme, une progression marquée des taux s'observe au-delà de 45 ans pour atteindre un premier plateau de 0,9 pour 100 000 personnes-années entre 65 et 74 ans puis une valeur maximale de 1,1 pour 100 000 personnes-années chez les patients de plus de 90 ans. Chez la femme, l'incidence reste inférieure à 0,4 dans toutes les classes d'âge (Figure 1, Tableaux 2 et 3). Le taux maximal est atteint chez les femmes âgées de 60 à 74 ans et de 80 à 89 ans.

2. Tendances entre 2003 et 2018

Entre 2003 et 2018, l'incidence varie de façon linéaire au cours des années de diagnostic chez l'homme avec une variation annuelle moyenne égale à +3,7 % (on passe de 0,2 à 0,3 chez l'homme). Chez la femme, aucun effet de l'année n'a été retrouvé sur le taux d'incidence durant la période d'étude (Tableau 5). La part attribuable aux changements démographique est de 26 % et l'évolution du risque explique 77 % de cette augmentation chez l'homme (Tableaux A2.3-H - Annexe 2).

Du fait d'un faible nombre de cas observés, les tendances par âge ne sont pas présentées.

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	0,5 [0,3 ; 0,6]	0,4 [0,3 ; 0,5]	0,3 [0,2 ; 0,5]	146 [107 ; 195]
Femme	0,2 [0,2 ; 0,3]	0,2 [0,2 ; 0,3]	0,2 [0,2 ; 0,2]	82 [73 ; 97]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire

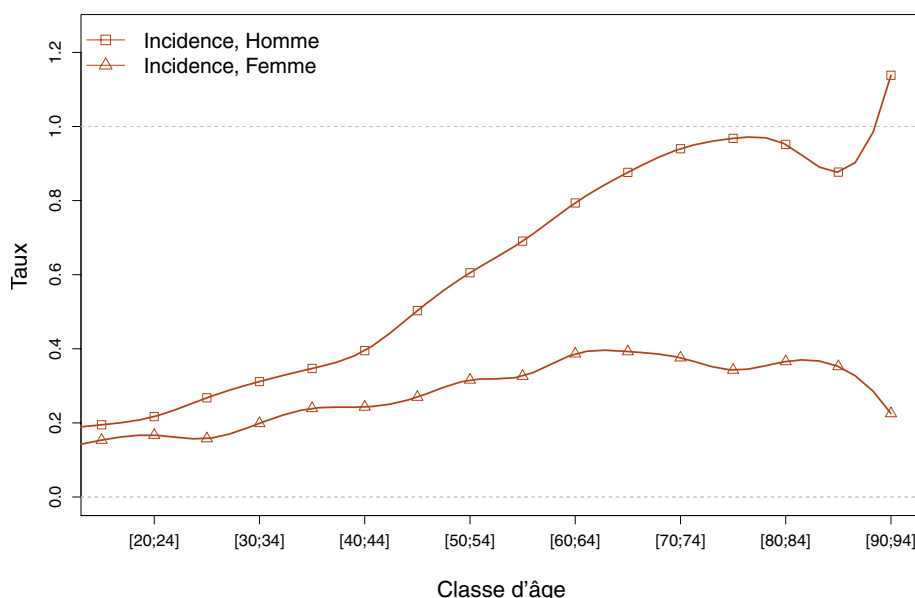


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire

Âge (années)	[0;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	8	4	4	5	6	7	8	11	13	14	15	16	13	9	7	4	2	0
Femme	5	3	3	3	4	5	5	6	7	7	8	8	6	4	4	3	1	0

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire

Âge (années)	[0;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	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	0,9	1,1	0,0
Femme	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,2	0,0

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 2003 et 2018

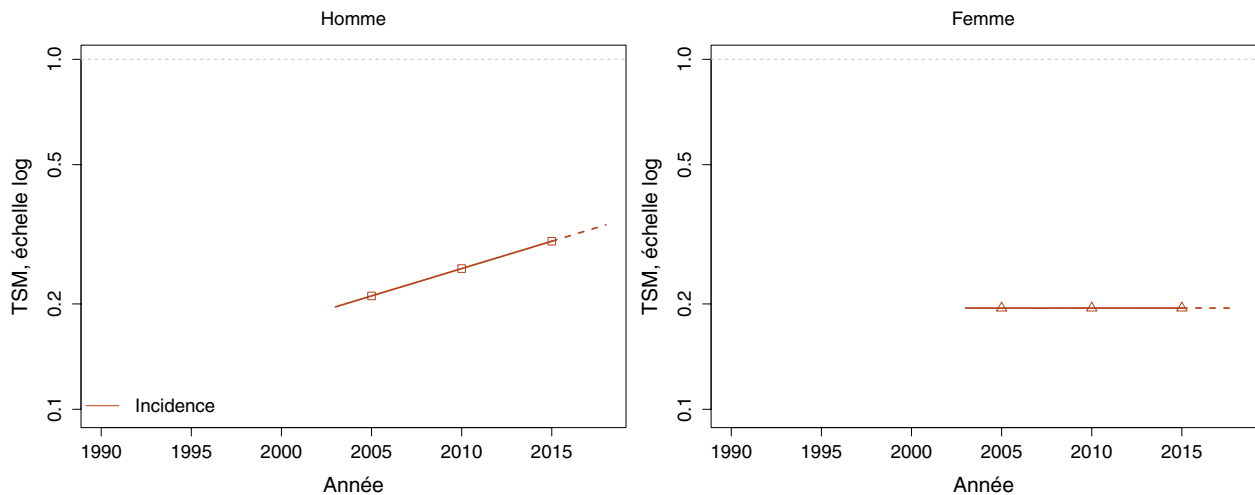
*Tendances tous âges***TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire**

	Année				
	2003	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE					
Homme	72	81	103	125	146
Femme	75	75	79	82	82

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire

	Année					Variation Annuelle Moyenne (%)	
	2003	2005	2010	2015	2018	De 2003 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE							
Homme	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	3,7 [0,2 ; 7,3]	3,7 [0,2 ; 7,3]
Femme	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0 [NC*]	0 [NC*]

* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire*Tendances par âge*

Les tendances par âge ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

3. Commentaires

La leucémie aiguë promyélocytaire reste une maladie rare avec un taux d'incidence monde inférieur à 0,3 pour 100 000 personnes-années en France. Ces résultats sont comparables à ceux estimés aux États-Unis dans le cadre du *SEER program* avec un taux d'incidence égal à 0,27 sur la période 2000-2008 [5]. Une incidence similaire est également retrouvée en Europe [6]. On observe des différences par sexe dans les tendances d'incidence selon l'âge. Alors que chez la femme l'incidence reste stable en fonction des classes d'âge, on observe une augmentation de l'incidence chez l'homme au-delà de 45 ans.

Dans cette étude, l'augmentation de l'incidence chez l'homme s'explique majoritairement par une augmentation du risque. L'origine de la maladie reste inconnue en dehors de quelques facteurs de risque bien identifiés identiques à ceux de l'ensemble des LAM.

Il peut s'agir de facteurs environnementaux comme l'exposition à des agents physiques ou chimiques (radiations ionisantes, exposition au benzène), la présence de maladies génétiques (syndrome de Down, anémie de Fanconi...), d'antécédents de cancers solides et d'hémopathies malignes, ou encore le fait d'avoir reçu un traitement par chimiothérapie ou par radiothérapie [7-9]. En l'absence d'études spécifiques à grande échelle, il est impossible d'identifier la ou les facteurs de risque pouvant expliquer cette augmentation de l'incidence chez l'homme.

La leucémie aiguë promyélocytaire est l'exemple même des progrès réalisés dans la prise en charge des patients à la fois grâce à une meilleure connaissance de la maladie et au développement de nouvelles thérapeutiques. Par la suite, il sera intéressant de pouvoir disposer d'indicateurs épidémiologiques spécifiques pour chacune des entités de LAM.

Références

- [1] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, *et al.* Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* Août 1976;33(4):451-8.
- [2] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* Juill 2009;114(5):937-51.
- [3] Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now and the future. *Blood Cancer Journal.* Avr 2015;5(4):e304-e304.
- [4] Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 - Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 144 p. Disponible à partir des URL : http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV12818 et <http://www.e-cancer.fr>
- [5] Chen Y, Kantarjian H, Wang H, Cortes J, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia: A population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. *Cancer.* Déc 2012;118(23):5811-8.
- [6] Roman E, Smith A, Appleton S, Crouch S, Kelly R, Kinsey S, *et al.* Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. *Cancer Epidemiol.* Juin 2016;42:186-98.
- [7] Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer.* Nov 2006;107(9):2099-107.
- [8] Lazarevic VL, Rosso A, Juliusson G, Antunovic P, Derolf ÅR, Deneberg S, *et al.* Incidence and prognostic significance of isolated trisomies in adult acute myeloid leukemia: A population-based study from the Swedish AML registry. *Eur J Haematol.* Mai 2017;98(5):493-500.
- [9] Checkoway H, Dell LD, Boffetta P, Gallagher AE, Crawford L, Lees PS, *et al.* Formaldehyde Exposure and Mortality Risks From Acute Myeloid Leukemia and Other Lymphohematopoietic Malignancies in the US National Cancer Institute Cohort Study of Workers in Formaldehyde Industries. *J Occup Environ Med.* Juill 2015;57(7):785-94.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

Auteurs : S. Le Guyader-Peyrou, A. Monnereau

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9863/3, 9875/3	1990-2015

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Les leucémies myéloïdes chroniques BCR ABL négatif n'ont pas été comptabilisées dans l'incidence présentée.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne associée à une production anarchique de leucocytes (globules blancs) au niveau de la moelle osseuse et dans une moindre mesure de la lignée granulocytaire [1]. Cette production excessive entraîne le passage d'un nombre élevé de cellules blastiques, immatures, non fonctionnelles, de la moelle osseuse vers le sang périphérique. La LMC est le premier syndrome myéloprolifératif chronique reconnu comme malin dans la classification internationale en raison de la description de la translocation t(9;22) qui le caractérise [2].

En l'absence de traitement, la LMC évolue classiquement en 3 phases. La plupart des cas sont diagnostiqués à la phase chronique. Dans un second temps, on observe une phase d'accélération qui dure quelques mois. Les cellules se différencient de moins en moins et le taux sanguin de leucocytes anormaux augmente. Les symptômes, généralement aspécifiques, sont fréquents durant cette phase : malaise, perte de poids, gêne abdominale liée à une splénomégalie [3]. La troisième phase d'évolution est la phase blastique. Elle se caractérise par un taux de cellules blastiques (ou blastes) dans le sang ou dans la moelle osseuse supérieur à 20 %. D'une forme chronique de la maladie, on passe à une forme aiguë de leucémie, généralement de mauvais pronostic [4, 5].

L'arrivée du premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), l'imatinib, en 2000 a radicalement changé la prise en charge des patients. Ce traitement a permis la diminution durable et profonde du nombre de cellules leucémiques et l'augmentation de l'espérance de vie, se rapprochant désormais de celle de la population générale. La survie globale à 10 ans des patients estimée dans les essais cliniques est ainsi passée de près de 20 % à 83 % [6].

Plus récemment, cette amélioration de la survie a également été observée dans la population générale dans une étude réalisée en France à partir des registres de cancer. La survie nette à 5 ans standardisée s'améliorait très nettement en passant de 49 % pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 83 % pour les cas diagnostiqués en 2005-2010 [7].

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 872 le nombre de nouveaux cas de LMC en 2018 dont 480 chez l'homme (55 %). Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont de 1,0 chez l'homme et 0,8 pour 100 000 personnes-années chez la femme (rapport hommes/femmes égal à 1,4) (Tableau 1). Même si la LMC peut toucher toutes les classes d'âge, 58 % des cas ont 60 ans ou plus et l'âge médian au diagnostic est, respectivement de 61 ans chez l'homme et 62 ans chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2).

La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une augmentation constante des taux en fonction de l'âge. Cette augmentation est encore plus marquée chez l'homme à partir de l'âge de 70 ans (Figure 1) pour atteindre une valeur maximale de 4,9 entre 75 et 79 ans avant de diminuer pour les tranches d'âge suivantes (Tableaux 2 et 3). Les taux d'incidence par âge sont systématiquement moins élevés chez la femme avec un maximum de 2,7 pour les âges compris entre 75 et 79 ans. Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes. A titre de complément (cf. section 3.2, Figure D – Matériel et méthode), la courbe longitudinale des taux d'incidence selon l'âge est fournie pour la cohorte 1930 en Figure 4, et représente le risque lié à l'âge pour une personne née en 1930 au cours de sa vie.

2. Tendances entre 1990 et 2018

Même si on observe une très légère augmentation du nombre de nouveaux cas de LMC entre 1990 et 2018 chez l'homme et chez la femme (Tableau 4), les taux d'incidence (TSM) sont stables dans les deux sexes entre 1990 et 2018 (Tableau 5). La part attribuable des évolutions est totalement liée aux changements démographiques chez la femme. Chez l'homme, le seul impact des changements

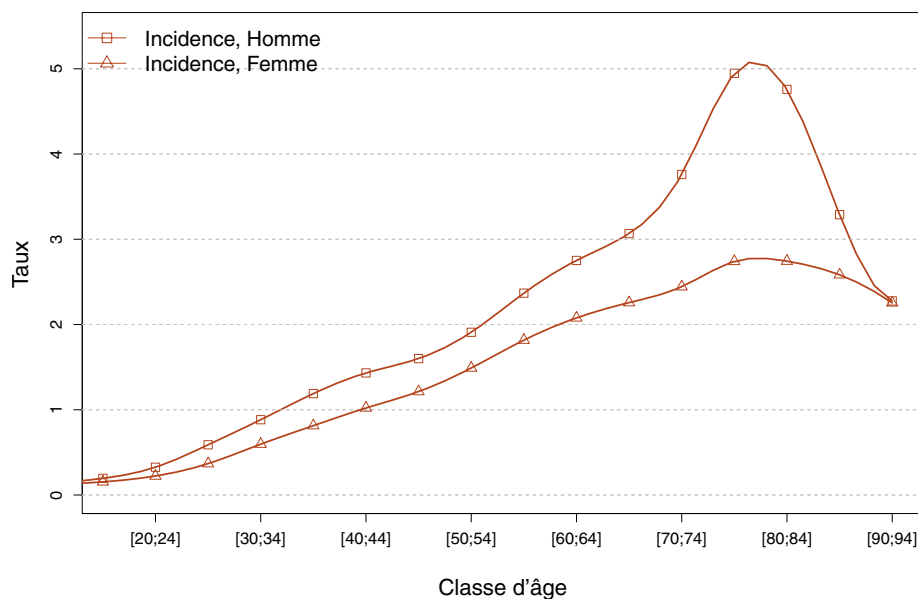
démographiques impliquerait une augmentation plus élevée du nombre de cas que celle observée. On observe une réduction du risque sur la période étudiée (Tableaux A1.3-H et F - Annexe 2).

Les tendances par âge chez l'homme montrent également une stabilité de l'évolution de l'incidence entre 1995 et 2018 quelle que soit la catégorie d'âge excepté chez les hommes de 70 ans, où une diminution est observée (Tableau 6, Figure 3).

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Leucémie myéloïde chronique

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	1,5 [1,3 ; 1,7]	1,3 [1,1 ; 1,5]	1,0 [0,8 ; 1,1]	480 [421 ; 548]
Femme	1,2 [1,1 ; 1,3]	0,9 [0,8 ; 1,0]	0,7 [0,6 ; 0,8]	392 [361 ; 422]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Leucémie myéloïde chronique**TABLEAU 2** | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Leucémie myéloïde chronique

Âge (années)	[0;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	4	4	6	11	17	24	29	35	41	48	52	56	52	46	35	15	4	1
Femme	4	3	4	7	12	17	21	27	33	39	43	46	39	32	30	22	10	3

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Leucémie myéloïde chronique

Âge (années)	[0;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	0,1	0,2	0,3	0,6	0,9	1,2	1,4	1,6	1,9	2,4	2,8	3,1	3,8	4,9	4,8	3,3	2,3	2,6
Femme	0,1	0,2	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,5	1,8	2,1	2,3	2,4	2,7	2,7	2,6	2,3	2,1

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 1990 et 2018

Tendances tous âges

TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Leucémie myéloïde chronique

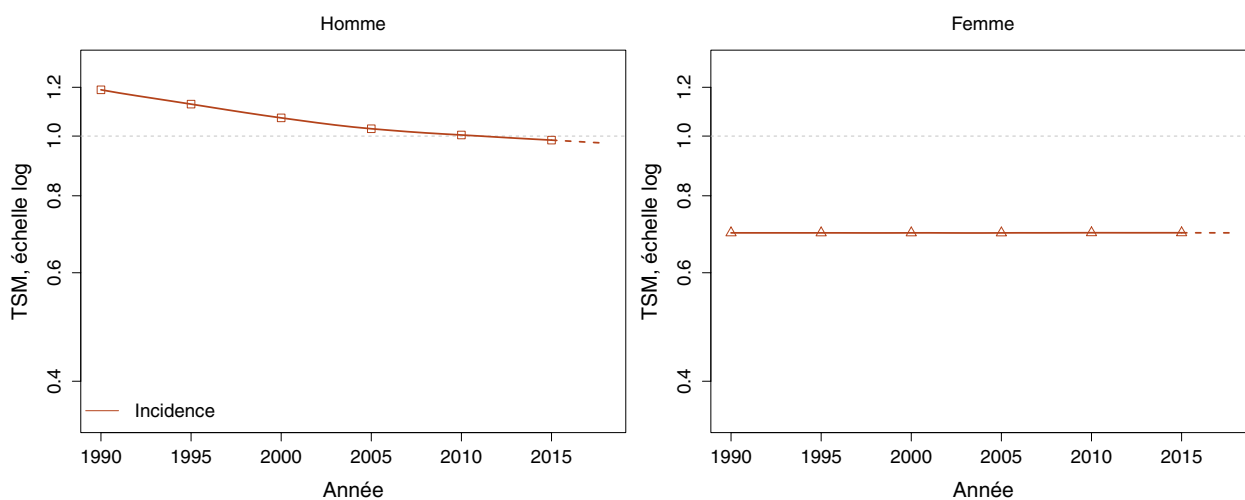
	Année						
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE							
Homme	433	434	432	441	457	475	480
Femme	290	307	322	344	364	384	392

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Leucémie myéloïde chronique

	Année							Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1990 à 2018	De 2010 à 2018
	INCIDENCE								
Homme	1,2	1,1	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	-0,7 [-1,3 ; -0,1]	-0,4 [-1,5 ; 0,8]
Femme	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0 [NC*]	0 [NC*]

* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Leucémie myéloïde chronique



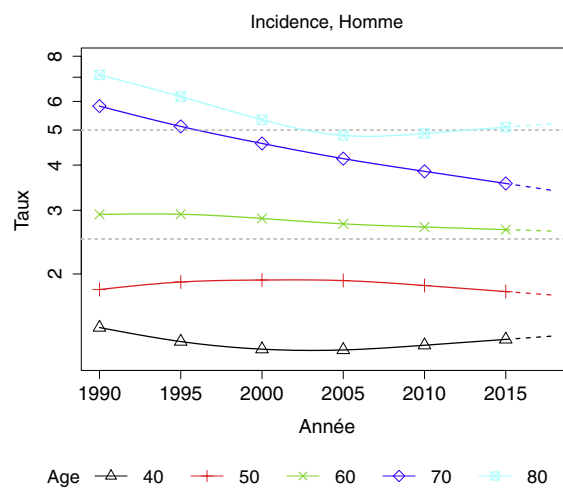
Tendances par âge

Les tendances par âge pour les femmes ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Leucémie myéloïde chronique

INCIDENCE	Âge (années)	Homme		
		1990	2018	VAM ^a [%]
	40	1,4	1,3	-0,2 [-1,6 ; 1,2]
	50	1,8	1,7	-0,1 [-1,4 ; 1,2]
	60	2,9	2,6	-0,4 [-1,5 ; 0,8]
	70	5,8	3,4	-1,9 [-3,0 ; -0,8]
	80	7,1	5,2	-1,1 [-2,4 ; 0,2]

^a : Variation Annuelle Moyenne

FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Leucémie myéloïde chronique

❖ Indicateurs par cohorte de naissance : incidence dans les registres anciens

Les tendances par âge pour les femmes ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

AVERTISSEMENT

Pour calculer les indicateurs par cohorte de naissance, il faut avoir un historique des données le plus long possible. Pour cette raison, seuls les registres anciens avec des données depuis au moins 1982 ont été utilisés pour l'incidence dans cette section (6 à 8 registres selon le cancer étudié). L'incidence ainsi estimée correspond donc à une zone « Registres anciens » dans cette section. Par ailleurs, ces indicateurs par cohorte de naissance présentent un niveau élevé d'incertitude car ils nécessitent des projections et rétroprojections à long terme, cf. le chapitre Matériel et méthode.

