

THÈSE DE DOCTORAT DE L'ÉTABLISSEMENT UNIVERSITÉ BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ

PRÉPARÉE au Registre des Hémopathies malignes de Cote d'Or,
INSERM UMR 1231, UFR Sciences de Santé

École doctorale n°554 - Environnement Santé
Spécialité MEDECINE, Santé Publique, environnement et société
Option : Épidémiologie

Par

Mme AUGUSTIN Alix

Née le 8 Avril 1989 à la Trinité (972)

Facteurs épidémiologiques influençant la survie dans le Lymphome à Cellules du Manteau

Sous la direction du Pr Marc Maynadié

Thèse présentée et soutenue publiquement à Dijon le 18 Décembre 2017

Composition du jury

Mme Jacqueline Clavel	Docteur, Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant	Président
Mme Mary Callanan	Professeur, Institut pour l'avancée des Biosciences	Rapporteur
Mme Pascale Grosclaude	Docteur, Registre des cancers du Tarn	Examineur
Mme Morgane Mounier	Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or	Examineur
Mr Steven Le Gouill	Professeur, Service hématologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes	Examineur
Mr Rémy Gressin	Docteur, Service hématologie clinique, Centre Hospitalier de Grenoble site Nord	Examineur
Mr Alain Monnereau	Docteur, Registre des Hémopathies Malignes de Gironde, Institut Bergonié	Examineur
Mr Marc Maynadié	Professeur, Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or	Directeur de thèse

Lieu de préparation de la thèse :

*Université de Bourgogne Franche-Comté,
UFR Sciences de Santé, Faculté de médecine,
7 Boulevard Jeanne d'Arc,
BP 87 900 - 21 079 Dijon cedex*

*Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or,
Équipe SAPHIHR INSERM UMR 1231*

Financements ayant permis la réalisation de cette thèse :

*Institut National du Cancer
52 Avaneue André Morizet
92 513 Boulogne Billancourt cedex*

*Centre Hospitalier Universitaire de Dijon Bourgogne
2 Boulevard Maréchal de Lattre Tassigny
21 000 Dijon*

À Karen ...

Remerciements

Merci à celui qui a rendu tout cela possible...

Je tiens à exprimer mes remerciements à mon Directeur de Thèse, le *Pr Marc Maynadié* pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse. Je vous remercie Marc d'avoir cru en moi, merci de m'avoir permis de me réaliser dans cette voie et de devenir le chercheur que je suis aujourd'hui. Cette thèse représente l'accomplissement de trois années de travail sous votre direction et au sein d'une équipe formidable mais c'est aussi la concrétisation d'un objectif personnel.

Un grand merci au *Dr Jacqueline Clavel* de m'avoir fait l'honneur de lire et d'évaluer mon manuscrit de faire parti de mon jury en tant que rapporteur. Merci de me faire bénéficier votre expertise et de vos connaissances approfondies sur les hémopathies malignes.

Au *Dr Mary Callanan*, merci d'avoir accepté de juger ce travail en qualité de rapporteur. Merci également pour tous les précieux conseils prodigués pendant la thèse et qui m'ont permis d'améliorer la qualité de mes travaux.

Je remercie le *Pr Steven Le Gouill* pour sa participation au jury. Merci également de m'avoir confié ces données du LYSA et de m'avoir permis de contribuer à ce projet de grande envergure sur le Lymphome à cellules du Manteau. Merci pour votre confiance.

Merci au *Dr Rémy Gressin* de faire parti du jury. Ce travail à pu être réalisé grâce aux données que vous nous avez aussi confié. Je vous remercie également pour nos échanges et pour vos conseils avisés d'hématologue qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Merci au *Dr Pascale Grosclaude* de faire partie du jury et me faire bénéficier de son expertise en tant qu'ancienne présidente du réseau des registres de cancer français.

Un merci tout particulier au *Dr Alain Monnereau* qui me fait l'honneur de faire partie de mon

jury. Bien plus qu'un examinateur, il m'a fait découvrir et apprécier la recherche en cancérologie et les hémopathies malignes. Depuis le Lymphome du Hodgkin ... jusqu'au Lymphome à Cellules du Manteau.. Merci de m'avoir encouragé à poursuivre dans cette voie, d'avoir cru en moi et de m'avoir poussé à faire plus et continuer à avancer vers mes rêves.

Merci à *Morgane Mounier* d'examiner mon travail de recherche en faisant parti de mon jury. Membre de jury, mais aussi une collègue formidable. Merci pour tous tes conseils au cours de ces trois années, bien que nous avons parfois fait face à des questions existentielles. Ce fut un honneur de bénéficier de ton expertise concernant les méthodes d'analyse des données de survie car cela a grandement amélioré la qualité de mon travail. Merci pour ton enthousiasme et ton soutien. "*Je n'ai jamais été aussi prêt*" comme tu le dis si bien.

Merci également à tous les responsables de registre de cancers qui se sont associés à ce travail : le *Dr Anne Sophie Woronoff*, le *Dr Brigitte Trétarre*, le *Dr Patricia Delafosse*, le *Dr Marc Colonna* et le *Pr Xavier Troussard*. Je tiens également à remercier *Sébastien Orazio* pour son aide et ses suggestions en matière de programmation.

Je remercie également le *Pr Christine Binquet* pour avoir accepté de faire partie de mon comité de thèse et de m'avoir prodigué ses conseils avisés.

Et bien sûr cette thèse n'aurait pas été ce qu'elle est aujourd'hui sans le soutien de toute l'équipe du RHEMCO.

Sophie (Version originale) Ma relectrice, notre maman de substitution à tous et une amie que j'ai appris à découvrir au fil de ces années. Toujours là pour me rappeler que ça va le faire même si tu flippais un peu parfois ;) Un point de repère pour moi dans l'équipe sans nul doute. Tu as joué un rôle majeur dans cet accomplissement sans t'en douter. Tes conseils, ton regard sur mes analyses, ton œil critique, ton côté tête chercheuse m'ont beaucoup aidé et je t'en remercie +++.

Sophie (Bis) Arrivée récemment parmi nous, tu as tout de suite su m'encourager à aller jusqu'au bout. Une collègue puis rapidement devenue une amie. Merci pour ta bonne humeur, ta disponibilité et ta spontanéité.

Stéphanie Au départ, c'est toi qui m'a orienté et permis de mieux appréhender ma base de données. Merci de toujours penser à tous les petits détails dans notre quotidien... Merci pour ton soutien et ta bienveillance.

Benoit Mon cher collègue de bureau data manager... Je te remercie pour tes encouragements et également merci d'avoir survécu à une année de cohabitation avec une thésarde en 3^e année... Même si parfois nous ne parlons pas le même langage de programmation, je te remercie d'être Benoit.. Just the way you are ;)

Denise et Mathilde Les stagiaires du moment... Vous m'avez soutenu et encouragé. Merci pour votre bonne humeur et vos blagues qui m'ont accompagnées ces derniers mois. Je remercie également les stagiaires qui ont fait partie de l'équipe au cours de ces trois dernières années et qui m'ont encouragés de leur mieux : Alizée, Francis et Noël... J'en ai vu passer des stagiaires. Les futurs PhD !...

A tous les collègues et amis de l'Université, en particulier à

Anabelle, merci pour ton soutien, tes messages positifs, ton amitié, ta bienveillance et tes conseils. Merci pour nos discussions, nos moments de partage. Tu m'as toujours inspiré et encouragé à aller plus loin.

Ola, merci d'avoir été à l'écoute et disponible. Merci pour ces longues discussions statistiques qui m'ont souvent permis de me remettre en question et d'aller de l'avant. Un biostatisticien hors pair et un ami.

A mes amis et ma famille qui ont vécu cette aventure à distance

Merci pour votre soutien inconditionnel à des centaines voire des milliers de km vous avez tous su être présents pour moi.

Karen à qui je dédie ce travail. By my side all the way long. Supportive every single day, you cared about me, you made me laugh the days I believed I couldn't do it anymore. Couldn't be there without you! Thank you because you believed in me and my abilities to reach that goal. Love.

Larissa une amie en or, un repère, toujours prête à me pousser à aller encore plus loin, à me rappeler qu'il n'y aucune limite, a part celle que l'on se fixe soit même. Merci d'avoir toujours été là

pour moi, d'avoir cru en moi.

A tous mes amis qui m'ont soutenu toutes ces années passées à la poursuite de la thèse ... *Glawdys, tata Rishika, Mariama, Papi, Jihane et Djihane, Hélène, Emilie* et à tout ceux que je n'ai pu citer.. un grand merci.

A *Mes parents* qui ont m'ont donné la direction à suivre depuis toujours. C'est grâce à ces valeurs que tout ce travail à été rendu possible, je vous remercie pour tout. A ma tante *Manou* qui à toujours su être disponible et m'accompagner malgré la distance. Merci à toute ma famille qui a suivi cette aventure avec beaucoup de questionnement mais qui m'a toujours encouragé à donner le meilleur de moi même. A *Ruth et Eve* les scientifiques qui ont toujours été prêtes à écouter mes présentations, à me poser des questions, à partager avec moi leur expertise;) et surtout à croire en moi. Merci pour vos encouragements et votre positivité.

The last but not the least... My friend, my partner, thank you for your support *Mickoy*. If you never try, You will never know what you are capable of... Thanks a million.

"You Become What You Think About" (Earl Nightingale)

Résumé

Le Lymphome à Cellules du Manteau (LCM) est une entité récemment identifiée qui se caractérise par la translocation génétique $t(11;14)(q13;q32)$ et compte pour 2 à 10 % de tous les Lymphomes non-Hodgkiniens. Avec une survie médiane entre 3 et 5 ans après le diagnostic, le LCM est une pathologie agressive et malgré les récentes avancées thérapeutiques, peu d'informations sont disponibles concernant ses facteurs pronostiques. Certaines études ont analysé le rôle des caractéristiques clinico-pathologiques et des nouvelles stratégies thérapeutiques, mais on connaît peu le rôle des facteurs environnementaux et du mode de vie sur le pronostic des patients atteints de LCM.

Entre 2008 et 2012, le groupe LYSA a mené en France deux essais cliniques prospectifs multicentriques : LM manteau 2010 SA "RiBVD" (NCI01457144) et Manteau 2007 SJ "LyMa" (NCT 00921414). Après une comparaison de ces patients avec les patients de population générale, l'effet de facteurs socioéconomiques et des habitudes de vie sur la survie des patients a été étudié à l'aide d'un questionnaire qualitatif administré à tous les volontaires après le diagnostic.

Nos résultats suggèrent qu'un faible niveau d'éducation, un indice de masse corporelle faible et la consommation d'alcool sont associés à un risque de décès plus élevé chez les patients atteints de LCM. Toutefois, l'étude de tels facteurs et de leur influence sur un sous-type de LNH aussi rare requiert des échantillons d'étude de taille plus importante. L'élargissement des critères d'inclusion des patients dans les essais cliniques permettrait de sélectionner davantage de patients mais aussi des patients mieux représentatifs de la population générale. Enfin, l'intégration systématique de ce type de questionnaire dans les protocoles d'essais cliniques serait aussi un atout majeur.

Mots clefs : Lymphome à Cellules du Manteau, Lymphome non-Hodgkinien, Mode de vie, Statut socioéconomique, Survie, Mortalité en excès, Facteurs pronostiques, Essai clinique, Etude en population générale

Abstract

Title : Epidemiological prognostic factors in Mantle Cell Lymphoma.

Mantle Cell Lymphoma (MCL) is a recently defined entity, typically characterised by the genetic translocation $t(11;14)(q13;q32)$ and counting for 2 - 10% of all non-Hodgkin Lymphomas. With a median survival between 3 and 5 years after diagnosis, MCL is an aggressive disease and despite the recent therapeutic advances little is known about its prognostic factors. Some studies have investigated clinicopathological features and new treatment strategies, but there is a lack of knowledge regarding the impact of lifestyle and environmental factors on outcome of MCL patients.

From 2008 to 2012, the LYSA Group conducted in France two prospective multi center clinical trials on MCL : LM manteau 2010 SA "RiBVD" (NCI01457144) and Manteau 2007 SJ "LyMa" (NCT 00921414). After a comparison of these patients with population-based data, socioeconomic factors, lifestyle factors and their influence on survival had been investigated through a qualitative survey administered to each volunteer after diagnosis.

Our findings suggest that low educational attainment, low body mass index and alcohol consumption are associated with a higher risk of death in MCL. However, to investigate lifestyle factors in this rare NHL subtype, larger studies should be carried out. Clinical trial inclusion criteria must be widened to select more patients and patients more representative of general population. Implementation of these epidemiological studies in clinical practice should be considered.

Keywords : Mantle Cell Lymphoma, non-Hodgkin Lymphoma, Lifestyle, Socioeconomic status, Survival, Excess mortality, Prognostic factors, Clinical trial, Population-based studies

Table des matières

Table des figures	xvi
Liste des tableaux	xvii
Valorisation Scientifique	xviii
Glossaire	xx
Introduction	1
I Lymphomes Malins Non Hodgkinien	4
1 Lymphomes Malins Non Hodgkiniens : Définition et Classification	5
1.1 Classification	5
1.2 Présentation clinique et diagnostic	6
1.3 Stade Ann Arbor	6
2 Lymphomes Malins Non Hodgkiniens : Epidémiologie	9
2.1 Incidence	9
2.2 Facteurs de risque	10
2.3 Facteurs pronostiques et thérapeutiques	11
2.3.1 Facteurs cliniques pronostiques des LMNH	11
2.3.2 Thérapeutiques	12
II Lymphome à Cellules du Manteau	14
1 Epidémiologie	15
1.1 Définition et classification	15

1.2	Incidence du Lymphome à Cellules du Manteau	15
1.3	Caractéristiques biologiques du Lymphome à Cellules du Manteau	18
1.3.1	Caractéristiques immunocytologiques	18
1.3.2	Caractéristiques cytogénétiques	18
1.3.3	Les différents sous-types de Lymphome à Cellules du Manteau	19
1.4	Presentation clinique	19
2	Traitement du Lymphome à Cellules du Manteau et Facteurs Pronostiques	21
2.1	Les avancées thérapeutiques et traitements de référence chez les patients jeunes	22
2.1.1	Utilisation des thérapeutiques conventionnelles	22
2.1.2	Association de chimiothérapie intensive à l'anticorps monoclonal Rituximab	23
2.1.3	Chimiothérapie intensive suivie de transplantation de cellules souches autologues	24
2.2	Traitement des LCM chez le sujet âgé	25
2.3	Les thérapies ciblées	25
2.4	Facteurs pronostiques	27
2.4.1	Facteurs cliniques propres au Lymphome	28
2.4.2	Facteurs cliniques propres au patient	29
	III Objectifs	32
	IV Matériel et méthodes statistiques	34
1	Matériel	35
1.1	Essais cliniques <i>versus</i> données de population	35
1.2	Les essais cliniques RiBVD et LyMa	36
1.2.1	Présentation du groupe LYSA	36
1.2.2	Essai clinique "LyMa" LM MANTEAU 2007 SJ	39
1.2.3	Essai clinique "RiBVD" MANTEAU 2010 SA	44
1.3	Les cas de Lymphome à Cellules du Manteau en population générale	48
1.3.1	Définition d'un registre de cancer	48
1.3.2	Missions des registres de cancer	48
1.3.3	Patients de registre diagnostiqués sur la période d'étude	49
1.4	Recueil des données épidémiologiques	50

2 Méthodes Statistiques	54
2.1 Méthodes statistiques pour l'étude conjointe des données d'essai clinique et de population	54
2.1.1 Analyses descriptives	54
2.1.2 Estimation de la survie	54
2.2 Méthodes statistiques pour l'étude des facteurs pronostiques en essai clinique	57
2.2.1 Analyses descriptives	57
2.2.2 Effet des facteurs pronostiques sur la survie observée	57
V Résultats	58
1 Lymphome à Cellules du Manteau en essai clinique : comparaison avec les données de population	59
1.1 Contexte de l'étude	59
1.2 Survival benefit of mantle cell lymphoma patients enrolled in clinical trials; a joint study from the LYSA group and French cancer registries.	60
1.3 Discussion	62
1.3.1 Points forts et limites de l'étude	62
1.3.2 Perspectives	63
2 Etude des facteurs pronostiques modifiables dans le Lymphome à Cellules du Manteau	64
2.1 Contexte de l'étude	64
2.2 Socioeconomic status, lifestyle factors and body mass index as prognosis factors in mantle cell lymphoma : an epidemiological study on two french clinical trial samples .	65
2.3 Discussion	92
2.3.1 Points forts et limites de l'étude	92
2.3.2 Perspectives	92
VI Discussion générale	94
Annexes	102
A Classification OMS des hémopathies lymphoïdes (version 2008)	103
B Questionnaire	107

C Critères d'éligibilité à l'autogreffe dans l'essai clinique LyMa	141
Bibliographie	143

Table des figures

1	Nombre de cas incidents d'hémopathies malignes chez les hommes et chez les femmes en France : estimations 2012 [1].	10
2	Incidence par âge en 2012. Lymphome du manteau. [2].	16
3	Origine cellulaire des Lymphomes B. [3].	19
4	Modèle de pathogénicité moléculaire dans le développement et la progression des sous-types majeurs de LCM [4].	20
5	Avancées thérapeutiques dans le traitement du Lymphome à Cellules du Manteau	27
6	Schema général du protocole "LyMa" MANTEAU 2007 SJ	41
7	Schema général du protocole "RiBVD" MANTEAU 2010 SA	45
8	Localisation des six registres français participant à l'étude et nombre de cas incidents de Lymphome à Cellules du Manteau sur la période 2008 - 2012.	50
9	Présentation de la page Webtrial dédiée à la saisie du questionnaire épidémiologique.	52
10	Exemple de présentation du formulaire recueillant les informations sur la consommation de tabac et d'alcool.	52

Liste des tableaux

1	Classification Ann Arbor et modifications de Cotswold [5].	8
2	Estimation des taux d'incidence des hémopathies malignes par sexe en 2012 en France [1]	17
3	Présentation clinique du LCM, fréquence des symptômes et sites envahis	20
4	Valeurs de l'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)	28
5	Significativité statistique des facteurs cliniques indépendamment associés à la survie observée des patients atteint de Lymphome à Cellules du Manteau en analyse multivariée. Seules les études réalisées avec des données de population avec plus de 50 patients sont présentées	30
6	Caractéristiques principales des essais cliniques LyMa et RiBVD du groupe LYSA.	38

Valorisation Scientifique

PUBLICATIONS EN LIEN AVEC LE TRAVAIL DE THÈSE

Augustin A., Gouill S.L., Gressin, R., Bertaut A., Monnereau A., Woronoff, A.-S., Trétarre B., Delafosse P., Troussard X., Moreau A., Hermine O., Maynadié, M.,. *Survival benefit of mantle cell lymphoma patients enrolled in clinical trials ; a joint study from the LYSA group and French cancer registries*. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2017 October 11. doi :10.1007/s00432-017-2529-9

Augustin A., Gouill S.L., Gressin, R., Boulanger S., Gauthier S., Mounier M, Maynadié M. *Socioeconomic status, lifestyle factors and body mass index as prognostic factors in mantle cell lymphoma : an epidemiologic study on two clinical trial samples*. Article en cours de soumission

COMMUNICATIONS ORALES

Augustin A., Gouill S.L., Gressin, R., Boulanger S., Gauthier S., Mounier M, Maynadié M. *Socioeconomic status, lifestyle factors and body mass index as prognostic factors in mantle cell lymphoma : an epidemiologic study on two clinical trial samples*. 39th International Association of Cancer Registries (IACR) annual scientific conference. Utrecht (Pays-Bas, Octobre 2017)

Augustin A., groupe LYSA, Réseau Francim, Bertaut A, Maynadié M. *Differences between population-based patients diagnosed with Mantle Cell Lymphoma and LYSA group clinical trials patients. Comparison with population-based data between 2008 - 2012*. 23^e Forum des Jeunes Chercheurs. Dijon (France, Juin 2017)

Augustin A., Gouill S.L., Gressin R. Monnereau A., Troussard X., Woronoff A.-S., Delafosse P., Trétarre B., Bertaut A., Maynadié M. *Differences between population-based patients diagnosed with Mantle Cell Lymphoma and LYSA group clinical trials patients. Comparison with population-based data*

between 2008 - 2012. CENCEC, VI Taller International de Diseno y Conduccion de Ensayos Clinicos. La Havane (Cuba, Novembre 2016)

Augustin A, Gouill S.L., Gressin R. Monnereau A., Troussard X., Woronoff A.-S., Delafosse P., Trétarre B., Bertaut A., Maynadié M. *Differences between population-based patients diagnosed with Mantle Cell Lymphoma and LYSA group clinical trials patients. Comparison with population-based data between 2008 - 2012.* 38th International Association of Cancer Registries (IACR) annual scientific conference. Marrakech (Morocco, Octobre 2016)

Augustin A, Gouill S.L., Gressin R. Monnereau A., Troussard X., Woronoff A.-S., Delafosse P., Trétarre B., Bertaut A., Maynadié M. *How Mantle Cell Lymphoma patients included in te LYSA group clinical trials are selected ?* 41^e Congrès du Groupe des Registres de Langue Latine (GRELL). Albi (France, Mai 2016)

COMMUNICATIONS AFFICHÉES

Augustin A, LYSA groupe, Réseau Francim, Bertaut A. Lymphome à cellules du manteau dans deux essais cliniques du groupe LYSA : comparaison avec les données de population. 37^e Congrès de la Société Française d'Hématologie (SFH). Paris (France, Mars 2017).

Augustin A, LYSA groupe, Réseau Francim, Bertaut A. Lymphome à cellules du manteau dans deux essais cliniques du groupe LYSA : comparaison avec les données de population. Congrès ADELFF-EPITER. Rennes (France, Septembre 2016).

Glossaire

CER Centre d'Evaluation des Registres.

CHOP Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine (Doxorubicin), Oncovin® (Vincristin), Prednisone.

CIM-O-3 Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie 3^e édition.

CNR Comité National des Registres.

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group.

EFS Event Free Survival.

EORTC European Organization for the Research and Treatment of Cancer.

FLIPI Follicular Lymphoma Internationale Prognosis Index.

FRANCIM FRANce Cancer Incidence et Mortalité.

GB Globules Blancs.

GELA Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte.

GOELAMS Groupe Ouest-Est d'Etude des Leucémies Aiguës et autres Maladies du Sang.

GLSG German Low Grade Lymphoma Study Group.

HCL Hospices Civils de Lyon.

ICMJE International Committee of Medical Journal Editors.

INCA Institut National du CAncer.

IPI Internationale Prognosis Index.

IRM Imagerie par Résonance Magnétique.

LBDGC Lymphome B Diffus à Grandes Cellules.

LCM Lymphome à cellules du manteau.

LDH Lactate Déshydrogénase.

LF Lymphome Folliculaire.

LH Lymphome de Hodgkin.

LMNH Lymphomes Malins Non Hodgkinien.

LyMa Lymphome Manteau.

LYSA LYmphoma Study Association.

LYSARC Lymphoma Academic Research Organisation.

MIPI Mantle Cell Lymphoma International Prognosis Index.

MM Myélome Multiple.

OMS Organisation Mondiale de la Santé.

PA Personnes - Années.

PFS Progression Free Survival.

R-CHOP Rituximab - Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine (Doxorubicin), Oncovin® (Vincristin), prednisone.

R-DHAP Rituximab - High dose cytarabine, cisplatine.

REAL Revised European-American Lymphoma classification.

RiBVD Rituximab Bendamustine Velcade Dexamethasone.

SIDA Syndrome de l'Immunodéficience Aquis.

SPF Santé Publique France.

TEP Tomographie par Emission de Positrons.

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine.

Introduction

Les hémopathies malignes lymphoïdes désignent les cancers touchant les cellules du système hématopoïétique et se caractérisent par une prolifération monoclonale de lymphocytes anormaux dans les tissus lymphatiques. On dénombre plusieurs dizaines d'entités en fonction de la cellule immunitaire impliquée dans la prolifération néoplasique, le tableau clinique et biologique. Les hémopathies malignes sont regroupées selon la classification OMS (Organisation Mondiale de la Santé) des tumeurs hématopoïétiques et des tissus lymphoïdes publiée en 2001, puis traduite dans la 3^e édition de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O-3) de 2008. Cette classification permet ainsi de distinguer les proliférations lymphoïdes B, T ou NK. Parmi les Lymphomes B, on identifie les Lymphomes de Hodgkin (LH), les Lymphomes Malins Non Hodgkinien (LMNH) et les Myélomes Multiples (MM). Le Lymphome à Cellules du Manteau (LCM) est un LMNH développé à partir des lymphocytes B de la zone du manteau du ganglion lymphatique [6, 7].

Depuis le milieu du 20^e siècle, l'incidence des hémopathies malignes a connu une augmentation globale avant de se stabiliser entre 2000 et 2005 [8]. Dans le monde, en 2002 on dénombrait 301 000 nouveaux cas de LMNH, 62 000 nouveaux cas de LH et 86 000 nouveaux cas de MM. Les estimations 2012 portent ces chiffres à 386 000 pour les LMNH, 66 000 pour les LH et 114 000 pour les MM [9, 10]. En France, la même année, les hémopathies malignes représentaient 10% des cancers soit 35 000 nouveaux cas (19 400 chez l'homme et 15 600 chez la femme). Tous sexes confondus, les diagnostics les plus fréquents étaient le MM (4900 cas), la Leucémie Lymphoïde Chronique (4500 cas), le Lymphome Diffus à Grandes Cellules B (LBDGC) (4096 cas) et les Leucémies Aigües Myéloïdes (2800 cas) [1].

Bien qu'il s'agisse de pathologies rares, cette augmentation d'incidence a ainsi placé les LMNH parmi les 7 cancers les plus fréquents en Europe [11]. De plus, les différentes sous-entités de LMNH présentent aussi des variations d'incidence importantes selon le sexe et l'âge des sujets suggérant différentes étiologies [2]. Des facteurs de risques tels que des altérations du système immunitaire (in-

fection par le virus du VIH, hépatites) ont été les premiers facteurs identifiés, mais ils n'expliquent qu'un faible pourcentage des nouveaux cas diagnostiqués et ne peuvent à eux seuls expliquer l'augmentation d'incidence des LMNH [12]. C'est dans ce but que plusieurs études collaboratives ont été mises en place à l'échelle Européenne (i.e *EPILYPHM*) mais aussi internationale (i.e consortium *Interlymph*) afin d'améliorer les connaissances sur les facteurs de risque des LMNH.

En terme de pronostic, la survie des patients atteints de LMNH s'est améliorée depuis le milieu des années 90. Ces améliorations sont observées dans les deux sexes et pour tous les âges (exception faite du LH). L'augmentation du nombre de diagnostics précoces et l'introduction de nouvelles thérapeutiques plus efficaces et moins toxiques tels que les anticorps monoclonaux sont les changements majeurs qui ont permis d'améliorer la prise en charge des LMNH [13]. La mise en place d'essais thérapeutiques spécifiques aux différents sous-types de LMNH a grandement contribué aux avancées thérapeutiques car ces différentes entités présentent des caractéristiques cliniques très différentes qui nécessitent l'emploi de traitements spécifiques. Le type de prise en charge varie également en fonction de l'âge du patient et du stade au diagnostic.

C'est le cas du LCM qui est un sous-type de LMNH rare et agressif dont l'étiologie et les facteurs de risque restent encore peu connus. Les études épidémiologiques menées par le consortium *Interlymph* ont permis de mieux connaître les facteurs responsables de la survenue de ce Lymphome telles que certaines maladies autoimmunes, des antécédents familiaux d'hémopathie et des expositions professionnelles. La mise en place des essais cliniques spécifiquement dédiés au LCM tels que le *European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL Network)*, le *Nordic MCL Study* ou encore les études menées en France au sein du groupe **GOELAMS - LYSA** (Groupe Ouest-Est d'Etude des Leucémies Aiguës et autres Maladies du Sang - LYmphoma Study Association) ont permis d'améliorer la prise en charge des patients âgés et d'identifier de nouveaux facteurs pronostiques de nature biologique.

Toutefois, peu d'informations sont disponibles concernant l'effet de facteurs environnementaux et relatifs au mode de vie (i.e facteurs modifiables) sur la survie des patients et leur réponse au traitement. En effet, on peut supposer que si certains de ces facteurs peuvent intervenir dans les mécanismes biologiques conduisant à la survenue du LCM, ils pourraient également jouer un rôle dans le pronostic de la maladie comme cela a été démontré pour d'autres sous-types de LMNH. De plus, ces facteurs dits modifiables sont habituellement étudiés dans le cadre d'études populationnelles ce qui rend difficile la mise en évidence de leur impact du fait des facteurs confondants non contrôlables.

Certains de ces facteurs ont déjà été analysés dans des études réalisées en population générale. Un

effet négatif du niveau socio-économique sur la survie des LMNH a déjà été rapporté chez les patients ayant un faible niveau d'éducation ou un faible revenu [14, 15, 16, 17]. Une forte consommation d'alcool a aussi été rapportée comme étant un facteur pronostique aggravant la survie des LMNH [18, 19, 17]. Le lien entre pronostic vital du patient, antécédents médicaux (infections, diabète, arthrite rhumatoïde), antécédents familiaux de LMNH a également été étudié [20, 21, 17, 22].

Pour certains facteurs tels que l'exposition aux ultraviolets, aux pesticides ou à certains produits chimiques raffinés, les associations retrouvées sont plutôt faibles [23, 24, 25, 17]. En revanche pour d'autres facteurs tels que la consommation de tabac et l'indice de masse corporelle, les effets retrouvés sur la survie divergent d'une étude à l'autre [26, 27, 18, 28, 29, 19, 30].

Notre travail s'articule autour de deux axes :

- L'objectif principal est d'identifier des facteurs modifiables chez une population de patients atteints de LCM traités dans les essais cliniques conduits par le groupe LYSA et d'étudier leur effet sur le pronostic vital. Pour cela nous étudions la survie globale 4 ans après le diagnostic de LCM. Les facteurs environnementaux auxquels ils ont été exposés tout au long de leur vie ont été recueillis à l'aide d'un questionnaire standardisé (exposition au soleil, consommation de tabac et d'alcool, expositions professionnelles, antécédents médicaux personnels et familiaux, etc...)
- Dans un second axe, nous avons intégré des données de registres de cancers afin de comparer les caractéristiques de ces patients traités dans le cadre d'essais thérapeutiques à celles de patients pris en charge en dehors de ce type de protocole.

L'épidémiologie des LMNH est présentée dans la première partie de ce mémoire suivie d'une présentation des caractéristiques clinico-pathologiques et la prise en charge des LCM.

Une autre partie expose les outils méthodologiques employés pour répondre aux objectifs.

Enfin, la dernière partie est consacrée à la présentation des résultats concernant l'analyse comparative essais cliniques - registres de cancer et des principaux résultats sur les facteurs pronostiques environnementaux identifiés.

Enfin, ce mémoire se conclut par une discussion sur les résultats obtenus et les perspectives qui en découlent.

Première partie

Lymphomes Malins Non Hodgkinien

Chapitre 1

Lymphomes Malins Non Hodgkiniens : Définition et Classification

1.1 Classification

L'augmentation de l'incidence du LMNH ces dernières décennies est à prendre avec précaution car l'amélioration des pratiques médicales ainsi que les multiples changements de classification au fil des années expliquent en grande partie cette évolution d'incidence croissante. On estime que les changements de classification à eux seuls expliquent 50% de cette augmentation [31]. En effet jusque dans les années 80, plusieurs systèmes de classification des hémopathies co-existaient : la classification de Rappaport [32] et les classifications de Lukes-Collins et Kiel [33] avant que soit mis en place la *Working Formulation* par le National Cancer Institute en 1982 dans le but d'harmoniser la classification des hémopathies lymphoïdes [34]. Ce nouveau système de classification est adopté aux Etats-Unis tandis que la classification de Kiel est encore utilisée en Europe [35]. Puis en 1994 la classification de Kiel et la *Working Formulation* sont remplacées par la classification *Revised European-American Lymphoma (REAL)* prenant en compte les caractéristiques immunophénotypiques, génétiques et cliniques des différents sous-types de LMNH [36, 37].

En 2001, l'OMS propose une nouvelle classification s'inspirant de la classification REAL qui devient le seul système de classification des hémopathies malignes lymphoïdes [6]. Cette classification est ensuite traduite dans la 3^e édition de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O-3) de 2008 Annexe A [7] puis est revue en 2016 [4] afin d'introduire de nouvelles entités plus récemment identifiées.

1.2 Présentation clinique et diagnostic

Les **LMNH** sont le plus souvent diagnostiqués suite à l'apparition d'une masse ganglionnaire. Ces adénopathies parfois multiples, peuvent être superficielles ou profondes. Le diagnostic peut également survenir suite à la découverte d'une hépatomégalie et/ou une splénomégalie. Les **LMNH** peuvent également se révéler par des atteintes viscérales (ORL, amygdales, poumon, peau ou encore intestin). Une altération de l'état général du patient se traduisant par une asthénie ou encore de la fièvre, peut aussi être un signe conduisant au diagnostic de **LMNH** [38].

Néanmoins, la réalisation d'examens sanguins, médullaires et histologiques est indispensable à l'établissement d'un diagnostic définitif. Les examens histologiques reposent en général sur des prélèvements ganglionnaires réalisés par biopsie. Un bilan d'extension comprenant l'examen clinique et les différents types d'imagerie permet de déterminer le stade du Lymphome. Un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien, voire une **IRM** (Imagerie par Résonance Magnétique) sont généralement préconisés pour déterminer le nombre et la taille des ganglions lymphatiques touchés par la maladie et pour identifier les organes atteints (système nerveux, os, moelle, etc...). Enfin la Tomographie par Emission de Positrons (**TEP**) permet d'évaluer l'activité du Lymphome dans les différentes parties atteintes et est très utile pour évaluer la réponse au traitement car elle permet de visualiser si la lésion lymphomateuse reste active [39, 40, 41].

1.3 Stade Ann Arbor

On distingue le grade des Lymphomes de leur stade au moment du diagnostic. Le grade permet de distinguer les Lymphomes dits indolents (de faible malignité) des Lymphomes plus agressifs (d'évolution rapide) tandis que le stade est le reflet de l'extension de la maladie et permet de choisir la meilleure approche thérapeutique pour le patient.

La classification utilisée pour établir le stade des **LMNH** est la classification de Ann Arbor [42, 43]. Cette classification répertorie le Lymphome en quatre groupes différents selon que celui-ci est localisé à un seul territoire ganglionnaire (**Stade I**), étendu à plusieurs territoires ganglionnaires situés tous du même côté du diaphragme (**Stade II**), étendu des deux côtés du diaphragme (**Stade III**) ou disséminé avec extension viscérale (foie, rate, moelle, autres organes) pour le **Stade IV**. Des lettres ajoutées en indice apportent plus de précisions quant à la localisation des extensions mais aussi au type de symptômes que présente le patient (Tableau 1). Un stade I_E désigne un envahissement localisé d'un organe ou d'un site extralymphatique unique en l'absence de toute atteinte ganglionnaire.

Le stade II_E est employé si il y a envahissement localisé d'un seul organe ou site extralymphatique en association avec un ganglion lymphatique régional avec ou sans implication d'autres régions ganglionnaires du même côté du diaphragme. Le nombre de ganglions envahis peut aussi être porté en indice (exemple : II_3). Enfin dans le cas du stade III où les deux côtés du diaphragme sont envahis, il peut aussi y a voir une extension extralymphatique associée à une atteinte ganglionnaire adjacente (III_E) ou par envahissement de la rate (III_S) ou des deux ($III_{E,S}$) [5].

TABLE 1 – Classification Ann Arbor et modifications de Cotswold [5].

Stage	Features
I	Involvement of a single lymph node region or lymphoid structure (eg, spleen, thymus, Waldeyer's ring)
II	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm
III	Involvement of lymph regions or structures on both sides of the diaphragm
IV	Involvement of extranodal site(s) beyond that designated E
For all stages	No symptoms
A	Fever (>38 degree C), drenching sweats, weight loss (10% body weight over 6 months)
B	
For stages I to III	
E	Involvement of a single, extranodal contiguous or proximal to known nodal site
Costwold modifications	<p>Massive mediastinal disease has been defined by Costwold meeting as a thoracic ratio of maximum transverse mass diameter greater than or equal to 33% of the internal transverse thoracic diameter measured at the T5/6 vertebral disc level on chest radiography.</p> <p>The number of anatomic region involved should be indicated by a subscript (eg, II₃)</p> <p>Stage III may be subdivided into : III₁, with or without splenic, hilar, celiac, or portal nodes ;III₂, with para-aortic, iliac, mesenteric nodes</p> <p>Staging should be identified as clinical stage (CS) or pathologic stage (PS)</p> <p>A new category of response to therapy, unconfirmed/uncertain complete remission (CR) can be introduced because of the persistent radiologic abnormalities of uncertain significance</p>

Source : James O. Armitage. Staging non-Hodgkin lymphoma. CA Cancer J Clin, 55(6) :368-376, December 2005.

Chapitre 2

Lymphomes Malins Non Hodgkiniens : Epidémiologie

2.1 Incidence

Bien qu'ils ne représentent que 3 à 4% des cancers dans les pays industrialisés, les LMNH sont les hémopathies les plus fréquentes (avec 60% des diagnostics réalisés chez l'homme) [31] et 95% des lymphomes diagnostiqués sont des LMNH de type B. En Europe et en Amérique du Nord, les LMNH T et NK sont peu fréquents en comparaison des LMNH B [3]. En Europe, l'incidence a augmenté d'environ 1 à 5% depuis les années 70 avec un taux d'incidence plus élevé chez les hommes que chez les femmes [44].

Le taux annuel de cette augmentation est d'environ 1 à 3% pour les pays du Nord de l'Europe (Norvège, Suède, République tchèque, Suisse, Danemark, Slovaquie), autour de 5% dans les pays du sud (Espagne, Slovaquie, Italie) et 4% en France [44]. Le même phénomène est observé en Asie et en Amérique du sud [45], avec des taux d'incidence toujours plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Aux USA, l'incidence a aussi augmenté pour les deux sexes, avec des différences en fonction du type ethnique : une augmentation de 77% et 53% chez les hommes noirs et blancs respectivement et une augmentation de 39 et 33% chez les femmes noires et blanches entre 1980 et 1995 [44]. Étudiés par sous-type histologique, les LMNH sont des pathologies rares [46].

Le taux d'incidence tend à augmenter avec l'âge pour tous les sous-types exception faite du LH et des Leucémies Aigües Lymphoblastiques, qui ont une courbe d'incidence bimodale [46]. En France, selon les estimations 2012, les taux d'incidence des LMNH varient de 0,7 à 8,7 pour 100 000 PA

(Personnes - Année) chez les hommes contre 0,7 à 7,1 chez les femmes (Figure 1) [1].

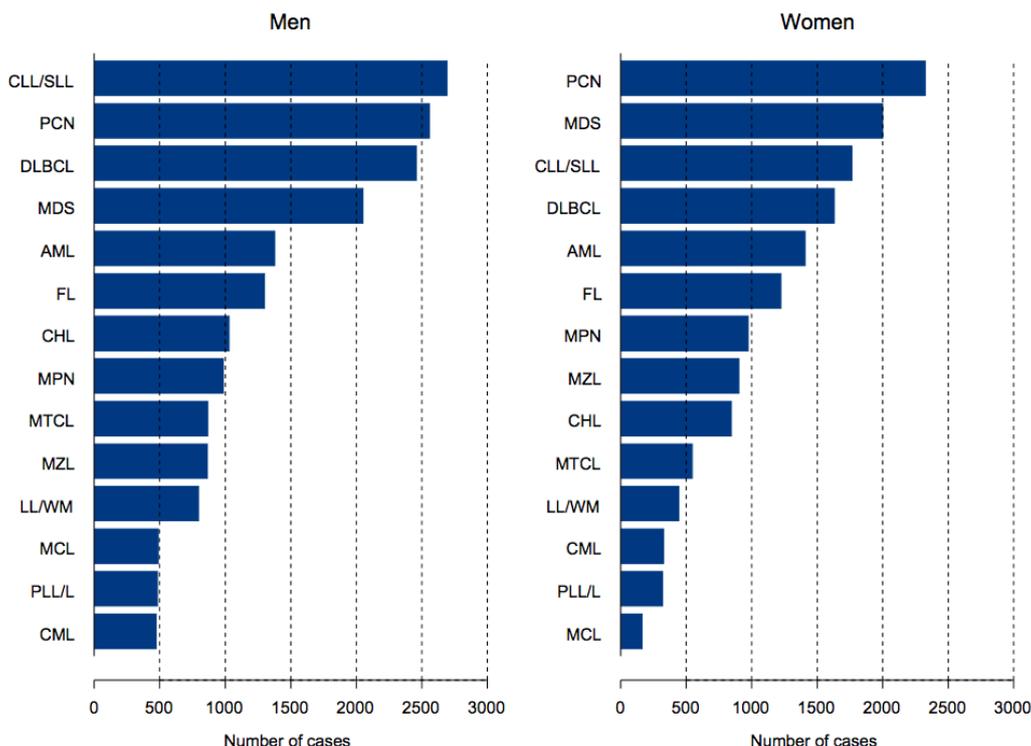


FIGURE 1 – Nombre de cas incidents d’hémopathies malignes chez les hommes et chez les femmes en France : estimations 2012 [1].

