

CHUCaen

Institut
d'hématologie
de Basse-Normandie

Université
de Lille
2 DROIT
ET SANTÉ



Université de Lille 2

Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

Master Ingénierie de la Santé parcours Recherche Clinique option Recherche

Epidémiologie et traitements de la leucémie aiguë myéloïde (LAM)

Résultats d'une étude de cohorte rétrospective

Présenté par BUTT Sophie

Sous la direction du Dr CHANTEPIE Sylvain

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master

Année universitaire 2016-2017

Master Ingénierie de la Santé parcours Healthcare Business et Recherche Clinique option
Recherche

Président de jury : Pr HUBERT Hervé

Membre du jury N°1 : Dr CHANTEPIE Sylvain

Membre du jury N°2 : MCU Guinhouya Benjamin

Date : 13/06/2017

Faculté Ingénierie et Management de la Santé - ILIS
42 rue Ambroise Paré
59120 LOOS

Remerciements

La réalisation de ce mémoire de recherche a été possible grâce aux concours de nombreuses personnes à qui je témoigne aujourd'hui ma gratitude.

J'adresse mes remerciements au **Professeur Gandhi Damaj**, chef du service à l'Institut d'Hématologie de Basse-Normandie, qui m'a accueillie dans son service. Son investissement dans la recherche a rendu possible la réalisation de ce travail.

Je remercie également le **Docteur Chantepie Sylvain** et le **Docteur Reman Oumedaly**, investigateurs de l'étude qui m'ont accordée leur confiance. L'encadrement et la bienveillance du Dr Chantepie m'auront beaucoup appris. Merci d'avoir trouvé du temps là où il y en avait peu et d'avoir répondu à mes « petites » questions.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance à l'ensemble des Attachés de Recherche Clinique du service : **Angélique Lebouvier, Emilie Marin, Véronique Abonnet, Hélène Duval, Caroline Sérée** et **Emmanuel Girard**. Chaque jour, ou presque, ils m'ont accordé du temps et ont répondu à chacune de mes questions. Le climat de confiance et la place qu'ils m'ont accordée dans leur équipe m'ont permis de m'épanouir dans mon travail.

Le recueil de données et l'accès aux dossiers médicaux extérieurs relèvent parfois du parcours du combattant. J'adresse mes remerciements aux Docteurs **Benabed Kahled** et **Vilque Jean-Pierre** pour leurs qualités d'intermédiaires qui m'ont fait gagner un temps précieux. Je suis également reconnaissante envers le **Dr Mear Jean- Baptiste** pour son accessibilité et sa pédagogie.

Je dois également remercier les **secrétaires d'hématologie** pour leur accueil et leur bonne humeur. Un merci tout particulier à **Laurence**, secrétaire du Dr Chantepie, pour sa bienveillance et ses relectures.

Je remercie également le **Professeur Hubert Hervé**, responsable de la section Recherche à l'Institut Lillois d'Ingénierie de la Santé. La qualité de vos enseignements, votre implication et tous nos échanges m'ont permis d'arriver jusqu'ici.

Je remercie également monsieur **Guinhouya Benjamin** d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vous avez participé aux développements de mes compétences transversales et suscité des réflexions sur ce qui relevé de l'évidence. Merci pour cette ouverture d'esprit.

J'ai eu la chance de rencontrer d'autres apprentis chercheurs passionnés au sein de la promotion recherche de l'ILIS. Votre esprit d'équipe et votre bonne humeur ont été pour moi un réel moteur. Un grand merci à **Delphine, Ghislain, Lama et Valentine**.

Abréviations

ELN : European Leukemia Net

FAB : Franco-américano-britannique

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

LDH : Lactate DésHydrogénase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PS : Performans status

RC : Rémission complète

RRHMBN : Registre Régional des Hémopathies Malignes de Basse-Normandie

Résumé

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une affection rare de la moelle osseuse qui, en l'absence de traitement adapté, engage le pronostic vital. Les études de registre sont très utiles en complément des essais cliniques, car ils permettent d'apprécier l'incidence et les taux de mortalité précoce dans une population non sélectionnée. L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer la survie selon le type de traitement reçu. Nous nous sommes également intéressés à la survie selon l'année de diagnostic, la tranche d'âge et selon certains facteurs pronostiques connus. Il s'agit d'une étude rétrospective et multicentrique des cas de LAM diagnostiqués en Basse-Normandie entre 1996 et 2013. Le recensement des cas est issu des données du registre régional des hémopathies de Basse-Normandie. Les données ont été collectées rétrospectivement à partir des dossiers médicaux papier et informatique. Près de 500 individus ont été inclus dans l'analyse statistique, soit 60% des cas diagnostiqués. L'analyse univariée retrouve les facteurs pronostiques connus de la littérature dont le type de traitement ($p < 0.001$). L'analyse multivariée révèle deux facteurs pronostiques indépendants: la leucocytose et l'année au diagnostic ($p = 0,02$). Dans la population de patients de plus de 65 ans et moins de 75 ans, les médianes de survie des traitements intensif et non-intensif sont respectivement de 18,5 et 2 mois ($p < 0.001$). L'arrivée de nouveaux traitements, la meilleure gestion des soins de support et la maîtrise des causes de mortalités associées ont permis d'améliorer la survie des patients atteints de LAM. La médiane de survie observée en 2012 est de cinq ans.

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a rare bone marrow disease characterized by expansion of leukemic cells. Without proper treatment, vital prognosis is rapidly committed. Primary aim of this study was to assess survival regarding the type of treatment. We also investigate the survival according to the diagnosis's year and the prognosis factors. This retrospective and multicentric study was focus on acute myeloid leukemia diagnosed in Lower-Normandy between 1996 and 2013. Census of case was provided by regional registry of hematologic malignancies of Lower-Normandy. Almost five hundred individuals were included in the statistical analysis, which represents sixty percent of diagnosed cases. Univariate analysis highlights know prognostics factors included type of treatment ($p < 0.001$). Type of treatment has a significant impact on survival ($p < 0,001$). Year of diagnosis had a significant influence too ($p = 0,02$), without a strictly linear relation. Year of diagnosis and hyperleukocytosis were identified has prognosis factor by multivariate analysis. The availability of new treatments, better supportive care and the monitoring of associated risk enable improvement of survival. However, survival median is still low and reach five years in 2012.

Sommaire

I. Introduction	13
A. La leucémie aiguë myéloïde :	13
1. Généralités	13
2. Diagnostic.....	13
3. Symptômes.....	13
4. Traitement	13
5. Classification des LAM	14
a. La classification FAB.....	14
b. La classification OMS.....	15
6. Epidémiologie	15
7. Facteurs étiologiques	15
B. Contexte.....	15
C. Registre.....	16
1. Naissance du registre.....	16
2. L'intérêt du registre.....	17
D. Notre étude	17
II. Matériel et méthode.....	17
A. Recensement des cas.....	17
B. Recueil de données	18
1. Les variables recueillies	18
c. Les patients traités au sein de l'établissement	18
d. Les patients traités en dehors du centre investigateur	18
C. Analyses statistiques.....	18
1. Epidémiologie	19
a. Caractéristiques épidémiologiques en Basse-Normandie.....	19
b. L'incidence en France	19
2. Représentativité de l'échantillon	19

3.	Analyse des données de l'échantillon.....	20
a.	Les facteurs pronostiques	20
b.	Patients ayant eu un traitement intensif	20
c.	Patients n'ayant pas eu de traitement intensif.....	21
D.	La réglementation	21
III.	Résultats	22
A.	Epidémiologie.....	22
1.	La région de Basse-Normandie	22
2.	En France.....	22
B.	Représentativité de l'échantillon	23
1.	Le département de diagnostic	24
2.	La proportion d'hommes et de femmes	24
3.	L'âge au diagnostic.....	24
4.	L'année au diagnostic.....	25
5.	Le type de LAM	25
d.	Selon la classification OMS 2016.....	25
e.	Selon FAB	26
6.	La durée de survie.....	26
7.	Conclusion.....	26
C.	Analyse des données de l'échantillon	27
1.	La survie globale	27
2.	Les facteurs pronostiques	28
a.	Les facteurs pronostiques connus peuvent être liés à la maladie	28
i.	L'année du diagnostic	28
	Pour chaque année, de 1996 à 2013	28
ii.	Le caractère secondaire	31
iii.	L'hyperleucocytose initiale	32
iv.	Le type de traitement	33

v.	Le pronostic ELN	34
vi.	Les taux de LDH	35
vii.	Les taux de créatinine	36
b.	Les facteurs pronostics connus peuvent être liés aux patients :	37
i.	L'âge	37
ii.	Le score PS	38
c.	Synthèse des résultats univariées.....	39
d.	L'analyse multivariée.....	39
i.	Analyse multivarié concernant l'ensemble des variables recueillies	39
ii.	Analyse multivarié.....	40
3.	Patients ayant eu un traitement intensif.....	41
a.	L'année au diagnostic	42
b.	L'âge	43
c.	Le délai avant traitement.....	43
d.	L'inclusion dans un essai clinique	44
i.	Les taux d'inclusions par année	44
ii.	Les taux d'inclusions selon l'âge.....	45
f.	Evaluation de la survie selon l'inclusion dans un essai	45
c.	L'évènement rechute.....	46
d.	Le délai avant la rechute	47
e.	Conclusion	48
4.	Patients n'ayant pas eu de traitement intensif	48
a.	Evaluation de la survie des patients n'ayant pas eu de traitement intensif	48
b.	Comparaison avant et après l'année 2006.....	49
e.	L'âge	50
IV.	Discussion.....	51
V.	Conclusion	54
VI.	Bibliographie	55

VII.	Table des illustrations	57
VIII.	Table des tableaux.....	59
IX.	Annexes	61

I. Introduction

A. La leucémie aiguë myéloïde :

1. Généralités

Les leucémies aiguës sont des pathologies caractérisées par la multiplication de précurseurs bloqués à un stade précoce de différenciation au sein de la moelle osseuse. On distingue les leucémies aiguës lymphoblastiques qui impliquent les précurseurs de la lignée lymphoïde ; des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) qui impliquent des précurseurs de la lignée myéloïde.

2. Diagnostic

L'examen de référence permettant de poser le diagnostic d'une LAM est l'analyse morphologique des cellules de la moelle osseuse prélevées lors d'un myélogramme. La ponction de moelle osseuse va permettre de caractériser précisément la leucémie d'un point de vue cytologique mais également cytogénétique et moléculaire afin d'adapter le traitement. Les personnes, dont la prise en charge envisagée se limite aux soins de support, n'auront pas systématiquement de myélogramme en raison de la blastose sanguine. La présence de blastes supérieurs à 20% au sein de la moelle osseuse affirme le diagnostic de LAM. L'immunophénotypage et l'étude cytogénétique et moléculaire sont régulièrement effectués afin de mieux caractériser les cellules leucémiques.

3. Symptômes

L'insuffisance médullaire est responsable de l'anémie et entraîne pâleur, fatigue et essoufflement. La neutropénie expose à un risque infectieux significatif. Les symptômes associés sont des signes cliniques infectieux aspécifiques tels que la fièvre, le sepsis et des infections de la sphère ORL. Il peut exister un syndrome hémorragique lié à la thrombopénie ou bien à une Coagulation Intravasculaire Disséminée (Libourel EJ et al. 2016). La prolifération des cellules blastiques peut entraîner l'apparition d'adénopathies et d'une splénomégalie. Outre la localisation médullaire, la prolifération tumorale peut atteindre les méninges, la peau, les gencives et plus rarement les tissus osseux.

4. Traitement

La prise en charge thérapeutique est dépendante de l'âge, des comorbidités et des critères pronostiques. Elle fait l'objet d'une décision collégiale systématique au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). On distingue trois types de traitements :

- Le traitement intensif à visée curative : L'objectif est d'obtenir une rémission complète (RC), c'est à dire moins de 5% de blastes détectable dans la moelle osseuse. Il repose sur une polychimiothérapie relativement agressive et se réserve aux patients jeunes. La première cure de chimiothérapie, appelée cure d'induction permet d'obtenir la RC dans la majorité des cas. Plus rarement, une deuxième cure est nécessaire. Après l'obtention d'une RC et en fonction du risque de rechute, deux alternatives sont possibles. Les patients de pronostic favorable présentent un risque de rechute considérée comme faible. La prise en charge comporte deux ou trois cures à plus faible dose, appelées cures de consolidations. Les patients de pronostic intermédiaire ou défavorable bénéficient également de deux cures de consolidations mais reçoivent lorsque c'est possible une greffe de cellules souches hématopoïétiques de consolidation pour minimiser le risque de rechute. Cette greffe nécessite la destruction de la moelle osseuse du patient par chimiothérapie intensive. La moelle osseuse est ensuite remplacée par un tissu provenant d'un donneur familial ou non.
- Le traitement hypométhylant : Il est réservé au sujet âgé, non éligible aux traitements intensifs. La probabilité d'obtenir une RC est relativement limitée (Avis de la commission de la transparence du 29 avril 2009). Le principal agent thérapeutique est l'azacitidine, commercialisé sous le nom Vidaza® depuis 2006.
- Les soins de supports : Il s'adresse aux patients pour lesquels aucune prise en charge curative n'est possible. Il s'agit de patients âgés, présentant des comorbidités et des facteurs de mauvais pronostics. La prise en charge est constituée d'une surveillance régulière afin de traiter les symptômes. Ces patients peuvent être transfusés en plaquettes et en globules rouges. En cas d'hyperleucocytose, plusieurs molécules peuvent être utilisées telles que l'étoposide (Celltop®), l'hydroxyurée (Hydrea®) et l'aracytine sous-cutanée.

5. Classification des LAM

a. La classification FAB

La classification FAB (Franco-Américano-Britannique) établie en 1976 permet de distinguer 8 catégories de LAM et repose essentiellement sur la morphologie des cellules blastiques (Bennett JM et al. August 1976) :

LAM 0 : indifférenciée, 5 % des cas ;

LAM 1 : myéloblastique sans différenciation, 15 % des cas ;

LAM 2 : myéloblastique avec différenciation, 25 % des cas ;

LAM 3 : promyélocytaire, 10 % des cas ;

LAM 4 : myélomonocytaire, 20 % des cas ;

LAM 4Eo : myélomonocytaire avec éosinophilie, 5 % des cas ;

LAM 5 : monoblastique (sans différenciation : M5a, avec différenciation : M5b), 10 % des cas

LAM 6 : érythroblastique ou érythroleucémie, 5 % des cas ;

LAM 7 : mégacaryoblastique, 5 % des cas.

b. La classification OMS

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) remplace la classification FAB. Elle intègre des données cytogénétiques, moléculaires et retient un seuil pathologique de 20% de blastes contre 30% auparavant. (Arber A et al. 2016). L'évolution de la classification des pathologies et l'abaissement du seuil retenu affectent la comptabilisation des cas. La classification OMS utilisée est la version révisée 2016, faisant suite aux versions 2001 et 2008.

6. Epidémiologie

La LAM est une affection rare dont l'incidence standardisée en France est de 2,6 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 2,3 pour 100 000 chez la femme (Le Guyader-Peyrou S et al. 2016).

L'incidence des LAM atteint 3,62 cas pour 100 000 en Europe (Sant M et al 2010) , 2,5 cas pour 100 000 aux Etats-Unis (Deschler B et Lübbert M 2006) et 4,7 cas pour 100 000 dans le monde (World Health Organisation 2014).

7. Facteurs étiologiques

Différents facteurs étiologiques concernant la LAM ont été mis en évidence (Deschler B et Lübbert M 2006). On distingue ainsi les LAM *de novo*, sans exposition connue, des LAM secondaires (Granfeldt Østgård LS et al. November 2015). Les antécédents de chimiothérapies et de radiothérapie, de pathologies hématologiques tels que les syndromes myéloprolifératifs ou syndrome myélodysplasiques sont des facteurs connus de la littérature. La reconnaissance en maladie professionnelle est possible pour les expositions aux radiations ionisantes ainsi qu'au benzène et ses dérivés (Maynadié M 2011). Certaines pathologies génétiques telles que la trisomie 21 ou le syndrome de Klinefelter augmentent significativement le risque de cancer secondaire y compris la LAM.