FIGURE 4 | Taux d'incidence selon l'âge pour la cohorte 1930 (courbe longitudinale de l'âge) - Leucémie myéloïde chronique

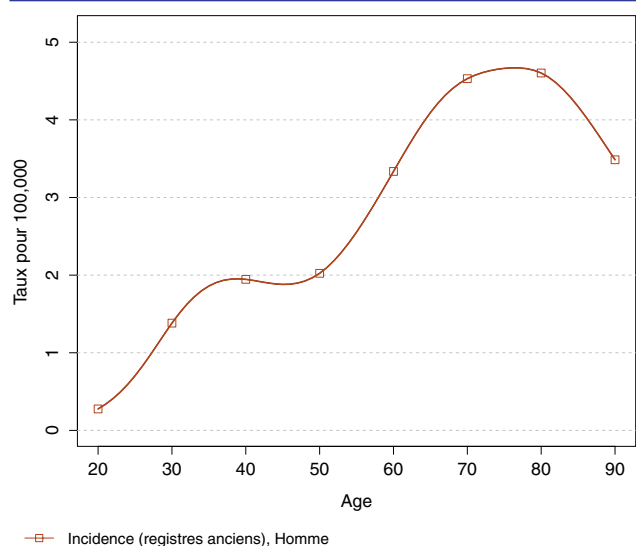


FIGURE 5 | Risque cumulé 0-74 ans (en %) selon la cohorte de naissance - Leucémie myéloïde chronique

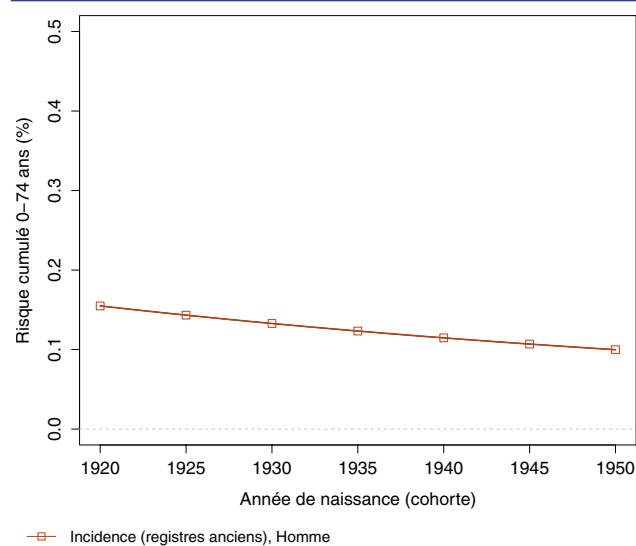


TABLEAU 7 | Risque cumulé 0-74 ans (en %) selon la cohorte de naissance - Leucémie myéloïde chronique

	Cohorte de naissance						
	1920	1925	1930	1935	1940	1945	1950
INCIDENCE REGISTRES ANCIENS							
Homme	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

3. Commentaires

La LMC est une maladie rare, aujourd'hui bien connue et diagnostiquée dont l'incidence est relativement stable sur l'ensemble de la période étudiée.

L'incidence de la LMC (TSM) est plus élevée en France qu'au Royaume-Uni (0,7 pour les deux sexes) mais moins élevée qu'aux États-Unis (chiffres du *SEER program* : 1,0 pour 100 000 personnes-années chez la femme à 1,2 chez l'homme sur la période 2006-2015) [9]. La faible diminution du risque de la LMC chez l'homme s'explique vraisemblablement par un diagnostic plus précis chez les patients âgés au cours du temps avec l'utilisation systématique de la biologie moléculaire. En effet, les critères diagnostiques de la LMC n'ont pas changé même si les outils de biologie moléculaire ont, eux beaucoup progressé et ont été généralisés. Durant la période d'étude, le nombre de cas de LMC codés « sans autre indication (SAI) » (9863/3), donc sans identification de BCR-ABL a fortement diminué aux dépens du code précis LMC BCR-ABL positif (9875/3). Le croisement des courbes a eu lieu en

2001 et le pourcentage de LMC SAI reste depuis aux alentours de 20 % des cas.

Les facteurs étiologiques de la LMC sont globalement peu ou pas connus. Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence l'effet des rayonnements ionisants sur le développement d'une LMC chez les personnes exposées. D'autres évoquent un rôle possible d'une exposition au benzène dans la survenue de la maladie [11, 12].

En 2018, les cliniciens disposent d'un arsenal thérapeutique qui s'est enrichi au fil du temps pour traiter les patients atteints de LMC (cinq médicaments anti-tyrosine kinase de deuxième génération). La majorité des patients restent en phase chronique de façon durable et voient donc leur survie augmentée de façon considérable. La prévalence de la LMC augmente en conséquence au fil des années et pose de nouvelles questions quant à l'organisation de sa prise en charge, son coût et la survenue de nouveaux événements dans leur suivi. Enfin, des progrès récents montrent la possibilité d'arrêter le traitement dans des situations très précises et contrôlées.

Références

- [1] Abramson S, Miller R, Phillips R. The identification in adult bone marrow of pluripotent and restricted stem cells of the myeloid and lymphoid systems. *J Exp Med.* Juin 1977;145(6):1567-79.
- [2] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* Mai 2016. 127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Publication en ligne le 11/04/2016.
- [3] Kantarjian HM, Smith TL, McCredie KB, Keating MJ, Walters RS, Talpaz M, *et al.* Chronic myelogenous leukemia: a multivariate analysis of the associations of patient characteristics and therapy with survival. *Blood.* Déc 1985;66(6):1326-35.
- [4] Quintás-Cardama A, Cortes JE. Chronic Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* Juill 2006;81(7): 973-88.
- [5] Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, *et al.* Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique.* Avr 2016;64(2):103-12.
- [6] Mughal TI, Radich JP, Deininger MW, Apperley JF, Hughes TP, Harrison CJ, *et al.* Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. *Haematologica.* Mai 2016;101(5):541-58.
- [7] Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, *et al.* Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 144 p. Disponible à partir des URL : http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV12818 et <http://www.e-cancer.fr>
- [8] Roman E, Smith A, Appleton S, Crouch S, Kelly R, Kinsey S, *et al.* Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. *Cancer Epidemiol.* Juin 2016. 42:186-98. doi: 10.1016/j.canep.2016.03.011.
- [9] Noone AM, Howlander N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à partir de l'URL : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, données (SEER) soumises en novembre 2017, mises en ligne sur le site internet (SEER) en avril 2018.
- [10] Hsu W-L, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, *et al.* The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950-2001. *Radiat Res.* Févr 2013;179(3):361-82.
- [11] Vlaanderen J, Lan Q, Kromhout H, Rothman N, Vermeulen R. Occupational benzene exposure and the risk of chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of cohort studies incorporating study quality dimensions. *Am J Ind Med.* Sept 2012;55(9):779-85.

SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES AUTRES QUE LMC

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9950/3, 9960/3-9964/3	2003-2015

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

Le précédent rapport d'Incidence de 2013 en France présentait les estimations pour l'ensemble des syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que les leucémies myéloïdes chroniques (LMC). Estimés à 3 762 cas en 2018 dont 52 % chez la femme, nous avons décidé dans ce nouveau rapport, de commenter les résultats en faisant la distinction entre les trois plus grandes entités (plus intéressant d'un point de vue clinique et épidémiologique).

A titre informatif, vous trouverez cependant en annexe 3 la fiche « syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC », qui n'est pas commentée.

Vous trouverez donc ci-après trois fiches :

- Myélofibrose primitive
- Polyglobulie de Vaquez
- Thrombocytémie essentielle

1. MYÉLOFIBROSE PRIMITIVE

Auteurs : E. Cornet, X. Troussard, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9961/3	2003-2018

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Le rapport sur l'incidence de 2013 ne présentait pas les taux d'incidence de l'ensemble des syndromes myéloprolifératifs autres que les leucémies myéloïdes chroniques « SMP autres que LMC », il est donc impossible de pouvoir comparer les chiffres de cette fiche avec le dernier rapport.

La myélofibrose primitive (MP) ou splénomégalie myéloïde est un syndrome myéloprolifératif chronique dont l'évolution clinique se déroule en deux étapes, une phase préfibrotique et une phase fibrotique. Cette présentation clinique particulière rend le diagnostic plus difficile. Néanmoins, l'amélioration des connaissances physiopathologiques des syndromes myéloprolifératifs BCR-ABL négatifs a permis une meilleure reconnaissance de leur diagnostic en fournissant au praticien des marqueurs moléculaires aisément accessibles, tels que la mutation V617F du gène JAK2 (50-60 % des cas), la mutation du gène CALR (30 % des cas) ou la mutation du gène MPL (8 % des cas) [1]. Les critères diagnostiques de la MP, y compris moléculaires, ont par conséquent été précisés et intégrés dans les nouvelles classifications internationales.

L'étude du *SEER program* de 2016 (*Surveillance Epidemiology and End Results*) a montré que la survie relative à 5 ans est meilleure chez les sujets jeunes de moins de 60 ans (70 %) et chez la femme comparée aux plus de 60 ans (40 %). Dans chacun des groupes d'âge, la survie relative à 5 ans est meilleure chez la femme par rapport aux hommes [3].

Incidence en France métropolitaine en 2018

En France, le nombre de cas incidents de MP est estimé à 520 en 2018, dont 53 % survenant chez l'homme. Le taux d'incidence standardisé monde est de 0,4 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 0,3 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes égal à 1,3 (Tableau 1). L'âge médian des patients au

diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme (Tableau A2.5 - Annexe 2).

La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge augmente à partir de 45 ans pour atteindre un pic d'incidence de 4,8 pour 100 000 personnes-années chez l'homme entre 75 et 79 ans, et 3,3 chez la femme entre 80 et 84 ans (Figure 1 et Tableau 3). Les taux diminuent ensuite dans les classes d'âge plus âgées dans les deux sexes.

Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes.

Tendances entre 2003 et 2018

Les taux d'incidence standardisés monde restent stables chez l'homme entre 2003 et 2018. Ils augmentent globalement chez la femme avec un taux annuel moyen d'évolution égal à 4 % jusqu'en 2010 (tableau 5 et figure 2). A partir de 2010, l'augmentation est plus marquée (+11,1 % par an en moyenne).

Ces tendances doivent être interprétées avec la plus grande précaution car le nombre de cas observés dans les registres reste faible.

Du fait d'un faible nombre de cas observé, les tendances par âge n'ont pu être présentées.

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Myélofibrose primitive

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	0,9 [0,8 ; 1,0]	0,6 [0,5 ; 0,7]	0,4 [0,4 ; 0,5]	273 [246 ; 304]
Femme	0,7 [0,5 ; 1,1]	0,4 [0,3 ; 0,7]	0,3 [0,2 ; 0,5]	247 [163 ; 375]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Myélofibrose primitive

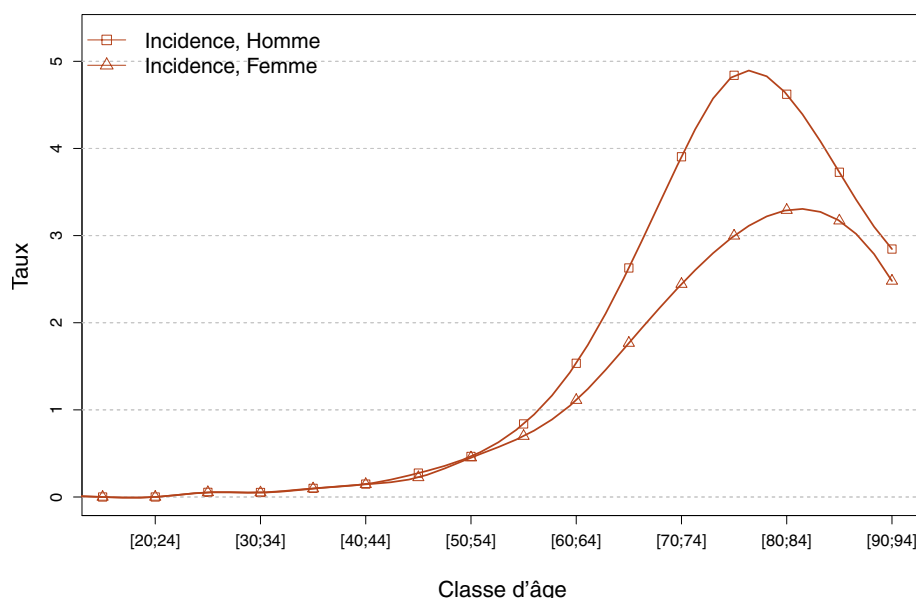


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Myélofibrose primitive

Âge (années)	[0;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	0	0	1	1	2	3	6	10	17	29	48	54	45	34	17	5	1
Femme	0	0	0	1	1	2	3	5	10	15	23	36	39	35	36	27	11	3

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Myélofibrose primitive

Âge (années)	[0;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	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	0,5	0,8	1,5	2,6	3,9	4,8	4,6	3,7	2,8	2,6
Femme	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1	0,2	0,5	0,7	1,1	1,8	2,4	3,0	3,3	3,2	2,5	2,1

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 2003 et 2018

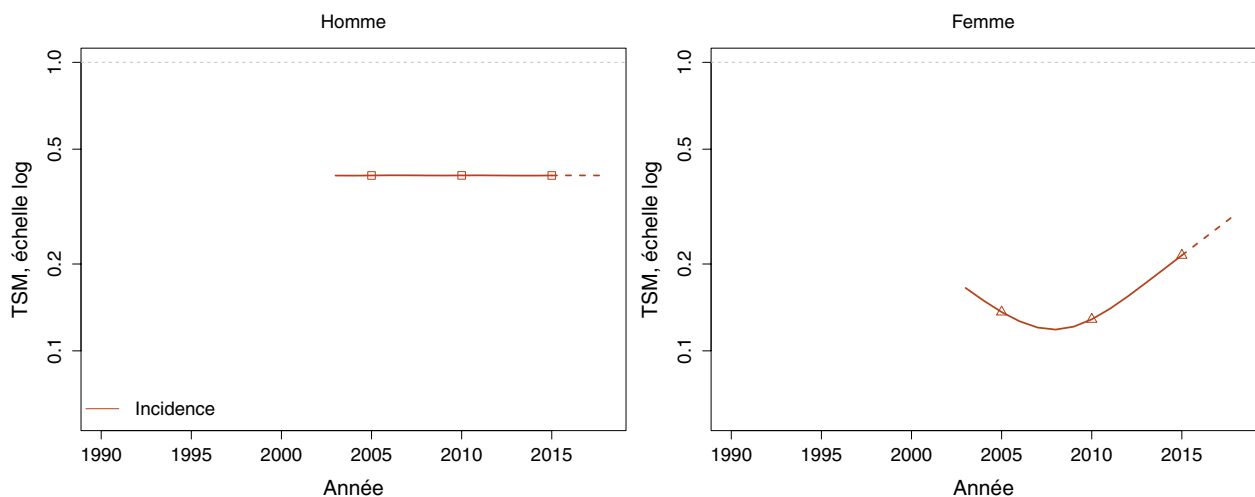
*Tendances tous âges***TABLEAU 4** | Nombre de cas en France selon l'année - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Myélofibrose primitive

	Année				
	2003	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE					
Homme	208	218	236	259	273
Femme	111	93	96	171	247

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Myélofibrose primitive

	Année					Variation Annuelle Moyenne (%)	
	2003	2005	2010	2015	2018	De 2003 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE							
Homme	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0 [NC*]	0 [NC*]
Femme	0,2	0,1	0,1	0,2	0,3	4,0 [0,8 ; 7,3]	11,1 [4,5 ; 18,0]

* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Myélofibrose primitive*Tendances par âge*

Les tendances par âge ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

Commentaires

Les MP sont des affections rares au sens de la définition donnée par le groupe RAREcare (<6/100 000 /an) [2]. Les taux d'incidence sont stables chez l'homme et en augmentation chez la femme depuis 2010.

Les études épidémiologiques concernant les syndromes myéloprolifératifs (SMP) et les SMP/syndromes myélodysplasiques (SMD) sont limitées. Aux USA, les données récentes du *SEER program* publiées en 2016 concernant des cas enregistrés entre 2001 et 2012 mettent en évidence un taux d'incidence comparable à celui observé en France : 0,31 pour 100 000 personnes-années (âge médian au diagnostic de 70 ans) [3]. Le taux d'incidence de la MP est significativement plus élevé chez la population caucasienne

(0,33) par rapport à la population hispanique (0,22), à la population noire afro-américaine (0,24) et à la population asiatique (0,24) [3].

L'essor des nouveaux outils moléculaires a permis de mieux classer les différents sous-types de syndromes myéloprolifératifs. Ceci explique vraisemblablement la ré-augmentation du taux d'incidence standardisé monde chez la femme à partir de 2010 mais ce phénomène ne peut être que partiel puisque cette ré-augmentation n'est pas observée chez l'homme. Cette différence homme /femme ne peut pas être entièrement expliquée par une différence de diagnostic ou d'enregistrement. Il est donc indispensable que dans l'avenir, l'analyse de l'incidence de ces entités rares passe par une meilleure connaissance, un meilleur classement et la mise en commun au niveau international.

Références bibliographiques

[1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (4^{ème} édition révisée). IARC: Lyon. 2017.

[2] Gatta G, van der Zwan JM, Casale PG, Siesling S, Dei TOS AP, Kunkler I, *et al.* Rares cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-511.

[3] Srouf SA, Devesa SS, Morton LM, Check DP, Curtis RE, Linet MS, *et al.* Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-2012. *Br J Haematol*. Août 2016. 174(3):382-96

2. POLYGLOBULIE DE VAQUEZ

Auteurs : S. Le Guyader-Peyrou, A. Monnereau

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9950/3	2003-2015

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Le rapport sur l'incidence de 2013 présentait les taux d'incidence de l'ensemble des syndromes myéloprolifératifs autres que les leucémies myéloïdes chroniques « SMP autres que LMC », il est donc impossible de comparer les chiffres de cette fiche avec le dernier rapport.

La polyglobulie de Vaquez (PV) se définit comme un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une expansion clonale du tissu myéloïde, indépendante des mécanismes qui régulent normalement l'érythropoïèse, ayant pour conséquence une augmentation de la production érythrocytaire. Maladie du sujet âgé, elle présente une évolution relativement indolente sous réserve que l'expansion érythrocytaire soit contrôlée. Dans le cas contraire, il s'agit d'une maladie potentiellement grave du fait des complications thrombotiques [1].

La PV est une maladie de l'adulte qui est exceptionnelle chez l'enfant et rare chez l'adulte jeune. Aucun facteur de risque n'a été vraiment été documenté en dehors de la prédisposition familiale.

En 2005, la découverte de la mutation somatique portant sur la tyrosine kinase JAK2 a été d'un apport décisif pour la caractérisation de la PV débutante. Il s'agit d'abord de JAK2 V617F puis d'autres JAK2 ont été identifiées, similaires sur le plan fonctionnel car entraînant une prolifération non seulement de la lignée érythroïde mais aussi de granulocytes et mégacaryocytes [2].

Le diagnostic intègre des critères biologiques et des caractéristiques histologiques de la moelle osseuse. La classification OMS 2008 de la PV reposait sur cinq critères diagnostiques et utilisait l'exon 12 introduit en 2007. Depuis 2016 : quatre critères sont nécessaires au diagnostic (trois majeurs et un mineur). Les trois majeurs sont : 1) une concentration élevée en hémoglobine ou un hémocrite élevé ou une augmentation de la masse sanguine, 2) une biopsie de la moelle osseuse montrant une hypercellularité avec panmyélose ainsi qu'une prolifération érythroïde, granulocytaire et mégacaryocytaire, 3) la présence de la mutation JAK2 V617F ou JAK2 exon 12. Le critère mineur est un taux sérique d'érythropoïétine infranormal [3].