AML : acute myeloid leukemia; CHL : classical Hodgkin lymphoma; CLL/SLL : chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia; CML : chronic myelogenous leukemia; DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma; FL : follicular lymphoma; LL/WM : LPL/Waldenstrom; MCL : mantle-cell lymphoma; MTCL : mature T-cell NHL; MZL : marginal zone lymphoma; MDS : myelodysplastic syndrome; MPN : other myeloproliferative neoplasms; PCN : plasma cell neoplasms; PLL/L : precursor lymphoblastic leukemia/lymphoma (B, T, or NOS). Source : Le Guyader-Peyrou et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period : Hematological malignancies. Rev Epidemiol Sante Publique, 64(2) :103–112, April 2016.

L’âge médian de survenue des hémopathies est globalement le même dans tous les pays d’Europe : environ 70 ans.

2.2 Facteurs de risque

Bien que les changements de classification et l’amélioration des pratiques diagnostiques expliquent en partie l’incidence croissante des LMNH, de nombreuses études ont été réalisées afin de mettre en évidence des facteurs de risque liés au mode de vie ainsi qu’à l’environnement des patients [12]. C’est dans ce but que l’étude *EPILYMPH* a été mise en place en Europe dans les années 2000. Il s’agit d’une étude cas-témoins multicentrique conduite dans sept pays d’Europe (Allemagne, Espagne, Finlande, France, Irlande, Italie et République Tchèque) entre 1998 et 2004 dans le but de rechercher des

facteurs de risque des hémopathies lymphoïdes sur une population de 2480 cas et 2540 témoins [47]. A l'échelle internationale, le consortium *InterLymph* a été créé afin de faciliter la mise en commun des données de la plupart des études cas-témoins en cours sur le Lymphome et ainsi d'améliorer la puissance des études réalisées par sous-type de Lymphome, mais aussi de permettre l'étude des expositions rares et des interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux [48].

Plusieurs facteurs de risque susceptibles de contribuer au développement du LMNH ont été identifiés. Ces cancers sont plus fréquents chez les personnes atteintes de maladies immunosuppressives comme le SIDA [49], de maladie autoimmunes [50, 51] et chez celles qui ont du subir une transfusion sanguine [52]. Certains virus comme le virus d'Epstein-Barr [53], le virus des hépatites B et C ainsi que le virus de l'herpes ont également été identifiés comme facteurs de risque [54, 55, 56, 57, 58, 59, 60].

L'exposition à des produits chimiques tels que les pesticides, les solvants ou les engrais a largement été décrite comme facteur de risque chez les fermiers [61, 62, 63, 64, 65]. Ces expositions professionnelles, observées en particulier chez les hommes expliqueraient également une part de la surincidence des LMNH chez les hommes [66]. Des risques de LMNH plus élevés que dans la population générale ont également été mis en évidence chez les travailleurs industriels utilisant des formaldéhydes [67] ou des dioxines [24].

D'autres facteurs de risque tels que les antécédents médicaux personnels (i.e maladies atopiques, maladies allergiques) [68, 69, 70, 71, 72], les expositions aux infections dans l'enfance [73, 74], les antécédents d'hémopathie maligne familiale [75, 76], la consommation médicamenteuse [77, 78, 79] et l'indice de masse corporelle [80] ont été mis en cause. L'utilisation de colorants capillaires [81, 82, 83, 84] a été aussi identifiée comme facteur de risque dans diverses sous-entités de LMNH. En revanche, l'exposition au soleil [85, 86] se trouve être un facteur protecteur de la survenue de ces pathologies. Enfin, la consommation d'alcool et de tabac et leur rôle dans la survenue des LMNH donne des résultats contradictoires [87, 88, 89, 90].

2.3 Facteurs pronostiques et thérapeutiques

2.3.1 Facteurs cliniques pronostiques des LMNH

Dans la plupart des études réalisées sur les LMNH, un certain nombre de facteurs cliniques étaient systématiquement retrouvés associés à la survie des patients. A partir de ce constat un index pronostic combinant ces différents facteurs et pouvant servir à classer les patients dans des "groupes

pronostiques" à été créé. L'International Prognostic Index (IPI) [91] combine ainsi les facteurs reflétant :

- **La taille et le potentiel invasif de la tumeur** avec le Stade Ann Arbor et le niveau de Lactate Déshydrogénase (LDH)
- **L'état général du patient et sa capacité à tolérer un traitement invasif** avec l'ECOG et l'âge du patient

Quatre groupes à risque ont été identifiés à partir de ce modèle. On distingue ainsi :

- les patients à faible risque de décès
- les patients ayant un risque faible à intermédiaire
- les patients à risque intermédiaire voir élevé
- les patients à risque élevé de décès

Cet Index est utilisé pour évaluer le pronostic de patients ayant un LMNH agressif.

Toutefois l'index IPI était peu adapté pour le LF car très peu de patients étaient classés dans le groupe à faible risque et il n'existait aucun consensus thérapeutique pour ce LMNH. Un index spécifique a donc été créé : le Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) [92]. Cet index est construit sur l'âge du patient, le stade Ann Arbor, le nombre de sites ganglionnaires envahis, le niveau de LDH et le niveau d'hémoglobine, permettant ainsi de définir trois groupes à risque : faible risque, risque intermédiaire ou risque élevé de décès.

D'autres facteurs cliniques prédictifs de la survie des patients atteints de LMNH ont également été identifiés dans de nombreuses études : l'anémie, la diminution de l'albumine, la présence d'une masse tumorale, l'envahissement de la moelle osseuse, la présence de symptômes B, l'apparition d'une lymphocytose. Le choix du traitement à également une influence sur la survie des patients [93].

2.3.2 Thérapeutiques

Le traitement choisi est spécifique à chaque sous-type de Lymphome et dépend aussi du stade au moment du diagnostic. Les thérapies employées pour le traitement des LMNH sont la chimiothérapie, l'immunothérapie, la radiothérapie, la transplantation de cellules souches, les thérapies ciblées à base d'immunomodulateurs et dans de rares cas la chirurgie. Ces différentes thérapies sont employées principalement dans le traitement des Lymphomes agressifs tels que le Lymphome B Diffus à Grandes Cellules (LBDGC), le Lymphome à Cellules du Manteau (LCM), le Lymphome de Burkitt ou les Lymphomes T périphériques, tandis que l'abstention thérapeutique (*Wait and Watch*) peut être préconisée dans le traitement de certains Lymphomes indolents comme le Lymphome Folliculaire

(LF), le Lymphome Lymphocytaire ou les Lymphomes de la Zone Marginale [94].

La chimiothérapie à fortes doses de type CHOP associant Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine (Oncovin®) et Prednisone est le principal traitement employé pour les LMNH agressifs et de stade avancé [95], en particulier chez les patients jeunes. Dans le cas du LBDGC, le traitement par CHOP donne des taux de réponse proches de 60%, une survie sans progression autour de 22% et une survie globale à 3 ans de 57% [96]. L'introduction de l'anticorps monoclonal anti-CD20, Rituximab [97, 98] dans les schémas thérapeutiques des LMNH-B depuis le début des années 2000 a encore amélioré les résultats obtenus quand il est combiné avec la chimiothérapie de type CHOP [99, 100].

De nombreux essais cliniques ont montré une amélioration de la survie des patients pour lesquels le Rituximab était utilisé en première ligne de traitement ou en traitement de maintenance après chimiothérapie [101, 102, 103, 104]. Habernann *et al* ont montré dans une étude chez des patients âgés de 60 ans et plus atteints de LBDGC, en 1ère ligne de traitement, qu'une maintenance par Rituximab améliorait significativement la survie sans événement après chimiothérapie de type CHOP (HR= 0,45 IC95%[0,29 - 0,71], p=0,0004). Cette étude a également démontré qu'un traitement initial combinant Rituximab et CHOP (R-CHOP) diminuait le risque de survenue d'un événement après traitement comparé à un traitement initial CHOP seul (HR= 0,64 IC95%[0,47 - 0,85], p=0,003) et la survie sans événement à 3 ans était de 52% après R-CHOP contre 39% après CHOP. La survie globale était également meilleure à 3 ans après un traitement R-CHOP (67% contre 58% avec CHOP seul) [105]. Hainsworth *et al* ont également montré une amélioration de la survie sans progression chez des patients en maintenance par Rituximab comparativement à des patients traités par Rituximab seulement à l'initiation du traitement (31,3 versus 7,4 mois p=0,007) [99].

Deuxième partie

Lymphome à Cellules du Manteau

Chapitre 1

Epidémiologie

1.1 Définition et classification

L'identification du LCM comme une entité distincte de LMNH-B fut progressive. A l'origine, le LCM a été identifié au milieu des années 70 sous le nom de "*Lymphome Centrocytique*" par Berard *et al* et inclus dans la classification de Kiel dans le groupe des Lymphomes de bas-grade [106]. Dans le même temps, un autre Lymphome présentant des caractéristiques similaires a été identifié sous le nom de "*Lymphome Lymphocytaire de Différenciation Intermédiaire*" par Lennert *et al* [33]. Puis Weisenburger *et al* ont également décrit dans les années 80 une nouvelle entité ressemblant à une variante folliculaire de Lymphome avec des centres germinatifs résiduels appelée "*Lymphome de la zone du manteau*" [107]. Plusieurs études montrèrent que ces différentes entités présentaient les mêmes spécificités morphologiques et immunophénotypiques et une nouvelle classification européenne révisée des hémopathies proposée en 1994, la classification REAL individualise alors toutes ces entités sous le terme de "Lymphome du Manteau" [108]. Puis en 2001 le nouveau système de classification des hémopathies créé par l'OMS et basé sur la classification REAL a officialisé son existence [7]. Dans la CIM-O-3, le code morphologique correspondant au LCM est le "9673/3".

1.2 Incidence du Lymphome à Cellules du Manteau

Avec moins de 700 cas incidents en France pour l'année 2012, le LCM compte pour moins de 10% des LMNH (Tableau 2). Son incidence standardisée sur la population mondiale est de 0,8 pour 100 000 PA chez l'homme et de 0,2 pour 100 000 chez la femme en France, soit un *sex ratio* hommes/femmes égal à 4, ce qui fait de lui l'un des LMNH ayant le *sex ratio* le plus élevé [2]. Parmi les nouveaux cas diagnostiqués, 75% étaient des hommes et l'âge médian au diagnostic en population était de 74 ans.

L'incidence varie aussi avec l'âge, passant de 0,1 pour 100 000 entre 40-44 ans à 6,9 pour 100 000 entre 70-74 chez l'homme ans et 0,1 pour 100 000 à 1,8 pour 100 000 chez les femmes, respectivement aux mêmes âges (Figure 2). Comme pour les autres LMNH on note une augmentation de l'incidence bien que celle-ci soit peu marquée car il s'agit d'une entité récemment distincte.

Dans une étude réalisée à partir des données du Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or sur les toutes les nouvelles hémopathies lymphoïdes diagnostiquées entre 1980 et 2009, les LCM représentaient 81 nouveaux cas soit 2% des diagnostics et une augmentation du taux d'incidence de 5,7% ($p < 0,01$) par an sur la période a été observée. Cette augmentation était retrouvée tant chez les hommes (7,2%) que chez les femmes (5,2%) [109].

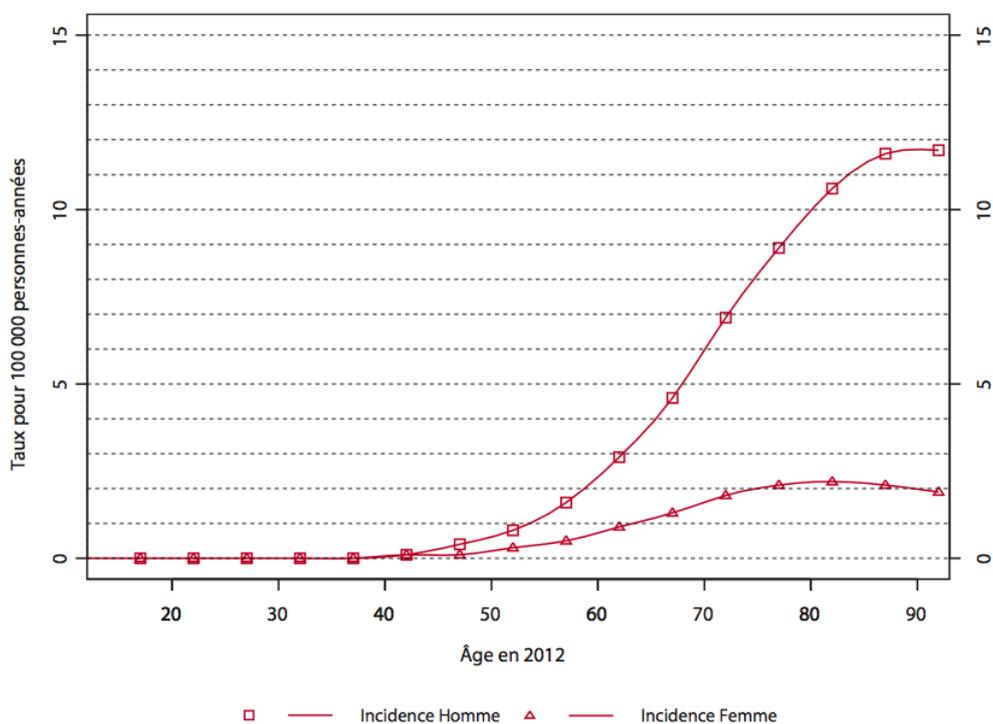


FIGURE 2 – Incidence par âge en 2012. Lymphome du manteau. [2].

Source : Monnereau *et al.* Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Technical report, Institut de veille sanitaire, September 2013.

TABLE 2 – Estimation des taux d’incidence des hémopathies malignes par sexe en 2012 en France [1]

	Cases ^a				Median age ^b		Crude IR ^c		Adjusted IR ^d		Sex ratio ^e
	Total		F		M	F	M	F	M	F	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
Classical Hodgkin Lymphoma (CHL)	1880	1033	847	42	32	3.3	2.6	3	2.7	1.1	
Non-Hodgkin lymphoma (NHL)	4464	2696	1768	71	74	8.7	5.4	4.4	2.2	2.0	
Chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL)	2530	1303	1227	64	66	4.2	3.7	2.5	2.1	1.2	
Follicularlymphoma (FL)	4096	2463	1633	69	74	8	5	4.5	2.2	2.0	
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	659	491	168	74	74	1.6	0.5	0.8	0.2	4.0	
Mantle-cell lymphoma (MCL)	1772	866	906	70	74	2.8	2.8	1.5	1.2	1.3	
Marginal zone lymphoma (MZL)	4888	2561	2327	72	75	8.3	7.1	4.2	2.9	1.4	
Plasma cell myeloma (PCM)	1247	800	447	73	74	2.6	1.4	1.3	0.6	2.2	
LPL/Waldenstrom (LL/WM)	1419	870	549	67	66	2.8	1.7	1.7	1	1.7	
Mature T-cell NHL (MTCL)	810	487	323	17	22	1.6	1	1.9	1.2	1.6	
Precursor lymphoblastic leukemia/ lymphoma (B,T, or NOS) (PLL/L)	465	221	244	76	77	0.7	0.7	0.3	0.3	1.1	
Lymphoma NOS	2791	1381	1410	71	71	4.5	4.3	2.6	2.3	1.1	
Acute myeloid leukemia (AML)	193	89	104	57	57	0.3	0.3	0.2	0.2	1.0	
Acute promyelocytic leukemia											
Myeloproliferative neoplasms											
Chronic myelogenous leukemia (CML)	807	476	331	62	64	1.5	1	1	0.6	1.7	
Other myeloproliferative neoplasms (MPN)	1965	988	977	69	73	3.2	3	1.8	1.4	1.3	
Myelodysplastic syndromes (MDS)	4059	2056	2003	78	81	6.7	6.1	2.8	1.9	1.5	

F : female M : male

Source : S. Le Guyader-Peyrou *et al.* . Cancer incidence in France over the 1980-2012 period : Hematological malignancies. Rev Epidemiol Sante Publique, 64(2) :103–112, April 2016.

a. Number of incident cases estimated in France 2012

b. Median age at diagnosis

c. Crude incidence rate in 2012 (per 100,000)

d. World age-standardized incidence rate in 2012 (per 100,000)

e. Incidence rate ratio

1.3 Caractéristiques biologiques du Lymphome à Cellules du Manteau

Le LCM est un sous-type rare de LMNH se distinguant par des caractéristiques cellulaires, immunophénotypiques et cytogénétiques particulières.

1.3.1 Caractéristiques immunocytologiques

Les lymphocytes B sont regroupés dans des follicules composés de plusieurs zones et la zone du manteau est formée d'une couronne de petits lymphocytes B entourant le centre germinatif, lieu de maturation des lymphocytes B. Pour cette raison, le centre germinatif est directement impliqué dans la pathogenèse des lymphomes à cellules B. La plupart des cellules de la zone du manteau du centre germinatif expriment le marqueur cellulaire CD5.

L'analyse histologique du LCM montre une infiltration tumorale dans la zone du manteau des ganglions lymphatiques, d'où le nom de "Lymphome du Manteau" ou "Lymphome à Cellules du Manteau" (Figure 3) [110]. Dans 20 à 30% des cas, les LCM proviennent de lymphocytes B CD5 (naïfs) de la zone du manteau car ils portent des gènes mutés de la région V, indiquant leur passage par le centre germinatif.

Ainsi, les cellules tumorales du LCM sont caractérisées par une population homogène de cellules de taille petite à moyenne avec peu de cytoplasme, un noyau irrégulier voir invisible, un faible index de prolifération cellulaire et expriment les antigènes de surface CD5, CD19, CD20, CD22, CD24 et des immunoglobulines IgM et IgD mais n'expriment pas CD10 [111, 112, 113].

1.3.2 Caractéristiques cytogénétiques

Le diagnostic de LCM sur la seule base de critères immunologiques et morphologiques est difficile et un caryotype est indispensable. La translocation $t(11;14)(q13;32)$ est en effet la caractéristique principale du LCM. Cette translocation entraîne un réarrangement du locus du gène *bcl-1* et une surexpression du gène codant pour la cycline D1 (*CCND1/PRAD1*). Cette mutation génétique est très importante dans la pathogénicité du LCM, car la surexpression de la protéine de la cycline D1 conduit à une dérégulation du cycle cellulaire particulièrement en phase de transition G1-S. Ce réarrangement de *bcl-1/CCND1* est retrouvé dans 50 à 70% des LCM [114, 111, 110, 115, 112, 116].

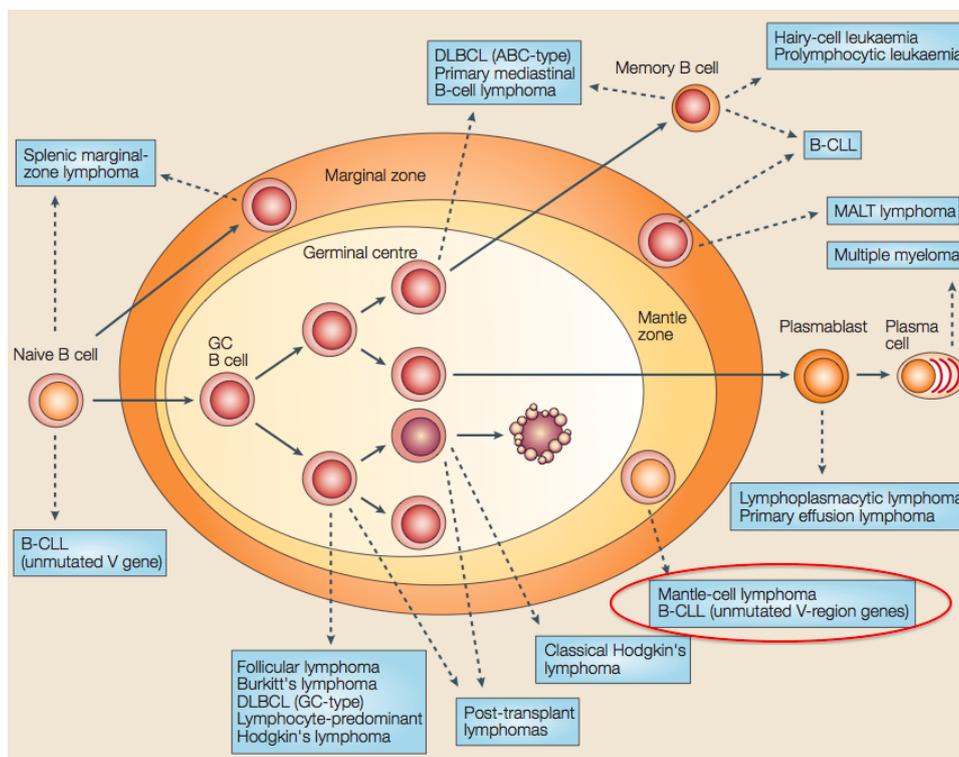


FIGURE 3 – Origine cellulaire des Lymphomes B. [3].

Source : Ralf Küppers. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. Nat. Rev. Cancer, 5(4) :251–262, April 2005.

1.3.3 Les différents sous-types de Lymphome à Cellules du Manteau

Il existe d'autres variantes morphologiques du LCM (par opposition à la forme classique qui représente 80% des cas) : la forme blastique et la forme pléiomorphe (Figure 4).

La forme blastique se caractérise par une population de cellules homogènes et de morphologie lymphoblastique. La forme pléiomorphe se caractérise par une population de larges cellules plus hétérogènes. Ces deux sous-types de LCM sont associés à une prolifération cellulaire très active. La forme blastique (5% des cas) est la plus fréquemment retrouvée après la forme classique et dans la plupart des cas elles présentent les mêmes caractéristiques que les formes classiques de LCM [111, 110, 117]. La forme blastique qui a un plus mauvais pronostic est le plus souvent reconnue dès le diagnostic initial et les patients sont principalement des hommes âgés de 60 ans et plus [114, 118, 119].

1.4 Présentation clinique

Plusieurs organes sont généralement envahis au moment du diagnostic car le LCM est peu symptomatique avant un stade Ann Arbor avancé (stade III - IV) [120]. Les patients peuvent également présenter certains symptômes caractéristiques (Tableau 3).

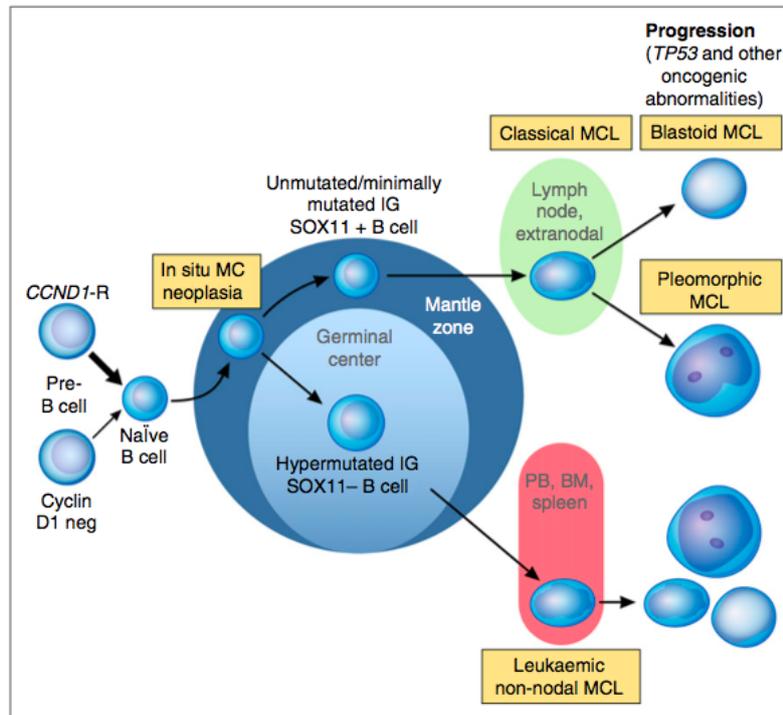


FIGURE 4 – Modèle de pathogénicité moléculaire dans le développement et la progression des sous-types majeurs de LCM [4].

Source : Swerdlow et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood, 127(20) :2375–2390, May 2016.

TABLE 3 – Présentation clinique du LCM, fréquence des symptômes et sites envahis

Symptômes ou Sites envahis	% de cas	Références
Hépatosplénomégalie, Envahissement ganglionnaire	90	[119]
Infiltration de la moelle osseuse	53 - 93	[121]
Atteinte du tube digestif	17	[119]
Stade Ann Arbor IV	70	[122]
Dissémination sanguine	58 - 80	[114, 119]
Infiltration du système nerveux central	12	[123]
Absence de symptômes spécifiques, Fatigue, Sueurs nocturnes, Asthénie	5	[93]

Chapitre 2

Traitement du Lymphome à Cellules du Manteau et Facteurs Pronostiques

Dans le **LCM**, la population de patients diagnostiqués présentent des caractéristiques très hétérogènes avec des formes agressives et indolentes de la maladie et un mauvais pronostic vital avec une survie médiane estimée à 3 - 5 ans. Pour prédire la survie des patients atteints de **LMNH** des index pronostiques ont été développés. A l'instar du **IPI** développé pour les **LMNH**, en particulier pour le **LBDGC**, un index mieux adapté à été mis au point afin de mieux répondre à la question des **LCM**. Nous reviendrons sur cet index dans la partie dédiée à la présentation des facteurs pronostiques des **LCM**.

Jusqu'à l'avènement de l'anticorps monoclonal Rituximab dans les années 2000, en particulier dans le traitement des **LMNH** de haut grade, le traitement privilégié pour les **LMNH** agressifs était l'utilisation d'anthracyclines avec les combinaisons de chimiothérapie de type **CHOP**. Les **LCM** étaient inclus dans des essais cliniques pour lymphome de bas grade ou de grade intermédiaire jusqu'à l'avènement des essais cliniques spécifiques au **LCM**, notamment dans le cadre des groupes collaboratifs tels que l'European Mantle Cell Lymphoma Network (*MCL Network*), l'European Organization for the Research and Treatment of Cancer (**EORTC**) et le German Low Grade Lymphoma Study Group (**GLSG**) prenant en compte les caractéristiques cliniques spécifiques de ce **LMNH**.

2.1 Les avancées thérapeutiques et traitements de référence chez les patients jeunes

2.1.1 Utilisation des thérapeutiques conventionnelles

Avant les années 2000, il n'existait pas de traitement standard du LCM mis à part la large utilisation de polychimiothérapies de type CHOP incluant une anthracycline [124]. L'Adriamycine, anthracycline utilisée dans la thérapie des LMNH de stades avancés (stade III - IV) donnait des résultats satisfaisants dans le traitement des LCM de pronostic intermédiaire (IPI bas et intermédiaire) mais les LCM avec un IPI élevé ou de risque intermédiaire ne répondaient pas à cette thérapie [116].

Dans le cadre du Nebraska Lymphoma Study Group, entre 1985 et 1996, 68 cas de LCM ont été traités dont 79% par anthracycline. La moitié de ces patients étaient âgés de moins de 65 ans et globalement la survie médiane à la fin du suivi était de 38 mois mais aucune amélioration de la survie n'était observée dans le groupe de patients traités par anthracyclines [125].

Dans une étude européenne, l'efficacité de l'utilisation des anthracyclines en 1ère ligne de traitement chez 65 cas de LCM a été étudiée en comparant ces patients à 1853 patients avec lymphome de bas grade (LF, LBDGC et Lymphome Lymphocytaire). La survie sans progression et la survie médiane étaient respectivement de 2 ans et de 4,75 ans mais la survie des LCM étaient significativement plus faible que celle des lymphomes de bas grade [126].

Les caractéristiques cliniques et de réponse au traitement de 64 LCM de faible grade et de grade intermédiaire inclus dans deux essais thérapeutiques de phase III de l'EORTC ont été comparées à celles de 498 LMNH d'autres sous types. Après traitement par anthracyclines, les LCM de grade intermédiaire ont montré un taux de réponse ainsi qu'une survie semblable à celle des autres LMNH mais une survie sans progression inférieure [127].

Les principaux facteurs pronostiques expliquant ces échecs thérapeutiques étaient l'état général du patient mesuré par l'ECOG, le stade avancé au moment du diagnostic (stade III - IV), la présence de symptômes B, un score IPI élevé ou encore la présence d'envahissement de la moelle osseuse qui sont autant de facteurs associés à la survie de ces patients [112].

De nouvelles approches thérapeutiques étaient donc nécessaires pour traiter le LCM en prenant en compte l'hétérogénéité clinique de ces patients et en les incluant dans des essais thérapeutiques spécifiques. La chimiothérapie à haute-dose ainsi que la transplantation de cellules souches autologues

couplée à l'utilisation du Rituximab sont autant de nouveaux traitements qui ont permis d'améliorer la réponse au traitement et la survie des LCM. Ces nouvelles avancées thérapeutiques ont également permis de mettre en perspective une possibilité de guérison, en particulier chez les patients jeunes.

2.1.2 Association de chimiothérapie intensive à l'anticorps monoclonal Rituximab

L'utilisation de l'anticorps monoclonal anti-CD20 [97, 98] couplé à la chimiothérapie intensive ne fait son apparition que dans le début des années 2000 [128, 129].

A partir de cette période en Europe, la majorité des patients étaient inclus dans des essais thérapeutiques du *MCL Network*, les essais randomisés du GLSG[101, 103, 130] et l'EORTC qui ont rapidement démontrés la supériorité des chimiothérapies de type CHOP associées au Rituximab (R-CHOP) comparé au *Wait and Watch*.

Une nette amélioration du taux de réponse mais aussi du taux de rémission a été observée dès le début de l'utilisation des immuno-chimiothérapies de type R-CHOP : après 6 cycles de CHOP vs R-CHOP la réponse au traitement était respectivement de 94% vs 75% ($p=0,0054$) et le taux de rémission complète de 34% vs 7%, ($p = 0,00024$) dans une étude réalisée par le German Low Grade Study Group chez des patients de 18 ans et plus [130].

L'étude *Nordic MCL2* incluant des patients âgés de moins de 66 ans, diagnostiqués entre 1997 et 2000, montre la supériorité d'un régime alternant immunothérapie par Rituximab et chimiothérapie intense dite maxi-CHOP utilisant de l'AraC . Après 10 ans de suivi, plus de 50% des patients étaient encore en vie (survie médiane non atteinte) [131].

Les approches thérapeutiques conventionnelles qui étaient non efficaces dans le LCM ont été remplacées par l'utilisation de chimiothérapies intensives couplées à l'utilisation d'anticorps monoclonaux, en particulier chez les patients jeunes à faible risque. Par ailleurs ces nouvelles approches thérapeutiques s'avèrent encore plus efficaces chez les patients ayant reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques [132, 116]. Des essais cliniques randomisés visant à évaluer la supériorité de ce type de greffe en 1ère ligne de traitement sur l'utilisation de chimiothérapie intensive seule se sont ainsi multipliés.

2.1.3 Chimiothérapie intensive suivie de transplantation de cellules souches autologues

La greffe de cellules souches autologues (ou autogreffe) consiste à mobiliser et prélever les cellules souches hématopoïétiques CD34+ provenant du patient lui-même puis à les re-injecter au patient après que celui-ci ait subi une chimiothérapie à hautes doses visant à éliminer les cellules malignes résiduelles. Lorsque les cellules souches hématopoïétiques sont transplantées de nouveau au patient, elles permettent une régénération de la moelle osseuse qui a été détruite par ces traitements intensifs⁴.

Depuis les années 2000, la transplantation de cellules souches autologues est considérée comme l'une des seules thérapies pouvant améliorer significativement le pronostic vital des patients jeunes diagnostiqués pour un LCM en conférant un meilleur taux de réponse et une meilleure survie comparé aux traitements conventionnels [133]. Ainsi l'utilisation de l'autogreffe en 1ère intention n'a cessé de se généraliser dans la pratique courante [134, 128, 135]. Elle donne des résultats particulièrement satisfaisant lorsqu'elle est pratiquée après des phases d'induction thérapeutique intensive de type CHOP ou DHAP [136], AraC [137] ou encore R-HDS (Rituximab high-dose sequence) [138].

Dreyling *et al*, dans une étude du *MCL network* ont montré que la consolidation thérapeutique par transplantation de cellules autologues améliore la survie en 1ère ligne de traitement chez des patients de stade III-IV après induction par R-CHOP. Au total 62 patients avaient reçu une radiochimiothérapie myéloablative suivi d'une autogreffe et 60 étaient traités par Interferon alpha. Les patients dans le bras autogreffe présentaient une meilleure survie sans progression que les patients sous Interferon alpha (médiane 39 mois vs 17 mois respectivement) [139].

Les études récentes évaluant l'efficacité de ces thérapeutiques suggèrent que la persistance de cellules tumorales résiduelles pourrait dans certains cas favoriser la rechute du patient [131, 137]. L'essai clinique *LyMa* ouvert aux patients de moins de 66 ans atteints de LCM a été mené par le groupe LYSA afin de tester l'efficacité d'une maintenance par Rituximab après autogreffe chez les patients jeunes. Après une induction par 4 cures de R-DHAP suivi d'une autogreffe, les patients ont été randomisés entre un groupe d'observation et un groupe traité par Rituximab tous les 2 mois durant 3 ans. La survie observée dans le groupe Rituximab était de 89% contre 80% dans le groupe observation ($p=0,04$). La thérapie de maintenance par Rituximab semble donc prolonger la réponse complète [140].

4. http://www.chuv.ch/hematologie/hem_home/hem-professionnels-sante/hem-professionnels-maladies-traitements/hem-transplantation.htm[consulté le 01/07/2017]

2.2 Traitement des LCM chez le sujet âgé

Dans les essais cliniques, l'âge médian au diagnostic de LCM est 65 ans. Les patients inclus sont plutôt des patients jeunes en mesure de supporter les immuno-chimiothérapies intensives et des transplantations de cellules souches autologues. Les patients plus âgés, sont peu inclus dans des essais cliniques et sont souvent traités par des chimiothérapies plus légères de type Chlorambucyl associé au Rituximab ou par radiothérapie locale [141].

Un essai de phase III incluant spécifiquement des patients âgés de 60 ans et plus (n=560) a démontré que l'immuno-chimiothérapie par R-CHOP suivi d'une maintenance par Rituximab multipliait par deux la durée de rémission des patients répondeurs à une induction de type R-CHOP [142].

Des protocoles alternatifs avec l'intégration de l'Ara-C à dose adaptée ont aussi montré leurs effets chez des patients âgés de plus de 60 ans [143]. L'inclusion de patients âgés de 60 ans et plus dans l'étude *MCL R2 Elderly*, essai clinique de phase III randomisé évaluant l'efficacité d'un traitement d'induction par R-CHOP et R-HAD suivi d'un traitement de maintenance par Lenalidomide et Rituximab en monothérapie est encore en cours.

L'identification et le diagnostic de plus en plus précoce des LCM entraîne également une augmentation de la fréquence des formes indolentes et de stade peu avancé (I - II). Le *Wait and Watch* qui était jusque là peu recommandé est plus souvent prescrit avec une survie globale à 3 ans pour les cas indolents de 79% [144].

D'autres pistes sont aujourd'hui explorées pour tenter d'améliorer le traitement des sujets âgés grâce aux thérapies ciblées.

2.3 Les thérapies ciblées

La thérapie du LCM représente un défi dans la mesure où les patients jeunes présentent encore des résistances aux immuno-chimiothérapies actuelles et que ces traitements de par leur toxicité sont peu recommandés chez les sujets âgés. Dès lors, une meilleure connaissance des caractéristiques cellulaires et moléculaires du LCM est essentielle aujourd'hui afin de développer des thérapies basées sur la combinaison de l'immuno-chimiothérapie avec de nouvelles molécules plus ciblées aboutissant ainsi à des combinaisons thérapeutiques moins toxiques mais tout aussi efficaces [145, 146, 147].

Ces nouvelles molécules qui sont encore à l'essai donnent des résultats encourageants, en particulier, le Bortezomib qui a une faible toxicité et dont la combinaison avec l'immuno-chimiothérapie semble être une option attractive en 1ère ligne de traitement même chez des patients âgés [148] ainsi que dans le traitement des formes peu agressives de la maladie en combinaison avec Rituximab seul [149, 150]. Le Bortezomib a une action ciblée entraînant des changements importants dans l'activité de nombreuses protéines intracellulaires LCM telle que l'inhibition de l'activité NF-kB.

D'autres agents ont potentiellement été identifiés tels que l'Ibutrinib qui semble améliorer la survie des patients en consolidation après immuno-chimiothérapie suivi d'une autogreffe [151] ou encore la Thalidomide et le Lenalidomide qui améliorent la réponse complète en combinaison avec le Rituximab. Et enfin le Tamsirolimus, immunomodulateur qui semble pour l'instant avoir des effets modérés sur la réponse au traitement des patients [152].

Un autre agent, le Venetoclax, est capable de contribuer à la diminution du nombre de cellules tumorales circulant dans la moelle osseuse. En effet, les Lymphomes B tels que le LCM présentent souvent des taux élevés de protéine BCL-2 qui inhibent l'apoptose des cellules tumorales. Le Venetoclax permet de diminuer le nombre de cellules cancéreuses en circulation en se liant et en inhibant la protéine BCL-2, ce qui permet ainsi au processus normal de mort cellulaire de reprendre son cours. Ses effets ont déjà largement été étudiés dans la Leucémie Lymphoïde Chronique et sont aujourd'hui évalués dans le cadre d'essais cliniques sur le LCM [153, 154].

La survie des LCM s'est beaucoup améliorée [144] en partie grâce à l'utilisation du Rituximab. En 20 ans, la survie médiane est passée de 2,5 ans à 5 ans, mais reste toujours aux environs de 3 ans chez les patients âgés [120]. Le traitement qui entraîne une grande amélioration de la survie est la transplantation de cellules souches autologues (Figure 5). Néanmoins, le LCM reste une pathologie incurable bien que les avancées thérapeutiques ne cessent de se multiplier et les nouveaux essais cliniques sur les nouvelles thérapies ciblées mettent en perspective de nouvelles stratégies thérapeutiques qui seraient peut-être mieux adaptées à ces populations de patients très hétérogènes.

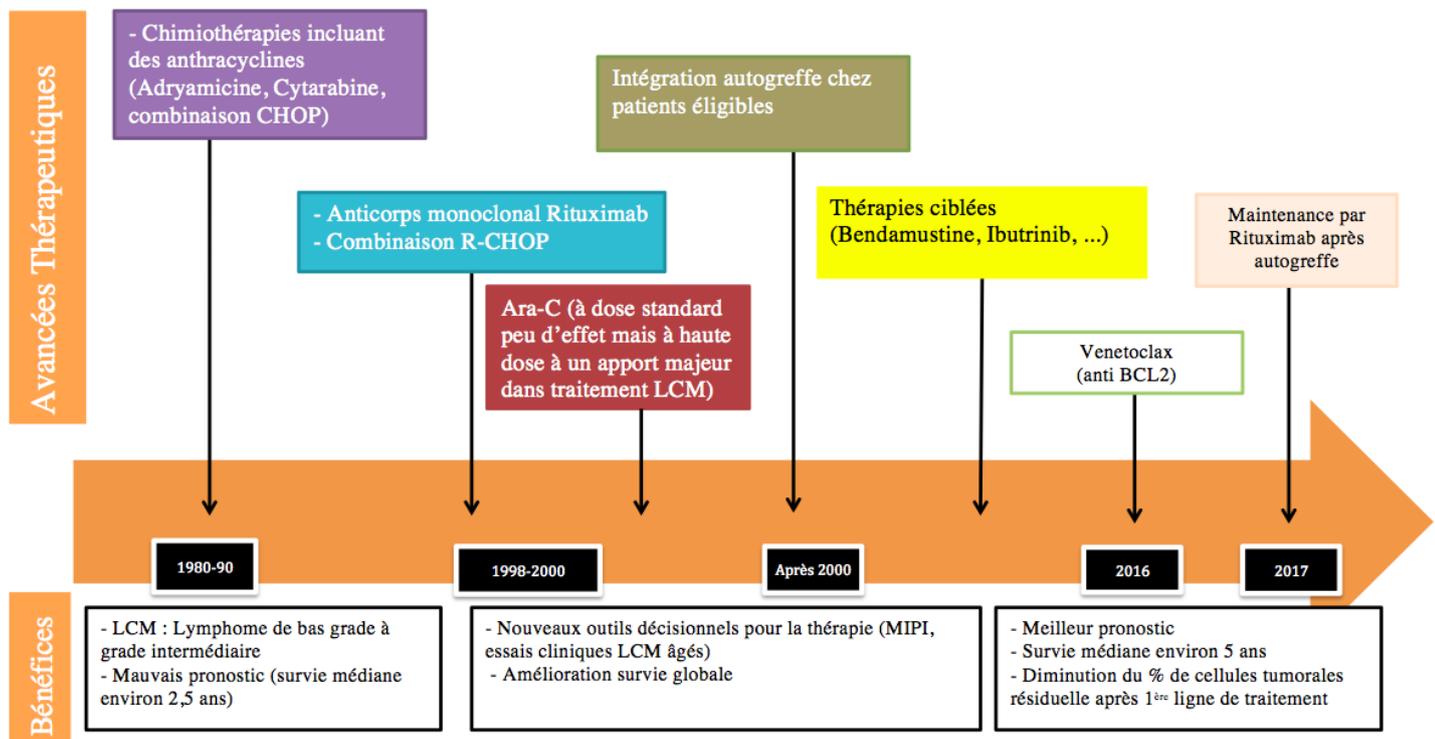


FIGURE 5 – Avancées thérapeutiques dans le traitement du Lymphome à Cellules du Manteau
 LCM : Lymphome à Cellules du Manteau, CHOP : Cyclophosphamid-Hydroxyadriamycin-Oncovin-Prednison

2.4 Facteurs pronostiques

La survie des LCM s'est améliorée également grâce à l'identification de nouveaux facteurs pronostiques permettant ainsi aux cliniciens de disposer de nouveaux outils décisionnels afin de choisir le traitement le mieux adapté au patient. L'utilisation des index FLIPI et IPI donnait des résultats peu satisfaisant pour classer les patients atteints de LCM par groupe pronostique. Ce qui a conduit à la création d'un nouvel index spécifique au LCM : le Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index ou MIPI [155, 156]. Le MIPI repose sur 4 facteurs pronostiques indépendamment associés à la survie :

- L'âge,
- L'ECOG (Cf Tableau 4),
- Le taux de LDH,
- Le nombre de globules blancs (GB).