B. Contexte

L'institut d'Hématologie de Basse-Normandie (IHBN) est né d'un projet ambitieux de réunir les activités d'hématologie de l'adulte du Centre de Lutte Contre le Cancer François

Baclesse et du CHU de Caen. Après de longues années de concertation entre ces deux acteurs, le projet s'est concrétisé en Janvier 2015. L'IHBN est depuis le lieu unique de prise en charge des patients atteints d'hémopathies. L'IHBN est la seule structure de Basse-Normandie à disposer d'un secteur stérile et de l'accréditation nécessaire à la réalisation de greffe de moelle osseuse autologue et allogénique.

C. Registre

1. Naissance du registre

Dans les années 80, une polémique concernant les agrégats de cas de leucémies autour des centrales nucléaires éclate dans le village de Seascale en Angleterre. Une étude (Draper GJ December 1992) y est menée afin de déterminer l'incidence des leucémies et des lymphomes chez les sujets de moins de 25 ans vivant à moins de 5 km de la centrale. Les auteurs mettent en évidence un risque relatif à 2,55 (IC95% 1.04 to 5.71). D'autres pays tels que l'Allemagne, le Canada, le Japon et la Suède ont conduit des études épidémiologiques sur cette problématique. Au-delà de ces études locales, les études de plus grande envergure concluent à un risque similaire dans les deux populations (Jablonski S et al. 1991)

En 1995, le Professeur Jean-François Viel et le Docteur Dominique Pobel démontrent que l'incidence des leucémies des moins de 25 ans autour des installations nucléaires du Nord-Contentin est significativement plus élevée que dans le reste du Calvados (Viel JF, Pobel D et Carré A November 1995). Ce constat ne permet pas d'établir de lien de causalité entre leucémie et installations nucléaires mais incite à la recherche de facteurs étiologiques. Cette polémique soulève la problématique de la comptabilisation des cas. Elle favorisera la création du Registre Régional des Hémopathies de Basse-Normandie (RRHBN).

L'arrêté du 6 novembre 1995 relatif au Comité national des registres propose la définition suivante :

« un registre est défini comme 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. »

Le registre des hémopathies en Basse-Normandie est certifié depuis 2005 sous la responsabilité du Professeur Xavier Troussard.

On dénombre deux autres registres en France :

- Le registre des hémopathies malignes de Gironde, certifié depuis 2002 et hébergé par l'institut Bergonié
- Le registre des hémopathies malignes de la Côte d'or, qualifié depuis 1989 et hébergé à la Faculté de Médecine de Dijon.

2. L'intérêt du registre

Le registre permet un recensement exhaustif des cas dans une zone géographique délimitée. Les données de différentes provenances telles que les laboratoires de biologie ou les données du PMSI¹ sont recoupées. Il n'existe ainsi pas de biais de sélection. En revanche, les variables recueillies pour chaque individu en dehors de l'identité ne font pas l'objet d'une double vérification. Les essais cliniques représentent la méthodologie de choix et apportent un niveau de preuve maximale quant à l'efficacité d'une prise en charge. Les études issues des registres ont une utilité complémentaire et peuvent répondre à des interrogations épidémiologiques et cliniques (Juliusson G et al. 2012). En fournissant des données sur de large population, les études de registre participent à l'élaboration de recommandations et sensibilisent les pouvoirs publics aux nécessités de financement.

D. Notre étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective dont l'objectif primaire est de comparer la survie selon le type de traitement reçu. D'autres objectifs seront poursuivis tels que la comparaison de l'évolution de la survie en fonction de l'année du diagnostic et des tranches d'âge. Les données recueillies seront comparées aux données disponibles à travers le monde. Les facteurs pronostiques de survie connus de la littérature seront étudiés au sein de notre échantillon. Le critère d'inclusion est le diagnostic d'une leucémie aiguë myéloïde entre le 1^{er} janvier 1996 et le 31 décembre 2012 en Basse-Normandie. Le statut vital a été recherché jusqu'au 17 avril 2017.

II. Matériel et méthode

A. Recensement des cas

Le recensement des cas de LAM est fourni par Le Registre Régional des Hémopathies de Basse-Normandie. Le recueil des données s'appuie sur une collaboration avec l'ensemble des laboratoires de la région et les données des départements d'information médicaux. Huit cent vingt-sept cas de LAM ont été diagnostiqués sur le territoire bas-normands entre 1996 et 2013.

¹ PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

B. Recueil de données

Pour l'ensemble de cette population, on dispose des caractéristiques suivantes : Numéro d'identification, département de résidence, nom, prénom, sexe, date de naissance, date de diagnostic, date de décès et type de LAM. Trois variables ont été déduites de ces données : la durée de survie, l'âge et l'année au diagnostic.

1. Les variables recueillies

Dans le cadre de cette étude, cinquante et une variables supplémentaires ont été collectées. Il s'agit de variables constituant des facteurs pronostiques documentés par la littérature scientifique. L'intitulé et les modalités de recueil sont présentés en annexe, tableau 1. Le type de traitement est défini en trois classes :

- Les traitements considérés comme intensif incluent l'utilisation d'anthracyclines, de cytarabine haute dose ou de fludarabine.
- Le traitement intermédiaire désigne l'utilisation d'un agent déméthylant, le Vidaza®.
- Les soins de supports comprennent tous les traitements non intensif et déméthylant tels que le Celltop®, l'Hydrea®, l'aracytine en faible dose par voie sous cutanée et l'absence de traitement.

c. Les patients traités au sein de l'établissement

Les dossiers des patients traités au sein du CHU de Caen et du Centre François Baclesse étaient disponibles, au format papier ou informatique. Nous avons pu collecter les données pour l'ensemble de ces patients.

d. Les patients traités en dehors du centre investigateur

Concernant les patients traités hors-IHBN, des demandes ont été effectuées auprès des 31 centres périphériques et médecins généralistes. Les délais de réalisation de cette étude n'ont pas permis de collecter l'ensemble des données.

C. Analyses statistiques

La première partie est consacrée aux caractéristiques épidémiologiques de notre population bas-normande. La seconde partie s'intéresse à la représentativité du groupe « Echantillon », pour lesquels les variables complémentaires ont été recueillies, vis-à-vis de notre population bas-normande. La troisième partie concerne l'analyse des données en fonction du type de traitement reçu.

L'analyse statistique est effectuée avec le logiciel RStudio version 3.4.0. Le seuil de significativité retenu est de 0,05. Le test utilisé pour étudier le lien entre deux variables qualitatives est le test du Chi deux. Lorsque les conditions de validité ne sont pas respectées, on s'orientera vers le test de Fisher-Freeman-Halton. Les tests utilisés pour étudier le lien entre une variable qualitative et une variable quantitative sont les tests de Student et d'Aspin-Welch. Les courbes de survie sont établies par la méthode de Kaplan-Meier. Les tests du Log Rank ou de Peto-prentice sont effectués pour établir la significativité. L'analyse multivariée est réalisée par un modèle à risque proportionnel, la régression de Cox.

1. Epidémiologie

a. Caractéristiques épidémiologiques en Basse-Normandie

Après une brève description des caractéristiques de notre population, nous évaluerons les taux d'incidence. La standardisation est effectuée selon la méthode directe, en fonction de la structure de la population mondiale. L'objectif est d'assurer une comparabilité aux données d'incidences publiées.

b. L'incidence en France

Le réseau français des registres de cancer, FRANCIM, regroupe les données de l'ensemble des registres existants en France. Des données concernant l'incidence de la LAM ont été publiées pour les années 2000, 2005, 2010 et 2012 (Le Guyader-Peyrou S et al. 2016).

2. Représentativité de l'échantillon

A défaut de disposer de données exhaustives sur la région, il est nécessaire d'étudier la représentativité de notre échantillon face à la population atteinte de LAM en Basse-Normandie. Le fichier fourni par le registre permet une comparaison sur les critères suivants :

- Le département de résidence au diagnostic
- La proportion d'hommes et de femmes
- L'âge au diagnostic. Trois classes d'âges sont créées en relation avec les recommandations de prises en charge et la probabilité d'obtenir une RC : [18;65],] 65;75[et plus de 75 ans
- L'année au diagnostic
- Le type de LAM selon deux classifications : La classification franco-américano-britannique (FAB) en vigueur jusqu'en 1990 ainsi que la classification OMS 2016
- La durée de survie

3. Analyse des données de l'échantillon

a. Les facteurs pronostiques

L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer la survie selon le type de traitement reçu. L'objectif secondaire est de comparer la survie selon l'année du diagnostic. Les courbes de survie sont réalisées par la méthode Kaplan-Meier. L'évènement pris en compte est le décès.

Les facteurs pronostiques connus peuvent être liés à la maladie :

- Le caractère secondaire
- L'hyperleucocytose initiale
- la classification ELN (Preudhomme C et al. 2004)
- Le taux de LDH ⁽²⁾, témoignant d'un syndrome de lyse tumorale (Mirrakhimov A et al. 2015)
- Le taux de créatinine, renseignant du fonctionnement rénal (Kantarjian H et al 2010).

Les facteurs pronostiques connus peuvent être liés aux patients :

- L'âge (Farag S et al. 2006) (Fröhling S et al. 2006) (Van der Holt B et al. January 2007)
- Le score PS ⁽³⁾ (Kantarjian H et al. 2010)

L'analyse univariée sera poursuivie par une analyse multivariée afin d'identifier les facteurs pronostiques significatifs en terme de survie au sein de notre échantillon.

b. Patients ayant eu un traitement intensif

Après avoir déterminé le taux d'obtention de RC suite au traitement inductif, nous étudierons les éléments associés à une meilleure survie au sein de cette sous-population. Les variables suivantes seront évaluées :

- Délai avant traitement

Le délai avant mise en traitement tend à être le plus faible possible. Néanmoins, des raisons logistiques allongent parfois ce délai. Nous souhaitons quantifier l'impact de cette contrainte.

- L'inclusion dans un essai clinique

² LDH = Lactate DesHydrogénase

³ PS =Performance status

Les plans cancers incitent et recommandent une inclusion des patients dans les essais cliniques. Nous nous sommes intéressés à la proportion de patients inclus dans les essais cliniques.

- Le fait de rechuter
- Le délai avant la rechute

c. Patients n'ayant pas eu de traitement intensif

Les patients n'ayant pas eu de traitement inductif bénéficient soit d'un traitement hypométhylant ou de soin de support. Le traitement hypométhylant est l'azacitidine (Vidaza®), il a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 2006. Il serait intéressant de comparer la survie entre ces groupes. Et notamment, la médiane à 6 mois et à 12 mois.

D. La réglementation

Conformément à la législation, le registre régional des hémopathies de Basse-Normandie est déclaré à la CNIL⁴. Il fait l'objet d'une certification à renouveler tous les 4 ans par le Comité d'évaluation des registres.

⁴ CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

III. Résultats

A. Epidémiologie

1. La région de Basse-Normandie

Entre 1996 et 2013, huit cent vingt-sept cas de LAM ont été recensés grâce au RRHMBN. Le sexe ratio est de 1,05 ce qui traduit que la pathologie atteint légèrement plus d'hommes que de femmes. L'âge moyen au diagnostic est de 67,8 ans. La pyramide des âges présentée en figure 1 permet de visualiser la distribution des âges au diagnostic. La LAM est une pathologie du sujet âgé.

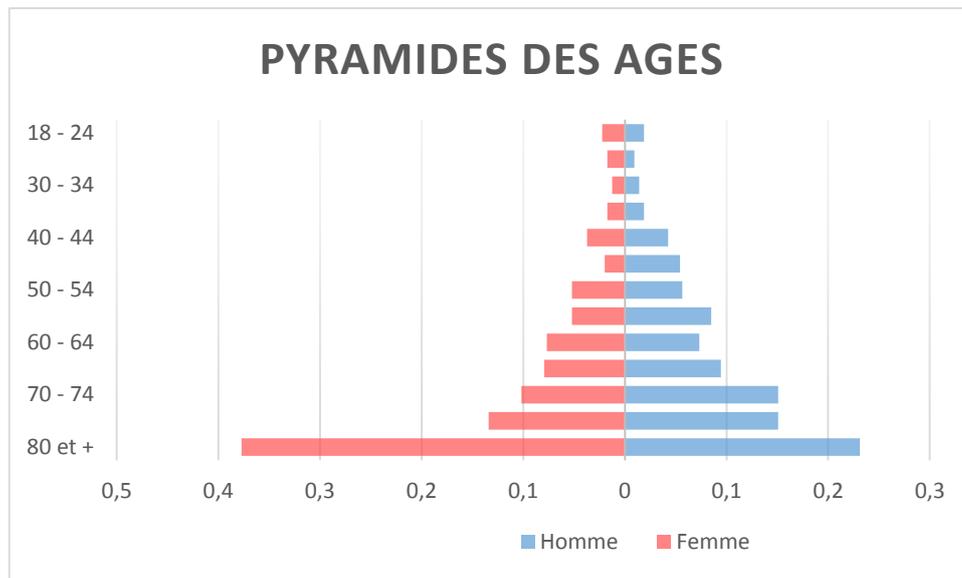


Figure 1: Pyramides des âges de la population Bas-Normande atteinte de LAM

La survie observée dans la population varie de quelques heures à vingt ans. La moyenne de survie est de 22,6 mois et la médiane de 5 mois.

2. En France

Le réseau FRANCIM a publié des données concernant le nombre de cas de LAM en France pour les années 2000, 2005, 2010 et 2012. A partir des données démographiques de l'INSEE, nous avons déterminé les taux d'incidences pour 100 000 personnes-années. A partir des données de notre population, nous avons également déterminé les taux d'incidence en Basse-Normandie. Les résultats sont présentés dans le tableau 1. Néanmoins, ces taux ne sont pas standardisés selon la structure d'âge des populations correspondantes.

			2000	2005	2010	2012
Taux d'incidence pour 100 000 personnes années (Non standardisée)	France	Homme	4,1	4,4	4,5	4,5
		Femme	3,3	3,7	4,1	4,3
	Basse-Normandie	Homme	2,6	4,5	4,1	6,0
		Femme	2,2	2,9	3,0	3,8

Tableau 1 : Taux d'incidence de la LAM en France et en Basse-Normandie.

Le réseau FRANCIM a publié le nombre de cas de LAM en France, par tranche d'âge, concernant l'année 2012. Ces données permettent le calcul du taux d'incidence standardisée pour 100 000 personnes-années. Afin de permettre une comparaison, les taux d'incidence standardisée ont également été déterminés pour la région Basse-Normandie. Les résultats sont synthétisés dans le tableau 2.

	2012	France	Basse-Normandie
Taux d'incidence standardisée monde pour 100 000 personnes-année	Homme	2,2	2,5
	Femme	2,3	1,5

Tableau 2 : Taux d'incidence standardisée monde en France et en Basse-Normandie

Le Comparative Morbidity Figure (CMF), qui permet de comparer les taux d'incidence, est de 1,098 [1,09836;1,09837] pour l'homme et 0,667 [0,66704 ; 0,66705] pour la femme. En 2012, on dénombre significativement plus de LAM chez l'homme en Basse-Normandie qu'au niveau national. Tandis que chez la femme, les taux d'incidence sont significativement moins élevés en Basse-Normandie qu'au niveau national

B. Représentativité de l'échantillon

Quatre cent quatre-vingt-un dossiers médicaux, soit 58 %, ont pu être consultés et constituent notre échantillon. La représentativité est évaluée en comparaison avec la population atteinte de LAM en Basse-Normandie soit huit cent vingt-sept cas.

1. Le département de diagnostic

Le tableau 3 présente la distribution des départements de diagnostic. On constate une différence significative entre la population générale et l'échantillon.

		Population	Echantillon	Résultats	Interprétation
Département	14	380	262	P = 0.00926	Différence significative
	50	310	158		
	61	137	61		

Tableau 3 : Comparaison des départements au diagnostic

2. La proportion d'hommes et de femmes

Le tableau 4 présente la proportion d'hommes et de femmes dans les deux ensembles. La différence observée n'est pas significative.

		Population	Echantillon	Résultats	Interprétation
Sexe	Homme	424	253	p-value = 0.6428	Non significative
	Femme	403	228		

Tableau 4 : Comparaison de la proportion homme/femme

3. L'âge au diagnostic

Il s'agit de comparer une variable qualitative (à deux modalités : population ou échantillon) à une variable quantitative (l'âge). La taille de l'échantillon, supérieure à 30, permet de s'affranchir du contrôle de la normalité. Le test d'homoscédasticité, méthode de Bartlett, montre une différence significative ($p=0.035$). Il faut effectuer un test de Student avec correction d'Aspin Welch. La population est significativement plus âgée que notre échantillon.