Incidence en France métropolitaine en 2018

On estime à 1 129 le nombre de nouveaux cas de PV en 2018 dont 603 chez l'homme (53 %). Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont respectivement de 1,0 et 0,6 pour 100 000 personnes-années (rapport hommes/femmes égal à 1,7) (Tableau 1). L'âge médian des PV au diagnostic est de 68 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme (Tableau A2.5 - Annexe 2).

La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une progression marquée des taux à partir de l'âge de 40 ans dans les deux sexes (Figure 1), pour atteindre une valeur maximale à 80-84 ans de 8,7 chez l'homme et de 6,7 chez la femme puis les courbes diminuent pour se rejoindre autour de 6,0 pour 100 000 personnes-années pour la tranche 90-94 ans (Tableaux 2 et 3). Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes.

Tendances entre 2003 et 2018

Les taux d'incidence sont stables chez l'homme et en légère augmentation chez la femme (+1,7 % entre 2003 et 2018) (Tableau 5). Toutefois, compte tenu du faible effectif de patients par année, l'interprétation des résultats doit être faite de manière prudente. On observe une légère augmentation du nombre de nouveaux cas de PV entre 2003 et 2018 qui passe de 471 à 603 chez l'homme et 330 à 526 chez la femme (Tableau 4). Cette augmentation est totalement attribuable aux changements démographiques chez l'homme mais partiellement chez la femme (Tableaux A2.4-H et F - Annexe 2).

Les tendances par âge (disponibles uniquement chez l'homme) montrent également une stabilité de l'évolution de l'incidence entre 2003 et 2018 quelle que soit la classe d'âge (Tableau 6, Figure 3). Les tendances par âge pour les femmes ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant.

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Polyglobulie de Vaquez

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	1,9 [1,8 ; 2,1]	1,4 [1,3 ; 1,5]	1,0 [0,9 ; 1,1]	603 [558 ; 653]
Femme	1,6 [1,3 ; 1,9]	0,9 [0,8 ; 1,1]	0,6 [0,5 ; 0,8]	526 [433 ; 636]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Polyglobulie de Vaquez

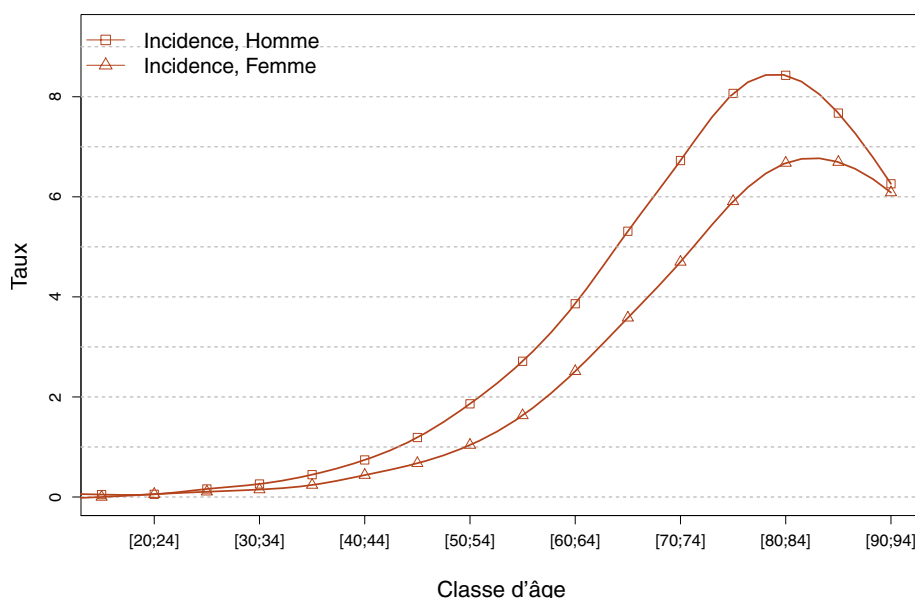


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Polyglobulie de Vaquez

Âge (années)	[0;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	1	1	3	5	9	15	26	40	55	73	97	93	75	62	35	11	2
Femme	0	0	1	2	3	5	9	15	23	35	52	73	75	69	73	57	27	7

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Polyglobulie de Vaquez

Âge (années)	[0;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	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,7	1,2	1,9	2,7	3,9	5,3	6,7	8,1	8,4	7,7	6,3	5,2
Femme	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,4	0,7	1,0	1,6	2,5	3,6	4,7	5,9	6,7	6,7	6,1	4,9

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 2003 et 2018

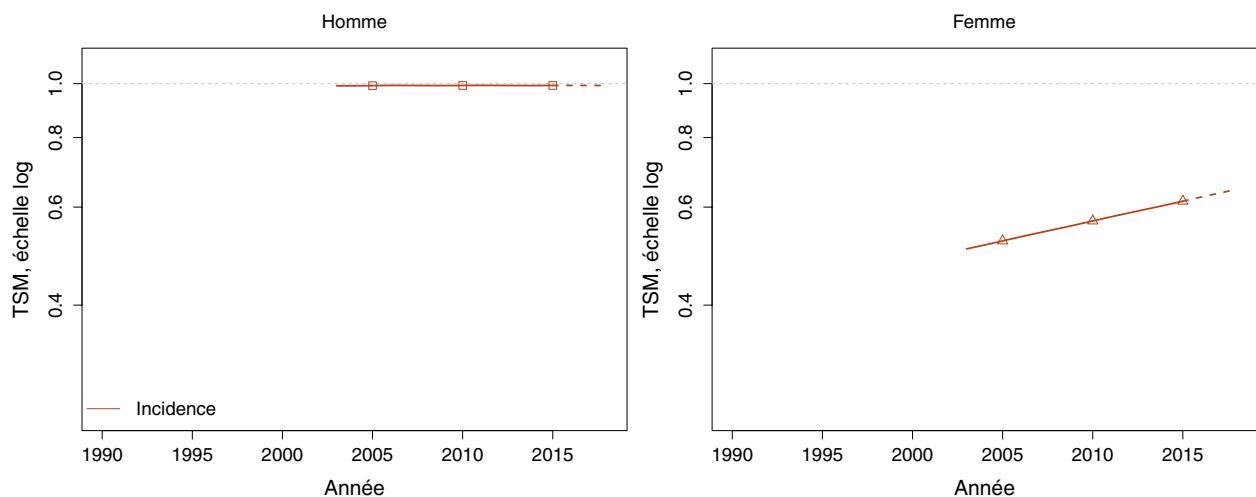
*Tendances tous âges***TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Polyglobulie de Vaquez**

	Année				
	2003	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE					
Homme	471	490	533	577	603
Femme	330	356	418	485	526

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Polyglobulie de Vaquez

	Année					Variation Annuelle Moyenne (%)	
	2003	2005	2010	2015	2018	De 2003 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE							
Homme	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0 [NC*]	0 [NC*]
Femme	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	1,7 [0,0 ; 3,4]	1,6 [0,0 ; 3,4]

* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Polyglobulie de Vaquez

Tendances par âge

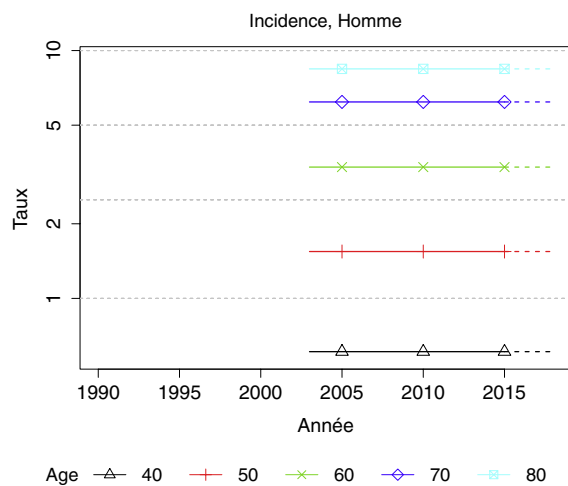
Les tendances par âge pour les femmes ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Polyglobulie de Vaquez

	Âge (années)	Homme		
		2003	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE				
	40	0,6	0,6	0 [NC*]
	50	1,5	1,5	0 [NC*]
	60	3,4	3,4	0 [NC*]
	70	6,2	6,2	0 [NC*]
	80	8,4	8,4	0 [NC*]

^a : Variation Annuelle Moyenne
 * : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Polyglobulie de Vaquez



Commentaires

C'est la première fois en France que l'incidence nationale des polyglobulies de Vaquez est estimée. Dans les deux sexes, les taux d'incidence sont bas et relativement stables sur l'ensemble de la période étudiée.

Les estimations internationales sur la PV sont peu nombreuses mais les chiffres français semblent comparables à ceux des USA (incidence : 0,9 chez la femme et 1,4 chez l'homme pour 100 000 personnes-années aux États-Unis sur la période 2011-2015) [4].

Depuis la classification OMS 2001, les critères diagnostiques de la PV ont évolué. Le diagnostic différentiel vise à éliminer les autres syndromes myéloprolifératifs (SMP) chroniques philadelphie négatifs (Ph1-) : thrombocytémie essentielle et splénomégalie myéloïde. Chez les patients ayant une polyglobulie sans mutation du gène JAK2, les causes de polycythémie primaire familiale et de polycythémie secondaire doivent être discutées. L'association d'une PV et d'un autre SMP chez les membres d'une même famille suggère une prédisposition familiale au SMP [5].

Références

- [1] Vannucchi AM. From leeches to personalized medicine: evolving concepts in the management of polycythemia vera. *Haematologica*. Janv 2017. 102(1):18-29. doi: 10.3324/haematol.2015.129155. Publication en ligne le 24/11/2016.
- [2] Hatalova A, Schwarz J, Gotic M, Penka M, Hrubisko M, Kusec, *et al*. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. *Eur J Haematol*. Juill 2018. doi: 10.1111/ejh.13156. [Publication en ligne avant impression]
- [3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al*. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. Mai 2016. 127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Publication en ligne le 11/04/2016.
- [4] Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, *et al*. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible à partir de l'URL : https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, données (SEER) soumises en novembre 2017, mises en ligne sur le site internet (SEER) en avril 2018.
- [5] Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Vannucchi AM, Tefferi A. The rate of transformation from JAK2-mutated ET to PV is influenced by an accurate WHO-defined clinico-morphological diagnosis. *Leukemia*. Avr 2015. 29(4):992-3. doi: 10.1038/leu.2014.328.

3. THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE

Auteurs : E. Cornet, X. Troussard, M. Maynadié, M. Mounier, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9962/3	2003-2018

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Le rapport sur l'incidence de 2013 ne présentait pas les taux d'incidence de l'ensemble des syndromes myéloprolifératifs autres que les leucémies myéloïdes chroniques « SMP autres que LMC », il est donc impossible de pouvoir comparer les chiffres de cette fiche avec le dernier rapport.

La thrombocythémie essentielle (TE) [CIM-O 9962/3] entre dans le cadre des syndromes myéloprolifératifs (SMP) chroniques. Le diagnostic de la TE peut être difficile et il exige [1] : A) soit, la présence des quatre critères majeurs : 1) thrombocytose chronique supérieure à $450 \times 10^9/L$, 2) nombre augmenté de mégacaryocytes médullaires aux noyaux hyperlobés, 3) absence d'arguments pour le diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC) (absence de transcrite BCR-AB), de maladie de Vaquez ou encore de myélofibrose primitive, 4) identification des mutations des gènes JAK2 (50-60 % des cas), CALR (30 % des cas) ou MPL (3 % des cas) [1] ; B) soit la présence des trois premiers critères majeurs associés aux deux critères mineurs ci-dessous : 1) mise en évidence d'un marqueur clonal, 2) élimination d'une thrombocytose réactionnelle. L'évolution de la TE peut être marquée par des complications hémorragiques ou thromboemboliques et une évolution en myélofibrose secondaire ou une transformation en leucémie.

Incidence en France métropolitaine en 2018

En 2018, le nombre de nouveaux cas de TE est estimé à 2 057 cas incidents, 862 cas (42 %) chez l'homme et 1 195 cas chez la femme (58 %). Le taux d'incidence standardisé monde (TSM) est de 1,4 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 1,5 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes égal à 0,9 (Tableau 1). L'âge médian des patients au diagnostic est de 69 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme (Tableau A2.5 - Annexe 2). Quarante-quatre pourcent des patients ont plus de 75 ans, 38 % chez l'homme et 49 % chez la femme (Tableau 2).

La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge augmente à partir de 50 ans pour atteindre un pic d'incidence de 16,4 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 20,8 chez la femme entre 85 et 89 ans (Figure 1 et Tableau 3). Les taux diminuent ensuite dans les classes d'âge plus âgées dans les deux sexes. Cette courbe transversale reflète l'incidence selon l'âge en 2018 pour des personnes appartenant à des générations (cohortes) différentes.

L'évolution des courbes transversales selon l'année d'incidence est également décrite (Figure C1 - Compléments) : on observe au cours de la période d'étude aucun décalage significatif des courbes transversales d'incidence chez les hommes et chez les femmes.

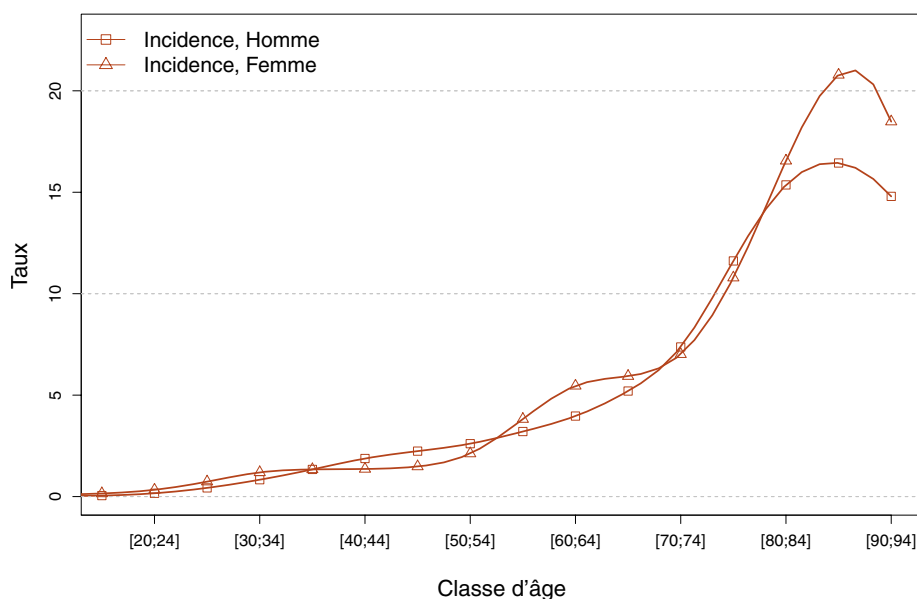
Tendances entre 2003 et 2018

Les taux d'incidence (TSM) sont relativement stables entre 2003 et 2018 chez l'homme et chez la femme. Chez l'homme, la variation annuelle moyenne du taux d'incidence est de 0,7 % entre 2003 et 2018, et un peu plus élevée sur la période plus récente 2010-2018 avec une variation égale à 0,9 %. Chez la femme, la variation annuelle moyenne est de 1,1 % sur l'ensemble de la période mais en revanche diminue sur la période plus récente avec une variation égale à 0,3 % (Tableau 5 et Figure 2).

Entre 2003 et 2018, il existe une augmentation du nombre de patients passant de 599 cas à 862 cas chez l'homme et de 766 à 1 195 chez la femme, correspondant à des augmentations respectives de 143 % et 156 % (Tableau 4). Incidence en France en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Thrombocytémie essentielle

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	2,7 [2,3 ; 3,2]	2,0 [1,7 ; 2,4]	1,4 [1,2 ; 1,7]	862 [729 ; 1 022]
Femme	3,6 [2,9 ; 4,3]	2,1 [1,7 ; 2,6]	1,5 [1,2 ; 1,9]	1 195 [981 ; 1 456]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Thrombocytémie essentielle**TABLEAU 2** | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Thrombocytémie essentielle

Âge (années)	[0;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	1	3	8	16	27	38	49	56	65	75	95	102	108	113	75	26	5
Femme	1	3	6	14	24	28	28	33	47	82	113	121	112	126	181	177	82	17

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Thrombocytémie essentielle

Âge (années)	[0;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	0,0	0,0	0,2	0,4	0,8	1,3	1,9	2,2	2,6	3,2	4,0	5,2	7,4	11,6	15,4	16,4	14,8	13,0
Femme	0,0	0,2	0,3	0,7	1,2	1,3	1,4	1,5	2,1	3,8	5,5	5,9	7,0	10,8	16,6	20,8	18,5	11,9

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 2003 et 2018

Tendances tous âges

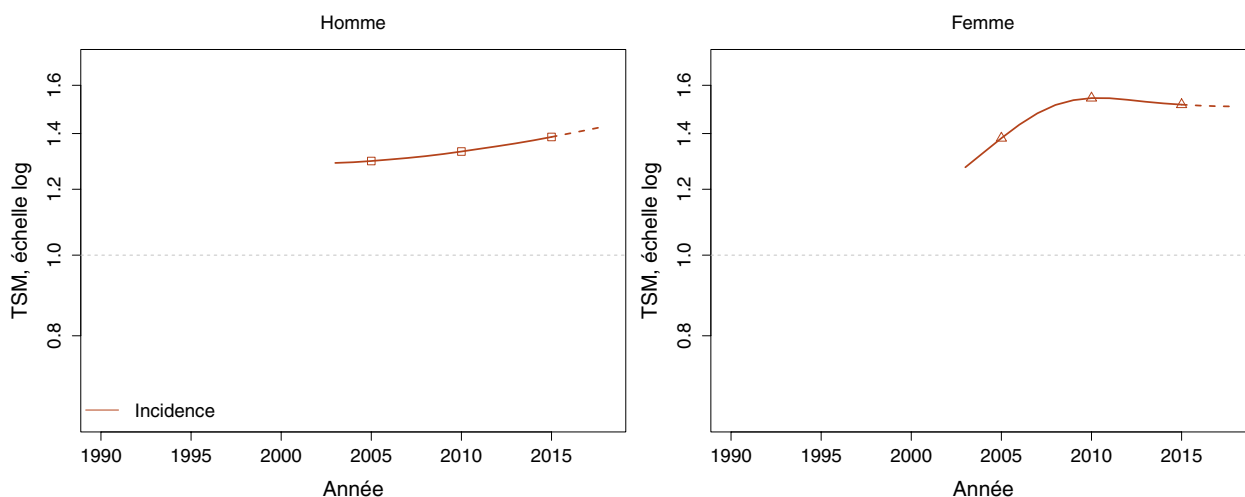
TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Thrombocytémie essentielle

	Année				
	2003	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE					
Homme	599	629	713	808	862
Femme	766	861	1 032	1 127	1 195

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Thrombocytémie essentielle

	Année					Variation Annuelle Moyenne (%)	
	2003	2005	2010	2015	2018	De 2003 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE							
Homme	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	0,7 [-0,7 ; 2,1]	0,9 [-0,5 ; 2,3]
Femme	1,3	1,4	1,5	1,5	1,5	1,1 [-0,2 ; 2,5]	-0,3 [-2,5 ; 1,9]

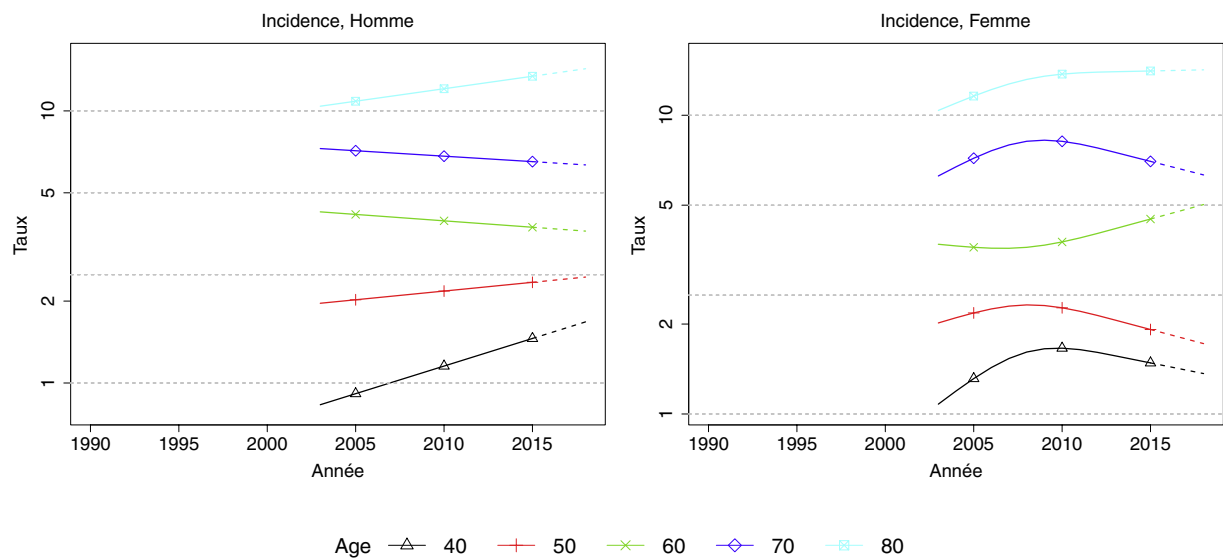
FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Thrombocytémie essentielle



Tendances par âge

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Thrombocytémie essentielle

Âge (années)	Homme			Femme		
	2003	2018	VAM ^a [%]	2003	2018	VAM ^a [%]
INCIDENCE						
40	0,8	1,7	4,8 [0,9 ; 8,8]	1,1	1,4	1,6 [-2,3 ; 5,6]
50	2,0	2,5	1,5 [-1,4 ; 4,5]	2,0	1,7	-1,1 [-4,2 ; 2,2]
60	4,3	3,6	-1,1 [-3,5 ; 1,4]	3,7	5,0	2,1 [-0,6 ; 4,8]
70	7,3	6,3	-0,9 [-3,1 ; 1,4]	6,3	6,3	0,1 [-2,2 ; 2,4]
80	10,4	14,3	2,1 [-0,2 ; 4,5]	10,4	14,2	2,1 [0,0 ; 4,2]

^a : Variation Annuelle Moyenne**FIGURE 3** | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC - Thrombocytémie essentielle

Commentaires

La TE reste une hémopathie maligne rare au sens de la définition donnée par le groupe RAREcare (< 6 /100 000 /an) [2]. La TE reste le syndrome myéloprolifératif (SMP) le plus fréquent, devant la maladie de Vaquez, la leucémie myéloïde chronique ou la myélofibrose primitive.