Il est calculé en faisant une somme pondérée de ces différents facteurs suivant la formule :

$$MIPI = 0,03535 \times \text{age (années)} \times 0,6978(\text{si } ECOG > 1,0 \text{ sinon}) \\ + 1,367 \times \log(\text{LDH}/\text{ULN}) + 0,9393 \times \log(\text{GB}/10^{-6}L)$$

Dans cette formule *ULN* désigne la valeur limite supérieur normale du taux de **LDH**.

Le MIPI permet de stratifier les patients selon 3 groupes de différent pronostic.

- $MIPI < 5,70$: Patients à faible risque de décès ; Survie médiane non atteinte après un suivi de 32 mois et survie globale à 5 ans égale à 60%
- $5,70 \geq MIPI < 6,20$: Patients à risque intermédiaire de décès ; Survie médiane de 51 mois
- $MIPI \geq 6,20$: Patient à risque élevé de décès ; Survie médiane de 29 mois

Cet index n'a de valeur que pour prédire la survie observée avant initiation de la stratégie thérapeutique.

TABLE 4 – Valeurs de l'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)

Valeur	Etat général du patient
0	Capable d'exercer une activité normale sans restriction
1	Restreint dans ses activités physiques mais pouvant exercer une activité domestique ou professionnelle sans contraintes physiques
2	Ambulatoire mais alité 50% de la journée
3	Alité plus de 50% de la journée
4	Confiné au lit, nécessité d'une assistance pour les soins quotidiens
5	Décès

Source : M. A. Shipp. Identification of Major Prognostic Subgroups of Patients with Large-Cell Lymphoma Treated with m-BACOD or M-BACOD. *Annals of Internal Medicine*, 104(6) :757, June 1986 [157]

Des facteurs pronostiques spécifiques au Lymphome lui même tels que le sous-type histologique et des marqueurs génétiques et moléculaires ont largement été identifiés.

2.4.1 Facteurs cliniques propres au Lymphome

La forme blastique de la maladie est associée à un plus mauvais pronostic avec une survie médiane estimé à 14,5 mois contre 53 mois dans la forme classique [114]. Des marqueurs de prolifération cellulaire reflétant l'activité tumorale sont également associés à la forme blastique du **LCM** et à un mauvais pronostic : l'index de prolifération cellulaire Ki67 et l'index mitotique en particulier. Une forte activité mitotique et un index de prolifération cellulaire élevé sont observés dans 55% des cas

contre 21 - 27 % des formes normales [111]. Une masse ganglionnaire supérieure à 10 cm est aussi associée à un mauvais pronostic vital [158].

De nombreuses anomalies génétiques ont également été identifiées grâce aux nouvelles méthodes d'épigénétique. La mutation du gène P53 et la surexpression de la protéine p53 [159, 160], l'expression de la mutation génétique TP53 [161] et l'expression de l'oncogène TCL1 [162] sont associés à une moins bonne survie. En revanche, l'absence d'expression du facteur de transcription SOX11 dans certains cas de LCM semble associée à une meilleure survie (> de 7 à 10 ans) et à une forme plus indolente de la maladie [163, 164, 165].

2.4.2 Facteurs cliniques propres au patient

Plusieurs facteurs cliniques propres aux patients et à son état général sont aussi des facteurs pronostiques de la survie. Outre les facteurs intégrés dans l'index MIPI, on distingue également un stade Ann Arbor avancé (>II), l'état général du patient (donné par l'ECOG), une dissémination sanguine de la maladie (forme leucémique), le nombre ganglions et de sites extraganglionnaires envahis, la présence de symptômes B (sueurs nocturnes et asthénie), la présence de splénomégalie, un envahissement gastrique, un taux de Bêta2 microglobuline élevé ou encore une élévation des plaquettes.

Toutefois le nombre de facteurs reportés et leur significativité en tant que facteurs indépendamment associés à la survie varie d'une étude à l'autre. Le Tableau 5 présente les principaux facteurs cliniques identifiés dans des études incluant au moins 50 patients et réalisées en population générale.

TABLE 5 – Significativité statistique des facteurs cliniques indépendamment associés à la survie observée des patients atteint de Lymphome à Cellules du Manteau en analyse multivariée. Seules les études réalisées avec des données de population avec plus de 50 patients sont présentées

Facteur clinique	Zucca et al 1995[116]	Norton et al 1995[166]	Argatoff et al 1997[114]	Samaha et al 1998[158]	Oinonen et al 1998 [112]	Bosch et al 1998[119]
<i>N</i>	65	66	80	121	94	59
<i>Pays</i>	Suisse - Italie	UK	Canada	France	Finlande	Espagne
<i>Période d'étude</i>	1979 - 1993	20 ans suivi	1988 - 1995	1979 - 1997	1990 - 1996	1983 - 1995
<i>Suivi médian(mois)</i>	49	na	39	38 [3 - 136]	78 [6 - 198]	29
<i>Médiane de Survie Observée (mois)</i>	42	36 [1 - 185]	43	38	41 [28 - 55]	49
<i>Age médian au diagnostic (années)</i>	64 [27 - 85]	62 [37 - 80]	65 [39 - 86]	63 [32 - 84]	66 [44 - 87]	63
<i>Seae ratio H/F</i>	2 pour 1	3,7 pour 1	2,3 pour 1	2 pour 1	1,5 pour 1	3 pour 1
Age >65	p=0,004	p 0,01 ^a	NS ^b	p=0,0005 ^c	p=0,001 ^d	NS
Sexe masculin	-	-	-	-	-	NS
ECOG 2	NS	-	p=0,01 ^e	p=0,001	NS	p=0,002
Stade Ann Arbor avancé (>II)	NS	0,06	NS	NS	p=0,046	NS
Envahissement de la moelle osseuse	-	NS	-	-	NS	-
IPI	NS	na	NS	NS	NS	NS
MIPI fort risque	-	-	-	-	-	-
Présence de symptômes B	-	-	-	-	-	NS
Splénomégalie	-	p=0,006	-	NS	-	p=0,007
Dissémination sanguine	-	NS	-	p=0,001	p 0,003	NS
Nombre de ganglions envahis	-	-	-	-	-	-
Site extraganglionnaires ≥ 2	-	-	NS	NS	NS	NS
Albumine ≤ 40 g/L	-	p=0,006	-	-	-	-
Envahissement gastrique	-	-	-	NS	-	-
Niveau de sodium < 135-146 mmol/L	-	NS	-	-	-	-
LDH ≥ 450 UI/L	p=0,02	-	NS	-	-	-
Leucocytes > 10.10X ⁹ g/L	-	-	-	NS	NS	NS
Plaquettes ≥ 140.10X ⁹ g/L	-	-	-	NS	NS	NS
Hémoglobine ≤ 125 g/L	-	-	-	NS	-	-
B2 microglobuline ≥ 4 mg/L	-	-	-	p<0,05	NS	-
IgG ≤ 15 g/L	-	-	-	NS	-	-

a b c d e

- a. Age au diagnostic > 70 ans
b. Age au diagnostic > 60 ans
c. Age au diagnostic > 70 ans
d. Age en continue
e. ECOG ≥ 1

Facteur clinique	Weisenburger et al 2000[125]	Andersen et al 2002[134]	Abrahamson et al 2011[122]	Leux et al 2014[167]	Chihara et al 2015[168]
<i>N</i>	68	105	785	135	501
<i>Pays</i>	US	Danemark	Suède	France	Japon
<i>Période d'étude</i>	1985 - 1996	1992 - 2002	2000 - 05 et 2006-10	2002 - 2010	1992 2012
<i>Suivi médian(mois)</i>	18 [1 - 73]	30	76 et 26	55 [0 - 90]	41
<i>Médiane de Survie Observée (mois)</i>	38	30 [1 - 105]	na	39	89
<i>Age médian au diagnostic (années)</i>	64	66 [38 - 89]	71 [35 - 95]	72,5 [30,3 - 91,5]	67 [22 - 90]
<i>Sexe ratio H/F</i>	3 pour 1	3 pour 1	2,5 pour 1	4 pour 1	3 pour 1
Age >65	NS	p=0,002	p=0,00 ^a	p<0,05 ^b	p=0,013
Sexe masculin	-	NS	-	NS	-
ECOG > 2	p=0,01	p=0,02	p=0,001	p<0,05	p=0,001
Stade Ann Arbor avancé (>II)	p=0,0064	NS	NS	NS	NS
Envahissement de la moelle osseuse	p=0,0004	p=0,0001	NS	-	p=0,035
IPI	p=0,0015	-	-	-	-
MPII fort risque	-	-	-	-	-
Présence de symptômes B	p=0,043	NS	p=0,01	-	NS
Splénomégalie	-	p=0,002	-	-	-
Dissémination sanguine	-	-	-	-	NS
Nombre de ganglions envahis	-	-	-	-	NS
Site extraganglionnaires > 2	NS	-	-	-	NS
Albumine ≤ 40 g/L	-	NS	-	-	NS
Envahissement gastrique	-	-	-	-	^c p=0,004
Niveau de sodium < 135-146 mmol/L	-	-	-	-	NS
LDH ≥ 450 UI/L	-	NS	NS	NS	p=0,015
Leucocytes > 10.10 ⁹ g/L	-	NS	-	NS	^d p=0,03
Plaquettes ≥ 140.10 ⁹ g/L	-	NS	-	-	-
Hémoglobine ≤ 125 g/L	-	p=0,0001	-	-	NS
B2 microglobuline ≥ 4 mg/L	-	-	-	-	NS
IgG ≤ 15 g/L	-	NS	-	-	-

a b c d

- a.* Age au diagnostic > 60
b. Age au diagnostic ≥ 70
c. Albumine < 35 g/L
d. Leucocytes ≥ > 15.10⁹ g/L

Troisième partie

Objectifs

Les principaux facteurs pronostics connus dans le **LCM** sont donc principalement des facteurs cliniques. Toutefois, peu d'études à ce jour ont analysé l'effet de facteurs environnementaux et relatif au mode vie sur la survie des patients ou leur réponse au traitement. En effet, le tabagisme, la consommation d'alcool ou les expositions professionnelles ont largement été étudiés dans le cadre d'études cas-témoins collaboratives à l'échelle Européenne avec *EPILYMPH* mais aussi à l'échelle internationale avec *Interlymph*.

Si ces facteurs peuvent intervenir dans les mécanismes biologiques conduisant à la survenue du **LCM**, ils pourraient également jouer un rôle dans le pronostic de la maladie. De plus, ces facteurs dits modifiables sont habituellement étudiés dans le cadre d'études populationnelles ce qui rend difficile la mise en évidence de leur influence du fait des facteurs confondant non contrôlables.

Objectif principal

L'objectif principal de notre travail est d'étudier les facteurs modifiables tels que les facteurs sociodémographiques, médicaux et relatifs au mode de vie et leur effet sur la survie de patients âgés de 18 ans et plus atteints de **LCM** inclus dans les deux seuls essais cliniques français sur le **LCM** ouverts entre 2008 et 2012.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires se déclinent comme suit :

- Comparer le profil clinique des patients inclus dans les essais **LyMa** et **RiBVD** à celui des patients non inclus dans ces essais et ainsi identifier les variables favorisant l'inclusion dans un essai clinique.
- Comparer la survie des deux groupes et identifier les facteurs cliniques ayant un effet sur le pronostic des patients inclus dans les essais.

Quatrième partie

Matériel et méthodes statistiques

Chapitre 1

Matériel

Notre travail s'inscrit dans une volonté d'étudier pour la première fois en France des facteurs d'exposition habituellement analysés chez des patients non sélectionnés ("*real data*") et leurs effets sur le pronostic de patients dans des essais cliniques de premier plan.

1.1 Essais cliniques *versus* données de population

Selon le Comité international des rédacteurs de revues médicales (ICMJE), un essai clinique appelé aussi "essai thérapeutique" ou "étude clinique" défini "*tout projet de recherche incluant de façon prospective des sujets humains dans un ou plusieurs groupes d'intervention afin d'évaluer les effets sur la santé d'un acte médical*".

En cancérologie, l'objectif d'un essai clinique étant l'étude de la relation de cause à effet entre un traitement (exemple : la chimiothérapie) et le cancer, il est nécessaire de sélectionner tous les patients sur des critères d'inclusion définis au préalable. Cette sélection vise à constituer un échantillon de patients comparables en tout point (exemple : sexe, âge, stade au diagnostic) afin que seul l'effet de l'intervention sur leur état de santé soit étudié. On distingue les essais de phase I qui ont pour objectif d'évaluer la tolérance de l'organisme à un nouveau traitement, les essais de phase II qui évaluent l'efficacité du traitement et enfin les essais randomisés de phase III. Dans ces derniers, les patients sont répartis par tirage aléatoire entre deux groupes homogènes et comparables afin d'évaluer l'impact d'une nouvelle thérapeutique sur l'un des groupes tandis que l'autre groupe reçoit le traitement de référence.

A l'inverse des essais cliniques, les études populationnelles (ou études en population générale) incluent de façon exhaustive les patients atteints du cancer étudié dans une zone géographique et/

ou sur une période de temps donnée. Dans ce cadre, l'échantillon d'étude constitué est hétérogène (représentatif de la "réalité") du fait des facteurs potentiels confondants qui ne peuvent être contrôlés par l'expérimentateur. Dès lors, dans ces conditions il est difficile, voire impossible de mettre en évidence l'impact d'un facteur sur l'échantillon [169]. Pourtant, seules les études populationnelles permettent de fournir des indicateurs épidémiologiques en population générale. On comprend donc aisément que les études cliniques et les études réalisées en population sont des outils complémentaires qui répondent à des objectifs différents.

Ce volet du mémoire consacré à la description des outils méthodologiques présente :

- les essais cliniques [RiBVD](#) et [LyMa](#) et les cas de [LCM](#) diagnostiqués en population sur la même période d'étude,
- le questionnaire ayant permis de recueillir les données épidémiologiques,
- les outils méthodologiques employés pour répondre aux deux objectifs de la thèse.

1.2 Les essais cliniques [RiBVD](#) et [LyMa](#)

1.2.1 Présentation du groupe [LYSA](#)

1.2.1.1 Création du groupe [LYSA](#)

Depuis février 2012, le [LYSA](#) (LYmphoma Study Association), issu de la fusion du [GELA](#) (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) et du comité Lymphome du [GOELAMS](#) (Groupe Ouest-Est d'études des Leucémies Aigües et autres Maladies du Sang) réunit des professionnels de santé spécialisés dans le domaine du Lymphome (cliniciens, anatomopathologistes et biologistes) afin de promouvoir la recherche fondamentale et clinique et améliorer la prévention et la gestion du traitement des patients atteints de Lymphome. Ce groupe coopérateur francophone réunit donc l'ensemble des centres cliniques français et belges ainsi que certains centres suisses, luxembourgeois et portugais impliqués dans la prise en charge des patients atteints de Lymphome et ayant tous les compétences pour mener une recherche clinique de premier plan.

1.2.1.2 Objectifs du groupe [LYSA](#)

Organisé sous la forme d'une association *Loi de 1901*, l'expertise du [LYSA](#) est complétée par des plateformes d'anatomopathologie et d'imagerie, ainsi que d'un réseau de compétences pour les essais ou études cliniques précoces (phase I et II du développement de nouveaux médicaments)

associant l'ensemble des facettes de la biologie spécialisée autour du Lymphome, de l'imagerie et des biostatistiques.

Pour mener à bien des études cliniques et biologiques, le **LYSA** s'appuie sur une structure, le **LYSARC** (LYmphoma Academic Research Organisation), qui développe l'ensemble des moyens nécessaires à la réalisation d'une recherche de premier plan. Le **LYSA** et le **LYSARC** ont été labellisés "*Intergroupe coopérateur de dimension internationale dans le domaine de la recherche clinique sur le cancer*" par l'**INCA** en novembre 2012. Le **LYSA** est présent dans environ 130 centres répartis dans 5 pays. En 2014, il y a eu plus de 1100 patients inclus dans les essais cliniques LYSA et 10 essais cliniques amorcés.

Entre 2008 et 2012, deux essais cliniques multicentriques de phase II et III incluant des patients diagnostiqués pour un **LCM** ont été ouverts par le groupe **LYSA** (promoteur de la recherche **GOE-LAMS**) : l'essai Manteau 2007 SJ "**LyMa**" (NCT 00921414) et l'essai LM manteau 2010 SA "**RiBVD**" (NCI 01457144). Au total 298 patients ont été inclus dans l'essai **LyMa** et 74 patients dans l'essai **RiBVD**. Le tableau 6 présente les principales caractéristiques de ces deux essais cliniques.

TABLE 6 – Caractéristiques principales des essais cliniques LyMa et RiBVD du groupe LYSA.

	LyMa	RiBVD
Type essai clinique	Phase III randomisé	Phase II non randomisé
Etude	Ouverte prospective multicentrique	Ouverte prospective multicentrique
Population cible	LCM au diagnostic selon les critères OMS 2008 En première ligne de chimiothérapie Patient de 18-65 ans Principaux critères pour la randomisation post-autogreffe : - Patient inclus dans l'étude au moment du diagnostic - Patient ayant bénéficié d'une autogreffe	LCM au diagnostic selon les critères OMS 2008 Patient n'ayant jamais été traité (sauf si une irradiation locorégionale pour un stade localisé ou patients splénectomisé) Patient > 65 ans sans limite supérieure d'âge Patient de 18-65 ans ne pouvant pas ou refusant de recevoir un conditionnement suivi d'autogreffe
Phase d'induction thérapeutique	Tous les patients inclus sont traités par polychimiothérapie R-DHAP (4 cures) avant autogreffe	Aucune
Autogreffe	R-CHOP ou pas suivi de la collecte du greffon	Les sujets de RiBVD sont des patients ne voulant / ne pouvant recevoir un conditionnement suivi d'autogreffe
Randomisation	3 mois au plus tard après autogreffe (Bras A = surveillance; Bras B = maintenance par Rituximab)	Pas de randomisation. Tous les sujets sont traités par RiBVD
Traitement à l'étude	Rituximab/ Mabthéra	Combinaison Rituximab, Bendamustine, Bendamustine et Dexaméthasone
Période d'étude	Début inclusion : 2008 Fin inclusion : 2012 Durée traitement : 3 ans après autogreffe Suivi : 6 ans (3 ans post autogreffe + 3 ans après traitement) Fin étude : 2017 Durée totale : 6 ans	Début inclusion : 2011 Fin inclusion : 2013 Durée traitement : 6 mois Suivi : 3 ans après traitement Fin étude : 2017 Durée totale : 6,5 ans
Nombre de patients	298	74

[a]R-DHAP : Rituximab + Dexaméthasone, High-dose cytarabine cisplatine [b]R-CHOP : Rituximab + Cyclophosphamid-Hydroxydriamycin-Oncovin-Prednison

1.2.2 Essai clinique "LyMa" LM MANTEAU 2007 SJ

1.2.2.1 Objectifs de l'étude clinique et schéma du protocole thérapeutique

L'essai **LyMa** est un essai ouvert, randomisé de phase III visant à évaluer la supériorité d'un traitement d'entretien par Rituximab après une première ligne de traitement par autogreffe chez des patients de 18 à 65 ans, ayant eu un diagnostic de **LCM** entre 2008 et 2012. Cette supériorité thérapeutique est mesurée en terme de survie en comparant la survie sans événement à 4 ans (**EFS**) dans le groupe de patients bénéficiant d'une surveillance après autogreffe à la survie sans événement dans le groupe de patients bénéficiant d'un entretien par Rituximab après autogreffe.

Le schéma du protocole se décompose en plusieurs parties qui sont présentées dans la Figure 6. Les patients inclus dans l'étude reçoivent d'abord un traitement d'induction avant de recevoir la transplantation de cellules souches autologues (*autogreffe*) et d'être randomisés dans l'un ou l'autre des bras de traitement (maintenance ou entretien par Rituximab). Les différentes étapes du protocole thérapeutique se déroulent comme suit :

- **Inclusion et induction thérapeutique** : Les patients éligibles à l'inclusion doivent subir une évaluation clinique initiale comportant un certain nombre d'exams tels qu'un myélogramme, des examens sanguins et des bilans moléculaires. Les patients ayant des résultats satisfaisant à l'issue de cette évaluation sont inclus dans l'essai et vont débiter le traitement qui consiste à une phase dite d'induction. Durant cette phase d'induction, ils reçoivent **4 cures de polychimiothérapie cytoréductrice associée à une immunothérapie** de type **R-DHAP** (Rituximab - Dexaméthasone - High-dose cytarabine - cisplatine) respectivement aux semaines 1, 4, 7 et 10 après inclusion, le but étant de réduire la masse tumorale au plus faible avant le prélèvement du greffon.
- **Autogreffe** : A l'issue de ces 4 cures, une évaluation intermédiaire est réalisée toujours sous forme d'un examen clinique avec myélogramme et examens biologiques. L'objectif de cet examen intermédiaire est de mesurer la réponse au traitement des patients et leur éligibilité à recevoir une **greffe de cellules souches autologues**. L'autogreffe n'est réalisée que chez les patients ayant une réponse clinique complète. Si la réponse tumorale est inférieure à 75%, une intensification thérapeutique consistant en 4 cures de **R-CHOP** (Rituximab - Cyclophosphamide, Hydroxydriamycine, Oncovin®, Prednisone) peut être réalisée pour permettre au patient de recevoir l'autogreffe. Les patients qui restent non répondeurs ne sont pas autogreffés et sont sortis de l'étude. Ils sont considérés comme patients en intention de traiter et le choix

de traitement est laissé libre à l'investigateur (l'allogreffe étant recommandée).

- **Randomisation** : Tous les patients autogreffés sont randomisés entre **un traitement d'entretien par Rituximab ou une surveillance** faite dans les 2-3 mois suivant la phase d'aplasie post autogreffe. La surveillance est le traitement de référence (contrôle tous les 2 - 3 mois suivant la sortie d'aplasie post autogreffe). La phase d'entretien débute 3 mois après la sortie d'aplasie post-autogreffe et consiste en une injection tous les deux mois de Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$ pendant une période de 3 ans.
- **Suivi des patients** : Les patients sont ensuite **suivis durant 3 ans après la randomisation**. La durée totale de l'étude est de 6 ans à compter de l'autogreffe, même pour les patients sortis d'étude.

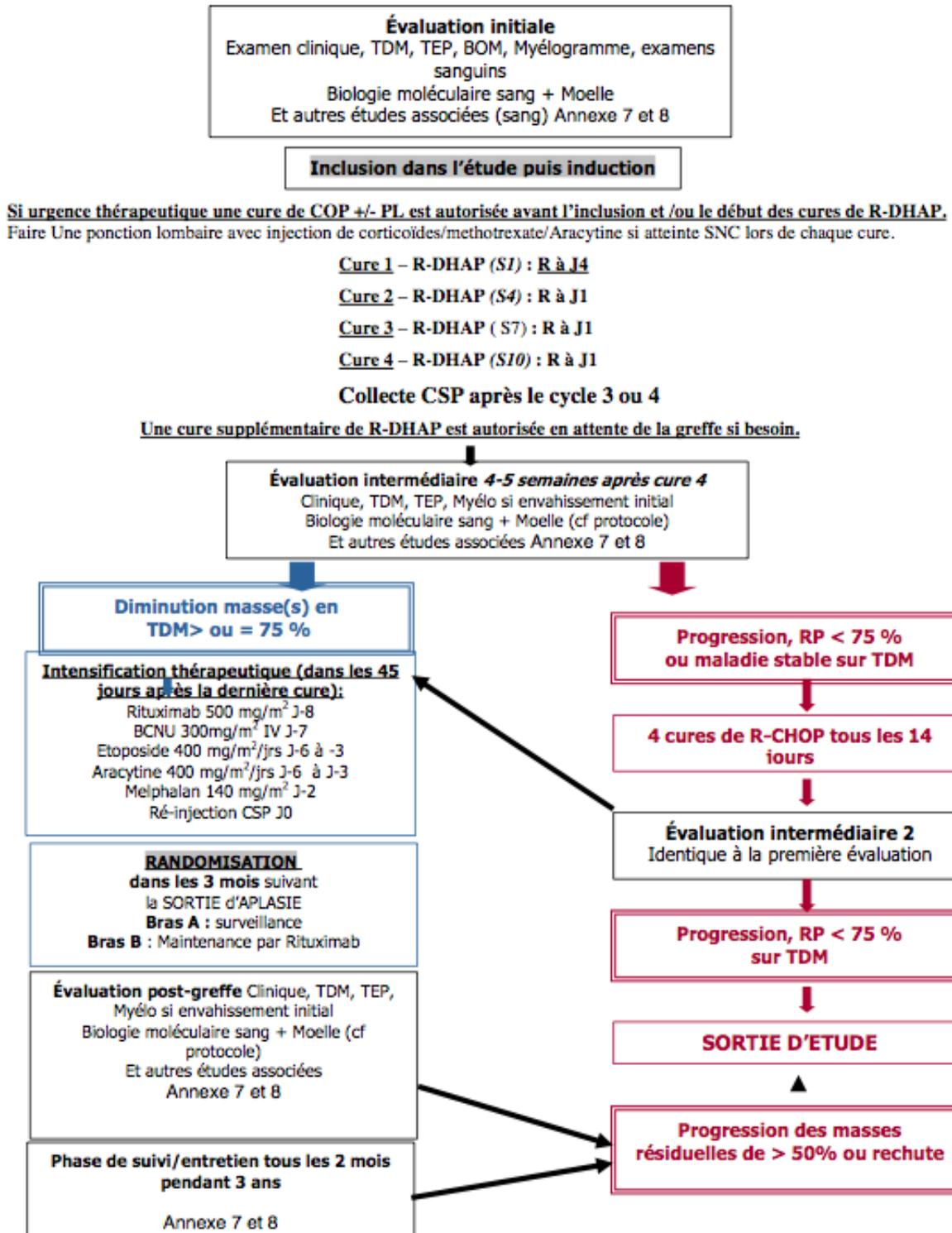


FIGURE 6 – Schema général du protocole "LyMa" MANTEAU 2007 SJ

Source : Protocole Manteau 2007 SJ (Sujets Jeunes) "LyMa" Etude de phase III ouverte et randomisée portant sur l'évaluation de l'efficacité d'un traitement d'entretien par Rituximab chez des patients âgés de 18 à 65 ans inclus, traités pour un lymphome à cellules du manteau en première ligne et en réponse avant autogreffe.

1.2.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude

Critères d'inclusion

Les patients sont inclus après confirmation du diagnostic de LCM (toutes les variantes de LCM sont prises en compte). Les principaux critères d'inclusion des patients sont les suivants :

- Etre en première ligne de chimiothérapie,
- Etre âgé de plus de 18 ans et jusqu'à 65 ans (inclus),
- Avoir un ECOG Performance Status inférieur à 3,
- Avoir un LCM diagnostiqué au stade Ann Arbor II, III ou IV,
- Ne pas avoir d'autres néoplasies en dehors d'un carcinome basocellulaire réséqué ou d'un néoplasme in situ.
- Avoir signé un consentement éclairé
- Être affilié ou être bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

Les autres critères d'inclusion d'ordres cliniques sont les suivants :

- Un immunophénotypage minimal initial avec CD20 et CD5
- Anticorps CD20 positif
- Preuve de l'existence d'une translocation (11;14) apportée par un caryotype, une étude en FISH ou en biologie moléculaire ou immunohistochimie par la recherche de Bcl-1.
- Avec au moins un site tumoral accessible à l'évaluation, non exclusivement médullaire.
- Fraction d'éjection ventriculaire $\geq 50\%$ mesurée par une méthode échographique ou scintigraphique.
- Absence de contre-indication à l'utilisation des drogues contenues dans le schéma
- Avoir les valeurs biologiques limites suivantes sauf si les valeurs pathologiques sont relatives au lymphome : polynucléaires neutrophiles ≥ 1 G/L, plaquettes ≥ 50 G/L, transaminases (SGOT et SGPT) ≤ 3 x normale (N), bilirubine ≤ 2 x N, clairance créatinémie calculée ≥ 50 mL/min

Critères d'exclusion

Les patients n'étaient pas inclus dans l'étude LyMa s'ils présentaient au moins un des critères d'exclusion suivants :

- Avoir un autre type de lymphome qu'un LCM,
- Etre en rechute, sauf une rechute après un stade localisé n'ayant reçu antérieurement qu'une

- irradiation loco-régionale ou ayant été splénectomisé,
- Avoir une contre indication à l'une des drogues utilisées dans le schéma,
 - Avoir un diabète non équilibré,
 - Avoir une infection par VIH ou hépatite C ou B active,
 - Avoir un mauvais état général : ECOG \geq à 3,
 - Patient ne pouvant, pour quelques raisons que se soient, être contraint à une surveillance régulière.

Une fois les patients inclus dans le protocole, ils débutaient leur thérapie qui consiste en une phase d'induction suivi d'une autogreffe qu'ils ne peuvent recevoir que sous certaines conditions. Il en est de même pour la randomisation post-autogreffe. Les critères d'inclusion et d'exclusion pour la randomisation en post-autogreffe sont présentés en [Annexe C](#).

1.2.2.3 Population d'étude et modalités de recrutement

Les patients inclus dans l'essai clinique [LyMa](#) sont des patients âgés de 18 à 65 ans révolu en première ligne de traitement après diagnostic de [LCM](#) et qui respectent les critères d'inclusions définis ci-dessus. Ces patients sont recrutés directement par les centres investigateurs [GOELAMS](#) et [GELA](#) participant à l'essai [LyMa](#). Ces centres experts sont répartis sur tout le territoire français et sont au nombre de soixante-sept au total. Une fois que le patient est inclus dans l'étude, il est totalement pris en charge par le centre d'inclusion pour son traitement et ce jusqu'à la fin du protocole.

1.2.3 Essai clinique "RiBVD" MANTEAU 2010 SA

1.2.3.1 Objectifs de l'étude clinique et schéma du protocole thérapeutique

L'essai RiBVD est un essai de phase II prospectif multicentrique et non randomisé s'adressant aux patients âgés atteints de LCM (plus de 65 ans) ou à des patients de 18 à 65 ans, traités en première ligne mais ne voulant ou ne pouvant pas recevoir un conditionnement suivi d'autogreffe. Il s'agit d'un essai ouvert sur la période 2011 - 2012 visant à tester l'efficacité de l'association Ritiximab, Bendamustine, Velcade, Dexaméthasone ("RiBVD"). Le critère de jugement principal est l'amélioration de la survie sans progression (PFS) par rapport aux données de la littérature (amélioration de la PFS de 6 mois supplémentaires par rapport aux schémas habituels). La période totale de l'étude est de 6,5 ans (3 ans d'inclusion, 6 mois de traitement, 3 ans de suivi).

Les différents étapes du protocole se déclinent comme suit :

- Les patients respectant les critères d'inclusion reçoivent **4 cycles de la combinaison RiBVD tous les 28 jours** à compter de l'inclusion avant de subir une évaluation intermédiaire. Le patient est considéré comme répondeur au traitement quand la réponse partielle est de plus de 50% selon les critères de Cheson 1999.
- Il reçoit alors **2 cycles supplémentaires de RiBVD**.
- La durée totale du traitement est de 6 mois puis les patients sont **suivis durant 3 ans**, ce qui en comptant les 3 années d'inclusion, ramène à une période d'étude de 6,5 ans.

Le schéma détaillé du protocole est présenté en Figure 7.

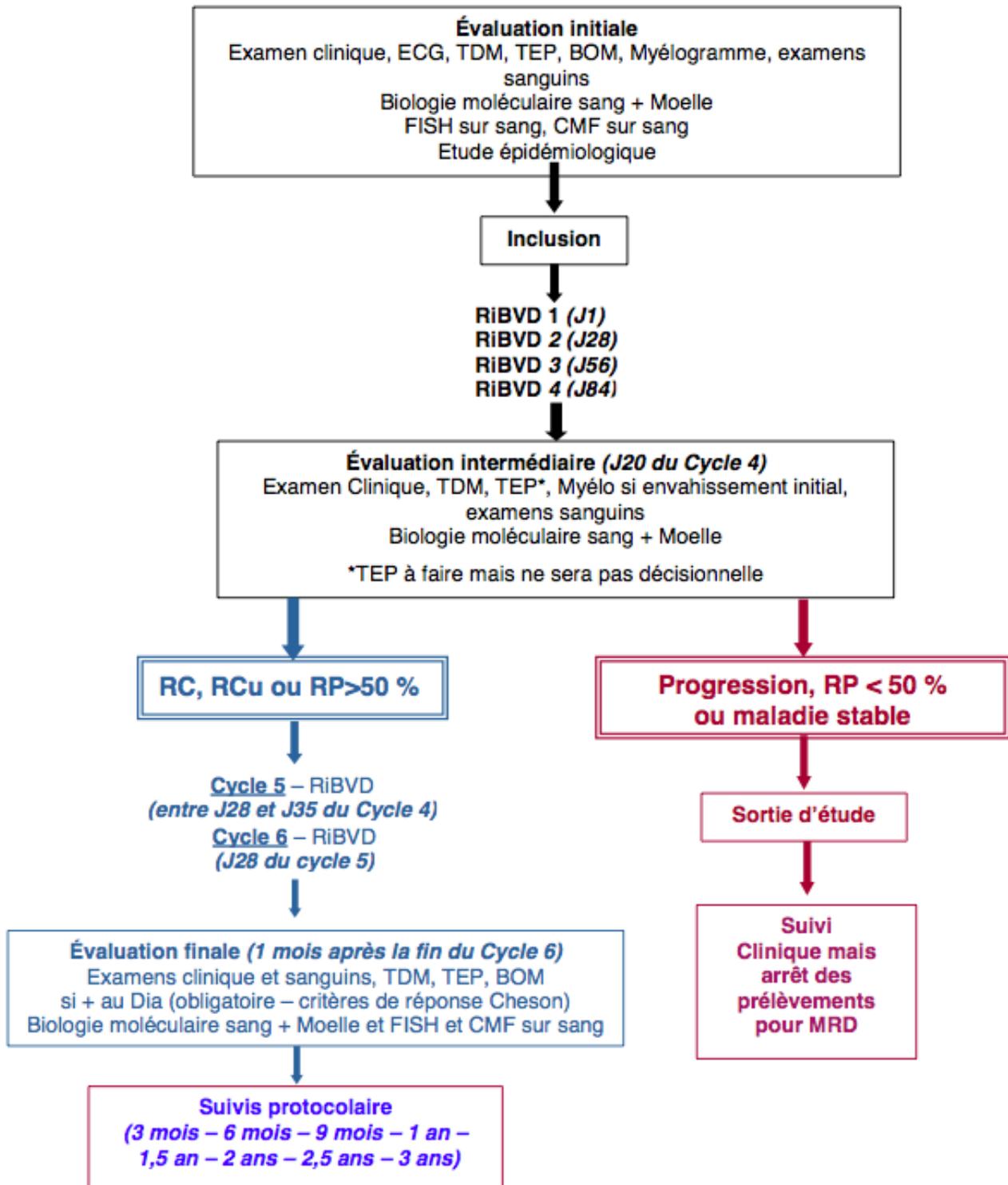


FIGURE 7 – Schema général du protocole "RiBVD" MANTEAU 2010 SA

Source : Protocole LM manteau 2010 SA(Sujets Agés) "RiBVD" Traitement des lymphomes du manteau (LCM) en première ligne par le schéma RiBVD de patients de plus de 65 ans ou de 18 à 65 ans mais ne voulant ou ne pouvant pas recevoir d'autogreffe.

1.2.3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion des patients

Critères d'inclusion

Les critères déterminants l'inclusion des patients dans l'essai RiBVD sont les suivants :

- Avoir un diagnostic de LCM confirmé selon les critères OMS 2008,
- Anticorps CD20 positif,
- Être âgé de 65 ans (sans limite d'âge supérieure) ou de 18 à 65 ans et ne pas être en mesure (ou refuser) de recevoir un conditionnement suivi d'autogreffe,
- Être en première ligne de chimiothérapie (les patients n'ayant reçu qu'une irradiation loco-régionale pour un stade localisé ou les patients ayant subi une splénectomie sont également inclus),
- Ne pas présenter d'envahissement neuroméningé,
- Avoir un ECOG < 3,
- Avoir un LCM diagnostiqué au stade Ann Arbor II, III ou IV,
- Ne pas avoir d'autres néoplasies en dehors d'un carcinome in situ du col utérin et épithélioma basocellulaire cutané, ou en rémission depuis 3 ans,
- Avoir signé un consentement éclairé,
- Pouvant être astreint à une surveillance régulière,
- Être affilié ou être bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

Les autres critères d'inclusion d'ordres cliniques sont les suivants :

- Ne pas présenter une contre-indication aux molécules employées dans le protocole (Rituximab, Bendamustine, Velcade ou Dexaméthasone),
- Absence d'insuffisance cardiaque ou équilibrée,
- Présenter les valeurs biologiques limites suivantes sauf si les valeurs pathologiques sont relatives au Lymphome (envahissement médullaire ou hypersplénisme, envahissement hépatique) : polynucléaires neutrophiles ≥ 1 G/L, plaquettes ≥ 50 G/L, transaminases (SGOT et SGPT) et phosphatases alcalines ≤ 4 x normale (N), bilirubine ≤ 3 x N, clairance créatinémie ≥ 20 mL/min
- Ne pas présenter de sérologie hépatite B positive, sauf si la séropositivité est liée à une vaccination

Critères d'exclusion

Les patients n'étaient pas inclus dans le protocole **RiBVD** s'ils présentaient au moins un des critères d'exclusion suivants :

- Autres types de lymphome qu'un **LCM** selon critère classification OMS 2008,
- Patient en rechute, sauf une rechute après un stade localisé n'ayant reçu antérieurement qu'une irradiation loco-régionale ou ayant subi une splénectomie,
- **LCM** localisé au niveau du système nerveux central notamment méningé,
- Contre indication à une des molécules utilisées dans le protocole **RiBVD**,
- Diabète non équilibré,
- Patient **VIH** positif ou ayant une hépatite C ou B active,
- Mauvais état général : ECOG > 3,
- Patient présentant une neuropathie périphérique quelque soit son origine ou une insuffisance cardiaque non équilibrée,
- Patient ne pouvant recevoir une hyperhydratation dans le cadre du traitement ou de la prévention d'un syndrome de lyse tumorale,
- Patient ne pouvant, pour quelques raisons que se soient, être contraint à une surveillance régulière,
- Patient majeur faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer son consentement,
- Patient n'ayant pas signé de consentement éclairé.

1.2.3.3 Population d'étude et modalités de recrutement

Les patients sont recrutés directement par les centres investigateurs **GOELAMS** et **GELA** participant à l'essai clinique **RiBVD**. Ces centres experts sont répartis sur tout le territoire français et sont soixante-quatre à participer à l'essai clinique. Une fois que le patient est inclus dans l'étude, il est totalement pris en charge par le centre d'inclusion pour son traitement et ce jusqu'à la fin du protocole.

1.3 Les cas de Lymphome à Cellules du Manteau en population générale

Afin d'évaluer la représentativité des patients des essais RiBVD et LyMa vis-à-vis des LCM non inclus dans ces essais, nous avons eu recours à l'utilisation des bases de données de registre de cancer français qui sont les seules structures réalisant un enregistrement exhaustif des cas de cancer.

1.3.1 Définition d'un registre de cancer

Un registre en population est défini selon le Comité National des Registres (CNR) comme étant : *"Un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées"* (Arrêté du 6 Novembre 1995, CNR).

Il existe deux types de registres de cancer : les registres hospitaliers et les registres de population.

- Les registres de cancer hospitaliers enregistrent tous les cas de cancer qui ont été suivis dans une structure hospitalière.
- Les registres de cancer en population recensent tous les cas de cancers en population générale.

Les registres de cancer en population peuvent concerner l'ensemble des cancers sur une zone géographique donnée (*registre "général"*) ou certains types de cancers (*registre "spécialisé"*) comme les registres d'hémopathies malignes. Les registres spécialisés ont un rôle particulier dans la recherche épidémiologique des maladies qu'ils enregistrent et à cette fin, leur recueil d'information est très complet. En France, le premier registre de cancer fut mis en place en 1975 [170] à la suite d'une initiative individuelle. Puis à partir de 1986, les registres de cancers ont été créés autour d'une politique de recherche et de santé publique grâce à la création du CNR.