Après avoir définie trois classes d'âge, on analyse les distributions observées. Les résultats sont présentés dans le tableau 5, la distribution des âges est homogène entre nos deux ensembles.

		Population	Echantillon	Résultats	Interprétation
Age	Moyen	68.70	64.77	P<0.0001	Différence significative
	[18;65]	287	220	P<0.0001	
]65;75[172	112		
	[75 ; +]	368	149		

Tableau 5: Comparaison de la distribution des âges

4. L'année au diagnostic

Les effectifs, en fonction de l'année de diagnostic, sont présentés dans l'annexe 2. Les conditions de validité du test du chi deux ne sont pas respectés car certains effectifs attendus sont inférieurs à cinq. On effectue un regroupement en quatre classes, les résultats sont présentés dans le tableau 6. L'année au diagnostic n'est pas significativement différente entre l'échantillon et la population.

		Population	Echantillon	Résultats	Interprétation
Année du diagnostic	1996-2000	193	100	P=0.53	Différence non significative
	2001-2005	140	244		
	2006--2010	151	257		
	2010-2013	89	131		

Tableau 6 : Comparaison de l'année au diagnostic

5. Le type de LAM

d. Selon la classification OMS 2016

La distribution selon la classification OMS est présentée dans le tableau 7. Les conditions de validité du test du chi deux ne sont pas respectées, on s'oriente vers le test Fisher-Freeman-Halton. Notre échantillon est représentatif de la population sur le critère classification OMS.

		Population	Echantillon	Résultats	Interprétation
Classe OMS	1	63	47	p-value = 0.571	Différence non significative
	2	7	3		
	3	2	2		
	4	529	325		
	5	3	0		
	6	0	0		

Tableau 7 : Comparaison de la distribution selon la classification OMS

e. Selon FAB

La distribution selon la classification FAB est présentée dans le tableau 8. Les conditions de validité du test du chi deux ne sont pas respectées. Comme précédemment, on s'oriente vers le test Fisher-Freeman-Halton L'analyse statistique ne révèle pas de différence significative.

		Population	Echantillon	Résultats	Interprétation
Classe FAB	0	43	28	p-value = 0.949	Non significatif
	1	97	67		
	2	179	109		
	3	43	32		
	4	113	64		
	5	71	44		
	6	26	13		
	7	3	1		

Tableau 8: Comparaison de la distribution selon la classification FAB

6. La durée de survie

La taille de l'échantillon, supérieure à 30, permet de s'affranchir du contrôle de la normalité. Le test d'homoscédasticité, méthode de Bartlett, montre une différence significative ($p=0.03513$). Il faut effectuer un test de Student avec correction d'Aspin Welch, les résultats sont présentés dans le tableau 9. La moyenne de survie au sein de notre échantillon est significativement supérieure à celle de la population.

		Population	Echantillon	Résultats	Interprétation
Durée de survie (mois)	Moyenne	22,57	27,78	P= 0.03473	Différence significative

Tableau 9: Comparaison des durées de survie moyenne

7. Conclusion

Notre échantillon est significativement différent de la population atteinte de LAM en Basse-Normandie concernant les critères suivants :

- Le département de diagnostic
- L'âge au diagnostic
- La moyenne de survie

C. Analyse des données de l'échantillon

1. La survie globale

L'effectif total de notre échantillon est de 481 individus dont 398 sont décédés pendant la période de suivi. La médiane de survie est de 8 mois. La survie à cinq ans est de 19%. D'après la figure 2, le nombre d'individus atteignant des survies de l'ordre de la dizaine d'années sont relativement peu nombreux.

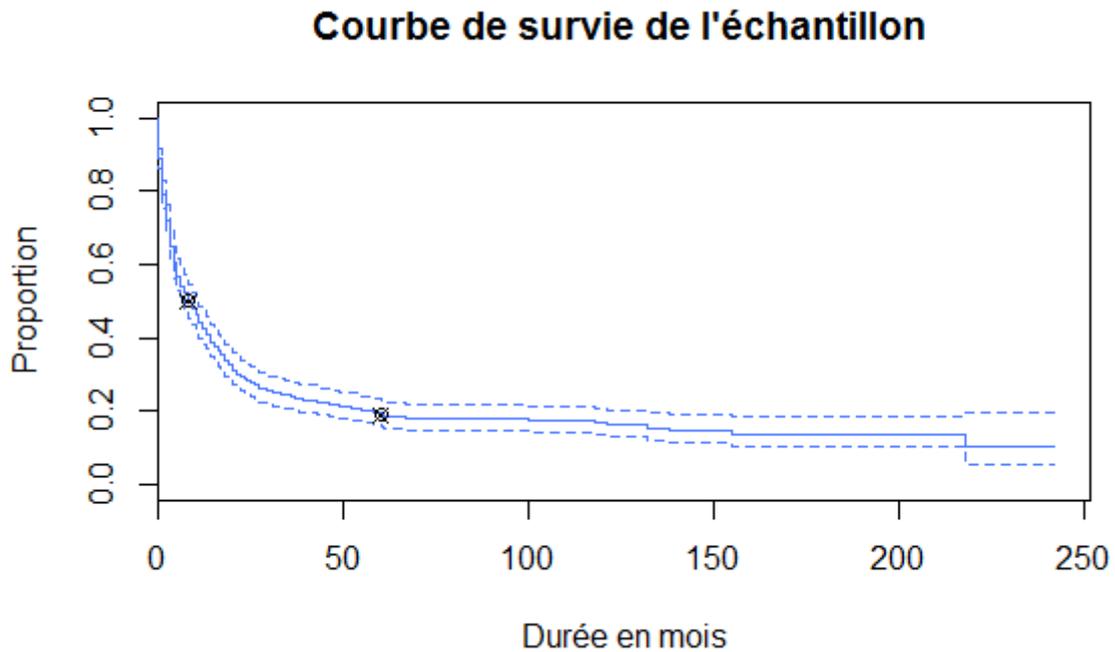


Figure 2 : Courbe de survie de l'échantillon par la méthode de Kaplan-Meier

2. Les facteurs pronostiques

a. Les facteurs pronostiques connus peuvent être liés à la maladie

i. L'année du diagnostic

Pour chaque année, de 1996 à 2013

Les données concernant l'année du diagnostic sont disponibles pour l'ensemble des individus, soit 481 données. La figure 3 présente les courbes de survie par année. Le test du log-Rank indique que la survie est significativement différente selon l'année au diagnostic ($p=0.0264$).

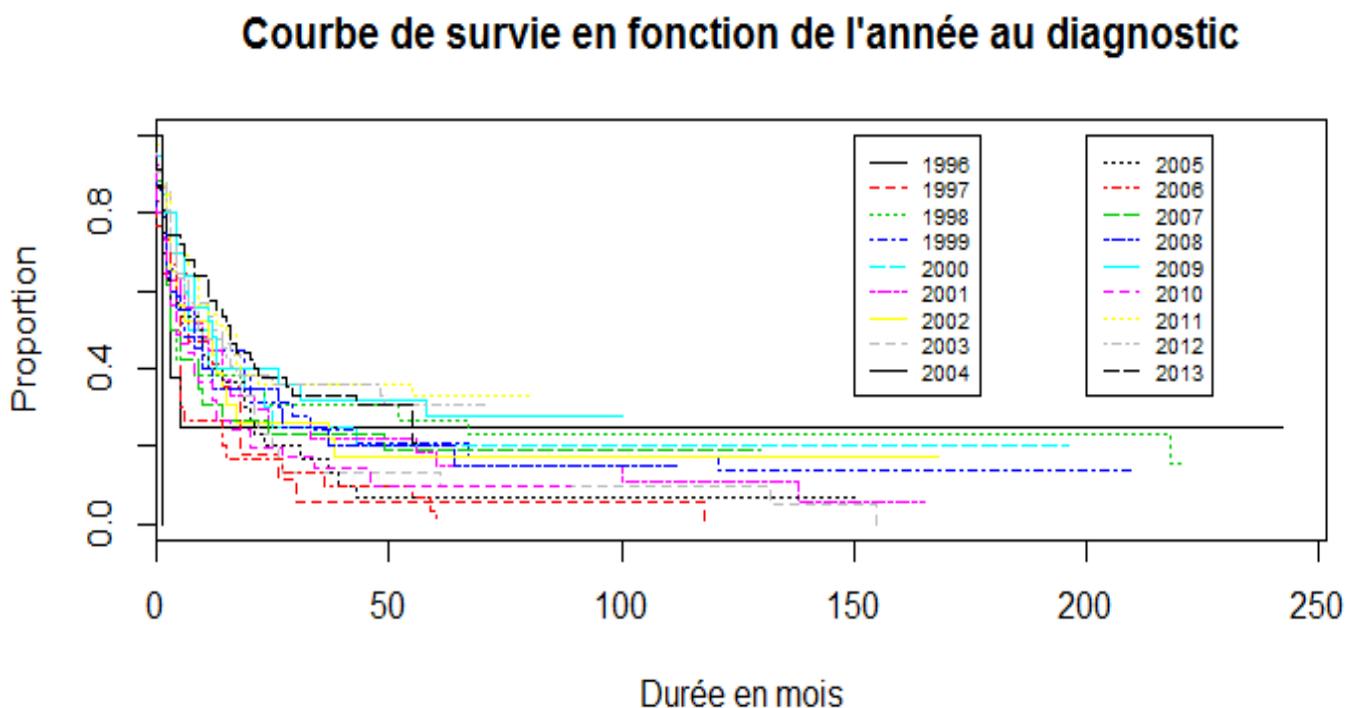


Figure 3 : Courbe de survie de l'échantillon selon l'année au diagnostic, par la méthode de Kaplan-Meier

Afin de faciliter la lecture des données, la figure 4 représente la médiane de survie en fonction de l'année au diagnostic. Globalement, l'allure du graphique et de la courbe de tendance semble croissante sur la période observée. Néanmoins, le coefficient de détermination r^2 ne traduit pas de relation de linéarité.

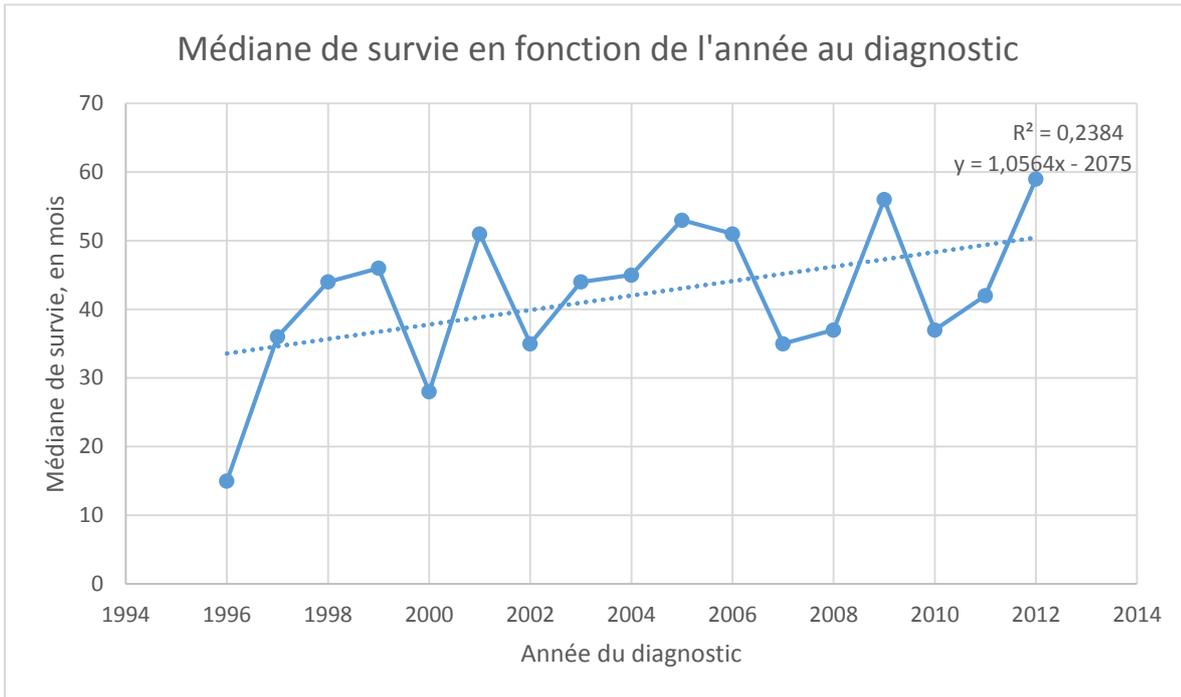


Figure 4: Médiane de survie en fonction de l'année au diagnostic

La multiplicité des variables étudiées, le faible effectif de certains groupes et le manque de lisibilité de la courbe de survie justifient la création de classe. La courbe de survie selon la classe d'année de diagnostic est présentée en figure 5.

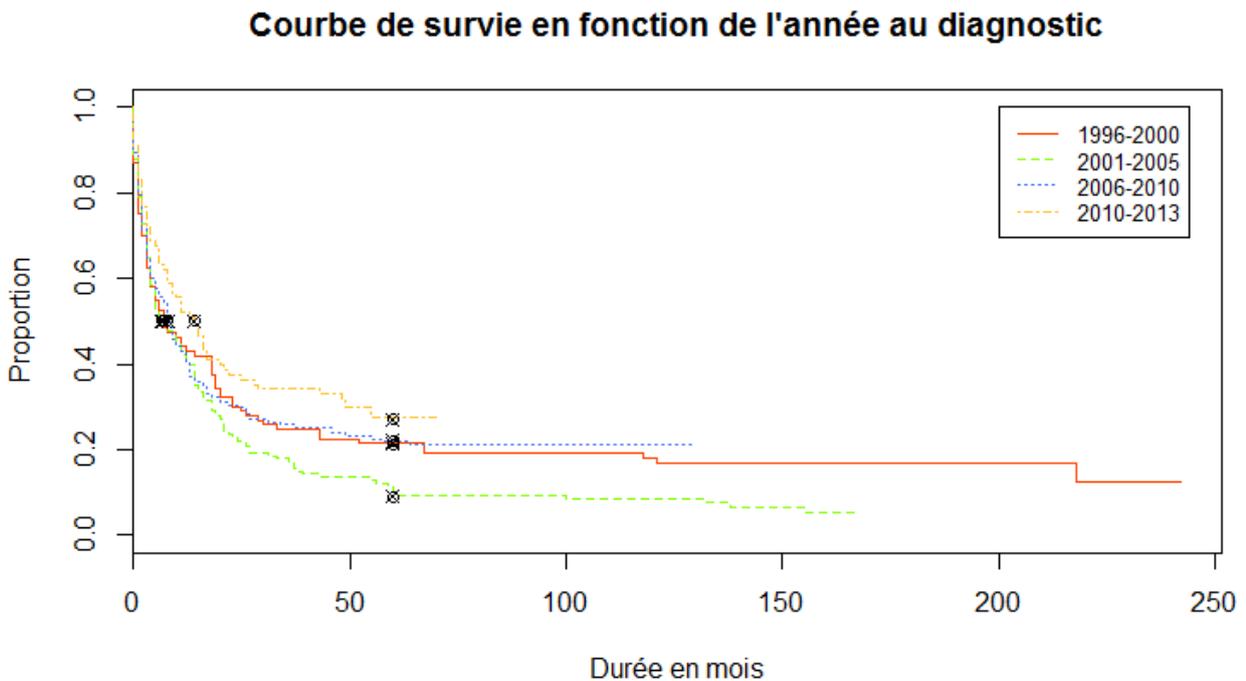


Figure 5: courbe de survie de l'échantillon selon la classe de l'année au diagnostic, méthode de Kaplan-Meier

Les courbes de survie des 4 classes créées sont similaires concernant les premiers mois suivant le diagnostic. La courbe concernant l'intervalle 1996-2000 contient quelques individus à la durée de survie plus longue. La courbe de survie concernant l'intervalle 2001-2005 présente une médiane ainsi qu'une survie à cinq ans inférieure aux autres intervalles. La courbe de survie concernant l'intervalle 2010 – 2013 présente une médiane et une survie à cinq ans supérieurs aux autres années. Les différences observées sont significative avec une p-value égale à 0.0211. Les données sont synthétisées dans le tableau 10.