Les études américaines du *SEER program* menées entre 2001 et 2012 montrent, comme dans notre étude, que l'âge médian des patients est de 68 ans et que le taux d'incidence standardisé

sur la population américaine 2000 est de 0,96 pour 100 000 personnes-années [3]. Contrairement aux autres SMP mais de façon similaire à nos résultats, l'incidence de la TE est plus élevée chez la femme que chez l'homme [3]. Les raisons de cette prédominance féminine ne sont pas établies. Il existe aussi comme dans d'autres hémopathies malignes des variations ethniques, avec une incidence significativement plus élevée dans la population caucasienne (0,97), comparée à celle observée dans la population hispanique (0,64) ou la population asiatique (0,24) [3]. Elle est cependant significativement plus faible que celle de la population noire afro-américaine (1, 15) [3].

Références

[1] Thiele, Kvasnicka HM, Orazi A *et al.* Essential thrombocythaemia in WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4^{ème} édition révisée) 2016 by Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N *et al.*

[2] Gatta G, van der Zwan JM, Casale PG, Siesling S, Dei TOS AP, Kunkler I, *et al.* Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer.* 2011; 47(17):2493-511.

[3] Srour SA, Devesa SS, Morton LM, Check DP, Curtis RE, Linet MS, *et al.* Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-2012. *Br J Haematol.* Août 2016. 174(3):382-96.

SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

Auteurs : E. Cornet, X. Troussard, M. Maynadié, M. Mounier, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9980/3, 9982/3, 9983/3, 9985/3, 9986/3, 9987/3, 9989/3	2003-2018

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

Parmi les hémopathies malignes de la lignée myéloïde, les syndromes myéodysplasiques (SMD) constituent un groupe extrêmement hétérogène caractérisé par l'existence de cytopénies et d'anomalies dysplasiques des cellules médullaires. Outre le pourcentage de blastes, il est toujours difficile d'évaluer au mieux les anomalies qualitatives, et si elles sont présentes, de savoir si elles sont liées à la présence d'anomalies clonales (SMD) ou à d'autres conditions (prise médicamenteuse, alcool ou déficit vitaminique). Les SMD sont connus depuis longtemps, la classification franco-américano-britannique (FAB) en ayant décrit les principales entités dès 1976 [1]. Initialement considérés comme des états pré-leucémiques, les SMD ont été reconnus en raison du risque élevé d'évolution en leucémie aiguë myéloïde (LAM) comme de véritables hémopathies malignes dans les différentes classifications internationales 2000, 2008 puis 2016 [2]. Dans la temporalité, les modifications des classifications des SMD ont été très nombreuses mais elles ont été relativement minimes ne modifiant pas considérablement les données épidémiologiques, par ailleurs très limitées. La dernière classification WHO/OMS 2016 sépare les SMD des SMD/syndromes myéloprolifératifs (SMP), ces derniers incluant la leucémie myéomonocytaire chronique (LMMC). Parmi les SMD, sept entités différentes sont identifiées [2] : les SMD avec dysplasie d'une seule lignée (MDS-SLD), les SMD avec dysplasie multilignée (MDS-MLD), Les SMD avec sidéroblastes en couronne (MDS-RS), les SMD avec excès de blastes (MDS-EB), les SMD avec del(5q) isolée, les SMD inclassables (MDS-U) et enfin les SMD de l'enfant et notamment les cytopénies réfractaires. L'étiologie des SMD est dans la plupart des cas inconnue, même si les SMD secondaires aux traitements par chimiothérapie et/ou radiothérapie sont largement décrits. Dans cette édition, nous analysons les données épidémiologiques des SMD dans leur globalité entre les années 2003 et 2018. Ces données, si elles sont particulièrement intéressantes, restent cependant incomplètes du fait de leur globalité mais aussi de la méconnaissance habituelle du système international de score pronostique (IPSS) intégrant les données cytogénétiques et ne permettant pas de distinguer les SMD de faible risque et les SMD de risque élevé.

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

En France, le nombre de nouveaux cas incidents de SMD est estimé à 4 735 en 2018, dont 2 894 cas (61 %) chez l'homme et 1 841 cas chez la femme (39 %). Le taux d'incidence standardisé Monde (TSM) est de 3,4 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 1,6 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes égal à 2,1 (Tableau 1).

Les SMD sont des hémopathies malignes du sujet âgé, avec un âge médian au diagnostic de 78 ans chez l'homme et de 80 ans chez la femme (Tableau A1.5 - Annexe 2). Presque 66 % des patients ont plus de 75 ans, 64 % chez l'homme et 68,5 % chez la femme (Tableau 2).

La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge montre une incidence est très basse et identique chez l'homme et la femme jusqu'à l'âge de 50 ans (0,8 pour 100 000 chez l'homme et 0,9 chez la femme), puis elle augmente de façon plus marquée chez l'homme que chez la femme pour atteindre un pic d'incidence de 106,4 chez l'homme entre 90 et 94 ans, et 45,1 chez la femme entre 85 et 89 ans (Figure 1 et Tableau 3).

L'évolution des courbes transversales selon l'année d'incidence est également décrite (Figure C1 - Compléments) : on n'observe au cours de la période d'étude aucun décalage des courbes transversales d'incidence chez les hommes et chez les femmes.

2. Tendances entre 2003 et 2018 et indicateurs par cohorte de naissance

Les taux d'incidence (TSM) sont relativement stables chez l'homme et chez la femme, avec une variation annuelle moyenne d'évolution de +0,7 % chez l'homme entre 2003 et 2018 et une absence d'évolution sur la période plus récente 2010-2018. Chez la femme, les évolutions moyennes sont de +0,5 % par an sur l'ensemble de la période analysée : une diminution de 3 % est observée sur la période 2010-2018 (Tableau 5 et Figure 2).

Il existe une augmentation des effectifs passant chez l'homme de 1 884 cas en 2003 à 2 894 cas en 2018. Chez la femme, les effectifs passent de 1 326 à 1 841 (Tableau 4).

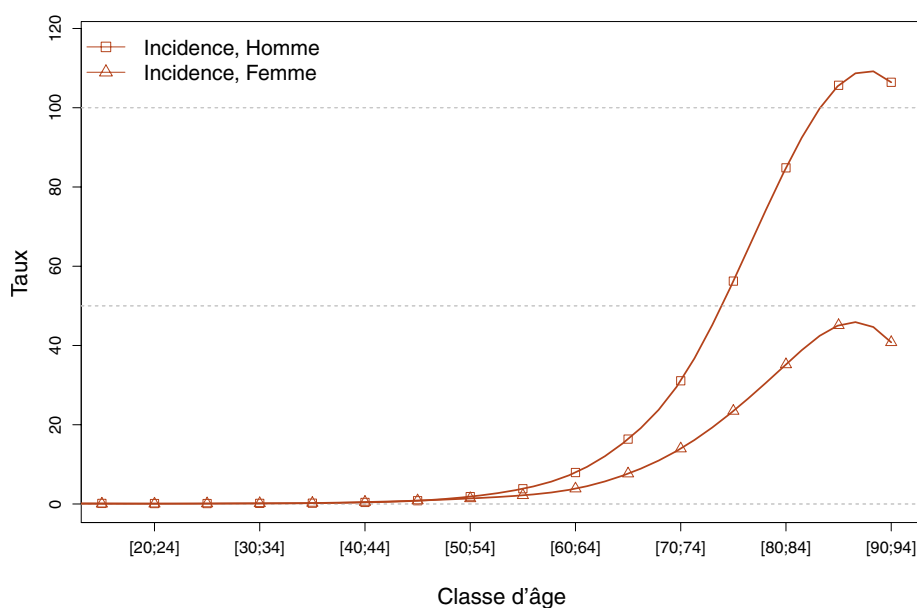
Chez l'homme, la stabilité des taux d'incidence (TSM) concerne toutes les catégories d'âge y compris la catégorie des patients les

plus âgés (plus de 70 ans). Chez la femme, quelle que soit la catégorie d'âge étudiée, on observe une augmentation des taux d'incidence (TSM) au cours de la période 2003-2008 puis une diminution au cours de la période 2009-2015 pour revenir à des taux similaires à ceux observés en 2003 (Tableau 6, Figure 3).

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Syndromes myélodysplasiques

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	9,2 [8,1 ; 10,4]	5,5 [4,9 ; 6,3]	3,4 [3,0 ; 3,8]	2 894 [2 556 ; 3 283]
Femme	5,5 [4,6 ; 6,5]	2,5 [2,1 ; 3,0]	1,6 [1,3 ; 1,9]	1 841 [1 555 ; 2 179]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myélodysplasiques**TABLEAU 2** | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myélodysplasiques

Âge (années)	[0;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	7	3	2	2	3	4	8	18	40	78	150	299	430	523	624	482	187	34
Femme	3	1	1	2	3	5	10	19	31	47	80	156	223	274	385	384	181	36

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myélodysplasiques

Âge (années)	[0;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	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,4	0,8	1,9	3,8	7,9	16,4	31,1	56,2	84,8	105,7	106,4	88,3
Femme	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,5	0,9	1,4	2,2	3,9	7,7	14,0	23,5	35,2	45,1	40,8	25,3

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 2003 et 2018

Tendances tous âges

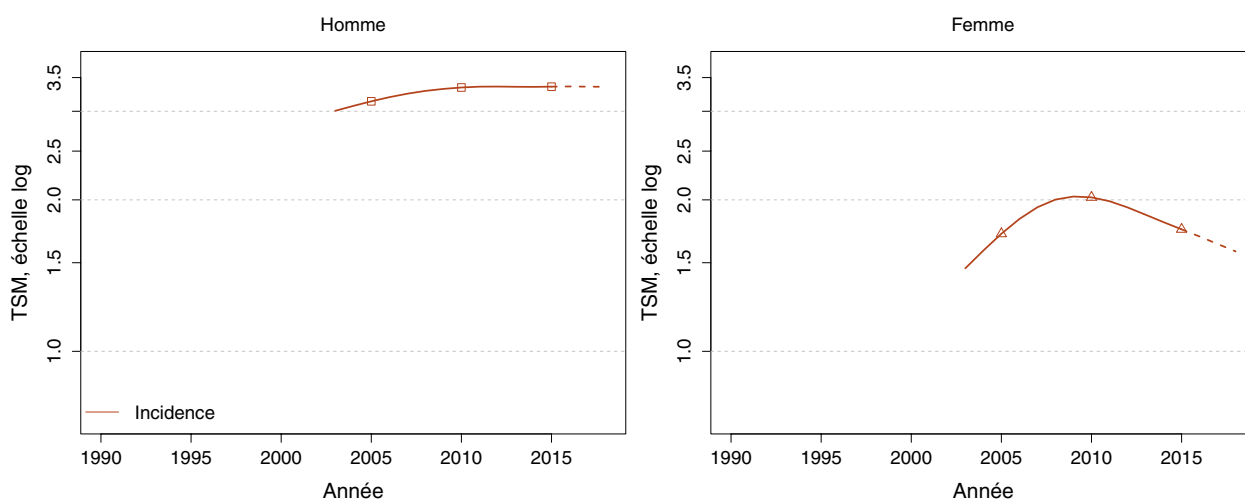
TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Syndromes myélodysplasiques

	Année				
	2003	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE					
Homme	1 834	2 018	2 436	2 741	2 894
Femme	1 326	1 625	2 122	1 974	1 841

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Syndromes myélodysplasiques

	Année					Variation Annuelle Moyenne (%)	
	2003	2005	2010	2015	2018	De 2003 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE							
Homme	3,0	3,1	3,3	3,4	3,4	0,7 [0,0 ; 1,5]	0,0 [-1,2 ; 1,3]
Femme	1,5	1,7	2,0	1,7	1,6	0,5 [-0,3 ; 1,4]	-3,0 [-4,6 ; -1,5]

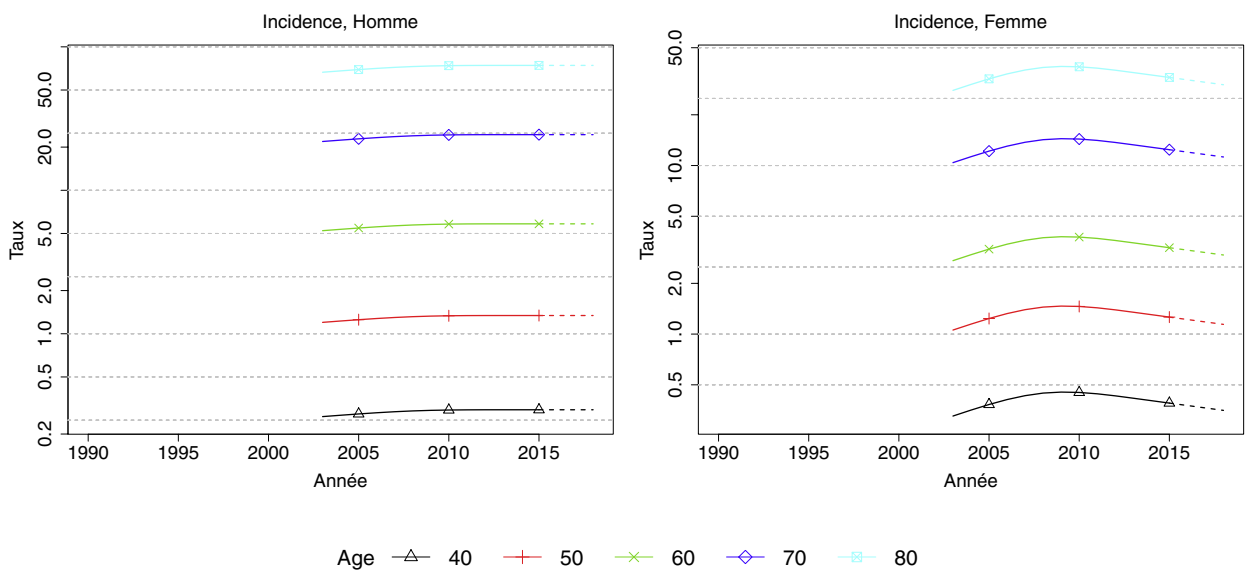
FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Syndromes myélodysplasiques



Tendances par âge

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Syndromes myélodysplasiques

Âge (années)	Homme			Femme		
	2003	2018	VAM ^a (%)	2003	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE						
40	0,3	0,3	0,7 [0,0 ; 1,5]	0,3	0,4	0,5 [-0,3 ; 1,4]
50	1,2	1,3	0,7 [0,0 ; 1,5]	1,1	1,1	0,5 [-0,3 ; 1,4]
60	5,2	5,8	0,7 [0,0 ; 1,5]	2,7	2,9	0,5 [-0,3 ; 1,4]
70	21,9	24,4	0,7 [0,0 ; 1,5]	10,4	11,2	0,5 [-0,3 ; 1,4]
80	66,5	74,2	0,7 [0,0 ; 1,5]	27,9	30,2	0,5 [-0,3 ; 1,4]

^a : Variation Annuelle Moyenne**FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Syndromes myélodysplasiques**

3. Commentaires

Les études épidémiologiques des SMD sont limitées et comme beaucoup d'autres hémopathies malignes (HM), les SMD représentent des affections rares (< 6/100 000 /an) [3].

Le SMD est une HM du sujet âgé ; c'est l'HM avec l'âge médian le plus élevé (78 ans chez l'homme, 80 ans chez la femme). Chez l'homme, les taux d'incidence (TSM) évoluent peu sur la période 2003-2018. Ils varient aussi très peu d'une année sur l'autre. Chez la femme, l'évolution des taux d'incidence (TSM) avec une augmentation entre 2003 et 2008, puis une diminution entre 2009 et 2015, est plus complexe à expliquer et nécessitera des analyses sur une période d'étude plus longue.

L'augmentation des effectifs entre 2003 et 2015 est liée principalement au vieillissement de la population mais aussi aux nouveaux outils de diagnostic permettant de mieux reconnaître les SMD.

Références

[1] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Frandrini G, Galton DA, Gralnick HR, *et al.* Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976;33(4):451-8.

[2] Hasserjian RP, Orazi A, Brunning RD *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (4^{ème} édition révisée). 2016. by Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N *et al.*

[3] Gatta G, van der Zwan JM, Casale PG *et al.* Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer.* 2011; 47(17):2493-511.

Une étude américaine réalisée chez 2538 patients avec un SMD montre que les hispaniques avec un SMD ont un profil de la maladie différent des autres ethnies. Ils sont plus jeunes, présentent plus de thrombopénie, une fréquence plus élevée de SMD secondaires, un traitement plus fréquent par greffe de moelle osseuse et une meilleure survie comparée aux autres ethnies [4]. A noter aussi dans cette étude une absence de différence significative du risque de transformation en LAM suivant l'origine ethnique du patient.

Une étude du *SEER program* menée chez les patients de moins de 21 ans entre 2000 et 2011 a montré la rareté des SMD pédiatriques et un taux d'incidence standardisé sur la population américaine de 2000 de 1,16 cas/10⁶ personnes-années [5]. En réalité, les taux d'incidence chez l'enfant sont très hétérogènes et variables d'une étude à l'autre, des variations probablement liées aux modifications de classification importantes chez l'enfant. Cette étude montre aussi l'incidence la plus élevée chez l'enfant de moins d'un an et un nombre important de SMD inclassables représentant plus de la moitié des cas.

[4] Kirtane K, Lee SJ. Racial and ethnic disparities in hematologic malignancies. *Blood.* Oct 2017. 130(15):1699-1705.

[5] Xavier AC, Kutny M, Costa LJ. Incidence and outcomes of paediatric myelodysplastic syndrome in the United States. *Br J Haematol.* Mars 2018. 180(6):898-901.