1.3.2 Missions des registres de cancer

Chacun des registres de cancer est évalué tous les cinq ans par le CNR qui depuis 2013 a été remplacé par le Centre d'Evaluation des Registres (CER) dans le cadre de la procédure de qualification qui porte sur la qualité et l'exhaustivité de leur enregistrement.

Depuis 2008, l'observation et la surveillance des cancers en France se sont progressivement structurées pour aboutir à un programme de partenariat entre le réseau des registres de cancer français FRANCIM (FRance Cancer Incidence et Mortalité), les HCL (Hospices Civils de Lyon), Santé Pu-

blique France (SPF) et l’Institut National du CAncer (INCA).

Tous les registres qualifiés par le CNR sont regroupés au sein du réseau FRANCIM créée en 1997. Leurs données sont centralisées au sein d’une base de données commune gérée par le service de biostatistiques des HCL. Cette base permet la réalisation d’études sur les tendances évolutives des indicateurs épidémiologiques par localisation cancéreuse.

Les registres de cancer en population sont les seules structures assurant l’enregistrement exhaustif de nouveaux cas de cancer dans une zone géographique délimitée (en général le département) et couvrent actuellement environ 20% de la population française. Ce travail de recueil est à l’origine de toutes les données d’incidence et de mortalité produites en France au niveau national [171, 1]. En 2015, la base de données communes regroupait 28 registres de cancer dont 16 registres généraux et 12 registres spécialisés (dont 3 à vocation nationale).

1.3.3 Patients de registre diagnostiqués sur la période d’étude

Une requête à été réalisée auprès de six registres de cancers français afin d’identifier les cas de LCM non inclus dans les essais LyMa et RiBVD.

Parmi eux, trois étaient des *registres généraux* :

- Le registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort
- Le registre du cancer de l’Isère
- Le registre des tumeurs de l’Hérault

Et les trois autres étaient des *registres spécialisés en hémopathies malignes*

- Le Registre des Hémopathies Malignes de Basse-Normandie
- Le Registre des Hémopathies Malignes de Gironde
- Le Registre des Hémopathies Malignes de Côte d’Or

Les cas de LCM sélectionnés pour répondre à notre objectif de travail étaient tous les cas incidents diagnostiqués entre le 1^{er} Janvier 2008 et le 31 Décembre 2012 et codés selon le code morphologique CIM-O-3 "9673/3". Au total 349 cas de LCM ont été enregistrés. La répartition des registres sur le territoire ainsi que le nombre de cas par registre sont présentés sur la Figure 8.

Seuls les patients non inclus dans les essais cliniques LyMa et RiBVD ont été sélectionnés pour notre travail. Une procédure de dédoublement standardisée à été employée par chaque registre de cancer afin de les identifier et les exclure du jeu de données qui nous a été confié. Au total seuls 312

cas étaient des patients non inclus dans ces essais et furent retenus pour les analyses.

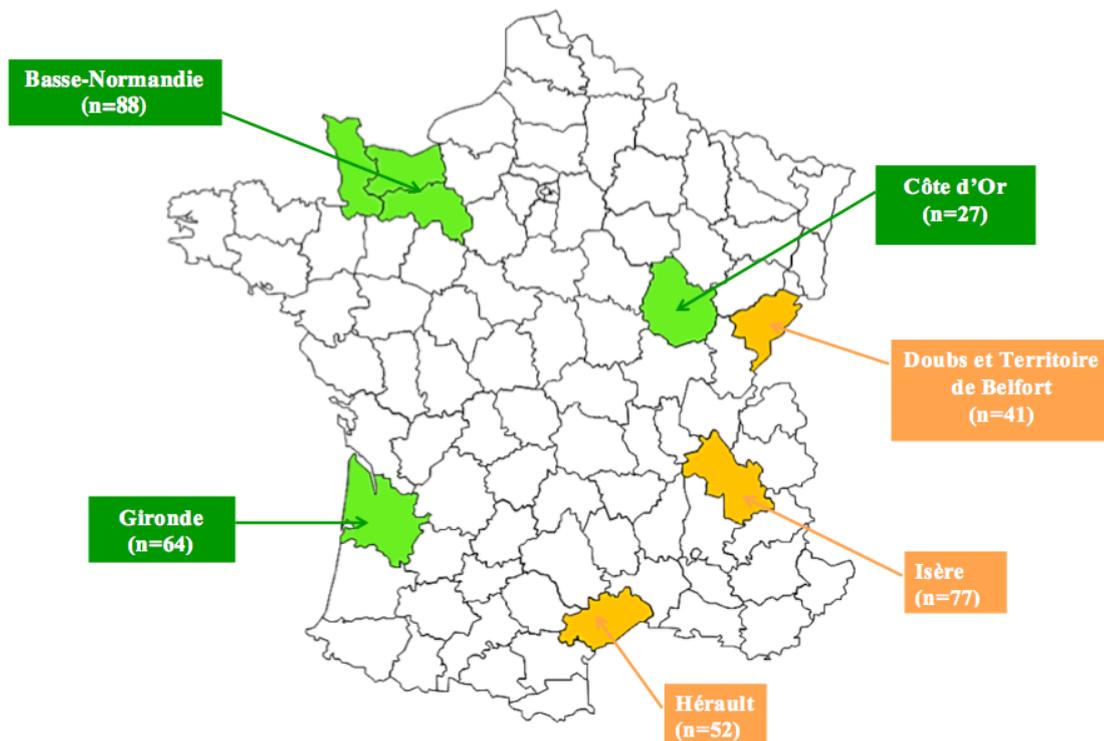


FIGURE 8 – Localisation des six registres français participant à l'étude et nombre de cas incidents de Lymphome à Cellules du Manteau sur la période 2008 - 2012.

Note : Sont présentés en orange les registres spécialisés et en vert les registres généraux

1.4 Recueil des données épidémiologiques

Dans le cadre des deux protocoles thérapeutiques [RiBVD](#) et [LyMa](#), l'ensemble des données cliniques, biologiques et radiologiques ont été collectées à l'inclusion et durant le suivi dans un cahier d'observation électronique (e-CRF) élaboré par le Pr Marie-Christine Béné. Ce e-CRF était accessible via un accès internet sécurisé à l'aide du support Webtrial et complété par les attachés de recherche clinique du [GOELAMS](#) et du [GELA](#) puis par les attachés de recherche clinique du [LYSA](#).

A l'issue de leur inclusion dans un des deux essais, il a été proposé aux patients de répondre à un questionnaire épidémiologique standardisé détaillé permettant de recueillir tous les facteurs pronostiques potentiels que nous souhaitons étudier. Ce questionnaire est présenté [Annexe B](#) et recueillait des informations détaillées sur les facteurs suivants :

- **Les caractéristiques sociodémographiques** (statut marital, logement, niveau d'éduca-

tion,...)

- **L’histoire résidentielle** (vie rurale, contact avec les animaux)
- **Les antécédents médicaux personnels** (radiographies, historique des infections et des maladies infantiles, interventions chirurgicales, vaccinations, transfusions sanguines, prescriptions médicamenteuses, cancer)
- **La consommation de tabac et d’alcool** (type d’alcool et de tabac, fréquence de consommation)
- **L’utilisation de teintures capillaires** (coloration des cheveux, nombre d’utilisations, ...)
- **L’exposition aux ultraviolets** (coloration de la peau et réaction aux radiation solaires)
- **La structure familiale** (nombre de frères et soeurs et rang de naissance)
- **Les antécédents médicaux des apparentées de 1^{er} et 2^e degré** (père, mère, frères et soeurs)
- **L’histoire reproductive** (parité, infertilité, contraception)
- **L’historique des voyages à l’étranger** (destinations, maladie contractées,...)
- **L’histoire résidentielle** (nombre de logement occupés, contact avec les animaux domestiques,...)
- **L’exposition professionnelle** (aux pesticides, aux solvants et autres produits chimiques, aux rayonnements ionisants, ...)

Les données recueillies dans le questionnaire ont ensuite été saisies dans le CFR électronique du GOELAMS. La Figure 9 présente le formulaire épidémiologique sur le site Internet Webtrial et la Figure 10 présente un exemple de fiche patient pour le volet du formulaire recueillant les informations sur la consommation d’alcool et de tabac.

The screenshot shows the top navigation bar with 'fil' logo and 'WEBTRIAL' logo. Below it are links for 'Proto/Centres', 'Tableau de bord', 'Queries', and 'Statistics'. The main header displays 'Ly Ma 2007', 'Utilisateur : alix AUGUSTIN', and 'Patient # : 402360 SCIER - 40 130'. A status bar contains various medical icons and dates. The main content area is titled 'Visite : EPIDEMIOLOGIE' and lists several questionnaire categories, each with an 'Ajouter' button:

- SOCIO-DEMOGRAPHIE
- REPRODUCTION
- HISTOIRE FAMILIALE
- HISTOIRE MEDICALE
- HISTOIRE RADIOGRAPHIQUE
- VOYAGES
- HISTOIRE RESIDENTIELLE
- TABAC ALCOOL
- CHEVEUX ET PEAU
- ACTIVITE PROFESSIONNELLE

There is also a 'Non Fait' button and an 'Annuler' button at the bottom.

FIGURE 9 – Présentation de la page Webtrial dédiée à la saisie du questionnaire épidémiologique.

Source : Site Internet Webtrial https://filo.webtrial.fr/php/dossiermedical/_frame.html [consulté le 13/10/2017]

The screenshot shows the 'TABAC ALCOOL' questionnaire form. The top navigation and header are identical to Figure 9. The main content area is titled 'VISIT: EPIDEMIOLOGIE / Form: TABAC ALCOOL'. On the left, a sidebar menu lists various questionnaire categories, with 'TABAC ALCOOL' highlighted. The form contains the following questions:

- Avez vous fumé régulièrement (voir aide)** (radio buttons: oui, non)
- Si oui, blondes avec filtre?** ND (radio buttons: oui, non)
- Age de début** (text input)
- Age de fin** (text input)
- Nombre de cigarettes par jour** (text input)
- Si oui, blondes sans filtre?** (radio buttons: oui, non)
- Age de début** (text input)
- Age de fin** (text input)

FIGURE 10 – Exemple de présentation du formulaire recueillant les informations sur la consommation de tabac et d'alcool.

Source : Site Internet webtrial https://filo.webtrial.fr/php/dossiermedical/_frame.html [consulté le 13/10/2017]

La base de données produite à partir de ces variables se composait 10 tables différentes pour chaque essai clinique. Chaque table comportait entre 40 et 170 variables :

- Caractéristiques sociodémographiques : 18 variables
- Histoire résidentielle : 22 variables
- Antécédents médicaux personnels : 167 variables
- Historique des radiographies : 44 variables
- Histoire familiale (antécédents médicaux et structure familiale) : 89 variables
- Histoire reproductive : 16 variables
- Historique des voyages à l'étranger : 25 variables
- Exposition aux ultraviolets : 41 variables
- Expositions professionnelles : 47 variables
- Consommation de tabac et d'alcool : 48 variables

Les tables de données issus de l'essai clinique LyMa ont été fusionnées avec celles de l'essai clinique RiBVD. A ces données ont également été intégrées les données cliniques utiles telles que le date de diagnostic, le stade Ann Arbor, l'ECOG PS, la date d'inclusion dans l'essai clinique, la date de l'interview et date de dernières nouvelles.

Chapitre 2

Méthodes Statistiques

2.1 Méthodes statistiques pour l'étude conjointe des données d'essai clinique et de population

2.1.1 Analyses descriptives

Afin de décrire les deux échantillons d'étude, les variables quantitatives ont été présentées à l'aide de la médiane, du minimum et du maximum. Le test non paramétrique de Kruskal Wallis a été utilisé afin de comparer les distributions d'âge au diagnostic. Pour comparer la distribution des variables qualitatives, un test exact de Fisher a été réalisé. Une *p value* $< 5\%$ a été considérée comme seuil de significativité. Tous les tests étaient bilatéraux. Afin d'identifier les variables associées à l'inclusion dans un essai clinique, nous avons utilisé un modèle de régression logistique non conditionnelle avec pour variable dépendante la variable inclusion dans un essai clinique (0 = non, 1 = oui).

2.1.2 Estimation de la survie

2.1.2.1 Notions de base

L'analyse des données de survie est l'étude du délai de survenue d'un événement (ici le *décès*) au sein d'un ou plusieurs groupes d'individus.

Les notions de date d'origine, de date de point et de données censurées sont les éléments clés dans la notion de survie. La date d'origine fait référence à la date à laquelle débute le suivi du groupe de patient ou de l'individu dans le cas où tous les participants ne débutent pas l'étude au même moment et la date de point fait référence à la date au delà de laquelle le décès n'est plus considéré.

Les patients non décédés à la date de point sont dits censurés à droite. Les méthodes classiques supposent l'indépendance entre le temps de censure et le temps du décès afin de garantir que la survie estimée est non biaisée.

L'estimation de la survie fait intervenir deux notions : l'estimation de la survie toutes causes aussi appelée *survie observée* d'une part et l'estimation de la survie nette d'autre part.

2.1.2.2 Survie observée

La survie observée permet d'estimer la survie résultant de toutes les causes de décès possibles, y compris le décès par cancer.

2.1.2.3 Survie nette

Définition

La survie nette est par définition *la survie que l'on observerait dans la situation fictive où le cancer étudié serait la seule cause de décès possible*. Il s'agit du seul indicateur approprié pour comparer la survie entre différentes zones géographiques.

Afin de comparer la survie entre les LCM inclus dans les essais cliniques et les LCM non inclus, nous avons estimé la survie nette des patients. En effet, les patients non inclus dans les essais cliniques sont des cas hétérogènes car non sélectionnés et il est nécessaire d'utiliser un outil permettant de s'affranchir de la disparité de mortalité entre ces patients.

Il existe deux façons d'estimer la survie nette : on peut utiliser une approche "*cause spécifique*" nécessitant de connaître la cause de décès des patients ou une approche "*par estimation de la mortalité attendue*" qui ne nécessite pas de connaître la cause de décès.

Cette seconde approche proposée pour estimer la survie nette sans connaître les causes de mortalité est basée sur le fait que la survie relative dans un groupe de patients malades peut se définir comme le ratio entre la survie observée au temps t notée S_o et la survie attendue au temps t notée S_a . Ce ratio nommé Survie relative s'exprime comme suit [172] :

$$S_o(t) = S_a(t) \times S_{relative}(t)$$

$$S_{relative}(t) = \frac{S_o(t)}{S_a(t)}$$

Dans ce cadre, la survie attendue est estimée grâce à la mortalité attendue en population qui représente la mortalité naturelle à laquelle le patient est normalement exposé au regard de ses caractéristiques. La relation entre mortalité observée et mortalité attendue sur laquelle repose ce type d'estimateur peut être exprimée de la façon suivante :

$$\lambda_o(t) = \lambda_a(t) + \lambda_e(t)$$

Le taux de mortalité instantané observée à l'instant t noté λ_o est égal à la somme du taux instantané de mortalité attendu à t noté λ_a et du taux de mortalité en excès dû au cancer à t noté λ_e

La mortalité attendue est approchée par l'utilisation des tables de mortalité en population générale qui en France sont stratifiées sur l'âge, le sexe, le département et l'année calendaire.

Les estimateurs reposant sur cette relation entre ces deux forces de mortalité sont appelés des "*ratio estimates*" et ont été utilisés pendant plusieurs années jusqu'à ce que des auteurs [173, 174] montrent que cette méthode d'estimation de la survie nette est un estimateur non biaisé si et seulement si il y a censure indépendante. Ainsi afin de s'affranchir de cette hypothèse de censure indépendante, d'autres outils ont été proposés.

Dans ce travail, afin de fournir des estimations de survie non biaisées nous avons choisi d'utiliser les outils suivants dont les bénéfices ont été démontrés [175].

Estimateur non paramétrique de Pohar-Perme

Pour estimer les probabilités de survie nette nous avons choisi la méthode proposée par *Pohar-Perme* en 2012 [174] qui estime la survie nette à partir de la mortalité observée dans l'échantillon (toutes causes confondues) et de la mortalité attendue (dus aux autres causes de décès). Comparativement à l'approche de l'estimation de la survie nette en "survie relative", cette approche est considérée comme non biaisée car elle prend en compte la présence éventuelle de censure non indépendante. Afin de comparer les distributions de survie nette obtenue avec cet estimateur, le test de Grafféo *et al* a été employé [176].

Effet des variables sur la mortalité en excès

Afin d'estimer l'effet des variables sur la mortalité en excès, un modèle paramétrique flexible basé sur la fonction de mortalité cumulée en excès à été utilisé [177].

2.2 Méthodes statistiques pour l'étude des facteurs pronostiques en essai clinique

2.2.1 Analyses descriptives

Nous avons décrit les facteurs pronostiques potentiels et vérifié que leur distribution était comparable entre les deux essais cliniques grâce à un test de Fisher exact pour les variables catégorielles et un test de Kruskal Wallis pour comparer les distributions d'âge. Une *p value* < 5% a été considérée comme significative. Tous les tests étaient bilatéraux.

2.2.2 Effet des facteurs pronostiques sur la survie observée

Afin de répondre à l'objectif principal de ce travail qui est l'étude de facteurs pronostiques au sein même d'une cohorte de patients homogènes et sélectionnés dans le cadre d'essais cliniques, nous avons estimé la survie observée. Les probabilités de survie ont été estimées à l'aide de l'estimateur non paramétrique de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test du Log-rank dans le cas où l'hypothèse de proportionnalité des risques était vérifiée, sinon un test de Wilcoxon était employé. L'effet des facteurs pronostiques sur la mortalité a été estimée à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox.

Cinquième partie

Résultats

Chapitre 1

Lymphome à Cellules du Manteau en essai clinique : comparaison avec les données de population

1.1 Contexte de l'étude

Au total, 372 patients atteints de **LCM** ont été inclus entre 2008 et 2012 dans les essais **RiBVD** et **LyMa** dont 74 patients dans le cadre de l'essai **RiBVD** et 298 pour l'essai **LyMa**. Ces patients sélectionnés selon des critères défini par les protocoles décrits dans le tableau 6 du mémoire ont été traités et suivi dans les centres investigateurs où ils ont été inclus. Il s'agit des seuls essais cliniques franco-français ouverts sur la période 2008 - 2012.

Le **LCM** est un sous-type rare de **LMNH** et les principales études pronostiques qui y sont consacrées sont des études cliniques rapportant une survie médiane située entre 3 et 5 ans après le diagnostic et une survie à 5 ans égale à 60% [145]. Peu d'études pronostiques sont réalisées en population pour le **LCM**. En Europe, on dénombre trois études majeures réalisées en population ces dernières années [122, 178, 167].

Notre objectif dans cet axe de travail était de d'étudier le profil clinique des 372 cas de **LCM** inclus dans les essais **LyMa** et **RiBVD** ainsi que leur survie et de comparer ces caractéristiques à celles des cas de **LCM** non inclus dans des essais cliniques que nous avons identifiés grâce aux bases de données des registres de cancer.

Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'un article scientifique qui a été publié dans le *Journal*

1.2 Survival benefit of mantle cell lymphoma patients enrolled in clinical trials; a joint study from the LYSA group and French cancer registries.

Authors

Alix Augustin(1); Steven Le Gouill (2,3); Rémy Gressin(4,5); Aurélie Bertaut (6); Alain Monne-
reau (7); Anne-Sophie Woronoff (8); Brigitte Trétarre (9); Patricia Delafosse(10); Xavier Troussard
(11); Anne Moreau (12); Olivier Hermine (13); Marc Maynadié (1)

Affiliations

(1) Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or, Faculté des Sciences de Santé, Inserm UMR
1231, Université de Bourgogne F-Comté, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21079 Dijon Cedex, France

(2) Service Hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de de Nantes Hôtel-Dieu, Place
Alexis Ricordeau, 44000 Nantes, France

(3) Inserm CIRCNA, UMR892, Equipe 10, Nantes, France

(4) Service Hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes CS 10217, 38043
Grenoble Cedex, France

(5) IAB, Institute for Advanced Biosciences Epigenetic and Genetic of Lymphoid Cancers Center
Research UGA/Inserm U1209/CNRS UMR 4309, Grenoble, France

(6) Unité de Méthodologie, Biostatistiques et Data Management, Centre George François Leclerc, 1
rue Pr Marion, 21000 Dijon, France

(7) Registre des hémopathies malignes de la Gironde, Institut Bergonie?, 229 Cours de l'Argonne,
33076 Bordeaux Cedex, France

(8) Registre des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort, EA3181, CHU Besançon, 25030 Be-
sançon Cedex, France

(9) Registre des tumeurs de l'Hérault, ICM, Bât. Recherche Parc Euromédecine, 208 rue des Apo-
thicaire, 34298 Montpellier Cedex 5, France

(10) Registre du Cancer de l'Isère, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, BP 217, 38043 Gre-
noble Cedex 9, France

(11) Registre Régional des hémopathies malignes de Basse Normandie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France

(12) Service anatomie et cytologie pathologique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes Hôtel-Dieu, 44093 Nantes Cedex 1, France

(13) Département d'hématologie, Immunologie, Infectiologie Hôpital Necker Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, 75743 Paris, France

Abstract

Purpose : Mantle cell lymphoma (MCL) is a rare non-Hodgkin's lymphoma entity with a poor prognosis. Therapeutic advances have improved the survival of patients enrolled in clinical trials; however, their impact on patients outside clinical trials remains unclear. In this work, we compared patient outcome inside and outside clinical trials.

Methods : We identified MCL patients recorded in six French population-based registries between 2008 and 2012 to perform a comparison with patients enrolled in two prospective multicenter MCL clinical trials conducted by the LYSA group during the same period. Variables associated with inclusion in a clinical trial were identified using a logistic regression. Pohar-Perme estimator and Nelson et al. flexible parametric model was used to estimate net survival probabilities and prognosis factors on excess mortality.

Results : A total of 312 registry patients were compared to the 372 patients enrolled in LYSA clinical trials. Patients included in clinical trials were younger (median age 60 vs 74, $p < 0.001$). Age and Ann Arbor stage IV were independently associated with enrollment [OR = 0.09 (0.06–0.12) and OR = 1.61 (1.11–2.34), respectively]. The 4 year net survival was better in clinical trials [79.9% (75.9–84.7) vs 60.3% (53.6–67.0)]. This result was confirmed in multivariate analysis in patients older than 65 years with a lower excess mortality rate [0.33 (0.17–0.66)].

Conclusions : MCL included in trials are highly selected patients who are not representative of MCL patients who are encountered in everyday practice. With widened inclusion criteria, clinical trial patients could be more representative of the general population.

1.3 Discussion

Notre étude est la première comparant les caractéristiques et la survie des patients atteints d'un LMNH inclus dans des essais cliniques à celles de patients non inclus dans des essais cliniques. Ce type de travaux avaient été réalisé auparavant pour le cancer colorectal et le cancer du sein mais pas pour les hémopathies malignes lymphoïdes [179, 180, 181].

Nos résultats révèlent que les LCM inclus dans les essais cliniques sont plus fréquemment des femmes, des patients jeunes (moins de 65 ans au diagnostic) et des patients présentant des stades Ann Arbor plus avancés au diagnostic. Après 4 ans de suivi, la survie médiane était non atteinte et les LCM inclus dans les essais cliniques avaient une meilleure survie (80% vs 60% $p < 0,0001$) comparativement aux non inclus. Cette différence persistait chez les patients âgés de 65 ans et plus (84% vs 55% $p < 0,0001$) après stratification sur l'âge, mais elle n'existait plus chez les patients jeunes (80% vs 77% $p=0,51$). La prise en compte du stade Ann Arbor ne changeaient pas les résultats : l'inclusion dans un essai clinique était toujours associé à un taux de mortalité en excès plus faible (EMR = 0,33 [0,17 - 0,66]).

Notre étude révèle une sousreprésentation des patients âgés dans les essais cliniques, ce qui est déjà largement reporté pour d'autres localisations cancéreuses [182, 183, 184]. Ce résultat reste tout de même surprenant dans notre étude dans la mesure où l'essai clinique RiBVD était un essai ouvert aux patients de 18 ans et plus sans limite d'âge supérieure et que le nombre de patients inclus dans les essais cliniques semble représentatif du nombre de nouveaux cas diagnostiqués en population générale sur la même période ($n= 372$ vs 312 respectivement). Notre étude révèle également que le stade qui est un critère déterminant dans l'inclusion des patients dans les essais cliniques est aussi un facteur pronostic significatif quelque soit l'âge des patients.

1.3.1 Points forts et limites de l'étude

Notre étude incluait tous les cas de LCM traités dans des essais cliniques menées exclusivement sur le territoire français entre 2008 et 2012 ce qui nous a permis de mesurer la représentativité de ces patients vis-à-vis des non inclus dans un essai clinique. Ce travail a été possible grâce à une collaboration avec 6 registres de cancer français couvrant à eux seuls 10% du territoire.

En revanche les analyses n'ont pas été ajustées sur l'ECOG car cette variable n'est pas recueillie en routine dans les bases de données de registre, en particulier celles des registres généraux. La prise en compte de ce facteur nécessitait la mise en place d'un retour au dossier médical du patient par

chaque registre de cancer ne disposant pas de l'information, ce qui n'a pas été envisagé dans le cadre de notre étude.

De plus, afin de réaliser ce travail, le principal défi a été, à partir des bases de données de registre, d'identifier les cas de LCM non inclus dans les essais cliniques RiBVD et LyMa. Mais cette information n'était pas directement disponible car elle ne fait pas parties des caractéristiques mises à disposition des registres de cancer pour le recueil en routine. De plus les informations patients disponibles dans les bases de données RiBVD et LyMa étaient anonymisées dans le respect des bonnes pratiques cliniques. Ce qui rendait impossible le recoupage des deux bases de données en se basant uniquement sur l'état civil des patients. Nous avons donc choisi de recouper les deux bases de données en réalisant une procédure de dédoublement informatisée reposant sur des critères standardisés transmis à chaque registre de cancer.

Un doublon étant défini comme un patient retrouvé à la fois dans la base de données d'un registre de cancer et dans la base de données des essais cliniques. Chaque doublon a été identifié en utilisant la combinaison de différentes variables disponibles dans les deux bases de données ; à savoir les 3 premières lettres du nom, les 3 premières lettres du nom de jeune fille, les 2 premières lettres du prénom, la date de naissance et la date de diagnostic. A l'issue de cette procédure, au total 37 doublons ont été reportés par les registres. Ces cas étant identifiés comme faisant parti des essais cliniques RiBVD et LyMa. Il furent donc exclus des bases de données de registre de cancer avant les analyses.

Ainsi pour répondre à cet objectif de travail, j'ai adapté une procédure de croisement de données et de dédoublement basée sur la concaténation des chaînes de caractères, initialement créée par Sébastien Orazio, data-manager au registre des hémopathies malignes de la Gironde.

1.3.2 Perspectives

Les résultats de notre étude soulignent des points essentiels dont entre autres :

- la nécessité de mettre en oeuvre des essais cliniques incluant des patients ayant des caractéristiques similaires à celles des patients en population générale
- la nécessité pour les registres de cancer d'avoir accès à des sources d'informations plus complètes, et ainsi avoir à disposition les variables permettant de mieux identifier l'inclusion d'un patient dans un essai clinique ainsi que les facteurs pronostiques connus dans chaque sous type de Lymphome.

Chapitre 2

Etude des facteurs pronostiques modifiables dans le Lymphome à Cellules du Manteau

2.1 Contexte de l'étude

Plusieurs études ont rapporté l'effet de facteurs relatifs au mode de vie, autrement dit de facteurs modifiables sur la survenue de différents sous-types de [LMNH](#). Les antécédents médicaux personnels de maladie infectieuses, les antécédents d'hémopathie familiale et les expositions professionnelles ont également été mis en cause [[185](#), [72](#), [76](#), [70](#), [61](#), [186](#), [69](#), [187](#)].

Les travaux réalisés dans le cadre du consortium *Interlymph* ont souligné l'existence d'un risque plus élevé de survenue de [LCM](#) chez les personnes ayant des antécédents familiaux d'hémopathie maligne, soutenant ainsi une hypothèse génétique expliquant la survenue de ce cancer. En revanche la survenue du [LCM](#) semble moins fréquente chez les personnes ayant eu des antécédents de maladie atopique. Cette étude n'a toutefois pas rapporté d'association significative entre risque de survenue de [LCM](#) et les facteurs relatifs au mode de vie qui étaient étudiés (la consommation de tabac et d'alcool, l'exposition au soleil, indice de masse corporelle, utilisation de teintures capillaires et structure familiale) [[188](#)].

En revanche l'effet de ces facteurs sur le pronostic des [LCM](#) a été peu étudié. Une étude de cohorte Suédoise menée sur 94 cas de [LCM](#) a rapporté un effet de certains facteurs relatifs au mode de vie sur le pronostic. Un indice de masse corporelle élevé, des antécédents familiaux d'hémopathie

maligne et un faible niveau d'éducation étaient associés à un risque de décès accru [17]. L'effet du niveau socioéconomique sur la survie à aussi été étudié en Angleterre et les résultats étaient similaires [14, 15, 16]. En revanche, le rôle de l'indice de masse corporelle, de l'exposition aux rayonnements UV et la consommation d'alcool et de tabac est encore peu connu.

L'objectif de notre étude épidémiologique était d'investiguer cette question sur une cohorte de patients inclus dans les protocoles **RiBVD** et **LyMa** ouverts de 2008 à 2012 par le groupe **LYSA**. Parmi les 372 patients inclus, 201 patients (54%) ont accepté de répondre au questionnaire épidémiologique proposé dans le cadre de notre étude. Parmi eux, 43 faisaient parti de l'essai **RiBVD** et 158 de l'essai **LyMa**.

Les résultats de ce travail ont fait l'objet d'un article scientifique en cours de soumission.

2.2 Socioeconomic status, lifestyle factors and body mass index as prognosis factors in mantle cell lymphoma : an epidemiological study on two french clinical trial samples

Title page

SOCIOECONOMIC STATUS, LIFESTYLE FACTORS AND BODY MASS INDEX AS PROGNOSTIC FACTORS IN MANTLE CELL LYMPHOMA: AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY ON TWO CLINICAL TRIAL SAMPLES

Authors

Alix Augustin (1); Steven Le Gouill (2); Remy Gressin (3); Stéphanie Boulanger (1); Sophie Gauthier (1); Morgane Mounier (1); Marc Maynadié (1)

Affiliations and addresses

(1) Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or, Faculté des Sciences de Santé, Inserm UMR 1231, Université de Bourgogne Franche-Comté, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21079 Dijon Cedex

(2) Service d'hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes Hôtel-Dieu, Place Alexis Ricordeau, 44000 Nantes ; Inserm CIRCNA, UMR892, Equipe 10, Nantes, France.

(3) Service d'hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes CS 10217, 38043 Grenoble Cedex. IAB, Institute for Advanced Biosciences Epigenetic and Genetic of Lymphoid Cancers Center Research UGA / Inserm U1209/CNRS UMR 4309, Grenoble, France

Corresponding author : Alix Augustin, Registre des Hémopathies de Côte d'Or, Inserm UMR 1231, Faculté des Sciences de Santé, Université de Bourgogne Franche Comté, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21079 Dijon Cedex ; alix_augustin@etu.u-bourgogne.fr ; Tel: +33 (0) 3 80 39 33 81

Permanent senior author scientist : Marc Maynadié, Pr, Registre des Hémopathies de Côte d'Or, Inserm UMR 1231, Faculté des Sciences de Santé, Université de Bourgogne-Franche-Comté, 7 Bd Jeanne d'Arc, 21079 Dijon Cedex ; marc.maynadié@u-bourgogne.fr ; Tel: +33 (0)3 80 29 30 48

ABSTRACT

Background: Mantle Cell Lymphoma (MCL) is a recently defined entity counting for 2 – 10% of all non-Hodgkin Lymphoma (NHL) with a poor prognosis. Effect of socioeconomic status (SES) and lifestyle factors on MCL risk has been studied; but whether these factors influence patient's survival is rarely discussed.

Methods: We investigated this issue through a qualitative survey administrated to 372 MCL patients included in two French prospective multicenter clinical trials from 2008 to 2012: LM Manteau 2010 SA "RiBVD" (N° NCI01457144) and Manteau 2007 SJ "LyMa" (N° NCT 00921414).

Results: A total of 201 patients contributed to survival analysis with a median follow-up of 54 months. Their median age was 60 years old [range: 30 – 83], 77% of participants were men and overall survival (OS) 4 years after diagnosis was 90% [85 – 94] for all patients. Even if significance was not reached, low educational attainment was associated with a higher risk of death (HR=1.30, 95%CI [0.45 – 4.03]). A high body mass index (≥ 28 kg/m²) was associated with a better prognosis (HR=0.83, 95%CI [0.33 – 2.09]) and an inverse relationship between light skin color and survival was found. As expected, drinkers had a poor survival (HR = 2.02 [0.77 – 5.28]) compared to non-drinkers but surprisingly tobacco smoking was associated with a lower risk of death (HR = 0.65 [0.25 – 1.68] and HR = 0.77 [0.21 – 2.78] for former and current smoker respectively).

Conclusion: Our findings are consistent with previous studies on MCL survival, particularly for low educational attainment, body mass index and alcohol consumption. However, to better investigate lifestyle factors in this rare NHL subtype, larger study samples are needed and implementation of their evaluation in clinical practice should be considered.

KEY WORDS: non-Hodgkin's lymphoma, Mantle cell lymphoma, lifestyle factors, socioeconomic status, survival, clinical trial

INTRODUCTION

Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) incidence increased in the past decades (1,2). Improvement of classification and early detection methods can partly explain this change but efforts have been made to identify lifestyle factors potentially responsible of this new trend (3).

Different pooled analysis has been carried out to investigate lifestyle factors associated with NHL onset (4). Self-reported infection with Hepatitis B virus and Epstein Barr virus seem to increase NHL risk whereas allergies, having been frequently sick in childhood was associated with significantly decreased risk of NHL (5,6). This protective effect of medical history of atopic condition and allergies has been reported in Follicular Lymphoma (FL) (7), Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) (8) and Marginal Zone Lymphoma (MZL) (9). Occupational exposure to pesticides and solvents has been repeatedly associated with several NHL subtypes risk (10–14) as well as family history of hematological malignancy (15). On the contrary, sunlight exposure seems to have a protective effect (16,17) while alcohol and tobacco effects vary according to studies outcomes (9,18,19).

Mantle Cell Lymphoma (MCL) which is a quite recently defined entity counting for 2 - 10% of all NHL was rarely studied separately. However, an increased risk of MCL was observed for individuals reporting a family history of hematological malignancy (OR = 1.99 [1.39 – 2.84]) and for individuals who ever lived in a farm (OR = 1.40 [1.03 – 1.90]). On the contrary, an inverse association with history of hay fever, atopic disorder and atopic conditions was reported (20).

Whether these factors influence the prognostic of MCL patients is still unclear. To our knowledge only a few population-based prospective studies investigated this issue in some NHL subtype and only one of them reported results for MCL (21). With a cohort of 94 MCL patients, *Simar et al* found that a BMI ≥ 30 kg/m², sunbathing frequency, family history of hematologic malignancy and low educational attainment were correlated to a higher risk of death in MCL. Surprisingly, in this study, compared to never smokers, current smoker and past smoker had a lower risk of death. *Frederiksen et al* investigated the effect of socioeconomic status on NHL survival in a study including 341 MCL patients but unfortunately, results for MCL subtype was not reported. Histology was only used to adjust analysis and reflect disease aggressivity (22).

Nethertheless, a negative effect of a low socioeconomic condition on NHL survival were reported in a few studies (23–25). Occupational exposure to chemicals (26), medical history of autoimmune disease such as diabetes (27) or rheumatoid arthritis (28,29) were associated with a poor survival in some studies while the role

body mass index (30–34), UV exposition (21,35–37), family history of NHL (38,39), heavy smoking and alcohol drinking (40–43) in the prognostic of NHL is still in debate.

Moreover, management of potential confounding factors in these population-based studies is limited because clinical prognostic factors are not routinely assessed in this context. Thus, the aim of our study was to investigate for the first time the effect of socioeconomic status (SES), body mass index (BMI) and lifestyle factors on survival of MCL patients included in two prospective multi center French clinical trials between 2008 and 2012.

MATERIEL AND METHODS

Study population

Study participants were a subset of patients included in two French clinical trials conducted by the LYSA group from 2008 to 2012. Diagnosis was confirmed before inclusion in clinical trial and histology was coded according to the International Classification of Diseases-Oncology third edition as “9673/3”. These two protocols (so-called RiBVD and LyMa) were registered in ClinicalTrials.gov (*NCT01457144* and *NCT00921414*, respectively). A total of 372 patients with newly diagnosed, previously-untreated MCL were enrolled in these two multicenter trials, 298 in the LyMa phase III trial from 2008 to 2012 and 74 the LyMa phase III trial from 2008 to 2012. All individuals were respectively 18 – 65 years old included and 65 years old or older. They were selected according to the following criteria in both trials : previously untreated, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) < 3, Ann Arbor stage > II, no other neoplasm (except for in situ neoplasm or in situ carcinoma of the cervix and epithelioma basocellular skin), no other hematological malignancy, no HIV or active hepatitis C or B. Regarding treatment, the course for LyMa patients consisted in an induction therapy with R-DHAP (rituximab associated with dexamethasone, high-dose cytarabine (araC) and cisplatin) followed by an autologous stem cell transplantation before the patients were randomly assigned either to Rituximab or maintenance arm for follow up. In RiBVD trial all patients received a combination of rituximab with bendamustine, velcade and dexamethasone. All forms of MCL were selected in these clinical trials. Detailed protocol and first results were previously reported for RiBVD (44) and LyMa trial (45).

Exposure assessment

Epidemiologic factors were collected through a survey proposed to volunteers right after MCL diagnosis. The median delay between diagnosis and interview was 2 months [range: 0 – 66]. This survey has been used and validated several times in EPILYMPH case-control studies on NHL risk factors (11,12,14,18). Our analysis refers to the 54% of participants (n=201) patients including 43 from RiBVD trial and 158 from LyMa). Each individual gave an informed consent to participate in the study. The survey provided us information on lifetime history of hair dye products used, sun exposure, smoking and alcohol intake, medical history (atopic condition, infectious diseases, vaccination, tumor, medication, blood transfusions, surgery, X-ray exposure and drug intake), reproductive history, family history of cancer and occupational exposure history. Patients are still followed-up according to clinical protocol requirement but for the present analysis vital status on December 31st 2015 was recorded.

Clinical data

Vital status, Ann Arbor stage at diagnosis, ECOG PS, gender and age at diagnosis were the only clinical variables taken into account in the present study. A cut-off at 65 years old was set up for age in order to categorized patients between young or old patients. ECOG PS was studied as an ordinal variable identifying patients as fully active (ECOG 0), restricted in physically strenuous activity but ambulatory (ECOG 1) and ambulatory capable of selfcare and up more than 50% of working hours (ECOG 2). Ann Arbor stage was studied as dichotomous variable (stages II-III vs IV).

Socioeconomic status and Body mass index

Educational attainment, marital status and home-ownership were recorded as proxy for SES. Educational attainment was categorized as follow: High school or less vs More than high school. Marital status distinguished being married or in a PACS union vs being single or widowed or divorced.

To calculate the BMI, the Qatelet's index were used and BMI was defined as weight in kg divided by the square of the height in meters (46). BMI was categorized as a dichotomous variable to distinguish high BMI patients ($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$) from low BMI ($BMI < 28 \text{ kg/m}^2$) like in a previous study (30).

Lifestyle factors

- Tobacco smoking and alcohol consumption

The survey included a detailed lifetime history of tobacco and alcohol consumption. We obtained information for each type of tobacco separately (blond or brown tobacco, hand-rolled or manufactured, with or without filter; cigar, pipe and cannabis). To calculate overall tobacco quantity, we used the conversion system set down by the *Comité français d'éducation pour la santé*, with a cigar equaling two cigarettes and a pipe equaling five cigarettes (47).

Patients who have ever smoked more than 2 cigarettes/pipe per day at least 6 months (or 5 packs-year) were classified as ever smokers. Those who were still smoking at time of diagnosis were categorized as current smokers. We finally retain a variable in three categories with “never smoke” vs “former smoker” and “current smoker”. In order to assess cumulative lifetime exposure to cigarette smoking, we used the number of cigarettes smoked per day, age at start and the number of pack-years smoked. These variables were splitted according to the median of the distribution. Number of pack-year smoked was obtained by multiplying the daily number of cigarettes by the number of smoking year divided by 20.

Usual intake of alcohol was self-reported for each type of alcohol separately (beer, wine, champagne and liquor) and for each of them, we asked starting age, stopping age and quantities of intake. Giving the few data available for quantity of alcohol we only analyzed alcohol consumption for each type of alcohol as a dichotomous variable (non-drinker vs ever drink).

- Sunlight exposure

Sunlight exposure was analyzed by assessing sunburn history, age at first sunburn and skin sensitivity to sun exposure. The skin reaction to sun exposure was analyzed as follow “durable tanning” vs “moderate tanning” or “temporary or no tanning”. We also asked for eye color categorized for analysis as blue/green/gray/hazel vs black/ dark brown and skin color tanned skin vs light skin. Past recreational or professional sun exposure at different period of life were reported by participant but cumulative lifetime sun exposure is not analyzed in the present study due to lack of data consistency.