	1996-2000	2001-2005	2006--2010	2010-2013
Effectifs	99	140	151	90
Médiane	7	6	8	14
Survie à cinq ans	21.4 %	9.1%	22 %	27 %

Tableau 10: Données de survie en fonction de classe d'année au diagnostic

Les caractéristiques des patients inclus dans les différentes classes sont détaillées dans le tableau 11.

	1996-2000		2001-2005		2006-2010		2010-2013	
Age médian	67		73		74		67	
ELN Favorable	2	2,0%	9	6,4%	29	19,2%	16	17,8%
ELN Intermédiaire 1	1	1,0%	3	2,1%	14	9,3%	18	20,0%
ELN intermédiaire 2	5	5,1%	22	15,7%	13	8,6%	12	13,3%
ELN Défavorable	10	10,1%	14	10,0%	34	22,5%	15	16,7%
ELN non évalué	81	81,8%	92	65,7%	61	40,4%	29	32,2%

Tableau 11: Caractéristiques des patients en fonction de la classe d'âge au diagnostic

La classification ELN est de plus en plus renseignée au cours du temps.

ii. Le caractère secondaire

La variable caractère secondaire est connue pour 469 individus parmi 481. Le caractère secondaire est avéré pour 30 individus, un effectif relativement faible. La courbe de survie est présentée en figure 6, les données sont synthétisées dans le tableau 12.

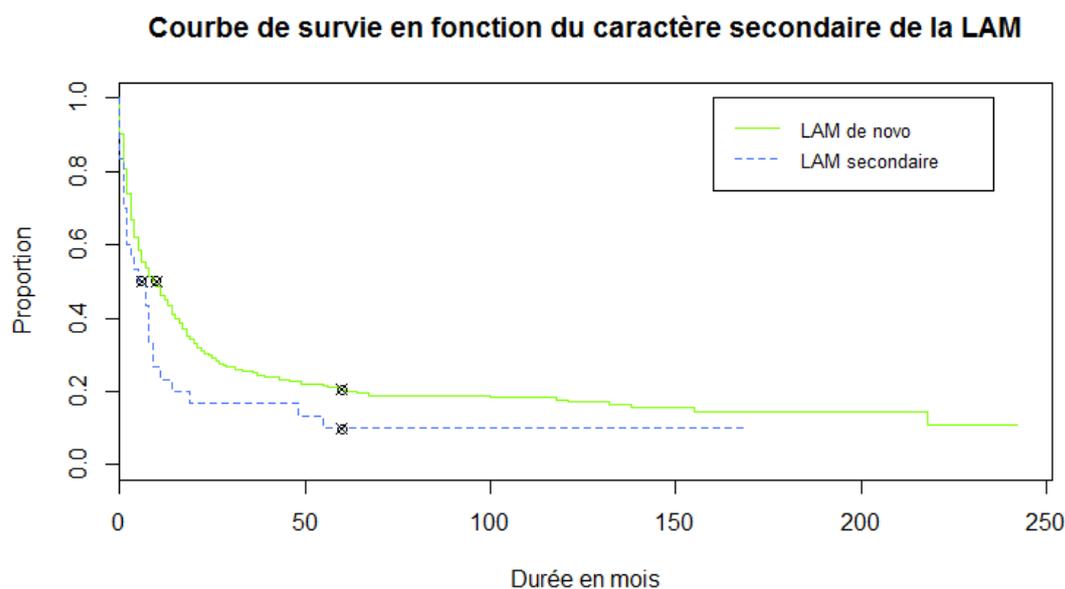


Figure 6: Courbe de survie en fonction du caractère secondaire de la LAM, par la méthode de Kaplan-Meier

	LAM de novo	LAM secondaire
Médiane	10 mois	6 mois
Survie à cinq ans	20,5%	9,8 %

Tableau 12 : Données de survie en fonction du caractère secondaire de la LAM, par la méthode de Kaplan-Meier

La survie des LAM secondaires à une exposition connue semble être inférieure à celle des LAM de novo. Cependant, le test statistique associé est à la limite de la significativité avec une Pvalue égale à 0.058.

Les expositions avérées des LAM secondaires sont :

- Un traitement chimiothérapique ou radiothérapique dans 37 % des cas.
- Un antécédent de pathologie hématologique type myélodysplasie dans 57 % des cas.
- Un antécédent de pathologie hématologique type leucémie myéloïde chronique dans 6 % des cas.

iii. L'hyperleucocytose initiale

La leucocytose au diagnostic est connue pour l'ensemble des individus. Les courbes de survie, présentées en figure 7, semblent similaires hormis la courbe de survie de l'hyperleucocytose. Néanmoins, le test du Log Rank ($p=0.0295$) met en évidence une différence significative : La leucocytose est un facteur influençant la survie. Les données de survie sont présentées dans le tableau 13.

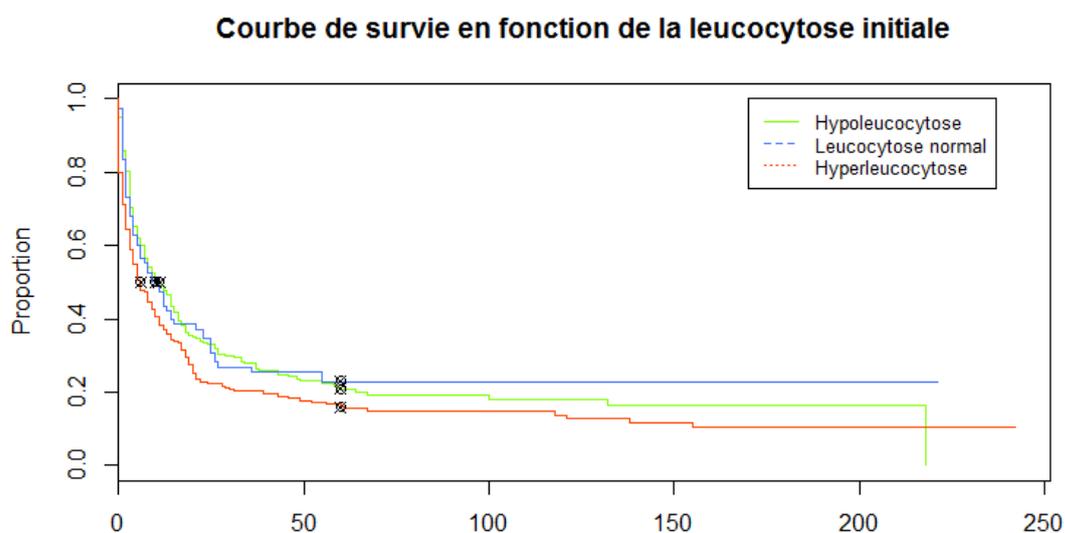


Figure 7: Courbe de survie en fonction de la leucocytose au diagnostic par la méthode de Kaplan-Meier

	Hypoleucocytose	Leucocytose normale	Hyperleucocytose
Effectifs	196	78	207
Médiane (mois)	11	10	6
Survie à cinq ans	23 %	21 %	16 %

Tableau 13: Données de survie en fonction de la leucocytose au diagnostic

iv. Le type de traitement

Le type de traitement est connu pour 472 individus parmi les 481 individus de l'échantillon. Les courbes de survie, présentées dans la figure 8, sont distinctes et montrent une chute brutale dans les premiers mois. On observe une supériorité en faveur du traitement intensive. Le test du Log Rank met en évidence une différence significative avec une Pvalue <0.0001.

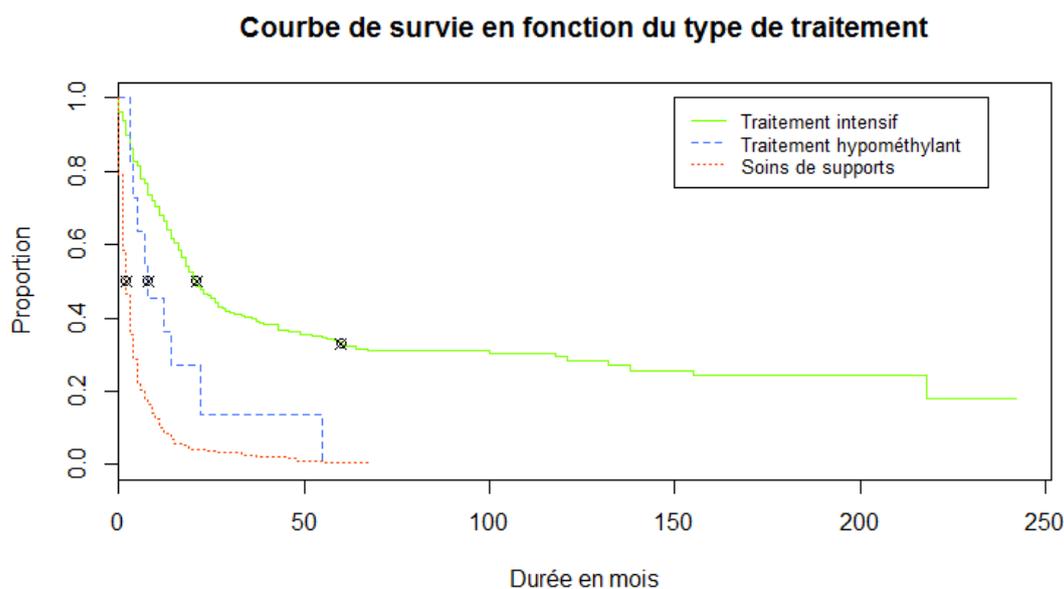


Figure 8: Courbe de survie en fonction du type de traitement au diagnostic, par la méthode de Kaplan-Meier

Les données de survie sont synthétisées dans les tableaux 14 et 15.

	Traitement intensif	Traitement hypométhylant	Soins de supports
Effectifs	274	11	187
Médiane	21	8	2
Survie à cinq ans	33 %	0 %	0,7 %

Tableau 14: Données de survie en fonction du type de traitement au diagnostic

]65;75[Traitement intensif	Traitement hypométhylant	Soins de supports
Effectifs	65	4	45
Médiane (mois)	18	8	3
Survie à cinq ans	25,1 %	0 %	0 %

Tableau 15: Données de survie des sujets âgés selon l'âge

v. Le pronostic ELN

Le pronostic ELN est un score basé sur des données de cytogénétique et de biologie moléculaire. Ces examens complémentaires ne sont entrepris que pour des patients où une prise en charge curative est envisageable, c'est-à-dire un âge inférieur à 75 ans et un état général satisfaisant. Ainsi les données ne sont disponibles que pour 218 patients. La courbe de survie est présentée en figure 9.

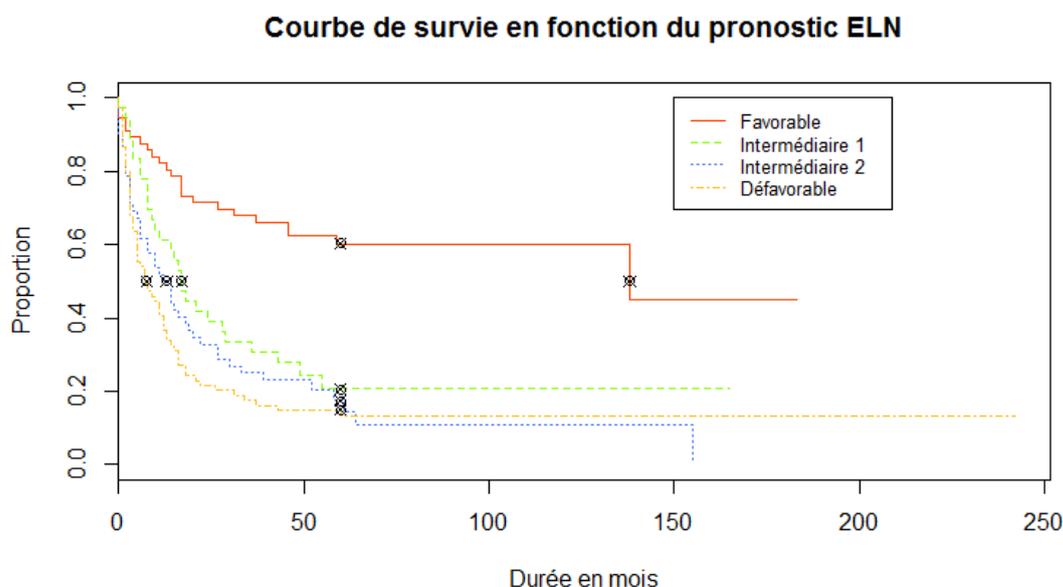


Figure 9: Courbe de survie en fonction du pronostic ELN, par la méthode de Kaplan-Meier

La courbe correspondant au pronostic ELN « Favorable » présente effectivement une médiane et une survie à cinq ans supérieures aux autres classes. . Le test du Log Rank met en évidence une différence significative avec une Pvalue <0.0001. Les données sont synthétisées dans le tableau 16.

	Favorable	Intermédiaire 1	Intermédiaire 2	Défavorable
Effectifs	56	36	52	74
Médiane	138	17	13	7,5
Survie à cinq ans	60,3 %	20,6%	17,4 %	15 %

Tableau 16: Données de survie en fonction du pronostic ELN au diagnostic

vi. Les taux de LDH

Le dosage des Lactates DésHydrogénase (LDH) sanguins, marqueur de l'importance du syndrome tumorale, n'est pas systématiquement réalisé. Les données sont disponibles pour deux cent soixante-dix-huit patients. Les individus présentant un taux de LDH inférieur au seuil normal ou compris dans ces normes sont regroupés en une classe. Cette classe comprend tous les individus dont le taux de LDH est inférieur ou égale à 480 UI. La seconde classe comprends les individus dont le taux de LDH est supérieur à 480 UI, soit une valeur élevée. La figure 10 présente la courbe de survie correspondante.

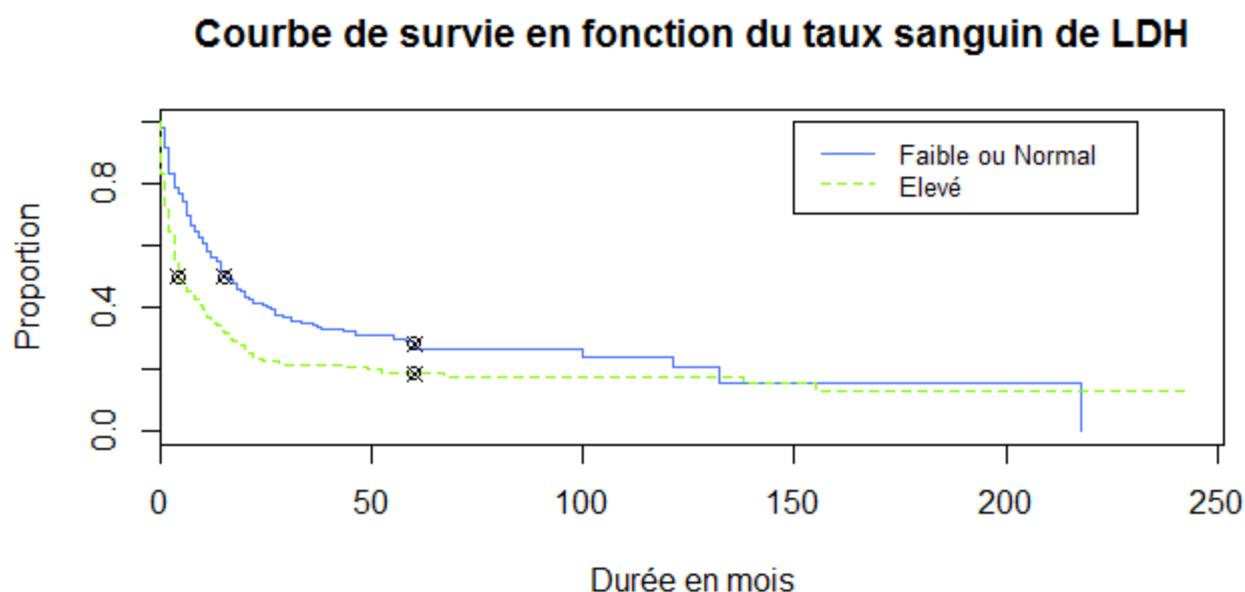


Figure 10: Courbe de survie en fonction du taux sanguin de LDH, par la méthode de Kaplan-Meier

La survie associée aux taux de LDH faibles ou normaux est supérieure au groupe LDH élevé ($p=0,002$). Les données sont synthétisées au sein du tableau 17.