LEUCÉMIE MYÉLOMONOCYTAIRE CHRONIQUE ET AUTRES SMM

Auteurs : E. Cornet, X. Troussard, S. Le Guyader-Peyrou

Morphologie (CIM-03)	Incidence utilisable
9876/3, 9945/3-9946/3, 9975/3	2003-2018

AVERTISSEMENTS

La lecture du chapitre « Matériel et méthode » est indispensable à la compréhension et à l'interprétation des estimations présentées dans cette étude. Pour mémoire, les estimations 2018 sont des projections réalisées à partir de données observées jusqu'en 2015. Les taux sont exprimés en nombre de cas pour 100 000 personnes-années et les populations de référence utilisées pour la standardisation des taux sur l'âge proviennent du Centre international de recherche sur le cancer (Doll et al. 1966).

PARTICULARITÉS LIÉES À LA DÉFINITION DU SITE

Le rapport sur l'incidence de 2013 ne présentait pas les taux d'incidence des leucémies myélomonocytaires chroniques et autres syndromes myélodysplasiques myéloprolifératifs « LMMC et autres SMM », il est donc impossible de comparer les chiffres de cette fiche avec le dernier rapport.

La leucémie myélomonocyttaire chronique (LMMC) est une hémopathie maligne associant des caractéristiques des syndromes myéloprolifératifs (SMP) et des syndromes myélodysplasiques (SMD) ce qui lui a valu de rentrer récemment dans la classification OMS des hémopathies malignes dans le chapitre des néoplasies myélodysplasiques / myéloprolifératives (SMD/SMP) [1]. Son diagnostic est évoqué devant la persistance d'une monocytose supérieure à $1 \times 10^9/L$ et supérieure à 10 % des leucocytes totaux associée à des signes dysplasiques touchant au moins une lignée myéloïde. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion ne pouvant être retenu qu'après avoir vérifié l'absence de critères diagnostiques en faveur d'un autre SMP (leucémie myéloïde chronique, myélofibrose primitive, thrombocythémie essentielle ou polyglobulie primitive), l'absence de réarrangement moléculaire des gènes PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1, l'absence de transcrite de fusion PCM1-JAK2, l'absence d'excès de blastes supérieur à 20 % dans le sang et la moelle osseuse. En l'absence de signes dysplasiques, la présence d'anomalies moléculaires telles que les mutations des gènes TET2, SRSF2, ASXL1 ou SETBP1 permet d'étayer le diagnostic de LMMC.

Aux USA, l'étude du SEER program 18 (Surveillance Epidemiology and End Results) a montré que la survie médiane est de 12 mois mais il existe une hétérogénéité en fonction de l'âge : survie globale à 5 ans de 36,1 % dans le groupe des 20-39 ans, 30,4 % dans le groupe 40-59 ans, 17,3 % dans le groupe 60-79 ans et seulement 8,7 % dans le groupe des 80 ans et plus. En revanche, la survie globale est identique chez l'homme et la femme et n'est pas significativement différente en fonction de l'origine ethnique du patient. La survie globale est cependant différente en fonction de la période étudiée : à 5 ans de 13,7 % sur la période 2003-2006 et 18,5 % sur la période 2007-2013. L'amélioration de la survie globale était observée dans tous les groupes d'âge étudiés [2].

1. Incidence en France métropolitaine en 2018

En France, le nombre de cas incidents de LMMC est estimé à 1 439 en 2018, dont 59 % survenant chez l'homme. Le taux d'incidence standardisé Monde (TSM) est de 1,1 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 0,5 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes égal à 2,2 (tableau 1). L'âge médian des patients au diagnostic est de 77 ans chez l'homme et de 80 ans chez la femme. (Tableau A1.5 - Annexe 2). La courbe transversale des taux d'incidence selon l'âge est très basse et identique chez l'homme et la femme jusqu'à l'âge de 40 ans, puis elle augmente de façon identique dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 55 ans. Au delà, l'incidence chez l'homme augmente plus vite que chez la femme pour atteindre un pic d'incidence de 28,7 pour 100 000 chez l'homme entre 85 et 89 ans, et de 14,9 chez la femme dans la même tranche d'âge (Figure 1 et Tableau 3).

L'évolution des courbes transversales selon l'année d'incidence est également décrite (Figure C1 - Compléments) : aucun décalage des courbes transversales d'incidence chez les hommes et chez les femmes n'est observé au cours de la période d'étude. Cependant, le taux d'incidence maximal (observé autour de 85 ans) a augmenté sur la période d'étude dans les deux sexes.

2. Tendances entre 2003 et 2018

Les taux d'incidence (TSM) augmentent régulièrement chez l'homme et chez la femme avec des taux annuels moyens d'évolution de +3,2 % chez l'homme et de +5,0 % chez la femme (tableau 5 et figure 2). Cette augmentation est attribuable aux changements démographiques pour respectivement 47 % et 39 % alors que 79 % et 129 % de l'augmentation est attribuable au risque (Tableaux A1.3-H et F - Annexe 2).

Du fait d'un faible nombre de cas observés, les tendances par âge n'ont pu être présentées.

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	2,7 [2,3 ; 3,2]	1,7 [1,4 ; 2,0]	1,1 [0,9 ; 1,3]	853 [720 ; 1 014]
Femme	1,7 [1,4 ; 2,2]	0,8 [0,6 ; 1,0]	0,5 [0,4 ; 0,7]	586 [474 ; 721]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM

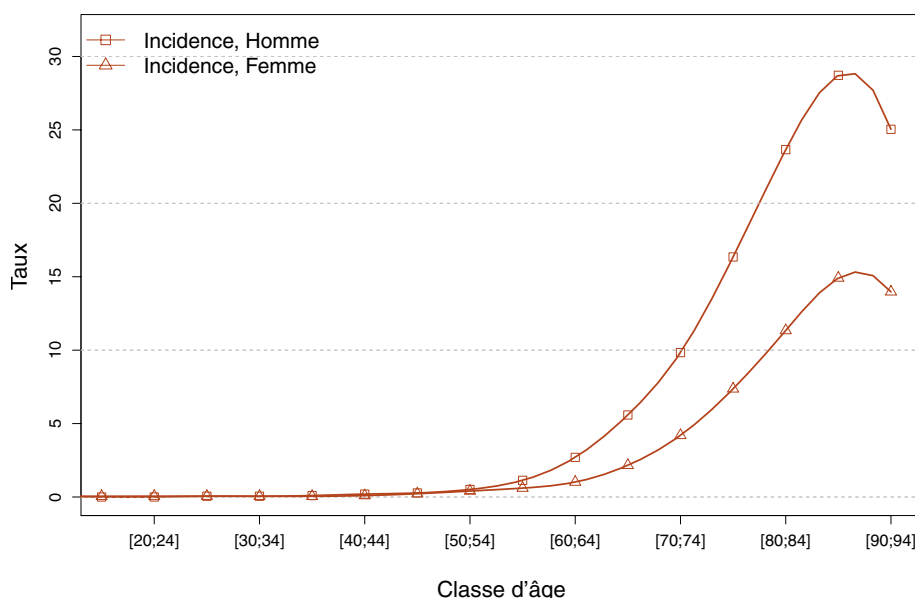


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM

Âge (années)	[0;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	9	0	0	1	1	2	4	6	11	23	51	102	136	152	174	131	44	6
Femme	8	1	1	1	1	1	2	5	9	13	21	44	67	86	124	127	62	13

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM

Âge (années)	[0;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	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,5	1,1	2,7	5,6	9,8	16,3	23,7	28,7	25,0	15,6
Femme	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,2	0,4	0,6	1,0	2,2	4,2	7,4	11,3	14,9	14,0	9,1

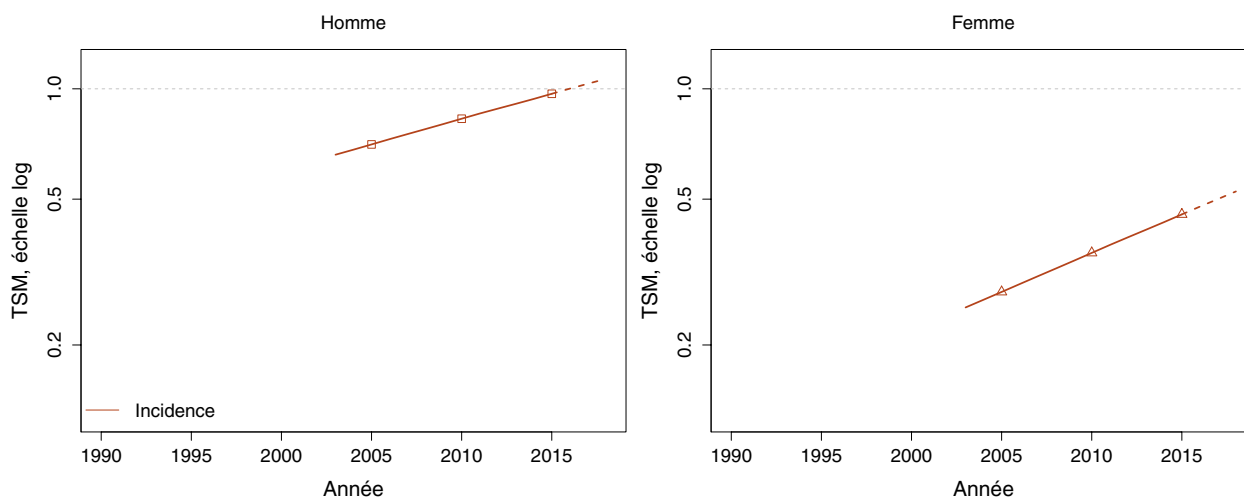
❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 2003 et 2018

*Tendances tous âges***TABLEAU 4** | Nombre de cas en France selon l'année - Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM

	Année				
	2003	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE					
Homme	377	426	562	735	853
Femme	219	253	357	491	586

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM

	Année					Variation Annuelle Moyenne (%)	
	2003	2005	2010	2015	2018	De 2003 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE							
Homme	0,7	0,7	0,8	1,0	1,1	3,2 [1,7 ; 4,8]	3,2 [1,7 ; 4,7]
Femme	0,3	0,3	0,4	0,5	0,5	5,0 [3,0 ; 7,0]	4,9 [3,0 ; 7,0]

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM*Tendances par âge*

Les tendances par âge ne sont pas présentées car le nombre de cas observés dans les registres était insuffisant, cf. Matériel et méthode.

3. Commentaires

Les LMMC sont des affections rares au sens de la définition donnée par le groupe RAREcare (<6/100 000 /an) [3]. Il s'agit d'une maladie du sujet âgé puisqu'avec les syndromes myélodysplasiques, ce sont les hémopathies malignes avec l'âge médian des patients au diagnostic le plus élevé (77 ans chez l'homme et 80 ans chez la femme). L'augmentation du nombre de nouveaux cas est liée non seulement au vieillissement de la population mais également aux efforts récents d'homogénéisation des pratiques médicales concernant le diagnostic et l'enregistrement des LMMC. Néanmoins, aujourd'hui, il existe probablement un sous-enregistrement des LMMC. La principale raison est probablement liée au fait que le diagnostic de LMMC est un diagnostic d'élimination, difficile à poser en particulier chez une population vieillissante pour laquelle les examens complémentaires nécessaires au diagnostic, parfois invasifs (myélogramme) ne sont pas toujours réalisés.

C'est la première fois en France que l'incidence nationale des leucémies myélomonocytaires chroniques est estimée et présentée. Les chiffres internationaux sur la LMMC sont peu nombreux. Néanmoins, aux USA, l'étude du *SEER program-18* publiée en 2016 [2] a permis l'analyse des données de 2 238 patients atteints de LMMC, entre 2003 et 2013. Dans cette étude américaine, l'âge médian des patients est de 75 ans avec 88,5 % des patients de plus de 60 ans. L'incidence observée est de 0,35 cas incidents pour 100 000 personnes-années, avec une incidence qui augmente avec l'âge. L'incidence est plus faible chez la femme (0,23/100 000 comparée à celle observée chez l'homme (0,51/100 000). L'incidence de la LMMC est plus basse dans la population afro-américaine (0,28) et dans la population asiatique (0,27) comparée à celle observée dans la population blanche (0,37).

Références bibliographiques

[1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (4^{ème} édition révisée). IARC: Lyon. 2017.

[2] Guru Murthy GS, Dhakal I, Mehta P. Incidence and survival outcomes of chronic myelomonocytic leukemia in the United States. *Leuk Lymphoma*. Nov 2016:1-7.

[3] Gatta G, van der Zwan JM, Casale PG, Siesling S, Dei TOS AP, Kunkler I, *et al*. Rares cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-511.

ANNEXES

Annexe 1. Liste des registres inclus dans cette étude pour les hémopathies malignes

Registres généraux

Registre des cancers du Bas-Rhin
Registre général des tumeurs du Calvados
Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort
Registre général des cancers en Gironde
Registre des cancers du Haut-Rhin
Registre des tumeurs de l'Hérault
Registre du cancer de l'Isère
Registre général des cancers de Lille et de sa région
Registre général des cancers en région Limousin
Registre des tumeurs de Loire-Atlantique et de Vendée
Registre des cancers de la Manche
Registre général des cancers de Poitou-Charentes
Registre du cancer de la Somme
Registre des cancers du Tarn

Registres spécialisés

Registre des hémopathies malignes de Basse-Normandie
Registre des hémopathies malignes de Côte-d'Or
Registre des hémopathies malignes de la Gironde

Annexe 2

L'annexe 2 présente pour les principales entités d'hémopathies malignes, pour les sous-entités et pour l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens, les données suivantes :

- Incidence et mortalité¹ en 2018 ;
- Évolution des taux d'incidence et de mortalité¹ standardisés entre 1990 et 2018 : variations annuelles moyennes entre le début de la période d'étude et 2018, et entre 2010 et 2018 ;
- Évolution du nombre de cas et de décès¹ entre le début de la période d'étude et 2018 : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque ;
- Âges moyen et médian au diagnostic et au décès¹ en 2018 ;
- Modèles sélectionnés pour chacune des analyses.

1. Les indicateurs de mortalité sont présentés uniquement pour l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens.

Principales entités

Incidence en 2018

TABLEAU A1.1-H. | Incidence en 2018, Homme

Entité	Cas	IC Cas	TSM	IC TSM
Lymphome de Hodgkin	1 240	[1 123 ; 1 372]	3,7	[3,3 ; 4,1]
LLC / Lymphome lymphocytaire	2 770	[2 554 ; 3 002]	4,0	[3,7 ; 4,4]
Lymphome folliculaire	1 658	[1 511 ; 1 822]	2,9	[2,7 ; 3,2]
Lymph. diffus B	2 778	[2 602 ; 2 967]	4,7	[4,4 ; 5,0]
Lymphome à cellules du manteau	673	[585 ; 769]	1,0	[0,9 ; 1,2]
Lymphome de Burkitt	149	[114 ; 196]	0,5	[0,4 ; 0,6]
Myélome multiple	2 822	[2 619 ; 3 041]	4,2	[3,9 ; 4,5]
Lymphome lymphoplasmo. / M. de Waldenström	892	[738 ; 1 078]	1,2	[1,0 ; 1,4]
Lymphome T/NK à cellules matures	997	[938 ; 1 063]	1,8	[1,7 ; 1,9]
Leucémie / Lymphome lymphoblas. (B, T, SAI)	517	[485 ; 551]	2,0	[1,9 ; 2,1]
Leucémie à tricholeucocytes	243	[195 ; 305]	0,5	[0,4 ; 0,6]
Lymphome de la zone marginale	1 457	[1 238 ; 1 717]	2,3	[1,9 ; 2,7]
Leucémies aiguës myéloïdes	1 787	[1 626 ; 1 963]	3,1	[2,8 ; 3,4]
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	480	[421 ; 548]	1,0	[0,8 ; 1,1]
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	1 824	[1 686 ; 1 973]	2,9	[2,7 ; 3,2]
Syndromes myélodysplasiques	2 894	[2 556 ; 3 283]	3,4	[3,0 ; 3,8]
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	853	[720 ; 1 014]	1,1	[0,9 ; 1,3]

TABLEAU A1.1-F. | Incidence en 2018, Femme

Entité	Cas	IC Cas	TSM	IC TSM
Lymphome de Hodgkin	887	[796 ; 989]	2,7	[2,4 ; 3,1]
LLC / Lymphome lymphocytaire	1 904	[1 715 ; 2 112]	2,1	[1,9 ; 2,4]
Lymphome folliculaire	1 408	[1 248 ; 1 592]	2,0	[1,8 ; 2,3]
Lymph. diffus B	2 293	[2 140 ; 2 458]	3,2	[3,0 ; 3,5]
Lymphome à cellules du manteau	214	[194 ; 236]	0,2	[0,2 ; 0,3]
Lymphome de Burkitt	71	[58 ; 83]	0,2	[0,1 ; 0,2]
Myélome multiple	2 620	[2 451 ; 2 796]	2,9	[2,7 ; 3,2]
Lymphome lymphoplasmo. / M. de Waldenström	425	[344 ; 524]	0,5	[0,4 ; 0,6]
Lymphome T/NK à cellules matures	780	[684 ; 891]	1,3	[1,1 ; 1,5]
Leucémie / Lymphome lymphoblas. (B, T, SAI)	383	[364 ; 405]	1,5	[1,4 ; 1,6]
Leucémie à tricholeucocytes	61	[53 ; 74]	0,1	[0,1 ; 0,1]
Lymphome de la zone marginale	1 333	[1 130 ; 1 568]	1,7	[1,4 ; 2,0]
Leucémies aiguës myéloïdes	1 641	[1 516 ; 1 776]	2,3	[2,1 ; 2,5]
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	392	[361 ; 422]	0,7	[0,6 ; 0,8]
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	1 938	[1 679 ; 2 236]	2,5	[2,2 ; 2,9]
Syndromes myélodysplasiques	1 841	[1 555 ; 2 179]	1,6	[1,3 ; 1,9]
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	586	[474 ; 721]	0,5	[0,4 ; 0,7]

Évolution des taux d'incidence standardisés monde entre le début de la période d'étude et 2018

TABLEAU A1.2-H. | Évolution des taux standardisés monde d'incidence entre le début de la période d'étude et 2018, Homme

Entité	Année début ^a	TSM Incidence			VAM	
		Début ^a	2010	2018	Début ^a -2018	2010-2018
Lymphome de Hodgkin	1990	2,7	3,2	3,7	1,2 [0,7 ; 1,6]	1,7 [0,5 ; 2,9]
LLC / Lymphome lymphocytaire	1990	4,1	4,8	4,0	0,0 [-0,3 ; 0,3]	-2,2 [-3,0 ; -1,4]
Lymphome folliculaire	1995	1,6	2,3	2,9	2,8 [2,2 ; 3,4]	3,0 [2,3 ; 3,6]
Lymph. diffus B	1995	3,6	4,3	4,7	1,1 [0,7 ; 1,5]	0,9 [0,3 ; 1,5]
Lymphome à cellules du manteau	2003	0,7	0,8	1,0	2,2 [0,7 ; 3,8]	2,2 [0,7 ; 3,8]
Lymphome de Burkitt	1995	0,5	0,6	0,5	-0,2 [-1,6 ; 1,2]	-2,6 [-5,3 ; 0,2]
Myélome multiple	1995	3,3	4,1	4,2	1,1 [0,7 ; 1,5]	0,1 [-0,7 ; 0,9]
Lymphome lymphoplasmo. / M. de Waldenström	1995	1,8	1,3	1,2	-1,7 [-2,4 ; -1,0]	-1,5 [-2,2 ; -0,8]
Lymphome T/NK à cellules matures	2003	1,8	1,8	1,8	0 [NC*]	0 [NC*]
Leucémie / Lymphome lymphoblas. (B, T, SAI)	1995	2,0	2,0	2,0	0 [NC*]	0 [NC*]
Leucémie à tricholeucocytes	1990	0,3	0,4	0,5	1,2 [0,2 ; 2,3]	0,1 [-2,4 ; 2,7]
Lymphome de la zone marginale	2003	1,2	1,6	2,3	4,7 [3,4 ; 5,9]	4,7 [3,4 ; 5,9]
Leucémies aiguës myéloïdes	1990	2,2	2,9	3,1	1,2 [0,8 ; 1,6]	0,8 [-0,2 ; 1,8]
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	1990	1,2	1,0	1,0	-0,7 [-1,3 ; -0,1]	-0,4 [-1,5 ; 0,8]
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	2003	2,9	2,9	2,9	0 [NC*]	0 [NC*]
Syndromes myélodysplasiques	2003	3,0	3,3	3,4	0,7 [0,0 ; 1,5]	0,0 [-1,2 ; 1,3]
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	2003	0,7	0,8	1,1	3,2 [1,7 ; 4,8]	3,2 [1,7 ; 4,7]