Statistical analysis

We estimated overall survival (OS) until 4 years after diagnosis. Median follow-up was calculated by the reverse Kaplan–Meier method (48). Survival probabilities were estimated for each modality of potential prognostic factors with Kaplan Meier non parametric estimator. Statistical differences between survival distributions of several modalities were measured by the Log-rank test or the Wilcoxon test when proportional hazard assumption was violated according to the “log–log” survival plots.

Multivariate analysis was performed using Cox proportional hazards models. All estimations of hazard ratios (HR) were reported with their 95% confidence interval (95% CI). We assessed association between each factor and OS in univariate analysis first. Then, all models were adjusted for age at diagnosis (<65 vs ≥65 years old), gender and ecog ps (0, 1 or 2) as *a priori* confounders. Models for skin reaction after sun exposure, ever or never had sunburn and age at first sunburn were also adjusted for skin color and eye color. Tobacco smoking was included in all models for alcohol drinking and *vice versa*. Analysis was also stratified by type of tobacco (blond or brown) and type of alcohol. Models for a type of alcohol were additionally adjusted for the other types of alcohol. Model for blond tobacco were additionally adjusted for brown tobacco intake and *vice versa*.

Complete case analysis was performed for each model. The proportional hazard assumption was assessed by plotting the Schoenfeld residual plot and testing the slope at zero after fitting each Cox model; no violations were found. Linearity for age and BMI was tested but we retained the dichotomous variable for analysis. Tests of statistical significance were two-tailed and p value <0.05 were significant. All analysis were performed using STATA version 13.1.

RESULTS

Participant characteristics

Among the 372 patients included in the two clinical trials, 201 (54%) gave their consent for the epidemiological study. Overall, their median age was 60 years old [range: 30 – 83] with a male predominance (77%), 80% of Ann Arbor stage IV and 59% of ECOG 0 (Table 1).

Survival analysis

At the end of follow up, 25 (12%) patients died among participants and the median follow-up for living participant was 54 months ; median survival was not reached after 4 years. The 4 years OS for the entire sample was 90% [85 – 93]. There was no survival difference by gender and Ann Arbor stage: however age ≥ 65 years old and ecog ps ≥ 1 were associated with a higher risk of death.

Socioeconomic status and Body mass index

Out of the 201 study participants, 76% were married and home owners and 32% had a high education attainment. After adjustment for age, gender and ECOG PS we found that low educational attainment (HR=1.35 [0.46 – 3.95]) was associated with a higher risk of death. However, homeowners had a shorter survival compared to non-homeowners; but significance not reached (Table 2).

BMI was available for almost every individual and 25% of patients had a high BMI (≥ 28 kg/m²). When assessed with Kaplan Meier estimator, survival was 95% for these patients against 87% for low BMI patients (p =0.303). After adjustment for clinical factors, high BMI was still associated with a lower risk of death but significance not reached (Table 2).

Sunlight exposition

Half of the patients had a tanned skin and 41% had black or dark brown eyes. All modalities of eye color were associated with a 90% OS at 4 years (p=0.946) and compared with tanned skin individuals, those with a light skin had lower risk of death (HR = 0.45 [0.19 – 1.07]) after adjustment for age, gender and ECOG PS; statistical significance not reached (Table 3).

Skin reaction after several sun exposures was associated with a lower risk of death and the shorter the skin reaction lasted, the greater was the risk of death, but statistical significance was not reached. On the contrary, a self-report of sunburn history was associated to a non-statistically significant higher risk of death after adjustment on clinical factors, eye color and skin color (HR = 1.16 [0.32 – 4.16]) and the earlier the age at first sunburn, the higher was the risk of death ; but significance was not reached (Table 3).

Alcohol and Tobacco

Overall, 36% of patients reported alcohol consumption, any type. Among them, 22% were beer drinkers, 39% wine drinkers and less than 20% reported consumption of liquor or champagne. Drinkers had a short survival compared to non-drinkers (86% vs 92% $p=0.512$) and self-report history of alcohol drinking was associated with an increased risk of death for all types of alcohol but liquor after adjustment on clinical factors, smoking status and other type of alcohol intake (HR = 0.34 [0.05 – 2.37]), but not statistically significant (Table 4).

We found a significant difference in tobacco smoking distribution between clinical trials; however adjustment of survival model for tobacco smoking on clinical trial did not change HR estimations for tobacco. Thus clinical trial was not retained in Cox models for tobacco smoking.

Only 34% of patients reported that they had never smoked and among ever smokers, 28% were still smoking at time of diagnosis. For all type of tobacco combined, ever smokers had a non-statistically significant shorter survival compared to individuals who never smoked (86% vs 91% $p = 0.432$). Surprisingly, multivariate analysis adjusted for clinical variables and alcohol consumption shown a lower risk of death for former HR = 0.65 [0.25 – 1.68] and current smoker HR = 0.77 [0.21 – 2.78] compared to those who never smoked.

We noticed the same tendency with smoking intensity and cumulative exposure to tobacco. The higher the intensity of smoking, the lower was the risk of death. Individuals who have the higher cumulative exposure to smoke (> 20 pack-years) had a 51% lower risk of death compared with never smokers. Analyze of smoking status according to age, revealed that, individuals who started to smoke at a young age or after 18 years old had both a non-statistically significant lower risk of death compared to never-smokers.

When we made the same analysis by type of tobacco, we found similar results for brown tobacco, which was quite, associated with a lower risk of death among ever smokers but not blond tobacco (Table 6). The higher the intensity of blond tobacco smoking, the higher was the risk of death for former smokers (HR = 1.12 [0.43 – 2.93]) and current smokers (HR = 1.32 [0.37 – 4.70]) ; but no significant trend was found.

Missing data

Missing data were informative for education attainment, skin reaction after sun exposure, alcohol drinking and brown tobacco consumption. For the later, missingness was associated with a poor survival in multivariate analysis but with only one death (HR = 1.57 [0.32 – 7.80]). Same for alcohol drinking, missing values seems to refer to drinkers (HR = 1.66 [0.42 – 6.51]). Individuals who did not report skin reaction detail after sun exposition had a high risk of death (HR = 1.57 [0.32 – 7.80]) compared to those who have a durable tanning whereas moderate and temporary tanning were both associated with lower risk of death. Missing values for educational attainment was associated to a 30% higher risk of death, but not significantly.

DISCUSSION

General conclusions

Our nationwide clinical based study is the largest investigation of lifestyle factors effect on MCL prognostic to date. We found the evidence that low educational attainment, low BMI and alcohol drinking have an adverse effect on survival. Somewhat paradoxically, an unexpected relationship between cigarette smoking as well as cumulative exposure to tobacco seems associated with a lower risk of death in MCL patients. Light skin color and temporary skin reaction to sun exposure were associated with a decreased rate of overall survival but not sunburn history. Unfortunately, due to small sample size significance was not reached

Socioeconomic status

Effect of socioeconomic status is widely investigated in population-based studies on NHL survival (21–24,49).

With an overall survival of 90% 4 years after diagnosis of MCL in our patients, we observed that individuals with a low educational attainment had a 30% higher risk of death compared to individuals with a higher education.

Previous studies carried out in Europe found similar results, as living in a deprived area, low income, low educational attainment, being unemployed and living alone were associated with a poor prognostic in NHL (21–25,49). But surprisingly, in our study, homeownership and marital status as a proxy for high SES wasn't associated with a better prognostic. This finding has been reported by *Fredericksen et al* in the first study investigating SES influence as a determinant in NHL prognosis. They found that education but not income was associated with an advanced Ann Arbor stage at diagnosis. The main explanation could be the role of education in the process of visiting a doctor to report symptoms onset. Well-educated patient are willing to consult a doctor earlier and describe their symptoms easily leading to an early detection and shorter delays for treatment. Thus, diagnosis at an advanced stage is more frequent in patients living alone or with low level of education (22). Unfortunately, in this study, 341 MCL cases were included but no subtype analysis was performed. Histological subtype was included in survival models only as an adjustment for disease severity.

Other authors assume that individuals with low socioeconomic status tend to present more comorbidities at diagnosis and then could be more sensitive to chemotherapy side effects (21). Another explanation could be the higher prevalence of NHL symptoms among patients living in more socio-economically deprived conditions or a less robust response to treatment among this subgroup (23).

A US study investigating SES effect on FL survival reported a better survival over time for all patients whatever their ethnicity but a higher risk of death was still associated with lower neighborhood SES despite the lack of adjustment for clinical prognostic information in this population-based study. And these survival disparities according to SES were consistent among the subgroup of older patients (age ≥ 65 years old) eligible for medicare (49). In our dataset we couldn't assess SES disparities on survival among patients ≥ 65 years of age due to small number of events after stratification on age.

Simar et al were the only ones assessing SES effects in MCL subtype through educational attainment. They reported a poor survival in MCL patients with low educational attainment, but no significant trend was found (21). Only 94 cases of MCL were taken into account, which could lead to a lack of power in estimations like in our case. These results are in fact similar with our findings regarding homeownership and marital status.

Body Mass Index

In our study, we observed an improvement of overall survival among high BMI patients (BMI ≥ 28 kg/m²) but the relationship between BMI and survival vary across studies. This association between a lower risk of death in NHL and obesity has been reported in US (33,50,51) , Australia (31) and in Asia (52), but not in European studies on NHL (25,30). *Simar et al* reported an increased risk of death for MCL subtype with a BMI ≥ 30 kg/m² (HR = 2.01 [0.8 – 5.3]) compared to BMI < 30 kg/m² in a cohort of Sweden NHL patients but the trend was not significant (21).

Tarella et al assessed the role of obesity in NHL prognosis in Europe on 121 lymphoma patients enrolled in Italy from 1990–1997 and receiving high-dose chemotherapy and autograft and shown for the first time that being overweight has an adverse impact on survival with a relative risk for death of 2.9 among overweight patients (BMI ≥ 28 kg/m²) compared to those with normal weight (p=0.005). But authors did not carry out analysis by NHL subtype (30). *Geyer et al* also reported the same results on a US cohort of 1,286 patients enrolled through population-based registries from 1998–2000. After adjustment for clinical and demographic factors, obese patients had a higher risk of death (HR = 1.32 [1.02 – 1.70]) (43).

Hong et al failed to show any significant association between BMI and event free survival or overall survival with patient included in three prospective phase III clinical trials for DLBCL, FL and Hodgkin lymphoma (32).

In the Australian study including previously untreated DLBCL treated with Rituximab and anthracyclines-based regimen, progression free survival and overall survival were better for overweight and obese patients. This study employed the same cut-off for BMI as our study and patient's treatment was similar as treatment regimen in LyMa (31). Our results are also consistent with *Carson et al* findings on a cohort of US veterans diagnosed with DLBCL where overweight patients at time of diagnosis had a lower risk of death. This influence of BMI was consistent when they repeated analyses for BMI reported 1-year prior to diagnosis (50).

In our study we measured BMI at time of diagnosis. However, patients may have been misclassified in the low BMI group because at time of diagnosis they already lost body weight due to lymphoma. Thus the weight reported at diagnosis could be inconsistent and not representative of the patient weight prior to diagnosis. Otherwise, in our study, 25% of patients were overweight, similar to the percentage in other studies.

Different biological mechanism could explain why obesity improves survival in DLBCL. An elevated BMI could be associated with fewer B symptoms, less advanced stage at diagnosis and obese patient could better tolerate higher dose of chemotherapy because of a different pharmacokinetic pattern compared to low and normal BMI patients (50).

Sunlight exposure

Our findings suggest that light skin color was inversely associated with MCL survival (HR = 0.45 [0.19 – 1.07]) but not significantly. We also found an inverse relationship between risk of death and moderate to temporary tanning after several sun exposures but on the contrary, self-report of sunburn was associated to poor prognosis (HR = 1.16 [0.32 – 6.72]).

For people living in temperate countries, the primary source of vitamin D is solar ultraviolet-B exposure (UV-B), particularly for light-colored skin individuals. Exposition to a sufficient amount of UV-B to cause a slight skin reaction produces vitamin D equivalent to an oral dose of 20,000 IU vitamin D (53).

Thus, measurement of UV exposure or assessment of skin reaction to sun exposure is used as surrogate of vitamin D levels in epidemiological studies. Some of them reported an inverse association between cancer mortality and the amount of exposure to sun (35,54). A vitamin D hypothesis has been elaborated by *Giovannucci et al* assuming that the amount of vitamin D produced by the skin is then hydroxylated in the liver

to produce 25(OH)D (25 hydroxy vitamin D) and some studies suggested that vitamin D levels could have more influence on disease progression than disease onset by inhibiting tumor growth (35,36). *Robsaham et al* even reported that season of diagnosis may influence the prognosis of breast, colon and prostate cancer (36) suggesting that a high level of vitamin D3 at the time of diagnosis, and thus, during cancer treatment, may improve prognosis for these cancers. Regarding NHL, *Bosoe et al* reported a higher relative risk of mortality related to UV-B exposure in NHL with RR= 1.12 (1.08 – 1.15) in men and 1.15 (1.12 – 1.18) in women whereas *Grant et al* found an inverse relationship between UV-B radiance and cancer mortality in non-Hodgkin's lymphoma (35,37).

Nethertheless, none of these studies investigated results by NHL subtypes. A US study conducted on 983 newly diagnosed patients with NHL with a median follow-up of 34.8 months, 25(OH)D insufficiency was associated with higher risk of death for patients with DLBCL and T-cell lymphoma (55). The only study assessing effect of sun exposure on MCL survival reported a higher risk of death with cumulative frequency of sunbathing 5 to 10 years before baseline with a significant trend : the longer the occurrence of sunbathing, the higher was the risk of death ($p=0.03$) (21). Even if we couldn't analyze effect of cumulative sun exposure during recreational data in our study, we found a positive association between self-report of sunburn and MCL risk of death.

Our results were also consistent with the hypothesis of a tumor growth inhibition because we found that light skin color was inversely associated with survival (HR = 0.45 95%CI = 0.19 – 1.07) even if significance was not reached. Indeed, the degree of skin pigmentation plays a role on vitamin D status as melanin is a very effective filter against UV-B radiation. An individual with dark skin color may need 10–50 times the exposure to sunlight radiation to produce an equivalent amount of vitamin D as a light-skinned individual in same conditions (53). Moreover, low level of vitamin D and effect on survival in FL has been studying previously by the LYSA group onto 1202 patients enrolled in a phase III clinical trial assessing Rituximab efficacy (median follow up of 6.6 years). Vitamin D-deficiency was significantly associated to a worst PFS (HR = 1.66 $p = 0.013$) when compared with those with higher level but no significant association with overall survival was found. Information about vitamin levels was available only for 240 patients (56).

Alcohol and tobacco

Our finding reported a two-fold increased risk of death in MCL for alcohol drinkers whatever the type of alcohol except for liquor consumption with HR = 0.34 (p = 0.535). This inconsistent result may reflect a lack of statistical power due to the small number of patients exposed to liquor consumption and reduced number of death in this category (n=2).

Association between survival and heavy drinking has been repeatedly reported in DLBCL (40–43,57). *Battaglioli et al* shown that drinkers had a 41% increased risk of death compared to non-drinkers and heavier drinkers had higher risk of death but a lower risk compared to moderate drinkers.

Indeed, associations by rare NHL subtypes were rarely measured due to small sample size. Only one study reported smoking status influence on risk of death in MCL subtype separately (21). Although no significant trend was found and our results are consistent with theirs. Past and current smokers seem to have a better prognosis compared to non-smokers (HR=0.70; 95%IC = 0.3 – 0.5 and HR = 0.5; 95%IC = 0.2 – 1.2 respectively) in this Swedish cohort and HR range was similar to ours. Authors did not assess smoking intensity and cumulative lifetime exposure for MCL subtype and kind of tobacco neither. However, current smoking, high smoking intensity, long time exposure and high cumulative life exposure were associated with an increased risk of death in NHL overall and associations were consistent in diffuse large B cell lymphoma and follicular lymphoma.

The Italian study of *Battaglioli et al* reported the same results as cumulative lifetime exposure to smoking superior to 31 pack-years was correlated to a 60% higher risk of death compared with a lower cumulative exposure (14 pack-years). Our results for MCL subtype are not consistent with these findings because we observed a lower risk of death with higher cumulative exposure (more than 20 pack-years), same results for smoking intensity and age at first cigarette > 18 years old; but no significant trend was found. However, stratification on kind of tobacco shown consistent results with *Baggatoli et al* only for blond tobacco (HR = 1.12 [0.43 – 2.93] for former smoker and HR = 1.32 [0.37 – 4.70] for current smoker).

Another Italian study reported the same results as smoking more than 20 cigarettes per day was associated with a 70% higher risk of death compared to never smokers (42). They also reported an increased risk of death among heavy drinkers (≥ 4 drinks per day) compared to those who drank less than 2 drinks per day. In our study we couldn't investigate cumulative lifetime exposure to alcohol due to data unavailability for alcohol quantities.

The effect of ethanol on cellular immunity has been demonstrated since decades particularly in T-cells (58). Chronic alcohol consumption interferes negatively in host adaptive immune system both on cell-mediated and humoral responses. As consequences, high or chronic alcohol consumption enhance individual susceptibility to viral and bacterial infections and to sterile inflammation due to reduce activity of NK cells (58,59). *Talamini et al* also suggested that alcohol effect on mortality is also due to multiple comorbidities found for heavy drinkers like cirrhosis and pancreatitis (42).

Cigarette smoking has well-known carcinogenic effects. *Battaglioli et al* suggested that cigarette role in NHL survival could be explained by a mutagenic action of tobacco on p53 gene, a known prognostic factor in NHL. In MCL subtype, wild type p53 genotype is associated with better survival (60). Another hypothesis of tobacco action can be an immunosuppressive effect in T-cells, which play an important role in malignant cells detection and suppression. And smoking action on NHL survival can also be indirect due to frailty of smoker and former smoker patients leading to an increased susceptible to respiratory infection and cardiovascular diseases onset. They are also more susceptible to chemotherapy side effects (41).

Strengths and limitations

The strengths of our study include the homogeneity among participants, the availability of the main clinical prognostic factors well known in MCL and the complete follow-up. Thus we have been able to adjust analyses on ECOG and not only on sex and age. Cox models were not adjusted on Ann Arbor stage because our results confirmed the non-significance of this factor in MCL prognosis, like our colleagues before (61–63). Another strength of our study is the inclusion of all MCL subtypes (classic and variant subtypes) and all diagnosis were pronounced according to the same histological and cytological criteria defined by RiBVD and LyMa protocols.

One limitation is the high percentage of exposure assessment through self-reports, which may be subject to misclassification. Individuals supposed to report their lifetime exposure to different factors, which could also lead to recall bias. The percentage of missing values among participants was another limit. Imputation methods to complete the dataset have been considered but were not appropriate to complete lifestyle factors due to the small sample size and the lack of information about the pattern of missing data. Thus, we didn't find significant association in our study mainly due to insufficient power. The delay between diagnosis and interview could lead to misclassify patient in a lower group of exposure due to modification of their lifestyle habit after diagnosis

announcement, particularly for alcohol and tobacco smoking. Among participants, early responses were registered from women and young patients (< 65 years old) and surprisingly from patients with advanced Ann Arbor stage and ECOG >0. These patients were potentially felt more concerned by the importance of an epidemiological study on MCL survival and the impact for further public health measures.

Otherwise, the participation rate was only 54%. Participants had the same profile as non-participants for all clinical variables except ECOG PS and vital status. The early death seems to be the most common cause of nonparticipation. At the end of follow up, 25 (12%) patients died among participant against 71 among the non-participants (42%) ($p < 0.001$) and ECOG PS score for participant were better. Overall survival for nonparticipants was 61% against 90% for participants ($p < 0.0001$) (data not shown). Study size also limited our ability to performed stratified analyses.

Conclusion

Our findings provide strong encouragement to carry out larger studies investigating prognostic effect of lifestyle factors in rare NHL subtypes. The framework of clinical trial seems to be a good opportunity for these investigations due to completeness of patient follow-up and availability of well-known clinical prognostic factors not routinely assessed in population. However, to better investigate lifestyle factors in rare NHL subtype, larger study samples are needed and implementation of their evaluation in clinical practice should be considered.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adamson P, Bray F, Costantini AS, Tao M-H, Weiderpass E, Roman E. Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2007 Jan;43(2):391–401.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–34.
3. Alexander DD, Mink PJ, Adami H-O, Chang ET, Cole P, Mandel JS, et al. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007 Jan 1;120(S12):1–39.
4. Morton LM, Sampson JN, Cerhan JR, Turner JJ, Vajdic CM, Wang SS, et al. Rationale and Design of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014 Aug;2014(48):1–14.
5. Becker N, de Sanjose S, Nieters A, Maynadié M, Foretova L, Cocco PL, et al. Birth order, allergies and lymphoma risk: results of the European collaborative research project Epilymph. *Leuk Res*. 2007 Oct;31(10):1365–72.
6. Becker N, Fortuny J, Alvaro T, Nieters A, Maynadié M, Foretova L, et al. Medical history and risk of lymphoma: results of a European case-control study (EPILYMPH). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009 Aug;135(8):1099–107.
7. Linet MS, Vajdic CM, Morton LM, Roos AJ de, 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. *JNCI Monogr*. 2014 Jan 8;2014(48):26–40.
8. Cerhan JR, Wallace RB, Folsom AR, Potter JD, Sellers TA, Zheng W, et al. Medical history risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in older women. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Feb 19;89(4):314–8.
9. 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 Aug;2014(48):52–65.
10. '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. *Environ Health Perspect*. 2015 Sep 4;
11. Cocco P, 't Mannetje A, Fadda D, Melis M, Becker N, de Sanjosé S, et al. Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph case-control study. *Occup Environ Med*. 2010 May;67(5):341–7.
12. Cocco P, Satta G, Dubois S, Pili C, Pilleri M, Zucca M, et al. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study. *Occup Environ Med*. 2013 Feb;70(2):91–8.
13. Costas L, Infante-Rivard C, Zock J-P, Van Tongeren M, Boffetta P, Cusson A, et al. Occupational exposure to endocrine disruptors and lymphoma risk in a multi-centric European study. *Br J Cancer*. 2015 Mar 31;112(7):1251–6.
14. Espinosa A, Zock J-P, Benavente Y, Boffetta P, Becker N, Brennan P, et al. Occupational exposure to immunologically active agents and risk for lymphoma: the European Epilymph case-control study. *Cancer Epidemiol*. 2013 Aug;37(4):378–84.
15. Casey R, Brennan P, Becker N, Boffetta P, Cocco P, Domingo-Domenech E, et al. Influence of familial cancer history on lymphoid neoplasms risk validated in the large European case-control study epilymph. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2006 Oct;42(15):2570–6.

16. Melbye M, Adami HO, Hjalgrim H, Glimelius B. Ultraviolet light and non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol Stockh Swed*. 1996;35(6):655–7.
17. Hughes AM, Armstrong BK, Vajdic CM, Turner J, Grulich AE, Fritschi L, et al. Sun exposure may protect against non-Hodgkin lymphoma: a case-control study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2004 Dec 10;112(5):865–71.
18. Casey R, Piazzon-Fevre K, Raverdy N, Forzy M-L, Tretare B, Carli P-M, et al. Case-control study of lymphoid neoplasm in three French areas: description, alcohol and tobacco consumption. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2007 Apr;16(2):142–50.
19. Bracci PM, Holly EA. Tobacco use and non-Hodgkin lymphoma: results from a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes Control CCC*. 2005 May;16(4):333–46.
20. 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*. 2014 Aug;2014(48):76–86.
21. Simard JF, Baecklund F, Chang ET, Baecklund E, Hjalgrim H, -Olov Adami H, et al. Lifestyle factors, autoimmune disease and family history in prognosis of non-hodgkin lymphoma overall and subtypes. *Int J Cancer*. 2013 Jun 1;132(11):2659–66.
22. Frederiksen BL, Brown P de N, Dalton SO, Steding-Jessen M, Osler M. Socioeconomic inequalities in prognostic markers of non-Hodgkin lymphoma: Analysis of a national clinical database. *Eur J Cancer*. 2011 Apr 1;47(6):910–7.
23. Bray C, Morrison DS, McKay P. Socio-economic deprivation and survival of non-Hodgkin lymphoma in Scotland. *Leuk Lymphoma*. 2008 Jan 1;49(5):917–23.
24. Frederiksen BL, Dalton SO, Osler M, Steding-Jessen M, Brown P de N. Socioeconomic position, treatment, and survival of non-Hodgkin lymphoma in Denmark – a nationwide study. *Br J Cancer*. 2012 Feb 28;106(5):988.
25. Smith A, Crouch S, Howell D, Burton C, Patmore R, Roman E. Impact of age and socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Epidemiol*. 2015 Dec;39(6):1103–12.
26. Koh D-H, Kim T-W, Yoon Y-H, Shin K-S, Yoo S-W. Lymphohematopoietic cancer mortality and morbidity of workers in a refinery/petrochemical complex in Korea. *Saf Health Work*. 2011 Mar;2(1):26–33.
27. Tseng C-H. Diabetes, insulin use, and non-Hodgkin lymphoma mortality in Taiwan. *Metabolism*. 2012 Jul 1;61(7):1003–9.
28. Mikuls TR, Endo JO, Puumala SE, Aoun PA, Black NA, O'Dell JR, et al. Prospective study of survival outcomes in Non-Hodgkin's lymphoma patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Apr 1;24(10):1597–602.
29. Ji J, Liu X, Sundquist K, Sundquist J. Survival of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a follow-up study in Sweden of patients hospitalized with rheumatoid arthritis 1 year before diagnosis of cancer. *Rheumatology*. 2011 Aug 1;50(8):1513–8.
30. Tarella C, Caracciolo D, Gavarotti P, Argentino C, Zallio F, Corradini P, et al. Overweight as an adverse prognostic factor for non-Hodgkin's lymphoma patients receiving high-dose chemotherapy and autograft. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Dec;26(11):1185–91.
31. Weiss L, Melhardt T, Habringer S, Boekstegers A, Hufnagl C, Neureiter D, et al. Increased body mass index is associated with improved overall survival in diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2014 Jan 1;25(1):171–6.

32. Hong F, Habermann TM, Gordon LI, Hochster H, Gascoyne RD, Morrison VA, et al. The role of body mass index in survival outcome for lymphoma patients: US intergroup experience. *Ann Oncol.* 2014 Mar;25(3):669–74.
33. Jones JA, Fayad LE, Elting LS, Rodriguez MA. Body mass index and outcomes in patients receiving chemotherapy for intermediate-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2010 Sep 1;51(9):1649–57.
34. Landgren O, Andrén H, Nilsson B, Ekblom A, Björkholm M. Risk profile and outcome in Hodgkin's lymphoma: is obesity beneficial? *Ann Oncol.* 2005 May 1;16(5):838–40.
35. Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. *BMC Cancer.* 2006 Nov 10;6:264.
36. Robsahm TE, Tretli S, Dahlback A, Moan J. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control CCC.* 2004 Mar;15(2):149–58.
37. Grant WB, Garland CF. The Association of Solar Ultraviolet B (UVB) with Reducing Risk of Cancer: Multifactorial Ecologic Analysis of Geographic Variation in Age-adjusted Cancer Mortality Rates. *Anticancer Res.* 2006 Jan 7;26(4A):2687–99.
38. Ji J, Försti A, Sundquist J, Lenner P, Hemminki K. Survival in non-Hodgkin's lymphoma by histology and family history. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009 Dec 1;135(12):1711–6.
39. Anderson LA, Pfeiffer RM, Rapkin JS, Gridley G, Mellekjær L, Hemminki K, et al. Survival Patterns Among Lymphoma Patients With a Family History of Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 20;26(30):4958–65.
40. Han X, Zheng T, Foss FM, Ma S, Holford TR, Boyle P, et al. Alcohol consumption and non-Hodgkin lymphoma survival. *J Cancer Surviv Res Pract.* 2010 Jun;4(2):101–9.
41. Battaglioli T, Gorini G, Costantini AS, Crosignani P, Miligi L, Nanni O, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption as determinants of survival in non-Hodgkin's lymphoma: a population-based study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2006 Aug;17(8):1283–9.
42. Talamini R, Polesel J, Spina M, Chimienti E, Serraino D, Zucchetto A, et al. The impact of tobacco smoking and alcohol drinking on survival of patients with non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2008 Apr 1;122(7):1624–9.
43. Geyer SM, Morton LM, Habermann TM, Allmer C, Davis S, Cozen W, et al. Smoking, alcohol use, obesity, and overall survival from non-Hodgkin lymphoma: a population-based study. *Cancer.* 2010 Jun 15;116(12):2993–3000.
44. Gressin R, Daguindau N, Tempescul A, Moreau A, Carras S, Cartron G, et al. FIRST LINE TREATMENT BY THE RIBVD REGIMEN ELICITS HIGH CLINICAL AND MOLECULAR RESPONSE RATES AND PROLONGED SURVIVAL IN ELDERLY MCL PATIENTS; FINAL RESULTS OF a LYSA GROUP TRIAL. *Hematol Oncol.* 2017 Jun 1;35:141–2.
45. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 28;377(13):1250–60.
46. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972 Jul 1;25(6):329–43.
47. tabac.pdf [Internet]. [cited 2017 Oct 2]. Available from: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/barometres/baro2000/pdf/tabac.pdf>
48. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials.* 1996 Aug;17(4):343–6.

49. Keegan THM, McClure LA, Foran JM, Clarke CA. Improvements in Survival After Follicular Lymphoma by Race/Ethnicity and Socioeconomic Status: A Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 20;27(18):3044–51.
50. Carson KR, Bartlett NL, McDonald JR, Luo S, Zeringue A, Liu J, et al. Increased Body Mass Index Is Associated With Improved Survival in United States Veterans With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3217.
51. Han X, Stevens J, Bradshaw PT. Body mass index, weight change and survival in non-Hodgkin lymphoma patients in Connecticut women. *Nutr Cancer*. 2013;65(1):43–50.
52. Li T, Liu Z-G, Liang P-Q, Wang H-T. Can body mass index predict the outcome of diffuse large B-cell lymphoma? A single-center retrospective study in China. *Leuk Lymphoma*. 2017 Jul 3;58(7):1624–9.
53. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control CCC*. 2005 Mar;16(2):83–95.
54. Haddad JG, Hahn TJ. Natural and synthetic sources of circulating 25-hydroxyvitamin D in man. *Nature*. 1973 Aug 24;244(5417):515–7.
55. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4191–8.
56. Kelly JL, Salles G, Goldman B, Fisher RI, Brice P, Press O, et al. Low Serum Vitamin D Levels Are Associated With Inferior Survival in Follicular Lymphoma: A Prospective Evaluation in SWOG and LYSA Studies. *J Clin Oncol*. 2015 May 1;33(13):1482–90.
57. Ollberding NJ, Evens AM, Aschebrook-Kilfoy B, Caces DBD, Weisenburger DD, Smith SM, et al. Pre-Diagnosis Cigarette Smoking and Overall Survival in Non-Hodgkin Lymphoma. *Br J Haematol*. 2013 Nov;163(3):352–6.
58. Diaz LE, Montero A, González-Gross M, Vallejo AI, Romeo J, Marcos A. Influence of alcohol consumption on immunological status: a review. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Aug;56 Suppl 3:S50-53.
59. Szabo G, Saha B. Alcohol's Effect on Host Defense. *Alcohol Res Curr Rev*. 2015;37(2):159–70.
60. Dong H-J, Zhou L-T, Fang C, Fan L, Zhu D-X, Wang Y-H, et al. TP53 mutation is not an independent prognostic factor in patients with mantle cell lymphoma at advanced stage. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2012 Sep;29(3):2166–73.
61. Andersen NS, Jensen MK, de Nully Brown P, Geisler CH. A Danish population-based analysis of 105 mantle cell lymphoma patients: incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2002 Feb;38(3):401–8.
62. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, Baumgartner-Wennerholm S, Pedersen LM, D'Amore F, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*. 2014 Aug 21;124(8):1288–95.
63. Leux C, Maynadié M, Troussard X, Cabrera Q, Herry A, Le Guyader-Peyrou S, et al. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Ann Hematol*. 2014 Aug;93(8):1327–33.

Table 1 – Clinical characteristics of Mantle Cell Lymphoma patients included in the epidemiological study.

Characteristics	N	%
Clinical trial		
RiBVD	43	21.4
LyMa	158	78.6
Age at diagnosis (years)		
<65	157	78.1
65 and over	44	21.9
Gender		
Male	155	77,1
Female	46	22.9
Ann Arbor stage		
II-III	39	19.4
IV	161	80.1
Unknown	1	0.5
ECOG PS		
0	118	58.7
1	75	37.3
2	8	4

Table 2 – Overall survival 4 years after diagnosis with the p value for Log rank or Wilcoxon tests and Cox multivariate analysis with estimated HR, 95% CI and p-value according to SES variables and BMI.

	Death / Cases [¶]	OS 4 years	p	HR* (95%CI)	p
Total (N = 201)					
Marital status					
Single/ widower /Divorced	3/ 43	93%	0.621	Ref	0,588
Married	16/ 153	89%		1,35 [0,46 - 3,98]	
Unknown	3/5	100%			
Education					
More than High school	4/ 64	93%	0.392	Ref	0,854
High school or less	13/130	88%		1,30 [0,53 - 3,18]	
Unknown	1 sur 7	86%		1,22 [0,15 - 10,21]	
Home Ownership					
No	3/38	92%	0.885	Ref	0,826
Yes	15/153	89%		1,35 [0,45 -4,03]	
Unknown	1/10	89%		0,94 [0,10 -8,71]	
Body mass index (kg/m²)					
Low BMI (<28)	17/145	87%	0,303	Ref	0.690
High BMI (≥28)	2/51	95%		0.83 [0.33 - 2.09]	
Unknown	0/5	100%			

*HR adjusted for age at diagnosis, gender and ECOG PS.

[¶] Number of death / Number of cases

Table 3 - Overall survival 4 years after diagnosis with the p value for Log rank or Wilcoxon tests and Cox multivariate analysis with estimated HR, 95% CI, and p-value according to sunlight exposure variables.

	Death / Cases [¶]	OS 4 years	p	HR* (95%CI)	p
Total (N = 201)					
Eyes Color					
Blue/green/gray/hazel	10/104	90%	0,946	Ref	0,888
Black / Dark brown	8/ 83	90%		1.00 [0.44 - 2.25]	
Unknown	1/ 14	93%		0.61 [0.08 - 4.74]	
Skin color					
Tanned skin	12/ 95	86%	0,129	Ref	0,192
Light skin	6/ 95	93%		0.45 [0.19 - 1.07]	
Unknown	1/ 11	90%		0,58 [0,07 - 4,51]	
Skin reaction after several expositions**					
Durable tanning	4/ 34	87%	0,178	Ref	0,155
Moderate tanning	5/ 91	94%		0,33 [0,10 - 1,06]	
Temporary or no tanning	7/ 54	86%		0,82 [0,26 - 2,54]	
Unknown	3/ 22	86%		1,57 [0,32 - 7,80]	
Ever had a sunburn**					
No	2/ 24	91%	0,928	Ref	0,7701
Yes	15 /160	90%		1,16 [0,32 - 4,16]	
Unknown	2/ 17	87%		2,72 [0,18 - 41,06]	
Age at 1st sunburn (years)**					
No sunburn	2/ 24	91%	0,959	Ref	0,769
≤15	7/ 63	88%		1,56 [0,36 - 6,72]	
>15	8/ 97	91%		1,04 [0,28 - 3,87]	
Unknown	2/ 17	88%		2,47 [0,16 - 38,62]	

*HR adjusted for age, gender and ecog ps

** HR adjusted for age, gender, ecog ps, eye color and skin complexion

¶ Number of death / Number of cases

Table 4 - Overall survival 4 years after diagnosis with the p value for Log rank or Wilcoxon test and Cox multivariate analysis with estimated HR, 95% CI and p-value according to alcohol drinking.

	Death / Cases [¶]	OS 4 years	p	HR* (95%CI)	p
Total (N = 201)					
Alcohol drinking*					
			0,512		0,3563
Non-drinker	7/97	92%		Ref	
Drinker	9/73	86%		2,02 [0,77 - 5,28]	
Unknown	1/31	90%		1,66 [0,42 - 6,51]	
Beer**					
			0,201		
Non-drinker	13/139	90%		Ref	
Drinker	6 sur 45	86%		1,21[0,34 - 4,29]	0,773
Unknown	0 sur 17	100%			
Champagne**					
			0,285		
Non-drinker	15/164	90%		Ref	0,156
Drinker	2/14	86%		6,31[0,34 - 4,29]	
Unknown	2/23	91%		2,65 [0,28 - 24,79]	
Wine**					
			0,432		
Non-drinker	8/108	92%		Ref	
Drinker	10/79	86%		1,71 [0,60 - 4,86]	
Unknown	1/14	93%		6,63 [0,57 - 76,38]	
Liquor**					
			0,98		0,535
Non-drinker	15/153	89%		Ref	
Drinker	2/25	91%		0,34 [0,05 - 2,37]	
Unknown	2/23	91%		0,43 [0,04 - 4,74]	

*HR adjusted for age at diagnosis, gender, ECOG PS and smoking status.

**HR adjusted for age at diagnosis, gender, ECOG PS, smoking status and other types of alcohol

[¶] Number of death / Number of cases

Table 5 – Overall survival 4 years after diagnosis with the p value for Log rank or Wilcoxon test and Cox multivariate analysis with estimated HR, 95% CI and p-value according to smoking status (any type).

	Death / Cases [†]	OS 4 years	p	HR* (95%CI)	p
Total (N = 201)					
Smoking status			0,432		0,8537
Never smoke	9/69	86%		Ref	
Former smoker	7/88	91%		0,65 [0,25 - 1,68]	
Current smoker	3/34	91%		0,77 [0,21 - 2,78]	
Unknown	0/10	100%			
Smoking intensity			0,506		0,814
Non-smoker	9/69	86%		Ref	
≤15	5/61	91%		0,76 [0,28 - 2,05]	
>15	5/61	91%		0,58 [0,19 - 1,75]	
Unknown	0/10	100%			
Pack-years			0,551		0,662
Non-smoker	9/69	86%		Ref	
≤20	5/61	91%		0,74 [0,27 - 1,99]	
>20	3/48	93%		0,51 [0,15 - 1,75]	
Unknown	0/23	100%		0,45 [0,08 - 2,40]	
Age at 1st cigarette (years)			0,1834		0,451
Non-smoker	9/69	86%		Ref	
≤18	4/69	94%		0,42 [0,13 - 1,33]	
>18	6/53	88%		0,95 [0,36 - 2,48]	
Unknown	0/10	100%			

*HR adjusted for age at diagnosis, gender, ECOG PS and alcohol drinking.

[†] Number of death / Number of cases

Table 6 - Overall survival 4 years after diagnosis with the p value for Log rang or Wilcoxon test and Cox multivariate analysis with estimated HR, 95% CI and p-value by type of tobacco.

	Death / Cases [¶]	OS 4 years	p	HR (95%CI)	p
Total (N = 201)					
Blond Tobacco					
<i>Smoking status*</i>			0,659		0,978
Never smoke	1099	89%		Ref	
Former smoker	6/64	90%		1,12 [0,43 - 2,93]	
Current smoker	3/27	88%		1,32[0,37 - 4,70]	
Unknown	0/11	100%			
<i>Smoking intensity*</i>			0,300		0,269
Never smoke	10/99	89%		Ref	
≤15	7/53	86%		1,70 [0,68 - 4,23]	
>15	2/38	94%		0,25 [0,03 - 2,05]	
Unknown	0/11	100%			
<i>Pack-years*</i>			0,733		0,748
Never smoke	10/99	89%		Ref	
≤20	6/51	87%		1,41 [0,54 - 3,67]	
>20	2/33	94%		0,91 [0,23 - 3,56]	
Unknown	0 /18	100%			
<i>Age at 1st cigarette (years)*</i>			0,515		0,868
Never smoke	10/99	86%		Ref	
≤18	4 /49	94%		0,90 [0,29 - 2,85]	
>18	5/42	88%		1,42 [0,52 - 3,86]	
Unknown	0/11	100%			
Brown Tobacco					
<i>Smoking status**</i>			0,823		0,481
Never smoke	13/130	90%		Ref	
Former smoker	4/50	91%		0,71 [0,25 - 2,03]	
Current smoker	1/8	88%		2,21 [0,47 - 10,35]	
Unknown	0/13	92%			
<i>Smoking intensity**</i>			0,985		0,828
Never smoke	13/130	90%		Ref	
≤15	2/27	92%		0,81 [0,23 - 2,89]	
>15	3/31	89%		0,95 [0,30 - 3,01]	
Unknown	0/13	92%			
<i>Pack-years**</i>			0,523		0,231
Never smoke	13/130	90%		Ref	
≤20	3/ 44	92%		0,81 [0,28 - 2,33]	
>20	0/ 8	100%			
Unknown	0/19	84%			
<i>Age at 1st cigarette(years)**</i>			0,145		0,215
Non-smoker	13/130	86%		Ref	
≤18	2/ 39	94%		0,38 [0,08 - 1,70]	
>18	3/19	88%		1,90 [0,66 - 5,20]	
Unknown	0/13	92%			

*HR adjusted for age at diagnosis, gender, ECOG PS, alcohol drinking and brown tobacco consumption

**HR adjusted for age at diagnosis, gender, ECOG PS, alcohol drinking and blond tobacco consumption

¶ Number of death / Number of cases

2.3 Discussion

Cette étude est la première de ce type réalisée en France sur une cohorte de patients inclus dans des essais cliniques. Après 4 ans de suivi, la survie médiane des patients n'est pas atteinte avec une survie observée égale 90% [85 - 93]. Un effet délétère d'un faible niveau d'éducation, d'un l'indice de masse corporelle faible ainsi que de la consommation d'alcool sur le pronostic des patients atteints de LCM a été mis en évidence; bien que la signficativité statistique ne soit pas atteinte. Ce qui vient corroborer les résultats de Simar *et al* ainsi que Fredericksen *et al* concernant ces facteurs. L'effet bénéfique des radiations UV sur la survie est aussi un résultat de notre étude. En revanche une diminution du risque de décès est associée à la consommation de tabac, ce qui est un résultat inattendu.