	Faible ou normal	Elevé
Effectifs	159	119
Médiane (mois)	15	4
Survie à cinq ans	28,3 %	18,6 %

Tableau 17: Données de survie en fonction du taux de LDH au diagnostic

vii. Les taux de créatinine

La créatinine sérique, révélatrice du fonctionnement rénal, n'est pas systématiquement évaluée au diagnostic. Ces données sont disponibles pour seulement 188 patients. La courbe de survie est présentée en figure 11.

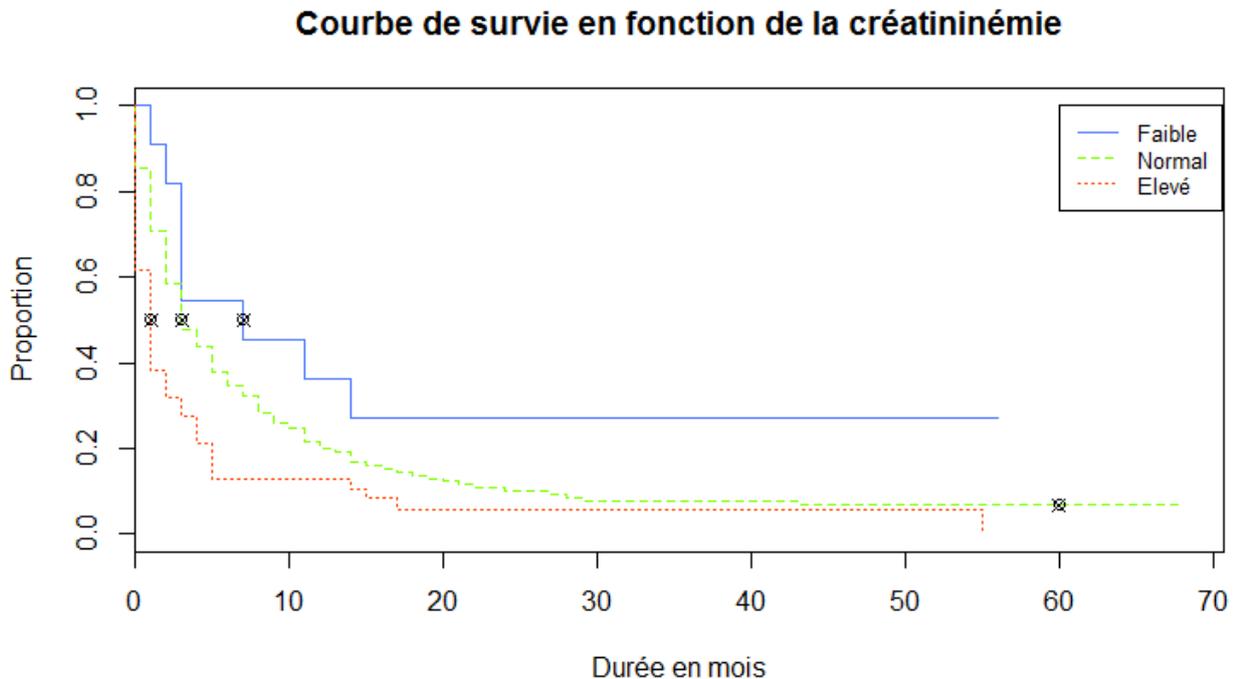


Figure 11: Courbe de survie en fonction de la créatininémie au diagnostic, par la méthode de Kaplan-Meier

Le pronostic de survie des individus présentant une créatinine comprise dans les normes de laboratoires voir inférieure est plus favorable que le pronostic du groupe créatinine élevée. Cette différence est significativement différente avec une Pvalue égale à 0,0013. Les données de survie sont détaillées dans le tableau 18.

	Faible	Normal	Elevé
Effectifs	11	130	47
Médiane (mois)	7	3	1
Survie à cinq ans	NA	6,7 %	NA

Tableau 18: Données de survie en fonction de la créatininémie au diagnostic

b. Les facteurs pronostics connus peuvent être liés aux patients :

i. L'âge

Les dates de naissance et de diagnostic connues pour l'ensemble des individus ont permis le calcul de l'âge au diagnostic. La courbe de survie, présentée en figure 12, évoque un lien entre l'âge et la survie.

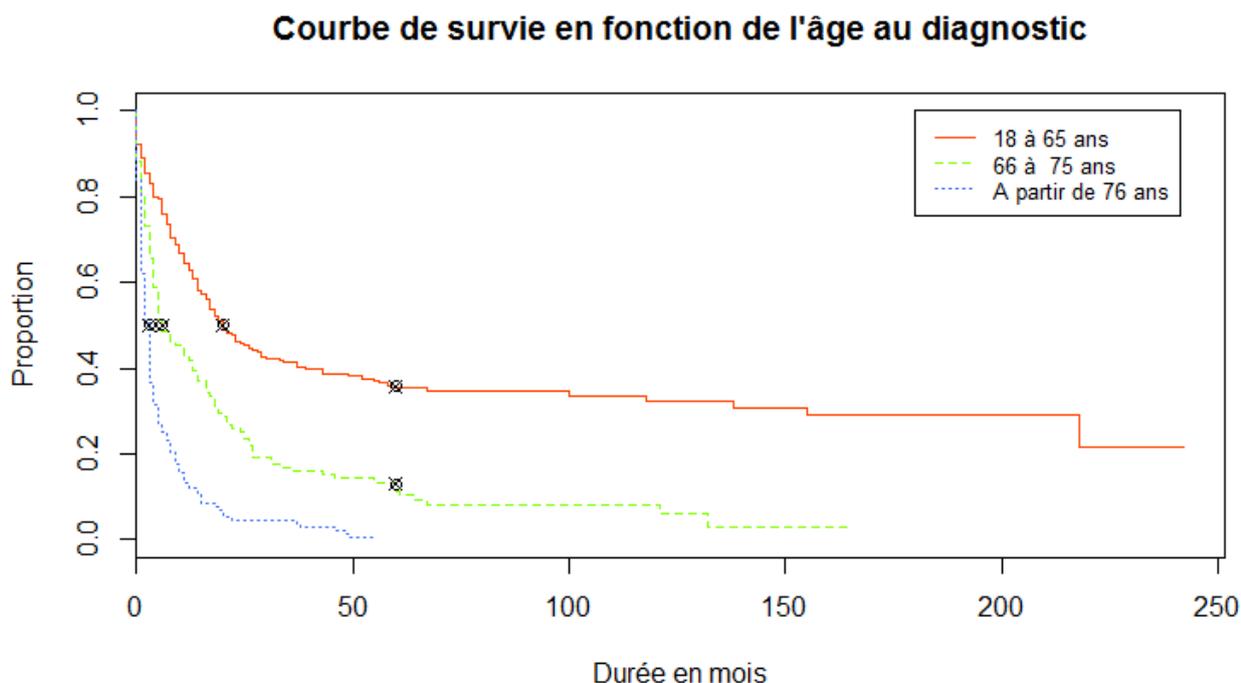


Figure 12: Courbe de survie en fonction de la classe d'âge au diagnostic, par la méthode de Kaplan-Meier

Les médianes de survie sont effectivement significativement différentes ($p < 0,001$) au sein des trois classes d'âges définies. L'âge avancé au diagnostic diminue la médiane et la survie à cinq ans. Les données de survie sont présentées dans le tableau 19.

	18 à 65 ans	66 à 75 ans	A partir de 76 ans
Effectifs	220	119	142
Médiane	3	6	20
Survie à cinq ans	35,7 %	13 %	NA

Tableau 19: Données de survie en fonction de la classe d'âge au diagnostic

ii. Le score PS

Le Performans status (PS), aussi appelé score ECOG ou score OMS, renseigne de l'état général au diagnostic (à mettre dans la méthode la définition du ps). Il est évalué par un médecin au décours de l'examen clinique. Néanmoins, l'information n'est pas toujours tracée dans le dossier médical et s'est trouvée disponible pour 361 individus. Les courbes de survie correspondant aux différentes valeurs de PS sont présentées en figure 13.

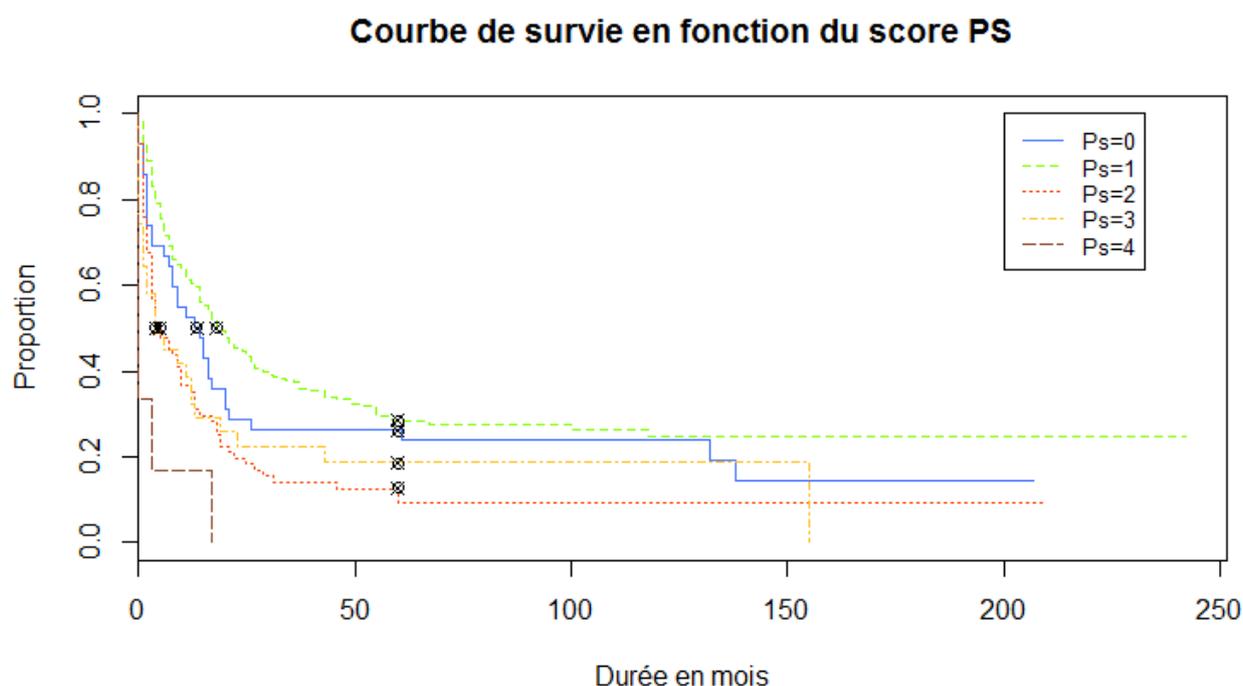


Figure 13: Courbe de survie en fonction du performans status, par la méthode de Kaplan-Meier

Un score PS élevé, traduisant un état général dégradé, est associé à une survie moins importante. Cette différence est significative avec une Pvalue inférieur à 0.001. Le groupe correspondant au PS égal à zéro, présente une médiane et une survie à cinq ans légèrement inférieures au groupe PS égal à un. Cependant, comme le montre le tableau 20, l'effectif du premier groupe est plus faible.

	PS = 0	PS = 1	PS = 2	PS = 3	PS = 4
Effectifs	42	211	71	31	6
Médiane	13,5	18	5	4	0
Survie à cinq ans	26,1 %	28,5 %	18,6 %	12,7%	0 %

Tableau 20: Données de survie en fonction du performans status au diagnostic

c. Synthèse des résultats univariées

Les résultats des analyses univariées sont présentés dans le tableau 21. Seul le caractère secondaire n'influence pas significativement la survie des individus de notre échantillon.

	Items	Effectifs de données disponibles	Pvalue	Interprétation
Facteurs pronostics liés à la maladie	Année	481	0.0211	Significativité
	Caractère secondaire	469	0.058	Non significativité
	Hyperleucocytose	481	0.0295	Significativité
	Type de traitement	472	<0.0001	Significativité
	Pronostic ELN	218	<0.0001	Significativité
	Taux de LDH	121	0,0457	Significativité
	Taux de créatinine	188	0,0013	Significativité
Facteurs pronostics liés au patient	L'âge	481	<0,001	Significativité
	Le score PS	361	<0,001	Significativité

Tableau 21: Synthèse et significativité des facteurs pronostics évalués au sein de notre échantillon

d. L'analyse multivariée

i. Analyse multivarié concernant l'ensemble des variables recueillies

L'analyse multivariée permet d'évaluer les effets de l'ensemble des variables sur la survie. Au vu des résultats précédemment obtenus, des regroupements de classe sont effectués. Le type de traitement, initialement séparé en trois classes, est regroupé en deux classes : Traitement intensif (n=274) et traitement non intensif (n=207). Ce dernier regroupe les patients ayant bénéficié d'un traitement hypométhylant (n= 196) et de soins de supports (n= 11). La variable leucocytose est réduite à deux classes, normale ou non, en fonction des normes biologiques Le Performans status est regroupé en deux classes : $0 \leq PS \leq 2$ puis $3 \leq PS \leq 4$. Les variables Pronostic ELN, créatinine, caractère secondaire conservent leur structure. L'année de diagnostic sera pris en compte selon les mêmes strates définies précédemment : 1996-2000 ; 2001-2005 ; 2006-2010 ; 2010-2013. Ainsi huit variables sont incluses dans l'analyse multivariée à risque proportionnel, les résultats sont présentés dans le tableau 22.

	β	Risque relative	σ	P
Le caractère secondaire de la LAM	2.3570	10.5591	0.8493	0.0056 *
L'année du diagnostic	-0.0749	0.9278	0.2190	0.73224
L'âge au diagnostic	0.0492	1.0504	0.2826	0.86190
Le performans status	0.1781	1.1949	0.2499	0.47604
Le pronostic ELN	-0.0258	0.9745	0.1965	0.89543
La leucocytose	0.1972	1.2179	0.1871	0.29197
Le type de traitement reçu	1.3704	3.9368	0.3678	0.00019 *
La créatinémie initiale	0.3245	1.3833	0.2981	0.27639

Tableau 22: Résultats de l'analyse multivariée portant sur 57 individus

En cas de données manquantes, les données de l'individu ne sont pas prises en considération. De ce fait, seul 57 individus sont pris en compte. Deux variables influencent significativement la survie. Le caractère secondaire multiplie le risque de décès par dix. L'absence de traitement intensif multiplie le risque de décès par 4.

ii. Analyse multivarié

On restreint l'analyse multivariée aux quatre variables présentant peu de données manquantes. Les données sont présentées dans le tableau 23 et permettent d'identifier la leucocytose et l'année comme facteur pronostique.

	β	Risque relative	σ	P
La leucocytose	0,2023	1,2621	0,0585	6.9e-05 *
Le caractère secondaire	0,1419	1,1524	0,2106	0.50
L'âge au diagnostic	- 0,0500	0,9512	0,0518	0.33
L'année	0,8367	2,3088	0,0679	< 2e-16 *

Tableau 23: Résultats de l'analyse multivariée portant sur 462 individus

3. Patients ayant eu un traitement intensif

Au sein de notre échantillon, deux cent soixante-quatorze patients ont bénéficié d'un traitement intensif. D'après la figure 14, la médiane de survie observée est de 21 mois, la survie à cinq ans est de 33 %.