^a : L'année de début de la période étudiée est variable selon l'hémopathie

** : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

TABLEAU A1.2-F. | Évolution des taux standardisés monde d'incidence entre le début de la période d'étude et 2018, Femme

Entité	Année début ^a	TSM Incidence			VAM	
		Début ^a	2010	2018	Début ^a -2018	2010-2018
Lymphome de Hodgkin	1990	1,7	2,6	2,7	1,7 [1,2 ; 2,2]	0,6 [-0,7 ; 1,9]
LLC / Lymphome lymphocytaire	1990	2,2	2,6	2,1	-0,1 [-0,4 ; 0,3]	-2,1 [-3,0 ; -1,3]
Lymphome folliculaire	1995	1,4	1,9	2,0	1,8 [1,1 ; 2,5]	0,8 [-0,4 ; 2,0]
Lymph. diffus B	1995	2,3	3,0	3,2	1,5 [0,9 ; 2,0]	1,0 [0,1 ; 1,9]
Lymphome à cellules du manteau	2003	0,2	0,2	0,2	0 [NC*]	0 [NC*]
Lymphome de Burkitt	1995	0,2	0,2	0,2	0 [NC*]	0 [NC*]
Myélome multiple	1995	2,6	2,8	2,9	0,6 [0,1 ; 1,0]	0,4 [-0,2 ; 1,1]
Lymphome lymphoplasmo. / M. de Waldenström	1995	0,7	0,6	0,5	-1,7 [-2,5 ; -0,8]	-2,5 [-4,0 ; -1,0]
Lymphome T/NK à cellules matures	2003	1,0	1,1	1,3	2,0 [0,6 ; 3,4]	2,0 [0,6 ; 3,4]
Leucémie / Lymphome lymphoblas. (B, T, SAI)	1995	1,5	1,5	1,5	0 [NC*]	0 [NC*]
Leucémie à tricholeucocytes	1990	0,1	0,1	0,1	0 [NC*]	0 [NC*]
Lymphome de la zone marginale	2003	0,9	1,2	1,7	4,5 [3,0 ; 5,9]	4,0 [2,0 ; 6,0]
Leucémies aiguës myéloïdes	1990	1,8	2,2	2,3	0,9 [0,5 ; 1,4]	0,7 [0,1 ; 1,4]
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	1990	0,7	0,7	0,7	0 [NC*]	0 [NC*]
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	2003	2,1	2,3	2,5	1,2 [0,3 ; 2,0]	1,1 [0,3 ; 2,0]
Syndromes myélodysplasiques	2003	1,5	2,0	1,6	0,5 [-0,3 ; 1,4]	-3,0 [-4,6 ; -1,5]
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	2003	0,3	0,4	0,5	5,0 [3,0 ; 7,0]	4,9 [3,0 ; 7,0]

^a : L'année de début de la période étudiée est variable selon l'hémopathie

** : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

Évolution du nombre de cas entre le début de la période d'étude et 2018 : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque

TABLEAU A1.3-H. | Évolution du nombre de cas : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque, Homme

Entité	Année début ^a	Cas		Évolution Début ^a -2018 (%)	Évolution Début ^a -2018 : part attribuable (%)		
		Début ^a	2018		à la population (%)	à la structure d'âge (%)	au risque (%)
Lymphome de Hodgkin	1990	829	1 240	50	19	2	29
LLC / Lymphome lymphocytaire	1990	1 600	2 770	73	22	42	9
Lymphome folliculaire	1995	589	1 658	181	30	21	130
Lymph. diffus B	1995	1 490	2 778	86	20	29	37
Lymphome à cellules du manteau	2003	364	673	85	14	23	48
Lymphome de Burkitt	1995	134	149	11	12	4	-5
Myélome multiple	1995	1 440	2 822	96	21	37	38
Lymphome lymphoplasmo. / M. de Waldenström	1995	773	892	15	11	37	-33
Lymphome T/NK à cellules matures	2003	796	997	25	9	16	0
Leucémie / Lymphome lymphoblas. (B, T, SAI)	1995	464	517	11	12	-1	0
Leucémie à tricholeucocytes	1990	117	243	108	25	30	53
Lymphome de la zone marginale	2003	566	1 457	157	18	21	118
Leucémies aiguës myéloïdes	1990	837	1 787	114	26	36	52
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	1990	433	480	11	14	28	-31
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	2003	1 416	1 824	29	10	19	0
Syndromes myélodysplasiques	2003	1 834	2 894	58	12	31	15
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	2003	377	853	126	18	29	79

^a : L'année de début de la période étudiée est variable selon l'hémopathie

TABLEAU A1.3-F. | Évolution du nombre de cas : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque, Femme

Entité	Année début ^a	Cas		Évolution Début ^a -2018 (%)	Évolution Début ^a -2018 : part attribuable (%)		
		Début ^a	2018		à la population (%)	à la structure d'âge (%)	au risque (%)
Lymphome de Hodgkin	1990	541	887	64	22	-5	47
LLC / Lymphome lymphocytaire	1990	1 167	1 904	63	22	26	15
Lymphome folliculaire	1995	635	1 408	122	25	19	78
Lymph. diffus B	1995	1 263	2 293	82	21	20	41
Lymphome à cellules du manteau	2003	175	214	22	7	15	0
Lymphome de Burkitt	1995	58	71	22	14	8	0
Myélome multiple	1995	1 510	2 620	74	20	23	31
Lymphome lymphoplasmo. / M. de Waldenström	1995	450	425	-6	10	23	-39
Lymphome T/NK à cellules matures	2003	488	780	60	12	10	38
Leucémie / Lymphome lymphoblas. (B, T, SAI)	1995	346	383	11	12	-1	0
Leucémie à tricholeucocytes	1990	44	61	39	18	21	0
Lymphome de la zone marginale	2003	497	1 333	168	19	13	136
Leucémies aiguës myéloïdes	1990	764	1 641	115	28	18	69
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	1990	290	392	35	18	17	0
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	2003	1 344	1 938	44	10	13	21
Syndromes myélodysplasiques	2003	1 326	1 841	39	10	19	10
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	2003	219	586	168	20	19	129

Âges moyen et médian au diagnostic en 2018

TABLEAU A1.4. | Âge moyen au diagnostic en 2018

Sous-entité	Homme	Femme
	Âge moyen au diagnostic	Âge moyen au diagnostic
Lymphome de Hodgkin	42	40
LLC / Lymphome lymphocytaire	71	73
Lymphome folliculaire	65	67
Lymph. diffus B	67	68
Lymphome à cellules du manteau	70	73
Lymphome de Burkitt	39	52
Myélome multiple	70	73
Lymphome lymphoplasmo. / M. de Waldenström	73	73
Lymphome T/NK à cellules matures	64	64
Leucémie / Lymphome lymphoblas. (B, T, SAI)	29	31
Leucémie à tricholeucocytes	63	61
Lymphome de la zone marginale	69	71
Leucémies aiguës myéloïdes	66	69
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	60	61
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	68	70
Syndromes myélodysplasiques	77	78
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	75	78

TABLEAU A1.5. | Âge médian au diagnostic 2018

Sous-entité	Homme	Femme
	Âge médian au diagnostic	Âge médian au diagnostic
Lymphome de Hodgkin	38	33
LLC / Lymphome lymphocytaire	71	73
Lymphome folliculaire	65	68
Lymph. diffus B	69	71
Lymphome à cellules du manteau	70	73
Lymphome de Burkitt	40	57
Myélome multiple	70	74
Lymphome lymphoplasmo. / M. de Waldenström	73	73
Lymphome T/NK à cellules matures	66	67
Leucémie / Lymphome lymphoblas. (B, T, SAI)	17	18
Leucémie à tricholeucocytes	63	59
Lymphome de la zone marginale	69	72
Leucémies aiguës myéloïdes	69	72
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	61	62
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	69	72
Syndromes myélodysplasiques	78	80
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	77	80

Modèles sélectionnés

TABLEAU A1.6. | Modèles sélectionnés^a

Entité	Homme		Femme	
	Incidence France	Incidence anciens registres [†]	Incidence France	Incidence anciens registres [†]
Lymphome de Hodgkin	te	te	te	te
LLC / Lymphome lymphocytaire	te	te	te	te
Lymphome folliculaire	te	-	te	-
Lymph. diffus B	ap	-	te	-
Lymphome à cellules du manteau	ap	-	nop	-
Lymphome de Burkitt	ap	-	nop	-
Myélome multiple	ap	-	te	-
Lymphome lymphoplasmo. / M. de Waldenström	te	-	ap	-
Lymphome T/NK à cellules matures	nop	-	ap	-
Leucémie / Lymphome lymphoblas. (B, T, SAI)	nop	-	nop	-
Leucémie à tricholeucocytes	ap	-	nop	-
Lymphome de la zone marginale	ap	-	te	-
Leucémies aiguës myéloïdes	ap	ap	te	te
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	te	te	nop	-
Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC	nop	-	ap	-
Syndromes myélodysplasiques	ap	-	ap	-
Leucémie myélomonocytaire chronique et autres SMM	ap	-	ap	-

^a : modèles : te=te(a,p), ap=f(a)+g(p), nop=f(a), cf section méthode

[†] - : modèle sur les registres anciens non réalisé car les indicateurs par cohorte de naissance ne sont pas présentés

Sous-entités

Incidence en 2018

TABLEAU A2.1-H. | Incidence en 2018, Homme

Sous-entité	Cas	IC Cas	TSM	IC 95 % TSM
Lymph. T/NK à cellules matures				
Cutané	516	[467 ; 570]	0,9	[0,9 ; 1,0]
Non cutané	625	[509 ; 765]	1,1	[0,9 ; 1,4]
Leucémies aiguës myéloïdes				
LAM promyélocytaire	146	[107 ; 195]	0,3	[0,2 ; 0,5]
SMC autres que LMC				
Myélofibrose	273	[246 ; 304]	0,4	[0,4 ; 0,5]
Polyglobulie de Vaquez	603	[558 ; 653]	1,0	[0,9 ; 1,1]
Thrombocytémie essentielle	862	[729 ; 1 022]	1,4	[1,2 ; 1,7]

TABLEAU A2.1-F. | Incidence en 2018, Femme

Sous-entité	Cas	IC Cas	TSM	IC 95 % TSM
Lymph. T/NK à cellules matures				
Cutané	293	[261 ; 330]	0,5	[0,5 ; 0,6]
Non cutané	511	[436 ; 603]	0,8	[0,7 ; 0,9]
Leucémies aiguës myéloïdes				
LAM promyélocytaire	82	[73 ; 97]	0,2	[0,2 ; 0,2]
SMC autres que LMC				
Myélofibrose	247	[163 ; 375]	0,3	[0,2 ; 0,5]
Polyglobulie de Vaquez	526	[433 ; 636]	0,6	[0,5 ; 0,8]
Thrombocytémie essentielle	1 195	[981 ; 1 456]	1,5	[1,2 ; 1,9]

Évolution des taux d'incidence standardisés monde entre 2003 et 2018

TABLEAU A2.2-H. | Évolution des taux standardisés monde d'incidence entre 2003 et 2018, Homme

Sous-entité	Année début ^a	TSM incidence			VAM	
		Début ^a	2010	2018	Début ^a -2018	2010-2018
Lymph. T/NK à cellules matures						
Cutané	2003	0,9	0,9	0,9	0 [NC*]	0 [NC*]
Non cutané	2003	0,9	0,8	1,1	1,8 [0,2 ; 3,5]	3,7 [0,7 ; 6,8]
Leucémies aiguës myéloïdes						
LAM promyélocytaire	2003	0,2	0,3	0,3	3,7 [0,2 ; 7,3]	3,7 [0,2 ; 7,3]
SMC autres que LMC						
Myélofibrose	2003	0,4	0,4	0,4	0 [NC*]	0 [NC*]
Polyglobulie de Vaquez	2003	1,0	1,0	1,0	0 [NC*]	0 [NC*]
Thrombocytémie essentielle	2003	1,3	1,3	1,4	0,7 [-0,7 ; 2,1]	0,9 [-0,5 ; 2,3]

^a : L'année de début de la période étudiée est variable selon l'hémopathie
* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

TABLEAU A2.2-F. | Évolution des taux standardisés monde d'incidence entre 2003 et 2018, Femme

Sous-entité	Année début ^a	TSM incidence			VAM	
		Début ^a	2010	2018	Début ^a -2018	2010-2018
Lymph. T/NK à cellules matures						
Cutané	2003	0,5	0,5	0,5	0 [NC*]	0 [NC*]
Non cutané	2003	0,4	0,6	0,8	4,3 [2,3 ; 6,2]	4,3 [2,3 ; 6,2]
Leucémies aiguës myéloïdes						
LAM promyélocytaire	2003	0,2	0,2	0,2	0 [NC*]	0 [NC*]
SMC autres que LMC						
Myélofibrose	2003	0,2	0,1	0,3	4,0 [0,8 ; 7,3]	11,1 [4,5 ; 18,0]
Polyglobulie de Vaquez	2003	0,5	0,6	0,6	1,7 [0,0 ; 3,4]	1,6 [0,0 ; 3,4]
Thrombocytémie essentielle	2003	1,3	1,5	1,5	1,1 [-0,2 ; 2,5]	-0,3 [-2,5 ; 1,9]

^a : L'année de début de la période étudiée est variable selon l'hémopathie
* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

Évolution du nombre de cas entre 2003 et 2018 : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque

TABLEAU A2.3-H. | Évolution du nombre de cas : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque, Homme

Sous-site	Cas		Évolution 2003-2018 (%)	Évolution 2003-2018 : part attribuable (%)		
	2003	2018		à la population (%)	à la structure d'âge (%)	au risque (%)
Lymph. T/NK à cellules matures						
Cutané	413	516	25	9	16	0
Non cutané	379	625	65	12	17	36
Leucémies aiguës myéloïdes						
LAM promyélocytaire	72	146	103	18	8	77
SMC autres que LMC						
Myélofibrose	208	273	31	10	21	0
Polyglobulie de Vaquez	471	603	28	9	19	0
Thrombocytémie essentielle	599	862	44	11	19	14

TABLEAU A2.3-F. | Évolution du nombre de cas : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque, Femme

Sous-site	Cas		Évolution 2003-2018 (%)	Évolution 2003-2018 : part attribuable (%)		
	2003	2018		à la population (%)	à la structure d'âge (%)	au risque (%)
Lymph. T/NK à cellules matures						
Cutané	249	293	18	9	9	0
Non cutané	230	511	122	16	10	96
Leucémies aiguës myéloïdes						
LAM promyélocytaire	75	82	9	5	4	0
SMC autres que LMC						
Myélofibrose	111	247	123	18	14	91
Polyglobulie de Vaquez	330	526	59	13	14	32
Thrombocytémie essentielle	766	1 195	56	11	13	32

Âges moyen et médian au diagnostic en 2018

TABLEAU A2.4. | Âge moyen au diagnostic en 2018

Sous-entité	Homme	Femme
	Âge moyen au diagnostic	Âge moyen au diagnostic
Lymph. T/NK à cellules matures		
Cutané	64	62
Non cutané	64	66
Leucémies aiguës myéloïdes		
LAM promyélocytaire	54	53
SMC autres que LMC		
Myélofibrose	70	72
Polyglobulie de Vaquez	67	71
Thrombocytémie essentielle	67	71

TABLEAU A2.5. | Âge médian au diagnostic en 2018

Sous-entité	Homme	Femme
	Âge médian au diagnostic	Âge médian au diagnostic
Lymph. T/NK à cellules matures		
Cutané	65	63
Non cutané	67	69
Leucémie aiguë myéloïdes		
LAM promyélocytaire	57	54
SMC autre que LMC		
Myélofibrose	71	72
Polyglobulie de Vaquez	68	72
Thrombocytémie essentielle	69	73

Modèles sélectionnés

TABLEAU A2.6. | Modèles sélectionnés^a

Sous-entité	Homme		Femme	
	Incidence France	Incidence anciens registres [†]	Incidence France	Incidence anciens registres [†]
Lymph. T/NK à cellules matures				
Cutané	nop	-	nop	-
Non cutané	ap	-	ap	-
Leucémies aiguës myéloïdes				
LAM promyélocytaire	ap	-	nop	-
SMC autres que LMC				
Myélofibrose	nop	-	ap	-
Polyglobulie de Vaquez	nop	-	ap	-
Thrombocytémie essentielle	te	-	te	-

^a : modèles : te=te(a,p), ap=f(a)+g(p), nop=f(a), cf section methode

[†] - : modèle sur les registres anciens non réalisé car les indicateurs par cohorte de naissance ne sont pas présentés

*Ensemble des Lymphomes non hodgkiniens**Incidence et mortalité en 2018***TABLEAU A3.1-H. | Incidence et mortalité en 2018, Homme**

Entité	Incidence 2018				Mortalité 2018			
	Cas	IC Cas	TSM	IC TSM	Décès	IC Décès	TSM	IC TSM
Lymphome non hodgkinien	15 536	[14 806 ; 16 299]	25,5	[24,3 ; 26,7]	4 837	[4 720 ; 4 958]	5,8	[5,6 ; 5,9]

TABLEAU A3.1-F. | Incidence et mortalité en 2018, Femme

Entité	Incidence 2018				Mortalité 2018			
	Cas	IC Cas	TSM	IC TSM	Décès	IC Décès	TSM	IC TSM
Lymphome non hodgkinien	12 109	[11 541 ; 12 710]	16,1	[15,3 ; 16,9]	3 991	[3 885 ; 4 098]	3,1	[3,0 ; 3,2]

Évolution des taux d'incidence et de mortalité standardisés monde entre 1990 et 2018

TABLEAU A3.2-H. | Évolution des taux standardisés monde d'incidence entre 1990 et 2018, Homme

Entité	TSM incidence			VAM	
	1990	2010	2018	1990-2018	2010-2018
Lymphome non hodgkinien	19,0	25,1	25,5	1,0 [0,9 ; 1,2]	0,2 [-0,2 ; 0,5]

TABLEAU A3.3-H. | Évolution des taux standardisés monde de mortalité entre 1990 et 2018, Homme

Entité	TSM Mortalité			VAM	
	1990	2010	2018	1990-2018	2010-2018
Lymphome non hodgkinien	7,5	6,5	5,8	-0,9 [-1,0 ; -0,8]	-1,5 [-1,7 ; -1,2]

TABLEAU A3.2-F. | Évolution des taux standardisés monde d'incidence entre 1990 et 2018, Femme

Entité	TSM incidence			VAM	
	1990	2010	2018	1990-2018	2010-2018
Lymphome non hodgkinien	12,0	15,7	16,1	1,1 [0,9 ; 1,2]	0,3 [-0,1 ; 0,7]

TABLEAU A3.3-F. | Évolution des taux standardisés monde de mortalité entre 1990 et 2018, Femme

Entité	TSM Mortalité			VAM	
	1990	2010	2018	1990-2018	2010-2018
Lymphome non hodgkinien	4,5	3,6	3,1	-1,4 [-1,5 ; -1,3]	-2,1 [-2,4 ; -1,8]

Évolution du nombre de cas et de décès entre 1990 et 2018 : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque

TABLEAU A3.4-H. | Évolution du nombre de cas : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque, Homme

Entité	Cas		Évolution 1990-2018 (%)	Évolution 1990-2018 : part attribuable (%)		
	1990	2018		à la population (%)	à la structure d'âge (%)	au risque (%)
Lymphome non hodgkinien	6 974	15 536	123	28	34	61

TABLEAU A3.5-H. | Évolution du nombre de décès : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque, Homme

Entité	Décès		Évolution 1990-2018 (%)	Évolution 1990-2018 : part attribuable (%)		
	1990	2018		à la population (%)	à la structure d'âge (%)	au risque (%)
Lymphome non hodgkinien	3 161	4 837	53	19	50	-16

TABLEAU A3.4-F. | Évolution du nombre de cas : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque, Femme