2.3.1 Points forts et limites de l'étude

Le principal point fort de notre étude est la maîtrise des facteurs confondants grâce à la disponibilité de toutes les données cliniques des patients. La régularité du suivi patient au sein de chaque essai clinique nous a permis de disposer de données complètes sur le statut vital et ainsi de réaliser des estimations de survie robustes. Grâce au questionnaire détaillé qui avait été soumis aux participants, nous disposions de toutes les informations pour construire des indicateurs robustes pour nos analyses.

Bien qu'un nombre important de variables relatives aux expositions étudiées était disponible, certaines d'entre elles n'ont pu être exploitées en raison du nombre de données manquantes chez les répondants. La taille d'échantillon constitue également une limite de notre travail car nous ne pouvions mettre en évidence d'associations significatives bien que nos résultats étaient en concordance avec ceux de la littérature.

2.3.2 Perspectives

Nous avons choisi de mettre en avant les expositions présentées dans cet article, mais tous les facteurs disponibles dans le questionnaire n'ont bien sur pas été présenté dans ce travail. D'autres analyses portant sur l'effet des antécédents médicaux personnels ainsi que des antécédents familiaux d'hémopathies et la prise de médicament sont encore en cours. L'effet des autres expositions tels que les voyages à l'étranger, l'utilisation de teintures capillaires et les expositions professionnelles sur la survie n'a pu être étudié à cause de la qualité des données disponibles.

Un autre axe de ce travail consistera également à étudier l'effet des facteurs d'exposition sur la réponse au traitement des patients (Réponse complète *versus* Réponse partielle).

Sixième partie

Discussion générale

Principaux résultats et discussion autour des outils méthodologiques

L'objectif de ce travail était d'étudier pour la première fois en France le rôle de plusieurs facteurs socioéconomiques et relatifs au mode de vie sur le pronostic du Lymphome à Cellules du Manteau au sein d'une cohorte de patients âgés de 18 ans et plus inclus dans deux essais cliniques de phase II et III entre 2008 et 2012. Grâce à ce travail, nous avons pour la première fois intégré le recueil d'indicateurs épidémiologiques dans le cadre d'un protocole clinique du groupe LYSA.

Les principaux résultats qui en ressortent étaient une association possible entre un risque accru de décès et un faible niveau d'éducation, un indice de masse corporelle faible et la consommation d'alcool ; sans toutefois atteindre la significativité statistique. Mais de façon surprenante, la consommation de tabac était associée à une meilleure survie chez ces patients comme cela avait déjà été reporté dans une autre étude [17].

Malgré, l'influence de ces facteurs sur leur pronostic vital, ces patients qui étaient traités dans le cadre d'essais cliniques de premier plan avaient une meilleure survie que les LCM en population générale. C'est le constat que nous avons fait en comparant la survie de ces patients à celle des cas de LCM issus des bases de données de six registres de cancer français. Aussi, sur une même période de diagnostic, les patients inclus dans les essais cliniques du fait des critères de sélection imposés par les protocoles, étaient plus jeunes, avec des stades au diagnostic plus avancés et le recrutement des hommes étaient également plus fréquent.

Construction des facteurs épidémiologiques d'intérêt

Afin d'étudier l'effet des facteurs socioéconomiques et du mode de vie sur la survie des patients, nous avons exploité un questionnaire sur les conditions de vie qui avait été administré aux patients après leur diagnostic (Annexe B). A partir de ce questionnaire, un long travail de gestion de base de données à été mis en oeuvre. Tout d'abord, une revue de la littérature sur les facteurs d'intérêt et la façon dont ils ont déjà été analysés dans les LMNH à été réalisée en prenant appui sur les travaux *EPILYMPH* et du consortium *InterLymph*. Nous avons ainsi sélectionné les indicateurs les plus pertinents à construire afin d'étudier chaque famille d'exposition. Puis nous avons sélectionné les variables du jeu de données utiles à la constructions de ces indicateurs.

Pour certains thèmes d'exposition tels que l'exposition aux UV, la consommation d'alcool et de

tabac, un traitement manuel de la base a été nécessaire afin de récupérer des informations quantitatives sur les expositions cumulées au sein de variables renseignées *en clair* et ainsi diminuer le pourcentage d'informations non sues.

Gestion des données manquantes

Seuls 54% des patients avaient accepté de répondre au questionnaire et parmi les répondants le pourcentage de données manquantes pour certaines familles d'exposition était important. Par exemple, pour les variables relatives à l'exposition au rayonnement UV, en particulier les temps d'exposition cumulés durant les heures de travail ou de loisirs, le pourcentage de données manquantes atteignait plus de 30%.

Nous avons donc exploré les méthodes de traitement des données manquantes et notre choix s'est orienté sur l'imputation de données manquantes. Cette méthode consiste pour une variable donnée à remplacer les valeurs manquantes par une ou plusieurs valeurs plausibles (imputation simple ou multiple) afin de réaliser ensuite l'analyse d'intérêt (i.e analyse de survie dans notre cas) sur données complètes.

Toutefois, l'implémentation des méthodes d'imputation bien qu'elles soient diverses repose avant tout sur un diagnostic qualitatif et quantitatif des données manquantes, à savoir le pourcentage de données manquantes et l'identification du processus de production des données manquantes.

- Les méthodes d'imputation sont basées sur des hypothèses concernant la répartition et l'origine des données manquantes :
 - Données manquantes de façon complètement aléatoire (*Missing Completely At Random*) : La probabilité qu'une donnée soit manquante est uniforme pour tous les sujets, elle ne dépend ni des valeurs observées pour la variable, ni de la vraie valeur qu'aurait donné le sujet si il avait répondu à la question.
 - Données manquantes aléatoirement (*Missing At Random*) : La probabilité que les données soient manquantes est indépendante de la valeur qu'aurait donnée le patient mais dépendante des autres valeurs observées pour les autres variables du jeu de données.
 - Données manquantes non aléatoires (*Missing Not At random*) : La probabilité que les données soient manquantes dépend des vraies valeurs qu'auraient données les patients mais ne dépend pas des valeurs des autres variables observées.
- Une fois le processus de production des données manquantes identifié, les méthodes d'imputation ne sont applicables que jusqu'à 10 - 15% de données manquantes pour la variable à

imputer.

Dans notre cas, le processus de création des données manquantes s'avérait difficile à identifier de part la nature des questions posées et du contexte d'inclusion des patients dans l'étude. De plus le pourcentage de données manquantes était trop élevé pour ces expositions et la taille de notre échantillon était peu adaptée à l'application de ces méthodes d'imputation qui impliquent de grands échantillons afin de faire converger les modèles. Nous avons donc fait le choix d'étudier uniquement les familles d'exposition pour lesquelles le nombre de données manquantes était $\leq 20 - 25 \%$ et de réaliser les analyses de survie sur cas complets en créant une modalité supplémentaire comprenant les données manquantes, pour toutes les variables qualitatives.

Utilisation des outils statistiques de survie sur une population mixte

Nous avons réalisé un travail collaboratif avec six registres de cancers français afin de savoir si le profil des patients inclus dans les essais [RiBVD](#) et [LyMa](#) était semblable au profil des patients non inclus. Pour répondre à cet objectif le choix de la méthode d'estimation de la survie était un élément important. Les deux échantillons de patients étant issus de tout le territoire français, il était plus judicieux d'appliquer les méthodes d'estimation de survie nette pour répondre à cet objectif plutôt que les méthodes de survie observée comme cela est classiquement réalisé dans les essais cliniques. De cette façon nous pouvions nous affranchir des disparité de mortalité existant entre les différentes zones géographiques.

Forces et faiblesses

Nous avons pu pour la première fois en France intégrer le recueil de données épidémiologiques au sein d'une cohorte de patients atteints d'un rare sous type de [LMNH](#), traités dans le cadre d'essai clinique. La disponibilité des données cliniques et la maîtrise du suivi patient sont les principales forces de notre étude. Les biais de confusion ont pu être maîtrisés dans les analyses de survie car les facteurs pronostiques cliniques principaux connus dans le [LCM](#) étaient disponible.

Biais de confusion

Nous disposions en effet de tous les facteurs de confusion connus dans la littérature pour notre étude sur les facteurs pronostiques. Nous avons choisi d'ajuster chaque exposition étudiée sur les facteurs confondants connus de la littérature mais aussi les plus pertinents dans le contexte de cet essai clinique. Les variables tels de le [MIPI](#), le taux de [LDH](#) ou encore la $\beta 2$ microglobuline qui ont

été présentés dans ce mémoire comme des facteurs cliniques reconnus dans le LCM n'ont pas été inclus dans les modèle du fait de la petite taille d'échantillon et du potentiel sur-ajustement dans la mesure où les patients du RiBVD et du LyMa constituent un échantillon relativement homogène.

En revanche pour réaliser les analyses de comparaison entre les patients des essais cliniques et les patients de registre, nous ne disposons pas de tous les potentiels facteurs de confusion, tel que l'ECOG qui est une variable non recueillie en routine par les registres de cancer et qui dans notre étude s'est avéré être un facteur pronostique déterminant chez les patients des essais RiBVD et LyMa. De plus le caractère pronostique de l'ECOG à été démontré auparavant dans plusieurs études.

Biais de classement et de mémoire

Le questionnaire administré dans notre étude est inspiré du questionnaire utilisé dans les études cas-témoins *EPILYMPH* menées à l'échelle européenne dans le but d'étudier l'effet de facteurs socioéconomiques et environnementaux sur la survenue des LMNH. Ces enquêtes étaient menées par entretien en face-à-face par des enquêteurs. Nous avons ainsi adapté ce questionnaire de façon à ce qu'il soit auto-administré aux patients sans l'intervention d'un(e) attaché de recherche clinique.

Ce mode de passation du questionnaire possède des avantages mais aussi certaines limites. Il était plus confortable pour le patient de répondre seul au questionnaire à son domicile car nous avons affaire à une cohorte de patients diagnostiqués à des stades plutôt avancés et sous traitement lourd à qui le questionnaire était proposé juste après le diagnostic LCM et l'inclusion dans un essai clinique. Toutefois l'auto-administration a aussi introduit des potentiels biais de déclaration et de mémoire car certaines questions de l'étude étaient assez complexes et nécessitaient de fournir des informations détaillées sur des expositions datant d'il y a 10 ou 20 ans auparavant chez des patients ayant un âge médian de 60 ans.

Le questionnaire était standardisé et la majorité des questions étaient à choix multiples, mais il comportait aussi des questions ouvertes ce qui a pu entraîner des biais de classement et une perte d'information au moment de la retranscription des réponses patients sur le CRF électronique. Aussi, nous avons analysé le délai médian de réponse au questionnaire depuis le diagnostic qui était de 52 jours ce qui a pu influencer la qualité des réponses. De plus nous avons remarqué que les patients ayant répondu le plus rapidement au questionnaire étaient les femmes et les sujets jeunes (65 ans et moins). De façon inattendue, les patients ayant un moins bon état général (ECOG >1), un stade plus avancé (stade IV) et une moins bonne survie ont aussi répondu plus rapidement au questionnaire.

On peut attribuer ce différentiel au fait que les patients les plus impactés par la maladie se sentaient plus concernés par l'étude.

D'un autre côté il n'est pas exclu que ces patients aient pu déclarer davantage d'expositions à certaines maladies et au contraire une exposition minimale aux facteurs de risque de cancer les plus connus du grand public tels que le tabagisme et la consommation d'alcool. Dans ces cas, une erreur de classement différentielle est à envisager entraînant ainsi une sous-estimation de la probabilité de survie dans la catégorie des non exposés au facteur (car cette catégorie inclurait potentiellement davantage de patients exposés et décédés). Le délai entre le diagnostic et la réponse au questionnaire a aussi pu influencer nos estimations dans la mesure où les patients qui ont mis le plus de temps à répondre à l'étude ont potentiellement modifié leurs habitudes de vie depuis le diagnostic, ce qui peut influencer la survie, comme cela a déjà été démontré pour l'effet d'un arrêt du tabagisme après diagnostic de cancer [189].

Nous avons également recueilli les antécédents médicaux des patients concernant les infections et autres maladies contractées avant le diagnostic et aucun retour au dossier médical du patient n'a été effectué afin de vérifier la validité des informations communiquées par le patient. Concernant les autres expositions, telles que l'exposition au soleil ou le niveau socioéconomique, il est peu probable que le patient ait fourni des informations erronées.

Puissance de l'étude et analyses de sensibilité

Le LCM est un sous-type rare de LMNH ce qui rend difficile la constitution d'un grand échantillon de patients même sur une période d'étude relativement étendue (5 années dans notre cas). L'échantillon de départ comprenait 372 cas, et seuls 201 patients ont accepté de répondre au questionnaire, ce qui a limité notre puissance d'étude pour l'analyse des expositions rares. De même les analyses de sensibilité stratifiées sur l'essai clinique, le sexe ou encore le stade au diagnostic apportaient des résultats peu concluants à cause du faible nombre de patients et donc de décès par strates, diminuant ainsi la robustesse des estimations de survie.

Conclusions et perspectives

Evolution du cadre de méthodologie des essais cliniques

Cette étude a permis de mettre en évidence un rôle potentiel de facteurs relatifs au mode de vie ainsi que du niveau socioéconomique sur la survie des patients atteints de LCM mais aucune association n'atteignait la significativité statistique du fait de la petite taille de notre échantillon. Aussi, l'implémentation de ce type d'étude au sein de deux essais cliniques a été la principale force de notre étude.

Les résultats obtenus dans ce travail ainsi que la qualité des informations recueillies nous a permis d'améliorer notre questionnaire. A ce jour, cette nouvelle version du questionnaire a été intégrée aux protocoles de deux autres essais cliniques du groupe LYSA sur les LBDGC et les LF. Celui-ci sera administré aux patients dès l'inclusion lors d'un entretien en face-à-face afin d'améliorer la qualité des informations recueillies. En effet, le nombre d'informations à recueillir étant important, les patients avaient souligné que le temps nécessaire pour le compléter était relativement long (entre 1h et 2h) et cela a pu contribuer à augmenter le nombre de données manquantes dans notre étude. La nouvelle version du questionnaire est plus concise et comporte essentiellement des questions fermées, ce qui diminue le temps de passation du questionnaire.

Elargissement du nombre de variables recueillies en routine dans les registres de cancer

Notre étude a aussi souligné le manque de représentativité des patients en comparaison des cas de LCM non inclus en essais cliniques et cela permet ainsi de mettre en avant des points importants :

- Afin d'être en mesure d'extrapoler les résultats de ce type d'étude sur la population générale des LCM il est important d'assouplir les critères d'inclusion des patients dans les essais cliniques, en particulier pour permettre l'inclusion de patients âgés. Une autre alternative est aussi la multiplication des essais cliniques spécifiques aux personnes âgées. Aussi, au vu de la faible incidence de ce LMNH, il serait intéressant à l'avenir de répliquer ce type d'étude sur des cohortes de patients atteints de LCM issus de plusieurs essais cliniques et de constituer une base de données *poolées*. A condition bien sur que ces essais cliniques partagent des critères d'inclusion mais aussi des thérapeutiques similaires comme c'est le cas pour RiBVD et LyMa.

- Le travail de comparaison avec les données de population a mis en évidence l'importance que les facteurs pronostiques majeurs du **LCM** soient mis à disposition des registres lors du recueil des données auprès des sources d'informations (en particulier pour les registres spécialisés en hémopathies malignes). Il est aussi important qu'une variable indiquant l'inclusion du patient dans un essai clinique soit aussi enregistré dans les bases de données de registre. L'implémentation du recueil de ces variables pour tous les sous-types de **LMNH** permettrait d'élargir le nombre de facteurs pronostiques exploitables dans les études de survie menées en population générale.

Annexes

Annexe A

Classification OMS des hémopathies lymphoïdes (version 2008)

Mature B cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

B cell prolymphocytic leukemia

Splenic marginal zone lymphoma

Hairy cell leukemia

Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable*

Splenic diffuse red pulp small B cell lymphoma*

Hairy cell leukemia variant*

Lymphoplasmacytic lymphoma

Waldenström macroglobulinemia

Heavy chain diseases

alpha Heavy chain disease

gamma Heavy chain disease

mu Heavy chain disease

Plasma cell myeloma

Solitary plasmacytoma of bone

Extraosseous plasmacytoma

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)

Nodal marginal zone lymphoma

Mature B cell neoplasms (*continued*)

Pediatric nodal marginal zone lymphoma*

Follicular lymphoma

Pediatric follicular lymphoma*

Primary cutaneous follicle centre lymphoma

Mantle cell lymphoma

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), NOS

T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma

Primary DLBCL of the CNS

Primary cutaneous DLBCL, leg type

EBV-positive DLBCL of the elderly*

DLBCL associated with chronic inflammation

Lymphomatoid granulomatosis

Primary mediastinal (thymic) large B cell lymphoma

Intravascular large B cell lymphoma

ALK-positive large B cell lymphoma

Plasmablastic lymphoma

Large B cell lymphoma arising in HHV8 associated multicentric Castleman disease

Primary effusion lymphoma

Burkitt lymphoma

B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and Burkitt lymphoma

B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma

Mature T cell and NK cell neoplasms

T cell prolymphocytic leukemia

T cell large granular lymphocytic leukemia

Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells*

Aggressive NK cell leukemia

Systemic EBV positive T cell lymphoproliferative disease of childhood

Hydroa vacciniforme like lymphoma

Adult T cell leukemia/lymphoma

Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type

Mature T cell and NK cell neoplasms (*continued*)

Enteropathy associated T cell lymphoma

Hepatosplenic T cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis like T cell lymphoma

Mycosis fungoides

Sézary syndrome

Primary cutaneous CD30+ T cell lymphoproliferative disorders

Lymphomatoid papulosis

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Primary cutaneous T cell lymphoma*

Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T cell lymphoma

Primary cutaneous CD4+ small/medium T cell lymphoma

Peripheral T cell lymphoma, NOS

Angioimmunoblastic T cell lymphoma

Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive

Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative*

Hodgkin lymphoma

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

Classical Hodgkin lymphoma

Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma

Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

Histiocytic and dendritic cell neoplasms

Histiocytic sarcoma

Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell sarcoma

Interdigitating dendritic cell sarcoma

Follicular dendritic cell sarcoma

Fibroblastic reticular cell tumor

Intermediate dendritic cell tumor

Disseminated juvenile xanthogranuloma

Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLDs)

Early lesions

Plasmacytic hyperplasia

Infectious mononucleosis like PTLD

Polymorphic PTLD

Monomorphic PTLD (B and T/NK cell types)**

Classical Hodgkin lymphoma type PTLD**

NOS indicates not otherwise specified; ALK, anaplastic lymphoma kinase; HHV8, human herpesvirus 8; and NK, natural killer. *These histologic types are provisional entities for which the WHO Working Group felt there was insufficient evidence to recognize as distinct diseases at this time. ** These lesions are classified according to the leukemia or lymphoma to which they correspond. SOURCE : The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasm and beyond : evolving concepts and practical applications. Blood. 2011 May 12; 117 (19) : 5019 - 5032

Annexe B

Questionnaire

Lymphome du Manteau

Etude sur la santé et l'environnement

QUESTIONNAIRE SUR LES CONDITIONS DE VIE

INSTRUCTIONS

A) NUMERO D'IDENTIFICATION

|2| - |0|1| - |__|__| - |__|__|__|__|
Etude Pays Centre Numéro individuel

Le numéro d'identification est basé sur le numéro de l'étude, du pays, du centre dans chaque pays et sur le numéro consécutif de chaque sujet interviewé. Ce numéro d'identification doit être utilisé sur tous les échantillons biologiques.

Codes :

Etude : toujours 2

Pays : toujours 0 1

Centre : attribué par ordre alphabétique aux villes qui participent au protocole lymphome du manteau des groupes GOELAMS –GELA.

N° INDIVIDUEL : Numéro séquentiel attribué par le coordinateur de chaque centre. Seuls les sujets interviewés reçoivent un numéro. Pour les patients inclus dans le protocole, il s'agit du **numéro d'inclusion** dans le protocole.

B) INSTRUCTIONS GENERALES

- 1.- Les colonnes doivent être complétées à partir de la droite
(exemple : valable |_0_|_1_|_2_|; non valable |_1_|_2_|_)
- 2.- S'il n'y a pas de réponse à la question, laisser la case vide.
- 3.- Dans les questions numériques, la case vide n'est pas valable. En cas de non réponse, mettre 9, 99 ou 999.
- 4.- Les cases qui doivent être complétées après l'interview sont grisées.
- 5.- Les instructions pour l'interviewer sont données en italique.
- 6 – Les mots soulignés doivent être répétés deux fois par l'interviewer.

Identification |_2_|-|0|1| - |__|__| - |__|__|__|__|
Etude Pays Centre Numéro individuel

IDENTIFICATION

Prénom : _____ Nom : _____

Adresse : _____ N° _____ Etage : _____

Ville/Village : _____ Code Postal: _____

Téléphone : _____

Cette page doit être séparée de ce cahier après avoir reporté le numéro d'identification sur la page suivante.

Elle doit être conservée et adressée au Pr. Marc MAYNADIE
Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or
Faculté de Médecine
BP 87900
7 Boulevard Jeanne d'Arc
21079 Dijon cedex

Lymphome du Manteau

Etude sur la santé et l'environnement

Bonjour, mon nom est, je voudrais vous remercier de votre participation à cette étude. Il s'agit d'une étude à laquelle participent plusieurs villes et qui a pour but d'évaluer les différentes caractéristiques et habitudes de vie de chacun, pouvant être en relation avec le niveau de santé de la population. Pour obtenir des résultats satisfaisants, il faut la participation de nombreux patients provenant de nombreux hôpitaux différents.

Si vous êtes d'accord, je vais vous poser plusieurs questions dont j'écrirai les réponses sur ce formulaire. L'interview durera environ 1 heure. Toutes les informations que vous me donnerez seront confidentielles. Elles seront enregistrées dans une base de données informatique dans laquelle votre identité ne sera pas mentionnée.

Si vous êtes prêt(e), nous allons commencer. Si vous avez une ou plusieurs questions, j'essaierai d'y répondre sinon vous pouvez contacter le coordonateur de l'étude :

Pr Marc Maynadié

Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or
Faculté de Médecine de Dijon
BP 87900
21078 Dijon Cedex
Tel : 03 80 39 33 93

Heure de début de l'interview : :

N° Identification	_2_ - 0 1 -	_ _ - _ _ _ _
	Etude Pays	Centre N° individuel

Pour commencer, je vais vous poser quelques questions générales

1. Questions Socio-Démographiques

1.1. Quelle est votre date de naissance (J, M, A).

_ _	_ _	_ _
jj	mm	aa

1.1.1.- donc vous avez

_	_
---	---

 ans

1.2. Quels sont le pays et le département de naissance de :

1.2.1.- Vous-même : Département

_____	_____	_____
-------	-------	-------

 Pays

_____	_____	_____
-------	-------	-------

1.2.2.- Votre père:

_____	_____	_____
-------	-------	-------

_____	_____	_____
-------	-------	-------

1.2.3.- Votre mère:

_____	_____	_____
-------	-------	-------

_____	_____	_____
-------	-------	-------

Codes en annexe I

1.3. Actuellement, vous êtes :

- célibataire
 Marié (e)
 Divorcé (e)/ Séparé (e)
 Veuf/Veuve

1.4. Depuis combien de temps vivez-vous à cette adresse ?

_	_
---	---

jours

semaines.

mois

annnées

1.5. Etes-vous, ou votre conjoint, propriétaire de votre logement ?

oui non

Combien mesurez vous ? _____

Quel est votre poids ? _____

1.6. Etes-vous allé à l'école?

oui

Non

(si non : Allez à la question 1.8)

1.7. Pendant combien de temps avez-vous suivi une scolarité à plein temps, y compris l'Université?

_	_
---	---

1.8. Quel est le plus haut niveau scolaire que vous ayez atteint ?

- Primaire (Ecole maternelle puis primaire)
 Collège (de la 6^e à la 3^e)
 Lycée général ou professionnel (de la 2^e à la terminale)
 Ecole supérieure
 Diplôme universitaire
 Autre : _____
 Aucun

2.- Histoire de la reproduction

Femme :

2.1. Avez-vous déjà été enceinte ? oui non [allez à la question 2.3]

2.2.- Combien avez-vous eu d'enfants ? ----

2.2.1.- Quelle est l'année de naissance de votre premier enfant ? ----
[si la femme n'a qu'un enfant, allez à la question 2.3]

2.2.2.- et celle de votre dernier enfant ? ----

2.3. Avez-vous consulté un médecin pour des problèmes d'infertilité ?

oui non [allez à la question 2.4]

2.3.1.- Avez-vous suivi un traitement pour des problèmes d'infertilité ?

oui non

2.4. Avez-vous consulté un médecin pour des problèmes de contraception?

oui non [allez à la question 2.5]

2.4.1. Avez-vous suivi une contraception ?

oui non [allez à la question 2.5]

2.4.2 si oui, laquelle ?.....

2.5. Etes vous ménopausée?

oui non [allez à la question 3.1]

2.5.1 – Suivez-vous un traitement spécifique ?

oui non [allez à la question 3.1]

2.5.2 Si oui , lequel ?

Homme :

2.6. Combien avez-vous eu d'enfants ?

Femme et homme

Poids : Pouvez-vous me donner votre poids habituel ? -- kg

Taille : Pouvez-vous me donner votre taille ? -- cm

3. Histoire Familiale

3.1. Combien avez-vous de sœurs ?

3.2. Combien avez-vous de frères ?
 [si pas de frère et sœur allez à la question 3.7)]

3.3. Quelle place occupez-vous dans la fratrie ?

3.4. En commençant par l'aîné, pouvez-vous nous dire le sexe et l'année de naissance de vos frères et sœurs ? (laisser vide la case du sujet interviewé).

Ordre	Sexe	Année de naissance
1er	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/> <input type="text"/>
2nd	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/> <input type="text"/>
3e	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/> <input type="text"/>
4e	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/> <input type="text"/>
5e	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/> <input type="text"/>
6e	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/> <input type="text"/>
7e	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/> <input type="text"/>
8e	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/> <input type="text"/>
9e	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/> <input type="text"/>
10e	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F	<input type="text"/> <input type="text"/>

Pendant votre enfance (avant 10 ans):

		<i>Si oui</i>	
		âge de début	âge de fin
3.5. Avez-vous régulièrement partagé votre chambre avec un de vos frères et sœurs ?	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
→ Si oui,			
3.6. Avez-vous partagé votre lit avec un de vos frères et sœurs ?	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Pendant votre enfance (avant 10 ans):

		<i>Si oui</i>	
		âge de début	âge de fin
3.7. Avez-vous régulièrement partagé votre chambre avec un adulte?	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
→ Si oui,			
3.8. Avez-vous partagé votre lit avec un adulte?	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

3.9. Avez-vous si quelqu'un de votre famille proche (père, mère, enfant, fratrie) a eu une maladie du foie, comme une cirrhose ou une hépatite ?

	oui	non	non su
Père	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soeur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Remplir la table 3.9.1 pour chaque personne malade)**3.9.1 Description des personnes malades dans la famille :**

Code(*)	Maladie:	Code ICD	âge au diagnostic	âge actuel (si décédé : 99)

FC: 1 = Père 2 = Mère 3.1 = Frère 4.1 = Soeur 5.1 = Fille 6.1 = Fils
3.2 : 4.2 : 5.2 : 6.2

3.10. Savez-vous si quelqu'un de votre famille proche (père, mère, enfant, fratrie) a eu une maladie congénitale comme une myopathie, un Spina bifida, une polydactylie,... ?

	oui	non	non su
Père	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soeur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Remplir la table 3.10.1 pour chaque personne malade)**3.10.1 Description des personnes malades dans la famille :**

Code(*)	Maladie:	Code ICD	âge au diagnostic	âge actuel (si décédé : 99)

FC: 1 = père 2 = mère 3.1 = frère 4.1 = sœur 5.1 = fille 6.1 = fils
3.2 4.2 5.2 6.2

3.11. Savez-vous si quelqu'un de votre famille proche (père, mère, enfants et fratrie) a eu un cancer : du sein, du côlon, de la prostate, de la peau, un mélanome, un lymphome, une leucémie,....

	oui	non	non su
Père	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frères	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sœurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(Dans le tableau 3.11.1 pour chaque personne malade)**3.11.1 Description des maladies dans la famille :**

Code(*)	: Maladie	ICD Code	âge au diagnostic	âge actuel (si décédé : 99)

FC: 1 = père 2 = mère 3.1 = frère 4.1 = sœur 5.1 = fille 6.1 = fils

4.- Histoire Médicale

4.1. Maintenant je vais vous citer une liste de maladies qui sont assez courantes et généralement peu graves. Cependant, parfois un traitement médical est nécessaire. Vous souvenez-vous si vous avez eu plus d'une fois une de ces maladies qui a nécessité un traitement médical ?

Maladie		âge de la première fois	âge de la dernière fois
Diarrhée	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	____ ____	____ ____
Herpès labial	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	____ ____	____ ____
Autres lésions herpétiques	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	____ ____	____ ____
Urticaire	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	____ ____	____ ____
Sinusite	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	____ ____	____ ____
Asthme	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	____ ____	____ ____
Eczéma	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	____ ____	____ ____
Allergies	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	____ ____	____ ____
Allergies à:		Nombre moyen d'épisodes que vous avez en une année	
<input type="checkbox"/> Produits alimentaires	↓	____ ____	
<input type="checkbox"/> médicaments		____ ____	
<input type="checkbox"/> Pollen		____ ____	
<input type="checkbox"/> poussières		____ ____	
<input type="checkbox"/> autres		____ ____	

4.2. Quand vous étiez enfant, avez-vous été vacciné selon les calendriers vaccinaux proposés à cette date?

oui Non

Si non, connaissez-vous la raison? _____

4.3. Avez-vous déjà été vacciné contre : (citer toutes les maladies)

Maladies				âge lors de la 1 ^e vaccination
Tuberculose	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne se souvient pas	____ ____
Tétanos	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne se souvient pas	____ ____
Hépatite B	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne se souvient pas	____ ____
Choléra	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne se souvient pas	____ ____
Poliomyélite	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne se souvient pas	____ ____
Grippe	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne se souvient pas	____ ____
variole	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne se souvient pas	____ ____
Fièvre jaune	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne se souvient pas	____ ____
Fièvre thyppoïde	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne se souvient pas	____ ____
autres	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne se souvient pas	____ ____
_____	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne se souvient pas	____ ____

4.4. Parmi les phrases suivantes, laquelle vous décrit le mieux après l'âge de 10 ans ? (lire)

J'étais plus souvent malade que mes camarades	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
J'étais plus souvent absent de l'école que mes camarades	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
Je prenais plus de médicaments que mes frères et soeurs	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
Je prenais plus d'antibiotiques que mes frères et soeurs	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas
J'étais un enfant en bonne santé	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> ne sait pas

4.5. Je vais vous citer plusieurs maladies. Pouvez-vous me dire si vous les avez déjà eu ?

	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	Si oui, à quel âge (a peu près)
Diabète (trop de sucre dans le sang)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
ulcère duodénal / gastrique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Mononucléose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Rhumatisme Articulaire Aigü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Tuberculose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Goître	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Hépatite B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Autre type d'Hépatite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Brucellose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Lupus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Intolérance au gluten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Cataracte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Fièvre typhoïde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Arthrite rhumatoïde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
Arthrose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

4.5.1. Avez-vous eu d'autres maladies que je n'ai pas citées

<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non ↓	
Si oui, lesquelles :	
_____	<input type="text"/> <input type="text"/>
_____	<input type="text"/> <input type="text"/>

4.5.2. Avez-vous déjà eu une tumeur ?

oui non

Si oui, de quel type et à quel endroit?

(Interviewer : demander seulement si la personne dit avoir eu une tumeur)

	Type	âge au diagnostic	A remplir par le coordinateur (ICD-O)
Localisation: _____ Centre hospitalier où a été fait le diagnostic :	<input type="checkbox"/> Bénigne <input type="checkbox"/> Maligne	____ ____	____ ____ ____
Localisation: _____ Centre hospitalier où a été fait le diagnostic:	<input type="checkbox"/> Bénigne <input type="checkbox"/> Maligne	____ ____	____ ____ ____
Localisation: _____ Centre hospitalier où a été fait le diagnostic:	<input type="checkbox"/> Bénigne <input type="checkbox"/> Maligne	____ ____	____ ____ ____
Localisation: _____ Centre hospitalier où a été fait le diagnostic:	<input type="checkbox"/> Bénigne <input type="checkbox"/> Maligne	____ ____	____ ____ ____

4.6. Vous souvenez-vous si vous avez été traité par :

Radiothérapie oui Non

Chimiothérapie oui Non

Chirurgie oui Non

Autres _____ oui Non

4.7. Avez-vous déjà été opéré ? (par exemple des amygdales, césarienne...)

oui non ↘ (aller à la question 4.8)

Si oui,

4.7.1. Pouvez-vous dire quel type d'opération et quel âge aviez-vous ?

Intervention	âge
_____	____ ____
_____	____ ____
_____	____ ____
_____	____ ____
_____	____ ____
_____	____ ____

4.8. Avez-vous déjà été transfusé (Globules rouges; plasma ou autres produits sanguins)?

oui non ↘ (aller à la question 4.9)

Si oui,

4.8.1. – Pouvez-vous me dire la raison et quel âge vous aviez ?

Raison	âge
_____	____ ____
_____	____ ____
_____	____ ____
_____	____ ____
_____	____ ____
_____	____ ____

4.9. Pendant votre vie, avez-vous pris un traitement médical, à raison de plus d'une prise par semaine pendant plus d'un an ?

Traitement	Famille du Médicament	Raison	âge de début	âge de fin	dose	j/s/m	régulièrement
							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
							<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

- (1) contraceptifs oraux (2) Antalgiques (3) Antihypertenseurs (4) pour diminuer le cholestérol (5) Antidiabétiques (6) Vaccinations allergiques
 (7) Anti-ulcéreux (8) Anti-dépresseurs (9) médicaments pour dormir (10) traitement pour les hémorroïdes

4.10. Vous souvenez-vous combien de fois vous avez pris des antibiotiques à différentes périodes de votre vie ?

Quand vous aviez Vous en avez pris	Vers l'âge de 10 ans	Vers l'âge de 20 ans	Vers l'âge de 30 ans	Vers l'âge de 40 ans
Moins d'une fois par an	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 à 3 fois par an	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 à 6 fois par an	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plus de 6 fois par an	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**4.11. Il est très probable que pendant votre vie vous ayez eu des radiographies.
Je vais vous citer différentes parties du corps et différentes radios, pouvez-vous m'indiquer
lesquelles vous avez eues ?**

Site		nombre de fois	âge de la première	âge de la dernière
Dents	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Thorax	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Abdomen sans préparation (ventre)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Os	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Crâne	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Reins avec produits de contraste	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Abdomen avec produit de contraste ou Lavement baryté	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Mammographie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Echographie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Scanner	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Scintigraphie	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autres (lesquelles)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
_____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
_____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

5. Voyages à l'étranger

Maintenant, je voudrais vous poser quelques questions au sujet de voyages que vous avez éventuellement fait.

5.1. Etes-vous déjà allé en Afrique, Asie ou Amérique latine?

oui non ↪ (aller à la question 6.1)

Si oui,

5.1.1. – Dans quel pays êtes-vous allé?

Pays	Age de l'arrivée dans le pays	Temps à l'étranger	Durée
_____	□ □	□ □	J s m a
_____	□ □	□ □	J s m a
_____	□ □	□ □	J s m a
_____	□ □	□ □	J s m a
_____	□ □	□ □	J s m a

J = jour S = semaine M = mois A = année

5.1.2. A la suite de ces voyages avez-vous souffert d'une maladie qui était en relation avec l'un d'entre eux?

oui non ↪ (aller à la question 6.1)

si oui,

5.1.2.1- Savez-vous quelles sont les maladies?

Diagnostic	Code ICD-9
_____	□ □ . □ □
_____	□ □ . □ □
_____	□ □ . □ □

6.- Histoire résidentielle

Combien de logements avez-vous occupé ? Avez-vous déjà vécu en milieu rural ? Si oui, pendant combien d'années ?	maisons - <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non ans ---
Avez-vous déjà vécu dans une maison pour étudiants ou tout autre habitat que vous partagez avec d'autres personnes ?(exemple : l'internat, l'armée) Si oui, pendant combien d'années ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non ans ---
Avez-vous déjà vécu dans une maison dans laquelle l'eau provenait d'un puits ou d'une source ? Si oui, pendant combien d'années ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non ans ---
Avez-vous déjà vécu à proximité d'une usine d'incinération ? Si oui, dans quel périmètre ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 5 km <input type="checkbox"/> 10 km
Gardiez-vous un(des) animal(aux) à l'intérieur ou à l'extérieur de votre habitat ? Si oui, quel type d'animaux ?	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Type I d'animaux (chiens, chats, autres petits animaux) : Si oui Nombre d'années * Lieu de vie <input type="checkbox"/> Maison <input type="checkbox"/> Dehors <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> toujours <input type="checkbox"/> occasionnellement ans --- * Contact <input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Occasionnel <input type="checkbox"/> Fréquent <input type="checkbox"/> Quotidien
Type II d'animaux (chevaux, cochons, etc) : Si oui Nombre d'années * Lieu de vie <input type="checkbox"/> Maison <input type="checkbox"/> Dehors <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> toujours <input type="checkbox"/> occasionnellement ans --- *Contact <input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Occasionnel <input type="checkbox"/> Fréquent <input type="checkbox"/> Quotidien
Type III d'animaux (oiseaux, volailles) : Si oui Nombre d'années * Lieu de vie <input type="checkbox"/> Maison <input type="checkbox"/> Dehors <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> toujours <input type="checkbox"/> occasionnellement ans --- * Contact <input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Occasionnel <input type="checkbox"/> Fréquent <input type="checkbox"/> Quotidien

11.- Activités Professionnelles

Faire le questionnaire professionnel à ce moment là pour éviter qu'il ait lieu à la fin quand le sujet est fatigué

Utiliser le questionnaire spécifique et les questionnaires spécialisés pour chaque activité professionnelle

Q6. Dites-moi si vous utilisiez ou manipulez un des éléments suivants au cours de votre travail :

Exposition	Si une exposition correspond à un travail relatif à un questionnaire spécialisé, indiquez-le (QS)
<input type="checkbox"/> Animaux vivants	<input type="checkbox"/> Fermiers <input type="checkbox"/> Viande
<input type="checkbox"/> Solvants	<input type="checkbox"/> Nettoyage à sec <input type="checkbox"/> Textile <input type="checkbox"/> Travail du bois <input type="checkbox"/> Imprimerie <input type="checkbox"/> Cuir <input type="checkbox"/> Dégraissage
<input type="checkbox"/> Peintures	<input type="checkbox"/> Chimie <input type="checkbox"/> Peinture
<input type="checkbox"/> Décapants	<input type="checkbox"/> Peinture
<input type="checkbox"/> Dégraissage, nettoyage des métaux	<input type="checkbox"/> Dégraissage
<input type="checkbox"/> Fuels	
<input type="checkbox"/> Radiations ionisantes	<input type="checkbox"/> Professionnels de santé
<input type="checkbox"/> Pesticides	<input type="checkbox"/> Fermiers <input type="checkbox"/> Chimie
<input type="checkbox"/> Poussière de bois	<input type="checkbox"/> Travail du bois
<input type="checkbox"/> Textiles	<input type="checkbox"/> Textile
<input type="checkbox"/> Résines, fibres de verre	
<input type="checkbox"/> Adhésifs	<input type="checkbox"/> Chimie

Emploi N° 2

Nom de l'emploi: plein temps temps partiel : Heure/sem
 saisonnier : mois/an
 à l'intérieur : à l'extérieur les deux.....

de : année 19 à année ville

Q1. Nom de l'entreprise / de l'employeur:

Q2. Activité / production et taille de l'entreprise :

Q3. Intitulé de votre emploi:

Q4. Décrivez votre travail, s'il-vous-plait (ce que vous faisiez une journée normale et comment vous le faisiez). Dites-moi si le travail a changé au cours du temps : (question très importante, tournez la page si vous n'avez pas assez de place pour noter. Essayer de faire raconter au sujet son activité.)

Q5. Quelles machines ou équipement utilisiez-vous?