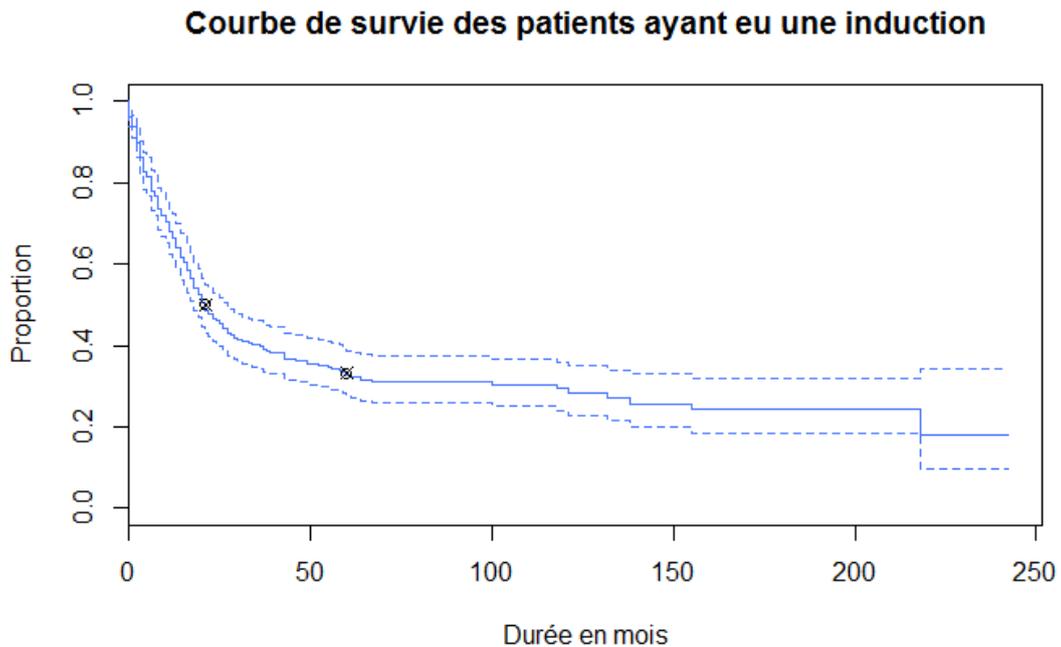


Figure 14: Courbe de survie des patients ayant bénéficié d'un traitement intensif, par la méthode de Kaplan-Meier

En comparaison avec les données de survie de notre échantillon, rappelé dans le tableau 24, il s'agit d'un groupe dont le pronostic de survie semble supérieur à la moyenne.

	Echantillon	Patients ayant reçu une induction
Effectifs	481	140
Médiane (mois)	8	21
Survie à cinq ans	19 %	33 %

Tableau 24: Comparaison des données de survie de l'échantillon et des patients ayant bénéficié d'un traitement intensif

a. L'année au diagnostic

D'après la figure 15, le groupe ayant eu un diagnostic entre 2010 et 2013 présente la courbe de survie la plus favorable. Étonnamment, le groupe 1996-2000 présente une médiane et une survie à cinq ans supérieures au groupe 2001-2005. Les différences observées sont significatives avec une Pvalue égale à 0.0026. Les médianes et survies à cinq ans sont répertoriées dans le tableau 25.

Courbe de survie en fonction de l'année au diagnostic

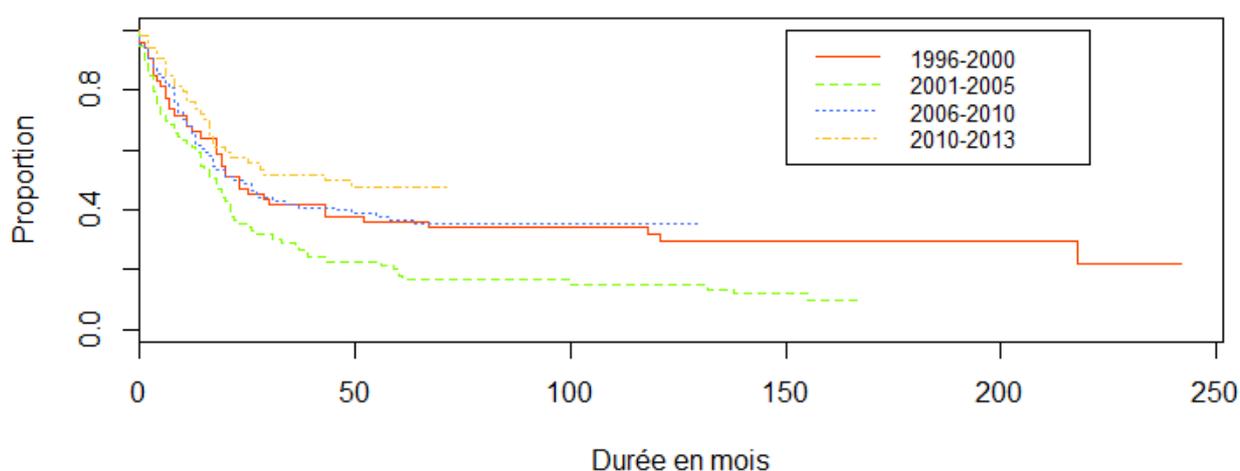


Figure 15: Courbe de survie en fonction de la classe d'année au diagnostic, par la méthode de Kaplan-Meier

	1996-2000	2001-2005	2006-2010	2010-2013
Effectifs	53	79	88	54
Médiane (mois)	23	18,5	23	43
Survie à cinq ans	36,1 %	21,4%	36,1%	47,6%

Tableau 25: Données de survie en fonction de la classe d'année au diagnostic

Les caractéristiques des patients selon l'année du diagnostic sont présentes dans le tableau 26.

	1996-2000		2001-2005		2006-2010		2010-2013	
Age médiane	57		53		61		57	
ELN Favorable	1	1,89%	9	11,39%	26	29,55%	15	27,78%
ELN Intermédiaire 1	1	1,89%	3	3,80%	14	15,91%	16	29,63%
ELN intermédiaire 2	3	5,66%	17	21,52%	9	10,23%	9	16,67%
ELN Défavorable	6	11,32%	10	12,66%	21	23,86%	8	14,81%
ELN non évalué	42	79,25%	40	50,63%	18	20,45%	6	11,11%

Tableau 26: Caractéristiques des individus selon l'année du diagnostic

Les classifications ELN sont de plus en plus renseignées au cours du temps. On constate une disparité des pronostics selon l'année au diagnostic.

b. L'âge

Plus de 70 % des patients ayant bénéficié d'un traitement intensif sont jeunes. Les données de survie sont présentées dans le tableau 27. La survie à cinq ans et la médiane diminuent lorsque l'âge au diagnostic augmente ($p=0.002$)

	[18;65]]65;75[[75 ; +]
Effectifs	201	62	11
Médiane (mois)	22	18,5	15
Survie à cinq ans	38,2 %	25,7 %	0 %

Tableau 27: Données de survie en fonction de l'âge au diagnostic

c. Le délai avant traitement

Le délai avant traitement est défini comme la différence entre la date de diagnostic et la date du premier jour d'administration du traitement. Le lien entre durée de survie et délai de traitement est évalué par le modèle de Cox. Les résultats de l'analyse sont présentés dans le tableau 28.

	β	Risque relative	σ	P
Délai avant traitement	0.000415	1.000415	0.001296	0.756

Tableau 28: Résultats de l'analyse par régression de Cox relatif au délai avant mise en traitement

Le risque relatif est égal à zéro et la Pvalue supérieur à 0.05. Ainsi, le délai avant traitement n'est pas un facteur de risque.

d. *L'inclusion dans un essai clinique*

Les essais cliniques comptabilisés dans cette catégorie sont les essais cliniques thérapeutiques incluant le traitement anti-cancéreux. La proportion de patients atteints de LAM, entre 1996 et 2012, inclus dans un essai clinique est de 56 %.

i. *Les taux d'inclusions par année*

Les taux d'inclusions dans un essai clinique par année sont présentés en figure 16.

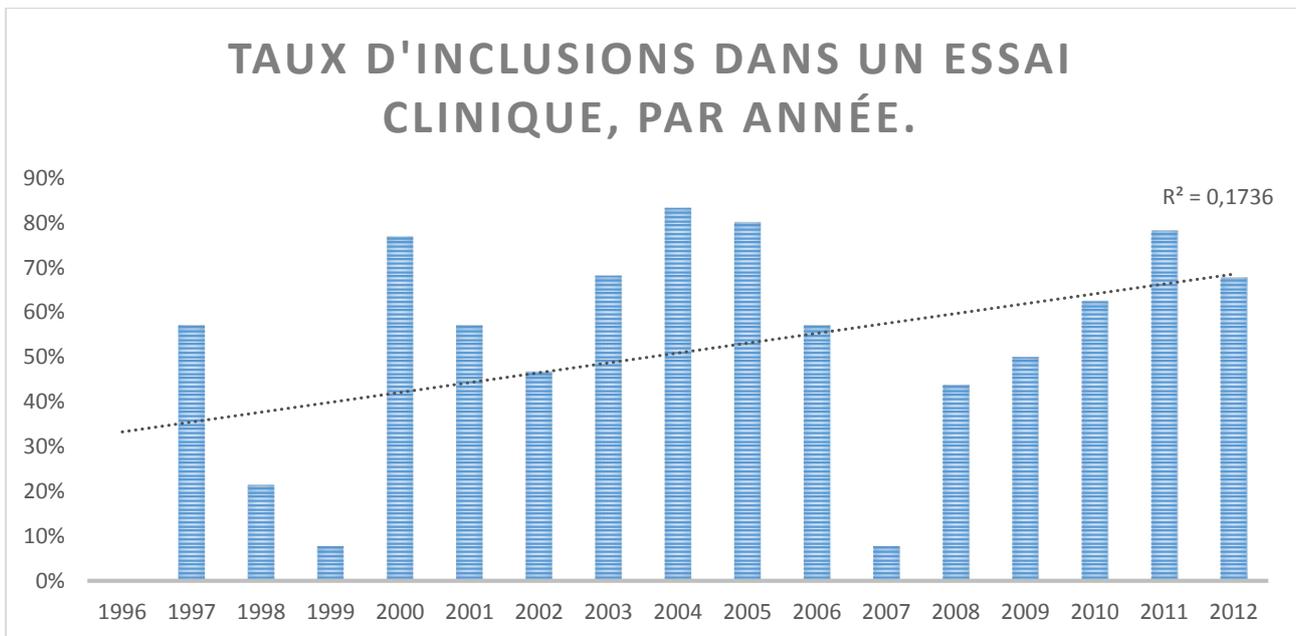


Figure 16: Histogramme des taux d'inclusions par année

La proportion de patients inclus semble augmenter mais il n'est pas possible de démontrer une relation de linéarité.

ii. Les taux d'inclusions selon l'âge

Les taux d'inclusions, présentés dans le tableau 29, diminuent parallèlement à l'augmentation de l'âge.

	[18 ;65[[65 ;75[[75 ; +]
Nombre d'inclusions	119	30	2
Nb patients	200	61	11
Taux	60%	49%	18%

Tableau 29: Taux d'inclusions dans un essai clinique en fonction de la classe d'âge au diagnostic

f. Evaluation de la survie selon l'inclusion dans un essai

Les données concernant l'inclusion dans un protocole de recherche clinique sont disponibles pour la totalité des patients. La survie des patients inclus, en terme de médiane et de survie à cinq ans, est supérieure à celle des patients non inclus ($p=0.0091$). La courbe de survie est présentée dans la figure 17. Les données de survie extraites sont résumées dans le tableau 30.

Courbe de survie en fonction de l'inclusion dans un essai

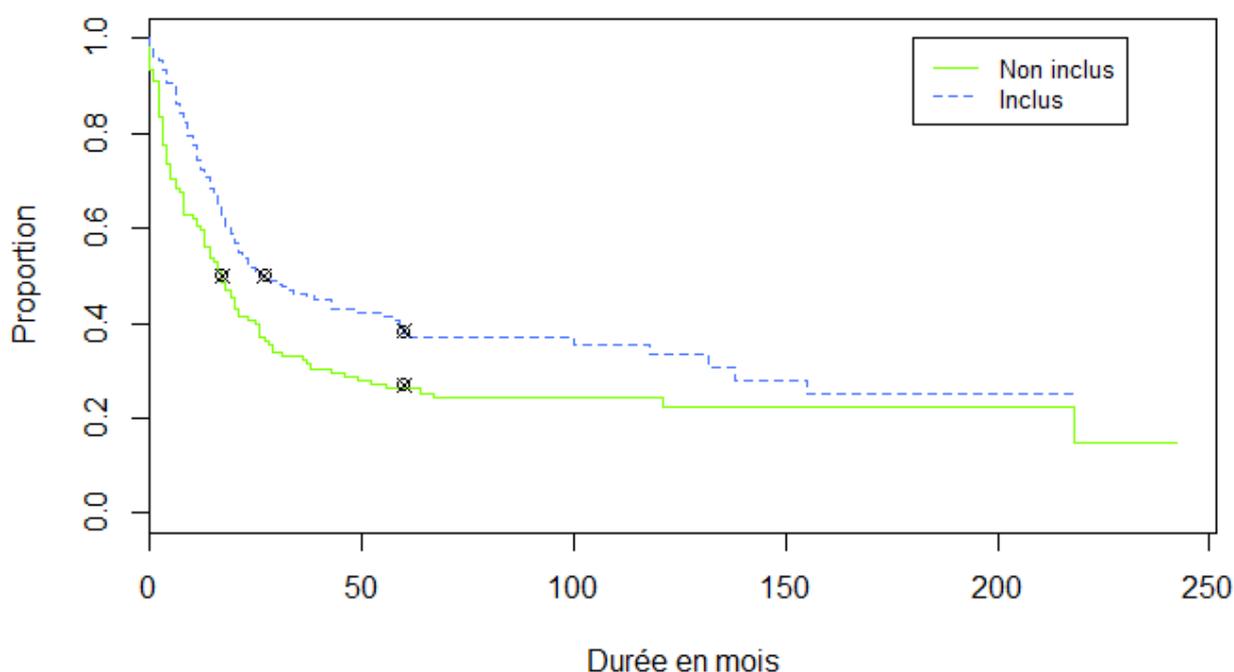


Figure 17: Courbe de survie en fonction de l'inclusion dans un essai clinique, par la méthode de Kaplan-Meier

	Non inclus	Inclus
Effectifs	121	151
Médiane	17	27
Survie à cinq ans	27 %	38,4 %

Tableau 30: Données de survie en fonction de l'inclusion dans un essai clinique

c. L'évènement rechute

Seuls les patients ayant atteint la rémission complète après le traitement intensif peuvent présenter une rechute. Près de 80 % des patients atteignent la rémission complète. Parmi eux, on observe près de 60 % de rechute.

Courbe de survie en fonction de la rechute

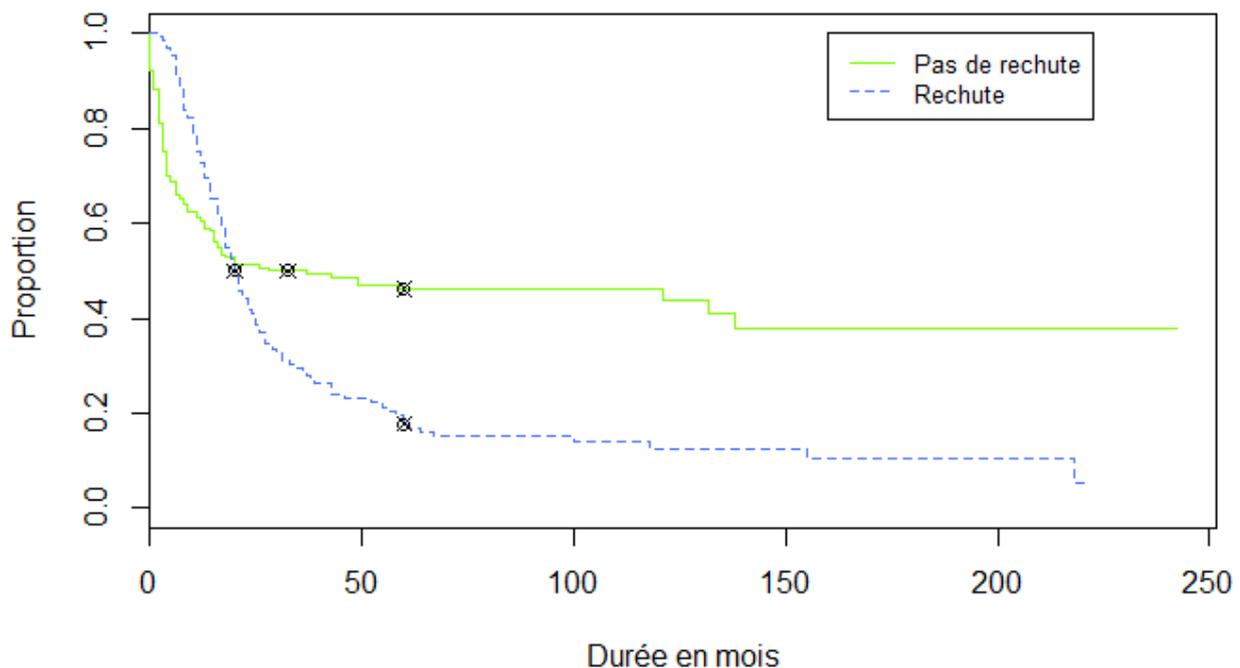


Figure 18: Courbe de survie en fonction de la rechute, par la méthode de Kaplan-Meier

La courbe de survie présentée en figure 18 est particulière. Durant les deux premières années suivant la rémission, les patients ayant rechuté semblent présenter un taux de survie supérieur aux patients en rémission. Cette différence n'est pas significative d'après le test de Peto-prentice ($p=0.7$). A plus long terme, la survie à cinq ans des sujets n'ayant pas rechuté est supérieure à l'autre groupe avec une Pvalue égal à 0.0016. La rechute est un facteur de risque avéré.