Entité	Cas		Évolution 1990-2018 (%)	Évolution 1990-2018 : part attribuable (%)		
	1990	2018		à la population (%)	à la structure d'âge (%)	au risque (%)
Lymphome non hodgkinien	5 803	12 109	109	28	23	58

TABLEAU A3.5-F. | Évolution du nombre de décès : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque, Femme

Entité	Décès		Évolution 1990-2018 (%)	Évolution 1990-2018 : part attribuable (%)		
	1990	2018		à la population (%)	à la structure d'âge (%)	au risque (%)
Lymphome non hodgkinien	2 970	3 991	34	17	32	-15

Âges moyen et médian au diagnostic et au décès en 2018

TABLEAU A3.6. | Âge moyen au diagnostic et au décès en 2018

Entité	Homme		Femme	
	Âge moyen au diagnostic	Âge moyen au décès	Âge moyen au diagnostic	Âge moyen au décès
Lymphome non hodgkinien	68	77	70	80

TABLEAU A3.7. | Âge médian au diagnostic et au décès en 2018

Entité	Homme		Femme	
	Âge médian au diagnostic	Âge médian au décès	Âge médian au diagnostic	Âge médian au décès
Lymphome non hodgkinien	69	78	72	82

*Modèles sélectionnés***TABLEAU A3.8. | Modèles sélectionnés^a**

Entité	Homme			Femme		
	Incidence France	Mortalité France	Incidence anciens registres	Incidence France	Mortalité France	Incidence anciens registres
Lymphome non hodgkinien	te	te	te	te	te	te

^a : modèles : te=te(a,p), ap=f(a)+g(p), nop=f(a), cf section methode

Annexe 3. Fiches non commentées dans le rapport

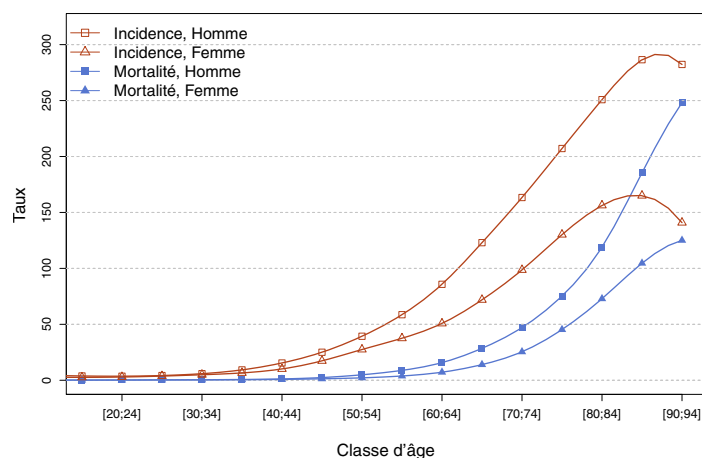
- Lymphomes non hodgkiniens
- Lymphome T/NK à cellules matures
- Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC

Lymphomes non hodgkiniens

❖ Incidence et mortalité en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Lymphomes non hodgkiniens

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	49,3 [47,0 ; 51,7]	35,8 [34,1 ; 37,5]	25,5 [24,3 ; 26,7]	15 536 [14 806 ; 16 299]
Femme	36,1 [34,4 ; 37,9]	22,4 [21,3 ; 23,5]	16,1 [15,3 ; 16,9]	12 109 [11 541 ; 12 710]
MORTALITÉ				
Homme	15,4 [15,0 ; 15,7]	9,4 [9,2 ; 9,6]	5,8 [5,6 ; 5,9]	4 837 [4 720 ; 4 958]
Femme	11,9 [11,6 ; 12,2]	5,1 [4,9 ; 5,2]	3,1 [3,0 ; 3,2]	3 991 [3 885 ; 4 098]

FIGURE 1 | Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge) - Lymphomes non hodgkiniens**TABLEAU 2** | Nombre de cas et décès par classe d'âge en France en 2018 - Lymphomes non hodgkiniens

Âge (années)	[0;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	326	79	67	79	113	187	313	548	845	1 188	1 621	2 246	2 259	1 926	1 845	1 307	496	91
Femme	202	51	52	71	99	137	208	386	609	806	1 051	1 465	1 574	1 520	1 709	1 405	625	139
MORTALITÉ																		
Homme	4	4	5	7	9	14	24	53	105	179	298	521	651	700	875	846	436	106
Femme	2	2	2	4	6	10	16	29	48	82	149	285	406	529	797	891	555	178

TABLEAU 3 | Taux d'incidence et de mortalité par classe d'âge en France en 2018 - Lymphomes non hodgkiniens

Âge (années)	[0;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	5,5	3,8	3,6	4,2	5,9	9,3	15,5	25,1	39,3	58,6	85,8	123,0	163,3	207,1	250,8	286,5	282,3	236,3
Femme	3,5	2,6	2,9	3,7	4,9	6,6	10,1	17,3	27,5	37,5	50,8	71,9	98,6	130,2	156,3	165,0	140,9	97,5
MORTALITÉ																		
Homme	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,7	1,2	2,4	4,9	8,8	15,8	28,5	47,1	75,3	119,0	185,5	248,1	275,3
Femme	0,0	0,1	0,1	0,2	0,3	0,5	0,8	1,3	2,2	3,8	7,2	14,0	25,4	45,3	72,9	104,6	125,1	124,9

❖ Tendances de l'incidence et de la mortalité en France métropolitaine entre 1990 et 2018

Tendances tous âges

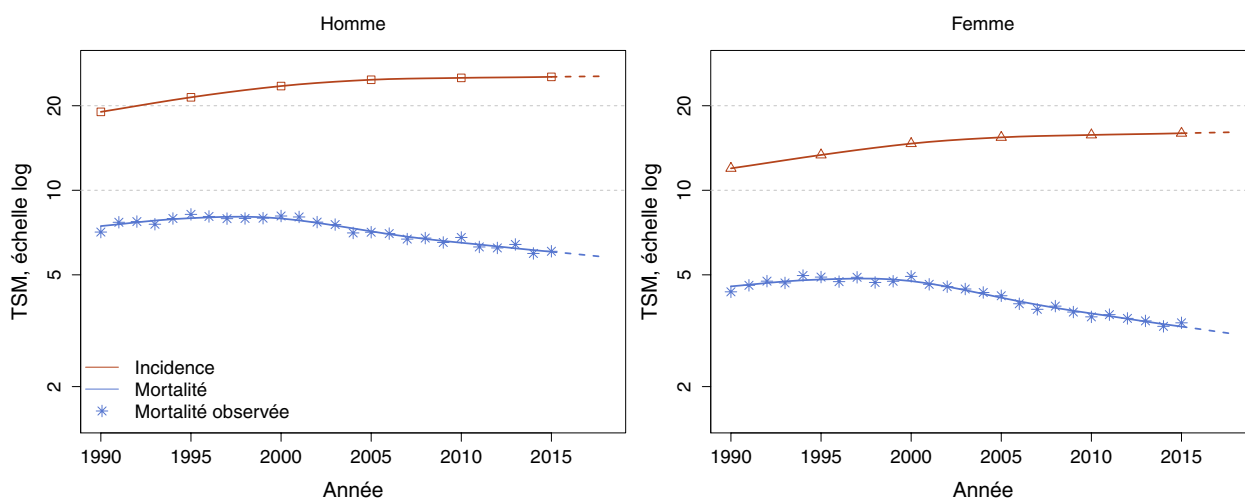
TABLEAU 4 | Nombre de cas et de décès en France selon l'année - Lymphomes non hodgkiniens

	Année						
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE							
Homme	6 974	8 498	10 190	11 862	13 245	14 720	15 536
Femme	5 803	6 902	8 149	9 437	10 484	11 535	12 109
MORTALITÉ							
Homme	3 161	3 673	4 078	4 186	4 401	4 705	4 837
Femme	2 970	3 417	3 787	3 753	3 838	3 971	3 991
MORTALITÉ OBSERVÉE							
Homme	3 007	3 772	4 187	4 134	4 589	4 741	-
Femme	2 874	3 550	3 944	3 797	3 821	4 040	-

TABLEAU 5 | Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde) - Lymphomes non hodgkiniens

	Année							Variation Annuelle Moyenne (%)	
	1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1990 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE									
Homme	19,0	21,4	23,5	24,7	25,1	25,3	25,5	1,0 [0,9 ; 1,2]	0,2 [-0,2 ; 0,5]
Femme	12,0	13,4	14,7	15,4	15,7	16,0	16,1	1,1 [0,9 ; 1,2]	0,3 [-0,1 ; 0,7]
MORTALITÉ									
Homme	7,5	8,0	7,9	7,1	6,5	6,0	5,8	-0,9 [-1,0 ; -0,8]	-1,5 [-1,7 ; -1,2]
Femme	4,5	4,8	4,8	4,1	3,6	3,3	3,1	-1,4 [-1,5 ; -1,3]	-2,1 [-2,4 ; -1,8]
MORTALITÉ OBSERVÉE									
Homme	7,1	8,2	8,1	7,1	6,8	6,1	-	-	-
Femme	4,4	4,9	4,9	4,2	3,5	3,4	-	-	-

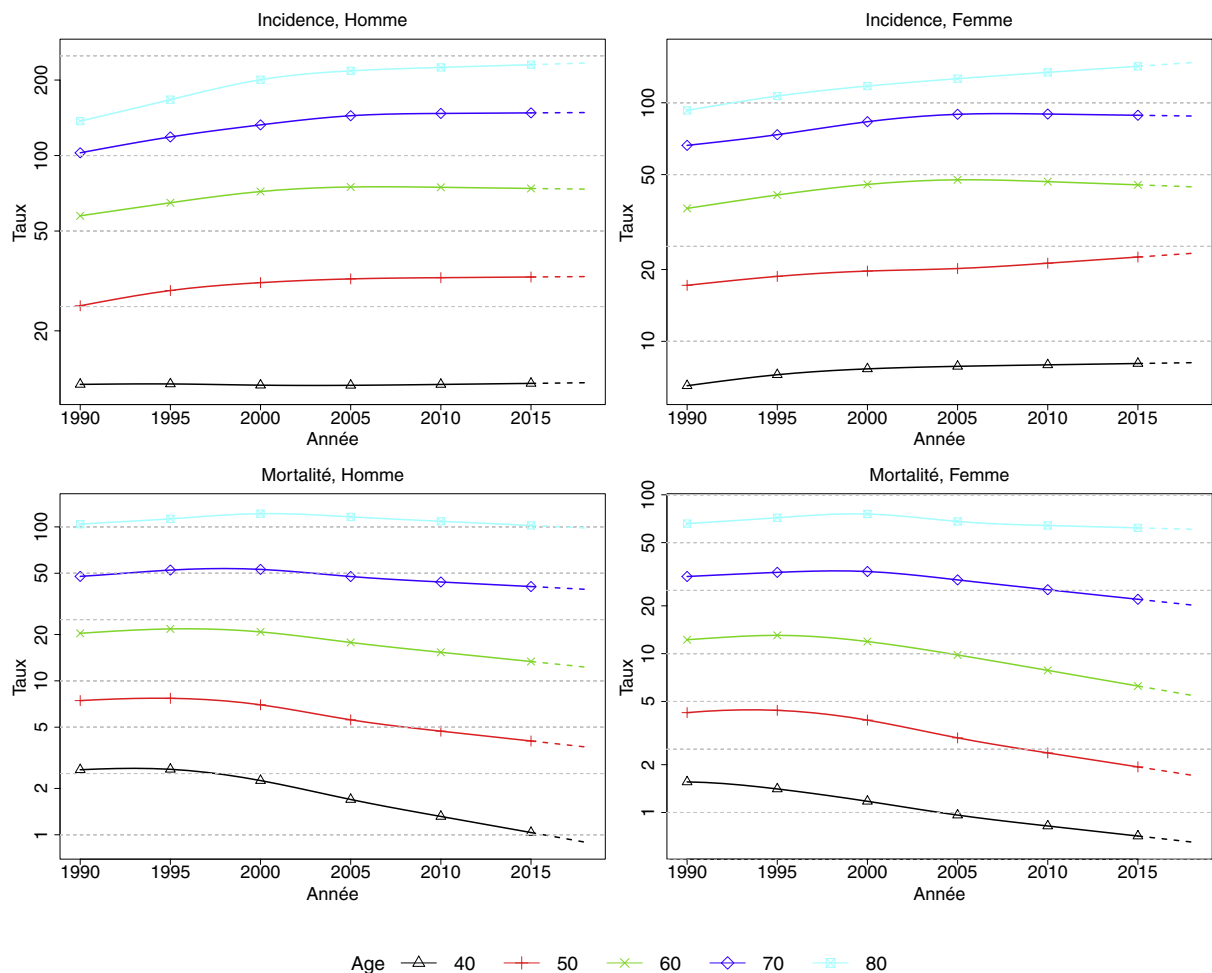
FIGURE 2 | Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Lymphomes non hodgkiniens



Tendances par âge

TABLEAU 6 | Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année et par âge - Lymphomes non hodgkiniens

Âge (années)	Homme			Femme		
	1990	2018	VAM ^a (%)	1990	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE						
40	12,2	12,4	0,1 [-0,5 ; 0,6]	6,5	8,1	0,8 [0,1 ; 1,5]
50	25,2	32,9	1,0 [0,6 ; 1,4]	17,2	23,4	1,1 [0,6 ; 1,6]
60	57,5	73,4	0,9 [0,6 ; 1,2]	36,1	44,4	0,7 [0,4 ; 1,1]
70	102,5	148,4	1,3 [1,0 ; 1,6]	66,3	88,0	1,0 [0,7 ; 1,3]
80	137,2	233,7	1,9 [1,6 ; 2,2]	92,9	147,4	1,7 [1,4 ; 2,0]
MORTALITÉ						
40	2,6	0,9	-3,8 [-4,5 ; -3,1]	1,6	0,7	-3,1 [-3,9 ; -2,2]
50	7,4	3,7	-2,4 [-2,9 ; -2,0]	4,3	1,7	-3,2 [-3,8 ; -2,6]
60	20,4	12,3	-1,8 [-2,1 ; -1,5]	12,2	5,5	-2,8 [-3,2 ; -2,5]
70	47,7	39,3	-0,7 [-0,9 ; -0,5]	30,6	20,2	-1,5 [-1,7 ; -1,2]
80	104,1	98,4	-0,2 [-0,4 ; 0,0]	65,9	60,7	-0,3 [-0,5 ; -0,1]

^a : Variation Annuelle Moyenne**FIGURE 3** | Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Lymphomes non hodgkiniens

❖ Indicateurs par cohorte de naissance : incidence dans les registres anciens et mortalité en France

AVERTISSEMENT

Pour calculer les indicateurs par cohorte de naissance, il faut avoir un historique des données le plus long possible. Pour cette raison, seuls les registres anciens avec des données depuis au moins 1982 ont été utilisés pour l'incidence dans cette section (6 à 8 registres selon le cancer étudié). L'incidence ainsi estimée correspond donc à une zone « Registres anciens » dans cette section. La mortalité en revanche correspond à la France entière et a été estimée à partir des données depuis 1975. Par ailleurs, ces indicateurs par cohorte de naissance présentent un niveau élevé d'incertitude car ils nécessitent des projections et rétroprojections à long terme, cf. le chapitre Matériel et méthode.

FIGURE 4 | Taux d'incidence et de mortalité selon l'âge pour la cohorte 1930 (courbe longitudinale de l'âge) - Lymphomes non hodgkiniens

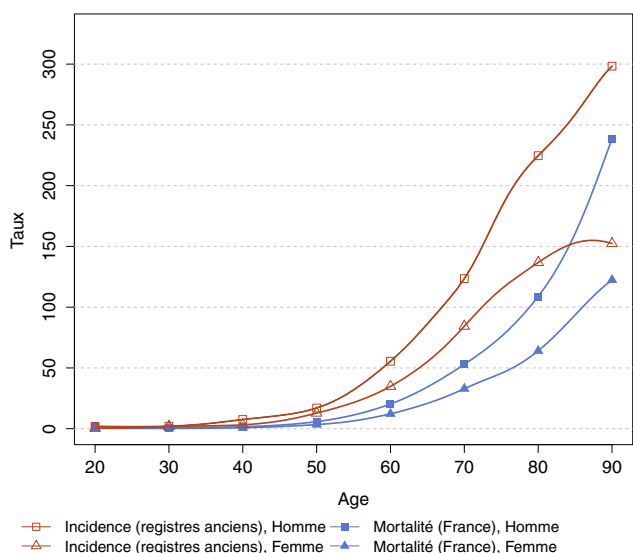


FIGURE 5 | Risque cumulé 0-74 ans (en %) selon la cohorte de naissance - Lymphomes non hodgkiniens

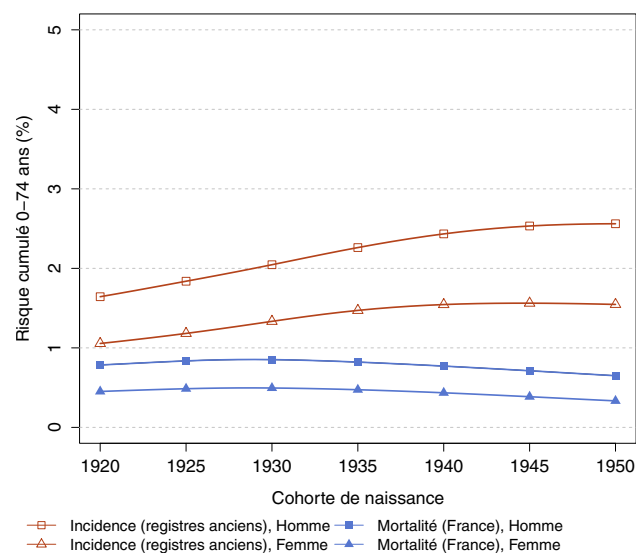


TABLEAU 7 | Risque cumulé 0-74 ans (en %) selon la cohorte de naissance - Lymphomes non hodgkiniens

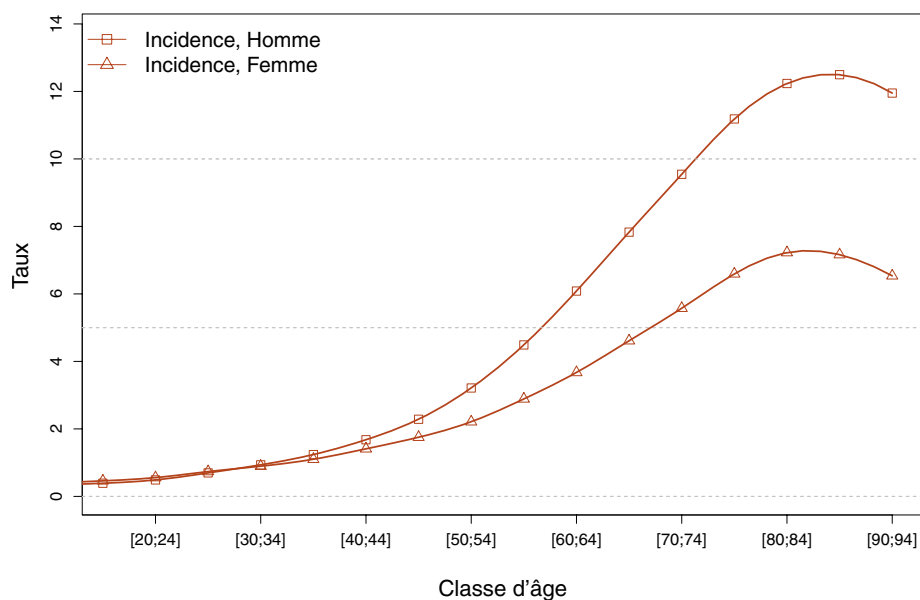
	Cohorte de naissance						
	1920	1925	1930	1935	1940	1945	1950
INCIDENCE REGISTRES ANCIENS							
Homme	1,6	1,8	2,0	2,3	2,4	2,5	2,6
Femme	1,1	1,2	1,3	1,5	1,5	1,6	1,5
MORTALITÉ FRANCE							
Homme	0,8	0,8	0,9	0,8	0,8	0,7	0,6
Femme	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3

Lymphome T/NK à cellules matures

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Lymphome T/NK à cellules matures