Q6. Dites-moi si vous utilisiez ou manipulez un des éléments suivants au cours de votre travail :

Exposition	Si une exposition correspond à un travail relatif à un questionnaire spécialisé, indiquez-le (QS)
<input type="checkbox"/> Animaux vivants	<input type="checkbox"/> Fermiers <input type="checkbox"/> Viande
<input type="checkbox"/> Solvants	<input type="checkbox"/> Nettoyage à sec <input type="checkbox"/> Textile <input type="checkbox"/> Travail du bois <input type="checkbox"/> Imprimerie <input type="checkbox"/> Cuir <input type="checkbox"/> Dégraissage
<input type="checkbox"/> Peintures	<input type="checkbox"/> Chimie <input type="checkbox"/> Peinture
<input type="checkbox"/> Décapants	<input type="checkbox"/> Peinture
<input type="checkbox"/> Dégraissage, nettoyage des métaux	<input type="checkbox"/> Dégraissage
<input type="checkbox"/> Fuels	
<input type="checkbox"/> Radiations ionisantes	<input type="checkbox"/> Professionnels de santé
<input type="checkbox"/> Pesticides	<input type="checkbox"/> Fermiers <input type="checkbox"/> Chimie
<input type="checkbox"/> Poussière de bois	<input type="checkbox"/> Travail du bois
<input type="checkbox"/> Textiles	<input type="checkbox"/> Textile
<input type="checkbox"/> Résines, fibres de verre	
<input type="checkbox"/> Adhésifs	<input type="checkbox"/> Chimie

Q6. Dites-moi si vous utilisiez ou manipulez un des éléments suivants au cours de votre travail :

Exposition	Si une exposition correspond à un travail relatif à un questionnaire spécialisé, indiquez-le (QS)
<input type="checkbox"/> Animaux vivants	<input type="checkbox"/> Fermiers <input type="checkbox"/> Viande
<input type="checkbox"/> Solvants	<input type="checkbox"/> Nettoyage à sec <input type="checkbox"/> Textile <input type="checkbox"/> Travail du bois <input type="checkbox"/> Imprimerie <input type="checkbox"/> Cuir <input type="checkbox"/> Dégraissage
<input type="checkbox"/> Peintures	<input type="checkbox"/> Chimie <input type="checkbox"/> Peinture
<input type="checkbox"/> Décapants	<input type="checkbox"/> Peinture
<input type="checkbox"/> Dégraissage, nettoyage des métaux	<input type="checkbox"/> Dégraissage
<input type="checkbox"/> Fuels	
<input type="checkbox"/> Radiations ionisantes	<input type="checkbox"/> Professionnels de santé
<input type="checkbox"/> Pesticides	<input type="checkbox"/> Fermiers <input type="checkbox"/> Chimie
<input type="checkbox"/> Poussière de bois	<input type="checkbox"/> Travail du bois
<input type="checkbox"/> Textiles	<input type="checkbox"/> Textile
<input type="checkbox"/> Résines, fibres de verre	
<input type="checkbox"/> Adhésifs	<input type="checkbox"/> Chimie

Q7. Après tous les emplois, dites-moi si vous utilisiez ou manipuliez un des éléments suivants en dehors de votre travail (passe-temps, travaux dans ou en dehors de la maison).

Exposition	Si oui, décrivez : <ul style="list-style-type: none"> le type d'exposition, la raison de l'exposition (pour quelle tâche?) Nombre d'années d'exposition fréquence de l'exposition (heures/semaine ou par jour)
<input type="checkbox"/> Animaux vivants	
<input type="checkbox"/> Solvants	
<input type="checkbox"/> Peintures	
<input type="checkbox"/> Décapants	
<input type="checkbox"/> Dégraissage, nettoyage des métaux	
<input type="checkbox"/> Fuels	
<input type="checkbox"/> Radiations ionisantes	
<input type="checkbox"/> Pesticides	
<input type="checkbox"/> Poussière de bois	
<input type="checkbox"/> Textiles	
<input type="checkbox"/> Résines, fibres de verre	
<input type="checkbox"/> Adhésifs	

Je vais vous interroger maintenant sur vos habitudes de vie.

7. - FUMER

**7.1. Avez-vous déjà fumé régulièrement plus de 2 cigarettes ou pipe par semaine pendant plus d'un an ?
cig /an ou 5 paquets/an)**

(oui non ↘ (aller à la question 8.1)

Si oui, quel type, à quel âge avez-vous débuté, arrêté et combien de cigarettes.

7.2. Type de cigarettes :

- 1 = Blonde avec filtre
- 2 = Blonde sans filtre
- 3 = Brune avec filtre

- 4 = Brune sans filtre
- 5 = Blonde roulée
- 6 = Brune roulée

- 7 = Cigares
- 8 = Pipe
- 9 = Autres (Marihuana,...)

Type	Age début	Age fin	Nombre de cigarettes	1 = jour 2 = semaine 3 = mois
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

8. - ALCOOL

8.1. Avez-vous consommé régulièrement de la bière, du vin, du champagne, ou des spiritueux?

(régulièrement : une prise quotidienne en moyenne pendant 6 mois)

Bière oui non

Champagne/ vin mousseux oui non

Vin oui non

Spiritueux oui non

Σ (aller à la question 10)

8.2. Si oui, décrivez la ou les période(s) de votre vie pendant laquelle vous avez consommé de l'alcool. Essayer de choisir les changements importants.

Essayer d'éviter le chevauchement des années pour le même type de consommation.

Ex. 30-40, 41-50 au lieu de 30-40, 40-50

Dire pour chaque type séparément.

	Age début	Age fin	Unité (a)	Combien?	Rythme (b)
Bière	<input type="text"/>				
	<input type="text"/>				
	<input type="text"/>				
Vin rouge	<input type="text"/>				
	<input type="text"/>				
	<input type="text"/>				
Vin blanc	<input type="text"/>				
	<input type="text"/>				
	<input type="text"/>				
Spiritueux	<input type="text"/>				
	<input type="text"/>				
	<input type="text"/>				

- (a) (1) (300cc)
 (2) verre d'eau (200cc)
 (3) verre de vin (100cc)
 (4) petit verre(35cc)
 (5) petit verre (65cc)

- (b) (1) par jour
 (2) par semaine
 (3) par mois
 (4) par an

9. Autres Habitudes

9.1. Vous êtes-vous déjà injecté un médicament ou une drogue non prescrit par un médecin?

oui non ↪ (aller à la question 11.1)

Si oui,

9.2.- Pouvez-vous me dire l'âge où cela s'est passé la première fois ?

--	--

9.3.-Pendant combien d'années avez-vous eu ce type de médicament ?

--	--

10.- Cheveux et Coloration des cheveux

10.1. Comment décririez-vous la couleur de vos cheveux quand vous aviez 20 ans, avant toute coloration ?

- châtain foncé
 noir
 châtain clair
 blond
 gris
 roux
 autres _____

10.2.- Avez-vous déjà fait une coloration ?

oui non

Si oui, décrivez la coloration que vous utilisez habituellement

Couleur	Type	Age de la première	Age de la dernière	Nombre de fois	Périodicité
<input type="checkbox"/> Noir <input type="checkbox"/> Blond <input type="checkbox"/> Châtain <input type="checkbox"/> Roux <input type="checkbox"/> Autres _____	<input type="checkbox"/> Teinture <input type="checkbox"/> Lavage <input type="checkbox"/> Décoloration	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Semaine <input type="checkbox"/> Mois <input type="checkbox"/> An
<input type="checkbox"/> Noir <input type="checkbox"/> Blond <input type="checkbox"/> Châtain <input type="checkbox"/> Roux <input type="checkbox"/> Autres _____	<input type="checkbox"/> Teinture <input type="checkbox"/> Lavage <input type="checkbox"/> Décoloration	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Semaine <input type="checkbox"/> Mois <input type="checkbox"/> An
<input type="checkbox"/> Noir <input type="checkbox"/> Blond <input type="checkbox"/> Châtain <input type="checkbox"/> Roux <input type="checkbox"/> Autres _____	<input type="checkbox"/> Teinture <input type="checkbox"/> Lavage <input type="checkbox"/> Décoloration	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Semaine <input type="checkbox"/> Mois <input type="checkbox"/> An
<input type="checkbox"/> Noir <input type="checkbox"/> Blond <input type="checkbox"/> Châtain <input type="checkbox"/> Roux <input type="checkbox"/> Autres _____	<input type="checkbox"/> Teinture <input type="checkbox"/> Lavage <input type="checkbox"/> Décoloration	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Semaine <input type="checkbox"/> Mois <input type="checkbox"/> An
<input type="checkbox"/> Noir <input type="checkbox"/> Blond <input type="checkbox"/> Châtain <input type="checkbox"/> Roux <input type="checkbox"/> Autres _____	<input type="checkbox"/> Teinture <input type="checkbox"/> Lavage <input type="checkbox"/> Décoloration	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Semaine <input type="checkbox"/> Mois <input type="checkbox"/> An
<input type="checkbox"/> Noir <input type="checkbox"/> Blond <input type="checkbox"/> Chatain <input type="checkbox"/> Roux <input type="checkbox"/> Autres _____	<input type="checkbox"/> Teinture <input type="checkbox"/> Lavage <input type="checkbox"/> Décoloration	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Semaine <input type="checkbox"/> Mois <input type="checkbox"/> An
<input type="checkbox"/> Noir <input type="checkbox"/> Blond <input type="checkbox"/> Châtain <input type="checkbox"/> Roux <input type="checkbox"/> Autres _____	<input type="checkbox"/> Teinture <input type="checkbox"/> Lavage <input type="checkbox"/> Décoloration	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Semaine <input type="checkbox"/> Mois <input type="checkbox"/> An

11. Coloration de la peau et radiations solaires

11.1. Quelle est la couleur qui décrit la mieux la couleur de vos yeux ?

- Noir/brun foncé
- noisette/vert
- Bleu/gris

11.2. Quelle est la couleur qui décrit la mieux la couleur de votre peau sans bronzage ? (partie intérieure de votre bras)

- Très blanche
- Blanche
- Légèrement mate
- Brun foncé
- Noir
- Albinos
- Autres

11.3. Comment réagirait votre peau si vous l'exposiez au soleil brillant la première fois en été, pendant une heure au plus, au milieu de la journée, sans aucune protection ?

- Coup de soleil sévère avec brûlure
- Dououreux coup de soleil pendant quelques jours jusqu'à ce que la peau pèle
- Légère brûlure jusqu'au bronzage
- Brune sans aucun coup de soleil

11.4. Comment réagirait votre peau si vous l'exposiez à plusieurs reprises au soleil brillant, sans aucune protection ?

- Très brune et bronzée profondément
- Bronzage modéré
- Brûlure ou bronzage occasionnel
- Pas de bronzage du tout ou quelques tâches.

11.4.1.- Avez-vous déjà eu un coup de soleil ?

- oui
- non
- ne sait pas

11.4.2.- Quel âge aviez-vous lorsque vous avez eu votre premier coup de soleil ?

----- ans

11.5. Maintenant, je vous interroger sur le temps que vous avez passé en plein air à différentes périodes de votre vie. Par les femmes en plein air, je pense au temps compris entre 9 h. 00 et 17 h. 00, passé sous le soleil et non à l'ombre.

	En période scolaire ou d'activité professionnelle	En période de congé
Enfance – Adolescence (< 20 ans)		
• Combien d'heures avez-vous passé en plein air ? (maximum 8 heures/jours)	----- heures	----- heures
• Avez-vous pratiqué régulièrement des loisirs en plein air durant la journée, entre 9H00 et 17H00 ?	≡ Piscine/navigation ≡ Randonnée en montagne /jogging ≡ Sports collectifs(football..) ≡ Autres (golf, tennis..)	≡ Piscine/navigation ≡ Randonnée en montagne /jogging ≡ Sports collectifs(football..) ≡ Autres (golf, tennis..)
• Utilisez-vous une protection solaire ?	≡ chapeau ≡ crème solaire ≡ lunettes de soleil ≡ autres ≡ rien	≡ chapeau ≡ crème solaire ≡ lunettes de soleil ≡ autres ≡ rien
Adulte (> 20 ans et < 60 ans)		
• Combien d'heures avez-vous passé en plein air ? (maximum 8 heures/jours)	----- heures	----- heures
• Avez-vous pratiqué régulièrement des loisirs en plein air durant la journée, entre 9H00 et 17H00 ?	≡ Piscine/navigation ≡ Randonnée en montagne /jogging ≡ Sports collectifs(football..) ≡ Autres (golf, tennis..)	≡ Piscine/navigation ≡ Randonnée en montagne /jogging ≡ Sports collectifs(football..) ≡ Autres (golf, tennis..)
• Utilisez-vous une protection solaire ?	≡ chapeau ≡ crème solaire ≡ lunettes de soleil ≡ autres ≡ rien	≡ chapeau ≡ crème solaire ≡ lunettes de soleil ≡ autres ≡ rien
Adulte (> 60 ans)		
• Combien d'heures avez-vous passé en plein air ? (maximum 8 heures/jours)	----- heures	----- heures
• Avez-vous pratiqué régulièrement des loisirs en plein air durant la journée, entre 9H00 et 17H00 ?	≡ Piscine/navigation ≡ Randonnée en montagne /jogging ≡ Sports collectifs(football..) ≡ Autres (golf, tennis..)	≡ Piscine/navigation ≡ Randonnée en montagne /jogging ≡ Sports collectifs(football..) ≡ Autres (golf, tennis..)
• Utilisez-vous une protection solaire ?	≡ chapeau ≡ crème solaire ≡ lunettes de soleil ≡ autres ≡ rien	≡ chapeau ≡ crème solaire ≡ lunettes de soleil ≡ autres ≡ rien

11.6. Pendant votre vie, avez-vous déjà fait des séances d'UV ?

≡ oui ≡ non

13.6.1. Si oui, pourquoi ?

≡ Bronzage ≡ Traitement ≡ Les deux

13.6.2. Si vous l'avez fait pour un traitement, pouvez-vous me dire pour quelle maladie ?

- Combien de séances avez-vous eu au total ?

___ séances

Annexe C

Critères d'éligibilité à l'autogreffe dans l'essai clinique LyMa

Critères d'éligibilité

- Tous les malades avec une réponse en TDM $\geq 75\%$ de diminution de la masse tumorale après R-DHAP +/- R-CHOP.
- ET en état de supporter l'autogreffe de cellules souches périphériques :
 - score OMS ≥ 2
 - pas de contre-indication organique à la reprise d'une chimiothérapie intensive suivie d'aplasie (critères laissés à l'appréciation de l'investigateur mais devant être précisés dans le cahier de recueil de données)
- ET disposant d'un greffon autologue de cellules souches hématopoïétiques de qualité satisfaisante :
 - En fonction de l'expérience de son centre, chaque investigateur est laissé libre d'administrer le traitement même si le greffon ne remplit pas les critères exigés par le protocole : l'évolution ultérieure sera analysée en intention de traitement mais le malade sera considéré comme en échec de recueil de cellules souches hématopoïétiques. Il est cependant recommandé de ne pas utiliser le traitement intensif prévu par le protocole si moins de 106 CD 34+ / kg sont disponibles pour la réalisation d'une autogreffe.

Critères d'inéligibilité

- insuffisance cardiaque documentée :
 - clinique
 - électrocardiographique : hypertrophie ventriculaire gauche avec index de Sokolow- Lyon supérieur à 40, bloc de branche gauche complet, bibloc
 - fraction d'éjection ventriculaire insuffisante : échographique < 40 %, scintigraphique < 50 %
- OU insuffisance hépatique :
 - bilirubine > 4 x valeur normale
 - transaminases et/ou phosphatases alcalines > 4 x valeur normale
- OU insuffisance rénale :
 - créatininémie > 200 umoles/L
 - ou clairance de la créatinine \leq 40 mL/mn
- OU complications infectieuses graves des traitements antérieurs (aspergillose invasive notamment), non contrôlées (laissées à l'appréciation de l'investigateur)
- OU patient refusant la poursuite de l'étude

Bibliographie

- [1] S. Le Guyader-Peyrou, A. Belot, M. Maynadié, F. Binder-Foucard, L. Remontet, X. Troussard, N. Bossard, A. Monnereau, and French network of cancer registries (Francim). Cancer incidence in France over the 1980-2012 period : Hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 64(2) :103–112, April 2016.
- [2] Alain Monnereau, Laurent Remontet, Marc Maynadié, Florence Binder-Foucard, Aurélien Belot, Xavier Troussard, and Nadine Bossard. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Technical report, Institut de veille sanitaire, September 2013.
- [3] Ralf Küppers. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat. Rev. Cancer*, 5(4) :251–262, April 2005.
- [4] Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, Michele Ghilmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz, and Elaine S. Jaffe. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20) :2375–2390, May 2016.
- [5] James O. Armitage. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin*, 55(6) :368–376, December 2005.
- [6] N. L. Harris, E. S. Jaffe, J. Diebold, G. Flandrin, H. K. Muller-Hermelink, and J. Vardiman. Lymphoma classification—from controversy to consensus : the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann. Oncol.*, 11 Suppl 1 :3–10, 2000.
- [7] Elias Campo, Steven H. Swerdlow, Nancy L. Harris, Stefano Pileri, Harald Stein, and Elaine S. Jaffe. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond : evolving concepts and practical applications. *Blood*, 117(19) :5019–5032, May 2011.
- [8] A. Belot, P. Grosclaude, N. Bossard, E. Jouglà, E. Benhamou, P. Delafosse, A.-V. Guizard, F. Molinié, A. Danzon, S. Bara, A.-M. Bouvier, B. Trétarre, F. Binder-Foucard, M. Colonna, L. Daubisse, G. Hédelin, G. Launoy, N. Le Stang, M. Maynadié, A. Monnereau, X. Troussard,

- J. Faivre, A. Collignon, I. Janoray, P. Arveux, A. Buemi, N. Raverdy, C. Schwartz, M. Bovet, L. Chérié-Challine, J. Estève, L. Remontet, and M. Velten. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 56(3) :159–175, June 2008.
- [9] Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, and Freddie Bray. Cancer incidence and mortality worldwide : sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 136(5) :E359–386, March 2015.
- [10] D. Max Parkin, Freddie Bray, J. Ferlay, and Paola Pisani. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 55(2) :74–108, April 2005.
- [11] J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, S. Rosso, J. W. W. Coebergh, H. Comber, D. Forman, and F. Bray. Cancer incidence and mortality patterns in Europe : estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer*, 49(6) :1374–1403, April 2013.
- [12] Dominik D. Alexander, Pamela J. Mink, Hans-Olov Adami, Ellen T. Chang, Philip Cole, Jack S. Mandel, and Dimitrios Trichopoulos. The non-Hodgkin lymphomas : A review of the epidemiologic literature. *Int. J. Cancer*, 120(S12) :1–39, January 2007.
- [13] Alain Monnereau, Zoe Uhry, Nadine Bossard, Anne Cowppli-Bony, Nicolas Voirin, Patricia Delafosse, Laurent Remontet, Xavier Troussard, and Marc Maynadié. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 2 : hémopathies malignes. Technical report, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, 2016.
- [14] Caroline Bray, David S. Morrison, and Pam McKay. Socio-economic deprivation and survival of non-Hodgkin lymphoma in Scotland. *Leukemia & Lymphoma*, 49(5) :917–923, January 2008.
- [15] B. L. Frederiksen, S. O. Dalton, M. Osler, M. Steding-Jessen, and P. de Nully Brown. Socioeconomic position, treatment, and survival of non-Hodgkin lymphoma in Denmark – a nationwide study. *British Journal of Cancer*, 106(5) :988, February 2012.
- [16] Birgitte Lidegaard Frederiksen, Peter de Nully Brown, Susanne Oksbjerg Dalton, Marianne Steding-Jessen, and Merete Osler. Socioeconomic inequalities in prognostic markers of non-Hodgkin lymphoma : Analysis of a national clinical database. *European Journal of Cancer*, 47(6) :910–917, April 2011.
- [17] Julia F. Simard, Fredrik Baecklund, Ellen T. Chang, Eva Baecklund, Henrik Hjalgrim, Hans Olov Adami, Bengt Glimelius, and Karin E. Smedby. Lifestyle factors, autoimmune disease

- and family history in prognosis of non-hodgkin lymphoma overall and subtypes. *Int. J. Cancer*, 132(11) :2659–2666, June 2013.
- [18] Susan M. Geyer, Lindsay M. Morton, Thomas M. Habermann, Cristine Allmer, Scott Davis, Wendy Cozen, Richard K. Severson, Charles F. Lynch, Sophia S. Wang, Matthew J. Maurer, Patricia Hartge, and James R. Cerhan. Smoking, Alcohol Use, Obesity, and Overall Survival from Non-Hodgkin Lymphoma : A Population-Based Study. *Cancer*, 116(12) :2993–3000, June 2010.
- [19] Nicholas J. Ollberding, Andrew M. Evens, Briseis Aschebrook-Kilfoy, Donne Bennett D. Caces, Dennis D. Weisenburger, Sonali M. Smith, and Brian C.-H. Chiu. Pre-Diagnosis Cigarette Smoking and Overall Survival in Non-Hodgkin Lymphoma. *Br J Haematol*, 163(3) :352–356, November 2013.
- [20] Jianguang Ji, Xiangdong Liu, Kristina Sundquist, and Jan Sundquist. Survival of cancer in patients with rheumatoid arthritis : a follow-up study in Sweden of patients hospitalized with rheumatoid arthritis 1 year before diagnosis of cancer. *Rheumatology (Oxford)*, 50(8) :1513–1518, August 2011.
- [21] Ted R. Mikuls, Justin O. Endo, Susan E. Puumala, Patricia A. Aoun, Natalie A. Black, James R. O'Dell, Julie A. Stoner, Eugene C. Boilesen, Martin A. Bast, Debra A. Bergman, Kay M. Ristow, Melissa Ooi, James O. Armitage, and Thomas M. Habermann. Prospective study of survival outcomes in Non-Hodgkin's lymphoma patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Oncol.*, 24(10) :1597–1602, April 2006.
- [22] Chin-Hsiao Tseng. Diabetes, insulin use, and non-Hodgkin lymphoma mortality in Taiwan. *Metabolism*, 61(7) :1003–1009, July 2012.
- [23] Ian H. Langford, Graham Bentham, and Anné-Lise McDonald. Mortality from non-Hodgkin lymphoma and UV exposure in the European Community. *Health & Place*, 4(4) :355–364, December 1998.
- [24] Angela Cecilia Pesatori, Dario Consonni, Maurizia Rubagotti, Paolo Grillo, and Pier Alberto Bertazzi. Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident" : twenty years of follow-up. *Environ Health*, 8 :39, September 2009.
- [25] Angela Cecilia Pesatori, P. Grillo, D. Consonni, M. Caironi, G. Sampietro, Leonella Olivari, Silvia Ghisleni, and P. A. Bertazzi. Update of the mortality study of workers exposed to

- polychlorinated biphenyls (Pcbs) in two Italian capacitor manufacturing plants. *Med Lav*, 104(2) :107–114, April 2013.
- [26] T. Battaglioli, G. Gorini, A. Seniori Costantini, P. Crosignani, L. Miligi, O. Nanni, E. Stagnaro, R. Tumino, and P. Vineis. Cigarette smoking and alcohol consumption as determinants of survival in non-Hodgkin’s lymphoma : a population-based study. *Ann. Oncol.*, 17(8) :1283–1289, August 2006.
- [27] Kenneth R. Carson, Nancy L. Bartlett, Jay R. McDonald, Suhong Luo, Angelique Zeringue, Jingxia Liu, Qiang Fu, Su-Hsin Chang, and Graham A. Colditz. Increased Body Mass Index Is Associated With Improved Survival in United States Veterans With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 30(26) :3217, September 2012.
- [28] Xuesong Han, Tongzhang Zheng, Francine M. Foss, Shuangge Ma, Theodore R. Holford, Peter Boyle, Brian Leaderer, Ping Zhao, Min Dai, and Yawei Zhang. Alcohol consumption and non-Hodgkin lymphoma survival. *J Cancer Surviv*, 4(2) :101–109, June 2010.
- [29] Jeffrey A. Jones, Luis E. Fayad, Linda S. Elting, and Maria A. Rodriguez. Body mass index and outcomes in patients receiving chemotherapy for intermediate-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 51(9) :1649–1657, September 2010.
- [30] Renato Talamini, Jerry Polesel, Michele Spina, Emanuela Chimienti, Diego Serraino, Antonella Zucchetto, Ernesto Zanet, Silvia Franceschi, and Umberto Tirelli. The impact of tobacco smoking and alcohol drinking on survival of patients with non-Hodgkin lymphoma. *Int. J. Cancer*, 122(7) :1624–1629, April 2008.
- [31] Karin E. Smedby and Henrik Hjalgrim. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Seminars in Cancer Biology*, 21(5) :293–298, November 2011.
- [32] H. Rappaport. New concepts in the classification of malignant hemopathies. *Bull Cancer*, 61(1) :11–22, March 1974.
- [33] K. Lennert, R.d. Collins, and R.j. Lukes. Concordance of the Kiel and Lukes-Collins classifications of non-Hodgkin’s lymphomas. *Histopathology*, 7(4) :549–559, July 1983.
- [34] National cancer institute sponsored study of classifications of non-hodgkin’s lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*, 49(10) :2112–2135, May 1982.

- [35] A. G. Stansfeld, J. Diebold, H. Noel, Y. Kapanci, F. Rilke, G. Kelényi, C. Sundstrom, K. Lennerth, J. A. van Unnik, and O. Mioduszevska. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet*, 1(8580) :292–293, February 1988.
- [36] Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Jacques Diebold, Georges Flandrin, H. Konrad Müller-Hermelink, James Vardiman, T. Andrew Lister, and Clara D. Bloomfield. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues : Report of the Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of Clinical Oncology*, 17(12) :3835–3849, December 1999.
- [37] E. S. Jaffe, N. L. Harris, J. Diebold, and H. K. Müller-Hermelink. World Health Organization Classification of lymphomas : a work in progress. *Ann. Oncol.*, 9 Suppl 5 :S25–30, 1998.
- [38] G. Salles. Les lymphomes malins, hodgkiniens et non hodgkiniens, October 2011.
- [39] Stephen M. Ansell and James Armitage. Non-Hodgkin lymphoma : diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.*, 80(8) :1087–1097, August 2005.
- [40] P Solal-Celigny, N. Brousse, Ch Fermé, Ch Gisselbrecht, and B. Coiffier. *Lymphomes. Lymphomes non hodgkiniens, Maladie de Hodgkin (3e édition)*. Frison-Roche, 3e edition edition, 1997.
- [41] J. J. Sotto and R. Gressin. Les lymphomes malins non hodgkiniens (164a).pdf, March 2005.
- [42] S. A. Rosenberg. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin’s lymphomas. *Cancer Treat Rep*, 61(6) :1023–1027, September 1977.
- [43] T. A. Lister, D. Crowther, S. B. Sutcliffe, E. Glatstein, G. P. Canellos, R. C. Young, S. A. Rosenberg, C. A. Coltman, and M. Tubiana. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin’s disease : Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol.*, 7(11) :1630–1636, November 1989.
- [44] Peter Adamson, Freddie Bray, Adele Seniori Costantini, Meng-Hua Tao, Elisabete Weiderpass, and Eve Roman. Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur. J. Cancer*, 43(2) :391–401, January 2007.
- [45] P. Hartge and S. S. Devesa. Quantification of the impact of known risk factors on time trends in non-Hodgkin’s lymphoma incidence. *Cancer Res.*, 52(19 Suppl) :5566s–5569s, October 1992.
- [46] Milena Sant, Claudia Allemani, Carmen Tereanu, Roberta De Angelis, Riccardo Capocaccia, Otto Visser, Rafael Marcos-Gragera, Marc Maynadié, Arianna Simonetti, Jean-Michel Lutz,

- Franco Berrino, and the HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype : results of the HAEMACARE project. *Blood*, 116(19) :3724–3734, November 2010.
- [47] Nikolaus Becker, Joan Fortuny, Tomas Alvaro, Alexandra Nieters, Marc Maynadié, Lenka Foretova, Anthony Staines, Paul Brennan, Paolo Boffetta, Pier Luigi Cocco, and Silvia de Sanjose. Medical history and risk of lymphoma : results of a European case-control study (EPILYMPH). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 135(8) :1099–1107, August 2009.
- [48] Paolo Boffetta, Bruce Armstrong, Martha Linet, Carol Kasten, Wendy Cozen, and Patricia Hartge. Consortia in Cancer Epidemiology : Lessons from InterLymph. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(2) :197–199, February 2007.
- [49] E. A. Holly and C. Lele. Non-Hodgkin’s lymphoma in HIV-positive and HIV-negative homosexual men in the San Francisco Bay Area : allergies, prior medication use, and sexual practices. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 15(3) :211–222, July 1997.
- [50] E. Baecklund, A. Ekbom, P. Sparén, N. Feltelius, and L. Klareskog. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis : nested case-control study. *BMJ*, 317(7152) :180–181, July 1998.
- [51] Joan Fortuny, Yolanda Benavente, Ramon Bosch, Mercedes García-Villanueva, Alberto Fernández de Sevilla, and Sílvia de Sanjosé. Type 2 diabetes mellitus, its treatment and risk for lymphoma. *Eur. J. Cancer*, 41(12) :1782–1787, August 2005.
- [52] Yawei Zhang, Theodore R. Holford, Brian Leaderer, Peter Boyle, Shelia Hoar Zahm, Patricia H. Owens, Lindsay M. Morton, Bing Zhang, Kaiyong Zou, Stuart Flynn, Giovanni Tallini, and Tongzhang Zheng. Blood transfusion and risk of non-Hodgkin’s lymphoma in Connecticut women. *Am. J. Epidemiol.*, 160(4) :325–330, August 2004.
- [53] J. L. Hsu and S. L. Glaser. Epstein-barr virus-associated malignancies : epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 34(1) :27–53, April 2000.
- [54] Nikolaus Becker, Paul Schnitzler, Paolo Boffetta, Paul Brennan, Lenka Foretova, Marc Maynadié, Alexandra Nieters, Anthony Staines, Yolanda Benavente, Pierluigi Cocco, and Silvia de Sanjose. Hepatitis B virus infection and risk of lymphoma : results of a serological analysis within the European case-control study Epilymph. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 138(12) :1993–2001, December 2012.

- [55] Pierluigi Cocco, Giovanna Piras, Maria Monne, Antonella Uras, Attilio Gabbas, Maria G. Ennas, Angelo Palmas, Marco Murineddu, Stefania Collu, Massimo Melis, Marco Rais, Pierfelice Todde, Maria G. Cabras, Emanuele Angelucci, Giovannino Massarelli, and Alexandra Nieters. Risk of malignant lymphoma following viral hepatitis infection. *Int J Hematol*, 87(5) :474–483, May 2008.
- [56] Jee Hyun Kim, Yung-Jue Bang, Byung Joo Park, Taiwoo Yoo, Chul Woo Kim, Tae-You Kim, Dae Seog Heo, Hyo-Suk Lee, and Noe Kyeong Kim. Hepatitis B virus infection and B-cell non-Hodgkin’s lymphoma in a hepatitis B endemic area : a case-control study. *Jpn. J. Cancer Res.*, 93(5) :471–477, May 2002.
- [57] C. Mazzaro, V. Zagonel, S. Monfardini, P. Tulissi, E. Pussini, M. Fanni, R. Sorio, R. Bortolus, M. Crovatto, G. Santini, C. Tiribelli, F. Sasso, R. Masutti, and G. Pozzato. Hepatitis C virus and non-Hodgkin’s lymphomas. *Br. J. Haematol.*, 94(3) :544–550, September 1996.
- [58] Alexandra Nieters, Birgit Kallinowski, Paul Brennan, Melanie Ott, Marc Maynadié, Yolanda Benavente, Lenka Foretova, Pier Luigi Cocco, Anthony Staines, Martine Vornanen, Denise Whitby, Paolo Boffetta, Nikolaus Becker, and Silvia De Sanjosé. Hepatitis C and risk of lymphoma : results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology*, 131(6) :1879–1886, December 2006.
- [59] Renato Talamini, Maurizio Montella, Marina Crovatto, Luigino Dal Maso, Anna Crispo, Eva Negri, Michele Spina, Antonio Pinto, Antonino Carbone, and Silvia Franceschi. Non-Hodgkin’s lymphoma and hepatitis C virus : A case-control study from northern and southern Italy. *Int. J. Cancer*, 110(3) :380–385, 2004.
- [60] Feng Wang, Rui-hua Xu, Bing Han, Yan-xia Shi, Hui-yan Luo, Wen-qi Jiang, Tong-yu Lin, Hui-qiang Huang, Zhong-jun Xia, and Zhong-zhen Guan. High incidence of hepatitis B virus infection in B-cell subtype non-Hodgkin lymphoma compared with other cancers. *Cancer*, 109(7) :1360–1364, 2007.
- [61] P. Cocco, A. t’Mannetje, D. Fadda, M. Melis, N. Becker, S. de Sanjosé, L. Foretova, J. Mareckova, A. Staines, S. Kleefeld, M. Maynadié, A. Nieters, P. Brennan, and P. Boffetta. Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes : results from the Epilymph case-control study. *Occup Environ Med*, 67(5) :341–347, May 2010.
- [62] P. Cocco. [Retrospective estimate of occupations exposure to solvents. Methodology used in the Epilymph study]. *G Ital Med Lav Ergon*, 25(3) :420–421, September 2003.

- [63] Pierluigi Cocco, Giannina Satta, Ileana D'Andrea, Tinucia Nonne, Giuseppe Udas, Mariagrazia Zucca, Andrea 't Mannetje, Nikolaus Becker, Silvia de Sanjosé, Lenka Foretova, Anthony Staines, Marc Maynadié, Alexandra Nieters, Paul Brennan, Maria G. Ennas, and Paolo Boffetta. Lymphoma risk in livestock farmers : results of the Epilymph study. *Int. J. Cancer*, 132(11) :2613–2618, June 2013.
- [64] L. Costas, C. Infante-Rivard, J.-P. Zock, M. Van Tongeren, P. Boffetta, A. Cusson, C. Robles, D. Casabonne, Y. Benavente, N. Becker, P. Brennan, L. Foretova, M. Maynadié, A. Staines, A. Nieters, P. Cocco, and S. de Sanjosé. Occupational exposure to endocrine disruptors and lymphoma risk in a multi-centric European study. *Br. J. Cancer*, 112(7) :1251–1256, March 2015.
- [65] M. Merhi, H. Raynal, E. Cahuzac, F. Vinson, J. P. Cravedi, and L. Gamet-Payrastre. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers : meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control*, 18(10) :1209–1226, December 2007.
- [66] Michael B. Cook, Katherine A. McGlynn, Susan S. Devesa, Neal D. Freedman, and William F. Anderson. Sex disparities in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 20(8) :1629–1637, August 2011.
- [67] Michael Hauptmann, Jay H. Lubin, Patricia A. Stewart, Richard B. Hayes, and Aaron Blair. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J. Natl. Cancer Inst.*, 95(21) :1615–1623, November 2003.
- [68] Susan L. Slager, Yolanda Benavente, Aaron Blair, Roel Vermeulen, James R. Cerhan, Adele Seniori Costantini, Alain Monnereau, Alexandra Nieters, Jacqueline Clavel, Timothy G. Call, Marc Maynadié, Qing Lan, Christina A. Clarke, Tracy Lightfoot, Aaron D. Norman, Joshua N. Sampson, Delphine Casabonne, Pierluigi Cocco, and Silvia de Sanjosé. 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*, 2014(48) :41–51, August 2014.
- [69] Martha S. Linet, Claire M. Vajdic, Lindsay M. Morton, Anneclaire J. de Roos, Christine F. Skibola, Paolo Boffetta, James R. Cerhan, Christopher R. Flowers, Silvia de Sanjosé, Alain Monnereau, Pierluigi Cocco, Jennifer L. Kelly, Alexandra G. Smith, Dennis D. Weisenburger, Christina A. Clarke, Aaron Blair, Leslie Bernstein, Tongzhang Zheng, Lucia Miligi, Jacqueline Clavel, Yolanda Benavente, and Brian C. H. Chiu. Medical History, Lifestyle, Family His-

- tory, and Occupational Risk Factors for Follicular Lymphoma : The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2014(48) :26–40, August 2014.
- [70] James R. Cerhan, Anne Kricker, Ora Paltiel, Christopher R. Flowers, Sophia S. Wang, Alain Monnereau, Aaron Blair, Luigino Dal Maso, Eleanor V. Kane, Alexandra Nieters, James M. Foran, Lucia Miligi, Jacqueline Clavel, Leslie Bernstein, Nathaniel Rothman, Susan L. Slager, Joshua N. Sampson, Lindsay M. Morton, and Christine F. Skibola. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for diffuse large B-cell lymphoma : the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs*, 2014(48) :15–25, August 2014.
- [71] Nathaniel C. Briggs, Robert S. Levine, and Edward A. Brann. Allergies and risk of non-Hodgkin’s lymphoma by subtype. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 11(4) :401–407, April 2002.
- [72] Paige M. Bracci, Yolanda Benavente, Jennifer J. Turner, Ora Paltiel, Susan L. Slager, Claire M. Vajdic, Aaron D. Norman, James R. Cerhan, Brian C. H. Chiu, Nikolaus Becker, Pierluigi Cocco, Ahmet Dogan, Alexandra Nieters, Elizabeth A. Holly, Eleanor V. Kane, Karin E. Smedby, Marc Maynadié, John J. Spinelli, Eve Roman, Bengt Glimelius, Sophia S. Wang, Joshua N. Sampson, Lindsay M. Morton, and Silvia de Sanjosé. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for marginal zone lymphoma : the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs*, 2014(48) :52–65, August 2014.
- [73] Ellen T. Chang, Tongzhang Zheng, Edward G. Weir, Michael Borowitz, Risa B. Mann, Donna Spiegelman, and Nancy E. Mueller. Childhood social environment and Hodgkin’s lymphoma : new findings from a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 13(8) :1361–1370, August 2004.
- [74] P. Vineis, L. Miligi, P. Crosignani, A. Fontana, G. Masala, O. Nanni, V. Ramazzotti, S. Rodella, E. Stagnaro, R. Tumino, C. Viganò, C. Vindigni, and A. S. Costantini. Delayed infection, family size and malignant lymphomas. *J Epidemiol Community Health*, 54(12) :907–911, December 2000.
- [75] Sophia S. Wang, Susan L. Slager, Paul Brennan, Elizabeth A. Holly, Silvia De Sanjose, Leslie Bernstein, Paolo Boffetta, James R. Cerhan, Marc Maynadié, John J. Spinelli, Brian C. H. Chiu, Pier Luigi Cocco, Fiona Mensah, Yawei Zhang, Alexandra Nieters, Luigino Dal Maso, Paige M. Bracci, Adele Seniori Costantini, Paolo Vineis, Richard K. Severson, Eve Roman,

- Wendy Cozen, Dennis Weisenburger, Scott Davis, Silvia Franceschi, Carlo La Vecchia, Lenka Foretova, Nikolaus Becker, Anthony Staines, Martine Vornanen, Tongzhang Zheng, and Patricia Hartge. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL) : a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood*, 109(8) :3479–3488, April 2007.
- [76] Romain Casey, Paul Brennan, Nikolaus Becker, Paolo Boffetta, Pierluigi Cocco, Eva Domingo-Domenech, Lenka Foretova, Alexandra Nieters, Silvia de Sanjosé, Anthony Staines, Martine Vornanen, and Marc Maynadié. Influence of familial cancer history on lymphoid neoplasms risk validated in the large European case-control study epilymph. *Eur. J. Cancer*, 42(15) :2570–2576, October 2006.
- [77] E. T. Chang, T. Frøslev, H. T. Sørensen, and L. Pedersen. A nationwide study of aspirin, other non-steroidal anti-inflammatory drugs, and Hodgkin lymphoma risk in Denmark. *Br. J. Cancer*, 105(11) :1776–1782, November 2011.
- [78] Elizabeth A. Holly and Paige M. Bracci. Population-based study of non-Hodgkin lymphoma, histology, and medical history among human immunodeficiency virus-negative participants in San Francisco. *Am. J. Epidemiol.*, 158(4) :316–327, August 2003.
- [79] Yawei Zhang, Theodore R. Holford, Brian Leaderer, Shelia Hoar Zahm, Peter Boyle, Lindsay McOmber Morton, Bing Zhang, Kaiyong Zou, Stuart Flynn, Giovanni Tallini, Patricia H. Owens, and Tongzhang Zheng. Prior medical conditions and medication use and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut United States women. *Cancer Causes Control*, 15(4) :419–428, May 2004.
- [80] Ellen T. Chang, Henrik Hjalgrim, Karin Ekström Smedby, Måns Akerman, Edneia Tani, Hans E. Johnsen, Bengt Glimelius, Hans-Olov Adami, and Mads Melbye. Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 97(3) :210–218, February 2005.
- [81] Yolanda Benavente, Natividad Garcia, Eva Domingo-Domenech, Tomás Alvaro, Rebeca Font, Yawei Zhang, and Silvia de Sanjose. Regular use of hair dyes and risk of lymphoma in Spain. *Int J Epidemiol*, 34(5) :1118–1122, October 2005.
- [82] Garth H. Rauscher, David Shore, and Dale P. Sandler. Hair dye use and risk of adult acute leukemia. *Am. J. Epidemiol.*, 160(1) :19–25, July 2004.