	Rechute	Pas de Rechute
Effectifs	129	144
Médiane	20	32,5
Survie à cinq ans	0.1783	0.46

Tableau 31: Données de survie en fonction de l'apparition d'une rechute

d. Le délai avant la rechute

Le délai moyen avant la rechute est de 311 jours, soit dix mois. Il varie de 11 jours à plus de douze ans. La courbe de survie selon le délai avant rechute est présentée en figure 19.

Courbe de survie en fonction du délai avant rechute

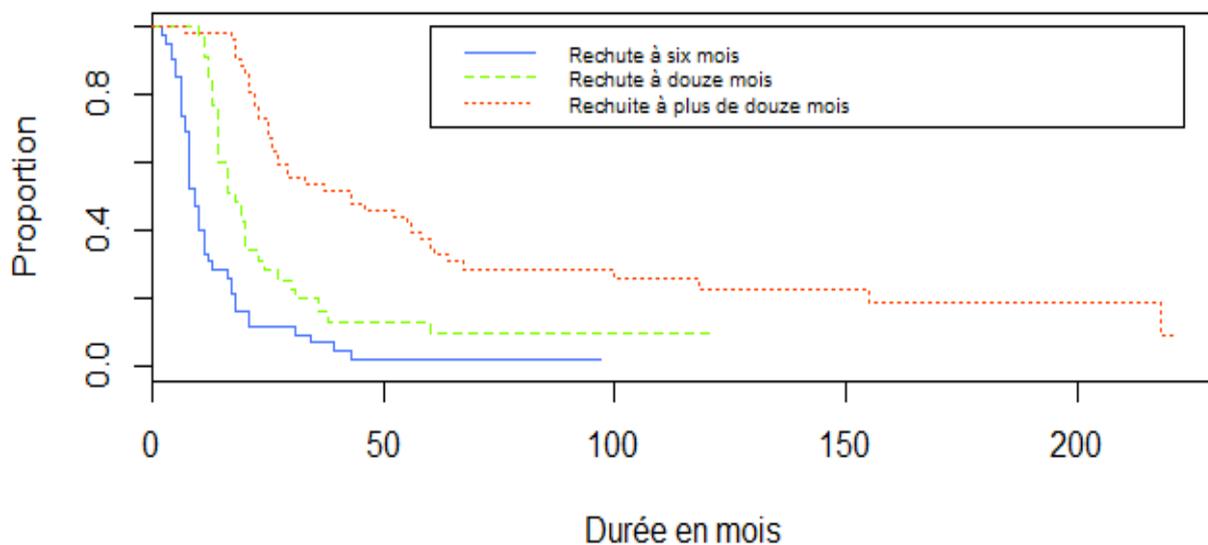


Figure 19: courbe de survie en fonction du délai avant rechute

Les données de survie sont présentées dans le tableau 32. On constate qu'une rechute précoce diminue la médiane et la survie à cinq ans ($p < 0.0001$).

	Rechute à six mois	Rechute à douze mois	Rechute à plus de douze mois
Effectifs	42	35	52
Médiane	9	18	43
Survie à cinq ans	2.5 %	13,5 %	38 %

Tableau 32: Données de survie selon le délai avant rechute

e. Conclusion

La significativité de l'influence des variables testées est présentée dans le tableau 33. Parmi les patients ayant bénéficié d'un traitement intensif, nous retenons que l'année au diagnostic, l'inclusion dans un essai clinique et la survenue d'une rechute influencent la durée de survie.

	Effectifs	Pvalue	Interprétation
Année diagnostic	274	0.0026	Significativité
Délai avant traitement	271	0.756	Non significativité
L'inclusion dans un essai clinique	151	0.00918	Significativité
La rechute	273	0.0016	Significativité
Le délai avant rechute	123	0.00011	Significativité RR= 0.99 [0.9985-0.9995]

Tableau 33: Synthèse et significativité des variables évalués dans l'échantillon de patients ayant reçu un traitement intensif

4. Patients n'ayant pas eu de traitement intensif

a. Evaluation de la survie des patients n'ayant pas eu de traitement intensif

L'analyse porte sur les patients ayant bénéficié d'un traitement hypométhylant ou de soins de supports soit deux cent sept individus. La médiane de survie est de deux mois, la survie à cinq ans est d'environ un pour cent. La courbe de survie présentée en figure 20 montre le pronostic défavorable à court terme. La médiane de survie est de deux mois et la survie à cinq ans avoisinent un pour cent.

Courbe de survie des patients n'ayant pas eu d'induction

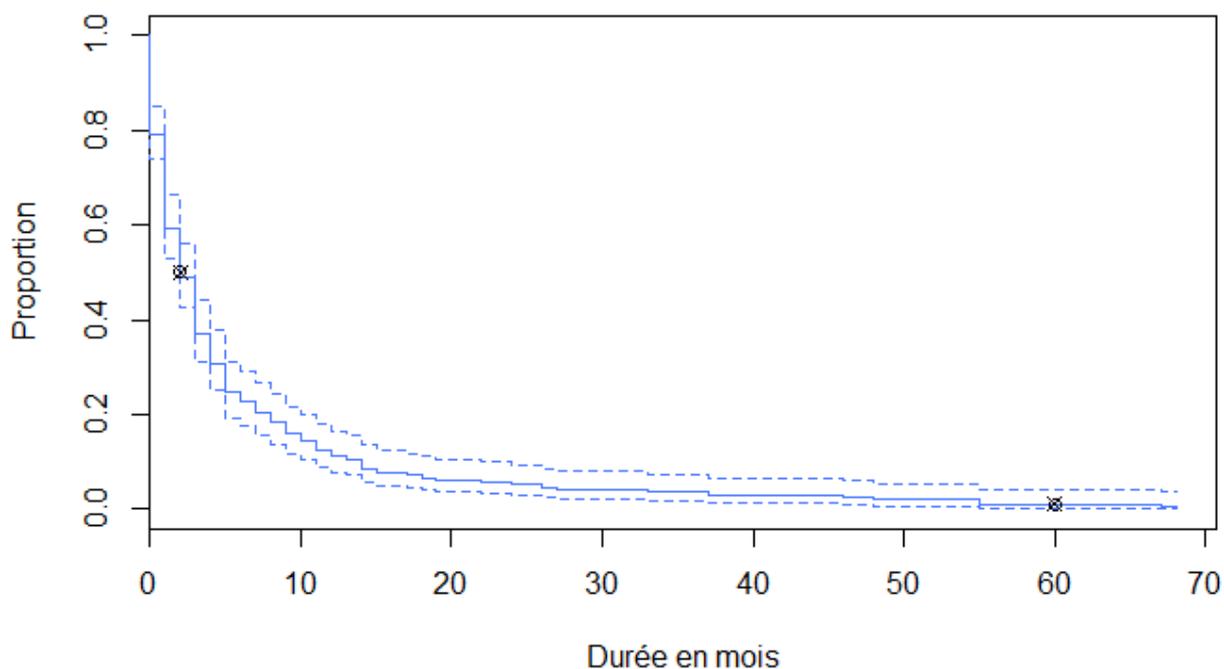


Figure 20: Courbe de survie des patients n'ayant pas bénéficié d'un traitement intensif, par la méthode de Kaplan-Meier

b. Comparaison avant et après l'année 2006

L'année 2006 correspond à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du Vidaza, un traitement hypométhylant. L'objectif ici est d'évaluer le bénéfice apporté par ce traitement. Cependant, l'effectif de patients est relativement faible (n=12). La courbe de

Courbe de survie avant et après 2006, chez les patients âgés

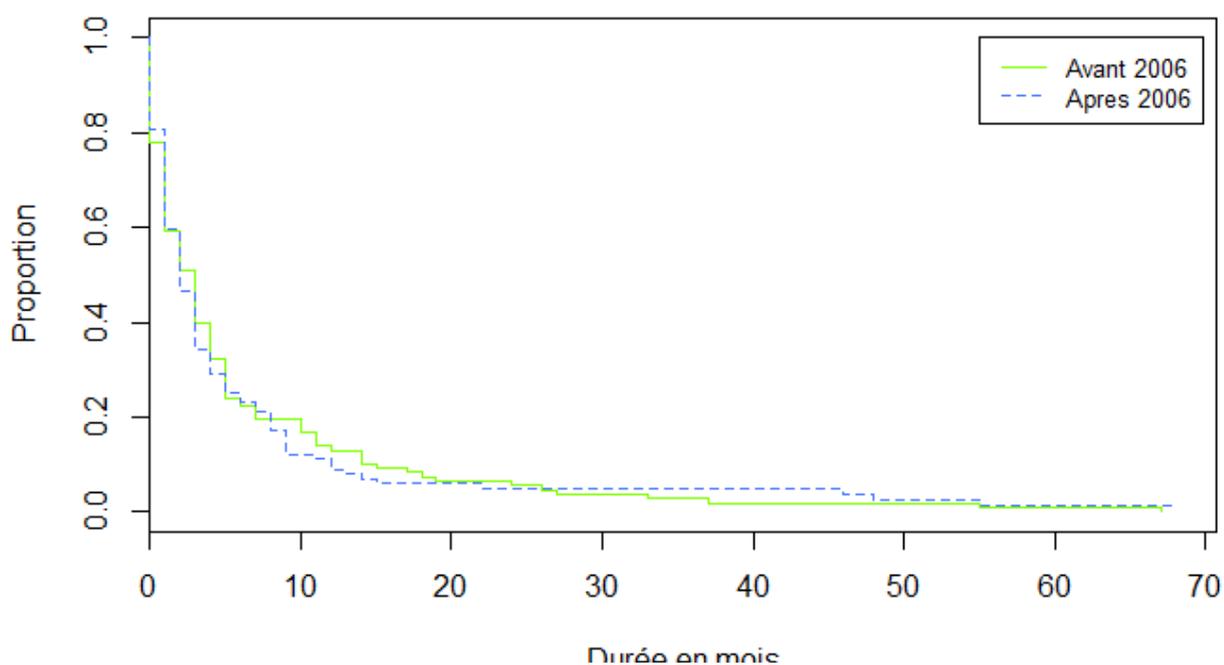


Figure 21: Courbe de survie avant et après 2006, par la méthode de Kaplan-Meier

survie présentée en figure 21 permet de visualiser deux courbes similaires et quasi-superposables.

Les survies à cinq ans sont identiques dans ces deux groupes. Les médianes de survie ne sont pas significativement différentes ($p=0.81$). Les données de survie extraites sont présentées au sein du tableau 34.

	Avant 2006	Après 2006
Effectifs	108	99
Médiane	3	2
Survie à cinq ans	1,2%	1,2 %

Tableau 34: Données de survie en fonction avant et après 2006

e. L'âge

Les patients n'ayant pas de traitement intensif sont des patients âgés, avec une médiane de 79 ans. Les données de survie sont présentées dans le tableau 35.

Traitement non-intensif	[18;65]]65;75[[75 ; +]
Effectifs	19	54	134
Médiane (mois)	3	1,9	2
Survie à cinq ans	10,1 %	0 %	0 %

Tableau 35: Données de survie des sujets ayant eu un traitement non-intensif selon l'âge

L'âge n'influence pas significativement la survie avec une Pvalue égale 0,6.

Les patients dont l'âge au diagnostic est compris entre 65 et 75 ans ont reçu deux types de traitement. Les données de survie sont présentées dans le tableau 36.

]65;75[Traitement intensif	Traitement non-intensif
Effectifs	62	54
Médiane (mois)	18,5	1,9
Survie à cinq ans	25,7 %	0 %

Tableau 36: Données de survie des sujets dont l'âge est compris entre 65 et 75 ans, selon le type de traitement

Le traitement intensif influence favorablement la médiane et la survie à cinq ans ($p<0.001$).

IV. Discussion

Le registre régional des hémopathies de Basse-Normandie recense huit cent vingt-sept cas de LAM entre 1996 et 2013, ce qui représente un nombre de cas important pour cette pathologie. Les dossiers médicaux étaient disponibles pour 481 individus, permettant le recueil de variables complémentaires.

L'analyse univariée a mis en évidence les facteurs pronostiques connus tels que: l'année au diagnostic, l'âge, le type de traitement, le pronostic ELN, le taux de LDH, la créatininémie et le PS. Contrairement aux données de la littérature, le caractère secondaire de la LAM n'apparaît pas comme un facteur pronostic significatif. Néanmoins, le nombre d'individus concerné est faible ($n=30$). La première analyse multivariée réalisée contient seulement cinquante-sept individus et met en évidence le caractère secondaire et le type de traitement. Les données manquantes au sein de notre échantillon, trop nombreuses, n'ont pas permis l'application de méthodologies d'imputations. L'analyse multivariée portant sur 462 patients permet d'identifier l'année et l'hyperleucocytose comme facteurs pronostiques.

On constate qu'un traitement intensif est un facteur pronostique d'après l'analyse univariée et multivariée. Le choix du type de traitement est en faveur d'un traitement intensif chez les patients âgés de moins de 65 ans. La décision thérapeutique est moins standardisée chez les patients âgés. On s'intéresse à la tranche d'âge 65 à 75 ans. Soixante-deux individus bénéficient d'un traitement intensif et cinquante-quatre d'un traitement hypométhylant ou de soins de supports. Les survies médianes sont respectivement de 18,5 et 2 mois.

L'objectif secondaire de notre étude est l'évaluation de la survie en fonction de l'année du diagnostic. Les résultats démontrent une association entre l'année au diagnostic et la survie ($p=0.0211$), traduisant les progrès réalisés. Néanmoins, il n'a pas été mis en évidence de relation de linéarité entre survie et année du diagnostic. La stratification met en évidence une survie significativement inférieure dans l'intervalle 2001-2005. Le recueil des données n'étant pas exhaustif, il est possible que les données collectées sur cet intervalle concernent plus de patients de mauvais pronostic qu'au sein des autres intervalles. Le recul disponible pour les patients diagnostiqués au début de la période d'observation et plus récemment est différent. Des explorations statistiques supplémentaires dont l'étude de la survie à deux ans pourraient se révéler plus adaptée.

Les données concernant l'incidence des LAM fournies par le réseau FRANCIM sont exprimées en incidence standardisée sur la population mondiale pour 100 000 personnes années. Ainsi, elles ne sont pas comparables aux incidences brutes calculées pour notre

population bas-normande. Si l'incidence semble augmenter au cours du temps, les tests statistiques n'ont pas permis de mettre en évidence une différence significative. L'extension de cette étude à la totalité de la population identifiée par le registre apporterait des données plus robustes car exhaustives et permettrait le calcul d'une incidence standardisée et ainsi une comparaison. On rencontre les mêmes obstacles concernant les données européennes. Ces données ont été collectées à partir des différents registres européens. On constate que l'Islande, l'Irlande, la Suède, l'Autriche, la Norvège, la Slovaquie et la Slovénie disposent d'un registre qualifié couvrant l'ensemble de leur population.

Le recueil des données n'a pas pu être effectué sur la totalité des cas pour diverses raisons. Les dossiers de patients pris en charge en dehors de l'agglomération Caennaise doivent être localisés puis mis à disposition par le médecin référent. Il s'agit de démarches longues soulevant des problématiques de coût et de temps pour les centres périphériques. Certains centres ont émis des réserves quant à leur participation par méconnaissance de la réglementation en vigueur. La législation permet la destruction des dossiers après un délai de dix ans suivant le décès du patient. Quarante dossiers médicaux ont ainsi été identifiés comme détruits. L'objectif de cette mesure est de limiter le coût associé à l'archivage des dossiers. Cependant, l'informatisation des dossiers médicaux n'est pas totale et la perte de données représente un obstacle à la réalisation d'étude rétrospective. A ce jour, trois cent neuf dossiers médicaux pourraient potentiellement enrichir notre base de données et assurer l'exhaustivité des observations. L'échantillon sur lequel a porté cette étude n'est pas représentatif en tout point à la population générale atteinte de LAM. De ce fait, l'extrapolation des données doit être effectuée avec vigilance. Les critères significativement différents sont le département, l'âge et l'année au diagnostic. La totalité de la population ayant reçu un traitement intensif est contenue dans notre échantillon puisque l'IHBN est le seul centre régional à disposer d'un secteur stérile indispensable à la réalisation de ce type de traitement.