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	3,2 [3,0 ; 3,4]	2,5 [2,3 ; 2,6]	1,8 [1,7 ; 1,9]	997 [938 ; 1 063]
Femme	2,3 [2,0 ; 2,7]	1,7 [1,5 ; 1,9]	1,3 [1,1 ; 1,5]	780 [684 ; 891]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Lymphome T/NK à cellules matures**TABLEAU 2** | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome T/NK à cellules matures

Âge (années)	[0;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	8	9	13	18	25	34	50	69	91	115	143	132	104	90	57	21	5
Femme	14	9	10	14	18	23	29	39	49	62	76	94	89	77	79	61	29	8

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Lymphome T/NK à cellules matures

Âge (années)	[0;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	0,4	0,5	0,7	0,9	1,2	1,7	2,3	3,2	4,5	6,1	7,8	9,5	11,2	12,2	12,5	12,0	13,0
Femme	0,2	0,5	0,6	0,7	0,9	1,1	1,4	1,8	2,2	2,9	3,7	4,6	5,6	6,6	7,2	7,2	6,5	5,6

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 2003 et 2018

Tendances tous âges

TABLEAU 4 | Nombre de cas en France selon l'année - Lymphome T/NK à cellules matures

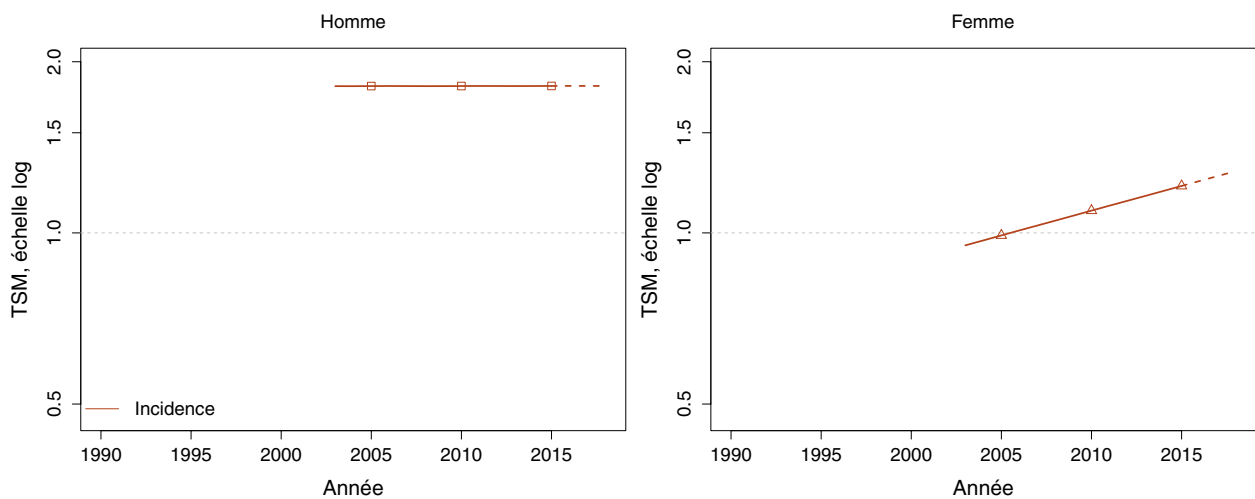
	Année				
	2003	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE					
Homme	796	824	891	962	997
Femme	488	524	616	716	780

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Lymphome T/NK à cellules matures

	Année					Variation Annuelle Moyenne (%)	
	2003	2005	2010	2015	2018	De 2003 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE							
Homme	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	0 [NC*]	0 [NC*]
Femme	1,0	1,0	1,1	1,2	1,3	2,0 [0,6 ; 3,4]	2,0 [0,6 ; 3,4]

* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

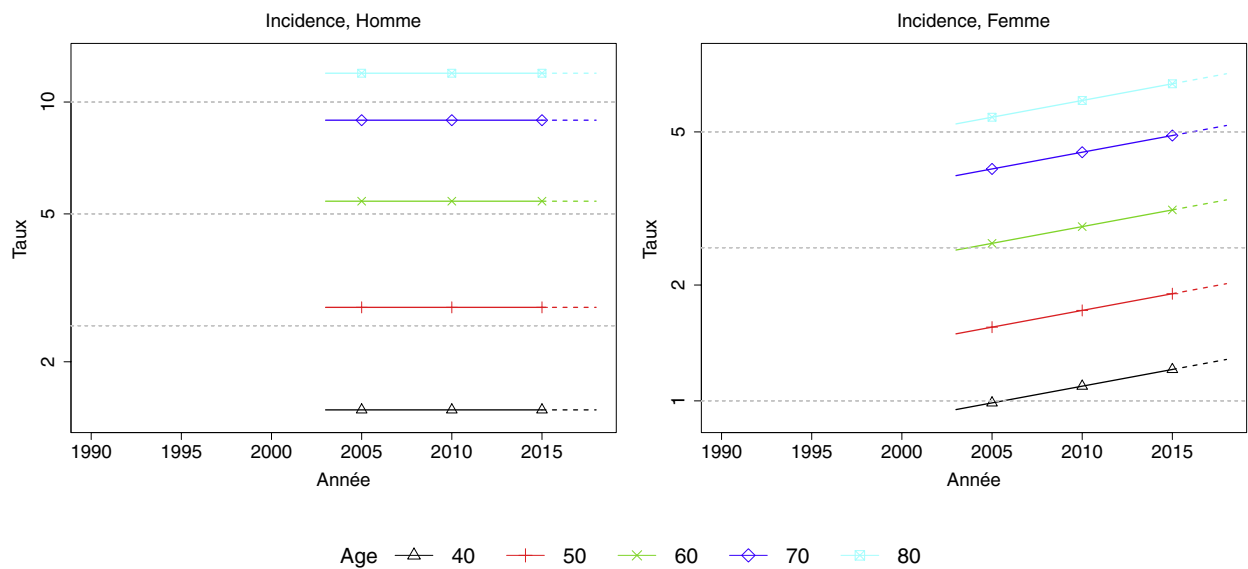
FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Lymphome T/NK à cellules matures



Tendances par âge

TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Lymphome T/NK à cellules matures

Âge (années)	Homme			Femme		
	2003	2018	VAM ^a (%)	2003	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE						
40	1,5	1,5	0 [NC*]	0,9	1,3	2,0 [0,6 ; 3,4]
50	2,8	2,8	0 [NC*]	1,5	2,0	2,0 [0,6 ; 3,4]
60	5,4	5,4	0 [NC*]	2,5	3,3	2,0 [0,6 ; 3,4]
70	8,9	8,9	0 [NC*]	3,8	5,2	2,0 [0,6 ; 3,4]
80	12,0	12,0	0 [NC*]	5,2	7,1	2,0 [0,6 ; 3,4]

^a : Variation Annuelle Moyenne**FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Lymphome T/NK à cellules matures**

Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC

❖ Incidence en France métropolitaine en 2018

TABLEAU 1 | Principaux indicateurs en 2018 et intervalles de confiance à 95 % - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	5,8 [5,4 ; 6,3]	4,2 [3,9 ; 4,6]	2,9 [2,7 ; 3,2]	1 824 [1 686 ; 1 973]
Femme	5,8 [5,0 ; 6,7]	3,6 [3,1 ; 4,2]	2,5 [2,2 ; 2,9]	1 938 [1 679 ; 2 236]

FIGURE 1 | Taux d'incidence selon la classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC

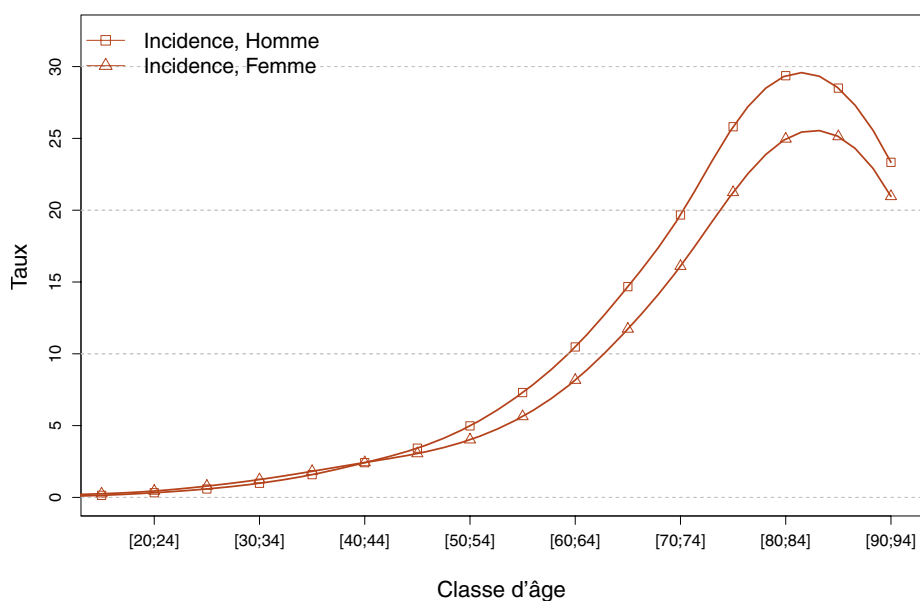


TABLEAU 2 | Nombre de cas par classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC

Âge (années)	[0;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	3	3	6	11	19	32	49	75	107	148	198	268	272	240	216	130	41	6
Femme	5	5	8	15	25	38	50	68	89	121	169	239	257	248	273	214	93	21

TABLEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC

Âge (années)	[0;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	0,1	0,1	0,3	0,6	1,0	1,6	2,4	3,4	5,0	7,3	10,5	14,7	19,7	25,8	29,4	28,5	23,3	15,6
Femme	0,1	0,3	0,4	0,8	1,2	1,8	2,4	3,1	4,0	5,6	8,2	11,7	16,1	21,2	25,0	25,1	21,0	14,7

❖ Tendances de l'incidence en France métropolitaine entre 2003 et 2018

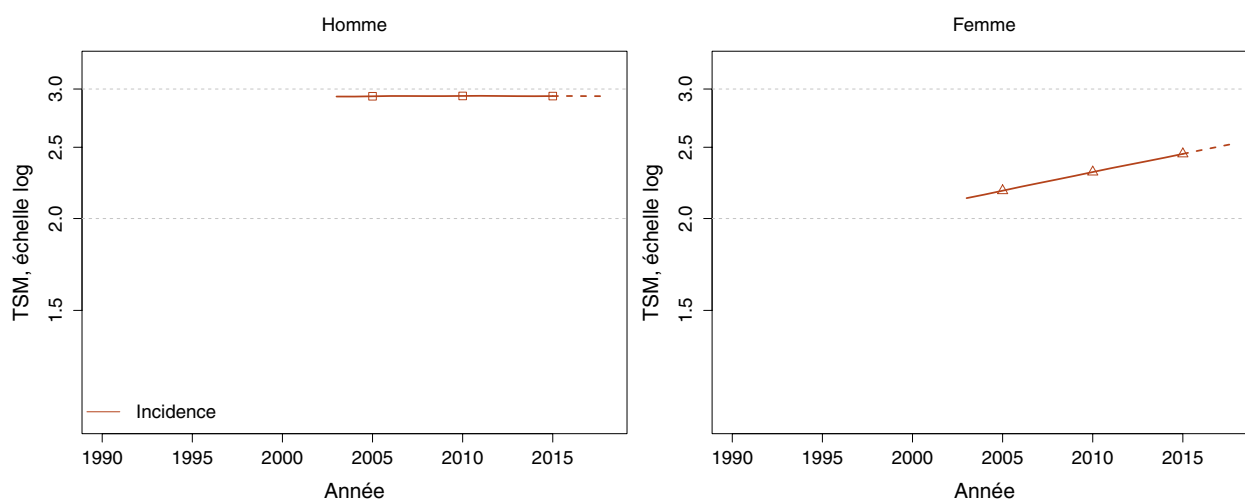
*Tendances tous âges***TABLEAU 4** | Nombre de cas en France selon l'année - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC

	Année				
	2003	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE					
Homme	1 416	1 473	1 608	1 750	1 824
Femme	1 344	1 425	1 617	1 820	1 938

TABLEAU 5 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC

	Année					Variation Annuelle Moyenne (%)	
	2003	2005	2010	2015	2018	De 2003 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE							
Homme	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	0 [NC*]	0 [NC*]
Femme	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	1,2 [0,3 ; 2,0]	1,1 [0,3 ; 2,0]

* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 2 | Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde, TSM) - Échelle logarithmique - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC

Tendances par âge

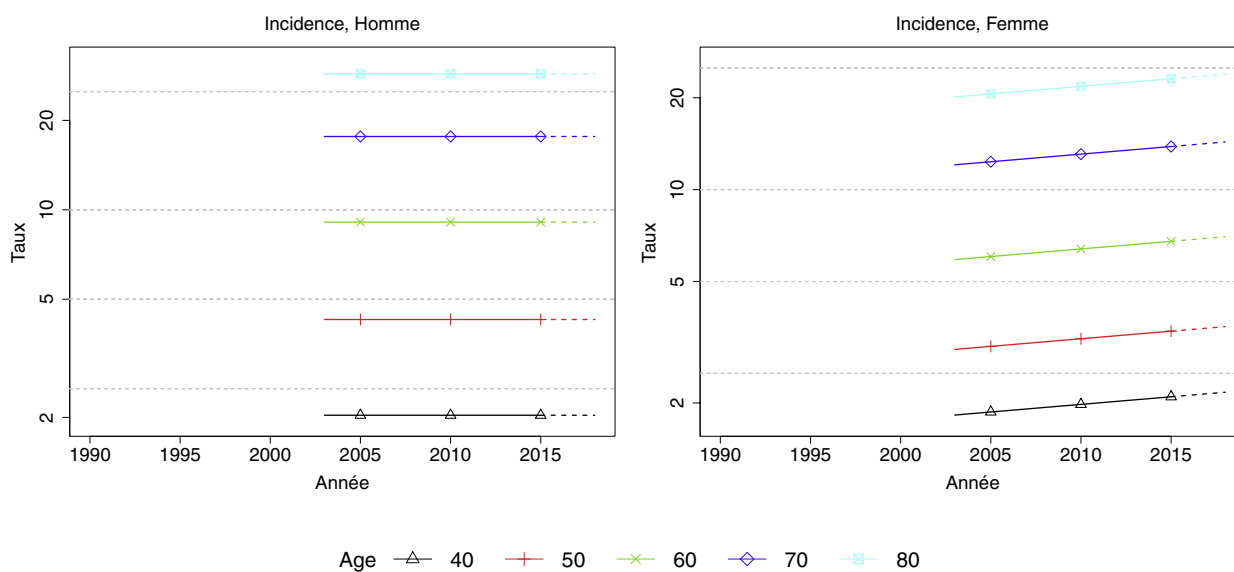
TABLEAU 6 | Taux d'incidence en France selon l'année par âge - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC

Âge (années)	Homme			Femme		
	2003	2018	VAM ^a (%)	2003	2018	VAM ^a (%)
INCIDENCE						
40	2,0	2,0	0 [NC*]	1,8	2,2	1,2 [0,3 ; 2,0]
50	4,3	4,3	0 [NC*]	3,0	3,6	1,2 [0,3 ; 2,0]
60	9,1	9,1	0 [NC*]	5,9	7,0	1,2 [0,3 ; 2,0]
70	17,7	17,7	0 [NC*]	12,1	14,3	1,2 [0,3 ; 2,0]
80	28,7	28,7	0 [NC*]	20,1	23,9	1,2 [0,3 ; 2,0]

^a : Variation Annuelle Moyenne

* : IC non calculable car le modèle retenu n'intègre pas d'effet de l'année

FIGURE 3 | Taux d'incidence en France selon l'année et par âge - Échelle logarithmique - Syndromes myéloprolifératifs chroniques autres que LMC





Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 2 - Hémopathies malignes

Cette étude fournit une analyse actualisée des évolutions de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine sur la période 1990-2018. Cette partie concerne l'incidence des hémopathies malignes (HM).

Les estimations nationales de l'incidence reposent sur la modélisation des données d'incidence observées (nouveaux cas) jusqu'en 2015 par les registres de cancers, complétées par des projections jusqu'en 2018. Vingt-quatre HM ont été étudiées, incluant 18 entités principales, 6 sous-types et des tendances par âge, rendues possibles par la nouvelle méthodologie adoptée. La longueur de la période d'étude diffère selon l'entité étudiée.

En 2018, le nombre de nouveaux cas d'HM en France métropolitaine est estimé à 45 000 (25 000 chez l'homme et 20 000 chez la femme), soit 12 % des nouveaux cas de cancer. Environ deux tiers des cas sont des hémopathies lymphoïdes (lymphome de Hodgkin (LH) et lymphomes non hodgkiniens). Cinq entités représentent 53% des nouveaux cas d'HM : le myélome multiple/plasmocytome (5 442 nouveaux cas), le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) (5 071), les syndromes myélodysplasiques (4 735), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) / lymphome lymphocytaire (4 674) et les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (3 428).

L'un des intérêts majeurs de cette étude est l'analyse des tendances temporelles des taux d'incidence pour chaque type et sous-type d'HM. Le taux d'incidence augmente de 1 % ou plus par an en moyenne chez l'homme et/ou la femme pour le LH et les LAM entre 1990 et 2018, ainsi que pour le lymphome folliculaire, le LDGCB et le myélome multiple/plasmocytome entre 1995 et 2018.

Les taux d'incidence sont stables du pour le lymphome de Burkitt (1995-2018), le lymphome T/NK cutané et les syndromes myélodysplasiques (2003-2018), notamment. Enfin, les taux diminuent pour le lymphome lymphoplasmocytaire /Macroglobulinémie de Waldenström dans les deux sexes, la LMC chez l'homme, et la LLC / lymphome lymphocytaire et les syndromes myélodysplasiques chez la femme entre 2010 et 2018.

L'interprétation des données d'incidence des HM et de leur évolution doit se faire entité par entité, en prenant également en compte les évolutions des taux d'incidence par âge, fournis pour la première fois. Ces résultats montrent qu'il reste une large place à la recherche étiologique et sur les interactions entre facteurs environnementaux et génétiques.

Mots-clés : incidence, hémopathies, France, registres de population, évolutions

National estimates of cancer incidence and mortality in metropolitan France between 1990 and 2018

A study based on Francim network of cancer registries Volume 2 - Hematological malignancies

The objective of this study is to provide an updated analysis of trends in cancer incidence and mortality in metropolitan France over the period 1990-2018. This update concerns incidence of hematological malignancies (HM).

National estimates of incidence are derived from the modeling of observed incidence data (new cases) until 2015 by cancer registries, supplemented by projections until 2018. Twenty-four cancer sites, corresponding to hematological malignancies, were studied, including analyzes for 18 types and 6 subtypes (described according to their morphology) and trends by age, made possible by the new methodology adopted. The length of the study period varies according to the entity studied.

Approximately 45,000 new cases of HM (25,000 in men and 20,000 in women) occurred in metropolitan France in 2018 (12% of new cancer cases). Two thirds of cases are lymphoid HM (Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma). Five entities account for 53% of new cases: multiple myeloma / plasmocytomas (5,442 new cases), diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) (5,071), myelodysplastic syndromes (4,735), chronic lymphocytic leukemia (CLL) / lymphocytic lymphoma (4,674) and acute myeloid leukemia (AML) (3,428).

A major interest of this study is the analysis of temporal trends in incidence rates for each type and subtype of HM. Age-standardized incidence increase of 1% or over per year in average in men and/or women for HL and AML between 1990 and 2018, together with follicular lymphoma, DLBCL and multiple myélome /plasmocytomas between 1995 and 2018.

Incidence rates are stable for Burkitt lymphoma (1995-2018), cutaneous T/NK lymphoma and myelodysplastic syndromes (2003-2018), among others. Finally, rates decrease for Waldenström lymphoplasmocytic lymphoma / Macroglobulinemia in both sexes, CML in men and CLL / lymphocytic lymphoma and myelodysplastic syndromes in women between 2010 and 2018.

The interpretation of the HM incidence data and their evolution must be entity by entity, also taking into account the changes in incidence rates by age, provided for the first time. These results show that much remains to be done on etiological research and on interactions between environmental and genetic factors.

Keywords: incidence, hematological malignancies, France, population-based registries, trends