- [83] Alessandra Tavani, Eva Negri, Silvia Franceschi, Renato Talamini, Diego Serraino, and Carlo La Vecchia. Hair dye use and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcomas. *Int. J. Cancer*, 113(4) :629–631, February 2005.
- [84] Yawei Zhang, Theodore R. Holford, Brian Leaderer, Peter Boyle, Shelia Hoar Zahm, Stuart Flynn, Geovanni Tallini, Patricia H. Owens, and Tongzhang Zheng. Hair-coloring product use and risk of non-Hodgkin’s lymphoma : a population-based case-control study in Connecticut. *Am. J. Epidemiol.*, 159(2) :148–154, January 2004.
- [85] R. Cartwright, R. McNally, and A. Staines. The increasing incidence of non-Hodgkin’s lymphoma (NHL) : the possible role of sunlight. *Leuk. Lymphoma*, 14(5-6) :387–394, August 1994.
- [86] M. Melbye, H. O. Adami, H. Hjalgrim, and B. Glimelius. Ultraviolet light and non-Hodgkin’s lymphoma. *Acta Oncol*, 35(6) :655–657, 1996.
- [87] Romain Casey, Karine Piazzon-Fevre, Nicole Raverdy, Marie-Laure Forzy, Brigitte Tretare, Paule-Marie Carli, and Marc Maynadié. Case-control study of lymphoid neoplasm in three French areas : description, alcohol and tobacco consumption. *Eur. J. Cancer Prev.*, 16(2) :142–150, April 2007.
- [88] Paige M. Bracci and Elizabeth A. Holly. Tobacco use and non-Hodgkin lymphoma : results from a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes Control*, 16(4) :333–346, May 2005.
- [89] M. Kamper-Jørgensen, K. Rostgaard, S. L. Glaser, S. H. Zahm, W. Cozen, K. E. Smedby, S. Sanjosé, E. T. Chang, T. Zheng, C. La Vecchia, D. Serraino, A. Monnereau, E. V. Kane, L. Miligi, P. Vineis, J. J. Spinelli, J. R. McLaughlin, P. Pahwa, J. A. Dosman, M. Vornanen, L. Foretova, M. Maynadié, A. Staines, N. Becker, A. Nieters, P. Brennan, P. Boffetta, P. Cocco, and H. Hjalgrim. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma and its subtypes : a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Ann. Oncol.*, 24(9) :2245–2255, September 2013.
- [90] Lindsay M. Morton, Patricia Hartge, Theodore R. Holford, Elizabeth A. Holly, Brian C. H. Chiu, Paolo Vineis, Emanuele Stagnaro, Eleanor V. Willett, Silvia Franceschi, Carlo La Vecchia, Ann Maree Hughes, Wendy Cozen, Scott Davis, Richard K. Severson, Leslie Bernstein, Susan T. Mayne, Fred R. Dee, James R. Cerhan, and Tongzhang Zheng. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma : a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 14(4) :925–933, April 2005.

- [91] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 329(14) :987–994, 1993.
- [92] Philippe Solal-Céligny, Pascal Roy, Philippe Colombat, Josephine White, Jim O. Armitage, Reyes Arranz-Saez, Wing Y. Au, Monica Bellei, Pauline Brice, Dolores Caballero, Bertrand Coiffier, Eulogio Conde-Garcia, Chantal Doyen, Massimo Federico, Richard I. Fisher, Javier F. Garcia-Conde, Cesare Guglielmi, Anton Hagenbeek, Corinne Haioun, Michael LeBlanc, Andrew T. Lister, Armando Lopez-Guillermo, Peter McLaughlin, Noël Milpied, Pierre Morel, Nicolas Mounier, Stephen J. Proctor, Ama Rohatiner, Paul Smith, Pierre Soubeyran, Hervé Tilly, Umberto Vitolo, Pier-Luigi Zinzani, Emanuele Zucca, and Emili Montserrat. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*, 104(5) :1258–1265, September 2004.
- [93] Linda S Evans and Barry W Hancock. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*, 362(9378) :139–146, July 2003.
- [94] Sayako Yuda, Dai Maruyama, Akiko Miyagi Maeshima, Shinichi Makita, Hideaki Kitahara, Ken-Ichi Miyamoto, Suguru Fukuhara, Wataru Munakata, Tatsuya Suzuki, Yukio Kobayashi, Kinuko Tajima, Hirokazu Taniguchi, and Kensei Tobinai. Influence of the watch and wait strategy on clinical outcomes of patients with follicular lymphoma in the rituximab era. *Ann. Hematol.*, 95(12) :2017–2022, December 2016.
- [95] R. I. Fisher, E. R. Gaynor, S. Dahlberg, M. M. Oken, T. M. Grogan, E. M. Mize, J. H. Glick, C. A. Coltman, and T. P. Miller. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 328(14) :1002–1006, April 1993.
- [96] Bertrand Coiffier, Eric Lepage, Josette Briere, Raoul Herbrecht, Hervé Tilly, Reda Bouabdallah, Pierre Morel, Eric Van Den Neste, Gilles Salles, Philippe Gaulard, Felix Reyes, Pierre Lederlin, and Christian Gisselbrecht. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 346(4) :235–242, January 2002.
- [97] Antonio J. Grillo-López. Rituximab (Rituxan/MabThera) : the first decade (1993-2003). *Expert Rev Anticancer Ther*, 3(6) :767–779, December 2003.
- [98] Mitchell R. Smith. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody) : mechanisms of action and resistance. *Oncogene*, 22(47) :7359–7368, October 2003.

- [99] John D. Hainsworth, Sharlene Litchy, Don W. Shaffer, Van L. Lackey, Manuel Grimaldi, and F. Anthony Greco. Maximizing Therapeutic Benefit of Rituximab : Maintenance Therapy Versus Re-Treatment at Progression in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma—A Randomized Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *JCO*, 23(6) :1088–1095, February 2005.
- [100] Philippe Colombat, Gilles Salles, Nicole Brousse, Pitahey Eftekhari, Piere Soubeyran, Vincent Delwail, Eric Deconinck, Corinne Haioun, Charles Foussard, Catherine Sebban, Astasia Stamatoullas, Noël Milpied, François Boué, Bruno Taillan, Pierre Lederlin, Albert Najman, Catherine Thièblemont, François Montestruc, Anne Mathieu-Boué, Aziz Benzohra, and Philippe Solal-Céligny. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden : clinical and molecular evaluation. *Blood*, 97(1) :101–106, 2001.
- [101] Roswitha Forstpointner, Michael Unterhalt, Martin Dreyling, Hans-Peter Böck, Roland Repp, Hannes Wandt, Christiane Pott, John F. Seymour, Bernd Metzner, Annette Hänel, Tanja Lehmann, Frank Hartmann, Hermann Einsele, Wolfgang Hiddemann, and German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas : Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*, 108(13) :4003–4008, December 2006.
- [102] M. Ghielmini, K. Rufibach, G. Salles, L. Leoncini-Francini, C. Léger-Falandry, S. Cogliatti, M. Fey, G. Martinelli, R. Stahel, A. Lohri, N. Ketterer, M. Wernli, T. Cerny, and S.-F. Hsu Schmitz. Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma : clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system : a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann. Oncol.*, 16(10) :1675–1682, October 2005.
- [103] Wolfgang Hiddemann and Martin Dreyling. Mantle cell lymphoma : therapeutic strategies are different from CLL. *Curr Treat Options Oncol*, 4(3) :219–226, June 2003.
- [104] Liat Vidal, Anat Gafter-Gvili, Gilles Salles, Sami Bousseta, Bernice Oberman, Carmit Rubin, Marinus H. J. van Oers, Catherine Fortpied, Michele Ghielmini, Ruth Pettengell, Mathias Witzens-Harig, Peter Dreger, Umberto Vitolo, Maria Gomes da Silva, Andrea Evangelista,

- Hailun Li, Laurence Freedman, Thomas M. Habermann, and Ofer Shpilberg. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma—Individual patient data meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 76 :216–225, May 2017.
- [105] Thomas M. Habermann, Edie A. Weller, Vicki A. Morrison, Randy D. Gascoyne, Peter A. Cassileth, Jeffrey B. Cohn, Shaker R. Dakhil, Bruce Woda, Richard I. Fisher, Bruce A. Peterson, and Sandra J. Horning. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 24(19) :3121–3127, July 2006.
- [106] Thomas R. Callihan and Costan W. Berard. The classification and pathology of the lymphomas and leukemias. *Seminars in Roentgenology*, 15(3) :203–218, July 1980.
- [107] D. D. Weisenburger, H. Kim, and H. Rappaport. Mantle-zone lymphoma : a follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. *Cancer*, 49(7) :1429–1438, April 1982.
- [108] N. L. Harris, E. S. Jaffe, H. Stein, P. M. Banks, J. K. Chan, M. L. Cleary, G. Delsol, C. De Wolf-Peeters, B. Falini, and K. C. Gatter. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 84(5) :1361–1392, September 1994.
- [109] Mylène Dandoit, Morgane Mounier, Julien Guy, Tony Petrella, Stéphanie Girard, René-Olivier Casasnovas, Laurent Martin, Franck Bonnetain, and Marc Maynadié. The heterogeneity of changes in incidence and survival among lymphoid malignancies in a 30-year French population-based registry. *Leuk. Lymphoma*, 56(4) :1050–1057, April 2015.
- [110] Francesco Bertoni and Maurilio Ponzoni. The cellular origin of mantle cell lymphoma. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(10) :1747–1753, 2007.
- [111] M. Bernard, R. Gressin, F. Lefrère, B. Drénou, B. Branger, S. Caulet-Maugendre, P. Tass, N. Brousse, F. Valensi, N. Milpied, L. Voilat, A. Sadoun, C. Ghandour, M. Hunault, R. Leloup, L. Mannone, O. Hermine, and T. Lamy. Blastic variant of mantle cell lymphoma : a rare but highly aggressive subtype. *Leukemia*, 15(11) :1785–1791, November 2001.
- [112] R. Oinonen, K. Franssila, L. Teerenhovi, K. Lappalainen, and E. Elonen. Mantle cell lymphoma : clinical features, treatment and prognosis of 94 patients. *European Journal of Cancer*, 34(3) :329–336, 1998.
- [113] D. D. Weisenburger and J. O. Armitage. Mantle cell lymphoma— an entity comes of age. *Blood*, 87(11) :4483–4494, June 1996.

- [114] L. H. Argatoff, J. M. Connors, R. J. Klasa, D. E. Horsman, and R. D. Gascoyne. Mantle cell lymphoma : a clinicopathologic study of 80 cases. *Blood*, 89(6) :2067–2078, March 1997.
- [115] F. Bosch, P. Jares, E. Campo, A. Lopez-Guillermo, M. A. Piris, N. Villamor, D. Tassies, E. S. Jaffe, E. Montserrat, and C. Rozman. PRAD-1/cyclin D1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders : a highly specific marker of mantle cell lymphoma. *Blood*, 84(8) :2726–2732, October 1994.
- [116] E. Zucca, E. Roggero, G. Pinotti, E. Pedrinis, C. Cappella, A. Venco, and F. Cavalli. Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann. Oncol.*, 6(3) :257–262, March 1995.
- [117] Stefano A. Pileri and Brunangelo Falini. Mantle cell lymphoma. *Haematologica*, 94(11) :1488–1492, November 2009.
- [118] S. Beà, M. Ribas, J. M. Hernández, F. Bosch, M. Pinyol, L. Hernández, J. L. García, T. Flores, M. González, A. López-Guillermo, M. A. Piris, A. Cardesa, E. Montserrat, R. Miró, and E. Campo. Increased number of chromosomal imbalances and high-level DNA amplifications in mantle cell lymphoma are associated with blastoid variants. *Blood*, 93(12) :4365–4374, June 1999.
- [119] Francesc Bosch, Armando López-Guillermo, Elías Campo, Josep M. Ribera, Eulogio Conde, Miguel Angel Piris, Teresa Vallespí, Soledad Woessner, and Emilio Montserrat. Mantle cell lymphoma. *Cancer*, 82(3) :567–575, 1998.
- [120] Rekha Chandran, Stuart K. Gardiner, Miklos Simon, and Stephen E. Spurgeon. Survival trends in mantle cell lymphoma in the United States over 16 years 1992-2007. *Leuk. Lymphoma*, 53(8) :1488–1493, August 2012.
- [121] P. L. Cohen, P. J. Kurtin, K. A. Donovan, and C. A. Hanson. Bone marrow and peripheral blood involvement in mantle cell lymphoma. *Br. J. Haematol.*, 101(2) :302–310, May 1998.
- [122] Anna Abrahamsson, Nina Dahle, and Mats Jerkeman. Marked improvement of overall survival in mantle cell lymphoma : a population based study from the Swedish Lymphoma Registry. *Leuk. Lymphoma*, 52(10) :1929–1935, October 2011.
- [123] C. Y. Cheah, A. George, E. Giné, A. Chiappella, H. C. Kluin-Nelemans, W. Jurczak, K. Krawczyk, H. Mocikova, P. Klener, D. Salek, J. Walewski, M. Szymczyk, L. Smolej, R. L. Auer, D. S. Ritchie, L. Arcaini, M. E. Williams, M. Dreyling, J. F. Seymour, and European Mantle Cell Lymphoma Network. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma : clinical

features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann. Oncol.*, 24(8) :2119–2123, August 2013.

- [124] P. Meusers, M. Engelhard, H. Bartels, T. Binder, H. H. Fülle, K. Görg, U. Gunzer, K. Havemann, W. Kayser, and E. König. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma : anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol Oncol*, 7(5) :365–380, October 1989.
- [125] D. D. Weisenburger, J. M. Vose, T. C. Greiner, J. C. Lynch, W. C. Chan, P. J. Bierman, B. J. Dave, W. G. Sanger, and J. O. Armitage. Mantle cell lymphoma. A clinicopathologic study of 68 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Am. J. Hematol.*, 64(3) :190–196, July 2000.
- [126] E. Vandenberghe, C. De Wolf-Peeters, G. Vaughan Hudson, B. Vaughan Hudson, S. Pittaluga, L. Anderson, and D. C. Linch. The clinical outcome of 65 cases of mantle cell lymphoma initially treated with non-intensive therapy by the British National Lymphoma Investigation Group. *Br. J. Haematol.*, 99(4) :842–847, December 1997.
- [127] I. Teodorovic, S. Pittaluga, J. C. Kluin-Nelemans, J. H. Meerwaldt, A. Hagenbeek, M. van Glabbeke, R. Somers, L. Bijmens, E. M. Noordijk, and C. D. Peeters. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases : clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin’s lymphoma subtypes. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.*, 13(11) :2819–2826, November 1995.
- [128] J. W. Sweetenham. Stem cell transplantation for mantle cell lymphoma : should it ever be used outside clinical trials? *Bone Marrow Transplant.*, 28(9) :813–820, November 2001.
- [129] E. Zucca, H. Stein, and B. Coiffier. European Lymphoma Task Force (ELTF) : Report of the workshop on Mantle Cell Lymphoma (MCL). *Ann. Oncol.*, 5(6) :507–511, July 1994.
- [130] Georg Lenz, Martin Dreyling, Eva Hoster, Bernhard Wörmann, Ulrich Dührsen, Bernd Metzner, Hartmut Eimermacher, Andreas Neubauer, Hannes Wandt, Hjalmar Steinhauer, Sonja Martin, Else Heidemann, Ali Aldaoud, Reza Parwaresch, Joerg Hasford, Michael Unterhalt, and Wolfgang Hiddemann. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma : results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J. Clin. Oncol.*, 23(9) :1984–1992, March 2005.

- [131] Christian H. Geisler, Arne Kolstad, Anna Laurell, Mats Jerkeman, Riikka Rätty, Niels S. Andersen, Lone B. Pedersen, Mikael Eriksson, Marie Nordström, Eva Kimby, Hans Bentzen, Outi Kuittinen, Grete F. Lauritzsen, Herman Nilsson-Ehle, Elisabeth Ralfkiaer, Mats Ehinnger, Christer Sundström, Jan Delabie, Marja-Liisa Karjalainen-Lindsberg, Peter Brown, Erkki Elonen, and Nordic Lymphoma Group. Nordic MCL2 trial update : six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support : still very long survival but late relapses do occur. *Br. J. Haematol.*, 158(3) :355–362, August 2012.
- [132] Rémy Gressin, Sylvie Caulet-Maugendre, Eric Deconinck, Olivier Tournilhac, Emmanuel Gyan, Marie Pierre Moles, Abderrazak El Yamani, Jerome Cornillon, Jean François Rossi, Steven Le Gouill, Gérard Lepeu, Ghandi Damaj, Philippe Solal Celigny, Hervé Maisonneuve, Bernadette Corront, Jean Pierre Vilque, Philippe Casassus, Thierry Lamy, Marc Colonna, Philippe Colombat, and French GOELAMS Group. Evaluation of the (R)VAD+C regimen for the treatment of newly diagnosed mantle cell lymphoma. Combined results of two prospective phase II trials from the French GOELAMS group. *Haematologica*, 95(8) :1350–1357, August 2010.
- [133] Riikka Oinonen, Esa Jantunen, Maija Itälä, Tuula Lehtinen, Outi Kuittinen, Kaarle Franssila, Tom Wiklund, and Erkki Elonen. Autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 43(6) :1229–1237, June 2002.
- [134] N. S. Andersen, M. K. Jensen, P. de Nully Brown, and C. H. Geisler. A Danish population-based analysis of 105 mantle cell lymphoma patients : incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors. *Eur. J. Cancer*, 38(3) :401–408, February 2002.
- [135] Julie M. Vose. Mantle cell lymphoma : 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am. J. Hematol.*, 88(12) :1082–1088, December 2013.
- [136] Richard Delarue, Corinne Haioun, Vincent Ribrag, Pauline Brice, Alain Delmer, Herve Tilly, Gilles Salles, Achiel Van Hoof, Olivier Casasnovas, Nicole Brousse, Francois Lefrere, Olivier Hermine, and Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte (GELA). CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma : a phase 2 study from the Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte. *Blood*, 121(1) :48–53, January 2013.
- [137] Olivier Hermine, Eva Hoster, Jan Walewski, André Bosly, Stephan Stilgenbauer, Catherine Thieblemont, Michal Szymczyk, Reda Bouabdallah, Michael Kneba, Michael Hallek, Gilles Salles, Pierre Feugier, Vincent Ribrag, Josef Birkmann, Roswitha Forstpointner, Corinne

- Haioun, Mathias Hanel, René Olivier Casasnovas, Jurgen Finke, Norma Peter, Kamal Bouabdallah, Catherine Sebban, Thomas Fischer, Ulrich Duhrsen, Bernd Metzner, Georg Maschmeyer, Lothar Kanz, Christian Schmidt, Richard Delarue, Nicole Brousse, Wolfram Klapper, Elizabeth Macintyre, Marie-Helene Delfau-Larue, Christiane Pott, Wolfgang Hiddemann, Michael Unterhalt, and Martin Dreyling. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger) : a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *The Lancet*, 388(10044) :565–575, August 2016.
- [138] Alessandro M. Gianni, Michele Magni, Maurizio Martelli, Massimo Di Nicola, Carmelo Carlo-Stella, Silvana Pilotti, Alessandro Rambaldi, Sergio Cortelazzo, Caterina Patti, Guido Parvis, Fabio Benedetti, Saveria Capria, Paolo Corradini, Corrado Tarella, and Tiziano Barbui. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood*, 102(2) :749–755, July 2003.
- [139] Martin Dreyling, Georg Lenz, Eva Hoster, Achiel Van Hoof, Christian Gisselbrecht, Rudolf Schmits, Bernd Metzner, Lorenz Truemper, Marcel Reiser, Hjalmar Steinhauer, Jean-Michel Boiron, Marc A. Boogaerts, Ali Aldaoud, Vittorio Silingardi, Hanneke C. Kluin-Nelemans, Joerg Hasford, Reza Parwaresch, Michael Unterhalt, and Wolfgang Hiddemann. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma : results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*, 105(7) :2677–2684, April 2005.
- [140] Steven Le Gouill, Catherine Thieblemont, Lucie Oberic, Anne Moreau, Krimo Bouabdallah, Emmanuel Gyan, Gandhi Damaj, Vincent Ribrag, Pierre Feugier, Olivier Casasnovas, Hacene Zerazhi, Corinne Haioun, Hervé Tilly, Olivier Tournilhac, Herve Maisonneuve, Philippe Solal-Celigny, Luc Mathieu Fornecker, Eric W. Van Den Neste, Danielle Canioni, Gilles Salles, Thierry Lamy, Marie-Christine Bene, Remy Gressin, and Olivier Hermine. Rituximab Maintenance after Autologous Stem Cell Transplantation Prolongs Survival in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma : Final Results of the Randomized Phase 3 LyMa Trial of the Lysa/Goelams Group. *Blood*, 128(22) :145–145, December 2016.
- [141] Marguerite Vignon, Marie-Dominique Venon, Olivier Hermine, and Richard Delarue. Management of mantle cell lymphoma in the elderly : current and potential strategies. *Drugs Aging*,

30(12) :979–986, December 2013.

- [142] H. C. Kluin-Nelemans, E. Hoster, O. Hermine, J. Walewski, M. Trneny, C. H. Geisler, S. Stilgenbauer, C. Thieblemont, U. Vehling-Kaiser, J. K. Doorduijn, B. Coiffier, R. Forstpointner, H. Tilly, L. Kanz, P. Feugier, M. Szymczyk, M. Hallek, S. Kremers, G. Lepeu, L. Sanhes, J. M. Zijlstra, R. Bouabdallah, P. J. Lugtenburg, M. Macro, M. Pfreundschuh, V. Procházka, F. Di Raimondo, V. Ribrag, M. Uppenkamp, M. André, W. Klapper, W. Hiddemann, M. Unterhalt, and M. H. Dreyling. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 367(6) :520–531, August 2012.
- [143] Carlo Visco, Annalisa Chiappella, Luca Nassi, Caterina Patti, Simone Ferrero, Daniela Barbero, Andrea Evangelista, Michele Spina, Annalia Molinari, Luigi Rigacci, Monica Tani, Alice Di Rocco, Graziella Pinotti, Alberto Fabbri, Renato Zambello, Silvia Finotto, Manuel Gotti, Angelo M Carella, Flavia Salvi, Stefano A Pileri, Marco Ladetto, Giovannino Ciccone, Gianluca Gaidano, Marco Ruggeri, Maurizio Martelli, and Umberto Vitolo. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma : a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *The Lancet Haematology*, 4(1) :e15–e23, January 2017.
- [144] Anna Abrahamsson, Alexandra Albertsson-Lindblad, Peter N. Brown, Stefanie Baumgartner-Wennerholm, Lars M. Pedersen, Francesco D’Amore, Herman Nilsson-Ehle, Paw Jensen, Michael Pedersen, Christian H. Geisler, and Mats Jerkeman. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma : a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*, 124(8) :1288–1295, August 2014.
- [145] Chan Yoon Cheah, John F. Seymour, and Michael L. Wang. Mantle Cell Lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 34(11) :1256–1269, April 2016.
- [146] Martin Dreyling, Simone Ferrero, and European Mantle Cell Lymphoma Network. The role of targeted treatment in mantle cell lymphoma : is transplant dead or alive? *Haematologica*, 101(2) :104–114, February 2016.
- [147] Brad S. Kahl, Martin Dreyling, Leo I. Gordon, Leticia Quintanilla-Martinez, and Eduardo M. Sotomayor. Recent advances and future directions in mantle cell lymphoma research : report of the 2016 mantle cell lymphoma consortium workshop. *Leuk. Lymphoma*, 58(7) :1561–1569, July 2017.
- [148] Brian G. Till, Hongli Li, Steven H. Bernstein, Richard I. Fisher, W. Richard Burack, Lisa M. Rimsza, Justin D. Floyd, Marco A. DaSilva, Dennis F. Moore, Olga Pozdnyakova, Sonali M.

- Smith, Michael LeBlanc, and Jonathan W. Friedberg. Phase II trial of R-CHOP plus bortezomib induction therapy followed by bortezomib maintenance for newly diagnosed mantle cell lymphoma : SWOG S0601. *Br. J. Haematol.*, 172(2) :208–218, January 2016.
- [149] Mathias Rummel, Ulrich Kaiser, Christina Balser, Martina Stauch, Wolfram Brugger, Manfred Welslau, Norbert Niederle, Christoph Losem, Hans-Peter Boeck, Eckhart Weidmann, Ulrich von Gruenhagen, Lothar Mueller, Michael Sandherr, Lars Hahn, Julia Vereshchagina, Frank Kauff, Wolfgang Blau, Axel Hinke, Juergen Barth, and Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas : a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 17(1) :57–66, January 2016.
- [150] Nishanth Vallumsetla, Jonas Paludo, and Prashant Kapoor. Bortezomib in mantle cell lymphoma : comparative therapeutic outcomes. *Ther Clin Risk Manag*, 11 :1663–1674, 2015.
- [151] Patrizia Mondello, Normann Steiner, Wolfgang Willenbacher, Carmela Arrigo, Salvatore Cuzocrea, Vincenzo Pitini, and Michael Mian. 90y-Ibritumomab-Tiuxetan Consolidation Therapy for Advanced-Stage Mantle Cell Lymphoma After First-Line Autologous Stem Cell Transplantation : Is It Time for a Step Forward? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 16(2) :82–88, February 2016.
- [152] Tadeusz Robak. Novel therapies under investigation for mantle cell lymphoma. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25(4) :375–380, 2016.
- [153] David Chiron, Céline Bellanger, Antonin Papin, Benoit Tessoulin, Christelle Dousset, Sophie Maiga, Anne Moreau, Julie Esbelin, Valérie Trichet, Selina Chen-Kiang, Philippe Moreau, Cyrille Touzeau, Steven Le Gouill, Martine Amiot, and Catherine Pellat-Deceunynck. Rational targeted therapies to overcome microenvironment-dependent expansion of mantle cell lymphoma. *Blood*, 128(24) :2808–2818, December 2016.
- [154] Huayuan Zhu and Alexandru Almasan. Development of venetoclax for therapy of lymphoid malignancies. *Drug Des Devel Ther*, 11 :685–694, 2017.
- [155] Eva Hoster, Martin Dreyling, Wolfram Klapper, Christian Gisselbrecht, Achiel van Hoof, Hanneke C. Kluin-Nelemans, Michael Pfreundschuh, Marcel Reiser, Bernd Metzner, Hermann Einsele, Norma Peter, Wolfram Jung, Bernhard Wörmann, Wolf-Dieter Ludwig, Ulrich Dührsen, Hartmut Eimermacher, Hannes Wandt, Joerg Hasford, Wolfgang Hiddemann, Michael Unterhalt, German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG), and European Mantle Cell

- Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*, 111(2) :558–565, January 2008.
- [156] Eva Hoster, Wolfram Klapper, Olivier Hermine, Hanneke C. Kluin-Nelemans, Jan Walewski, Achiel van Hoof, Marek Trneny, Christian H. Geisler, Francesco Di Raimondo, Michal Szymczyk, Stephan Stilgenbauer, Catherine Thieblemont, Michael Hallek, Roswitha Forstpointner, Christiane Pott, Vincent Ribrag, Jeanette Doorduijn, Wolfgang Hiddemann, Martin H. Dreyling, and Michael Unterhalt. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J. Clin. Oncol.*, 32(13) :1338–1346, May 2014.
- [157] Margaret A. Shipp. Identification of Major Prognostic Subgroups of Patients with Large-Cell Lymphoma Treated with m-BACOD or M-BACOD. *Annals of Internal Medicine*, 104(6) :757, June 1986.
- [158] H. Samaha, C. Dumontet, N. Ketterer, I. Moullet, C. Thieblemont, F. Bouafia, E. Callet-Bauchu, P. Felman, F. Berger, G. Salles, and B. Coiffier. Mantle cell lymphoma : a retrospective study of 121 cases. *Leukemia*, 12(8) :1281–1287, August 1998.
- [159] T. C. Greiner, M. J. Moynihan, W. C. Chan, D. M. Lytle, A. Pedersen, J. R. Anderson, and D. D. Weisenburger. p53 mutations in mantle cell lymphoma are associated with variant cytology and predict a poor prognosis. *Blood*, 87(10) :4302–4310, May 1996.
- [160] L. Hernandez, T. Fest, M. Cazorla, J. Teruya-Feldstein, F. Bosch, M. A. Peinado, M. A. Piris, E. Montserrat, A. Cardesa, E. S. Jaffe, E. Campo, and M. Raffeld. p53 gene mutations and protein overexpression are associated with aggressive variants of mantle cell lymphomas. *Blood*, 87(8) :3351–3359, April 1996.
- [161] Hua-Jie Dong, Li-Tao Zhou, Cheng Fang, Lei Fan, Dan-Xia Zhu, Yin-Hua Wang, Jian-Yong Li, and Wei Xu. TP53 mutation is not an independent prognostic factor in patients with mantle cell lymphoma at advanced stage. *Med. Oncol.*, 29(3) :2166–2173, September 2012.
- [162] Su-Jin Shin, Jin Roh, Hee Jeong Cha, Yoo Duk Choi, Jin-Man Kim, Soo Kee Min, Ji Eun Kim, Dae-Woon Eom, Hojung Lee, Hyun-Jung Kim, Dok Hyun Yoon, Cheolwon Suh, and Jooryung Huh. TCL1 expression predicts overall survival in patients with mantle cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.*, February 2015.
- [163] Ting-Xun Lu, Jian-Yong Li, and Wei Xu. The role of SOX11 in mantle cell lymphoma. *Leuk. Res.*, 37(11) :1412–1419, November 2013.

- [164] Lena Nordström, Sandra Sernbo, Patrik Eden, Kirsten Grønbaek, Arne Kolstad, Riikka Rätty, Marja-Liisa Karjalainen, Christian Geisler, Elisabeth Ralfkiaer, Christer Sundström, Anna Laurell, Jan Delabie, Mats Ehinger, Mats Jerkeman, and Sara Ek. SOX11 and TP53 add prognostic information to MIPI in a homogenously treated cohort of mantle cell lymphoma—a Nordic Lymphoma Group study. *Br. J. Haematol.*, 166(1) :98–108, July 2014.
- [165] Lina Nygren, Stefanie Baumgartner Wennerholm, Monika Klimkowska, Birger Christensson, Eva Kimby, and Birgitta Sander. Prognostic role of SOX11 in a population-based cohort of mantle cell lymphoma. *Blood*, 119(18) :4215–4223, May 2012.
- [166] A. J. Norton, J. Matthews, V. Pappa, J. Shamash, S. Love, A. Z. Rohatiner, and T. A. Lister. Mantle cell lymphoma : natural history defined in a serially biopsied population over a 20-year period. *Ann. Oncol.*, 6(3) :249–256, March 1995.
- [167] Christophe Leux, Marc Maynadié, Xavier Troussard, Quentin Cabrera, Aurélie Herry, Sandra Le Guyader-Peyrou, Steven Le Gouill, and Alain Monnereau. Mantle cell lymphoma epidemiology : a population-based study in France. *Ann. Hematol.*, 93(8) :1327–1333, August 2014.
- [168] Dai Chihara, Naoko Asano, Ken Ohmachi, Tomohiro Kinoshita, Masataka Okamoto, Yoshinobu Maeda, Ishikazu Mizuno, Kosei Matsue, Toshiki Uchida, Hirokazu Nagai, Momoko Nishikori, Shigeo Nakamura, Michinori Ogura, and Ritsuro Suzuki. Prognostic model for mantle cell lymphoma in the rituximab era : a nationwide study in Japan. *Br. J. Haematol.*, 170(5) :657–668, September 2015.
- [169] P. W. Dickman and H.-O. Adami. Interpreting trends in cancer patient survival. *J. Intern. Med.*, 260(2) :103–117, August 2006.
- [170] J. Faivre, J. L. Legoux, F. Martin, R. Michiels, F. Cabanne, and C. Klepping. Incidence of large bowel cancer in Côte-d’Or (Burgundy). *Digestion*, 19(4) :221–227, 1979.
- [171] F. Binder-Foucard, N. Bossard, P. Delafosse, A. Belot, A.-S. Woronoff, L. Remontet, and French network of cancer registries (Francim). Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period : solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 62(2) :95–108, April 2014.
- [172] J. Berkson and R. P. Gage. Calculation of survival rates for cancer. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 25(11) :270–286, May 1950.
- [173] Coraline Danieli, Laurent Remontet, Nadine Bossard, Laurent Roche, and Aurélien Belot. Estimating net survival : the importance of allowing for informative censoring. *Stat Med*, 31(8) :775–786, April 2012.

- [174] Maja Pohar Perme, Janez Stare, and Jacques Estève. On estimation in relative survival. *Biometrics*, 68(1) :113–120, March 2012.
- [175] Morgane Mounier, Nadine Bossard, Aurélien Belot, Laurent Remontet, Jean Iwaz, Mylène Dandoit, Stéphanie Girard-Boulanger, Aurélie Herry, Anne-Sophie Woronoff, René-Olivier Casasnovas, Marc Maynadié, Roch Giorgi, and FRANCIM Network and MESURE Working Survival Group. Trends in excess mortality in follicular lymphoma at a population level. *Eur. J. Haematol.*, 94(2) :120–129, February 2015.
- [176] Nathalie Graffeo, Fabienne Castell, Aurélien Belot, and Roch Giorgi. A log-rank-type test to compare net survival distributions. *Biometrics*, 72(3) :760–769, September 2016.
- [177] Christopher P. Nelson, Paul C. Lambert, Iain B. Squire, and David R. Jones. Flexible parametric models for relative survival, with application in coronary heart disease. *Statist. Med.*, 26(30) :5486–5498, 2007.
- [178] N. S. Andersen, M. K. Jensen, P. de Nully Brown, and C. H. Geisler. A Danish population-based analysis of 105 mantle cell lymphoma patients : incidences, clinical features, response, survival and prognostic factors. *Eur. J. Cancer*, 38(3) :401–408, February 2002.
- [179] Paul Kalata, Peter Martus, Heike Zettl, Claus Rödel, Werner Hohenberger, Rudolf Raab, Heinz Becker, Torsten Liersch, Christian Wittekind, Rolf Sauer, Rainer Fietkau, and German Rectal Cancer Study Group. Differences between clinical trial participants and patients in a population-based registry : the German Rectal Cancer Study vs. the Rostock Cancer Registry. *Dis. Colon Rectum*, 52(3) :425–437, March 2009.
- [180] Johanna Seppanen, Sirpa Heinävaara, Kaija Holli, and Timo Hakulinen. Comparison of cancer registry and clinical data as predictors for breast cancer survival. *Cancer Causes Control*, 19(10) :1299–1304, August 2008.
- [181] C. Terschuren, S. Gierer, C. Brilliant, U. Paulus, M. Loffler, and W. Hoffmann. Are patients with Hodgkin lymphoma and high-grade non-Hodgkin lymphoma in clinical therapy optimization protocols representative of these groups of patients in Germany? *Ann. Oncol.*, 21(10) :2045–2051, October 2010.
- [182] A. Cherubini, F. Pierri, B. Gasperini, E. Zengarini, A. Cerenzia, E. Bonifacio, F. Falcinelli, and F. Lattanzio. Are ongoing trials on hematologic malignancies still excluding older subjects? *Haematologica*, 98(7) :997–1000, July 2013.

- [183] Julie Lemieux, Carl Amireault, Stephanie Camden, and Jacqueline Poulin. Evaluation of factors associated with recruitment in hematological clinical trials : a retrospective cohort study. *Hematology*, 15(6) :373–377, December 2010.
- [184] Carol A. Townsley, Rita Selby, and Lillian L. Siu. Systematic Review of Barriers to the Recruitment of Older Patients With Cancer Onto Clinical Trials. *JCO*, 23(13) :3112–3124, May 2005.
- [185] Nikolaus Becker, Silvia de Sanjose, Alexandra Nieters, Marc Maynadié, Lenka Foretova, Pier Luigi Cocco, Anthony Staines, Tomas Alvaro, Martine Vornanen, Paul Brennan, and Paolo Boffetta. Birth order, allergies and lymphoma risk : Results of the European collaborative research project Epilymph. *Leukemia Research*, 31(10) :1365–1372, October 2007.
- [186] Pierluigi Cocco, Giannina Satta, Stefania Dubois, Claudia Pili, Michela Pilleri, Mariagrazia Zucca, Andrea Martine 't Mannetje, Nikolaus Becker, Yolanda Benavente, Silvia de Sanjosé, Lenka Foretova, Anthony Staines, Marc Maynadié, Alexandra Nieters, Paul Brennan, Lucia Miligi, Maria Grazia Ennas, and Paolo Boffetta. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides : results of the Epilymph study. *Occup Environ Med*, 70(2) :91–98, February 2013.
- [187] Andrea t Mannetje, Anneclaire J. De Roos, Paolo Boffetta, Roel Vermeulen, Geza Benke, Lin Fritschi, Paul Brennan, Lenka Foretova, Marc Maynadié, Nikolaus Becker, Alexandra Nieters, Anthony Staines, Marcello Campagna, Brian Chiu, Jacqueline Clavel, Silvia de Sanjose, Patricia Hartge, Elizabeth A. Holly, Paige Bracci, Martha S. Linet, Alain Monnereau, Laurent Orsi, Mark P. Purdue, Nathaniel Rothman, Qing Lan, Eleanor Kane, Adele Seniori Costantini, Lucia Miligi, John J. Spinelli, Tongzhang Zheng, Pierluigi Cocco, and Anne Krickler. Occupation and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Its Subtypes : A Pooled Analysis from the InterLymph Consortium. *Environ. Health Perspect.*, September 2015.
- [188] Karin E. Smedby, Joshua N. Sampson, Jennifer J. Turner, Susan L. Slager, Marc Maynadié, Eve Roman, Thomas M. Habermann, Christopher R. Flowers, Sonja I. Berndt, Paige M. Bracci, Henrik Hjalgrim, Dennis D. Weisenburger, and Lindsay M. Morton. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mantle cell lymphoma : the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J. Natl. Cancer Inst. Monographs*, 2014(48) :76–86, August 2014.
- [189] Angeliki N. Florou, Ioannis C. H. Gkiozos, Sophia K. Tsagouli, Kyriakos N. Souliotis, and Konstantinos N. Syrigos. Clinical significance of smoking cessation in subjects with cancer : a 30-year review. *Respir Care*, 59(12) :1924–1936, December 2014.

Titre : Facteurs épidémiologiques influençant la survie dans le Lymphome à Cellules du Manteau.

Le Lymphome à Cellules du Manteau (LCM) est une entité récemment identifiée qui se caractérise par la translocation génétique t(11;14)(q13;q32) et compte pour 2 à 10 % de tous les Lymphomes non-Hodgkiniens. Avec une survie médiane entre 3 et 5 ans après le diagnostic, le LCM est une pathologie agressive et malgré les récentes avancées thérapeutiques, peu d'informations sont disponibles concernant ses facteurs pronostiques. Certaines études ont analysé le rôle des caractéristiques clinicopathologiques et des nouvelles stratégies thérapeutiques, mais on connaît peu le rôle des facteurs environnementaux et du mode de vie sur le pronostic des patients atteints de LCM.

Entre 2008 et 2012, le groupe LYSA a mené en France deux essais cliniques prospectifs multicentriques : LM manteau 2010 SA "RiBVD" (NCI01457144) et Manteau 2007 SJ "LyMa" (NCT 00921414). Après une comparaison de ces patients avec les patients de population générale, l'effet de facteurs socioéconomiques et des habitudes de vie sur la survie des patients a été étudié à l'aide d'un questionnaire qualitatif administré à tous les volontaires après le diagnostic.

Nos résultats suggèrent qu'un faible niveau d'éducation, un indice de masse corporelle faible et la consommation d'alcool sont associés à un risque de décès plus élevé chez les patients atteints de LCM. Toutefois, l'étude de tels facteurs et de leur influence sur un sous-type de LNH aussi rare requiert des échantillons d'étude de taille plus importante. L'élargissement des critères d'inclusion des patients dans les essais cliniques permettrait de sélectionner davantage de patients mais aussi des patients mieux représentatifs de la population générale. Enfin, l'intégration systématique de ce type de questionnaire dans les protocoles d'essais cliniques serait aussi un atout majeur.

Mots clefs : Lymphome à Cellules du Manteau, Lymphome non-Hodgkinien, Mode de vie, Statut socioéconomique, Survie, Mortalité en excès, Facteurs pronostiques, Essai clinique, Etude en population générale

Title : Epidemiological prognostic factors in Mantle Cell Lymphoma.

Mantle Cell Lymphoma (MCL) is a recently defined entity, typically characterised by the genetic translocation t(11;14)(q13;q32) and counting for 2 - 10% of all non-Hodgkin Lymphomas. With a median survival between 3 and 5 years after diagnosis, MCL is an aggressive disease and despite the recent therapeutic advances little is known about its prognostic factors. Some studies had investigated clinicopathological features and new treatment strategies, but there is a lack of knowledge regarding the impact of lifestyle and environmental factors on outcome of MCL patients.

From 2008 to 2012, the LYSA Group conducted in France two prospective multi center clinical trials on MCL : LM manteau 2010 SA "RiBVD" (NCI01457144) and Manteau 2007 SJ "LyMa" (NCT 00921414). After a comparison of these patients with population-based data, socioeconomic factors, lifestyle factors and their influence on survival had been investigated through a qualitative survey administered to each volunteer after diagnosis.

Our findings suggest that low educational attainment, low body mass index and alcohol consumption are associated with a higher risk of death in MCL. However, to investigate lifestyle factors in this rare NHL subtype, larger studies should be carried out. Clinical trial inclusion criteria must be widened to select more patients and patients more representative of general population. Implementation of these epidemiological studies in clinical practice should be considered.

Keywords : Mantle Cell Lymphoma, non-Hodgkin Lymphoma, Lifestyle, Socioeconomic status, Survival, Excess mortality, Prognostic factors, Clinical trial, Population-based studies