L'ensemble des facteurs pronostiques connu de la littérature n'a pas été mis en évidence par l'analyse multivariée. Il s'agit de l'âge au diagnostic, du performans status, de l'hyperleucocytose et du pronostic ELN. Cela peut s'expliquer par la méthode de traitement des données manquantes consistant à supprimer tous les individus pour lesquels l'ensemble des données n'est pas disponibles.

La régression de Cox est un modèle de survie à risque proportionnel. Son utilisation suppose que la censure n'est pas informative et qu'il n'existe pas de déséquilibre des censures entre les groupes. Dans de rare cas, l'absence de données est due au mauvais

pronostic du patient. C'est le cas des patients décédés rapidement après le diagnostic sans que des mesures exploratoires n'aient été entreprises. Le modèle de survie suppose également une homogénéité dans la population étudiée, c'est-à-dire un risque instantané identique pour les individus. Nous avons admis cette hypothèse à défaut d'avoir connaissance des comorbidités propre aux patients, qui pourraient affecter leur survie indépendamment de la leucémie.

Les patients inclus dans notre analyse statistique ont été sélectionnés en fonction de la disponibilité des données. Il existe ainsi un biais de recrutement car les données les plus accessibles concernent les patients traités dans un centre hospitalier caennais. On observe également un biais de survie sélective du fait que ces individus sont plus jeunes et en meilleur état général. Ils sont transférés au CHU de Caen car un traitement intensif est envisageable. Ce biais de sélection sera contrôlé lors du recueil exhaustif des données du registre. Notre étude est peu concernée par le biais d'information ou de classement car la cohorte est constituée uniquement d'individus malades. Le recensement issu d'un registre qualifié permet de s'assurer de l'exhaustivité des cas. Les critères de diagnostic de la leucémie aigüe myéloïde sont clairement définis.

Les données fournies par le registre ont fait l'objet d'une seconde vérification. Cette double saisie des données est l'un des rares moyens d'assurer leur qualité. Les variables supplémentaires recueillies n'ont pas fait l'objet de cette double vérification. En revanche, les modalités de recueil de données ont été définies précisément en amont du recueil, l'objectif étant de standardiser le recueil et d'éviter tout biais.

L'apport des traitements hypométhylants n'a pu être quantifié dans notre étude au vu du faible effectif de patients. Depuis 2013, le nombre de prescriptions concernant les traitements hypométhylant est croissant. La décision thérapeutique n'est pas aisée faute de critères standardisés. Chez le sujet âgé, le clinicien doit choisir entre des soins de supports sans espoir de guérison (soins palliatifs) et un traitement de chimiothérapie; Ce dernier pouvant allonger la survie, permettant parfois l'obtention de rémission mais entraînant un risque de décès toxique d'autant plus grand que le malade est âgé et avec des comorbidités.

Après un recueil exhaustif des données, il serait intéressant d'élaborer un score prédictif créant ainsi un outil d'aide à la décision thérapeutique. Des auteurs se sont intéressés à ce type de score chez les plus de 70 ans (Kantarjian H et al. 2010).

V. Conclusion

L'analyse univariée met en évidence les facteurs pronostiques connus hormis le caractère secondaire de la LAM. Entre 1996 et 2013, les taux de survie se sont significativement améliorés ($p < 0.005$). Néanmoins, la médiane de survie observée reste faible, avoisinant les 5 ans en 2012. Le traitement intensif est le traitement de choix, y compris chez les sujets âgés.

VI. Bibliographie

- Arber A et al. «The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.» *Blood*, 2016.
- «Avis de la commission de la transparence.» *Haute Autorité de Santé*, 29 avril 2009: 5/11.
- Bennett JM et al. «Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group.» *Br J Haematol*, August 1976.
- Deschler B, et Lübbert M. «Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology.» *Cancer*, 2006.
- Draper GJ. «An overview of reports and current research concerning childhood leukaemia and cancer around nuclear installations in the UK.» *Sci Total Environ.*, December 1992.
- Estimation de la population au 1er janvier, par région, de 1975 à 2016.* 2016. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1893198> (accès le May 3, 2017).
- Farag S et al. «Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461.» *Blood*, 2006.
- Fröhling S et al. «Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B.» *Blood*, 2006.
- Granfeldt Østgård LS et al. «Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study.» *J Clin Oncol.*, November 2015.
- Jablon S et al. «Cancer in populations living near nuclear facilities. A survey of mortality nationwide and incidence in two states.".» *JAMA*, 1991.
- Juliusson G et al. «Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed.» *Blood*, 2012.
- Kantarjian H et al. «Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia.» *Blood*, 2010.

- Le Guyader-Peyrou S et al. «Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies.» *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2016.
- Libourel EJ et al. «Disseminated intravascular coagulation at diagnosis is a strong predictor for both arterial and venous thrombosis in newly diagnosed acute myeloid leukemia.» *Blood*, 2016.
- Maynadié M. «Expositions professionnelles responsables d'hémopathie maligne. Traité d'hématologie.» *Elsevier-Masson*, 2011.
- Mirрахimov A et al. «Tumor lysis syndrome: A clinical review.» *World J Crit Care Med*, 2015.
- National Cancer Institut*. 2017. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html> (accès le May 12, 2017).
- Preudhomme C et al. «Facteurs biologiques du pronostic des leucémies aiguës myéloïdes.» *Elsevier Masson*, 2004: Volume 1, numéro 1.
- Sant M et al. «Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project.» *Blood*, 2010.
- Van der Holt B et al. «Various distinctive cytogenetic abnormalities in patients with acute myeloid leukaemia aged 60 years and older express adverse prognostic value: results from a prospective clinical trial.» *Br J Haematology*, January 2007.
- Viel JF, Pobel D, et Carré A. «Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant: a sensitivity analysis.» *Stat Med.*, November 1995.
- World Health Organisation*. 2014. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/AML_AP L.pdf (accès le May 12, 2017).

VII. Table des illustrations

Figure 1: Pyramides des âges de la population Bas-Normande atteinte de LAM.....	22
Figure 2 : Courbe de survie de l'échantillon par la méthode de Kaplan-Meïer.....	27
Figure 3 : Courbe de survie de l'échantillon selon l'année au diagnostic, par la méthode de Kaplan-Meïer	28
Figure 4: Médiane de survie en fonction de l'année au diagnostic	29
Figure 5: courbe de survie de l'échantillon selon la classe de l'année au diagnostic, méthode de Kaplan-Meïer	29
Figure 6: Courbe de survie en fonction du caractère secondaire de la LAM, par la méthode de Kaplan-Meïer	31
Figure 7: Courbe de survie en fonction de la leucocytose au diagnostic par la méthode de Kaplan-Meïer	32
Figure 8: Courbe de survie en fonction du type de traitement au diagnostic, par la méthode de Kaplan-Meïer	33
Figure 9: Courbe de survie en fonction du pronostic ELN, par la méthode de Kaplan-Meïer	34
Figure 10: Courbe de survie en fonction du taux sanguin de LDH, par la méthode de Kaplan-Meïer.....	35
Figure 11: Courbe de survie en fonction de la créatininémie au diagnostic, par la méthode de Kaplan-Meïer	36
Figure 12: Courbe de survie en fonction de la classe d'âge au diagnostic, par la méthode de Kaplan-Meïer	37
Figure 13: Courbe de survie en fonction du performans status, par la méthode de Kaplan-Meïer.....	38
Figure 14: Courbe de survie des patients ayant bénéficié d'un traitement intensif, par la méthode de Kaplan-Meïer	41
Figure 15: Courbe de survie en fonction de la classe d'année au diagnostic, par la méthode de Kaplan-Meïer	42
Figure 16: Histogramme des taux d'inclusions par année	44
Figure 17: Courbe de survie en fonction de l'inclusion dans un essai clinique, par la méthode de Kaplan-Meïer	45
Figure 18: Courbe de survie en fonction de la rechute, par la méthode de Kaplan-Meïer ..	46
Figure 19: courbe de survie en fonction du délai avant rechute.....	47

Figure 20: Courbe de survie des patients n'ayant pas bénéficié d'un traitement intensif, par la méthode de Kaplan-Meier.....49

Figure 21: Courbe de survie avant et après 2006, par la méthode de Kaplan-Meier.....49

VIII. Table des tableaux

Tableau 1 : Taux d'incidence de la LAM en France et en Basse-Normandie.	23
Tableau 2 : Taux d'incidence standardisée monde en France et en Basse-Normandie	23
Tableau 3 : Comparaison des départements au diagnostic	24
Tableau 4 : Comparaison de la proportion homme/femme	24
Tableau 5: Comparaison de la distribution des âges	25
Tableau 6 : Comparaison de l'année au diagnostic	25
Tableau 7 : Comparaison de la distribution selon la classification OMS	25
Tableau 8: Comparaison de la distribution selon la classification FAB	26
Tableau 9: Comparaison des durées de survie moyenne.....	26
Tableau 10: Données de survie en fonction de classe d'année au diagnostic.....	30
Tableau 11: Caractéristiques des patients en fonction de la classe d'âge au diagnostic...	30
Tableau 12 : Données de survie en fonction du caractère secondaire de la LAM, par la méthode de Kaplan-Meïer	31
Tableau 13: Données de survie en fonction de la leucocytose au diagnostic	32
Tableau 14: Données de survie en fonction du type de traitement au diagnostic	33
Tableau 15: Données de survie des sujets âgés selon l'âge	33
Tableau 16: Données de survie en fonction du pronostic ELN au diagnostic	34
Tableau 17: Données de survie en fonction du taux de LDH au diagnostic.....	35
Tableau 18: Données de survie en fonction de la créatininémie au diagnostic.....	36
Tableau 19: Données de survie en fonction de la classe d'âge au diagnostic	37
Tableau 20: Données de survie en fonction du performans status au diagnostic.....	38
Tableau 21: Synthèse et significativité des facteurs pronostics évalués au sein de notre échantillon.....	39
Tableau 22: Résultats de l'analyse multivariée portant sur 57 individus	40
Tableau 23: Résultats de l'analyse multivariée portant sur 462 individus	40
Tableau 24: Comparaison des données de survie de l'échantillon et des patients ayant bénéficié d'un traitement intensif.....	41
Tableau 25: Données de survie en fonction de la classe d'année au diagnostic	42
Tableau 26: Caractéristiques des individus selon l'année du diagnostic	43
Tableau 27: Données de survie en fonction de l'âge au diagnostic	43
Tableau 28: Résultats de l'analyse par régression de Cox relatif au délai avant mise en traitement.....	44

Tableau 29: Taux d'inclusions dans un essai clinique en fonction de la classe d'âge au diagnostic.....	45
Tableau 30: Données de survie en fonction de l'inclusion dans un essai clinique	46
Tableau 31: Données de survie en fonction de l'apparition d'une rechute	47
Tableau 32: Données de survie selon le délai avant rechute.....	47
Tableau 33: Synthèse et significativité des variables évalués dans l'échantillon de patients ayant reçu un traitement intensif	48
Tableau 34: Données de survie en fonction avant et après 2006	50
Tableau 35: Données de survie des sujets ayant eu un traitement non-intensif selon l'âge	50
Tableau 36: Données de survie des sujets dont l'âge est compris entre 65 et 75 ans, selon le type de traitement	50

IX. Annexes

Annexe 1 : Listes des variables recueillies dans le cadre de cette étude

Type de LAM selon la classification OMS 2016	A partir du myélogramme et des données de cytogénétique au diagnostic.
Type de LAM selon la classification FAB	A partir du myélogramme.
Caractère secondaire	La connaissance d'un facteur de risque connue de la littérature et documentée.
Expositions	Type d'exposition qui confère le caractère secondaire
Présence d'une CIVD au diagnostic	Coagulation intra vasculaire disséminée
Score PS (ou OMS, ou ECOG) au diagnostic	A partir des compte-rendu sd'hospitalisations ou de consultations Renseigné par le médecin Extrapolé si la description de l'examen clinique est suffisante.
Poids au diagnostic	A partir des compte-rendus d'hospitalisations, de consultations, des dossiers infirmiers.
Taille	A partir du dossier médical.
IMC	Calculé selon la formule
J1 Traitement	Date d'administration du 1er traitement A partir des compte-rendus d'hospitalisations, de consultations, des dossiers infirmiers
Délai diagnostic traitement	Calculé entre le diagnostic et le 1er jour du traitement
Traitement en clair	C'est le nom de la substance reçue, qui permet la classification selon l'intensité du traitement. A partir des compte-rendus d'hospitalisations, de consultations, de réunions de concertation pluridisciplinaire

Type de traitement	Défini selon 3 classes : intensif, hypométhylant et soins de supports.
Essai Clinique	Inclusion du patient dans un essai clinique thérapeutique. Fiche d'inclusion, consentement signé.
Nom de l'essai	Nom courant/officiel de l'essai
Réponse au traitement	Définie en cinq classes : rémission complète, rémission partielle amélioration hématologique, stabilisation hématologique et progression
Nombre total de cures	Nombre total de cures de chimiothérapie que le patient reçoit pour son affection hématologique
Il existe une rémission complète n°1	
Date de la rémission complète n°1	Recueil de la date du myélogramme
Nombre de cure nécessaire à l'obtention de la rémission complète n°1	
Il existe une rechute	
Date de la rechute	Recueil de la date du myélogramme
Délai entre la rémission et la rechute	Calculé
Greffe Allo	Individus ayant eu une allogreffe
Date de l'allogreffe	
Le patient a-t-il été greffé en rémission ? Sinon, il a été greffé après avoir rechuté)	
Greffe Auto	Individus ayant eu une autogreffe
Date de l'autogreffe	
Décès	

Date de dernière nouvelle ou décès	C'est la date de dernière nouvelle pour l'individu. Si décès, il s'agit donc de la date de décès.
Caryotype normal oui non	
Formule caryotype	Formule ISCN
Classification ELN	Classification ELN (Pronostics selon données cytogénétiques)
Classification MRC	Classification MRC (Pronostics selon données cytogénétiques)
% de Blastes sanguins	% de blastes présents dans le sang au diagnostic
% de myéloblastes dans la moelle osseuse	% de myéloblastes présents dans la moelle osseuse au diagnostic
% de blastes dans la moelle osseuse	% de blastes présents dans la moelle osseuse au diagnostic
Valeur de la leucocytose au diagnostic	
Concentration sanguine en neutrophiles au diagnostic	
Concentration sanguine en lymphocytes au diagnostic	
Concentration sanguine en monocytes au diagnostic	
Hématocrite	
Hémoglobine	
Plaquettes	
Valeur de la créatinine dans le sang au diagnostic	Fait partie du bilan rénal avant chimiothérapie
Valeur de la LDH (Lactate DésHydrogénase) dans le sang au diagnostic	Fait partie du bilan hépatique avant chimiothérapie + Syndrome de lyse ?
FLT3	Présence d'une mutation sur le gène FLT3
NPM1	Présence d'une mutation sur le gène NPM1

CEBP alpha	Présence d'une mutation sur le gène CEBP alpha
EVL1	Présence d'une mutation sur le gène ELV1
WT1	Présence d'une mutation sur le gène WT1
WT1 au diagnostic	Taux de mutation du gène WT1 retrouvé sur l'échantillon au diagnostic

Annexe 2 : Effectifs des individus en fonction de l'année au diagnostic

		Population	Echantillon
Année du diagnostic	1995	1	0
	1996	18	8
	1997	40	17
	1998	51	26
	1999	50	29
	2000	34	20
	2001	55	27
	2002	40	23
	2003	48	30
	2004	47	30
	2005	54	30
	2006	58	26
	2007	41	20
	2008	45	25
	2009	61	41
	2010	52	39
	2011	58	42
	2012	73	47
	2013	1	1